

编者按 我国肿瘤发生率逐年攀升,每年新发肿瘤患者人数已居世界首位,中国恶性肿瘤的发生率和病死率在全球分别处于中等水平和高发水平。在我国,食管癌、胃癌和肝癌的发生率较高。肿瘤的治疗主要包括手术治疗、化学治疗、放射线治疗、靶向治疗、免疫治疗以及基因治疗等。本期“特别关注”栏目聚焦肿瘤治疗的相关研究进展,重点关注 m6A 甲基化修饰在乳腺癌中的研究进展、多发性骨髓瘤免疫治疗研究进展等内容,旨在分享相关的临床经验和研究进展,提高全民肿瘤防治意识,助力健康中国行动。

多发性骨髓瘤单克隆抗体疗法、 靶向 B 细胞成熟抗原疗法研究进展

李燕娟 张连生 李莉娟

摘要 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以骨髓中单克隆浆细胞恶性增殖为特征的血液系统疾病。尽管多种新型药物的应用使患者生存及预后有所改善,但很大程度上仍复发难治。单克隆抗体靶抗原、B 细胞成熟抗原均在骨髓瘤细胞上高表达,是理想的靶抗原,因此针对靶抗原的单克隆抗体疗法及靶向 B 细胞成熟抗原疗法在多发性骨髓瘤中显示出较好的临床疗效。现结合相关文献对上述两种疗法的研究进展进行综述。

关键词 多发性骨髓瘤 单克隆抗体疗法 靶向 B 细胞成熟抗原疗法

中图分类号 R738 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.002

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种血液系统恶性肿瘤,其特征是骨髓中克隆性浆细胞扩张,从而产生单克隆性免疫球蛋白(M 带),导致靶器官受损,包括贫血、肾损害、溶骨性病变和高钙血症^[1]。研究表明,CD38、信号淋巴细胞激活分子家族-7(recombinant signaling lymphocytic activation molecule family 7, SLAMF7)和 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)是 MM 治疗中最重要的靶点,因此针对上述靶点的单克隆抗体疗法(monoclonal antibody, MAb)、靶向 BCMA 疗法在复发难治性多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM)治疗中成为研究的热点内容,且在临床中显示出良好的治疗效果及安全性,本文对 MAb、靶

向 BCMA 疗法研究进展进行综述^[2]。

一、MAb 疗法

MAb 疗法通过与 MM 细胞表面相应靶抗原结合,诱发抗体依赖细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖的细胞吞噬(antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP)、补体依赖的细胞毒性(complement dependent cytotoxicity, CDC)和直接细胞杀伤作用达到杀伤肿瘤细胞的目的^[3]。此外,还可以通过调节骨髓微环境中的非细胞成分,中和细胞生长因子,抑制血管生成,从而增强宿主的抗肿瘤免疫反应。对于 RRMM 患者而言,MAb 疗法比常规化疗具有更好的耐受性。

1. CD38 单抗:CD38 是一种跨膜受体蛋白,参与信号转导,在大多数骨髓瘤细胞上均有表达^[2]。CD38 单抗通过阻断骨髓源性抑制细胞、调节性 B 细胞、调节 T 细胞发挥免疫调节作用^[4]。达雷妥尤单抗(daratumab, Dara)作为一种靶向 CD38 的全人 IgG1k 单抗,成为联合治疗的热门药物。基于两项 3 期临床试验(NCT02136134、NCT02076009)的数据,

基金项目:国家血液系统疾病临床医学研究中心委托课题(2021WWA01);甘肃省兰州市人才创新创业项目(2020-RC-48);兰州大学第二医院萃英科技创新项目(CY2017-ZD04, CY2019-MS14)

作者单位:730030 兰州大学第二临床医学院

通信作者:张连生,电子信箱:zhanglsh@lzu.edu.cn;李莉娟,电子信箱:doctorjuan@sina.com

在 RRMM 患者中,Dara、硼替佐米和地塞米松联合使用的无进展生存时间明显长于对照组硼替佐米和地塞米松单独使用,且 Dara 组的疾病进展或死亡风险比对照组低 61.4%^[5]。新一代伊莎妥昔单抗(isatuximab,Isa)在一项 2 期治疗 RRMM 患者的研究中,联合地塞米松后可明显提高生存率,而对安全性没有显著影响^[6]。另外一项基于 IKEMA3 期研究(NCT03275285)显示,将 Isa-地塞米松与卡非佐米(Isa-Kd)联合用于治疗 RRMM 患者,结果显示与给予卡非佐米-地塞米松(Kd)比较,加入 Isa 后可明显提高患者的无进展生存时间以及缓解深度^[7,8]。但是输液反应和上呼吸道感染是 Isa 最常见的不良反应,一种皮下使用的 Isa 制剂目前正在进行临床试验(NCT04045795)。其他针对 MM 研究的 CD38 单抗包括 TAK-573 和 Mezagitamab(TAK-079),开发的药物仍处于早期临床试验阶段,分别为 NCT03215030(Iv)和 NCT03984097(Sc)。

2. SLAMF7 单抗:SLAMF7 是信号淋巴细胞激活分子(signaling lymphocyte activation molecule,SLAM)家族的家族成员 7(F7),可在骨髓瘤细胞上高度表达^[9]。埃罗妥珠单抗(elotuzumab)是人源化的针对 SLAMF7 的 IgG1 的免疫刺激抗体,可直接增强 NK 细胞的活性和对骨髓瘤细胞的 ADCC 作用。2015 年,elotuzumab 被批准与来那度胺和地塞米松联合用于治疗 RRMM 患者^[10]。一项治疗 RRMM 患者的随机、3 期试验(eloquence-2)中,elotuzumab、来那度胺和地塞米松(ELd)作为实验组,将来那度胺和地塞米松(Ld)作为对照组,结果显示,加用 elotuzumab 后中位无进展生存时间为 19.4 个月,而对照组为 14.9 个月,治疗 4 年后,ELd 方案的中位总生存期为 48 个月,对照组为 40 个月,表明在 Ld 的治疗方案中加入 elotuzumab 可以明显提高既往接受过治疗的 RRMM 患者的无进展生存时间^[11,12]。然而在近年来一项研究中,包括新诊断和先前未经治疗的 MM 患者的研究中,在 Ld 的基础上加用 elotuzumab 并没有观察到显著的临床益处,这可能与 elotuzumab 可以改善既往至少接受过一次化疗的 MM 患者,而对于新发 MM 患者生存期无明显改善^[13]。除此之外,elotuzumab 也与其他药物联合治疗方案进行了临床研究,如免疫调节剂泊马度胺和硼替佐米^[14]。

3. 针对其他靶点的 Mab:针对 MM 其他有希望的靶抗原的抗体目前也正在临床中开发。tabalumab 是一种抗 B 细胞激活因子(B-cell activating factor of

the TNF family,BAFF)的 MAb,在 1 期剂量递增研究中,tabalumab 联合硼替佐米+地塞米松(Vd)在 RRMM 患者中进行了测试,结果显示联合用药耐受性良好,ORR 为 56%^[15]。然而,在一项 2 期研究中,tabalumab 剂量为 100 或 300mg 时,与对照组 Vd 比较并未能显示无进展生存时间有所改善^[16]。CD138 在 MM 细胞上过度表达,BT062 是一种与 CD138 结合的 ADC,超过 75% 的接受过大量治疗的患者病情稳定或更好,中位总生存期为 26.7 个月^[17]。

二、靶向 BCMA 疗法

BCMA 是肿瘤坏死因子家族的成员,是 BAFF 和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand,APRIL)的受体,这两种细胞因子在骨髓瘤细胞的存活和增殖中起关键作用^[18]。研究表明 BCMA 的过表达和激活与骨髓瘤的进展相关^[19]。因此,针对 BCMA 的免疫治疗,已知的包括嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy,CAR-T)疗法、抗体药物偶联物(antibody drug conjugates,ADC)和双特异性抗体(bispecific monoclonal antibody,BsAb)疗法,均在 RRMM 患者中取得了显著的临床疗效^[20]。

1. CAR-T 疗法:CAR-T 细胞疗法是将自身的 T 细胞在体外进行基因修饰后回输到患者体内进而杀死体内的肿瘤细胞。而以 BCMA 为靶点的 CAR-T 疗法优点在于具有结合 MAb 的靶点特异性和 T 细胞的细胞毒性的特点,可以不受人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)的限制^[21]。

(1) Ide-cel(bb2121,CRB-401):Ide-cel 是 FDA 和 EMA 批准的第一种以 BCMA 为靶点的自体 CAR-T 细胞,以 CD3 ζ 为 T 细胞激活结构域,4-1BB 为共刺激结构域的第 2 代 CAR^[22]。其在 RRMM 中表现出较好的疗效以及安全性。1 期(NCT02658929)研究数据表明,36 例 RRMM 患者中有 33 例患者的 ORR 为 85%,其中完全缓解率(complete remission,CR)为 36%,非常好的部分缓解率(very good partial remission,VGPR)为 27%,部分缓解率(PR)为 12%^[23]。后续的 2 期试验(NCT03361748;KarMAa-1)中纳入了 128 例既往至少接受过 3 种治疗方案失败(包括蛋白酶体抑制剂,IMiDs 和抗 CD38 单抗)的 RRMM 患者,结果显示 ORR 为 73%(94/128),1/3(42/128) 患者达到 CR 或更好缓解,中位无进展生存时间为 13.3 个月,其中 33 例患者微小残留疾病(minimal residual disease,MRD)呈阴性状态($<10^5$ 个有核细胞),但最常见的是血液学毒性作用和细胞因子释放综合

征^[22]。

(2) cilta - cel (LCAR - B38M): cilta - cel 是另一种第 2 代自体靶向 BCMA CAR, 是继 Ide - cel 之后第 2 种获批用于治疗 RRMM 患者的抗 BCMA CAR - T 细胞产品^[24,25]。近年来研究表明, 它在 RRMM 中诱导早期、深度和持久的反应, 具有可耐受的安全性^[26,27]。CARTITUDE - 1 1b/2 期研究中, 97 例 RRMM 患者接受了 cilta - cel 治疗, 结果显示, ORR 为 98%, 80% 的患者达到了严格的完全反应, 95% 的患者至少达到 VGPR^[28]。

(3) bb21217 (CRB - 402): bb21217 与 bb2121 使用相同的 CAR 分子, 但是制造过程中加入了磷酸三激酶 (phosphoinositide - 3 kinase, PI₃K) 抑制剂 bb007, 作用效果更持久、有效。1 期 CRB - 402 剂量递增研究中, 69 例 RRMM 患者 ORR 为 68%, 54% 的患者实现 VGPR 或更好疗效, 中位反应持续时间 (duration of response, DOR) 为 17 个月, 这可能与 bb21217 中记忆性 T 细胞的比例有关, 表明降低衰老 T 细胞的比例可增强疗效, 为治疗 RRMM 患者提供了全新的治疗方向^[29]。

(4) 其他: 尚在开发的 CAR - T 产品例如 KITE - 585 是一种全人抗 BCMA CAR - T 细胞免疫疗法的产物, 临床前研究表明, 它可以有效且特异性地靶向杀伤 MM 细胞^[30]。P - BCMA - 101 是一种在制造过程中未使用病毒载体, 而是基于转座子 piggy - BA 技术的完全人源化的抗 BCMA CAR - T 细胞产品, 具有结合亲和力更高、稳定性更好、免疫原性降低和生产成本更低的优点^[31]。NK 细胞具有介导快速抗肿瘤反应的能力, 可在 CAR - T 治疗中替代 T 细胞。也鉴于 CAR - NK 细胞不需要 T 细胞严格的自体 HLA 配型等不同的特性, 因此在临床并发症 CRS 和神经毒性方面更安全, 毒性较低。2019 年靶向 BCMA CAR - NK - 92 细胞已用于国内 20 例 RRMM 患者 (NCT03940833) 的治疗, 且一项研究表明, 共表达抗 BCMA - CAR 和趋化因子受体 CXCR4 的 NK 细胞可以有效地到达肿瘤部位并控制 MM 的进展^[32]。目前大多数被批准用于治疗 MM 的 MAbs 依赖 NK 细胞驱动的 ADCC 作用, 为 RRMM 联合治疗奠定了基础, 是未来研究的热点内容。

2. ADC 疗法: ADC 是一种在提高 MAbs 疗效的同时, 也可以避免肿瘤晚期患者免疫细胞功能缺陷的一种免疫疗法, 比传统抗肿瘤疗法更具有特异性, 毒性不良反应更低, 且选择性强, 治疗效力更大。

GSK2857916 是一种人源化 IgG1 抗 BCMA 单克隆抗体, 与微蛋白聚合抑制剂 MMAF 偶联, 通过 ADCC 和 ADCP 作用来促进表达 BCMA 的肿瘤细胞的细胞裂解^[33]。GSK2857916 于 2020 年 8 月获得 FDA 批准主要用于既往接受过蛋白酶体抑制剂、IMiDs、烷化剂以及 ASCT 后的 RRMM 患者。在 1 期试验中, 治疗结果显示 ORR 为 60%, 无进展生存时间为 7.9 个月, 随访 14 个月后, 中位无进展生存时间为 12 个月, DOR 为 14.3 个月^[34]。2 期 DREAMM - 2 试验 (NCT03525678) 中共纳入 196 例 RRMM 患者, 分为 2.5mg/kg ($n = 97$) 和 3.4mg/kg ($n = 99$) 两个剂量组。结果显示, 两组的 ORR 分别为 31% 和 34%, 无进展生存时间为 2.9 个月和 4.9 个月, 但是最严重的病变是角膜反应^[35]。尽管如此, 以上临床试验均表明 GSK2857916 具有良好的耐受性, 在接受过多种治疗方法的 RRMM 患者中表现出快速、深刻和持久的反应, 是一种有希望的治疗方法。其他尚在临床开发中的抗 BCMA ADC 包括 HDP - 101, 是一种与 RNA 聚合酶 II 抑制剂 Amanitin 偶联的抗 BCMA 抗体, 在 17p 缺失的患者中提供强大的抗肿瘤活性^[36]。另外 MG2241 在 1 期试验 (NCT02561962) 中显示, 经过大量预治疗的 40 例 RRMM 患者 ORR 可达到 23%^[37]。

3. BsAb 疗法: BsAb 是一种很有前景的免疫治疗形式, 与 MAbs 比较, BsAb 能够识别一种抗原的两个表位或两种抗原。AMG 420 已在 RRMM 患者中进行了研究, 1 期试验剂量增加研究 (NCT02514239) 中显示, 在 400μg/d 时 ORR 为 70%, 但是由于其半衰期短, AMG420 的给药受到持续输注的限制^[38]。而半衰期延长的 AMG 701, 在 1 期研究 (NCT03287908) 中显示既可以作为单药治疗, 也与 IMiDs 药物泊马度胺联合使用^[39]。PF - 3135 是一种人源化的双特异性免疫球蛋白单抗, 在 RRMM 患者第 1 阶段剂量递增研究中显示出耐受性良好, 且在接受治疗的前 5 例患者中没有观察到剂量限制性毒性或 CRS 事件发生。其他正在临床开发中的针对 BCMA 的双特异性抗体构建物包括 JNJ - 957、REGN5458 (人源化 BCMA × CD3 双特异性抗体构建物)。另外研究表明, NK 细胞释放颗粒酶和穿孔素, 同时也表达某些诱导凋亡的配体, 因此除靶向 T 细胞之外, 靶向 NK 细胞以及三特异性抗体也有望被开发, 成为未来 RRMM 患者的新型治疗策略以及研究热点^[40]。

综上所述, 新型免疫疗法为 MM 治疗带来革命性变化, 具有巨大的潜力, 一些正在应用的免疫治疗

方法,如 Mab、靶向 BCMA 疗法在治疗 RRMM 有效性及安全性方面已经显示出优势,目前正在研究的其他免疫疗法也拥有广阔的前景。尽管如此,在 RRMM 的治疗方面,依然充满未知与挑战,需要开展大量的临床试验去研究证明,如靶抗原的选择、减低免疫毒性、在不同情况下使用不同的方案等问题仍有待于继续探索,以期提高患者的生存时间和生活质量。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma[J]. JCI, 2020, 130(4): 1565 – 1575
- 2 Zanwar S, Nandakumar B, Kumar S. Immune – based therapies in the management of multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(8): 84
- 3 Soekojo CY, Ooi M, de Mel S, *et al.* Immunotherapy in Multiple myeloma[J]. Cells – Basel, 2020, 9(3): cells9030601
- 4 Abramson HN. Immunotherapy of multiple myeloma: promise and challenges[J]. Immunotherapy – UK, 2021, 10: 343 – 371
- 5 Palumbo A, Chanan – Khan A, Weisel K, *et al.* Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. NEJM, 2016, 375(8): 754 – 766
- 6 Dimopoulos M, Brinthen S, Anttila P, *et al.* Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2021, 137(9): 1154 – 1165
- 7 Martin T, Mikhael J, Hajek R, *et al.* Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma [J]. Blood Adv, 2022, 6(15): 4506 – 4515
- 8 Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, *et al.* Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design[J]. FUTURE ONCOL, 2020, 16(2): 4347 – 4358
- 9 Dragovich MA, Mor A. The SLAM family receptors: potential therapeutic targets for inflammatory and autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(7): 674 – 682
- 10 Markham A. Elotuzumab; first global approval[J]. Drugs, 2016, 76(3): 397 – 403
- 11 Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, *et al.* Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. NEJM, 2015, 373(7): 621 – 631
- 12 Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, *et al.* Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4 – year follow – up and analysis of relative progression – free survival from the randomized ELOQUENT – 2 trial [J]. Cancers, 2018, 124(20): 4032 – 4043
- 13 Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, *et al.* Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple myeloma (ELOQUENT – 1): an open – label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(6): 403 – 414

- 14 Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, *et al.* Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. NEJM, 2018, 379(19): 1811 – 1822
- 15 Iida S, Ogiya D, Abe Y, *et al.* Dose – escalation study of tabalumab with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with multiple myeloma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9): 1281 – 1289
- 16 Raje NS, Moreau P, Terpos E, *et al.* Phase 2 study of tabalumab, a human anti – B – cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma [J]. Brit J Haematol, 2017, 176(5): 783 – 795
- 17 Jagannath S, Heffner LT, Ailawadhi S, *et al.* Indatuximab ravtansine (BT062) monotherapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma [J]. CL Lymph Myelom Leuk, 2019, 19(6): 372 – 380
- 18 Pan J, Sun Y, Zhang N, *et al.* Characteristics of BAFF and APRIL factor expression in multiple myeloma and clinical significance [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 2657 – 2662
- 19 Ghermezi M, Li M, Vardanyan S, *et al.* Serum B – cell maturation antigen: a novel biomarker to predict outcomes for multiple myeloma patients[J]. Haematologica, 2017, 102(4): 785 – 795
- 20 Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA – targeted immunotherapy for multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 125
- 21 王珺, 刘爱春. 多发性骨髓瘤的免疫治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2263 – 2267
- 22 Munshi NC, Anderson LD, Shah N, *et al.* Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. NEJM, 2021, 384(8): 705 – 716
- 23 Raje N, Berdeja J, Lin Y, *et al.* Anti – BCMA CAR T – Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. NEJM, 2019, 380(18): 1726 – 1737
- 24 Manier S, Ingegnere T, Escure G, *et al.* Current state and next – generation CAR – T cells in multiple myeloma. [J]. Blood Rev, 2022, 54: 100929
- 25 Chekol AE, Yibeltal SM, Tadele AF, *et al.* Ciltacabtagene autoleu – cel: the second anti – BCMA CAR T – cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 991092
- 26 Martin T, KA, Yong K, *et al.* Comparative effectiveness of ciltacabtagene autoleu – cel in CARTITUDE – 1 versus physician’s choice of therapy in the flatiron health multiple myeloma cohort registry for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. EJHAEM, 2022, 3(1): 97 – 108
- 27 Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, *et al.* Ciltacabtagene autoleu – cel, an anti – B – cell maturation antigen chimeric antigen receptor t – cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE – 1 2 – year follow – up[J]. J Clin Oncol, 2022, 2022: JCO2200842
- 28 Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, *et al.* Ciltacabtagene autoleu – cel, a B – cell maturation antigen – directed chimeric antigen receptor T – cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE – 1): a phase 1b/2 open – label study [J]. Lancet, 2021, 398(10297): 314 – 324

(下转第 23 页)

- lincRNA – EPS acts as a transcriptional brake to restrain inflammation [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1672 – 1685
 - 21 Zhang H, Xue C, Wang Y, *et al.* Deep RNA sequencing uncovers a repertoire of human macrophage long intergenic noncoding RNAs modulated by macrophage activation and associated with cardiometabolic diseases [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e007431
 - 22 Cao J, Dong R, Jiang L, *et al.* LncRNA – MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 292 – 305
 - 23 Han X, Huang S, Xue P, *et al.* LncRNA PTPRE – AS1 modulates M2 macrophage activation and inflammatory diseases by epigenetic promotion of PTPRE [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(12): eaax9230
 - 24 Zemmour D, Pratama A, Loughhead SM, *et al.* Flicr, a long noncoding RNA, modulates Foxp3 expression and autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(17): E3472 – E3480
 - 25 Jiang R, Tang J, Chen Y, *et al.* The long noncoding RNA lnc – EGF-R stimulates T – regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15129
 - 26 Chen H, Fan Y, Jing H, *et al.* LncRNA Gm12840 mediates WISP1 to regulate ischemia – reperfusion – induced renal fibrosis by sponging miR – 677 – 5p [J]. *Epigenomics*, 2020, 12(24): 2205 – 2218
 - 27 Bijkerk R, Au YW, Stam W, *et al.* Long Non – coding RNAs rian and miat mediate myofibroblast formation in kidney fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 215
 - 28 Feng M, Tang PM, Huang XR, *et al.* TGF – beta Mediates Renal Fibrosis via the Smad3 – Erbb4 – IR Long Noncoding RNA Axis [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(1): 148 – 161
 - 29 Wang P, Luo ML, Song E, *et al.* Long noncoding RNA lnc – TSI inhibits renal fibrogenesis by negatively regulating the TGF – beta/Smad3 pathway [J]. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(462): eaat2039
 - 30 Dong X, Cao R, Li Q, *et al.* The long noncoding RNA – H19 mediates the progression of fibrosis from acute kidney injury to chronic kidney disease by regulating the miR – 196a/Wnt/beta – Catenin Signaling [J]. *Nephron*, 2022, 146(2): 209 – 219
 - 31 Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(3): 310 – 318
 - 32 Moonen L, D’Haese PC, Vervaeke BA. Epithelial cell cycle behaviour in the injured kidney [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2038
 - 33 Sato Y, Yanagita M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(6): F1501 – F1512
 - 34 Sharma R, Kinsey GR. Regulatory T cells in acute and chronic kidney diseases [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): F679 – F698
 - 35 Yu XY, Sun Q, Zhang YM, *et al.* TGF – beta/smard signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 860588
- (收稿日期: 2022 – 12 – 26)
(修回日期: 2022 – 12 – 30)
-
- (上接第 9 页)
- 29 Alsina M, Shah N, Raje NS, *et al.* Updated results from the phase I CRB – 402 study of anti – Bcma CAR – T cell therapy bb21217 in patients with relapsed and refractory multiple myeloma; correlation of expansion and duration of response with T cell phenotypes [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 25 – 26
 - 30 Cornell RF, Bishop MR, Kumar S, *et al.* A phase 1, multicenter study evaluating the safety and efficacy of KITE – 585, an autologous anti – BCMA CAR T – cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *AM J Cancer Res*, 2021, 11(6): 3285 – 3293
 - 31 Costello CL, Cohen AD, Patel KK, *et al.* Phase 1/2 Study of the safety and response of P – BCMA – 101 CAR – T cells in patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM) (PRIME) with novel therapeutic strategies [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 29 – 30
 - 32 Ng YY, Du Z, Zhang X, *et al.* CXCR4 and anti – BCMA CAR co – modified natural killer cells suppress multiple myeloma progression in a xenograft mouse model. [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(5): 475 – 483
 - 33 Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Targeting B – cell maturation antigen with GSK2857916 antibody – drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2018, 19(12): 1641 – 1653
 - 34 Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Antibody – drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma; an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study [J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(4): 37
 - 35 Lonial S, Lee HC, Badros A, *et al.* Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM – 2): a two – arm, randomised, open – label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncology*, 2020, 21(2): 207 – 221
 - 36 Kinneer K, Flynn M, Thomas SB, *et al.* Preclinical assessment of an antibody – PBD conjugate that targets BCMA on multiple myeloma and myeloma progenitor cells [J]. *Leukemia*, 2019, 33(3): 766 – 771
 - 37 Lee HC, Raje NS, Landgren O, *et al.* Phase 1 study of the anti – BCMA antibody – drug conjugate AMG 224 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 255 – 258
 - 38 Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al.* Anti – B – cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8): 775 – 783
 - 39 Cho SF, Lin L, Xing L, *et al.* The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide enhance the potency of AMG 701 in multiple myeloma preclinical models [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(17): 4195 – 4207
 - 40 Duell J, Lammers PE, Djuretic I, *et al.* Bispecific antibodies in the treatment of hematologic malignancies [J]. *Int J Clin Pharm Th*, 2019, 106(4): 781 – 791
- (收稿日期: 2022 – 11 – 05)
(修回日期: 2022 – 11 – 30)