

• 综 述 •

多发性骨髓瘤诊断及预后相关生物标志物的研究进展*

亓 涵¹综述, 尹 斌^{2△}审校

江南大学附属中心医院: 1. 检验科; 2. 临床医学研究中心, 江苏无锡 214002

摘 要: 多发性骨髓瘤(MM)是常见的血液系统恶性肿瘤, 目前仍无法治愈。MM 在其表现、遗传学及治疗的反应等方面存在很大的异质性, 虽然目前用于 MM 诊断和评估的一些传统标志物及药物的联合治疗方案已取得一定成效, 但该疾病的复发率和死亡率仍较高, 预后较差。因此, 探寻更灵敏、有效的诊断及预后生物标志物至关重要, 该文重点介绍了近年来报道和研究的新生物标志物, 有助于 MM 的早期诊断、预后分层及个体化治疗决策。

关键词: 多发性骨髓瘤; 生物标志物; 分子诊断; 预后标志

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.17.018 **中图法分类号:** R446

文章编号: 1673-4130(2025)17-2148-05 **文献标志码:** A

Research progress on biomarkers related to the diagnosis and prognosis of multiple myeloma*

QI Han¹, YIN Bin^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Clinical Medical Research Center, Jiangnan University Medical Center Hospital, Wuxi, Jiangsu 214002, China

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a common hematological malignancy that is currently incurable. MM exhibits significant heterogeneity in its manifestations, genetics, and response to treatment. Although some traditional biomarkers and drug combination therapies used for MM diagnosis and evaluation have achieved certain results, the recurrence and mortality rates of the disease are still high, and the prognosis is poor. Therefore, it is crucial to explore more sensitive and effective diagnostic and prognostic biomarkers. This article focuses on introducing new biomarkers reported and studied in recent years, which may facilitate early diagnosis, prognostic stratification, and personalized treatment decisions for MM.

Key words: multiple myeloma; biomarkers; molecular diagnosis; prognostic markers

多发性骨髓瘤(MM)是一种来源于浆细胞的血液恶性肿瘤, 其特征是骨髓中浆细胞的克隆性增殖, 导致骨髓抑制和多脏器损害。MM 通常起源于骨髓中异常浆细胞的前驱状态, 如意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)和冒烟型 MM(SMM)^[1]。近年来, 一些新型治疗方法如免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂联合的三药诱导方案、单克隆抗体、自体干细胞移植及嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法等显著改善了 MM 患者的生存期, 但 MM 目前仍无法治愈, 且复发率高、预后较差^[2-3]。在 MM 中, 生物标志物仍然是检测和监测的重要组成部分, 传统生物标志物在临床应用中存在一定的局限性, 例如, 血清 M 蛋白检测在某些非分泌型 MM 患者中灵敏度不足; 细胞遗传学异常虽然对预后分层具有重要意义, 但其检测技术复杂且成本较高。因此, 寻找更灵敏、有效的诊断或预后生物标志物对疾病的早期发现、病情评估及个性化治疗等多个方面都至关重要。本文重点综述了国内外

学者新近研究的潜在 MM 新型生物标志物, 如循环浆细胞(CPCs)、微小残留病灶(MRD)、间充质干细胞(MSCs)及一些新型免疫标志物等。

1 CPCs

CPCs 是存在于外周血中的克隆性浆细胞, 可能来源于骨髓或髓外部位, 其存在与肿瘤侵袭性密切相关^[4]。与细胞遗传学分析相比, CPCs 作为生物标志物在临床实践中的适用性更高。一项纳入 301 例初诊 MM 患者的研究表明, CPCs 水平较高的患者其血红蛋白水平显著降低($P < 0.05$), 乳酸脱氢酶(LDH)和 β_2 微球蛋白水平显著升高($P < 0.05$)。 β_2 微球蛋白、LDH 和血红蛋白目前已被确认为 MM 的肿瘤负荷生物标志物。此外, 治疗后 CPCs 的存在预示着较低的治疗反应率, 高达 80.0% 的患者仅达到部分缓解(PR)或更差的疗效。相比之下, 治疗后未检测到 CPCs 的患者中, 有 75.8% 的患者达到非常好的部分缓解(VGPR)。CPCs 的动态变化可能成为识别高危

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81873437)。

△ 通信作者, E-mail: yinbin3245@outlook.com。

MM 患者的有前景的生物标志物。P53 突变及其参与的染色体调控和细胞黏附途径可能是 CPCs 形成的潜在机制^[5]。另一项研究分析了 525 例初诊 MM 患者的骨髓和外周血样本,结果显示,在 89.1% (468/525) 的外周血样本中检测到了 CPCs。多变量分析表明,循环肿瘤细胞 (CTCs) $> 2 \times 10^{-4}$ 的初诊 MM 患者,其疾病进展风险增加了 2.2 倍^[6]。骨髓中的肿瘤细胞与 CTCs 在染色体臂水平的拷贝数变化上一致性高达 95.0% 以上,但在染色体易位方面的一致性较低 (39.0%)。当 CTCs 中存在骨髓肿瘤细胞时,除一个 t(4;14) 易位外,所有高风险基因异常均在 CTCs 中可被检测到。此外, $\geq 82.0\%$ 的存在于骨髓和外周血克隆中的突变也可在 CTCs 中被检测到^[7]。尽管骨髓穿刺检查仍然是大多数 MM 诊断及 MRD 检测的“金标准”,但多参数流式细胞术 (MFC) 检测 CPCs 是一种微创、便捷且更为可靠的方法,有助于疾病的风险分层和动态监测^[5]。总体而言, CPCs 在 MM 中展现出一定的临床应用潜力,但同时也暴露出一些局限性。比如,不同研究采用的检测方法和阈值标准存在较大差异,缺乏统一的检测标准和流程;由于 MM 细胞在表型和基因表达上存在显著异质性, CTCs 的克隆多样性使得检测方法无法全面捕获所有异常细胞,从而导致检测结果的偏差。未来的研究应致力于优化 CPCs 的检测方法,统一标准,探索其与其他生物标志物 [如游离 DNA (cfDNA)] 的联合应用,以提高其在 MM 精准诊疗中的实用性和可靠性。

2 MRD

近年来,随着新治疗药物的不断推出, MM 患者的生存率显著提高,且大多数患者能够达到完全缓解 (CR) 状态。然而,患者的复发率依然较高,这表明其体内可能仍存有少量骨髓瘤细胞群体,即 MRD^[8-9]。SAN-MIGUEL 等^[10] 通过第二代测序技术 (NGS) 研究了 MRD 阴性对接受达雷妥尤单抗治疗的非移植 MM 新发患者预后的影响,结果表明,与 MRD 阳性患者相比, MRD 阴性患者无进展生存期 (PFS) 显著改善 [$HR = 0.19 (95\% CI: 0.14 \sim 0.26), P < 0.0001$]。另一项研究则针对接受来那度胺维持治疗的 MM 患者,采用了 MFC 和等位基因特异性寡核苷酸实时定量聚合酶链反应 (ASO-RQ-PCR) 两种方法进行 MRD 检测,结果表明,在来那度胺维持治疗期间,达到 MRD 阴性状态的患者 PFS 和总生存期 (OS) 均显著改善。与 MRD 阳性患者相比,即便具有高危细胞遗传学特征的 MRD 阴性患者,其 PFS 依然显著延长。此外,尽管 ASO-RQ-PCR 在 MRD 检测中的灵敏度略高于 MFC,但由于克隆性有效检测的局限性及部分样本测序失败, ASO-RQ-PCR 仅适用于约 70% 的样本 (不包括骨髓浆细胞比例 $< 5\%$ 的样本)^[11]。

3 MSCs

3.1 MSCs 在肿瘤微环境中的作用 在 MM 中,

MSCs 作为骨髓微环境的重要组成部分,受到了广泛关注。已有研究表明,某些骨髓瘤特异性炎性 MSCs 在空间上与肿瘤细胞和免疫细胞共定位,并转录了参与肿瘤细胞存活和免疫调节相关的基因^[12]。MSCs 不仅作为骨髓微环境中的支持细胞,还通过多种机制与肿瘤细胞相互作用,在 MM 的发生和耐药过程中发挥着至关重要的作用^[13]。MSCs 衍生的细胞因子,如白细胞介素 (IL)-6、IL-10 和转化生长因子 (TGF)- β 等,通过影响免疫细胞功能、未成熟浆细胞的增殖与分化及浆细胞的分泌等途径,对 MM 的发生和发展产生重要作用^[14]。此外, MSCs 还参与 MM 患者中由可溶性因子或细胞黏附介导的耐药性机制^[15]。MSCs 产生的可溶性因子 IL-6、胰岛素样生长因子 (IGF)-1 与其质膜上的受体结合,诱导骨髓瘤细胞中的 PI3K/AKT、MAPK、JAK2/STAT3 和 NF- κ B 信号通路,导致相应的抗凋亡分子表达上调及发挥抑制抗增殖作用,从而保护 MM 细胞免受地塞米松诱导的凋亡^[16-17]。有研究发现, IL-6 的过表达还能够抵消肿瘤调节因子微小 RNA (miR)-197-3p 在硼佐替米耐药 MM 细胞中的抗肿瘤效应^[18]。另一项研究表明,与健康对照者相比, MM 患者中 MSCs 的组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 表达显著增加。抑制 HDAC3 的表达能够导致 IL-6 信号通路失调,并减弱细胞黏附介导的多柔比星耐药性^[19]。此外, MSCs 的趋化因子配体 12 (CXCL12) 过表达也能促进 MM 细胞的生存,并对治疗产生耐药^[20]。有研究发现, CXCL12 的 γ 亚型 (CXCL12 γ) 被硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HSPGs) 固定在骨髓基质细胞膜表面,增强肿瘤细胞与骨髓基质的黏附,这一机制在细胞黏附介导的耐药性 (CAM-DR) 中发挥重要作用^[21]。这些研究表明, MSCs 的一些生物标志物可能成为潜在的药物靶点,通过深入研究它们所涉及的信号通路,或能为 MM 靶向药物的治疗效果监测和提高提供新的研究方向。

3.2 MSCs 的表面生物标志物研究 有研究发现, MM 患者中 MSCs 的 IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)-1 α 的表达显著增加,而吡哆胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 的表达则明显下调。在 MM 细胞系培养物中分离的上清液作用下, MM 的 MSCs 中 MIP-1 α 表达进一步上调,而 IDO 的表达则进一步下调。此外,有研究还发现, MM 患者中 MSCs 的端粒长度与 IL-6 或 MIP-1 α 的表达呈正相关^[22]。CD73、CD90 和 CD105 是 MSCs 的常见表面标志物。有研究结果显示,与健康者相比, MM 患者的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞及外周血和骨髓中的单核细胞中, CD73 的表达显著升高。尤其是在外周血单核细胞中, CD73 水平比健康者高出 8 倍,表明 CD73 可能成为 MM 的潜在治疗靶点^[23]。此外,另一项研究表明, MM 患者中 MSCs 的 CXCL13 水平显著高于健康对照者,且该分子能够促进 MM 细胞系 U266 和 LP-1

的增殖和侵袭行为^[24]。

这些研究成果展示了 MSCs 及其表面生物标志物在 MM 研究中的关键作用,揭示了它们在肿瘤发展及潜在治疗中的重要性。MSCs 主要参与肿瘤细胞的发育、增殖、代谢和耐药性。因此,对这些生物标志物的深入研究可能为 MM 的早期诊断和治疗提供新的研究方向。

4 免疫表型标志物

MM 的免疫表型标志物研究正在迅速发展,涵盖了从传统标志物到新型标志物的广泛探索。传统的免疫表型标志物,如 CD38、CD138 和 CD56,依然是 MM 诊断的重要基础。近年来,越来越多的新型免疫表型标志物被发现,并逐步应用于 MM 的基础研究和临床实践。这些新型标志物包括黏附分子、基质蛋白多糖及新型细胞因子等,它们的发现不仅拓宽了对 MM 生物学的理解,也为临床诊断、预后评估和个性化治疗提供了新的工具。

4.1 脊髓灰质炎病毒受体(PVR) PVR(CD155)是一种重要的黏附分子,过表达的 PVR 可以影响恶性肿瘤细胞的增殖和迁移。同时它可作为免疫调节分子与表达在 NK 细胞、T 细胞等免疫细胞表面的免疫受体(如 DNAM-1、TIGIT、CD96 等)结合,并在肿瘤进展过程中发挥作用。其中,PVR 通过 DNAM-1 激活可增强 NK 细胞介导的对肿瘤细胞的细胞毒性,而 TIGIT 与 CD96 是重要的免疫抑制受体,PVR 与 TIGIT 及 CD96 的结合会抑制免疫细胞的效应功能^[25]。在白血病患者及一些实体瘤患者的 NK 细胞中可观察到 DNAM-1 的表达下调,这可能会使调节平衡转向抑制性受体 TIGIT 和 CD96,进一步导致 NK 细胞介导的细胞毒性降低^[26]。因此,高水平 PVR 与 TIGIT 的联合表达可能有助于形成免疫抑制环境,使肿瘤细胞能够逃脱免疫监视和清除。有研究表明,相较于 PVR 低表达患者,PVR 高表达患者的 OS 和 PFS 明显缩短。此外,在修订的国际分期系统(R-ISS)分期为Ⅲ期的 MM 患者中,PVR 水平显著高于Ⅰ期($P=0.004$)和Ⅱ期($P=0.001$)的 MM 患者,并且在存在骨损害($P=0.034$)和髓外浆细胞瘤($P=0.002$)的患者中,PVR 表达亦显著升高^[27]。这些结果表明,PVR 可能在 MM 的晚期疾病进展及转移中发挥重要作用,并且与 MM 的分期及不良预后相关,提示其作为潜在预后标志物的价值。

4.2 基质蛋白多糖 硫酸软骨素蛋白多糖(VCAN)是一种细胞外基质蛋白多糖,参与癌细胞的增殖信号传导、组织侵袭与转移及免疫逃逸等过程。在肺癌、卵巢癌和肝癌等恶性肿瘤中,VCAN 的主要分泌来源是肿瘤细胞本身或基质细胞;而在急性髓系白血病(AML)及 MM 患者的骨髓中,VCAN 主要来源于巨噬细胞^[28]。VCAN 通过与 Toll 样受体 2(TLR2)的结合,发挥促耐受作用,其蛋白水解产物 versikine 可

能通过 IRF8 介导作用,影响抗原呈递细胞和肿瘤细胞,从而促进免疫监视^[29]。有研究发现,MM 患者骨髓上清液和血清中 VCAN 的循环水平显著高于健康对照者,且 VCAN 水平与疾病严重程度呈正相关。此外,若干与 VCAN 相关的 miR(如 miR-143、miR-144、miR-199 和 miR-203)在 MM 患者骨髓和血液循环中的表达显著下调,这些 miR 的表达与 VCAN 呈负相关^[30]。这些结果表明,VCAN 及其相关分子在 MM 的发生和进展中发挥重要作用,且 VCAN 的检测可能成为新的生物标志物,为 MM 的诊断和治疗提供新的研究方向。

4.3 细胞因子 IL-5 通过结合由 α 和 β 两条多肽链组成的细胞表面受体来发挥生物学功能。一项孟德尔随机化分析表明,血浆中 IL-5 受体 α (IL5RA)水平的升高是导致遗传性 MM 风险的机制之一^[31]。有研究发现,IL-5 特异性 α 链即 IL5RA 可能参与细胞信号转导、免疫浸润、免疫检查点和 m6A 修饰等过程。IL5RA 还可能通过介导免疫原性细胞死亡(ICD)调控 MM 的进展。与健康对照者相比,IL5RA 在 SMM 和初诊 MM 患者中呈高表达,且 MM 患者 IL5RA 水平显著高于 SMM 患者。IL5RA 作为诊断标志物的鉴别能力也得到了验证,IL5RA 鉴别 MM 患者与健康对照者的曲线下面积(AUC)为 0.881(95%CI: 0.787~0.976),在进展型 SMM 的 AUC 为 0.833(95%CI: 0.644~1.000)^[32]。这些结果表明,IL5RA 不仅在 MM 的诊断中具有重要价值,还可能在耐药性和免疫治疗反应的预测中发挥关键作用,展示了其作为 MM 新型免疫表型标志物的巨大潜力。

5 端粒及端粒酶

端粒是染色体末端的保护性结构,由 DNA 重复序列和端粒结合蛋白构成,其长度和稳定性与细胞衰老及癌变密切相关。端粒酶在维持端粒长度方面起关键作用,其活性在多种癌症中往往异常升高^[33-35]。有研究表明,端粒酶活性与 MM 细胞的干性密切相关,提示端粒酶可能通过维持肿瘤干细胞特性促进 MM 的进展^[36]。此外,MM 患者中部分端粒相关基因的 mRNA 表达水平显著升高,包括端粒重复序列结合因子 2(TRF2)、端粒保护蛋白 1(POT1)、端粒重复序列结合因子 2 相互作用蛋白(RAP1)及人端粒酶逆转录酶(hTERT),与健康对照者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在细胞遗传学分析中,TRF2($P=0.0250$)和 hTERT($P=0.0002$)与病理特征存在显著相关性,而 RAP1($P=0.0200$)和 hTERT($P=0.0370$)则被确定为总生存期的独立预后指标^[35]。

端粒长度是细胞衰老和基因组稳定性的关键指标,与多种血液系统恶性肿瘤(如 MM、白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤)的发病风险增加相关^[34,37]。一项针对 251 例初诊 MM 患者与 226 例健康对照者

的研究中,研究者通过采用实时荧光定量聚合酶链反应检测外周血端粒长度,结果显示,MM 患者中端粒长度显著缩短($P<0.01$)。此外,根据 ISS,Ⅲ期 MM 患者的端粒长度明显短于 I~Ⅱ期患者,且疾病进展较快的患者端粒长度亦显著短于疾病进展较慢的患者^[38]。这些结果提示,端粒长度可能作为一种辅助性生物标志物,在 MM 的早期诊断和风险分层中发挥作用。

鉴于端粒酶在肿瘤细胞中的重要功能,近年来越来越多的研究开始探索通过抑制端粒酶活性来治疗 MM。端粒酶抑制剂可能通过干扰肿瘤细胞的端粒延长作用,导致其快速衰老或死亡,从而有效抑制肿瘤生长。有研究显示,端粒酶抑制剂(如 BIBR1532)在 MM 细胞系中能够抑制端粒酶活性,显著降低肿瘤细胞存活率,同时与多柔比星或硼佐替米联用时展现出协同抗肿瘤作用^[39]。尽管端粒酶抑制剂在体外实验中显示出较大潜力,其在临床上的应用仍处于初步探索阶段,亟须要更多的临床试验数据验证其安全性和疗效,为 MM 精准诊疗提供新的思路和策略。

6 小 结

MM 的分子诊断标志物研究在过去 10 年中取得了重要进展,从免疫表型标志物到基因组和蛋白质标志物的综合应用为精确诊断和个性化治疗提供了新的路径。这些研究不仅增加了大家对 MM 生物学的理解,也为未来的临床应用奠定了基础。通过对外周血 CTCs 的检测,可在适当减少对患者侵入性骨髓检查的情况下进行疾病监测。随着技术的进步和研究的深入,新型生物标志物将在 MM 的早期诊断、预后评估和治疗反应监测中发挥越来越重要的作用,并且在临床上将预测性生物标志物与免疫疗法相结合可为患者提供更个体化的治疗方案。然而,未来工作仍需集中在验证这些新型生物标志物的临床相关性及其在实际应用中的有效性上,以提高 MM 患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] LU Q, YANG D, LI H, et al. Multiple myeloma: signaling pathways and targeted therapy[J]. Mol Biomed, 2024, 5(1):25.
- [2] CHEN Q, ZHANG M, ZHENG S, et al. Therapeutic progress in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Ann Hematol, 2024, 103(6):1833-1841.
- [3] GUNES E G, GUNES M, YU J, et al. Targeting cancer stem cells in multiple myeloma[J]. Trends Cancer, 2024, 10(8):733-748.
- [4] LI Q, AI L, ZUO L, et al. Circulating plasma cells as a predictive biomarker in multiple myeloma: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Ann Med, 2024, 56(1):2338604.
- [5] XIA Y, SHEN N, ZHANG R, et al. High-risk multiple

myeloma predicted by circulating plasma cells and its genetic characteristics[J]. Front Oncol, 2023, 13:1083053.

- [6] KOSTOPOULOS I V, NTANASIS-STATHOPOULOS I, ROUSAKIS P, et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: prognostic and more[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3):708-710.
- [7] GARCÉS J J, BRETONES G, BURGOS L, et al. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma[J]. Leukemia, 2020, 34(11):3007-3018.
- [8] MEDINA-HERRERA A, SARASQUETE M E, JIMÉNEZ C, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: past, present, and future [J]. Cancers, 2023, 15(14):1351.
- [9] MUNSHI N C, AVET-LOISEAU H, RAWSTRON A C, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(1):28-35.
- [10] SAN-MIGUEL J, AVET-LOISEAU H, PAIVA B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE[J]. Blood, 2022, 139(4):492-501.
- [11] GAMBELLA M, OMEDÉ P, SPADA S, et al. Minimal residual disease by flow cytometry and allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with myeloma receiving lenalidomide maintenance: a pooled analysis[J]. Cancer, 2019, 125(5):750-760.
- [12] DE JONG M M E, KELLERMAYER Z, PAPA ZIAN N, et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape[J]. Nat Immunol, 2021, 22(6):769-780.
- [13] GIANNAKOULAS N, NTANASIS-STATHOPOULOS I, TERPOS E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignant plasma cells in multiple myeloma [J]. Intern J Mol Sci, 2021, 22(9):4462.
- [14] MUSOLINO C, ALLEGRA A, INNAO V, et al. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance; the role of cytokines in multiple myeloma[J]. Mediat Inflamm, 2017, 2017:1852517.
- [15] MAISO P, MOGOLLÓN P, OCIO E M, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells in multiple myeloma: their role as active contributors to myeloma progression [J]. Cancers, 2021, 13(11):2542.
- [16] HIDESHIMA T, ANDERSON K C. Signaling pathway mediating myeloma cell growth and survival[J]. Cancers, 2021, 13(2):216.
- [17] MITSIADES C S, MITSIADES N, POULAKI V, et al. Activation of NF-kappaB and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications[J]. Oncogene, 2002, 21(37):5673-5683.

[18] LIU Y, CHENG P, ZHAO W, et al. MiR-197-3p reduces bortezomib resistance in multiple myeloma by inhibiting IL-6 expression in a MEAF6-dependent manner[J]. *Leukemia Res*, 2022, 114:106785.

[19] HO M, CHEN T, LIU J, et al. Targeting histone deacetylase 3 (HDAC3) in the bone marrow microenvironment inhibits multiple myeloma proliferation by modulating exosomes and IL-6 trans-signaling[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1):196-209.

[20] SABOL H M, ASHBY C, ADHIKARI M, et al. A NOTCH3-CXCL12-driven myeloma-tumor niche signaling axis promotes chemoresistance in multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2024, 109(8):2606-2618.

[21] REN Z, LANTERMANS H, KUIL A, et al. The CXCL12gamma chemokine immobilized by heparan sulfate on stromal niche cells controls adhesion and mediates drug resistance in multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):11.

[22] LI S, JIANG Y, LI A, et al. Telomere length is positively associated with the expression of IL-6 and MIP-1α in bone marrow mesenchymal stem cells of multiple myeloma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):2497-2504.

[23] ZHOU L, LIU X, GUAN T, et al. CD73 dysregulates monocyte anti-tumor activity in multiple myeloma[J]. *Cancer Manag Res*, 2023, 15:729-738.

[24] ZHANG G, MIAO F, XU J, et al. Mesenchymal stem cells from bone marrow regulate invasion and drug resistance of multiple myeloma cells by secreting chemokine CXCL13[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2):209-217.

[25] PAOLINI R, MOLFETTA R. CD155 and its receptors as targets for cancer therapy[J]. *Intern J Mol Sci*, 2023, 24(16):12958.

[26] SANCHEZ-CORREA B, VALHONDO I, HASSOUNEH F, et al. DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE axis: novel immune checkpoints for natural killer cell-based cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2019, 11(6):877.

[27] LEE B H, KIM J H, KANG K W, et al. PVR (CD155) expression as a potential prognostic marker in multiple myeloma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):1099.

[28] PAPADAS A, ARAUZ G, CICALA A, et al. Versican and versican-matrikines in cancer progression, inflammation, and immunity[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(12):871-885.

[29] HOPE C, FOULCER S, JAGODINSKY J, et al. Immunoregulatory roles of versican proteolysis in the myeloma microenvironment[J]. *Blood*, 2016, 128(5):680-685.

[30] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, et al. Clinical significance of circulatory microRNA-203 in serum as novel potential diagnostic marker for multiple myeloma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6):1601-1611.

[31] WENT M, DURAN-LOZANO L, HALLDORSSON G H, et al. Deciphering the genetics and mechanisms of predisposition to multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):6644.

[32] XU C, GAO M, ZHANG J, et al. IL5RA as an immunogenic cell death-related predictor in progression and therapeutic response of multiple myeloma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):8528.

[33] DEBOY E A, TASSIA M G, SCHRATZ K E, et al. Familial clonal hematopoiesis in a long telomere syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(26):2422-2433.

[34] ZHUANG X, CHEN P, YANG R, et al. Mendelian randomization analysis reveals the combined effects of epigenetics and telomere biology in hematologic cancers[J]. *Clin Epigen*, 2024, 16(1):120.

[35] KALAL A A, SHETTY R A, MANJAPPA A B, et al. Prognostic significance of dysregulation of shelterin complex and its correlation with telomere length and cytogenetics in multiple myeloma[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2023, 21(1):50.

[36] NOUREEN N, WU S, LV Y, et al. Integrated analysis of telomerase enzymatic activity unravels an association with cancer stemness and proliferation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):139.

[37] GIACCHERINI M, CLAY-GILMOUR A I, LIOTTI R, et al. Genetically determined telomere length in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma risk and outcome[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1):200.

[38] DRATWA M, ŁACINA P, BUTRYM A, et al. Telomere length and hTERT genetic variants as potential prognostic markers in multiple myeloma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15792.

[39] ZHANG Y, YANG X, ZHOU H, et al. BIBR1532 inhibits proliferation and enhances apoptosis in multiple myeloma cells by reducing telomerase activity[J]. *PeerJ*, 2023, 11:16404.

(收稿日期:2024-10-12 修回日期:2025-04-28)