

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.011

## 多发性骨髓瘤微环境中免疫细胞的作用及其机制

### The role and mechanism of immune cells in the microenvironment of multiple myeloma

罗书林 综述; 杨斐斐, 徐燕丽 审阅(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院 血液内科, 江苏 南京 210000)

**[摘要]** 多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞的恶性增殖性疾病。在MM的发生发展过程中,骨髓微环境(BMME)的作用不容忽视。通过产生免疫抑制细胞、效应细胞功能失调和产生细胞因子和代谢物等抑制抗肿瘤免疫等方式,诱发免疫微环境逐渐失衡,最终导致肿瘤的发生与发展。因此,深入研究BMME可增强人们对MM的认识,对于MM的治疗亦有重要意义。基于近年来BMME的研究进展,笔者论述了抗MM免疫细胞和促MM免疫细胞的作用及其机制,探讨了MM免疫微环境对免疫治疗效果的影响,并展望了未来MM的免疫治疗方法,为探索新的MM的免疫治疗手段提供了方向。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;骨髓微环境;免疫细胞;免疫治疗

**[中图分类号]** R733.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)08-0720-06

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者骨髓中存在大量的单克隆浆细胞,并且同时分泌许多的单克隆免疫球蛋白或其片段,即M蛋白,从而引起全身的器官及组织损伤,典型的症状包括骨痛、贫血、肾功能损伤及高钙血症。近年来,MM的治疗取得了较大的进步,但是目前其仍是一种不可治愈的疾病。已有研究<sup>[1]</sup>表明,MM的发生发展与骨髓微环境(bone marrow microenvironment, BMME)息息相关。BMME组成复杂,包括细胞成分和非细胞成分等。细胞成分种类多样,如造血干/祖细胞、前体细胞、红细胞、成骨细胞、破骨细胞(osteoclast, OC)和各种免疫细胞;非细胞成分包括细胞外基质和可溶性因子等。通过释放可溶性因子、细胞与细胞间的直接接触及产生外泌体三种方式,发挥促进MM免疫或抑制MM免疫的功能<sup>[1]</sup>,调控MM发生与发展<sup>[2]</sup>。因此,探究BMME中免疫细胞的具体作用及其机制有利于加深人们对MM的认识,对于研究针对MM的新的治疗方法也有一定的指导作用。

#### 1 促MM免疫细胞的作用及机制

在BMME中,有多种促MM免疫的细胞成员,包括各种基质细胞,如间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)、骨髓内皮细胞(bone marrow endothelial cell, BMEC)、OC、肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)等,以及树突状细胞(DC)、巨噬细胞(M $\phi$ )、辅助T(Th)细胞、调节性T(Treg)细胞等免疫细胞,通过各自的途径促进MM的发生与发展。这些细胞既可以分泌外泌体和多种细胞因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6和IL-10等,也可以通过直接与MM细胞接触,介导各种信号

转导通路激活,调控MM细胞聚集、增殖存活、血管生成、耐药等方式,最终影响MM的发生与发展。其中,分泌细胞因子,尤其是IL-6,是主要的调控方式。

##### 1.1 MSC

MSC是一种多能干细胞,能够分化为骨细胞、软骨细胞等<sup>[3]</sup>。MSC在MM发生过程中扮演着极为重要的角色,通过与MM细胞多种机制的相互作用,促进MM进展<sup>[1]</sup>。例如,在MM细胞的刺激后,MSC可分泌大量的细胞因子和生长因子,进一步促进浆细胞的聚集。MSC分泌多种趋化因子以及整合素,前者可使浆细胞在骨髓中聚集,而后者则可以促进浆细胞与MSC的黏附。MSC产生多种生长因子(如VEGF、IL-6等),IL-6通过PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B介导端粒酶活性上调,促使MM细胞增殖并抑制其凋亡<sup>[2]</sup>,且IL-6也会促使MM细胞分泌VEGF,这些途径均能进一步促进浆细胞的生存,从而促使MM的发生与发展<sup>[3-5]</sup>。MM细胞分泌DKK1(Dickkopf1)因子作用于MSC,使其不能分化为成骨细胞,引起MSC积累,导致MM进一步发展<sup>[6]</sup>。MSC还能够通过分泌CD63+/CD81<sup>+</sup>的外泌体,再由MM细胞以直接融合或胞吞的方式,将外泌体内的活性分子吸收入细胞内,导致肿瘤抑制因子miR-15a表达下调,促进MM的发展<sup>[5]</sup>。此外,MSC对MM的化疗耐药也有明显的促进作用。通过细胞接触的方式,增加MM细胞Bcl-2的表达,从而增强了MM细胞对硼替佐米的耐药;此

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82000160);南京市卫生科技发展项目(No. YKK21138)

**[作者简介]** 罗书林(1998—),男,硕士生,主要从事血液肿瘤基础和临床研究, E-mail: luoshulin11@163.com

**[通信作者]** 杨斐斐, E-mail: lydia9017@sina.com; 徐燕丽, E-mail: njfh803@aliyun.com

外,通过增强核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性,可增强MM细胞对硼替佐米的耐药性<sup>[6]</sup>。还有研究<sup>[7]</sup>发现,MSDC过表达转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )且与预后呈负相关,促进MM细胞增殖与耐药。

### 1.2 OC

正常情况下,OC的形成受到成骨细胞与髓源性抑制细胞(myeloid suppressor cell,MDSC)的调控,前者可产生NF- $\kappa$ B配体受体激活剂——NF- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand,RANKL),而后者则可以分泌骨保护素来调控OC的形成<sup>[8]</sup>。通过与OC表面的受体RANK结合,RANKL可增强其活性,从而加重骨破坏。而MM细胞通过上调RANKL的表达和抑制MDSC分泌骨保护素,使骨破坏加强,进而促进MM的发展<sup>[9]</sup>。OC还能够分泌促血管生成因子骨桥蛋白,不仅协同VEGF促进血管生成,还促进MM细胞增殖<sup>[9]</sup>。OC也可以产生IL-6等多种促进MM细胞增殖的细胞因子,因此,OC与MM细胞间形成一个正反馈循环<sup>[10]</sup>。

### 1.3 BMSC

MM细胞可作用于BMSC,促使其产生IL-6、VEGF和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)。IL-6的作用在前文已叙述,而VEGF与IGF-1也都能促进MM发生与发展<sup>[11]</sup>。此外,在MM患者骨髓中,BMSC会表达淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1,LFA-1)和迟现抗原-4(late antigen-4,VLA-4),分别与MM细胞表面的细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)相结合后介导MM细胞的增殖及抗凋亡<sup>[5]</sup>。

### 1.4 BMEC

BMEC促MM的作用主要体现在其促进血管生成方面。目前已有研究结果<sup>[8,12]</sup>发现,在MM中,BMEC上调血管生长因子及其受体(VEGF/R)表达水平,且其通过与MM细胞的黏附,使促血管生成因子水平升高而促进血管生成,进一步促进MM的发展;此外,BMEC也可以通过分泌VEGF、IL-6等生长因子促进MM细胞的增殖。

### 1.5 CAF

BMME中存在部分CAF,对促进MM的发展也有积极作用。因其也可以分泌生长因子及趋化因子,促进MM细胞增殖及血管生成等。而MM与其相互作用也会促进CAF的增殖,进而进一步促进MM的发展<sup>[9]</sup>。

### 1.6 MDSC

目前已有研究结果<sup>[13]</sup>表明,肿瘤患者的MDSC的

水平与生存期呈负相关。MDSC由一群未成熟的骨髓细胞组成,包括单核细胞MDSC、粒细胞MDSC和少部分的MSC(占比不到5%)。在生理条件下,MDSC可分化为M $\phi$ 、DC和粒细胞<sup>[14-15]</sup>;在病理条件下,由于分化受到抑制,从而使骨髓及外周血中均会产生大量的MDSC,并且其能促进肿瘤血管生成与转移<sup>[16]</sup>。MDSC通过抑制各种免疫细胞的功能促进MM的发展。研究发现,MDSC通过与TGF- $\beta$ 1结合,引起NK细胞的功能丧失,从而诱导MM的进展<sup>[13]</sup>;通过消耗精氨酸,产生大量的一氧化氮(NO)以及活性氧(ROS),并抑制T细胞受体亚硝化,使T细胞所介导的免疫反应抑制<sup>[13,16]</sup>;还能通过诱导Treg细胞的产生而减少T细胞的产生<sup>[17]</sup>。此外,MDSC促进OC的分化,从而引起MM患者的进一步骨质破坏<sup>[18]</sup>。

### 1.7 DC

BMME中的DC与MM患者的预后不良相关。传统DC(conventional DC,cDC)来源于骨髓中的CD34<sup>+</sup>干细胞,按照表型不同,又分为cDC1、cDC2和cDC3三个亚型<sup>[19]</sup>。在BMME中,IL-10、TGF- $\beta$ 和IL-6等细胞因子导致DC成熟障碍,失去了抗原提呈的能力,从而使T细胞活化也受损<sup>[20]</sup>。骨髓中的髓系DC(myeloid DC,mDC)产生IL-6促进恶性浆细胞的存活,促进MM的发生与发展<sup>[21-22]</sup>;同时,MDC表达的CD80/CD86受体蛋白与MM细胞表面表达的配体CD28结合后,保护了MM细胞免受CD8<sup>+</sup>T细胞的杀伤,也会促进MM细胞的发生与发展<sup>[17-18]</sup>。

浆细胞样DC(plasmacytoid DC,pDC)通过接触依赖的方式促进MM生长,促进MM细胞的增殖并增加其耐药性。同样,其也可以通过释放I型INF及IL-6来促进MM的发生与发展<sup>[23]</sup>。同时,pDC还可分泌IL-3促进骨溶解及pDC和MM细胞的增殖<sup>[17]</sup>。

此外,DC还可以通过分泌细胞因子,诱导Treg细胞和Th17细胞的形成,而二者分泌的IL-7均具有促MM的作用<sup>[24-25]</sup>。

### 1.8 M $\phi$

目前已有研究结果<sup>[24,26]</sup>表明,与正常人相比,MM患者BMME中明显的M $\phi$ 的浸润,且其数量与患者预后呈负相关。根据M $\phi$ 的活化状态、激活的细胞因子及表面标志物表达的不同,将M $\phi$ 分为M1和M2两种表型。研究<sup>[27]</sup>发现,在MM患者骨髓内M2型M $\phi$ 明显增多,且在初发和复发的MM患者骨髓内,CD163<sup>+</sup>M2型M $\phi$ 计数与患者总生存期负相关。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage,TAM)可以由MDSC分化而来,也可以在MM细胞分泌的CCL2和MIP-1a诱导下,由外周的单核细胞分

化而来<sup>[28-29]</sup>。在MM微环境中,TAM扮演着相当重要的角色。首先,TAM通过分泌IL-10和TGF- $\beta$ 等免疫抑制性细胞因子,并结合在一起降低T细胞功能,还可通过减少IFN- $\gamma$ 分泌而使T细胞增殖和活化减少,导致免疫抑制<sup>[30]</sup>。其次,通过分泌促血管生长因子,可促使MM血管生成。除了促进MM生长与血管生成外,TAM还可以促进MM细胞对化疗药物的耐受性,通过接触或是非接触的方式与MM细胞相互作用,使MM细胞对药物诱导的凋亡无反应<sup>[30]</sup>。

### 1.9 Th细胞

研究<sup>[17]</sup>发现,MM患者外周血中的Th17细胞较正常人明显升高,而其所分泌的IL-17抑制T细胞的功能,减少对MM细胞的杀伤,从而导致免疫抑制,促进MM的进展。此外,Th17细胞分泌IL-17,上调人RANKL的表达水平并通过直接刺激激活OC,导致进一步的骨溶解<sup>[31]</sup>。

### 1.10 Treg细胞

目前已有研究结果<sup>[17,32]</sup>表明,Treg细胞的数量与MM患者的预后呈负相关,促进MM进展并缩短生存期。Treg细胞属于CD4<sup>+</sup>T细胞,在机体内发挥免疫抑制作用,如在发生炎症时可以迁移至炎症组织处,抑制CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞等,维持机体稳态,并且也可以抑制体内针对自身抗体所发生的免疫反应,因而预防自身免疫性疾病的发生<sup>[33-34]</sup>。在MM微环境中,Treg细胞通过与效应T细胞和抗原提呈细胞(APC)的直接接触途径,直接抑制其活化和功能发挥;此外,Treg细胞释放多种细胞因子(如IL-10和TGF- $\beta$ ),间接抑制效应T细胞和APC的功能<sup>[32]</sup>。

## 2 抗MM免疫细胞的作用及机制

抗MM免疫细胞主要包括NK细胞、NKT细胞和T细胞等。这些细胞通过产生IFN- $\gamma$ 等细胞因子间接调控或是受体-配体结合直接调控的方式,调控MM细胞生长存活、血管生成、耐药等方式,发挥抗MM的作用,其中,以产生细胞因子(如IFN- $\gamma$ )为主要方式,抑制MM的生长。

### 2.1 NK细胞

正常情况下,NK细胞主要在骨髓中发育成熟,CD56<sup>+</sup>NK细胞可产生大量IFN- $\gamma$ ,而CD56<sup>-</sup>NK细胞虽不具备上述能力,但其拥有较强的细胞杀伤能力。通过NK细胞表面的死亡受体配体(如Fas配体、TNF配体等)与靶细胞表面的死亡受体(如TNF超家族受体)结合、脱颗粒(如穿孔素和颗粒酶)等,或者与单抗-CD16结合[通常是IgG单抗的Fc片段与靶细胞的Fc $\gamma$ 受体III(CD16)结合,而另一端的Fab片段与靶表面抗原结合,形成NK细胞-单抗-靶细胞的结合,随后

参与细胞毒性反应等方式,NK细胞即可诱导靶细胞的凋亡<sup>[35-36]</sup>。目前已有研究<sup>[37]</sup>发现,在MM患者的外周血中NK细胞的数量及活性均下降。在MM的早期,由于抑制NK细胞活性配体表达降低,以及促进NK细胞活性的因子,如MHC I多肽相关序列A(MIC A和MIC B)的表达升高,刺激NK细胞的活化,从而发挥抗肿瘤作用。但在MM中晚期,由于自然杀伤基团2D配体(natural killer group 2D ligand, NKG2DL)等表达下降,NK细胞活性逐渐减低,且NK细胞还会表达过量的PD-1与MM细胞表面的PD-L1结合,导致NK细胞的活性被抑制。此外,IL-6及IL-10等细胞因子通过抑制TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的产生,还会导致NK细胞的活性下降及功能抑制<sup>[37-38]</sup>。

### 2.2 NKT细胞

NKT细胞是一种同时表达NK细胞和T细胞标志物的细胞,目前根据其表达的差异,又将其细分为3个亚群:I、II和III型,其中以I型最重要。I型NKT细胞表达CD1d,具有抗肿瘤作用,能够增强IFN- $\gamma$ 所介导的信号通路,如抗血管生成和NK细胞的激活<sup>[39]</sup>。研究结果<sup>[29]</sup>证实,NKT细胞的缺乏与MM的复发有关。

### 2.3 T细胞

MM的进展与T细胞功能的衰竭密不可分。衰老是导致MM中T细胞功能逐渐丧失的主要原因,早期的功能衰竭表现为T细胞产生炎症因子及其进行更新的能力下降,目前已有研究<sup>[38]</sup>发现,MM中的CD8<sup>+</sup>和CD57<sup>+</sup>T细胞会表达PD-1等标志物(这些标志物通常情况下与功能衰竭相关),而在MM中晚期,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞IFN- $\gamma$ 分泌水平明显降低,而IFN- $\gamma$ 是一种可以对MM细胞产生直接抑制的细胞因子。目前已有研究结果<sup>[8]</sup>表明,若IFN- $\gamma$ 缺失,则MM患者的病死率明显升高。此外,在MM细胞表面会大量表达PD-L1,与T细胞表面的PD-1结合后,通过分泌细胞因子等方式,抑制T细胞的功能,使MM细胞免受其伤害。

## 3 MM免疫微环境对免疫治疗效果的影响

### 3.1 靶向缺氧微环境治疗

在实体肿瘤中,由于快速的细胞分裂及血管形成,形成缺氧的环境,从而促进肿瘤发生发展。MM微环境也呈缺氧状态,引起MM细胞表型改变,影响其疗效<sup>[40-41]</sup>。因此,靶向缺氧微环境的治疗或许能使MM的预后更好。

### 3.2 CAR-T细胞治疗

T细胞经过体外基因改造后,表达一种特殊的新型受体,此即为CAR-T细胞,在治疗复发及难治性B

细胞白血病和淋巴瘤(用标准的诱导缓解方案治疗2个疗程未达部分缓解者;首次缓解后6个月内复发者,又称早期复发;首次缓解后6个月后复发,但用原诱导缓解方案再次治疗失败者;多次复发者时),CAR-T细胞疗效显著。目前已发现的靶点包括CD19、CD38、B细胞成熟抗原(BCMA)、GPCR5D、CS1(SLAMF7)、Kappa轻链和NKG2DL等。靶向CD19、BCMA的CAR-T细胞治疗在临床上已经较为广泛的应用,且取得了较好的疗效,但仍有治疗时易出现原发耐药以及复发的缺陷。为了克服上述缺陷,目前已研究出针对BCMA和CD38双靶点的人源化双特异性BM38 CAR-T细胞,且证明其对难治及复发性MM患者来讲,是安全和有效的<sup>[42-43]</sup>。

### 3.3 CAR-NK细胞治疗

与CAR-T细胞治疗类似,CAR-NK细胞治疗MM是目前的一种新兴技术,其靶点主要为CD138这种穿膜蛋白,CD38和自然杀伤基因2D(NKG2D)等也可以成为其靶点<sup>[44]</sup>。具体机制是,通过用嵌合抗CD138基因转染NK-92MI细胞,增加IFN- $\gamma$ 产生、颗粒酶B分泌和CD107a表达,从而增强CAR-NK细胞对MM细胞的细胞毒活性。与CAR-T细胞相比,CAR-NK细胞的优点是易于分离、不易产生神经毒性和移植物抗宿主反应(GVHD),但也有费用高、细胞增殖能力和持久性相对较弱、转染与基因工程难度较大等缺点<sup>[37,45]</sup>。

### 3.4 靶向TAM治疗

TAM在MM发生与发展过程中起重要作用,且与MM预后呈负相关。目前针对TAM的治疗策略主要包括以下几个方面:减少TAM数目、重新编程TAM、抑制CD47/SIRP $\alpha$ 检查点、克服免疫抑制和逆转耐药性。这里主要介绍前两种。(1)减少TAM数目,即目前可以通过药物直接靶向杀死BMME中的TAM,也可以通过减少其补充来完成。由于BMME中的TAM主要来源于外周单核细胞的分化,这一过程涉及肿瘤微环境中的MM细胞和基质细胞分泌细胞因子、趋化因子以及生长因子等募集单核细胞并诱导分化为TAM。目前已有研究<sup>[30]</sup>发现,骨髓招募单核细胞主要通过CXCL12-CXCR4通路,因此只要阻断此信号转导通路,即可抑制这一过程。(2)重新编程TAM,即改变M $\phi$ 的极化类型。在肿瘤微环境中,由于细胞分泌细胞因子(如IL-10),M $\phi$ 极化为M2型,这是一种免疫抑制的表型,通过使用IL-10受体阻断剂等,能够抑制M $\phi$ 向M2型极化,促使其极化为M1型,从而抑制M $\phi$ 的促肿瘤作用<sup>[9,46]</sup>。

## 4 结 语

BMME是一个复杂的环境,含有多种细胞与非

细胞成分,在MM的发生与发展中发挥着不可忽视的作用,多种促MM免疫细胞的增殖以及抗MM免疫细胞的抑制,在该过程中发挥了关键作用。虽然MM目前仍是一种不可治愈的疾病,但多种免疫调控机制的发现为治疗MM提供了更多新的思路:例如相比于现在研究较热的CAR-T细胞治疗方法等,CAR-NK细胞治疗或许是一种更为有效治疗手段,且还具有毒性小、更少的免疫并发症等优点;其他治疗手段如抗肿瘤疫苗、靶向TAM等也是可采取手段,但目前相关研究较少。目前,人们对于BMME的了解仍是较少的,仍有许多细胞及非细胞成分的作用及其机制尚未发掘,应加深对BMME的认识,同时这也为MM的治疗带来契机。随着对BMME的进一步研究,相信能够研发出更多治疗MM的手段,完全治愈MM也不再变得遥不可及。

## [参 考 文 献]

- [1] 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. DOI: 10.1038/s41590-021-00931-3.
- [2] SCHÜTT J, NÄGLER T, SCHENK T, *et al.* Investigating the interplay between myeloma cells and bone marrow stromal cells in the development of drug resistance: dissecting the role of epigenetic modifications[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4069[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392438/>. DOI: 10.3390/cancers13164069.
- [3] XU S, DE VEIRMAN K, DE BECKER A, *et al.* Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutic tool or target? [J/OL]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1500-1514[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035148/>. DOI: 10.1038/s41375-018-0061-9.
- [4] HIDE SHIMA T, MITSIADES C, TONON G, *et al.* Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 585-598. DOI: 10.1038/nrc2189.
- [5] HIDE SHIMA T, ANDERSON K C. Signaling pathway mediating myeloma cell growth and survival[J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 216. DOI: 10.3390/cancers13020216.
- [6] REAGAN M R, GHOBRIAL I M. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 342-349. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2212.
- [7] LAN T X, LUO M, WEI X W. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 195. DOI: 10.1186/s13045-021-01208-w.
- [8] ANDERSON K C, CARRASCO R D. Pathogenesis of myeloma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 249-274. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130249.
- [9] RIBATTI D, MOSCHETTA M, VACCA A. Microenvironment and multiple myeloma spread[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(Suppl 2):

- S102-S106. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50017-5.
- [10] VAN NIEUWENHUIJZEN N, SPAAN I, RAYMAKERS R, *et al.* From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2449-2456. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115.
- [11] JAKOB C, STERZ J, ZAVRSKI I, *et al.* Angiogenesis in multiple myeloma[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(11): 1581-1590. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.02.017.
- [12] TENREIRO M M, CORREIA M L, BRITO M A. Endothelial progenitor cells in multiple myeloma neovascularization: a brick to the wall[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 443-462. DOI: 10.1007/s10456-017-9571-8.
- [13] MALEK E, DE LIMA M, LETTERIO J J, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells: the green light for myeloma immune escape [J/OL]. *Blood Rev*, 2016, 30(5): 341-348[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411302/>. DOI: 10.1016/j.blre.2016.04.002.
- [14] WU Y Z, YI M, NIU M K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 184[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9513992/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.
- [15] GROVER A, SANSEVIERO E, TIMOSENKO E, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells: a propitious road to clinic[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2693-2706. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0764.
- [16] WANG S S Y, CHNG W J, LIU H Y, *et al.* Tumor-associated macrophages and related myelomonocytic cells in the tumor microenvironment of multiple myeloma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5654[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688291/>. DOI: 10.3390/cancers14225654.
- [17] GARCÍA-ORTIZ A, RODRÍGUEZ-GARCÍA Y, ENCINAS J, *et al.* The role of tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 217[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827690/>. DOI: 10.3390/cancers13020217.
- [18] LOPES R, CAETANO J, FERREIRA B, *et al.* The immune microenvironment in multiple myeloma: friend or foe?[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 625[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914424/>. DOI: 10.3390/cancers13040625.
- [19] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, *et al.* Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7-24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z.
- [20] UCKUN F M. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment in multiple myeloma[J]. *Cancers*, 2021, 13(9): 2018. DOI: 10.3390/cancers13092018.
- [21] SABADO R L, BALAN S, BHARDWAJ N. Dendritic cell-based immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 74-95. DOI: 10.1038/cr.2016.157.
- [22] KVEDARAITE E, GINHOUX F. Human dendritic cells in cancer [J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabm9409[2023-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363544/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9409.
- [23] REIZIS B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 37-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.
- [24] NAKAMURA K, SMYTH M J, MARTINET L. Cancer immunoeediting and immune dysregulation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(24): 2731-2740. DOI: 10.1182/blood.2020006540.
- [25] BOTTA C, MENDICINO F, MARTINO E A, *et al.* Mechanisms of immune evasion in multiple myeloma: open questions and therapeutic opportunities[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3213[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268448/>. DOI: 10.3390/cancers13133213.
- [26] XIANG X N, WANG J G, LU D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7900181/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00484-9.
- [27] OPPERMAN K S, VANDYKE K, PSALTIS P J, *et al.* Macrophages in multiple myeloma: key roles and therapeutic strategies[J/OL]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(1): 273-284[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6143021/>. DOI: 10.1007/s10555-020-09943-1.
- [28] PITTET M J, MICHELIN O, MIGLIORINI D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(6): 402-421. DOI: 10.1038/s41571-022-00620-6.
- [29] BIANCHI G, MUNSHI N C. Pathogenesis beyond the cancer clone (s) in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2015, 125(20): 3049-3058. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568881.
- [30] SUN J, PARK C, GUENTHNER N, *et al.* Tumor-associated macrophages in multiple myeloma: advances in biology and therapy [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e003975[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9014078/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003975.
- [31] KELLNER J, LIU B, KANG Y B, *et al.* Fact or fiction—identifying the elusive multiple myeloma stem cell[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 91. DOI: 10.1186/1756-8722-6-91.
- [32] WING J B, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 302-316. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
- [33] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371. DOI: 10.1038/s41571-019-0175-7.
- [34] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.
- [35] STABILE H, FIONDA C, SANTONI A, *et al.* Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 42: 13-19. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.03.008.
- [36] VENGLAR O, BAGO J R, MOTAIS B, *et al.* Natural killer cells in the malignant niche of multiple myeloma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 816499[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8787055/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.816499.
- [37] ROSHANDEL E, GHAFARI-NAZARI H, MOHAMMADIAN M, *et al.* NK cell therapy in relapsed refractory multiple myeloma [J/OL]. *Clin Immunol*, 2023, 246: 109168[2023-05-15]. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109168>. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109168.
- [38] MINNIE S A, HILL G R. Immunotherapy of multiple myeloma[J].

- J Clin Invest, 2020, 130(4): 1565-1575. DOI: 10.1172/JCI129205.
- [39] DHODAPKAR M V, RICHTER J. Harnessing natural killer T (NKT) cells in human myeloma: progress and challenges[J]. Clin Immunol Orlando Fla, 2011, 140(2): 160-166. DOI: 10.1016/j.clim.2010.12.010.
- [40] KAWANO Y, MOSCHETTA M, MANIER S, *et al.* Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma[J]. Immunol Rev, 2015, 263(1): 160-172. DOI: 10.1111/imr.12233.
- [41] DEPEAUX K, DELGOFFE G M. Metabolic barriers to cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(12): 785-797. DOI: 10.1038/s41577-021-00541-y.
- [42] MEI H, LI C G, JIANG H W, *et al.* A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 161[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8501733/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01170-7.
- [43] 张静, 王建勋. CAR-T细胞治疗多发性骨髓瘤: 问题及对策[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(9): 791-796. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.01.
- [44] MIKKILINENI L, KOCHENDERFER J N. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(2): 71-84. DOI: 10.1038/s41571-020-0427-6.
- [45] MERINO A, MAAKARON J, BACHANOVA V. Advances in NK cell therapy for hematologic malignancies: NK source, persistence and tumor targeting[J/OL]. Blood Rev, 2023: 101073[2023-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959057/>. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101073.
- [46] NGAMBENJAWONG C, GUSTAFSON H H, PUN S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics [J/OL]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 114: 206-221[2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581987/>. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.010.
- [收稿日期] 2023-05-16 [修回日期] 2023-06-21  
[本文编辑] 党瑞山