

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤患者发生感染的临床特征及危险因素分析^Δ

蒋文婷^{1*}, 周洁¹, 吕波¹, 施爱明¹, 李炳宗², 潘杰^{1#}(1. 苏州大学附属第二医院药学部, 江苏苏州 215004; 2. 苏州大学附属第二医院血液科, 江苏苏州 215004)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)07-0942-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.07.20



摘要 **目的** 研究多发性骨髓瘤(MM)患者使用硼替佐米治疗后发生感染的临床特征及潜在危险因素。**方法** 回顾性收集2021年10月至2025年2月苏州大学附属第二医院血液科接受以硼替佐米为基础治疗方案的MM患者的临床资料,主要包括人口学特征、MM的疾病特征、用药方案、感染发生情况及相应处理措施、预防性用药等;对MM合并感染的潜在危险因素进行单因素及多因素Logistic回归分析。**结果** 在284例使用硼替佐米的MM患者中,132例患者至少发生了1次感染(占46.5%),感染类型以呼吸道感染和消化道感染为主。单因素分析结果显示,初诊年龄、病理分型、骨髓抑制分级是MM患者发生感染的影响因素($P<0.05$)。进一步分析两种主要感染类型的影响因素,结果显示,性别、初诊年龄、病理分型、治疗方案、吸烟史是MM患者发生呼吸道感染的影响因素($P<0.05$);BMI、病理分型、治疗方案、骨髓抑制分级是MM患者发生消化道感染的影响因素($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 70 岁、治疗前存在IV级骨髓抑制为MM患者发生感染的危险因素,而IgG- λ 型为MM患者发生感染的保护因素($P<0.05$)。**结论** 以硼替佐米为基础治疗方案的MM患者感染发生率较高,并以呼吸道感染和消化道感染为主;初诊年龄、骨髓抑制分级、病理分型为MM患者发生感染的影响因素。

关键词 多发性骨髓瘤;硼替佐米;感染;危险因素;真实世界研究

Analysis of clinical characteristics and risk factors for infection in patients with multiple myeloma treated with bortezomib

JIANG Wenting¹, ZHOU Jie¹, LYU Bo¹, SHI Aiming¹, LI Bingzong², PAN Jie¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China; 2. Dept. of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the clinical characteristics and potential risk factors for infection in patients with multiple myeloma (MM) following treatment with bortezomib. **METHODS** Clinical data were retrospectively collected from MM patients who received bortezomib-based treatment regimens at the Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, from October 2021 to February 2025. The collected data primarily included demographic characteristics, disease characteristics of MM, treatment regimens, occurrence of infections and corresponding management measures, and prophylactic medication use. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were conducted to identify potential risk factors for MM complicated with infection. **RESULTS** Among the 284 MM patients treated with bortezomib, 132 patients (46.5%) experienced at least one infection. The predominant types of infections were respiratory tract infections and gastrointestinal infections. Univariate analysis showed that age at initial diagnosis, pathological classification, and grade of myelosuppression were influencing factors for

^Δ基金项目 中国药理学学会药源性疾病专业委员会2024年药物安全研究项目(No.ADR2024MS13);白求恩公益基金会“耀动神州-药学科能力建设基金”项目(No.Z04JKM2023E040);江苏省老年医学学会重点课题(No.JGS2023ZDYX007);江苏省药学会-恒瑞医院药科学基金立项课题(No.H202330);苏州市药学会-恒瑞医药临床药学科研究基金研究项目(No.Syhky202310)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学(血液、肿瘤方向)。E-mail:1119124335@qq.com

通信作者 主任药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail:panykpan@163.com

infection in MM patients ($P<0.05$). Further analysis of influencing factors for the two main types of infections revealed that sex, age at initial diagnosis, pathological classification, treatment regimen, and smoking history were influencing factors for respiratory tract infections in MM patients ($P<0.05$); BMI, pathological classification, treatment regimen, and grade of myelosuppression were influencing factors for gastrointestinal infections in MM

patients ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that age ≥ 70 years and the presence of grade IV myelosuppression before treatment were risk factors for infection in MM patients, while the IgG- λ type was a protective factor against infection ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The incidence of infection is relatively high in MM patients receiving bortezomib-based treatment regimens, with respiratory and gastrointestinal infections being the most common. Age at initial diagnosis, grade of myelosuppression, and pathological classification are influencing factors for infection in MM patients.

KEYWORDS multiple myeloma; bortezomib; infection; risk factors; real-world study

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性骨髓增殖性肿瘤,同时也是人类第二常见的血液系统恶性肿瘤。恶性浆细胞不受控制地增殖与浸润,同时正常多克隆免疫球蛋白的分泌受到抑制,会引发骨质破坏、反复感染、高钙血症等一系列临床症状,从而导致不良预后^[1]。MM好发于老年人群,随着人口老龄化程度的不断加深,MM的发病率也呈逐渐上升趋势^[2]。

硼替佐米作为第一代蛋白酶体抑制剂,在初治及复发/难治性MM的治疗中得到广泛应用,其通过多种途径抑制肿瘤生长、扩散及血管生成,能显著改善患者预后并延长其生存期^[3-4]。然而,在临床实践中,部分患者因难以耐受药物的严重不良反应,不得不中断治疗或更换治疗方案^[5]。其中,该药与免疫抑制和骨髓抑制相关的副作用所引发的感染,是治疗期间常见且严重的并发症,也是导致治疗中断、剂量调整甚至患者死亡的主要原因之一^[6]。目前,针对硼替佐米治疗背景下MM患者感染特征的系统性真实世界研究主要聚焦于单种感染或限定某类MM患者^[7-9],无法获得MM全人群发生感染的危险因素。基于此,本研究通过回顾性分析苏州大学附属第二医院(以下简称“我院”)接受硼替佐米治疗的MM患者感染发生的临床特征以及潜在的危险因素,旨在为临床全面预防感染和个体化治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2021年10月至2025年2月于我院血液科接受以硼替佐米为基础治疗方案的284例MM患者为研究对象。本研究的纳入标准为:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024年修订)》诊断标准^[9];(2)临床资料完整;(3)于我院接受初治并完成随访。本研究的排除标准为:(1)合并人类免疫缺陷病毒感染或其他免疫缺陷疾病;(2)合并其他实体肿瘤或血液系统恶性疾病;(3)治疗前已存在活动性感染;(4)经过其他蛋白酶体抑制剂治疗后出现病情进展或不耐受情况,随后再次更换为含硼替佐米联合治疗方案的复发/难治性患者。本研究方案已通过我院伦理委员会审批(批件号:JD-LC2024025-I01)。

1.2 MM治疗方案及辅助治疗药物

MM患者的常用治疗方案包括:硼替佐米+地塞米松(VD)、硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(VCD)、硼替佐米+泊马度胺+地塞米松(VPD)、硼替佐米+来那度胺+地塞米松(VRD)、硼替佐米+沙利度胺+地塞米松(VTD)、达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松(DVD)、达雷妥尤单抗+硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(D-VCD)、达雷妥尤单抗+硼替佐米+来那度胺+地塞米松(D-VRD)、达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松(D-VTD)。需根据患者个人情况调整的非常用治疗方案包括:美法仑+硼替佐米+地塞米松、达雷妥尤单抗+美法仑+硼替佐米+地塞米松、达雷妥尤单抗+硼替佐米+来那度胺+地塞米松+顺铂+表柔比星+环磷酰胺+依托泊苷。

辅助治疗药物:常规予以奥美拉唑预防恶心呕吐,予以伐昔洛韦预防疱疹病毒感染;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴性/乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性患者予以恩替卡韦预防乙型肝炎再暴发。

1.3 硼替佐米所致感染的诊断与分类

感染观察期指从硼替佐米首次治疗开始至末次给药后的30 d。血液肿瘤患者化疗所致感染的诊断通常需结合患者临床症状、实验室检查及影像学检查结果综合判断,满足以下2项及以上则视为感染。(1)临床症状:单次口腔体温 ≥ 38.3 °C,或口腔体温持续 ≥ 38 °C且时长超过1 h;出现局部感染症状(呼吸道感染表现为咳嗽咳痰、呼吸困难;泌尿系统感染表现为尿频、尿急、尿痛;消化道感染表现为急性腹泻;腹腔感染表现为腹部体征异常);出现全身感染症状(如发热、畏寒、寒战、晕厥等)。(2)实验室检查:血常规显示白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞异常;炎症标志物升高(降钙素原 >0.25 ng/mL、C反应蛋白 >10 mg/L);病原学检查(包括泌尿粪培养、病毒检测、真菌检测、毒素检测、新一代测序技术检测等)明确感染。(3)影像学检查:胸腹部CT及头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示存在感染灶。(4)经医师诊断为感染后启动经验性抗感染治疗,且治疗有效。

感染的分类:根据主要累及部位,可分为呼吸道感染、消化道感染、乙型肝炎再暴发、疱疹、泌尿系统感染、腹腔感染、感染部位不明。对于出现发热等全身感染症状、血常规异常且炎症标志物升高,但缺乏明确局部定位症状,影像学检查也未发现明确病灶的病例,经医师判定并非药物热、肿瘤热后,将其归类为“感染部位不明”。

1.4 数据收集

通过我院电子病历系统及检验系统收集患者人口学特征[性别、初诊年龄、体重指数(body mass index, BMI)等]、MM的疾病特征[国际分期系统(International Staging System, ISS)分期、病理分型]、治疗方案、是否感染及感染类型(单病例某种感染类型出现多次仅计首次;单病例单次病程可能出现多种类型感染)、感染的相应处理措施、感染相关预防性用药(抗感染药物、粒细胞集落刺激因子等)、实验室检查指标(血尿粪常规、降钙素原、C反应蛋白、病原学结果、肝肾功能、乙型肝炎五项等)、影像学表现(CT、MRI)、既往史(高血压、糖尿病、心脏疾病等)等。

1.5 样本量估算

基于预期感染率30%、检验水准 $\alpha=0.05$ 、把握度80%以及需检出比值比(odds ratio, OR) ≥ 2 等关键变量,计算得出所需样本量约为200例。本研究实际纳入284例,能够满足多因素Logistic回归分析中每个变量至少对应10例样本的基本要求。

1.6 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料若符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验;若不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis *H*检验,组间两两比较采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用单因素分析初步筛选与感染发生相关的变量(阈值设定为 $P < 0.05$),随后将筛选出的变量纳入多因素Logistic回归模型,以进一步分析感染发生的独立影响因素,结果以OR及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。针对回归分析中的分类变量(如年龄、病理分型等),需进行适当的哑变量变换。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线特征分布

纳入的284例患者中,男性166例(58.5%),女性118例(41.5%);男女平均年龄分别为(69.9 \pm 8.1)、(67.5 \pm 8.6)岁;BMI以18.5~<25 kg/m²为主(66.2%);ISS分期以III期为主(45.8%);常见MM病理分型为IgG- κ (28.9%)、IgA- λ (19.0%)和IgG- λ (18.3%);MM治疗方案主要为VRD、VD(分别占39.4%、21.1%);治疗前有38.7%的患者无骨髓抑制。患者临床基线特征见表1。

表1 患者临床基线特征、感染类型分布及感染的单因素分析结果

项目	合计例数(%)	是否感染		χ^2	<i>P</i>	感染类型									
		未感染例数 (<i>n</i> =152)	感染例数 (<i>n</i> =132)			呼吸道感染 例数(<i>n</i> =68)	消化道感染 例数(<i>n</i> =38)	乙型肝炎再暴发 例数(<i>n</i> =4)	疱疹例数 (<i>n</i> =6)	泌尿系统感染 例数(<i>n</i> =10)	腹腔感染 例数(<i>n</i> =1)	感染部位不明 例数(<i>n</i> =32)			
性别				0.078	0.780										
男	166(58.5)	90	76			32	20	4	4	2	1	20			
女	118(41.5)	62	56			36	18	0	2	8	0	12			
初诊年龄/岁				10.830	0.029										
0~49	4(1.4)	0	4			4	0	0	0	0	0	0			
50~59	42(14.8)	22	20			10	4	0	0	0	0	8			
60~69	96(33.8)	48	48			22	10	4	2	4	1	14			
70~79	116(40.8)	62	54			28	22	0	4	4	0	10			
≥ 80	26(9.2)	20	6			4	2	0	0	2	0	0			
BMI/(kg/m ²)				14.630	0.106										
<18.5	12(4.2)	6	6			4	4	0	1	2	0	0			
18.5~<25	188(66.2)	98	90			44	18	0	4	4	0	26			
25~<30	54(19.0)	38	16			8	10	0	0	0	0	4			
≥ 30	6(2.1)	4	2			2	2	0	0	0	0	0			
未知	24(8.5)	6	18			10	4	4	1	4	1	2			
ISS分期				4.060	0.131										
III期	130(45.8)	64	66			36	16	4	4	6	1	16			
II期	86(30.3)	44	42			22	14	0	2	4	0	8			
I期	52(18.3)	34	18			8	6	0	0	0	0	6			
未知	16(5.6)	10	6			2	2	0	0	0	0	2			
病理分型				30.870	0.001										
IgA- κ	16(5.6)	6	10			6	4	0	0	0	0	0			
IgA- λ	54(19.0)	24	30			20	6	2	0	4	0	6			

续表 1

项目	合计例数(%)	是否感染		χ^2	P	感染类型						
		未感染例数 (n=152)	感染例数 (n=132)			呼吸道感染 例数(n=68)	消化道感染 例数(n=38)	乙型肝炎再暴发 例数(n=4)	疱疹例数 (n=6)	泌尿系统感染 例数(n=10)	腹腔感染 例数(n=1)	感染部位不明 例数(n=32)
IgA- λ +IgM- κ	2(0.7)	0	2			0	2	0	0	0	0	0
IgD- λ	10(3.5)	4	6			6	0	0	0	0	0	0
IgD- κ	4(1.4)	0	4			4	0	0	0	0	0	0
IgG- κ	82(28.9)	40	42			18	14	2	4	6	1	10
IgG- λ	52(18.3)	40	12			6	4	0	0	0	0	4
IgG- λ +IgA- κ	2(0.7)	0	2			0	0	0	0	0	0	2
κ 型轻链	30(10.6)	20	10			2	4	0	0	0	0	4
λ 型轻链	22(7.7)	14	8			4	4	0	2	0	0	2
不分泌型	2(0.7)	0	2			0	0	0	0	0	0	2
未知	8(2.8)	4	4			2	0	0	0	0	0	2
治疗方案				8.024	0.431							
VD	60(21.1)	35	25			16	4	0	2	6	0	6
VCD	16(5.6)	8	8			2	6	0	0	0	0	2
VPD	10(3.5)	4	6			6	2	0	0	0	0	0
VRD	112(39.4)	60	52			24	21	2	3	0	1	9
VTD	10(3.5)	4	6			2	0	0	0	2	0	2
DVD	36(12.7)	20	16			8	2	0	0	0	0	8
D-VCD	2(0.7)	0	2			0	0	0	0	0	0	2
D-VRD	18(6.3)	12	6			4	1	0	0	0	0	1
D-VTD	2(0.7)	0	2			2	0	0	0	2	0	2
其他	18(6.3)	9	9			4	2	2	1	0	0	0
骨髓抑制分级				9.976	0.041							
0级	110(38.7)	64	46			22	13	0	2	0	0	14
1级	28(9.9)	16	12			4	8	0	2	2	0	2
2级	48(16.9)	28	20			12	4	2	0	2	1	6
3级	54(19.0)	30	24			16	11	2	2	2	0	0
4级	44(15.5)	14	30			14	2	0	0	4	0	10
肾功能不全				0.098	0.754							
是	80(28.2)	44	36			14	10	1	2	6	1	18
否	204(71.8)	108	96			54	28	3	4	4	0	14
骨折				0.007	0.993							
是	56(19.7)	30	26			14	10	0	2	6	0	4
否	228(80.3)	122	106			54	28	4	4	4	1	28
高血压史				1.301	0.254							
有	148(52.1)	84	64			32	18	1	4	6	0	16
无	136(47.9)	68	68			36	20	3	2	4	1	16
糖尿病史				0.108	0.743							
有	32(11.3)	18	14			4	4	0	0	2	0	6
无	252(88.7)	134	118			64	34	4	6	8	1	26
心脏疾病史				1.169	0.280							
有	32(11.3)	20	12			8	6	0	0	4	0	0
无	252(88.7)	132	120			60	32	4	6	6	1	32
吸烟史				0.062	0.803							
有	12(4.2)	6	6			0	2	0	0	0	0	4
无	272(95.8)	146	126			68	36	4	6	10	1	28
饮酒史				0.041	0.840							
有	8(2.8)	4	4			0	2	0	0	0	0	2
无	276(97.2)	148	128			68	36	4	6	10	1	30

2.2 感染的特征

在观察期内,132例(46.5%)患者至少发生了1次感染(表1)。其中呼吸道感染68例(占总人数23.9%,下同),消化道感染38例(13.4%),乙型肝炎再暴发4例(1.4%),疱疹6例(2.1%),泌尿系统感染10例(3.5%),腹腔感染1例(0.4%),感染部位不明32例(11.3%),可见当单病例某种感染类型出现多次但仅计首次时,感染类型以呼吸道感染和消化道感染为主。

2.3 硼替佐米治疗MM发生感染的影响因素分析

2.3.1 单因素分析结果

由表1可知,以硼替佐米为基础治疗方案的患者中,初诊年龄、病理分型、骨髓抑制分级是MM患者发生感染的影响因素($P<0.05$)。进一步分析两种主要感染类型(呼吸道感染及消化道感染)的影响因素,结果显示,性别、初诊年龄、病理分型、治疗方案、吸烟史是MM患者发生呼吸道感染的影响因素($P<0.05$);BMI、病理分

型、治疗方案、骨髓抑制分级是MM患者发生消化道感染的影响因素($P<0.05$)。硼替佐米治疗MM发生呼吸道感染及消化道感染的单因素分析结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附表1。

2.3.2 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型;同时,为探究更详尽的变量分层与感染发生与否的关联性,本研究对分类变量进行适当的哑变量变换。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 70 岁、治疗前存在IV级骨髓抑制为MM患者发生感染的危险因素,而病理分型IgG- λ 型为MM患者发生感染的保护因素($P<0.05$)。结果见表2。

表2 硼替佐米治疗MM发生感染的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	哑变量变换	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR	95%CI	P
初诊年龄	≥ 70 岁				1	对照	
	< 70 岁	-0.582	0.271	4.614	0.559	0.329~0.950	0.032
病理分型	IgG- κ				1	对照	
	IgG- λ	-1.581	0.426	13.769	0.206	0.089~0.474	<0.001
	IgA- κ	0.248	0.594	0.174	1.282	0.400~4.110	0.676
	IgA- λ	0.114	0.368	0.096	1.121	0.545~2.308	0.756
	κ 型轻链	-0.581	0.466	1.553	0.559	0.224~1.395	0.213
	λ 型轻链	-0.752	0.524	2.062	0.471	0.169~1.316	0.151
	IgD- λ	0.353	0.703	0.252	1.424	0.359~5.651	0.615
	IgD- κ	-0.791	1.003	0.633	1.350	0.161~3.194	0.431
骨髓抑制分级	0级				1	对照	
	I级	-0.115	0.488	0.055	0.892	0.343~2.321	0.814
	II级	0.122	0.385	0.099	1.129	0.531~2.403	0.753
	III级	0.390	0.365	1.142	1.477	0.722~3.022	0.285
	IV级	1.456	0.427	11.62	4.288	1.857~9.905	0.001

3 讨论

MM作为浆细胞恶性增殖性疾病,患者本身存在免疫功能紊乱,加之化疗药物引发的骨髓抑制与免疫抑制,使其成为感染的高危人群^[10]。由于国内外患者机体状况、治疗用药(进口/国产)及抗感染理念存在差异,且各地经济水平与流行病学特征不一致,急需开展基于我国国情的真实世界研究,为临床医生识别感染高危因素、实施精准化感染防控策略提供坚实的循证依据。

3.1 感染负担与临床特征分析

本研究中,接受含硼替佐米方案治疗的MM患者感染发生率为46.5%,与国内多项真实世界研究报道的33.3%~58.7%相近^[6,11-12]。感染部位以呼吸系统和消化道系统为主,凸显了这两大系统在免疫抑制状态下的脆弱性。此外,11.3%的患者存在部位不明的感染,提示免疫抑制状态下的感染表现具有非典型性和隐匿性,临床需结合患者症状、炎症指标、病原学检查结果、用药反应等综合考虑,在经验性排除肿瘤热、药物热等对抗生素治疗无效的因素后再进行抗感染治疗,这对避免抗生素

滥用和正确处理不良反应至关重要。值得一提的是,本研究中疱疹及乙型肝炎再暴发的发生率显著低于其他研究^[8],这与我院血液科常规预防策略的有效实施密切相关。我院所有患者在开始硼替佐米治疗前,均筛查乙型肝炎五项,监测乙型肝炎病毒-DNA载量,对异常情况及时干预,对于HBsAg阴性或抗-HBc阳性患者予以恩替卡韦预防乙型肝炎再暴发,同时常规使用伐昔洛韦、更昔洛韦预防疱疹病毒感染。该结果为临床实践提供了有力的循证支持。

3.2 硼替佐米治疗MM发生感染的影响因素分析

3.2.1 高龄

本研究结果显示,与年龄 ≥ 70 岁的患者相比, < 70 岁的患者感染风险显著降低(OR=0.559,95%CI为0.329~0.950; $P<0.05$)。这与多数研究中年龄 > 65 岁与感染风险显著增加相关的结论相似^[13]。分析原因主要为随着年龄增长,免疫功能也伴随着下降,导致机体对病原体的识别和清除能力下降。同时,高龄患者常合并多种慢性疾病,这些合并症本身可损害免疫功能,并影响抗感染疗效,共同构成了易感染的复杂背景^[14]。在临床实践中,应对高龄MM患者实施更严密的感染监测,审慎评估化疗药物剂量与联合治疗强度,考虑给予提高免疫力的药物并联合预防性抗感染治疗。

3.2.2 骨髓抑制分级

本研究发现,患者在治疗前就存在IV级骨髓抑制会使感染风险增加4.288倍(OR=4.288,95%CI为1.857~9.905; $P<0.05$)。李高等^[7]研究提示,中性粒细胞减少和贫血是使用硼替佐米的初治MM患者发生肺部感染的独立危险因素;而彭婷^[12]研究提示,对于新诊断的MM患者而言,中性粒细胞减少和血小板减少是感染的独立危险因素。由以上可知,治疗前即存在的中性粒细胞减少或淋巴细胞减少,是MM患者治疗期间发生感染的基线预警指标。中性粒细胞是抵御细菌和真菌感染的第一道防线,其数量减少直接导致感染风险剧增。硼替佐米本身具有一定的骨髓抑制毒性,当与其他药物(如环磷酰胺、来那度胺)联合使用时,中性粒细胞减少的发生率和严重程度会进一步提升^[7]。淋巴细胞减少,特别是CD4⁺T淋巴细胞减少,则与细胞免疫功能受损相关,是发生带状疱疹等病毒感染的重要风险因素^[15]。硼替佐米会通过阻断核因子 κ B通路抑制细胞的增殖与分化,同时抑制正常T淋巴细胞、自然杀伤细胞及其他免疫细胞^[16-17],从而显著增加机会性感染风险。上述结果提示对于严重骨髓抑制患者,及时使用粒细胞集落刺激因子等支持治疗对预防感染至关重要。此外,有研究表明,

硼替佐米会抑制T淋巴细胞亚群并破坏亚群间的平衡,而辅助性T细胞1(helper T cell, Th1)/Th2比值与病毒感染存在相关性,且亚群抑制的高峰期与感染高峰期存在重叠^[18-19]。这提示,对于硼替佐米治疗后出现淋巴细胞减少及Th1/Th2免疫失衡的患者,单纯通过提升中性粒细胞水平预防各类感染的效果可能欠佳。使用胸腺肽等免疫调节剂增强T淋巴细胞功能,或许对预防此类感染具有积极作用,但该结论仍需进一步研究验证。

3.2.3 特定病理分型

本研究中病理分型与感染风险关联的发现具有新意。以患者数最多的IgG- κ 为参照,IgG- λ 型患者的感染风险显著降低(OR=0.206,95%CI为0.089~0.474; $P<0.001$), κ 型轻链和 λ 型轻链也显示出类似的保护趋势(κ 型:OR=0.559,95%CI为0.224~1.395; λ 型轻链:OR=0.471,95%CI为0.169~1.316),但差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究表明,MM的免疫球蛋白型主要为IgG型(47.9%)、IgA型(23.3%)、轻链型(21.0%),而不分泌型、IgD型和双克隆型很少见,其和仅占7.7%;IgG型和轻链型预后良好,而IgA型和IgD型预后较差;IgG型患者的感染发生率为32.3%,高于IgA型的23.7%和轻链型的20.0%^[20]。该结果与本研究存在相似之处,其机制可能是硼替佐米对核因子 κ B等关键通路的抑制作用以及由此引发的免疫调节效应,与不同病理分型所固有的生物学特性(如对微环境的依赖、药物敏感性差异)相互作用的结果。例如,IgA是黏膜免疫的主要效应分子,在抵御呼吸道和消化道病原体入侵中发挥关键作用^[21];IgD在B细胞发育和活化中起重要作用,其异常表达可能导致免疫调节失衡^[22]。轻链型与炎症反应密切相关, κ 轻链倾向于促进炎症细胞因子如白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 的产生,而 λ 轻链可能减少炎症因子释放,改善免疫抑制状态^[23]。这种差异可能解释了为何 λ 型患者在硼替佐米治疗后表现出较低的感染风险。该发现为从疾病生物学本质理解感染风险提供了线索,值得开展深入的基础与临床转化研究。但值得注意的是,IgA- κ 、IgD- κ 和IgD- λ 病理分型的样本量较少,结果尚需进一步验证。

3.2.4 感染类型

本研究中两种主要感染类型的潜在危险因素与总感染存在较大差异:性别、初诊年龄、病理分型、治疗方案、吸烟史与呼吸道感染显著相关,而BMI、病理分型、治疗方案、骨髓抑制分级则与消化道感染显著相关。该结果显示,不同感染类型具有其独特的危险因素与发生机制。硼替佐米在发挥抗肿瘤功效的同时,其特有的毒

性反应或许会直接或间接地提升感染风险。例如,药物相关的胃肠道毒性中,严重腹泻会破坏肠道黏膜屏障的完整性,导致肠道菌群失调和细菌移位,增加发生菌血症和血流感染的风险^[24];而有吸烟史的患者,因其肺部功能受到一定程度损害,更易发生肺部感染^[25]。这提示在管理硼替佐米引起的腹泻时,不仅要对症处理,还需警惕潜在的感染并发症;对于肺部感染高危人群,需强调戒烟的重要性。而总感染与单种感染危险因素不一致的现象,首先源于复合终点的异质性掩盖了特异性机制。总感染作为一个包含细菌、病毒、真菌及不同部位感染的复合终点,其危险因素分析往往筛选出导致整体免疫防线崩塌的普遍因素,而针对特定部位的机制性因素(如吸烟损害呼吸道黏膜纤毛清除功能)在统计分析中容易被稀释。该结果提示在进行感染风险预测时,除了需要关注高龄、骨髓抑制等普适性高危因素,还应针对高感染风险部位制定个体化的监护与预防策略。

3.3 本研究的局限性

(1)本研究为单中心回顾性设计,可能带来选择偏倚和信息偏倚;(2)样本量有限,虽满足基本的分析要求,但在进行病理分型等亚组分析时,部分亚组(如IgD型)例数较少,可能影响结果的普适性;(3)部分感染病例依赖临床诊断,尽管已采用相对严格的标准,但仍存在将非感染性炎症误判为感染的可能性;(4)尽管本研究已尽量控制已知混杂因素,但仍可能存在未纳入的混杂因素,如环境暴露、美国东部肿瘤协作组体能状态评分、白蛋白水平等,因回顾性数据缺失或无法获得感染前基线值而未能纳入最终的多因素模型。未来需扩大样本量并进行多中心、前瞻性研究,结合微生物学结果构建更精准的感染风险评估体系,进一步阐明治疗相关因素与感染风险之间的动态关系并实现个体化防治,从而保障MM患者用药安全,提高其生存质量。

综上所述,接受以硼替佐米为基础治疗方案的MM患者的感染发生率高达46.5%,其中以呼吸道感染和消化道感染最为常见;年龄 ≥ 70 岁、治疗前存在IV级骨髓抑制是感染的独立危险因素,而IgG- λ 病理分型则为保护因素。临床中应加强对高危人群治疗中的感染防治与个体化管理,预防性使用伐昔洛韦、恩替卡韦等抗病毒药预防疱疹及乙型肝炎再暴发;及时给予粒细胞刺激因子等减轻骨髓抑制的药物、胸腺肽等免疫调节剂,从而增强患者免疫力,减少感染发生。

参考文献

- [1] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17046.

- [2] 叶宇凡,张林娜,陈晓玲,等. 真实世界国产硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤疗效评价[J]. 临床血液学杂志, 2021,34(5):327-331.
- [3] 王璐,崔森,冀林华. 蛋白酶体抑制剂在复发和难治性多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2020,35(2):343-345.
- [4] NANDAKUMAR B, BINDER M, DISPENZIERI A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl.15):8039.
- [5] FUJIWARA M, UCHIDA M, ENDO M, et al. Cardiac adverse events associated with multiple myeloma patients treated with proteasome inhibitors[J]. Oncology, 2023,101(5):343-348.
- [6] 杨丽萍,卢馨怡,王鑫炜,等. 新药时代多发性骨髓瘤住院患者感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2024,32(6):1790-1797.
- [7] 李高,张启科,魏小芳,等. 多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米化疗期间发生肺部感染的临床危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021,29(1):152-157.
- [8] 李高,张启科,魏小芳,等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤患者发生带状疱疹危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(6):1972-1976.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南:2024年修订[J]. 中华内科杂志, 2024,63(12):1186-1195.
- [10] JOHN L, MIAH K, BENNER A, et al. Impact of novel agent therapies on immune cell subsets and infectious complications in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Front Oncol, 2023,13:1078725.
- [11] 黄芮. 国产和原研硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤的疗效与安全性观察[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [12] 彭婷. 多发性骨髓瘤感染的临床分析及机器学习构建感染预测模型[D]. 长沙:中南大学, 2023.
- [13] BICI A, PIANKO M J, NACHAR V R. Incidence and risk factors for bacterial infection using bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (RVd) in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2023,64(2):407-414.
- [14] 范丽,马艳萍,晁瑶,等. 老年多发性骨髓瘤肾损害患者的临床特征、预后及疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021,29(1):145-151.
- [15] LIU K, YIN Y F, ZHOU X F, et al. Expression and correlation of IL-2, IL-10 and TNF- α in patients with multiple myeloma-infected herpes zoster treated by bortezomib-containing regimen[J]. Am J Transl Res, 2021,13(12):13732-13740.
- [16] BLANCO B, PÉREZ-SIMÓN J A, SÁNCHEZ-ABARCA L I, et al. Treatment with bortezomib of human CD4⁺ T cells preserves natural regulatory T cells and allows the emergence of a distinct suppressor T-cell population[J]. Haematologica, 2009,94(7):975-983.
- [17] NENCIONI A, SCHWARZENBERG K, BRAUER K M, et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation[J]. Blood, 2006,108(2):551-558.
- [18] HYUN S Y, HAN S H, KIM S J, et al. Pretreatment lymphopenia, poor performance status, and early courses of therapy are risk factors for severe bacterial infection in patients with multiple myeloma during treatment with bortezomib-based regimens[J]. J Korean Med Sci, 2016,31(4):510-518.
- [19] LI J, LI Y, HUANG B H, et al. Drug-induced modulation of T lymphocytes as a potential mechanism of susceptibility to infections in patients with multiple myeloma during bortezomib therapy[J]. Cell Biochem Biophys, 2015,71(1):457-464.
- [20] ZHANG L, QI J Y, QI P J, et al. Comparison among immunologically different subtypes of 595 untreated multiple myeloma patients in northern China[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010,10(3):197-204.
- [21] SILVA L M, KIM T S, MOUTSOPOULOS N M. Neutrophils are gatekeepers of mucosal immunity[J]. Immunol Rev, 2023,314(1):125-141.
- [22] KUMAR V. Innate lymphoid cell and adaptive immune cell cross-talk: a talk meant not to forget[J]. J Leukoc Biol, 2020,108(1):397-417.
- [23] BRUSCIA E M, BONFIELD T L. Update on innate and adaptive immunity in cystic fibrosis[J]. Clin Chest Med, 2022,43(4):603-615.
- [24] RUHNAU D, HESS C, DOUPOVEC B, et al. Deepoxy-deoxynivalenol (DOM-1), a derivat of deoxynivalenol (DON), exhibits less toxicity on intestinal barrier function, *Campylobacter jejuni* colonization and translocation in broiler chickens[J]. Gut Pathog, 2021,13(1):44.
- [25] 段燕春,王灿飞. 多发性骨髓瘤合并肺部感染的临床特征及危险因素分析[J]. 护理实践与研究, 2020,17(1):52-53.

(收稿日期:2025-11-30 修回日期:2026-03-21)

(编辑:舒安琴)