

## 沙利度胺联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤的临床研究

许伟<sup>1</sup>, 丁现超<sup>1</sup>, 任小晶<sup>2</sup>

1. 郑州颐和医院 血液内科, 河南 郑州 450047

2. 安阳市人民医院 血液内科, 河南 安阳 455001

**摘要:** **目的** 探究沙利度胺片联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月郑州颐和医院收治的外周 T 细胞淋巴瘤患者 53 例, 按照随机数表法随机分为对照组 (27 例) 和治疗组 (26 例)。对照组给予 CHOP 方案治疗: 第 1 天静脉注射注射用环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>; 注射用硫酸长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>; 盐酸表柔比星注射液 50 mg/m<sup>2</sup>; 同时第 1~5 天口服醋酸泼尼松片, 10 mg/d。治疗组在对照组基础上口服沙利度胺片, 起始剂量为 50 mg/次, 2 次/d, 每周剂量增加 50 mg/次直至 200 mg/次。两组均以 21 d 为 1 个疗程, 共治疗 8 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的精氨酸酶 1 (Arg-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 水平和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 62.96%、84.62%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 Arg-1、VEGF、iNOS 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组骨髓抑制发生率分别为 55.56%、19.23%, 胃肠道不良反应发生率分别为 59.26%、19.23%, 肝脏损害发生率分别为 37.03%、26.92%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 沙利度胺片联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤具有较好的临床疗效, 可降低 Arg-1、VEGF、iNOS 水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 沙利度胺片; CHOP 方案; 注射用环磷酰胺; 注射用硫酸长春新碱; 盐酸表柔比星注射液; 醋酸泼尼松片; 外周 T 细胞淋巴瘤; 精氨酸酶 1; 血管内皮生长因子; 诱导型一氧化氮合成酶

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)05-0897-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.034

## Clinical study on thalidomide combined with CHOP regimen in treatment of lymphoma peripheral T cell

XU Wei<sup>1</sup>, DING Xian-chao<sup>1</sup>, REN Xiao-Jing<sup>2</sup>

1. Department of Hematology, Zhengzhou Yihe Hospital Affiliated to Henan University, Zhengzhou 450047, China

2. Department of Hematology, Anyang People's Hospital, Anyang 455001, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of Thalidomide Tablets combined with CHOP regimen in treatment of lymphoma peripheral T cell. **Methods** Patients (53 cases) with lymphoma peripheral T cell in Zhengzhou Yihe Hospital Affiliated to Henan University from September 2015 to September 2016 were randomly divided into the control group (27 cases) and the treatment group (26 cases) according to the random number table method. Patients in the control group were given CHOP regimen. Patients in the control group were iv administered with Ifosfamide for injection 750 mg/m<sup>2</sup> at the first day. Patients in the control group were iv administered with Vincristine Sulfate for injection 1.4 mg/m<sup>2</sup> at the first day. Patients in the control group were iv administered with Epirubicin Hydrochloride Injection for injection 50 mg/m<sup>2</sup> at the first day. And Patients in the control group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets 10 mg/d on day 1 — 5. Patients in the treatment group were *po* administered with Thalidomide Tablets on the basis of the control group, starting dosage 50 mg/time, increase of 50 mg/time weekly until 200 mg/time. A course of treatment was 21 d in two groups, treatment of 8 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and Arg-1, VEGF, iNOS levels, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 62.96% and 84.62%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of Arg-1, VEGF, iNOS in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same

收稿日期: 2016-12-19

作者简介: 许伟, 女, 主治医师, 本科, 研究方向: 血液肿瘤。Tel: (0371)56570666 E-mail: 2737260076@qq.com

group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The incidence of bone marrow suppression in the control and treatment groups were 55.56% and 19.23%, respectively. The incidence of gastrointestinal reactions in the control and treatment groups were 59.26% and 19.23%, respectively. The incidence of liver damage in the control and treatment groups were 37.03% and 26.92%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Thalidomide Tablets combined with CHOP regimen has clinical curative effect in treatment of lymphoma peripheral T cell, can decrease the levels of Arg-1, VEGF, and iNOS, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Thalidomide Tablets; CHOP regimen; Ifosfamide for injection; Vincristine Sulfate for injection; Epirubicin Hydrochloride Injection; Prednisone Acetate Tablets; peripheral T cell lymphoma; Arg-1; VEGF; iNOS

外周 T 细胞淋巴瘤具有生存率低、侵袭性高的特点,且患者的病情发展迅速,在非霍奇金淋巴瘤中约占 7%<sup>[1]</sup>。对年青病人常常在病程早期考虑造血干细胞移植。可选择的一线化疗方案包括 CHOP、EPOCH 和 HyperCVAD/MTX-AraC 等。环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、泼尼松组成的 CHOP 方案是治疗外周 T 细胞淋巴瘤的常用方案。沙利度胺是治疗非霍奇金淋巴瘤的常用药物,具有较好的抗癌效果<sup>[2]</sup>。因此本研究对沙利度胺联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤的疗效进行了探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月郑州颐和医院收治的外周 T 细胞淋巴瘤患者 53 例为研究对象。其中男 25 例,女 28 例;年龄 19~69 岁,平均年龄 ( $46.41 \pm 4.87$ ) 岁;患者临床分期情况: I~II 期 25 例, III~IV 期 28 例。患者均经免疫组织化学、病理形态学确诊。本研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:临床病例资料不完整的患者;合并其他的血液类疾病的患者;合并其他的肝、肺等严重疾病的患者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机数表法随机分为对照组 (27 例) 和治疗组 (26 例)。其中对照组男 13 例,女 14 例;年龄 20~69 岁,平均 ( $46.89 \pm 5.19$ ) 岁;患者临床分期情况: I~II 期 13 例, III~IV 期 14 例。治疗组男 12 例,女 14 例;年龄 19~69 岁,平均年龄 ( $46.11 \pm 4.87$ ) 岁;患者临床分期情况: I~II 期 14 例, III~IV 期 14 例。两组患者在性别、年龄、临床分期方面无差异,具有可比性。

对照组给予 CHOP 方案治疗:第 1 天静脉注射注射用环磷酰胺 (江苏盛迪医药有限公司生产,规格 0.2 g/支,产品批号 161156), 750 mg/m<sup>2</sup>;注射用硫酸长春新碱 (海正辉瑞制药有限公司生产,

规格 1 mg/支,产品批号 160927), 1.4 mg/m<sup>2</sup>;盐酸表柔比星注射液 (浙江海正药业股份有限公司生产,规格 5 mL:10 mg,产品批号 160823), 50 mg/m<sup>2</sup>;同时第 1~5 天口服醋酸泼尼松片 (哈药集团制药总厂生产,规格 5 mg/片,产品批号 160628) 10 mg/d。治疗组在对照组基础上口服沙利度胺片 (常州制药有限公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 161039), 起始剂量为 50 mg/次, 2 次/d,每周剂量增加 50 mg/次,根据患者情况,如果可以耐受,服药剂量增至 200 mg/次。两组均以 21 d 为 1 个疗程,共治疗 8 个疗程。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[3]</sup>

完全缓解 (CR): 实体瘤体积缩小 1/2 以上,临床症状完全消失;部分缓解 (PR): 实体瘤缩小 1/3 以上,临床症状部分缓解;稳定 (NC): 实体瘤无变化或缩小低于 1/3,临床症状改善甚微;进展 (PD): 实体瘤增大,临床症状加重。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

### 1.4 观察指标

比较两组患者治疗前后的血清中的精氨酸酶 1 (Arg-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和诱生型一氧化氮合成酶 (iNOS) 水平。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行检测,各抗体、试剂盒均由深圳新博胜生物科技有限公司提供。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者可能出现的不良反应,如骨髓抑制、胃肠道反应以及肝脏损害。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料用百分数表示,采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 为 11 例, PR 为 6 例,总

有效率为 62.96%; 治疗组 CR 为 14 例, PR 为 8 例, 总有效率为 84.62%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

## 2.2 两组 Arg-1、VEGF 和 iNOS 比较

治疗后, 治疗组 Arg-1、VEGF、iNOS 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于

对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 两组不良反应比较

对照组和治疗组患者骨髓抑制、胃肠道不良反应、肝脏损害发生率分别为 55.56%、19.23%、59.26%、19.23%, 37.03%、26.92%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | CR/例 | PR/例 | NC/例 | PD/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|
| 对照 | 27  | 11   | 6    | 6    | 4    | 62.96  |
| 治疗 | 26  | 14   | 8    | 2    | 2    | 84.62* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 Arg-1、VEGF 和 iNOS 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on Arg-1, VEGF and iNOS between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | Arg-1/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | VEGF/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | iNOS/(U·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 27  | 治疗前  | 16.43 ± 2.54                 | 37.56 ± 37.89               | 18.78 ± 4.67               |
|    |     | 治疗后  | 14.32 ± 2.65                 | 20.32 ± 20.21               | 17.56 ± 4.01               |
| 治疗 | 26  | 治疗前  | 16.75 ± 2.61                 | 37.64 ± 38.32               | 18.64 ± 4.53               |
|    |     | 治疗后  | 12.54 ± 2.54* <sup>▲</sup>   | 15.64 ± 19.21* <sup>▲</sup> | 15.01 ± 3.92* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 骨髓抑制 |        | 胃肠道不良反应 |        | 肝脏损害 |        |
|----|-----|------|--------|---------|--------|------|--------|
|    |     | n/例  | 发生率/%  | n/例     | 发生率/%  | n/例  | 发生率/%  |
| 对照 | 27  | 15   | 55.56  | 16      | 59.26  | 10   | 37.03  |
| 治疗 | 26  | 5    | 19.23* | 5       | 19.23* | 7    | 26.92* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

外周 T 细胞淋巴瘤是一种恶性的淋巴肿瘤, 主要来源于生物学行为、胸腺非同一阶段的 T 细胞, 其临床表现具有明显的异质性<sup>[4]</sup>。其病情发展迅速, 发病率、死亡率高, 并且患者的预后也比较低, 虽然近年来诊断学不断发展和进步, 但对其的治疗仍存在不足。

目前临床多采用药物对外周 T 细胞淋巴瘤进行治疗。沙利度胺是 1956 年上市的一种非巴比妥镇静剂, 但近年来, 随着临床研究的不断发展, 其被作为一种抗恶性肿瘤药物在临床上得到广泛应用。沙

利度胺对细胞毒性 T 淋巴细胞具有刺激作用, 可以促使其进行增殖, 对于这些细胞具有诱导作用, 可以诱导其分泌白细胞介素-2 (IL-2) 以及  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ), 白细胞介素和  $\gamma$  干扰素的本身就能够直接起到抗癌作用, 并且能够强化 NK 细胞的活性, 从而达到间接的抗癌的效果<sup>[5-7]</sup>, 其对于治疗外周 T 细胞淋巴瘤仍不能明显改善患者死亡率高、预后差的问题<sup>[8]</sup>。

有研究指出, 血清中的 Arg-1、VEGF、iNOS 能够为肿瘤生长提供营养, 促进患者肿瘤增长, 促进患者病情发展, 严重威胁患者的生命健康<sup>[9-10]</sup>。

CHOP 方案是临床治疗外周 T 细胞淋巴瘤的常用方案,对于治疗外周 T 细胞淋巴瘤具有一定的效果,能够减轻患者的痛苦,但其对于患者生存率的提高以及患者的预后改善效果并不太显著,有研究说明药物联合能够发挥更好的治疗效果<sup>[11-13]</sup>。故本研究对沙利度胺联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤的效果进行了探究。

本研究中,对照组患者给予 CHOP 方案,治疗组患者给予沙利度胺联合 CHOP 方案,结果显示治疗组患者的总有效率高于对照组 ( $P<0.05$ ),治疗组患者较对照组具有更好的治疗效果;治疗组中发生骨髓抑制、胃肠道不良反应以及肝脏损害不良反应的患者明显少于对照组 ( $P<0.05$ ),仅采取 CHOP 方案,患者的不良反应较多,但沙利度胺与 CHOP 方案联合使用,能够减轻患者的毒副作用,对患者身体的伤害较少;治疗后,治疗组患者血清中的 Arg-1、VEGF、iNOS 水平较对照组低 ( $P<0.05$ ),说明沙利度胺联合 CHOP 方案能够更好地降低患者血清中 Arg-1、VEGF、iNOS 水平,减少肿瘤生长营养支持。说明沙利度胺联合 CHOP 方案对于外周 T 细胞淋巴瘤较单用 CHOP 方案具有更好的治疗效果,对于患者有较小的毒副作用,且能够改善患者的生存情况,提高生存率。

综上所述,沙利度胺联合 CHOP 方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤具有较好的临床疗效,可降低 Arg-1、VEGF、iNOS 水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 李静敏. 外周 T 细胞淋巴瘤的治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(4): 166-169.
- [2] 惠 双, 王 博, 王 媛, 等. 沙利度胺联合 VAD 治疗老年多发性骨髓瘤患者的临床疗效及不良反应探讨 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 12(2): 90-91, 94.
- [3] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 142-156.
- [4] 刘晓健, 洪小南. 外周 T 细胞性淋巴瘤药物治疗进展 [J]. 当代医学, 2009, 15(14): 83-86.
- [5] 秦 涛, 胡明星, 王玉柱, 等. 沙利度胺对肝癌 BEL7402 细胞株细胞周期和血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(3): 653-655.
- [6] 黄 鹤, 伦伟健, 梁晓燕, 等. 沙利度胺对溃疡性结肠炎大鼠 MMP-9、COX-2、IL-6 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1594-1596.
- [7] 黄惠颖, 宋玉琴, 郑 文, 等. 36 例 T 细胞淋巴瘤患者一线应用沙利度胺治疗的临床分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 529-531.
- [8] 詹 扬, 姚福生. 沙利度胺联合 CHOP 方案治疗淋巴瘤 24 例的临床观察 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2013, 12(2): 33, 62.
- [9] 卜 庆, 李艳丽, 李 杨, 等. 外周 T 细胞淋巴瘤患者血清中 Arg-1、iNOS、VEGF 的表达及临床意义 [J]. 中国癌症防治杂志, 2015(4): 259-263.
- [10] 万 珊, 孟 刚, 顾康生. 外周 T 细胞淋巴瘤中 VEGF 表达和 MVD 水平及其临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(8): 731-735.
- [11] 王晓雪, 高 然, 于锦香, 等. 美罗华联合 CHOP 方案与单用 CHOP 方案治疗 III、IV 期弥漫大 B 细胞性淋巴瘤的临床对比研究 [J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(4): 373-376.
- [12] 陈荣华, 郭树霞, 张晓娟. HyperCVAD 方案和 CHOP/CHOP 样方案治疗初发的外周 T 细胞淋巴瘤的疗效 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 80-83.
- [13] 汪笑秋, 方炳木, 江锦红, 等. 沙利度胺联合 CHOP 方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 21(16): 1588-1590.