

硼替佐米辅助治疗老年骨肿瘤对患者血清肿瘤坏死因子- α 水平的影响

薛天天, 余 波, 任昌松*

重庆市开州区人民医院骨科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨硼替佐米辅助治疗老年骨肿瘤对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。**方法** 采用回顾性、抽样调查研究方法, 2014年3月—2017年1月选择在重庆市开州区人民医院诊治的老年膝关节周围骨肿瘤患者118例作为研究对象, 所有患者都给予人工假体置换治疗, 对照组给予地塞米松和环磷酰胺辅助治疗, 环磷酰胺 200 mg/m² 在治疗第1~4 d静脉推注; 地塞米松 20 mg/d, 在术后第1~2、4~5、8~9、11~12 d静脉滴注; 观察组在对照组治疗的基础上辅助硼替佐米治疗, 剂量为 1.3 mg/m², 在治疗第1、4、8、11 d静脉推注, 其他治疗方法同对照组。在术前与术后6个月进行膝关节主动屈曲活动度的评定, 观察与记录关节退变、囊性变、关节面塌陷、坏死等并发症发生情况; 在术前与术后6个月检测 TNF- α 的浓度; 随访至今, 对比两组的无进展生存时间。**结果** 观察组与对照组术后6个月膝关节主动屈曲活动度都显著高于术前 ($P < 0.05$), 观察组也显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组术后6个月的关节退变、囊性变、关节面塌陷、坏死等并发症发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组与对照组术后6个月的血清 TNF- α 值都显著低于术前 ($P < 0.05$), 术后6个月观察组的血清 TNF- α 值也显著低于对照组 ($P < 0.05$)。随访至今, 观察组与对照组的无进展生存时间 (15.77 $\pm$ 2.14) 个月和 (10.87 $\pm$ 3.14) 个月, 观察组显著长于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 硼替佐米辅助治疗老年膝关节周围骨肿瘤能有效降低患者的血清 TNF 水平, 促进膝关节功能的恢复, 减少术后并发症的发生, 从而延长患者的生存时间。

关键词: 硼替佐米; 膝关节周围骨肿瘤; 肿瘤坏死因子; 并发症

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2281-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.029

Effects of bortezomib on bone tumor necrosis factor level in elderly patients with bone tumor

XUE Tiantian, YU Bo, REN Changsong

Orthopedics Department, People's Hospital of Kaizhou District in Chongqing, Chongqing 405400, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of bortezomib on bone tumor necrosis factor (TNF) level in elderly patients with bone tumor. **Methods** Used a retrospective, sampling and survey research methods, From March 2014 to January 2017, 118 elderly cases of bone tumor around the knee joint patients in our hospital diagnosis and treatment were seas the research object, all patients were given prosthetic replacement treatment, all patients were given prosthetic replacement treatment, the control group was treated with dexamethasone and cyclophosphamide treatment, the observation group was treated with bortezomib plus dexamethasone and cyclophosphamide therapy. **Results** The active flexion of the knee joint in the observation group and the control group was significantly higher than that before the operation ($P < 0.05$), and the observation group was also significantly higher than the control group at 6 months after operation ($P < 0.05$). The incidence of complications, such as joint degeneration, cystic degeneration, articular surface collapse and necrosis, was significantly lower in the observation group than the control group at 6 months after operation ($P < 0.05$). The serum TNF- α values of the observation group and the control group at 6 months after operation were (8.36 $\pm$ 4.25) ng/mL and (14.63 $\pm$ 4.59) ng/mL, respectively, which were significantly lower than those before operation of (23.57 $\pm$ 5.62) ng/mL and (23.66 $\pm$ 4.12) ng/mL ($P < 0.05$), and the observation group was also lower than that of the control group ($P < 0.05$). Up to now, the progression free survival time of the observation group and the control group was (15.77 $\pm$ 2.14) months and (10.87 $\pm$ 3.14) months, and the observation group was more than that of the control group ($t = 8.284$, $P < 0.05$). **Conclusion** The bortezomib can effectively reduce the serum TNF- α level in the treatment of knee joint bone tumors, it can promote the recovery of knee

收稿日期: 2018-05-23

第一作者: 薛天天(1989—), 男, 云南元谋人, 硕士, 住院医师, 研究方向为骨科。E-mail: xuetiantian1805@yeah.net

*通信作者: 任昌松(1988—), 男, 重庆开县人, 硕士, 住院医师, 研究方向为骨科。E-mail: renchangsong1803@yeah.net

function, reduce postoperative complications and prolong the survival time of elderly patients with knee joint bone tumors.

Key words: Bortezomib; bone tumor around the knee joint; tumor necrosis factor; complication

骨肿瘤特别是四肢骨肿瘤是导致当前人类致残、死亡的主要疾病之一^[1-2]。手术为骨肿瘤的主要治疗方法,可提高患者的生存率,用特制人工假体置换治疗膝关节周围骨肿瘤可促进患者的关节功能恢复,术后骨骼肌稳定性好,也减少了术后并发症的发生几率^[3-4]。随着医学技术的发展,新辅助化疗广泛应用于骨肿瘤的治疗,显著延长了患者的生存率,化疗药物包括氨甲喋呤、阿霉素、顺铂、异环磷酰胺等^[5-6]。硼替佐米是一种可逆的蛋白酶体抑制剂,能够减少肿瘤细胞的增殖和增加凋亡^[7]。有研究表明硼替佐米能通过阻止核转录因子- κ B(NF- κ B)的降解进而使NF- κ B不能发挥作用,也能降低白介素-6(IL-6)的作用影响骨髓微环境,从而发挥更加有效的抗肿瘤作用^[8]。基础研究表明硼替佐米对免疫细胞如T细胞、NK细胞等均具有抑制作用,参与细胞多种生理功能和病理变化,也可以增强其他化疗药物的抗肿瘤疗效^[9-10]。同时硼替佐米需要与其他抗肿瘤药物联合用药,发挥更明显的抗肿瘤作用^[11]。本文具体探讨了硼替佐米辅助治疗老年骨肿瘤对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年3月—2017年1月间,采用回顾性、抽样调查方法,选择118例在重庆市开州区人民医院诊治的老年膝关节周围骨肿瘤患者,纳入标准:就诊的初发未治膝关节周围骨肿瘤患者;年龄 ≥ 60 岁;膝关节周围骨肿瘤诊断依据WHO标准;既往未曾治疗;具有手术指征与化疗指征;本研究得到了本院伦理委员会的批准。排除标准:精神疾病患者;合并严重心肝肾异常患者;妊娠与哺乳期妇女。根据治疗方法不同将其分为各59例患者的观察组与对照组,统计学对比基础资料,两组患者间无差异。见表1。

1.2 治疗方法

所有患者都给予人工假体置换治疗,患者手术均采用全麻,采用膝关节前正中切口,分离肿块包膜。一端离断膝关节,注意保护软组织,另一离断端距离肿瘤边界5 cm以上,假体置换后原位髌韧带重建。假体表面有足够的软组织覆盖和伸膝装置的完整性,确定截骨端及周围软组织无肿瘤残留,保证关节周围动力的完整和稳定。选择自体骨灭活后结合人工关节重建肿瘤切除后的骨缺损,假体根据截骨长度定制,术毕予放置引流管。

对照组给予常规新辅助化疗,给予地塞米松和环磷酰胺治疗,环磷酰胺(国药准字H32020857,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格0.2 g,批号:13012321、15041245)200 mg/m²在治疗第1~4天静脉推注;地塞米松(国药准字H44021890,广东邦民制药厂有限公司,规格5 mg/支,批号:20130919、20150721)20 mg/d,在术后第1~2、4~5、8~9、11~12天静脉滴注。

观察组在对照组化疗的基础上给予注射用硼替佐米(西安杨森制药有限公司,国药准字J20140065,规格1.0 mg,批号:130207512、150709602),剂量为1.3 mg/m²,在治疗第1、4、8、11天静脉推注,其他治疗方法同对照组。

1.3 观察指标

(1)膝关节主动屈曲活动度:在术前与术后6个月进行膝关节主动屈曲活动度的评定。(2)并发症:在术后6个月记录与观察关节退变、囊性变、关节面塌陷、坏死等并发症发生情况。(3)TNF- α 检测:在术前与术后6个月抽取患者空腹静脉血,低温离心后分离上层血清,采用免疫组化方法检测TNF- α 的浓度。(4)生存情况:随访至今,对比两组的无进展生存时间,为自接受治疗开始,至疾病进展或者死亡的时间。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	临床分型/例		Campanacci 分级/例			体质量指数/(kg·m ⁻²)	病程/年
		男	女		骨巨细胞瘤	组织细胞瘤	I 级	II 级	III 级		
对照	59	30	29	68.02±5.89	28	31	23	19	17	22.13±1.94	2.45±0.51
观察	59	33	26	68.22±5.15	30	29	18	20	21	22.71±2.18	2.10±0.67

1.4 统计方法

选择SPSS21.00软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验;计数百分率经 χ^2 分析。

2 结果

2.1 膝关节主动屈曲活动度变化对比

观察组与对照组术后6个月膝关节主动屈曲活动度都显著高于术前($P < 0.05$);且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 并发症对比

观察组术后6个月的关节退变、囊性变、关节面塌陷、坏死等并发症总发生率为8.5%(5/59),显著低于对照组的25.4%(15/59)($P < 0.05$)。见表3。

2.3 TNF- α 表达情况对比

观察组与对照组术后6个月的血清TNF- α 值均显著低于术前($P < 0.05$);且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组膝关节主动屈曲活动度变化对比

Table 2 Comparison on active flexion mobility of knee joints between two groups

组别	n/例	膝关节主动屈曲活动度	
		术前	术后6个月
对照	59	56.21 $\pm$ 7.92	76.29 $\pm$ 10.33*
观察	59	56.42 $\pm$ 8.19	89.22 $\pm$ 9.22**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组术后并发症对比

Table 3 Comparison on postoperative complications between two groups

组别	n/例	关节退变/例	囊性变/例	关节面塌陷/例	坏死/例	总发生率/%
对照	59	5	4	4	2	25.4
观察	59	2	1	2	0	8.5*

表4 两组TNF- α 表达情况对比

Table 4 Comparison on expression of TNF- α between two groups

组别	n/例	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	
		术前	术后6个月
对照	59	23.66 $\pm$ 4.12	14.63 $\pm$ 4.59*
观察	59	23.57 $\pm$ 5.62	8.36 $\pm$ 4.25**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 生存情况对比

随访至今,观察组的无进展生存时间未(15.77 $\pm$ 2.14)个月,显著长于对照组的(10.87 $\pm$ 3.14)个月($P < 0.05$)。

3 讨论

四肢骨肿瘤是威胁人类生命和导致肢体残废的主要疾病之一,其中膝关节周围骨肿瘤比较常见。以往单纯手术的5年生存率只有20%左右,而随着新辅助化疗的应用,使5年生存率显著提高^[11-13]。

蛋白酶体抑制剂硼替佐米通过阻断细胞内多种调控细胞凋亡及信号传导的蛋白质的降解,减少血管新生相关细胞因子的表达,从而达到抑制肿瘤细胞与肿瘤基质相互黏附的目的^[14-15]。本研究显示,术后6个月,两组膝关节主动屈曲活动度都高于术前,且观察组也显著高于对照组($P < 0.05$);随访至今,观察组的无进展生存时间长于对照组($P < 0.05$)。表明硼替佐米辅助治疗能促进患者膝关节功能的恢复,延长患者的生存时间。从机制上分析,硼替佐米能通过靶向性抑制一些特异的蛋白来降解抑制剂导致细胞凋亡;其可阻止NF- κ B的核易位,抑制NF- κ B的活性,也可通过抑制蛋白酶体20S亚单位的活性,抑制细胞增殖相关基因,诱导细胞凋亡^[16-17]。硼替佐米还能与苏氨酸即蛋白酶体活性位点选择性结合,可降低破骨细胞的活性,促进膝关节周围骨肿瘤患者骨质的修复及骨的形成^[18]。

人工假体置换术在膝关节周围肿瘤切除中的应用具有早期负重、假体可行个体化设计、手术操作简单、重建不受骨缺损的限制等优点^[19]。由于骨恶性肿瘤一般切除范围较大,造成的骨缺损大,容易出现各种并发症。本研究显示观察组术后6个月的关节退变、囊性变、关节面塌陷、坏死等并发症发生率显著低于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组术后6个月的血清TNF- α 值都低于术前,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。硼替佐米抗肿瘤效应的机制包括调节促凋亡和抗凋亡蛋白质的平衡、抑制核转录因子功能、阻滞细胞周期进程等。硼替佐米还能与苏氨酸即蛋白酶体活性位点选择性结合,从而对碱性成纤维细胞生长和微血管形成起到抑制作用^[20]。并且硼替佐米是一种丙氨酸基硼酸衍生物,阻断多种泛素化的蛋白质降解,可通过特异性抑制26S蛋白酶体的活性,在体外诱导多种肿瘤细胞的凋亡^[21-23]。

综上,硼替佐米辅助治疗老年膝关节周围骨肿瘤能有效降低患者的血清TNF水平,促进膝关节功能的恢复,减少术后并发症的发生,从而延长患者的生存时间。

参考文献

- [1] Tsumagari K, Abd Elmaged Z Y, Sholl A B, et al. Bortezomib sensitizes thyroid cancer to BRAF inhibitor *in vitro* and *in vivo* [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1): 99-109.
- [2] 张新营, 任飞, 崔硕, 等. 人工股骨头置换术联合新辅助化疗对肱骨近端骨肿瘤的疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(8): 1309-1311.
- [3] Wang Q, Wang J, Gao D, et al. Inhibition of PAR2 and TRPA1 signals alleviates neuropathic pain evoked by chemotherapeutic bortezomib [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4): 977-983.
- [4] Salvini M, Troia R, Giudice D, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of ixazomib citrate for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(1): 91-99.
- [5] 刘剑帆, 罗毅, 徐学政, 等. 人工髋关节置换术治疗股骨近端骨肿瘤的疗效及安全性分析 [J]. *中国现代医生*, 2017, 55(8): 77-79, 82.
- [6] 徐勇. 人工股骨头假体置换治疗肱骨上端骨肿瘤24例观察 [J]. *现代临床医学*, 2017, 43(5): 376-377.
- [7] Taromi S, Lewens F, Arsenic R, et al. Proteasome inhibitor bortezomib enhances the effect of standard chemotherapy in small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97061-97078.
- [8] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(21): 2099-2110.
- [9] 林佳生, 陈嵘, 严伟, 等. 人工补片在肿瘤型关节置换中的应用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(7): 540-544.
- [10] 黄俊琪, 毕文志, 韩纲, 等. 胫骨近端肿瘤假体置换术后伸膝装置重建病例报道并文献复习 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(3): 210-215.
- [11] Gastelum G, Poteshkina A, Veena M, et al. Restoration of the prolyl-hydroxylase domain protein-3 oxygen-sensing mechanism is responsible for regulation of HIF2 α expression and induction of sensitivity of myeloma cells to hypoxia-mediated apoptosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188438.
- [12] 张林锋, 郭得辛, 王顺利, 等. 腓骨中上段截骨治疗不均匀沉降性膝关节骨关节炎效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10): 2500-2502.
- [13] Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(4): 561-584.
- [14] de la Puente P, Luderer M J, Federico C, et al. Enhancing proteasome-inhibitory activity and specificity of bortezomib by CD38 targeted nanoparticles in multiple myeloma [J]. *J Control Release*, 2017, 28(270): 158-176.
- [15] 薛英森, 付军, 郭征, 等. 同种异体半髌或半平台重建邻近膝关节肿瘤切除后骨缺损的疗效分析 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(4): 285-291.
- [16] Yafour N, Beckerich F, Bulabois C E, et al. Preventative and therapeutic relapse strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC) [J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(12S): S84-S98.
- [17] 徐明, 郑凯, 于秀淳, 等. 肿瘤型膝关节假体置换治疗胫骨近端骨巨细胞瘤多中心回顾性研究 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(2): 87-91.
- [18] Prabhu V V, Talekar M K, Lulla A R, et al. Single agent and synergistic combinatorial efficacy of first-in-class small molecule imipridone ONC201 in hematological malignancies [J]. *Cell Cycle*, 2017, 11(20): 1-29.
- [19] Hideshima T, Mazitschek R, Qi J, et al. HDAC6 inhibitor WT161 downregulates growth factor receptors in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80109-80123.
- [20] 潘朝晖, 薛山, 赵玉祥, 等. 多孔生物陶瓷人工骨修复儿童良性骨肿瘤刮除术后骨缺损 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2017, 14(3): 24-27.
- [21] Argnani L, Broccoli A, Zinzani P L. Cutaneous T-cell lymphomas: Focusing on novel agents in relapsed and refractory disease [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 12(61): 61-69.
- [22] 谢广渊, 潘伟城, 谭志斌, 等. 硫酸钙人工骨在良性骨肿瘤刮除术后骨缺损填充中的愈合情况及其重建作用研究 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2017, 14(2): 45-48.
- [23] Abe N, Tomita T, Bohgaki M, et al. Crystalglobulinemia manifesting as chronic arthralgia and acute limb ischemia: A clinical case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6643.