

地塞米松联合硼替佐米对老年多发性骨髓瘤的治疗效果

李 婉, 马圣宇, 黄 静

宿州市市立医院血液科, 安徽 宿州 234000

摘 要: **目的** 分析地塞米松联合硼替佐米对老年多发性骨髓瘤的治疗效果。**方法** 选择2014年1月—2016年12月在宿州市市立医院血液科进行诊治的41例老年多发性骨髓瘤患者, 随机分为两组, 观察组21例, 对照组20例。两组均给予沙利度胺和环磷酰胺进行治疗, 分别口服沙利度胺100 mg, 1次/d, 并分别于第1、8、15天静滴环磷酰胺300 mg/m²。同时, 对照组于第1~4天静滴地塞米松20 mg。观察组在对照组基础上皮下注射硼替佐米1.3 mg/m², 1次/周, 1个疗程为4周, 2个疗程后进行综合评价。比较两组的临床治疗效果, 检测两组治疗前后的 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平及不良反应。**结果** 观察组的有效率为85.71%, 明显高于对照组的60.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间各不良反应的发生率无统计学差异, 且各不良反应通过停药或给予相应对症处理后均可得到缓解。**结论** 地塞米松联合硼替佐米治疗老年多发性骨髓瘤的临床效果明显, 可作为初治、难治或复发老年多发性骨髓瘤患者的一线治疗方案。

关键词: 地塞米松; 硼替佐米; 老年多发性骨髓瘤

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2313-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.036

Effect of dexamethasone combined with bortezomib in treatment of multiple myeloma in the elderly

LI Wan, MA Shengyu, HUANG Jing

Hematology Department, Municipal Hospital of Suzhou City, Anhui Province, Suzhou 234000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of dexamethasone combined with bortezomib in the treatment of multiple myeloma in the elderly. **Methods** Selected 41 cases of patients with multiple myeloma who were treated in our hospital from January 2014 to December 2016, divided into two groups randomly. Both groups were treated with thalidomide and cyclophosphamide, while the control group was treated with dexamethasone, which was treated with dexamethasone. The clinical therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 85.71% (18/21), significantly higher than that of the control group 60.00% (12/20) ($P < 0.05$). The levels of beta 2 microglobulin, myeloma cells and immunoglobulin in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups, and all adverse reactions could be relieved by discontinuing the drug or giving appropriate symptomatic treatment. **Conclusion** The clinical effect of dexamethasone on the treatment of senile multiple myeloma is obvious and can be used as a first-line treatment for patients with multiple myeloma in the early treatment, refractory or relapse.

Key words: dexamethasone; thalidomide; bortezomib; multiple myeloma in elderly

多发性骨髓瘤患者的临床特征为骨髓内浆细胞发生恶性增生, 分泌单克隆轻链或免疫球蛋白, 且伴有正常免疫球蛋白降低和骨质疏松或(和)广泛溶骨病变^[1-3]。目前临床上尚无治疗多发性骨髓

瘤的特效治疗方法。传统的化疗方案主要有MP、VAD、M2等, 随着新药的不断出现, 以及移植技术的不断发展, 患者的生存期及生活质量都有了很大的提高。2016年美国国家综合癌症网络(NCCN)发

收稿日期: 2018-04-27

第一作者: 李婉(1980—), 女, 安徽宿州人, 本科, 主治医师, 研究方向为血液学。E-mail: liwan_8012@163.com

布的多发性骨髓瘤治疗指南中,将患者分为适宜移植和不适宜移植患者,不适宜移植的患者的化疗方案中硼替佐米/来那度胺为基础的联合化疗为IA类推荐方案^[4]。本研究主要分析了地塞米松联合硼替佐米对老年多发性骨髓瘤的治疗效果,以期对多发性骨髓瘤患者合理选择有效的治疗方案提供可靠的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月—2016年12月在宿州市市立医院血液科进行诊治的41例老年多发性骨髓瘤患者,均符合相关的诊断标准^[5],随机分为两组。观察组21例,男11例,女10例;年龄65~83岁,平均(72.39±11.46)岁;其中,初治10例,复发(难治)11例;临床分期:I期10例,II期6例,III期5例;IgA型7例,IgG型9例,不分泌型3例,轻链型2例。对照组20例,男10例,女10例;年龄65~84岁,平均(73.21±12.59)岁;其中,初治11例,复发(难治)9例;临床分期:I期11例,II期5例,III期4例;IgA型7例,IgG型8例,不分泌型2例,轻链型3例。所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均给予沙利度胺和环磷酰胺进行治疗,分别口服沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字H32026129,规格25 mg,批号13101131、15072225)100 mg,1次/d,并分别于第1、8、15天静滴环磷酰胺(Kantstr. 2 33790 Halle Germany,注册证号

H20060338,规格0.2 g/支,批号13121725)300 mg/m²。同时,对照组采用地塞米松治疗,分别于第1~4天静脉滴注地塞米松(安阳九州药业有限责任公司,国药准字H41023674,规格1 mL:2 mg,批号1307032121、1504011507)20 mg。观察组采用地塞米松联合硼替佐米治疗,地塞米松药品信息、使用方法同对照组,皮下注射硼替佐米(注册证号H20120299,西安杨森制药有限公司,规格3.5 mg,批号HBZSQ00)1.3 mg/m²,1次/周,1个疗程为4周。2个疗程后进行综合评价。

1.3 观察指标

比较两组的临床治疗效果,疗效标准^[5]:分为严格完全缓解(SCR),完全缓解(CR),非常好的部分缓解(VGPR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。SCR、CR、VGPR、PR、SD为有效,PD为无效。取患者空腹静脉血10 mL,离心并分离血清,采用免疫比浊法经OLYMPUS AU型全自动生化分析仪检测两组治疗前后的 β 2微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平。不良反应按WHO规定的化疗药物不良反应分级标准^[6]进行评价。

1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比用 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的有效率为85.71%(18/21),明显高于对照组的60.00%(12/20),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	PD/例	SD/例	PR/例	VGPR/例	CR/例	SCR/例	有效率/%
对照	20	8	3	4	3	1	1	60.00
观察	21	3	3	7	4	2	2	85.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 β 2微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平对比

两组治疗后的 β 2微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 不良反应

对照组发生乏力12例(60.00%),便秘3

例(15.00%),头晕3例(15.00%);观察组发生周围神经病变3例(14.28%),乏力7例(33.33%),腹泻2例(9.52%),带状疱疹2例(9.52%),血小板减少3例(14.28%)。各不良反应发生率之间无统计学差异,且上述不良反应通过停药或给予相应对症处理后均可得到缓解。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种临床上常见的B淋巴细胞

表2 两组β2微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平对比

Table 2 Comparison on beta 2 microglobulin, myeloma cell and immunoglobulin level between two groups

组别	n/例	时间	β2微球蛋白/(μg·L ⁻¹)	骨髓瘤细胞/%	免疫球蛋白/(g·L ⁻¹)
对照	20	治疗前	4.83±4.19	32.15±11.74	29.53±12.19
		治疗后	3.07±2.45*	17.41±9.63*	22.64±9.35*
观察	21	治疗前	4.79±3.92	34.58±12.29	30.27±13.75
		治疗后	2.25±2.13**	9.53±6.42**	15.39±5.82**

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

起源的浆细胞克隆性血液系统恶性肿瘤,以骨髓中恶性浆细胞发生异常聚集及增生为主要特征,好发于中老年人,目前主要的治疗方法为造血干细胞移植以及化疗^[7-9]。多发性骨髓瘤患者发病年龄大,多合并不同脏器功能损伤,以及经济因素等原因导致仍有很多老年人失去了移植的机会,化疗仍然是治疗老年MM的主要手段。硼替佐米及、卡非佐米、来那度胺等新药的出现使得该病治疗缓解率明显提高。沙利度胺作为一种合成谷氨酸衍生物,具有调节机体免疫功能、镇静、抗炎、抑制胶原合成、调节细胞因子释放以及对抗血管生成等功能^[10-11]。目前已被临床广泛应用于恶性实体肿瘤(如肺癌、肝癌、骨肉瘤和前列腺癌等)、血液病和风湿免疫病的治疗。

近年来,蛋白酶体抑制剂靶向作为一种新兴的肿瘤治疗手段,越来越受到临床上的广泛关注。硼替佐米作为一种新研究开发的蛋白酶体抑制剂,以“泛素-蛋白酶体”为理论依据,能通过多种机制发挥杀伤多发性骨髓瘤细胞的治疗目的,在骨髓瘤患者的治疗中可以发挥持久的疗效。其作用机制主要包括以下几个方面:①降低白介素-6等多发性骨髓瘤黏附分子和细胞生长因子及表达,抑制核因子核转录因子kappa B的活性;②有效抑制26S蛋白酶的活性,促进核转录因子kappa B抑制物的聚集,并且抑制其释放,降低降解量;③可以对新生血管的形成以及血管内皮细胞的生长进行有效的抑制,使骨髓瘤细胞的血液供应受到显著的阻断,加速肿瘤细胞发生凋亡;④阻止DNA的修复,防止多发性骨髓瘤对化疗药物产生耐药性^[12-14]。

本研究结果发现,观察组的有效率为85.71%,显著高于对照组的60.00%($P < 0.05$);表明地塞米松联合硼替佐米治疗老年多发性骨髓瘤的临床效果显著。β2微球蛋白使目前临床上发现的唯一一种与疾病无发展存活和疾病发展紧密相关的因子,能有效预测多发性骨髓瘤疾病的发展程度^[15]。骨

髓瘤细胞可以对肿瘤负荷进行有效的反映,并且可以反映多发性骨髓瘤患者的疾病发展程度。免疫球蛋白作为骨髓瘤细胞分泌的单克隆球蛋白,是多发性骨髓瘤诊断以及预后情况判断的一项重要检测指标^[16]。本研究结果发现,两组治疗后的β2微球蛋白、骨髓瘤细胞以及免疫球蛋白水平均明显降低,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$);进一步证实了地塞米松联合硼替佐米对老年多发性骨髓瘤具有较为显著的治疗效果。

综上所述,地塞米松联合硼替佐米治疗老年多发性骨髓瘤的临床效果显著,可作为初治、难治或复发老年多发性骨髓瘤患者的一线治疗方案。

参考文献

- [1] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma [J]. New Engl J Med, 2016, 375 (8): 754.
- [2] 丁飞,朱平,伍学强,等.多发性骨髓瘤发病的分子机理和恶性克隆演化[J].中国实验血液学杂志,2015,23 (5): 1513-1516.
- [3] 郑辉,吴赞.多发性骨髓瘤实验室检测方法分析与评价[J].山西医药杂志,2016,45(20): 2438-2440.
- [4] Dimopoulos M A, Richardson P G, Moreau P, et al. Current treatment landscape for relapsed and / or refractory multiple myeloma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(1): 42-54.
- [5] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007.232-235.
- [6] 裴文姬.基于Th1/Th2、MMPs/TIMPs探讨火针四花穴对非小细胞肺癌化疗患者的影响[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [7] Paiva B, van Dongen J J, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma [J]. Blood, 2015, 125(20): 3059.
- [8] 李彤,王洪涛,刘卓刚.CAR技术在多发性骨髓瘤治疗领域的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2016,24

(下转第2348页)

- 呼吸衰竭的临床疗效分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(2): 185-187.
- [19] 潘 森, 刘白絮. 纳洛酮联合无创正压通气治疗中老年慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5728-5729.
- [20] 蒙忠学. 纳洛酮联合呼吸机治疗 COPD 合并 II 型呼吸衰竭疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(22): 89-91.
- [21] 蔡明文. 无创呼吸机联合纳洛酮治疗老年悦韵孕阅并发呼吸衰竭的临床疗效分析 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3): 474-475.
- [22] 袁章安, 熊忠林. AECOPD 伴呼吸衰竭患者应用纳洛酮治疗临床疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 486-488.
- [23] 邓桂胜, 罗 勇. 无创正压通气联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发 II 型呼吸衰竭的临床研究 [J]. 海军医学杂志, 2016, 37(1): 30-32.
- [24] 陈英华, 张立军. 无创辅助通气联合纳洛酮治疗 COPD 合并呼吸衰竭疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1041-1043.
- [25] 张穗杰, 张 银. 纳洛酮联合无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床观察 [J]. 广东医学, 2017, 38(12): 1916-1922.
- [26] Agrafiotis M, Tryfon S, Siopi D, et al. Successful management of drug-induced hypercapnic acidosis with naloxone and noninvasive positive pressure ventilation [J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(2): 312-324.
- [27] Tsung A H, Sligh J H, Lisenbee N P, et al. Postobstructive pulmonary edema in a 40-year-old man after suffocation by a swimming pool cover [J]. J Emerg Med, 2013, 45(5): 670-673.
- [28] 罗祖金, 詹庆元, 童朝晖, 等. 无创正压通气治疗 II 型呼吸衰竭失败预测因素分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 3(4): 278-281.
- [29] 吉雪芳, 冯奇桃, 陈积静. 盐酸纳洛酮注射液对慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者炎症因子 IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 28-31.

(上接第 2315 页)

- (1): 279-284.
- [9] Dimopoulos M A, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(1): 27.
- [10] 宋超英, 施 丹, 卞锦国, 等. VAD 方案联合低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤疗效分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(4): 617-619.
- [11] 杨 云, 赵景杰, 赵万红, 等. 沙利度胺联合低剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 西部医学, 2016, 28(10): 1382-1385.
- [12] 李 媛, 傅 荣, 叶红芳, 等. 硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤给药流程设计与实践 [J]. 护理学杂志, 2015, 30(23): 12-14.
- [13] 马亚男, 孙中伟, 王顺业, 等. 低剂量硼替佐米联合环磷酰胺治疗多发性骨髓瘤的效果观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(10): 52-53.
- [14] 杨小燕, 周 燕, 孙乃同, 等. 硼替佐米为主化疗方案辅以中药治疗多发性骨髓瘤骨病疗效观察 [J]. 河北医药, 2016, 38(14): 2143-2145.
- [15] 刘传才, 陈文习. 血清 β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶在多发性骨髓瘤诊治中的临床意义 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 20(9): 2849-2850.
- [16] 陈浩宇, 叶润清, 吴晓蔓, 等. 免疫固定电泳和免疫球蛋白含量在多发性骨髓瘤诊断中价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 795-797.