

硼替佐米联合地塞米松和来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效

李彩云,赵刚,周翔

(甘肃医学院附属医院 血液内科,甘肃 平凉 744000)

【摘要】目的 探究硼替佐米联合地塞米松和来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床效果及应用价值。**方法** 选取2019年1月至2022年6月甘肃医学院附属医院血液内科收治的70例确诊为多发性骨髓瘤患者为研究对象,按照随机数表法分为对照组和观察组,各35例。对照组的 treatment 方式为BTD方案(硼替佐米+盐酸吡柔比星+地塞米松),观察组治疗方式为VRD方案(硼替佐米+地塞米松+来那度胺)。对比两组治疗后疗效和不良反应等指标。**结果** 观察组的治疗后效果显著高于对照组($P<0.05$);观察组血液指标情况与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组在周围神经炎发生方面显著少于对照组($P<0.05$),而在其他不良反应方面与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 硼替佐米联合地塞米松和来那度胺对多发性骨髓瘤的治疗效果理想,其耐受性好,疗效更高,且不良反应相对少,更能保障患者用药安全,其临床应用价值大,值得广泛推广。

【关键词】 硼替佐米;地塞米松;来那度胺;多发性骨髓瘤

中图分类号:R739.42

文献标识码:B

文章编号:1673-9388(2023)04-0289-04

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)04-0289-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性血液系统肿瘤,是仅次于急性白血病的常见恶性肿瘤^[1]。MM的临床症状多样,可出现疼痛、出血及贫血、肝肾病变、神经损害、感染症状等^[2-3]。目前,对于MM尚无特效治疗方法,临床上主要治疗方式是联合化疗,如MP(马法兰+强的松)、VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)、M2(卡氮芥+马法兰+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺)等,但是以上方案的完全缓解率低,治疗效果不佳,患者生存期约为3年,而以“泛素-蛋白酶体”为理论研究开发的蛋白酶体抑制剂硼替佐米,可以通过多种机制对MM的肿瘤细胞达到杀伤效果^[4,5]。硼替佐米是一种新型靶向药物。来那度胺具有免疫调节及抗血管功效,对于MM的治疗也具有良好作用^[6]。基于此,本院对MM采取了VRD方案(硼替佐米+地塞米松+来那度胺),通过两组对比,证实了VRD方案的有效性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年6月甘肃医学院附属医院血液内科收治的多发性骨髓瘤患者70例作为研究对象,按照随机数表法分为对照组和观察

组,各35例。对照组(BTD方案)男性20例,女性15例;年龄44~72岁,平均年龄(56.45 ± 2.71)岁;临床分期(ISS):10例I期、8例II期、17例III期;免疫球蛋白分型:19例IgG型、10例IgA型、4例IgD型、2例轻链型。观察组(VRD方案)男性19例,女性16例;年龄43~75岁,平均年龄(56.87 ± 2.94)岁;临床分期(ISS):10例I期、7例II期、18例III期;免疫球蛋白分型:20例IgG型、11例IgA型、3例IgD型、1例轻链型。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》^[7]中对MM的诊断标准;(2)患者为既往未治疗,或未进行强化治疗者,或治疗后效果不佳,或治疗后复发;(3)患者对本研究知情,并对治疗方案熟知,同时自愿参与本研究,签署知情同意书。

排除标准:(1)合并伴有其他部位恶性肿瘤;(2)伴有心、脑、肝、肾重要脏器严重功能障碍;(3)存在慢性疾病或基础疾病;(4)预估患者生存期低于3个月;(5)对本研究药物过敏者或有过敏史;(6)有精神系统疾病;(7)不能坚持完成研究。

1.2 方法

对照组采取BTD方案,即硼替佐米+盐酸吡柔

收稿日期:2023-04-28;修回日期:2023-06-14

第一作者:李彩云(1987—),女,本科,主治医师。研究方向:血液病。E-mail:tangdai309@163.com

比星+地塞米松,具体用法:硼替佐米(齐鲁制药,国药准字H20183102,规格1 mg/支)每日1.0~1.3 mg/m²,第1、4、8、11天静脉推注或皮下注射;盐酸吡柔比星(深圳万乐制药,国药准字H10930105,规格10 mg/支)10 mg/d,第1、2、3天静脉推注;地塞米松(辰欣药业,国药准字H37021969,规格5 mg/支)20 mg/d,第1、2、4、5、8、9、11、12天或者第1~4天、第8~11天静脉滴注。28 d为一疗程,连续4个疗程。

观察组采取VRD方案,即硼替佐米+地塞米松+来那度胺,具体用法:硼替佐米每日1.0~1.3 mg/m²,第1、4、8、11天静脉推注或皮下注射;地塞米松20 mg/d,第1、2、4、5、8、9、11、12天或者第1~4天、第8~11天静脉滴注;来那度胺(齐鲁制药,国药准字H20193115,规格25 mg/粒)25 mg/d,第1~14天睡前口服。28 d为一疗程,连续4个疗程。

1.3 疗效评价指标

疗效标准^[8]:(1)完全缓解(complete response, CR):血清M蛋白检测值为阴性,同时不可见软组织浆细胞瘤,骨髓浆细胞水平比例<5%。(2)部分缓解(partial response, PR):血清M蛋白水平下降幅度在50%及以上,软组织浆细胞瘤缩小范围≥50%,24 h尿轻链下降幅度超过90%。(3)轻微反应(minor response, MR):血清M蛋白水平下降幅度在25%~49%,软组织浆细胞瘤缩小幅度在25%~49%,溶骨

病变范围及数量均未增。(4)稳定(stable disease, SD):各指标水平无变化,未达MR及PD标准。(5)疾病进展(progressive disease, PD):各指标检测值均高于基线,且>25%。

评价指标:(1)比较两组化疗后效果情况,总有效率=CR率+PR率+MR率。(2)对比两组化疗前后血液相关指标变化情况,包括血红蛋白、血清单克隆蛋白(血清M蛋白)、骨髓浆细胞比例、β₂-微球蛋白^[9]。(3)对比两组化疗后不良反应发生情况,如白细胞减少、血小板下降、周围神经炎、肺部感染、胃肠道症状、精神症状^[10]。

1.4 统计学方法

本研究数据均以SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表述,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组化疗效果比较

观察组总有效率为88.57%,对照组总有效率为60.00%,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

表1 两组化疗效果比较 ($n=35$)[$n(\%)$]

组别	CR	PR	MR	SD	PD	总有效率/%	χ^2	P
对照组	10(28.57)	5(14.29)	6(17.14)	8(22.86)	6(17.14)	60.00	7.479	0.006
观察组	17(48.57)	10(28.57)	4(11.43)	3(8.57)	1(2.86)	88.57		

2.2 两组血液相关指标变化情况比较

观察组在血清M蛋白下降、骨髓浆细胞比较下

降等方面显著优于对照组,且其他相关指标情况比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表2 两组血液相关指标变化情况比较 ($n=35$)($\bar{x} \pm s$)

组别	血红蛋白/g·L ⁻¹		血清M蛋白/g·L ⁻¹		骨髓浆细胞比例/%		β ₂ -微球蛋白/mg·L ⁻¹	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	71.10 ± 2.44	85.65 ± 3.62	49.24 ± 1.69	31.70 ± 1.35	33.21 ± 1.25	13.68 ± 1.47	13.68 ± 1.47	4.28 ± 1.73
观察组	70.78 ± 2.52	96.28 ± 3.77	48.80 ± 1.31	20.10 ± 2.45	33.34 ± 1.41	5.87 ± 1.79	7.59 ± 2.74	2.29 ± 1.14
t	0.540	12.032	1.217	24.533	0.408	19.948	0.098	5.682
P	0.591	0.001	0.228	0.001	0.684	0.001	0.922	0.001

注:两组化疗后对比结果, $P < 0.05$ 。

2.3 两组化疗后不良反应发生情况比较

观察组化疗后发生周围神经炎的情况显著好于对照组($P < 0.05$),而对比白细胞减少、血小板下降、肺部感染、胃肠道症状等,两组数据差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表3)。

3 讨论

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓单克隆浆细胞异常增生为特征的恶性血液肿瘤,中老年群体为高发人群,在所有肿瘤疾病中,MM发病率约为1%,而在血液系统肿瘤中,MM的发病率为10%~15%,

表3 两组化疗后不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	白细胞减少	血小板下降	肺部感染	胃肠道症状	周围神经炎
对照组	12(34.29)	10(28.57)	11(31.43)	13(37.14)	24(68.57)
观察组	8(22.86)	7(20.00)	9(25.71)	11(31.43)	9(25.71) ^a
χ^2	1.120	0.699	0.280	0.254	12.899
<i>P</i>	0.290	0.403	0.597	0.615	0.001

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05。

MM好发于中老年人,发病年龄大多在50~70岁,MM恶性程度较高,至今仍不能治愈,其平均生存期仅有2~4年^[11]。MM的发病机制尚不明确,其与遗传、电离辐射、环境因素、生物因素、自身免疫、病毒感染、慢性炎症等方面有关^[12]。MM患者多表现为骨骼痛、贫血、高钙血症、感染及肾功能不全等症状,随着我国老龄化问题的加剧,MM发病率逐渐上升,严重影响患者的生存质量,但该病目前仍无法治愈,严重者导致患者发生早期死亡事件^[13]。由于MM发病率较高,治疗后极易复发,且完全缓解率低,导致患者生存期短。当前临床上对于MM的主要治疗原则是控制原发病、改善生存质量、延长生命周期。研究发现,MM患者的生存期与是否获得较好的缓解有紧密关系,所以,为有效延长患者的生存期,促进提高完全缓解率是临床研究人员的研究目标^[14]。

目前对于MM的治疗方案是联合化疗,上个世纪60年代,MM患者首次运用MP方案进行治疗,至今MP方案还一直运用于临床,但实际上,MP方案治疗MM的有效率较低^[15]。本世纪80年代始,临床研究者在MP方案的基础上衍生出了多种有效的治疗方案,如VAD、M2、VMCP等,明显提高了MM的治疗效果,延长了患者的生存期,但是依然还存在一些不足,比如VAD方案是MM治疗方案中使用率较高的一种,其具有肾损害轻、见效快的优势,但由于其对患者的生存期不能明显延长,且其对周围神经的负面影响较大,导致整体治疗效果不佳^[16]。

随着医疗技术的发展,肿瘤药物也逐渐发生改变,现如今MM治疗已出现靶向药,可明显提高患者缓解率,提高患者治疗效果,延长生存期。硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,在20世纪末被报道具有较好的抗肿瘤效应,5年后,硼替佐米被FDA批准用于复发难治性MM,并取得了较好成果^[17]。

硼替佐米是一种人工合成的双肽基硼酸,属可逆性蛋白酶体抑制剂,能通过各种机制直接或间接抑制肿瘤,如抑制26S蛋白酶活性、抑制核因子 κ B的活性、抑制NF- κ B、阻断瘤细胞的血流等方

面^[18]。具体作用有:(1)有选择的杀死肿瘤细胞;(2)肿瘤细胞凋亡;(3)能与其他抗肿瘤药物共同发挥协同效应或可改善耐药性;(4)增加放疗敏感性。多中心的研究^[19,20]证实,硼替佐米联合地塞米松对MM进行治疗,具有较高的缓解率。相关国内外研究显示,硼替佐米联合地塞米松及来那度胺治疗MM的有效率明显提高,提示硼替佐米联合地塞米松和来那度胺能提高化疗效果,延长患者生存期^[21]。VRD化疗方案与BTD方案比较,其在血清M蛋白的下降及降低骨髓浆细胞方面有明显优势。来那度胺是一种具有免疫调节作用的药物,是沙利度胺的衍生物,其活性更强,安全性更高,可杀灭骨髓瘤细胞,同时抑制血管的新生,常联合其他化疗药物共同应用于MM,可增强对肿瘤细胞的杀伤性^[22]。

本研究结果显示,观察组患者通过硼替佐米联合地塞米松和来那度胺治疗后,总有效率高于对照组(*P* < 0.05);观察组血液指标情况与对照组比较,有统计学意义(*P* < 0.05);观察组发生周围神经性的不良反应少于对照组(*P* < 0.05)。表明以硼替佐米为主的联合化疗方案效果显著,可有效提高MM的缓解率,延长患者的生存期,改善生活质量。

综上所述,硼替佐米联合地塞米松和来那度胺方案对多发性骨髓瘤的疗效理想,大大提高了MM的疗效,延长了患者生存期。

参考文献

[1]纪国超,孙富英,李志春. 硼替佐米联合来那度胺、地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床效果[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(21):86-89

[2]王珂,杜恒飞. 来那度胺联合硼替佐米和地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(5):585-588

[3]姚卫芹,颜灵芝,商京晶,等. 来那度胺联合硼替佐米和地塞米松诱导治疗初诊多发性骨髓瘤患者的疗效和安全性[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8):657-662

[4]王引. 联用硼替佐米、地塞米松和来那度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效探究[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(20):109-111

[5]顾小慧,尹淑荣,赵凤晓,等. 硼替佐米联合来那度胺、地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(11):1353-1354

[6]黄丹,朱元元,肖悦,等. 地塞米松联合硼替佐米与来那度胺治疗新诊断多发性骨髓瘤的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2022, 33(16):2001-2005, 2011

[7]雷丽华,何东,林娟,等. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤对患者骨代谢及免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(6):917-920

(下转第295页)

及不同病情患者入院时血清D-D、IMA、TnI水平存在差异,据此可推测上述血清指标与APTE的发生、发展存在紧密联系。APTE患者右心室负荷提高,冠状动脉受压引起血流灌注下降,从而引起心肌缺血性受损,而因缺血、缺氧发生结构变化的清蛋白即为IMA,因此,上述血清指标与APTE密切相关。此外,本研究发现ECG评分与血清D-D、IMA、TnI水平呈正相关,进一步证实ECG评分对APTE的评估价值。基于上述研究结果,本研究首次采用ROC曲线分析上述指标对APTE的诊断价值,结果发现,ECG评分、血清D-D、IMA、TnI联合诊断APTE的AUC为0.927,联合诊断病情AUC为0.897,具有较高诊断价值。

综上所述,ECG评分可用于APTE的早期诊断中,对于早期病情评估具有一定价值,以制定相应干预方案,改善预后。

参考文献

- [1]姜锋,孙树东,庞桂芬,等.不同部位下肢深静脉血栓形成与急性肺血栓栓塞症后肺动脉主干宽度、右室流出道宽度、右心室内径的相关性[J].血管与腔内血管外科杂志,2022,8(11):1366-1370
- [2]胡子旋,何婉媚,曾勉.血浆ADAMTS-13活性和NLR在急性肺血栓栓塞症中的诊断价值[J].中山大学学报(医学科学版),2021,42(6):831-838
- [3]史娜,原朵朵.阿替普酶联合抗凝治疗对急性肺栓塞心电图及凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):776-777
- [4]赵茜.Daniel-ECG评分联合血清D-D在急性肺栓塞危险程度诊断中的应用及与血流动力学指标的关系[J].中国医学创新,2022,19(17):115-119
- [5]肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(5):6-11
- [6]常亮,吴迪,李伟,等.不同类型急性肺栓塞继发性改变胸部CTPA影像学表现及临床特征对比[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):60-61
- [7]陈春兰,许和平,卓小岸,等.心电图QRS和S波变化百分比是诊断急性肺栓塞的重要依据[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):304-306
- [8]方年新,张平,叶观生,等.年龄校正的D-二聚体联合Daniel心电图评分在急性肺栓塞中的诊断价值[J].中国现代药物应用,2020,14(4):17-19
- [9]于江涛,滑立伟,席瑞军,等.标准12导联心电图联合右侧胸前导联15导联心电图诊断早期急性肺栓塞的研究[J].中国医学装备,2021,18(11):104-107
- [10]孙玉敏,李绒.心电图在急性肺栓塞诊断治疗中的诊断价值[J].血栓与止血学,2022,28(3):406-407
- [11]陈文,徐磊.肺癌合并肺血栓栓塞症的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(2):209-212
- [12]杨睿,王彦方.急性肺栓塞心电图分析[J].临床心电学杂志,2021,30(3):219-220
- [13]侯帅辉,李建生.血清IMA、TnI联合心电图检查对急性肺栓塞的诊断价值[J].现代医药卫生,2021,37(20):3516-3518
- [14]王利,刘绍霞.急性肺栓塞患者血清BNP、TnI及Hcy水平变化及临床意义[J].川北医学院学报,2021,36(5):652-654
- [15]刘雪莲,刘艳洁,白洁,等.阿托伐他汀联合华法林在急性肺栓塞治疗中的应用价值及对患者血清Apelin-13、D-D及BNP水平的影响[J].哈尔滨医科大学学报,2020,54(3):314-318
- [16]陈园园,李英华,王东梅,等.含小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年多发性骨髓瘤的临床研究[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(6):696-699
- [17]张宽顺,冯磊,吕殿亮.硼替佐米联合地塞米松及沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效评价[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(A0):161
- [18]丁琳琳.硼替佐米联合沙利度胺、地塞米松用于多发性骨髓瘤治疗的临床观察[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(45):19
- [19]邵群,胡晓武.多发性骨髓瘤继发带状疱疹的危险因素分析[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(2):179-182
- [12]许晗,王梦莹,姜晓娜,等.硼替佐米联合来那度胺和地塞米松治疗新诊断多发性骨髓瘤疗效及安全性分析[J].临床血液学杂志,2022,35(1):46-51
- [13]许婧钰,严文强,樊慧守,等.硼替佐米联合来那度胺及地塞米松方案对初治多发性骨髓瘤患者的疗效及预后分析[J].中华医学杂志,2022,102(30):2338-2344
- [14]吴桂香,夏维林,杨克,等.硼替佐米联合来那度胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤临床疗效观察[J].汕头大学医学院学报,2020,33(1):31-33
- [15]王美佳,杨利华,晏青霞.硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤疗效及对患者肾功能指标和不良反应的影响[J].河北医学,2021,27(5):864-869
- [16]铁宁.Castleman病的诊断及治疗进展[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(5):542-547
- [17]聂丽容,李庆华,梁亮,等.硼替佐米联合化疗对多发性骨髓瘤的治疗效果及对VEGF、IL-6、IL-17的影响[J].临床输血与检验,2020,22(2):211-214
- [18]袁小庚.基于硼替佐米的BAD、BCD和BRD化疗方案治疗初治多发性骨髓瘤的疗效和安全性[J].临床研究,2020,28(12):82-83
- [19]陈黎.来那度胺联合硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及对免疫相关细胞因子含量的影响[J].临床研究,2021,29(4):53-54
- [20]胡云云,黄胜,黄实方.来那度胺联合硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及其对患者免疫功能的影响[J].临床合理用药杂志,2022,15(24):121-124
- [21]张义霞,周敏.硼替佐米联合来那度胺及地塞米松(VRD)方案和硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松(VTD)方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J].系统医学,2022,7(1):102-105
- [22]王文秀,毕静怡,温磊,等.来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤单中心100例连续病例的回顾性分析[J].中华内科杂志,2022,61(5):531-536

(上接第291页)