

观察来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效

周 伶

皖南医学院弋矶山第一附属医院 安徽 芜湖 241000

摘要:目的: 分析来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的应用效果。方法: 选取2022年10月-2023年10月本院86例多发性骨髓瘤患者(MM)开展研究, 用随机数字表法平均分为对照组43例, 行硼替佐米+地塞米松治疗, 观察组43例, 联合来那度胺治疗, 比较两组临床疗效。结果: 观察组的治疗有效率、IL-2、CD4+/CD8、CD3+、CD4+、ALP和BGP均明显高于对照组, CTX-I、M蛋白和 β 2微球蛋白均明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 临床治疗MM时, 引入来那度胺能有效改善骨代谢因子指标, 加强机体免疫功能, 具有推广价值。

关键词: 来那度胺; 地塞米松; 多发性骨髓瘤; 硼替佐米

MM是一种恶性病症, 克隆性浆细胞受到影响, 表现为异常增生, 疾病主要特征有浆细胞恶性增殖、骨质疏松症等, 患病后可能伴有骨痛、贫血、肾功能不全及出血等表现, 干扰到健康安全^[1]。MM发生率持续增加, 疾病容易致死, 一旦救治不当, 病情加重, 患者生存期减少, 患者平均生存期限仅为6个月。选择适当疗法, 能加强疗效, 增加生存时间, 抑制MM进展。目前MM主要采取化疗, 因骨髓细胞耐药性高, 会影响到整体疗效, 采取硼替佐米, 其属于蛋白酶体抑制剂, 是治疗MM的全新靶点, 治疗时联合地塞米松, 能有效抗肿瘤, 但因该病多发生于老年人, 其机体素质不佳, 会影响到药物敏感度, 因此选择低毒、高效疗法至关重要^[2]。本次研究以MM患者为对象, 分析来那度胺+地塞米松的应用效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2022年10月-2023年10月本院86例多发性骨髓瘤患者(MM)开展研究, 代表住院号有: 胡立冬201904127960, 叶明荣2211131436320, 李井利6900050857, 用随机数字表法平均分为对照组43例, 男22例, 女21例, 年龄为40-76岁, 平均年龄(54.52 \pm 3.11)岁; 观察组43例, 男23例, 女20例, 年龄为41-77岁, 平均年龄(54.61 \pm 3.08)岁。两组一般资料($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: 符合MM诊断标准^[3], 通过生化、血常规、骨髓、血清蛋白电泳、免疫固定电泳检查证实; 资料完整; 知情同意本次研究。

排除标准: 肾脏、肝脏等功能障碍; 药物禁忌证; 全身免疫性疾病; 心功能不全。

1.2 方法

对照组: 于第1-2d, 第4-5d, 第8-9d, 第11-12d, 选取20mg地塞米松(福州海王福药制药; 国药准字H35021170), 予以患者静滴, 每天1次; 于第1d、4d、8d和11d, 选取1.3mg/m²硼替佐米(苏州特瑞药业; 国药准字H20203128), 实施皮下注射, 每天1次。3周为1疗程, 治疗3个月。观察组以对照组为基础, 另加来那度胺(正大天晴药业; 国药准字H20193006), 用量为25mg, 每天1次, 4周为1疗程, 治疗3个月。

1.3 观察项目和指标

评价骨代谢指标^[4]: 采取血清标本, 用ELISA法测量ALP, 用ECLIA法测量BGP和CTX-I。评价免疫相关指标^[5]: 采集外周静脉血, 含量为5ml, 借助流式细胞仪测量有关因子, 包括CD4+/CD8、CD3+和CD4+, 借助全自动生化分析仪, 测量M蛋白和 β 2微球蛋白, 借助ELISA, 测量IL-2。评价治疗效果^[6]: CR为骨髓内浆细胞占比 $< 5\%$, 检查免疫固定电泳, 结果为阴性, 不存在软组织浆细胞瘤; VGPR为M蛋白减少 $\geq 90\%$; PR为M蛋白减少50%左右; SD为M蛋白减少 $< 25\%$; PD为M蛋白至少增加10g/L, 或其增加幅度 $\geq 25\%$, 或血清、尿液无法检出M蛋白, 治疗有效率为PR率、VGPR率和CR率之和。

1.4 统计学方法

SPSS27.0处理数据, ($\bar{x} \pm s$)与(%)表示计量与计数资料, 分别行 t 与 χ^2 检验, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨代谢指标比较

治疗后两组ALP和BGP均明显高于治疗前, CTX-I明显低于治疗前, 观察组变化更明显($P < 0.05$)。详见表1。

表1 两组骨代谢指标比较[n($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	ALP (U/L)		BGP ($\mu\text{g/L}$)		CTX-I ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	86.18±7.44	129.15±12.17 ^a	14.45±1.23	16.12±1.25 ^a	0.71±0.12	0.31±0.02 ^a
对照组	43	86.31±7.24	100.34±11.52 ^a	14.34±1.34	21.64±1.23 ^a	0.73±0.11	0.52±0.03 ^a
<i>t</i>	/	0.082	11.274	0.397	20.641	0.806	38.193
<i>P</i>	/	0.935	0.000	0.693	0.000	0.423	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组免疫相关指标比较

观察组的IL-2、CD4+/CD8、CD3+和CD4+均明显高

于对照组,M蛋白和 β 2微球蛋白均明显低于对照组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组免疫相关指标比较[n($\bar{x} \pm s$)]

指标	时间	观察组 ($n = 43$)	对照组 ($n = 43$)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-2 (pg/mL)	治疗前	24.56±3.85	24.61±3.49	0.063	0.950
	治疗后	38.61±4.46 ^a	31.52±4.41 ^a	7.413	0.000
CD4+/CD8	治疗前	1.02±0.21	1.03±0.18	0.237	0.813
	治疗后	1.79±0.22 ^a	1.27±0.23 ^a	10.714	0.000
CD3+ (%)	治疗前	56.37±3.73	56.28±3.82	0.111	0.912
	治疗后	69.24±4.28 ^a	62.44±4.25 ^a	7.393	0.000
CD4+ (%)	治疗前	30.34±3.77	31.25±3.49	1.162	0.249
	治疗后	46.37±4.26 ^a	34.71±4.27 ^a	12.676	0.000
M蛋白 (g/L)	治疗前	53.56±4.62	53.41±4.72	0.149	0.882
	治疗后	21.73±3.20 ^a	34.83±3.55 ^a	17.974	0.000
β 2微球蛋白 (g/L)	治疗前	9.31±1.24	9.35±1.19	0.153	0.879
	治疗后	3.11±0.31 ^a	4.93±0.23 ^a	30.918	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗效果比较

对比治疗有效率,观察组更高($P < 0.05$)。详见表

3。

表3 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	CR	VGPR	PR	SD	PD	治疗有效率
观察组	43	25	12	5	1	0	97.67
对照组	43	16	11	8	7	1	81.40
χ^2	/	/	/	/	/	/	6.081
<i>P</i>	/	/	/	/	/	/	0.014

3 讨论

MM常见表现有贫血、骨痛和神经症状等,生活质量显著降低,可能产生诸多并发症,包括心力衰竭、肾衰竭等,危及生命安全。MM病因不明,经长期观察发现其受细胞遗传异常影响,同时和接触化学物品、病毒感染和辐射等有关。MM患者一般 ≥ 40 岁,年龄增加器官功能逐渐减弱,机体抵抗力下降,更容易引发疾病^[7]。MM主要实施化疗,该疗法既能抑制疾病进展,还可以增加生存时间。但常规化疗方案作用不理想,故而更新化疗方案至关重要,近些年,实施新化疗方案,同时引入蛋

白酶体抑制剂,提供免疫抑制剂,可以加强化疗作用。

地塞米松是临床常用糖皮质激素,本品具有明显抗炎功效,能够抗病毒,加强机体应激反应。作为蛋白酶体抑制剂,提供硼替佐米后,药效会影响到泛素-蛋白酶体系,推动细胞凋亡,本品具有可逆性,可以降低蛋白酶体活性,抑制细胞增殖基因表达,减少分泌生长因子含量,黏附因子水平下降。用药后肿瘤细胞生长速度减慢,对破骨细胞分泌、合成形成阻碍,阻止骨量进一步丢失。国外研究在MM治疗中引入沙利度胺,为该病治疗提供新思路。来那度胺是一种第二代免疫调节药,本

品能刺激T细胞,形成IL-2,其能对抗体依赖细胞产生诱导,能作用于NK细胞,将其细胞毒性激活,可以加强免疫调节功效,同时能够阻碍骨髓细胞、细胞因子等形成抗药性,促进骨髓细胞快速凋亡^[8]。本品属于沙利度胺类似物,能够抗肿瘤,阻碍血管生成,起到免疫调节功效,其细胞活性受靶蛋白介导。进行体外试验时,靶向泛素会影响到底物蛋白,促使CK1 α 、Ikaros、Aiolos等降解,进而直接起到细胞毒作用,发挥出免疫调节功效。本品能作用于多种造血系统肿瘤细胞,例如边缘区淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和MM等,既能抑制细胞增殖,又可以加快细胞凋亡。分析本品免疫调节机制,主要有可以提升自然杀伤细胞、T细胞活性及数量,促进INF- γ 、IL-2分泌,增加自然杀伤T细胞水平,对促炎性细胞因子形成抑制,包括IL-6、TNF- α 等。用药后多发不良反应有中性粒细胞减少症及血小板减少症,前者发生率约为42.2%,后者约为21.5%,其他还有瘙痒、皮疹、胃肠道反应等,但大多轻微,经过对症处理后明显好转。

本次研究结果显示和对照组比,观察组的ALP和BGP均更高,CTX-I更低($P < 0.05$),表明联合用药能调节骨代谢指标。观察组的IL-2、CD4+/CD8、CD3+和CD4+均更高,M蛋白和 β 2微球蛋白均更低($P < 0.05$),代表三种药物联用可改善机体免疫能力,可以控制病情。MM不断进展,骨髓浆细胞受到不良影响,克隆出现异常,一旦发生恶性增殖,会出现众多M蛋白。患者患有MM后,淋巴细胞会释放出大量 β 2微球蛋白,故而通过检验M蛋白和 β 2微球蛋白,能有效评估MM疗效,评估其预后。采取来那度胺能够阻碍肿瘤细胞增殖,采用硼替佐米,可促进肿瘤细胞凋亡,同时用两种药物,能协同发挥作用,加强疗效。观察组的治疗有效率更高($P < 0.05$),表示三种药物联用能加强疗效,分析原因主要为采取地塞米松时,联合硼替佐米,同时加入来那度胺,能显著提升前者活性,后两种药物具有协同作用,予以患者化疗可阻碍疾病进展,进一步缩小或消除病灶,减轻骨痛

等表现,尽管患者可能产生相应不良反应,例如腹泻、皮疹等,但其相对轻微,整体疗效不受影响,在新发MM中能被纳入一线方案。说明联合三种药物予以MM化疗可以加强疗效,阻碍肿瘤细胞增殖,防范蛋白质水解,有效控制病情。

综上,临床治疗MM时,引入来那度胺能有效改善骨代谢因子指标,加强机体免疫功能,具有推广价值。

参考文献

- [1]谢水玲,李海亮.不同剂量地塞米松的VRD化疗方案治疗老年多发性骨髓瘤的效果研究[J].中国药物滥用防治杂志,2023,29(11):2010-2014.
- [2]努尔阿米娜·依明尼亚孜,努尔比亚·阿布都热西提,阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼.来那度胺联合硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的临床效果及对免疫功能、不良反应的影响[J].临床合理用药,2023,16(31):17-19+24.
- [3]谌廷妹.硼替佐米、地塞米松联合来那度胺方案与硼替佐米、地塞米松联合环磷酰胺方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性观察[J].大医生,2023,8(21):1-4.
- [4]李其辉,董菲,王晶,刘彦,张旭,景红梅.39例50岁以下多发性骨髓瘤患者临床特征与预后分析[J].临床血液学杂志,2023,36(11):798-802.
- [5]刘璐.来那度胺联合硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的效果[J].临床医学,2023,43(10):105-107.
- [6]林海良.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及对MMP-13和NF- κ Bp65的影响[J].临床合理用药,2023,16(27):111-114.
- [7]周巧林,许芳,文菁菁,岳静,石林,张亚,苏静,刘宜平.硼替佐米单新药为主初始化疗序贯来那度胺持续治疗在未移植的初治多发性骨髓瘤的疗效评估[J].西部医学,2023,35(9):1304-1309.
- [8]赵卫红,黄彬涛,刘瑞,向彩霞.评价具有CD20 $^{++}$ 或CD20 $^{+}$ 特征的t(11;14)骨髓瘤患者临床疗效差异性[J].基础医学与临床,2023,43(9):1423-1427.