

硼替佐米联合地塞米松及来那度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性

谭巍 富玲

(新疆维吾尔自治区人民医院血液病科 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要: 目的探讨多发性骨髓瘤中应用硼替佐米、地塞米松及来那度胺的安全性及效果。方法选取本院 2021 年 3 月-2023 年 3 月的 60 例,按照数字表法分为对照组(30 例)与联合组(30 例)。分别给予常规治疗、硼替佐米+地塞米松+来那度胺干预,对比两组治疗效果、免疫细胞因子与骨代谢因子。结果两组各指标比较,联合组优于对照组($P < 0.05$)。结论 采取来那度胺+硼替佐米+地塞米松,对多发性骨髓瘤患者进行治疗,临床疗效确切,能够在改善患者各项炎症水平的同时,确保其在用药后的安全性。

关键词: 硼替佐米;地塞米松;来那度胺;多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是常见的恶性血液病,治疗效果差,易复发,难以根治。常规化疗(VAD、MPT)虽能改善 MM 生存质量,但存在起效慢、疗效不佳等缺点,且疗效不佳^[1]。硼替佐米是近年来发展起来的一种新型的靶向性抗癌药物,具有良好的抗癌活性。新近研究表明,单用硼替佐米及其他化疗药物对新诊断的难治性 MM 具有较好的治疗效果,并能显著提高患者的总体生存期及无进展生存期。在硼替佐米+地塞米松,也就是 VD 方案上联合来那度胺的,不仅可以强化治疗效果,还具有副作用少等特点,可以为后续 MM 的治疗提供更多参考依据。

1 资料和方法

1.1 基本资料

我院随机将 2021 年 3 月-2023 年 3 月收取的 60 例患者,均分两组,各 30 例。对照组:男女比例为 17:13;最小 40 岁,最大 78 岁,中位年龄(52.85 ± 3.59)岁。联合组:男 16 例,女 14 例;年龄区间 41-77 岁,中位年龄(51.33 ± 3.92)岁。对比上述一般资料,差异性无差异($P > 0.05$)。

入选条件: 患者满足《中国多发性骨髓瘤诊治指南》中的要求,进行了血常规等检查确诊;所有患者对本次研究知情同意。

排除条件: 自身脏器功能出现障碍者,比如肾脏等;出现免疫性病症者;对本次研究的药物存在禁忌证者;患者的心功能并不全。

1.2 方法

1.2.1 对照组

此组患者行硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松,进行临床治疗。在 1-2、4-5、8-9、11-12 天,给予患者地塞米松注射液,方式为静脉滴注,每次 20mg。患者在治疗的 1、4、8、11 天要给予硼替佐米,每次 1.3mg/m²。在此基础上滴注环磷酰胺,300mg/m²,每周一次。

1.2.2 联合组

应用硼替佐米、地塞米松及来那度胺,对患者治疗。其中前两者药物的作用效果,与对照组相似。然后结合患者的病情特点,给予其来那度胺,指导其口服,每次 25mg,口服 21 天。上述两组患者需要治疗 3 个月以上。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定: 显效,浆细胞在人体骨髓中没有超过 5%,并且软组织浆细胞瘤已经消失;有效,浆细胞在骨髓中占比超过 5% 低于 20%^[1]。无效,上述指标无变化。

1.3.2 免疫细胞因子: 抽取 5 mL 的静脉血,借助流式细胞仪进行检测。

1.3.3 通过分析患者的血清骨钙素(BGP)、血清碱性磷酸酶(ALP)以及 CTX-I^[4],对骨代谢因子变化进行评估。

1.4 统计学分析

录入 SPSS19.0 软件进行统计处理。

2 结果

2.1 对比两组治疗效果

治疗后,联合组的总有效率为 96.67%,显著高于对照组的 80%。

表 1 两组治疗效果对比[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
联合组	30	16	13	1	96.67
对照组	30	15	9	6	80.00
χ^2	-	-	-	-	4.043
P	-	-	-	-	0.044

2.2 比较两组免疫细胞因子

经治疗,联合组免疫细胞因子变化情况,要优于对照组。如表 2:

表 2 两组免疫细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4+/%	CD3+/%	CD4+/%
联合组	30	45.25 ± 5.13	68.19 ± 7.25	1.77 ± 0.51
对照组	30	35.81 ± 4.79	63.25 ± 6.81	1.29 ± 0.41
t	-	7.806	3.271	4.018
P	-	0.000	0.002	0.000

2.3 比较两组骨代谢因子

在各项骨代谢因子指标上,联合组的改善情况要比对照组好。

表 3 两组骨代谢因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BGP/($\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	ALP/(U · l ⁻¹)	CTX-I/($\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)
联合组	30	20.09 ± 4.24	128.06 ± 11.03	0.31 ± 0.02
对照组	30	17.86 ± 3.06	101.44 ± 8.95	0.54 ± 0.16
t	-	2.335	10.265	7.817
P	-	0.023	0.000	0.000

3 讨论

多发性骨髓瘤(MM)是一种比较常见的恶性疾病,它的发病机制是浆细胞恶变,可以产生单克隆抗体,并对正常抗体有一定的抑制作用,而且随着疾病的进展,还会出现广泛的转移,很容易复

发。现在的治疗方法有造血干细胞移植和药物治疗等。多发性骨髓瘤的治疗以化疗为主,其中包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、激素等多种药物。在经过规律化疗后,如果患者的症状达到完全缓解,可以与自体干细胞移植相结合,从而达到更好的治疗效果,延长患者的寿命。调查发现,多发性骨髓瘤的发生人群,其年龄在40岁以上,人体器官功能会随着年龄不断增加慢慢衰退,这不仅会对患者的身体健康造成危害,还会影响到患者的生活质量。过去,采用的是化学疗法,这种疗法不但可以有效地控制患者的病情,同时也可以延长患者的生命。但由于传统的化疗方式难以达到预期的疗效,目前临床上多采用硼替佐米、地塞米松和来那度胺联合使用。对其原因进行了分析,认为蛋白酶体抑制剂,新的化疗方案,以及免疫调节药物的问世,对MM的治疗起到了积极作用。近年来,国外研究人员首次将其应用于MM的治疗,开启了MM药物的新时代。

来那度胺是第二代免疫调节药,对T细胞刺激可产生IL-2,诱导NK细胞激活细胞毒性与抗体依赖细胞毒性,能充分发挥免疫调节作用,还能对细胞因子和骨髓细胞抗药性的产生予以抑制,加速骨髓细胞凋亡^[5]。硼替佐米是一种可逆的蛋白酶体抑制剂,它可以通过抑制蛋白酶体的活性,从而抑制骨髓瘤细胞的生长,同时也可以通过抑制破骨细胞的合成和分泌,从而抑制肿瘤细胞的生长,而硼替佐米也可以通过抑制破骨细胞的合成和分泌,从而达到治疗骨质疏松的目的,从而减轻骨质疏松。地塞米松是一种抗病毒、抗炎的药物,可以提高人体的应激反应,是一种很好的糖皮质激素。

相关学者通过对硼替佐米作用机制的分析,发现其最为重要的生物学效应,是对抑制26S蛋白酶体进行抑制,减少核转录因子 κ B(NF- κ B)抑制因子(I- κ B)活性,可引起细胞周期停滞,诱发细胞凋亡。它能与地塞米松产生增效效应,对多柔比星和地塞米松的耐药性有一定的逆转作用。硼替佐米(Bortezomib)的不良反应有:外周神经病变、带状疱疹、肝硬化、溶栓综合症、血小板减少等^[6]。患者在对症干预后,临床症状能够减轻或是消失,可以避免对疗程的影响。需要注意的是,用药中要注意对药物剂量的严格控制,如有明显不良反应,应立即停止使用,并减少剂量。

地塞米松是一种常用的抗MM药物,它与细胞毒性药物联用时,可抑制蛋白的合成,促进蛋白的降解,从而增强MM的治疗效果。多发性骨髓瘤是一种具有高度侵袭性的疾病,其主要原因是体内骨髓中的浆细胞被破坏,从而代替了骨髓中的正常细胞。环磷酰胺是一种小剂量的烷化剂类的抗肿瘤药。除此之外,由于多发性骨髓瘤患者体内的自然杀伤细胞(NK)的分化、活化等功能容易受损,来那度胺属于一种具有免疫调节功能的药物,它可以提高NK细胞对骨髓瘤细胞的识别和杀伤能力,导致肿瘤细胞的周期受阻,促进周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达,抑制肿瘤细胞的血管生成,从而加快肿瘤细胞的增殖和凋亡,从而有利于患者的康复。

MM细胞的生长和生存与其体内多种细胞因子的表达密切相关。IL6是一种在骨髓瘤细胞增殖过程中起到了非常重要的作用的细胞因子,它可以通过激活细胞因子信号通路来促进骨髓瘤细胞的增殖和生长,并抑制骨髓瘤细胞的凋亡。血浆中IL17的水平与疾病的严重性成正比,它对人体内的血管生成起着关键的作用,容易

打破患者体内的稳态,使病情恶化;CRP浓度的改变可以反映机体对肿瘤的负荷,并可影响患者的疾病进程。

若应用硼替佐米联合地塞米松、来那度胺这种新化疗方案,对患者进行治疗能够抑制机体T、T细胞分化,对浆细胞异常的增生进行选择抑制,同时促进其他IL2等细胞因子的生成,抑制IL17等促炎因子的表达,进而减轻机体炎症反应。硼替佐米与地塞米松、来那度胺联合用药能降低MM的炎症反应,促进其凋亡,有利于MM的康复。因此,联合方式对MM有明确的治疗效果,而且比常规的化疗方案要好很多,可以在短时间内大大改善患者的生活质量,延长患者的寿命,从而给患者带来好处。其机制是硼替佐米与地塞米松在治疗MM时,可产生“多效”作用,并可选择性抑制26S蛋白酶体,拮抗泛素修饰蛋白的降解,进而诱导MM细胞凋亡。另外,硼替佐米是一种新型的靶向治疗药,它和传统的化疗药有很大的不同,它是通过特异的阻断泛素化-蛋白酶体的通道来阻止蛋白质的降解,从而抑制了患者的细胞延伸,同时也会抑制了患者的血管生成,阻止了患者的细胞黏附和迁移,从而极大地降低了患者的白细胞介素-6的水平,从而改善了患者的治疗效果。

此次研究结果发现,联合组的骨代谢因子改善情况,优于对照组;在总体治疗有效率上,对照组低于联合组,差异有统计学意义($P<0.15$)。提示硼替佐米与地塞米松、来那度胺结合,可显著改善患者的临床症状、肾脏功能、减少肿瘤负担,从而进一步提高患者的预后。这可能是由于硼替佐米和地塞米松联用能够有效地抑制MM细胞中的蛋白酶体活性。有研究表明,硼替佐米、地塞米松和来那度胺的化疗,可以减轻患者的疲劳、血毒、腹泻、外周神经等症状,并使患者能够承受,治疗后也能得到改善。所以说应用此方式治疗MM,还具有不良反应少,患者可耐受以及安全性高等特点。

综上所述,治疗多发性骨髓瘤时,合理应用硼替佐米、地塞米松与来那度胺,能够改善免疫细胞因子等指标,药物不良反应少,治疗效果好,从而进一步促进患者康复速度。

参考文献:

- [1]毛沛沛,杨琛. 硼替佐米联合地塞米松、来那度胺化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性评价[J]. 实用癌症杂志,2023,38(3):502-506.
- [2]毛沛沛. 分析伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性[J]. 临床研究,2023,31(2):96-99.
- [3]许伟,丁现超. 伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(10):44-48.
- [4]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.
- [5]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.
- [6]许晗,王梦莹,姜晓娜,聂淑敏,毛春霞,黄俊霞,李田兰,高燕,刘珊珊,徐玉洁,周静静,孟繁军,冯献启. 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.