

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.028

多发性骨髓瘤患者硼替佐米联合化疗中 热休克蛋白 27 的表达与价值

李 镜, 杨恩芹[△], 刘 琼, 张小梅, 郭 军, 张 健

(山东省日照市人民医院血液内科, 山东 日照 276826)

摘要:目的 探讨热休克蛋白 27(HSP27)在多发性骨髓瘤患者硼替佐米为主的联合化学治疗(简称化疗)中的表达及临床价值。方法 选择多发性骨髓瘤患者 50 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 25 例。对照组患者给予 VAD 化疗,观察组患者给予硼替佐米联合 VAD 化疗,均以 28 d 为 1 个疗程,共 3 个疗程。结果 观察组总有效率为 84.00%,显著高于对照组的 56.00% ($P < 0.05$);治疗 1, 2, 3 个疗程后,两组 HSP27 表达水平平均明显下降,且观察组下降更明显 ($P < 0.05$)。结论 硼替佐米联合 VAD 化疗治疗多发性骨髓瘤临床疗效好。HSP27 表达水平与多发性骨髓瘤的发生、进展之间存在一定联系,对于判断患者的病情及疗效有一定临床意义。

关键词:多发性骨髓瘤;硼替佐米;热休克蛋白 27;化学治疗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0086-03

Expression and Clinical Value of HSP27 in Bortezomib Combined with Other Drugs in the Treatment of Patients with Multiple Myeloma

Li Jing, Yang Enqin, Liu Qiong, Zhang Xiaomei, Guo Jun, Zhang Jian

(Department of Hematology, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China 276826)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical value of HSP27 in bortezomib combined with other Drugs in the treatment of patients with multiple myeloma(MM). **Methods** Totally 50 patients with MM in our hospital were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, 25 cases in each group. The control group was treated by VAD regimen, while the treatment group was treated by bortezomib combined VAD regimen. The two groups were treated for 3 courses with 28 d as 1 course. **Results** The total effective rate of the observation group was 84.00%, which was significantly higher than 56.00% of the control group ($P < 0.05$). After 1, 2, 3 courses of treatment, the expression levels of HSP27 in the two groups were significantly decreased, and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Bortezomib combined with VAD chemotherapy regimen is effective in the treatment of MM. There is a certain relationship between the expression level of HSP27 and the occurrence and progression of MM. It has certain clinical significance in judging the patients' condition and curative effect.

Key words: multiple myeloma; bortezomib; HSP27; chemical therapy; clinical effect

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一类恶性浆细胞肿瘤,主要临床特征为骨髓瘤细胞过度合成和分泌单克隆免疫球蛋白,并抑制正常免疫球蛋白的分泌合成,对机体组织器官造成一定损伤,主要表现为贫血、骨质疏松以及肾损伤等^[1]。我国流行病学调查资料显示,MM 发病率约为 1/10 万^[2],且呈逐年上升的趋势,其死亡例数占所有恶性肿瘤死亡的 2%^[3],对家庭和社会均会带来一定负担。目前,临床治疗 MM 的主要方式仍是化学治疗(简称化疗),但有缓解率低、预后差等缺点。硼替佐米为新型靶向药物,国内外研究发现其治疗 MM 有一定的安全性和有效性。热休克蛋白是在细胞受到刺激后所分泌的一类保守性蛋白,热休克蛋白 27(HSP27)在肿瘤的发生、进展中处于过度表达状态^[4],且与前列腺癌、胃癌等恶性肿瘤治疗和预后存在一定关联性^[5]。

已有动物实验发现,HSP27 在 MM 中处于异常表达^[6]。本研究中探讨了 HSP27 在 MM 患者硼替佐米为主的联合化疗中的表达及临床价值,为联合化疗的疗效评价提供一定的参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《血液病诊断与疗效标准》^[7]中 MM 的诊断标准;无严重的心、肝、肾和脑功能损害;预计生存期大于 6 个月;本研究已经医院医学伦理委员会批准,患者均知情同意。

排除标准:未按规定疗程服药,无法判断疗效;妊娠或哺乳期妇女;MM 已进展为浆细胞白血病。

病例选择与分组:选取我院 2016 年 2 月至 2017 年 2 月 MM 患者 50 例,疾病分期按照国际分期系统(ISS)

第一作者:李镜(1979-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为多发性骨髓瘤耐药基因与靶向治疗,(电子信箱)qiyuechengke@126.com。

[△]通信作者:杨恩芹(1966-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向为血液病恶性肿瘤靶向治疗,(电子信箱)sdrzmxy@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=25$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别 [例(%)]				
男	13(52.00)	14(56.00)	0.081	0.777
女	12(48.00)	11(44.00)		
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	58.6 $\pm$ 3.14	59.1 $\pm$ 2.98	0.578	0.283
骨髓瘤分型[例(%)]				
IgA 型	10(40.00)	11(44.00)	0.248	0.993
IgD 型	7(28.00)	7(28.00)		
IgG 型	3(12.00)	3(12.00)		
IgM 型	2(8.00)	2(8.00)		
轻链型	3(12.00)	2(8.00)		
ISS 分期[例(%)]				
I 期	8(32.00)	9(36.00)	0.125	0.939
II 期	8(32.00)	7(28.00)		
III 期	9(36.00)	9(36.00)		

进行分期^[8]。按照随机数字表法分为观察组和对照组,各25例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 治疗方法

对照组采用长春新碱+多柔比星+地塞米松(VAD)化疗:静脉滴注长春新碱0.5 mg/d,第1~4天;静脉滴注阿霉素10 mg/d,第1~4天;口服地塞米松40 mg/d,第1~4天。观察组采用注射用硼替佐米(商品名万珂,西安杨森制药有限公司,国药准字J20050042,规格为每支3.5 mg)联合VAD化疗:在VAD化疗基础上,第1,4,8,11天快速静脉注射硼替佐米1.3 mg/m²。以28 d为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

于清晨抽取患者空腹外周静脉血4~5 mL,并置无菌抗凝血管中,分离血浆,-80℃保存。根据酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定搜集样本的HSP27表达水平。

疗效判定标准^[8]:完全缓解(CR),尿、血免疫固定电泳结果呈阴性;无浆细胞瘤表现,骨髓内浆细胞比例低于5%。非常好的部分缓解(VGPR),尿、血电泳结果呈阴性,但免疫固定电泳结果为阳性,血清M蛋白量下降大于90%以及尿M蛋白水平小于0.1 g/24 h。部分缓解(PR),血清M蛋白量下降大于50%以及尿M蛋白水平小于0.2 g/24 h。病情稳定(SD),未达到CR, VGPR, PR标准。病情进展(PD),血清或尿M蛋白量增加量大于25%,或骨髓浆细胞数量显著上升。总有效=CR+VGPR+PR。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=25$]

组别	CR	VGPR	PR	SD	PD	总有效
观察组	5(20.00)	9(36.00)	7(28.00)	2(8.00)	2(8.00)	21(84.00)*
对照组	3(12.00)	6(24.00)	5(20.00)	8(32.00)	3(12.00)	14(56.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.667$,* $P=0.031<0.05$ 。

表3 两组患者HSP27水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=25$)

时间	观察组	对照组	t 值	P 值
治疗前	343.31 $\pm$ 36.99	342.12 $\pm$ 32.26	0.073	0.943
治疗1个疗程	247.19 $\pm$ 40.51	311.67 $\pm$ 25.13	3.252	0.004
2个疗程	198.26 $\pm$ 36.39	265.46 $\pm$ 30.81	4.529	0.000
3个疗程	190.14 $\pm$ 35.55	254.68 $\pm$ 24.42	4.349	0.000
F 值	34.354	13.787		
P 值	0.000	0.000		

3 讨论

MM易发于老年,且男性患者多于女性^[9]。我国MM发病率低于西方国家,但流行病学资料结果显示呈逐年

上升趋势。MM难以治愈,目前临床对其主要治疗方式仍为化疗,包括VAD, MPT, M2等方案。传统化疗方式虽然能取得一定疗效,但也存在着缓解率较低、预后差、易复发等缺点。

硼替佐米为蛋白酶抑制剂,主要由人工合成,可多途径抑制肿瘤,其中最主要的为NF- κ B途径。NF- κ B通过与I κ B结合发挥其作用,并在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁徙等方面扮演着重要角色。研究发现,NF- κ B在MM患者骨髓细胞中处于异常表达状态,硼替佐米则可通过抑制糜蛋白酶的活性,进而促进I κ B的降解,导致NF- κ B与I κ B难以结合,从而抑制NF- κ B发挥作

用^[10]。硼替佐米还可通过抑制 NF- κ B 活性间接促进细胞介素 6 的活性,以此来达到抗肿瘤的效果。硼替佐米的抗肿瘤作用还包括以下几个途径:通过内质网凋亡途径诱导肿瘤细胞的凋亡^[11];通过 JNK 途径,激活 Caspase 家族以及促凋亡蛋白 Bax 的表达,进而促进肿瘤细胞的凋亡并抑制其增殖来发挥抗肿瘤的作用^[12];抑制肿瘤细胞迁徙,对血管增生也有一定抑制作用^[13]。目前临床已有大量研究探讨硼替佐米联合化疗对 MM 的治疗疗效。李娟等^[14]的研究发现,硼替佐米联合地塞米松化疗治疗 MM 的总有效率达 79.2%。王芳侠等^[15]通过硼替佐米联合 VAD 化疗方式的总有效率达 92.3%。钟玉萍等^[16]以硼替佐米为主的联合化疗方式的研究也得到类似结论。

硼替佐米为主的化疗方式初次使用均可得到较好的疗效,但长期疗效并不理想,且有一定耐药性。目前,硼替佐米的耐药性机制尚不清楚,有学者提出了几种学说,其中包括 HSP27 学说。HSP27 是一类由 3 个外显子组成的单拷贝基因,相对分子质量为 2.2×10^3 。当机体遭受外界刺激后可起到一定保护作用^[17]。HSP27 除了有保护机体作用外,还对细胞凋亡、增殖、迁徙等具有一定的调控作用^[18],而这些功能与肿瘤细胞的增殖、迁徙之间又存在着密切联系。已有研究报道,HSP27 在乳腺癌、白血病等恶性肿瘤中处于过度表达状态。因此,HSP27 表达水平可作为临床评价 MM 的指标。

本研究结果显示,硼替佐米为主的化疗方式总有效率明显更高($P < 0.05$),随着化疗的进行,两组患者 HSP27 表达水平均有一定程度下降,并在第 3 个疗程时趋于稳定状态,且相较于治疗前差异有统计学意义。王清等^[19]的研究从骨髓单个核细胞的 HSP27 表达水平探讨了硼替佐米联合化疗的疗效,发现骨髓单个核细胞的 HSP27 表达水平与 MM 疾病的治疗、进展之间存在一定联系,与本研究的结果一致。

综上所述,以硼替佐米为主的化疗治疗 MM 临床疗效更好,而 HSP27 的表达水平在 MM 治疗及进展上具有一定的监测意义。

参考文献:

- [1] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma[J]. Blood, 2008, 111(6):2962-2972.
- [2] Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(8):479-491.
- [3] Rebecca L, Siegel, Kimberly D, et al. Cancer Statistics[J]. Cancer J Clin, 2015, 65(1):529-540.
- [4] Yasui H, Hideshima T, Ikeda H, et al. BIRB 796 enhances cyto-

toxicity triggered by bortezomib, heat shock protein(Hsp) 90 inhibitor, and dexamethasone via inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase/Hsp27 pathway in multiple myeloma cell lines and inhibits paracrine tumour growth[J]. Br J Haematol, 2007, 136(3):414-423.

- [5] 彭晓峰,余志金,许岸高,等. HSP27 表达与胃腺癌预后相关性研究[J]. 中国现代医生, 2011, 49(14):1-3.
- [6] Chauhan D, Li G, Shringarpure R, et al. Blockade of Hsp27 overcomes Bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 resistance in lymphoma cells[J]. Cancer Res, 2003, 63(19):6174-6177.
- [7] 张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:232-235.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J]. 中国内科学杂志, 2013, 52(9):791-795.
- [9] Rolig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma[J]. Lancet, 2014, 385(9983):2197-2208.
- [10] Adams J. Proteasome inhibition in cancer: development of PS-341[J]. Semin Oncol, 2001, 28(6):613-619.
- [11] Nawrocki ST, Carew JS, Pino MS, et al. Bortezomib sensitizes pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis[J]. Cancer Res, 2005, 65(24):11658-11666.
- [12] Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341[J]. Blood, 2003, 101(4):1530-1534.
- [13] LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, et al. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model[J]. Cancer Res, 2002, 62(17):4996-5000.
- [14] 李 娟,赵 莹,罗绍凯,等. 硼替佐米联合地塞米松治疗 24 例多发性骨髓瘤的疗效分析[J]. 癌症, 2008, 27(4):429-434.
- [15] 王芳侠,李 月,张王刚,等. 硼替佐米联合改良 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(18):2680-2683.
- [16] 钟玉萍,陈世伦,李 新,等. 硼替佐米为主的化疗方案治疗 60 例多发性骨髓瘤患者的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(1):214-217.
- [17] 王万银,钱令嘉. HSP27 研究现状[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 2001, 21(6):467-469.
- [18] Chauhan D, Li G, Shringarpure R, et al. HSP27 as a prognostic and predictive factor in cancer[J]. Prog Mol Subcell Biol, 2002, 28:205-218.
- [19] 王 清,张梅芳,郭晓丽,等. 骨髓单个核细胞热休克蛋白 27 表达在多发性骨髓瘤中的临床价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(35):4946-4949.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2017-12-31)