

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.015

艾迪注射液联合 V-DECP 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤临床研究*

车菲菲, 陈 姣[△], 万纯黔, 代景莹, 黄晓兵

(四川省医学科学院·四川省人民医院血液科, 四川 成都 610072)

摘要:目的 探讨艾迪注射液联合 V-DECP 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的临床疗效。方法 选取医院 2014 年 11 月至 2018 年 1 月收治的患者 76 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 38 例。两组患者均在支持治疗基础上采用 V-DECP 方案治疗,观察组患者加用艾迪注射液。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。结果 观察组总有效率为 68.42%,显著高于对照组的 44.74% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者骨髓瘤细胞、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、M 蛋白、 CD_{8}^{+} 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),血红蛋白(Hb)、 CD_{4}^{+} 及 CD_{4}^{+}/CD_{8}^{+} 均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且观察组改善幅度大于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(81.58% 比 78.95%, $P > 0.05$)。结论 艾迪注射液联合 V-DECP 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤,可提高患者的免疫功能。

关键词:艾迪注射液;复发难治多发性骨髓瘤;V-DECP 方案;化学治疗;临床疗效;免疫功能

中图分类号:R969.4;R2-031;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0043-04

Clinical Study on Aidi Injection Combined with V-DECP Regimen in the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

CHE Feifei, CHEN Jiao, WAN Chunqian, DAI Jingying, HUANG Xiaobing

(Department of Hematology, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Aidi Injection combined with V-DECP regimen in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. **Methods** Totally 76 patients admitted to our hospital from November 2014 to January 2018 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, 38 cases in each group. The patients in the two groups were treated with V-DECP regimen on the basis of supportive treatment, and the patients in the observation group were additionally treated with Aidi Injection. Both groups were continuously treated for 3 courses with 4 weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 68.42%, which was significantly higher than 44.74% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of myeloma cells, β_2 -microglobulin (β_2 -MG), M proteins and CD_{8}^{+} in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while the levels of hemoglobin (Hb), CD_{4}^{+} , CD_{4}^{+}/CD_{8}^{+} in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement of the observation group was more significant than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (81.58% vs. 78.95%, $P > 0.05$). **Conclusion** Aidi Injection combined with V-DECP regimen in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma can improve the immune function of patients.

Key words: Aidi Injection; relapsed and refractory multiple myeloma; V-DECP regimen; chemotherapy; clinical efficacy; immune function

多发性骨髓瘤是一种以浆细胞异常增殖为主的恶性疾病,发病机制目前尚不十分清楚^[1]。近年来,随着免疫抑制剂及蛋白酶体抑制剂等新药物的广泛应用,患者的生存时间逐渐延长,但随着耐药的发生,最终几乎都会复发^[2]。复发难治多发性骨髓瘤的治疗仍以化学治疗(简称化疗)为主。V-DECP 方案临床较常用,是采用靶向治疗药物硼替佐米联合 DECP 方案,可增强骨髓瘤细胞对化疗药物的敏感性,并显著提高缓解率,延长生存期^[3-4]。由于多发性骨髓瘤好发于老年人群,化疗时易影响机体免疫功能,毒副作用较大。艾迪注射液由人参、黄芪、刺五加、斑蝥经现代工艺制成,除有抗肿瘤活性作用外,还可提高机体免疫力^[5-7]。本研究中探讨了艾迪

注射液联合 V-DECP 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为多发性骨髓瘤,并行化疗等相关治疗后临床结局均符合临床复发和完全缓解后复发的诊断标准^[3];对现有治疗无反应或在前次治疗结束 60 d 内疾病进展(即主治中);预计生存期超过 3 个月;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重心、肺、肝、肾功能不全;其他肿瘤;不能耐受本化疗方案;精神系统疾病或不能配合治疗。

病例选择与分组:选取医院 2014 年 11 月至 2018 年

*基金项目:四川省成都市科技惠民项目[2015-HM01-00470-SF]。

第一作者:车菲菲,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为血液病学,(电子信箱)Fei63852@126.com。

[△]通信作者:陈姣,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为血液病学,(电子信箱)245988793@qq.com。

1月收治的复发难治多发性骨髓瘤患者76例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各38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 方法

两组患者均予相应支持治疗,并采用V-DECP方案:注射用硼替佐米(齐鲁制药有限公司,国药准字H20183101,规格为每支3.5mg)静脉滴注,1.3mg/m²,第1,4,8,11天;醋酸地塞米松注射液(成都天台山制药有限公司,国药准字H51020723,规格为每支1mL:5mg)静脉滴注,40mg/d,第1~4天;注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020857,规格为每支0.2g)静脉滴注,400mg/m²,第1~4天;依托泊苷注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32025583,规格为每支5mL:0.1g)静脉滴注,100mg/d,第1~4天;顺铂注射液(南京制药厂有限公司,国药准字H20030675,规格为每支20mL:20mg)静脉滴注,20mg/d,第1~4天。观察组患者加用艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字Z52020236,规格为每支10mL)静脉滴注,50mL/d,连用14d。两组患者均以4周为1个疗程,连续3个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后采集患者静脉血,采用BC-1800型迈瑞双通道血常规检测仪(济南童鑫生物科技有限公司)检测血红蛋白(Hb)水平,并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和M蛋白水平,试剂盒分别购自上海冠导生物工程有限公司和上海恒渡生物科技有限公司;骨髓瘤细胞比例测定采用骨髓涂片法,由经验丰富的血液专科医师显微镜下计数;CD4⁺和CD8⁺水平采用FACSCanto II型流式细胞仪

(Becton, Dickinson and Company)检测,试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司;均严格按说明书操作。

疗效判定^[8]:完全缓解(CR),血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞<5%;很好的部分缓解(VGPR),血清蛋白电泳检测不到M蛋白,但血清和尿免疫固定电泳仍呈阳性,或M蛋白降低 $\geq 90\%$ 且尿M蛋白<100mg/24h;部分缓解(PR),血清M蛋白降低 $\geq 50\%$,24h尿M蛋白降低 $\geq 90\%$ 或降至<200mg/24h;疾病进展(PD),符合以下1项即可,血清M蛋白升高 $\geq 25\%$ 或M蛋白增加 ≥ 10 g/L,尿M蛋白升高 $\geq 25\%$,循环浆细胞增加 $\geq 50\%$,骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$;疾病稳定(SD),不符合CR, VGPR, PR, PD标准,同时无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。总有效=CR+VGPR+PR。

安全性:统计白细胞计数、周围神经病变、消化道反应、感染、脱发等不良反应发生情况。药品不良反应参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名法的标准(NCI CTC AE3.0)判断^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 /Fisher确切概率法检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

目前,对于复发难治多发性骨髓瘤,治疗多以造血干细胞移植和化疗为主,但由于患者多为老年人,造血干细胞移植的风险大、花费高,较少患者选用,多数选择以化疗为主^[2]。但患者大多经历过多次化疗,且对一线、

表1 两组患者一般资料比较($n=38$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	Durie-Salmon分期(例)			临床分型(例)				
				II期	III A期	III B期	IgG型	IgA型	轻链型	IgD型	不分型
观察组	25/13	64.09 $\pm$ 6.27	17.18 $\pm$ 8.09	6	27	5	20	7	5	3	3
对照组	27/11	63.22 $\pm$ 4.79	16.32 $\pm$ 7.83	4	28	6	22	6	3	4	3
χ^2/t 值	0.811	1.077	1.377		1.289				0.342		
P 值	0.402	0.323	0.181		0.197				0.684		

表2 两组患者实验室指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=38$)

组别	骨髓瘤细胞(%)		β_2 -MG(μ g/mL)		M蛋白($\times 10^{-2}$)		Hb(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	57.23 $\pm$ 3.28	10.37 $\pm$ 2.52*	8.62 $\pm$ 2.18	2.47 $\pm$ 0.63*	55.36 $\pm$ 5.73	22.17 $\pm$ 3.28*	72.34 $\pm$ 4.23	103.27 $\pm$ 8.75*
对照组	56.59 $\pm$ 3.51	18.41 $\pm$ 3.86*	8.87 $\pm$ 2.26	5.71 $\pm$ 1.08*	54.86 $\pm$ 6.04	34.17 $\pm$ 3.89*	73.47 $\pm$ 4.77	87.33 $\pm$ 5.62*
t 值	0.227	2.876	0.387	2.494	0.487	14.879	1.117	20.652
P 值	0.402	0.002	0.344	0.007	0.309	<0.001	0.129	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4同。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), n=38]

组别	CR	VGPR	PR	SD	PD	总有效
观察组	2(5.26)	7(18.42)	17(44.74)	7(18.40)	5(13.16)	26(68.42)*
对照组	2(5.26)	3(7.89)	12(31.58)	13(34.21)	8(21.05)	17(44.74)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 8.518$, * $P = 0.002 < 0.01$ 。

表4 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 (n=38)

组别	CD ₄ ⁺ 细胞(%)		CD ₈ ⁺ 细胞(%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28.77±4.72	37.83±4.18*	26.78±3.73	18.64±3.03*	1.07±0.26	2.02±0.37*
对照组	28.03±3.87	32.33±3.19*	26.52±3.25	22.89±2.89*	1.06±0.28	1.41±0.34*
t 值	0.074	2.743	0.103	6.672	0.633	8.518
P 值	0.889	0.003	0.922	<0.001	0.543	<0.001

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=38]

组别	消化道症状	白细胞减少	感染	周围神经炎	合计
观察组	8(21.05)	17(44.74)	4(10.53)	2(5.26)	31(81.58)*
对照组	7(18.42)	18(47.37)	3(7.89)	2(5.26)	30(78.95)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.109$, * $P = 0.741 > 0.05$ 。

二线的化疗方案存在耐药^[8]。制订化疗方案时需考虑先前治疗的方案,先前方案的缓解程度和持续时间,复发后疾病侵袭情况,患者目前体能状态等多个因素^[9]。V-DECP 方案是在 DECP 方案基础上加用硼替佐米^[3]。硼替佐米为新型蛋白酶体抑制剂,可调控信号转导,促肿瘤细胞凋亡,治疗多发性骨髓瘤疗效较好,可使初诊和复发难治患者获得较高的完全缓解率^[10]。艾迪注射液含有人参、黄芪、刺五加、斑蝥等有效成分,具有抑制肿瘤细胞增殖、调节机体免疫功能的作用^[4],可减少不良反应,提高机体免疫力^[11]。

本研究中,观察组总有效率为 68.42%,明显高于对照组的 44.74%,且治疗后观察组患者骨髓瘤细胞、 β_2 -MG、M 蛋白及 Hb 改善幅度均明显大于对照组,提示观察组治疗方案效果较对照组更佳。骨髓瘤细胞主要是骨髓中浆细胞,其比例超过 30% 是诊断多发性骨髓瘤的主要标准,它可分泌 β_2 -MG 和 M 蛋白。 β_2 -MG 是一种小分子球蛋白,正常情况下,含量较稳定,多发性骨髓瘤患者体内合成释放量明显增加,且与骨髓瘤细胞总数呈正相关。M 蛋白为骨髓瘤细胞克隆产生的分子结构相同的单株免疫球蛋白或轻链片段,多发性骨髓瘤患者可明显升高。V-DECP 方案中顺铂可干扰细胞 DNA 复制,并可与胞浆及细胞核蛋白结合,对肿瘤细胞具有较强的杀伤作用,对 VAD 或 TD 方案治疗失败的复发和难治多发性骨髓瘤仍有较好的效果,再加上硼替佐米几乎在骨髓瘤的任一阶段都具有高度的活性,可维持 V-DECP 方案较高的有效率。此外,艾迪注射液中斑蝥的有效成分可干扰 DNA 和 RNA 合成,抑制肿瘤细胞增

殖,并作用于骨髓造血系统,从而起到治疗作用^[12]。同时,人参的皂苷成分可抑制细胞周期相关蛋白依赖的蛋白激酶活性,使肿瘤细胞增殖过程受阻,并可促进肿瘤细胞自噬,诱导其凋亡,抑制肿瘤的侵袭和转移等^[13]。刺五加中的刺五加多糖及苷类还有阻止细胞有丝分裂周期微管形成和诱导微管解聚的作用,使细胞停滞于有丝分裂中期,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[14],故观察组总有效率及各指标变化程度大于对照组。

多发性骨髓瘤患者多伴有细胞免疫功能失调,表现为 T 细胞表型异常和功能缺陷^[15],加之老年患者本身免疫功能相对低下和化疗药物对免疫功能的损伤,使患者免疫功能较差,易出现继发感染。T 淋巴细胞在人体免疫功能中发挥重要作用,CD₄⁺/CD₈⁺能反映细胞免疫功能状态,代表人体细胞免疫水平。本研究结果显示,观察组免疫指标优于对照组,说明观察组患者免疫功能提高更明显。艾迪注射液中黄芪可健脾补气,其有效成分黄芪多糖具有增强 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞活性的功能,可刺激 T 细胞持续不断地产生大量干扰素,还可提高非特异性免疫网状系统的吞噬能力,从而增强机体免疫功能^[14];同时,艾迪注射液中刺五加可提高机体对疲劳、应激、损伤等的修复能力,并可升高白细胞,减轻化疗药物的副作用,提高机体的免疫功能^[16]。且观察组方案不会增加不良反应。

综上所述,艾迪注射液联合 V-DECP 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤,可提高患者的免疫功能。

参考文献:

- [1] 刘福庆. 低剂量沙利度胺联合常规化学治疗用于多发性骨髓瘤 32 例安全性研究[J]. 中国药业, 2017, 26(19): 50-52.
- [2] 陈文明. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》复发/难治骨髓瘤治疗部分的解读[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 799-800.
- [3] 路瑾. 多发性骨髓瘤诊断标准的变迁及其对治疗的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13): 819-822.
- [4] 李伟文, 黎媛, 孙蕾, 等. 艾迪注射液对培美曲塞联合奈达铂治疗晚期非小细胞肺癌的增效作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(3): 325-328.
- [5] 吴亭, 李日彩. FOLFOX7 方案联合艾迪注射液治疗晚期胃癌的效果及毒副反应[J]. 广东医学, 2016, 37(3): 438-440.
- [6] 陈蕾, 孟洁, 刘国静, 等. 改良的以硼替佐米为基础的化疗方案治疗老年复发/难治性多发性骨髓瘤的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1657-1659.
- [7] RAABMS, PODARK, BREITKREUTZ I, et al. Multiple myeloma[J]. Lancet, 2009, 374(9686): 324-339.
- [8] 李新, 孙万军, 靳风艳, 等. DECP 方案治疗伴髓外浸润的复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 1258-1260.