

· 论 著 ·

来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及其安全性

江伟, 罗萍

作者单位: 332000 江西省九江市第一人民医院血液内科

通信作者: 罗萍, E-mail: w4208096499@163.com

【摘要】目的 探讨来那度胺治疗多发性骨髓瘤(MM)中的临床疗效及其安全性。**方法** 选取九江市第一人民医院2017年1月—2020年6月收治的MM患者90例,采用随机数字表法分为来那度胺组、沙利度胺组,每组45例。来那度胺组采用VRD方案(硼替佐米、来那度胺与地塞米松)治疗,沙利度胺组给予VTD方案(硼替佐米、沙利度胺与地塞米松)治疗。比较2组临床疗效,治疗前后血清 β_2 -微球蛋白、M蛋白水平,毒副作用发生情况。**结果** 来那度胺组治疗总有效率高于沙利度胺组($P<0.05$)。治疗前2组血清 β_2 -微球蛋白、M蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后来那度胺组血清 β_2 -微球蛋白、M蛋白水平低于沙利度胺组($P<0.05$)。来那度胺组毒副作用发生率低于沙利度胺组($P<0.05$)。**结论** 来那度胺治疗MM中的临床疗效确切,可提高免疫能力,且安全性较高。

【关键词】 多发性骨髓瘤;来那度胺;治疗结果;安全性

【DOI】 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.21.010

Clinical efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma JIANG Wei, LUO Ping. Department of Hematology, the First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332000, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 90 cases of MM patients were selected from January 2017 to June 2020 in the First People's Hospital of Jiujiang City, which were divided into lenalidomide group and thalidomide group according to random number table, 45 cases in each group. The lenalidomide group was treated with VRD (bortezomib, lenalidomide and dexamethasone), and the thalidomide group was treated with VTD (bortezomib, thalidomide and dexamethasone). The clinical efficacy, the serum levels of β_2 -microglobulin and M-protein before and after treatment were compared between the two groups, and the occurrence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of lenalidomide group was higher than that of thalidomide group ($P<0.05$). Before treatment, the serum levels of β_2 -microglobulin and M-protein were no significant difference between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the serum levels of β_2 -microglobulin and M-protein of the lenalidomide group were lower than those in thalidomide group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in lenalidomide group was lower than that in thalidomide group ($P<0.05$). **Conclusion** Lenalidomide in the treatment of MM has definite clinical effect, can improve the immune ability, and with high safety.

【Key words】 Multiple myeloma; Lenalidomide; Treatment outcome; Safety

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性克隆性浆细胞疾病,其在血液系统恶性肿瘤患者中所占比重为1%。起源于生发中心后终末分化B细胞,其典型特征为骨髓中浆细胞出现恶性克隆,且合成、分泌大量的单克隆免疫球蛋白,并发多种靶器官功能障碍,如肾脏、心脏及全身骨破坏等^[1-3]。因存在多系统受累,MM高度异质性,致使MM无法治愈^[4-5]。近年来,随着临床研究的日渐深入,许多新药被用于治疗MM,如免疫调节剂、蛋白酶体抑

制剂等,改善了MM预后,生存时间可达5年以上。研究表明,将来那度胺或者硼替佐米与常规抗MM药物相联合来进行一线治疗,有着较高的总缓解率,且预后理想^[6]。本研究旨在探讨来那度胺治疗MM中的临床疗效及其安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取九江市第一人民医院2017年1月—2020年6月收治的MM患者90例,纳入标准: (1)

符合 MM 诊断标准^[7], 且都经影像学、单克隆免疫球蛋白及骨髓细胞形态学等检查确诊; (2) 为活动型骨髓瘤; (3) 既往没有接受造血干细胞移植治疗。排除标准: (1) 需给予其他治疗, 如手术或者放疗; (2) 合并其他部位恶性肿瘤; (3) 精神疾病。采用随机数字表法将所有患者分为来那度胺组、沙利度胺组, 每组 45 例。来那度胺组中男 25 例, 女 20 例; 年龄 35 ~ 80 岁, 平均 (58.2 ± 4.4) 岁; 疾病类型: IgG 型 14 例, IgA 型 5 例, IgD 型 26 例。沙利度胺组中男 26 例, 女 19 例; 年龄 35 ~ 79 岁, 平均 (58.1 ± 4.3) 岁; 疾病类型: IgG 型 15 例, IgA 型 6 例, IgD 型 24 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 来那度胺组给予 VRD 方案治疗, 即硼替佐米 (齐鲁制药有限公司生产, 国药准字 H20183102, 规格: 1.0 mg) 1.3 mg/m², 分别于治疗第 1、8、15、22 天进行皮下注射; 地塞米松 (广东南国药业有限公司生产, 国药准字 H44024618) 40 mg/d, 分别于第 1、8、15、22 天口服; 来那度胺 (瑞士 Celgene International Sarl 生产, 注册证号 H20171348, 规格: 25 mg × 21 粒) 25 mg/d, 第 1 ~ 21 天晚上口服。沙利度胺组给予 VTD 方案治疗, 即沙利度胺 (常州制药有限公司生产, 国药准字 H32026130, 规格: 50 mg × 20 片) 100 mg/d, 第 1 ~ 28 天口服/晚; 硼替佐米、地塞米松同来那度胺组。1 疗程为 28 d, 2 组均治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标 (1) 比较 2 组临床疗效, 其判定标准为^[8]: 若血清与尿免疫固定电泳 M 蛋白呈现为阴性, 没有浆细胞性软组织肿瘤, 并且骨髓中浆细胞小于 5% 为完全缓解 (CR); 若与 CR 标准相符, 血清游离轻链比值正常, 免疫荧光检查证实骨髓中没有克隆性浆细胞为严格完全缓解 (sCR); 免疫固定电泳检测血以及尿 M 蛋白呈现为阳性, 但是蛋白电泳呈现为阴性, 或血清 M 蛋白降幅 ≥ 90%, 并且尿 M 蛋白 <100 mg/d, 即非常好部分缓解 (VGPR); 24 h 尿 M 蛋白降幅 ≥ 90%, 并且降到 <200 mg/24 h, 血清 M 蛋白降幅 ≥ 50% 为部分缓解 (PR); 若与如下 ≥ 1 项相符为疾病进展 (PD): 骨髓浆细胞占比升高 ≥ 25%, 升高 >10%; 尿 M 蛋白升高 ≥ 25%; 血清 M 蛋白升高 ≥ 25%; 软组织浆细胞瘤增大 ≥ 25% 或现存骨病变。如果与上述标准均不相符为疾病稳定 (SD)。总有效率 = CR 率 + sCR 率 + VGPR 率。

(2) 分别于治疗前后抽取 2 组空腹静脉血 3 ml, 离心处理 (3 000 r/min, 时间为 10 min), 分离血清, 测定 2 组血清 β₂-微球蛋白、M 蛋白水平。(3) 观察 2 组毒副作用发生情况, 包括乏力、食欲不振、便秘、皮疹、血小板减少及粒细胞缺乏等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 来那度胺组治疗总有效率为 93.33%, 高于沙利度胺组的 60.00%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.17, P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	CR	sCR	VGPR	PR	PD	SD
来那度胺组	45	17 (37.78)	15 (33.33)	10 (22.22)	3 (6.67)	0	0
沙利度胺组	45	11 (24.44)	10 (22.22)	6 (13.33)	7 (15.56)	3 (6.67)	8 (17.78)

2.2 血清 β₂-微球蛋白、M 蛋白水平 治疗前 2 组血清 β₂-微球蛋白、M 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后来那度胺组血清 β₂-微球蛋白、M 蛋白水平低于沙利度胺组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后血清 β₂-微球蛋白、M 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β ₂ -微球蛋白 (μg/L)		M 蛋白水平 (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
来那度胺组	45	8.12 ± 1.15	2.76 ± 1.08	62.74 ± 10.27	25.33 ± 3.97
沙利度胺组	45	8.07 ± 1.26	5.01 ± 1.11	62.15 ± 10.05	32.19 ± 4.21
t 值		0.07	3.64	0.12	6.69
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 毒副作用 来那度胺组毒副作用发生率低于沙利度胺组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.75, P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组毒副作用发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	乏力	食欲不振	血小板减少	粒细胞缺乏	合计
来那度胺组	45	1 (2.22)	1 (2.22)	0	0	2 (4.44)
沙利度胺组	45	3 (6.67)	4 (8.89)	2 (4.44)	2 (4.44)	11 (24.44) ^a

注: 与来那度胺组比较, ^a $P<0.05$

3 讨论

由于 MM 以老年人群最为多发, 经常合并有各种疾病, 对于移植所带来的强度及风险难以耐受, 许多学者致力于找寻一种能够让患者有更好耐受性以及更长生存期的方案^[9]。来那度胺与硼替佐米及地塞米松相联合来对 MM 患者进行治疗, 有着更好的临床疗效, 以及更长的生存时间, 已经成为一种治疗此病的新型手段^[10]。VRD 治疗方案可以获得更好的疗效, 这对于患者 OS 的延长, 有着积极意义与价值。针对来那度胺而言, 其实为沙利度胺的一种衍生物, 同时还是第 2 代免疫调节药, 其能够将沙利度胺的疗效保留并最大限度发挥出来, 而且在抗 MM 方面有着更强的活性, 毒副作用更低 (如便秘、神经毒性等); 此外, 研究还发现, 此药在治疗 MM 中并没有致畸作用^[11]。当前, 来那度胺已经成为对 MM 患者进行治疗的一线药物, 其在诸多临床研究中,

均被证实有明显效果；其对骨髓瘤细胞的微环境进行多靶点攻击，不仅能对血管生长施加有效抑制，还能抑制肿瘤细胞增殖，为 B 细胞提供保护，加速骨髓正常造血的恢复^[12]。有研究建议把 VRD 方案当作适合非移植以及移植患者的一线治疗^[13]。沙利度胺在治疗 MM 时，虽然能起到一定效果，但起效时间长，相对有效率较低，而且用药期间还易出现多种毒副作用，增加患者痛苦，不利于患者病情改善。从本文可知，来那度胺组毒副作用发生率较沙利度胺组低，提示 VRD 方案的安全性更高。

血清 β_2 -微球蛋白多由淋巴细胞所产生，且与杀伤细胞受体的作用以及淋巴细胞表面识别功能密切相关^[14]。血清 M 蛋白是一种由 B 淋巴细胞或者浆细胞单克隆恶性增殖而形成的异常免疫球蛋白，以 MM、巨球蛋白血症患者最为多见^[15]；由于这两个指标能够反映 MM 患者的病情严重程度，其含量越高，患者病情越严重，是 MM 患者独立预后因素。

本研究结果显示，来那度胺组治疗总有效率高于沙利度胺组，治疗后来那度胺组血清 β_2 -微球蛋白、M 蛋白水平低于沙利度胺组，且来那度胺组毒副作用发生率低于沙利度胺组，表明来那度胺治疗 MM 中的临床疗效确切，可提高免疫能力，且安全性较高，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙欢, 杜燕, 徐陆忠, 等. CD56, CD117 表达水平与来那度胺治疗多发性骨髓瘤疗效的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (1): 82-85.
- [2] 鲁俊, 朱熙君. 硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效和毒副反应 [J]. 河北医学, 2020, 26 (4): 13-16. DOI: CNKI: SUN: HCYX.0.2020-04-003.
- [3] 李新, 孙万军, 安娜, 等. 来那度胺治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2019, 95 (10): 745-748. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.201606007.
- [4] HAIMENG Y, GAO FENG Z, JIANWEI Q, et al. Identification of

key candidate genes and pathways in multiple myeloma by integrated bioinformatics analysis [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234 (12): 23785-23797. DOI: 10.1002/jcp.28947.

- [5] 宫敬智, 杨雷, 白培清, 等. 西达本胺联合雷利度胺和地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32 (2): 36-39.
- [6] 肖慧芳, 董志高, 许文前, 等. 不同剂量来那度胺治疗初治多发性骨髓瘤患者的疾病控制效果, 生存时间及安全性 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (3): 850-854.
- [7] 唐勤利. 硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺治疗初治多发性骨髓瘤的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5 (4): 39-40. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202004016.
- [8] 吴莹, 寿黎红. 联合来那度胺的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤患者的临床观察 [J]. 现代实用医学, 2019, 31 (1): 36-38.
- [9] 吕鹏. 来那度胺联合环磷酰胺, 低剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤临床观察 [J]. 中国实用医药, 2020, 15 (3): 145-146.
- [10] 荆雷, 兰学晶. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤的疗效及安全性 [J]. 基层医学论坛, 2020, 24 (4): 492-493. DOI: CNKI: SUN: YXLT.0.2020-04-025.
- [11] 李治. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析 [J]. 淮海医药, 2019, 37 (1): 91-92. DOI: CNKI: SUN: HHYY.0.2019-01-037.
- [12] SANFILIPPO KRISTEN M, LUO S H, WANG T F, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score [J]. American Journal of Hematology, 2019, 94 (11): 1176-1184.
- [13] 叶宏晖, 钟淑萍, 李学刚. 多发性骨髓瘤患者骨髓瘤细胞表面 Notch1 表达水平变化及其临床意义 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29 (5): 261-264.
- [14] 何月茹, 李振宇, 许婷, 等. 硼替佐米不同给药途径在多发性骨髓瘤治疗中的疗效与安全性分析 [J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40 (3): 196-198.
- [15] 汪勇, 汪琼, 吴玉玲, 等. 以硼替佐米为主的联合化疗方案治疗多发性骨髓瘤临床观察 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29 (5): 284-287. DOI: 10.3760/ema.j.cn115356-20191024-00210.

(收稿日期: 2021-02-26)

(上接第 29 页)

- [4] 段宁, 周雪. 舒尔特方格训练对 4-6 岁幼儿注意稳定性的干预研究 [J]. 池州学院学报, 2019, 33 (6): 87-89.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 146-153.
- [6] 王玉龙, 高晓平, 张秀花. 康复功能评定学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 106-107.
- [7] 米小昆, 史健, 刘辉, 等. 电刺激小脑顶核和奥拉西坦及尼莫地平对卒中后非痴呆性认知障碍患者不同认知领域的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (11): 1293-1297.
- [8] 郭万申, 李志方. miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4

- 神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (3): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.005.
- [9] 曾保起, 周庆欣, 高乐, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的系统综述与 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29 (1): 105-112.
- [10] 王丹, 王功锦. 申捷辅助治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18 (14): 117-118.
- [11] 赵江, 吴萍, 刘科位. 认知功能锻炼对帕金森病痴呆患者康复效果的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (30): 161-162. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.30.080.

(收稿日期: 2021-03-21)