

## • 临床应用 •

# 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

王珂<sup>1</sup> 杜恒飞<sup>2</sup>

(1. 西电集团医院呼吸与危重症医学科, 西安 710003; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院血液内科, 咸阳 712000)

**【摘要】** 目的 探讨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。方法 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月间西电集团医院收治的 80 例多发性骨髓瘤患者, 采用双盲法抽签分为观察组和对照组, 每组 40 例。对照组患者采用硼替佐米 + 地塞米松治疗, 观察组患者在对照组基础上联合来那度胺治疗, 比较两组患者治疗前后的血清钙磷水平、细胞免疫功能及血液指标。结果 治疗后, 两组患者血清钙和磷水平均下降, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者  $CD3^+$  及  $CD4^+$  指标均提升, 且观察组高于对照组, 两组患者  $CD8^+$  指标均下降, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 M 蛋白和  $\beta_2$  微球蛋白水平均下降, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论 多发性骨髓瘤患者采用来那度胺联合硼替佐米、地塞米松治疗, 可改善患者血清钙磷水平和血液指标, 调节机体免疫功能。

**【关键词】** 来那度胺; 硼替佐米; 地塞米松; 多发性骨髓瘤**【DOI】** 10.13455/j.cnki.cjcor.2022.05.18 **【中图分类号】** R733.3 **【文献标识码】** A

## Efficacy of lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone in the treatment of multiple myeloma

WANG Ke<sup>1</sup>, DU Heng-fei<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xidian Group Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Department of Hematology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang 712000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone in the treatment of multiple myeloma. **Methods** A total of 80 patients with multiple myeloma admitted to Xidian Group Hospital were selected from January 2016 to January 2020. The double-blind method was used to divide them into an observation group and a control group with 40 patients in each group. The observation group received lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone and the control group received bortezomib and dexamethasone. Serum calcium and phosphorus levels, cellular immune function and blood indexes were compared between the two groups before and after the treatment. **Results** Serum calcium and phosphorus levels decreased in the two groups after the treatment, and these levels were lower in the observation group than in the control group (all  $P < 0.05$ ). The  $CD3^+$  and  $CD4^+$  levels increased in the two groups after treatment, and the levels of  $CD3^+$  and  $CD4^+$  were higher in the observation group than in the control group (all  $P < 0.05$ ).  $CD8^+$  level decreased in the two groups, and it was lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of M protein and  $\beta_2$ -microglobulin decreased in the two groups after the treatment, and the levels were lower in the observation group than in the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The treatment of lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone can improve serum calcium and phosphorus levels, regulate the immune

收稿日期: 2021-05-08

作者简介: 王珂, 女, 主治医师, 主要从事恶性血液病治疗专业。

通信作者: 杜恒飞, Email: ab19840815@163.com

function, and improve blood indicators in patients with multiple myeloma.

【Key words】 Lenalidomide; Bortezomib; Dexamethasone; Multiple myeloma

血液系统恶性肿瘤在我国发生率极高,以多发性骨髓瘤为代表,其发病机制与浆细胞密切相关,是该种细胞的恶性增殖,中老年患者为主要发病群体。随着生活方式的改变,过多接触化学物质,导致血液系统恶性肿瘤发病率日益增高<sup>[1]</sup>。虽然科技的发展,衍生出多种治疗方式,如中医药结合治疗、免疫治疗、细胞治疗及骨髓移植等技术,但疾病缓解率不足 10%,难以达到理想的治疗效果。近年来,靶向药物给疾病的治疗提供了新的思路<sup>[2]</sup>。硼替佐米是靶向药物的代表,是一种人工合成的可逆性蛋白酶体抑制剂,可诱导骨髓细胞凋亡。来那度胺是沙利度胺的衍生物,通过调节患者免疫功能,激活免疫细胞,促进抗肿瘤细胞合成,诱导肿瘤细胞死亡<sup>[3]</sup>。一项研究<sup>[4]</sup>指出,来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗,可提高多发性骨髓瘤缓解率,抑制疾病发展。本研究探讨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,具体如下。

## 资料与方法

1. 一般资料:选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月间西电集团医院收治的 80 例多发性骨髓瘤患者,采用双盲法抽签分成观察组和对照组,每组 40 例。研究获得相关组织批准,患者签署知情同意书。纳入标准:①符合中国医师协会血液科医师分会制定的《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年)》<sup>[5]</sup> 诊断标准;②经病理活检确诊;③肾功能不全;④预计生存时间 6 个月以上。排除标准:①由其他因素引起的肾功能不全,如高血压或糖尿病肾病;②合并慢性肾病史;③对本研究药物过敏者。观察组患者男 22 例,女 18 例,年龄 48~70(60.03±3.38)岁;Durie-salmon 分期:ⅠA 期 6 例,ⅡA 期 9 例,ⅡB 期 5 例,ⅢA 期 14 例,ⅢB 期 6 例。对照组患者男 23 例,女 17 例,年龄 50~72(59.21±3.45)岁;Durie-salmon 分期:ⅠA 期 5 例,ⅡA 期 8 例,ⅡB 期 6 例,ⅢA 期 15 例,ⅢB 期 6 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。

2. 治疗方法:(1)对照组患者采用硼替佐米+地塞米松治疗。皮下注射硼替佐米(南京正大天晴制药有限公司生产,国药准字 H20183401) 1.3mg/m<sup>2</sup>,d1、4、8、11;口服地塞米松片(三才石岐

制药股份有限公司生产,国药准字 H44024276) 40mg,d1~4,3 周为 1 个疗程。(2)观察组患者在对照组基础上联合来那度胺(北京双鹭药业股份有限公司生产,国药准字 H20170009) 治疗。口服来那度胺 25mg,d1~14,3 周为 1 个疗程。两组患者治疗期间给予保肝、护胃、止吐及营养神经的药物。

3. 观察指标:比较两组患者治疗前后的血清钙磷水平、细胞免疫功能及血液指标。空腹取患者静脉血 5ml,3 000r/min 离心 10min,取上层血清,置于 -20℃ 环境备用。①采用全自动生化分析仪检测患者治疗前后血清钙和磷水平。②采用贝克曼库尔特流式细胞仪,用间接免疫荧光法检测患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)。均严格按照说明书步骤操作。③采用迈瑞 BS-220 全自动生化分析仪检测患者治疗前后血清单克隆蛋白(M 蛋白)和  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG) 水平。

4. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者治疗前后血清钙和磷水平比较:治疗后,两组患者血清钙和磷水平均下降,且观察组均低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ,表 1)。

表 1 两组患者治疗前后血清钙和磷水平比较(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 钙         |           | 磷         |           |
|-------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|       |    | 治疗前       | 治疗后       | 治疗前       | 治疗后       |
| 对照组   | 40 | 2.45±0.51 | 2.13±0.42 | 1.85±0.58 | 1.48±0.42 |
| 观察组   | 40 | 2.42±0.49 | 1.78±0.38 | 1.83±0.55 | 1.22±0.32 |
| $t$ 值 |    | 0.27      | 3.91      | 0.16      | 3.11      |
| $P$ 值 |    | >0.05     | <0.05     | >0.05     | <0.05     |

2. 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较:治疗后,两组患者 CD3<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup> 指标均提升,且观察组高于对照组,两组患者 CD8<sup>+</sup> 指标均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ,表 2)。

3. 两组患者治疗前后血液指标比较:治疗后,

两组患者 M 蛋白和  $\beta_2$ -MG 水平均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ , 表 3)。

表 3 两组患者治疗前后血液指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | M 蛋白(%)          |                  | $\beta_2$ -MG(mg/L) |                 |
|------------|----|------------------|------------------|---------------------|-----------------|
|            |    | 治疗前              | 治疗后              | 治疗前                 | 治疗后             |
| 对照组        | 40 | 48.45 $\pm$ 4.51 | 30.13 $\pm$ 3.42 | 7.25 $\pm$ 0.89     | 4.48 $\pm$ 0.46 |
| 观察组        | 40 | 48.42 $\pm$ 4.49 | 20.78 $\pm$ 3.38 | 7.27 $\pm$ 0.86     | 2.25 $\pm$ 0.28 |
| <i>t</i> 值 |    | 0.03             | 12.30            | 0.10                | 26.19           |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05            | <0.05            | >0.05               | <0.05           |

## 讨 论

多发性骨髓瘤是由浆细胞恶性增殖导致,分泌大量免疫球蛋白,进而引发一系列病理变化,使人骨质遭到严重破坏,进而引发肾功能不全,影响人体免疫功能。作为人类发病率较高的血液系统恶性疾病,多发性骨髓瘤病程通常为 6~12 个月,治疗以调节患者生理状态,延长生存周期为主。化疗是目前主要的治疗方式,选择联合用药方案可增加药物效果,提高疾病缓解率。

硼替佐米是一种可逆性的蛋白酶抑制剂,主要成分为人工合成的硼酸二肽化合物,可抑制核因子  $\kappa$ B 活性,使肿瘤标志物水平下降,使得对地塞米松产生耐药性的骨髓瘤细胞得以凋亡,提高药物对病灶的敏感性;同时,该药物还能与蛋白酶体活性位点的苏氨酸结合,抑制肿瘤细胞内的蛋白酶体,使得肿瘤细胞增殖基因的表达受到抑制,进而抑制癌细胞分化及增殖,促使癌细胞凋亡<sup>[3]</sup>。有学者<sup>[4]</sup>认为,骨髓微环境下,硼替佐米可抑制肿瘤细胞与胶质细胞相互作用,使药物敏感性得到维持。硼替佐米联合地塞米松是临床常用化疗方案,但多发性骨髓瘤患者的骨质遭到严重破坏,血清中的钙磷水平

异于常人,而免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂及新化疗方案的出现,给疾病的治疗带来新的希望。来那度胺是第 2 代免疫调节药,可多靶位攻击浆细胞微环境,促使肿瘤细胞凋亡,起到免疫调节及抑制血管生成的双重作用,且不良反应低,几乎无神经毒性<sup>[5]</sup>。鉴于来那度胺的安全性,越来越多的学者将其用于多发性骨髓瘤的治疗中。研究<sup>[6]</sup>表明,硼替佐米及来那度胺均能增强地塞米松活性,两者可协同发挥作用。本研究结果显示,治疗后,两组患者血清钙和磷水平均下降,且观察组均低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),可见来那度胺联合硼替佐米、地塞米松,可抑制破骨细胞形成,加速骨骼沉淀,减少骨质破坏,促进骨质生成,对骨骼症状有良好的治疗作用。研究结果中,治疗后,两组患者 CD3<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup> 指标均提升,且观察组高于对照组,两组患者 CD8<sup>+</sup> 指标均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。可见来那度胺联合硼替佐米、地塞米松治疗,能有效调节机体的免疫功能。多发性骨髓瘤患者由于 M 蛋白过量生成,使得轻链与重链蛋白合成失衡,引发肾小管损害,而  $\beta_2$ -MG 为淋巴细胞、血小板产生的小分子球蛋白,其水平升高表示肾小球滤过功能受损。本研究中,治疗后,两组患者 M 蛋白和  $\beta_2$ -MG 水平均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。表明来那度胺联合硼替佐米、地塞米松治疗后,患者血液指标得以改善<sup>[14]</sup>。以上药物使得骨髓瘤细胞比例得以减少,减轻细胞因子激活引起的破骨细胞损害,抑制骨细胞形成,使得破骨及成骨比例保持平衡,以改善患者血液指标。

综上所述,多发性骨髓瘤患者采用来那度胺联合硼替佐米、地塞米松治疗,可改善患者血清钙磷水平和血液指标,调节机体免疫功能。

表 2 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较(%,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | CD3 <sup>+</sup> |                  | CD4 <sup>+</sup> |                  | CD8 <sup>+</sup> |                  |
|------------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|            |    | 治疗前              | 治疗后              | 治疗前              | 治疗后              | 治疗前              | 治疗后              |
| 对照组        | 40 | 56.12 $\pm$ 5.21 | 60.11 $\pm$ 3.28 | 32.89 $\pm$ 4.23 | 34.34 $\pm$ 4.58 | 38.52 $\pm$ 4.62 | 35.38 $\pm$ 3.89 |
| 观察组        | 40 | 55.58 $\pm$ 5.25 | 65.23 $\pm$ 3.30 | 32.78 $\pm$ 4.25 | 38.23 $\pm$ 4.61 | 38.45 $\pm$ 4.56 | 32.21 $\pm$ 3.78 |
| <i>t</i> 值 |    | 0.65             | 6.96             | 0.12             | 3.79             | 0.07             | 3.70             |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05            | <0.05            | >0.05            | <0.05            | >0.05            | <0.05            |

## 参 考 文 献

- [1] 刘海波,陈丽梅. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24: 498-501.
- [2] 薛燕,李晓林,付杰,等. 硼替佐米联合沙利度胺和地塞米

- 松方案序贯造血干细胞移植治疗初治多发性骨髓瘤的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21: 1184-1188.
- [6] 郭秋霞, 王吉刚, 刘彦琴, 等. 来那度胺对多发性骨髓瘤患者自体移植造血干细胞采集影响 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49: 37-39.
- [7] 胡致平, 林圣云, 沈建平, 等. 来那度胺为主的联合化疗方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22: 762-764.
- [8] 贾静, 刘爱军, 陈文明, 等. RVD 方案对新诊断多发性骨髓瘤患者缓解深度的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46: 734-738.
- [9] 隋伟薇, 邹德慧, 徐燕, 等. 来那度胺治疗多发性骨髓瘤异基因造血干细胞移植后 cGVHD 1 例并文献复习 [J]. 山东医药, 2016, 56: 81-83.
- [10] 张婷, 马永超, 杨莉莉, 等. 基于硼替佐米的 BAD、BCD 和 BRD 化疗方案治疗初治多发性骨髓瘤的疗效和安全性 [J]. 中国临床研究, 2019, 32: 504-508.
- [11] 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, 2015, 95: 745-748.
- [12] 任振波. 硼替佐米与来那度胺及地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤 45 例 [J]. 人民军医, 2016, 59: 288-289.
- [13] 郭彩玲. 硼替佐米联合地塞米松、沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 中国医刊, 2019, 54: 1376-1379.

## 在肺动脉高压中 MicroRNA-144-3p 通过 BMPR2/Smad4 信号通路控制肺动脉内皮细胞的凋亡

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH) 是心血管疾病的一种常见并发症, 特征表现为肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAECs) 的过度增殖。随着肺小血管重塑的不断进展, 肺血管的抵抗性增加, 导致右心功能异常, 并最终会致 PAH 患者死亡。虽然目前的治疗方法可以减缓 PAH 的疾病进展, 但 PAH 患者致死率仍然很高, 因此找到有效治疗的新方法是当务之急。

MicroRNAs (miR) 是内源性单链 RNAs, miR 具有广泛的转录后基因调节活性。通常 miR 可以对多种生物学过程 (包括细胞增殖、凋亡和分化等) 进行调节。既往研究表明, miR (如 miR-27 和 miR-145) 与 PAH 的发生有关, 还有其它一些 miR 与 PAH 的发生有关。MiR-144-3p 与红细胞系的生存和成熟有关, 还与肺癌、前列腺癌和肝癌的发生发展有关。但至今没有 miR-144-3p 与 PAH 发生相关的报道。

2021 年 12 月 27 日, Clinical and Translational Discovery 杂志在线发表了天津南开大学 Yiyao Jiang 教授团队的最新成果 “MicroRNA-144-3p controls the apoptosis of pulmonary artery endothelial cells in pulmonary arterial hypertension via the BMPR2/Smad4 signaling pathway”。本研究目的是探讨 miR-144-3p 在治疗 PAH 过程中发挥作用的分子机制。作者

及其团队用荧光素酶报告试验检测 miR-144-3p 的结合位点。用定量逆转录聚合酶链反应试验检测 PAECs 中 Smad4 下游基因的表达情况。用流式细胞术分析细胞凋亡情况。在野百合碱诱发的大鼠 PAH 模型中, 用 H&E 染色, 免疫组化和免疫荧光等方法检测 PAECs 的细胞形态。用 western 杂交检测骨形态发生蛋白受体 2 (BMPR2) /Smad4 信号通路蛋白的表达情况。

结果表明, 在 PAECs 中, miR-144-3p 可直接靶向 Smad4 并下调  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA)、结缔组织生长因子 (Connective tissue growth factor, CTGF) 和 c-MYC 的表达。在转染 miR-144-3p 后, PAECs 凋亡会发生显著改变, 在转染 miR-144-3p 后的 24 小时, Smad4 磷酸化水平会出现降低。在 PAH 组中, BMPR2、Smad1/5 和 p-Smad1/5 会出现下调。在 PAH-miR 组中, Smad4 和 p-Smad4 表达倍数会显著降低。此外还观察到,  $\alpha$ -SMA、CTGF 和 c-MYC 表达会降低, 血管内皮钙粘蛋白表达会升高。

总之, miR-144-3p 可通过促使 BMPR2/Smad4 信号通路磷酸化, 调节 PAECs 的凋亡和表型改变。

(摘自生物 360)