

多柔比星脂质体联合低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床分析

高慧萍

(浙江中医药大学附属第三医院药剂科, 杭州 310005)

【摘要】目的:探讨多柔比星脂质体联合低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效。**方法:**选取我院2010年3月—2014年7月80例多发性骨髓瘤患者,随机分为对照组和试验组,对照组采用长春新碱、阿霉素,以及地塞米松的VAD常规治疗方案,试验组给予多柔比星脂质体、低剂量沙利度胺。6个月后,测量对照组和试验组患者血红蛋白浓度、骨髓浆细胞比例、M蛋白量;记录两组之间的不良反应;依据疗效判定标准,对2组患者的疗效进行评定。**结果:**治疗结束后,对照组患者血红蛋白浓度、骨髓浆细胞比例、M蛋白量分别是 $(85 \pm 14) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(36 \pm 17) \%$ 、 $(41 \pm 22) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,试验组患者血红蛋白浓度、骨髓浆细胞比例、M蛋白量分别是 $(105 \pm 19) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(13 \pm 11) \%$ 、 $(25 \pm 21) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,试验组相较于对照组有明显改善,差异具有明显统计学意义($P < 0.01$);通过疗效判定,试验组总有效率为85.0%,对照组为55.0%,差异具有统计学意义($P < 0.01$);两组患者未出现严重不良反应,主要不良反应为胃肠道反应、白细胞变化、脱发等,反应级数主要为0度和I度。试验组在肝功能损害($\chi^2=6.05, P < 0.05$)、心肌酶谱改变($\chi^2=16.24, P < 0.05$)、脱发($\chi^2=4.27, P < 0.05$)等方面发生率显著少于对照组,差异具有统计学意义。**结论:**多柔比星脂质体联合低剂量的沙利度胺该方案治疗多发性骨髓瘤,治疗效果明显,值得临床推广应用。

【关键词】多发性骨髓瘤;多柔比星脂质体;沙利度胺;效果分析

【中图分类号】 R733.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0041-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.009

Clinical analysis on doxorubicin liposome in combination with low-dose thalidomide for the treatment of multiple myeloma

GAO Hui-ping

(Department of Pharmacy, The Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese medicine, Hangzhou 310005, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of doxorubicin liposomes in combination with low-dose thalidomide for the treatment of multiple myeloma. **Methods:** 80 cases of patients with multiple myeloma were randomly divided into control group and experimental group. The control group received VAD chemotherapy, and the treatment group received doxorubicin liposomes combined with low-dose thalidomide treatment. The hemoglobin concentration, proportion of plasma cells in bone marrow and M protein level in the control group and experimental group patients were measured 6 months later. Adverse reactions in two groups were recorded. On the basis of efficacy criteria, efficacy in two groups were evaluated. **Results:** After treatment, hemoglobin concentration, proportion of plasma cells, bone marrow, M protein content in the control group were $(85 \pm 14) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(36 \pm 17) \%$ and $(41 \pm 22) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively, and those in the experimental group patients were $(105 \pm 19) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(13 \pm 11) \%$ and $(25 \pm 21) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively. There was significant statistical significance between control group and experimental group ($P < 0.01$); Based on outcome criteria, the total effective rate of the experimental group was 85.0% and that of the control group was 55.0%, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$); there was no serious adverse reaction observed in both groups, and the major adverse reactions included gastrointestinal reaction, white blood cells changes, hair loss etc. of Grade 0 to 1. There were significantly less occurrence of liver damage ($\chi^2=6.05, P < 0.05$), changes in myocardial enzyme spectrum ($\chi^2=16.24, P < 0.05$), and hair loss ($\chi^2=4.27, P < 0.05$) in experimental group than those of control group. **Conclusion:** The scheme of the Doxorubicin liposome in combination with low-dose thalidomide for the treatment of multiple myeloma can guarantee treatment effect and reduce complications, which is worthy of clinical popularization and application.

【Keywords】 multiple myeloma; doxorubicin liposome; low-dose thalidomide; effect analysis

【收稿日期】 2015-04-02

【作者简介】 高慧萍,女,药师,研究方向:药学, Tel: (0571) 88393565, E-mail: wsjiangzi@126.com

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞恶性增生性疾病, 该疾病复发率高, 完全缓解率较低, 其发病率约占恶性肿瘤的 1%^[1]。给患者不仅带来身心痛苦, 还会引起患者免疫能力低下, 使易受细菌侵袭。目前对 MM 的治疗有干细胞移植、单克隆抗体等方法, 但因其费用昂贵、技术复杂, 很难推广使用, 主要还是以大剂量化疗为主, 而靶向药物联合化疗能够极大提高治疗的有效率, 减少并发症。笔者主要选取我院自 2010 年 3 月—2014 年 7 月 80 例 MM 患者作为研究对象, 探讨多柔比星脂质体联合低剂量沙利度胺治疗 MM 的临床效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2010 年 3 月—2014 年 7 月 80 例 MM 患者作为研究对象。其确诊均依据 MM 国内诊断标准^[2], 经骨髓细胞形态学、血清单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白) 检查确诊。研究对象随机分为对照组和试验组各 40 例。2 组患者在年龄、性别、病情、病程、分期及一般体征上差异无统计学意义, 具有可比性, 见表 1。研究征得我院伦理委员会批准, 并得到患者知情同意。

1.2 治疗方法

对照组实施 VAD 治疗方案, 具体方法: 长春新碱 0.4 mg 静注第 1~4 天, 阿霉素 10 mg 静注第 1~4 天, 地塞米松 40 mg 口服第 1~4、9~12、17~20 天, 28 d 为一疗程, 持续治疗 6 个月。试验组给予多柔比星脂质体注射液和低剂量沙利度胺片剂, 具体方法: 每个疗程第 1~4 天静注多柔比星脂质体 9 mg·d⁻¹, 口服低剂量沙利度胺 150 mg·d⁻¹^[3], 28 d 为一疗程, 持续治疗 6 个月。化疗结束后, 高钙血症患者, 口服强的松 20 mg, 3 次/d, 并给予等渗盐水水化; 高尿酸血症患者, 口服嘌呤醇 0.2 mg, 3 次/d; 肾功能衰竭患者, 进行血液透析; 感染患者, 应用抗生素治疗; 高黏滞血症患者, 进行血浆交换治疗。

1.3 观察指标

比较对照组和试验组治疗后血红蛋白浓度、骨髓浆细胞比例、M 蛋白量, 记录两组之间的不良反应。

1.4 效果评价

疗效评价依据疗效判定标准^[4]: ①完全缓解: 患者尿液和血液检查 M 蛋白消失, 骨髓图片检查显示正常浆细胞比例不到 5%; ②部分缓解: 尿液中 M 蛋白减少 ≥ 90% 和血液中 M 蛋白减少 ≥ 50%, 正常浆细

胞直径和比例均有所减小, 且减少幅度均 ≥ 50%; ③无效: 患者尿液和血液检查 M 蛋白含量不变或增加。有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数。

1.5 毒副反应

参照 WHO 化疗药物急性、亚急性毒性分级标准, 分为 0 ~ IV 度。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS11.5 软件进行统计学处理, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2 组患者在年龄、性别、病程、分期方面差异无显著性, *P* > 0.05, 不具有统计学意义, 具有可比性。分期标准依据《国际分期系统》。见表 1。

2.2 治疗 6 个月后相关理化指标比较

2 组患者治疗 6 个月后, 试验组相较对照组在血红蛋白浓度、骨髓浆细胞比例、M 蛋白量均有明显改善, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 临床疗效比较

对照组 40 例患者中 6 例完全缓解, 16 例部分缓解, 18 例无效, 总有效率 55.0%。试验组 40 例患者中, 16 例完全缓解, 18 例部分缓解, 6 例无效, 总有效率 85.0%, 两组比较, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 具体见表 3。

2.4 化疗不良反应比较

2 组患者均未出现严重不良反应, 多发生在 0 度和 I 度, 主要不良反应为胃肠道反应、白细胞变化、脱发等。2 组患者在肝功能损害 ($\chi^2=6.05$, *P* < 0.05)、心肌酶谱改变 ($\chi^2=16.24$, *P* < 0.05)、脱发 ($\chi^2=4.27$, *P* < 0.05) 等方面发生率显著少于对照组, 差异具有统计学意义, 结果见表 4。

3 讨论

MM 是一种造血系统浆细胞恶性肿瘤性疾病,

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别		年龄 (岁)	病程 (月)	分期		
	男	女			I 期	II 期	III 期
对照组	26	14	47.51 ± 2.85	12.4 ± 2.3	12	15	13
试验组	25	15	50.26 ± 3.18	14.2 ± 3.1	11	16	12
χ^2/t 值	0.05		0.438	0.679	0.1		
<i>P</i> 值	0.832		0.562	0.25	0.864		

表 2 2 组患者治疗后理化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗指标	对照组	试验组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
血红蛋白浓度 /g·L ⁻¹	85.16 ± 14.48	105.15 ± 19.52	7.93	0.041
骨髓浆细胞 /%	36.82 ± 17.32	13.04 ± 11.92	27.57	0.018
血 M 蛋白 /g·L ⁻¹	41.18 ± 22.83	25.36 ± 21.71	21.32	0.026

表 4 2 组患者化疗不良反应比较

不良反应	不良反应级数										合计		χ^2 值	<i>P</i> 值
	0 度		I 度		II 度		III 度		IV 度					
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
脱发	5	7	1	3	0	2	0	1	0	1	6/15.0%	14/35.0%	4.27	0.034
胃肠道反应	11	13	5	4	2	2	1	1	0	1	19/47.5%	21/52.5%	1.45	0.13
白细胞下降	11	12	7	10	6	6	1	1	0	1	25/62.5%	30/75.0%	0.907	2.14
心肌酶谱改变	3	11	3	9	2	5	1	2	1	1	10/25.0%	28/56.0%	16.24	0.008 ¹⁾
肝功能损害	2	6	1	4	1	2	0	1	0	0	4/10.0%	13/32.5%	6.05	0.026 ¹⁾

注：¹⁾ $P < 0.05$ ，与对照组比较差异具有统计学意义；A：试验组，B：对照组，2 组均为 40 例。

主要特征为骨髓浆细胞肿瘤和 Bence Jones 蛋白质 (游离的单克隆性 κ 或 γ 轻链) 或一株完整性的单克隆免疫球蛋白 (IgA, gG, gE 或 IgD) 过度增生。人们在探索对其治疗的过程中取得了很大的发展，延长了患者的生命，但 MM 依然是一种不可治愈的血液系统恶性肿瘤，它抑制了正常的免疫球蛋白的生长，使患者对细菌性感染的易感性增高，并伴有多发性溶骨性损害、肾脏损害、高钙血症、贫血等，最终大部分患者不是死于病情的终末期，而是死于因化疗引起的严重副反应和化疗后的感染，如心力衰竭、肝肾功能衰竭等，因此选择合适的治疗方法对保证治疗有重要意义，笔者主要探讨多柔比星脂质体联合低剂量沙利度胺治疗 MM 的临床疗效。多柔比星是一种蒽环类抗生素，主要通过嵌入 DNA 碱基对之间与 DNA 结合，使 DNA 的复制受阻，DNA 依赖性多聚酶的作用被抑制。Bladé 等^[5] 研究证实多柔比星脂质体可减少对心脏的不良反应，患者耐受性增强。沙利度胺作用机制较为复杂，主要认为主要通过抑制血管内皮生长因子和骨髓细胞分泌成纤维因子抑制血管新生；抑制基质细胞分泌肿瘤坏死因子来抑制骨髓瘤细胞生长；通过刺激细胞毒细胞和改变细胞间粘附因子的表达来介导免疫效应等^[2]。Kropff 等^[6] 通过随机对照试验证明了沙利度胺可以单独用于复发、难治 MM 患者，具有一定的抗骨髓瘤效应。Johnston 等^[7] 研究证实，低剂量沙利度胺 (100~300 mg·d⁻¹) 联合化疗，不良反应轻，患者有效率达到了 40%~65%，本试验沙利度胺使用

表 3 2 组患者疗效比较， $n=40$

组别	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
对照组	6	16	18	55.0%
试验组	16	18	6	85.0%
χ^2 值				10.66
<i>P</i> 值				0.006

量为 150 mg·d⁻¹，当其与多柔比星脂质体联合使用时，结果显示患者的血红蛋白浓度得到提高，骨髓浆细胞比例和 M 蛋白含量降低，患者的总有效率达到了 85.0%，通过考察不良发应并发症，试验组患者在肝功能损害 ($\chi^2=6.05$, $P < 0.05$)、脱发 ($\chi^2=4.27$, $P < 0.05$)、心肌酶谱改变 ($\chi^2=16.24$, $P < 0.05$) 等方面小于对照组，与文献报道相一致，说明多柔比星脂质体联合低剂量的沙利度胺该方案能够减少并发症和机体所受到的创伤，为后续治疗奠定良好基础。

【参考文献】

- [1] 唐雪娟, 任莉. 超低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 4(34):113-114.
- [2] 王学文. 超低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(6):1253-1255.
- [3] Michel A, Jean-luc H, Serge L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma[J]. Blood, 2012, 108(15):3289-3294.
- [4] 赵卫平. 低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效分析 [J]. 临床医学, 2011, 30(10):6-7.
- [5] Bladé J, Sonneveld P, San Miguel J F, et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib for multiple myeloma: effects of adverse prognostic factors on outcome[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(1):44-49.
- [6] Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial [J]. Haematologica, 2012, 97(5):784-791.
- [7] Johnston R E, Abdalla S H. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 43(2): 351-354.