

· 论 著 ·

羟基喜树碱联合 MP 方案治疗多发性骨髓瘤的临床研究

陈永平, 方 伟, 张榜硕, 牟庆云, 钟 晖, 王 胜, 汪从文, 邓 玲, 徐 辉, 李庆平[△]

(重庆三峡中心医院, 万州 404000)

摘要:目的 观察羟基喜树碱(HCPT)联合 MP 方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及不良反应并初步探讨其作用机制。方法 MP 方案组:马法兰总量 50 mg(2 mg po tid d₁₋₃+2 mg po qid d₄₋₇),共 7 d;强的松 60 mg po qd,共 7 d;HCPT+MP 方案组(HMP 组):HCPT 5 mg,静滴,qd,共 7~10 d;联合 MP 方案 7 d(具体同前)同时使用。7~10 d 为 1 个疗程,间隔 28 d 开始下 1 个疗程,共 6 个疗程。结果 HMP 组 20 例患者中,CR 8 例,nCR 6 例,PR 4 例,MR 2 例,ORR 为 100%。对伴有肾功能损害患者安全有效,对骨破坏有一定的恢复作用。MP 方案组 32 例患者中,CR 2 例,nCR 2 例,PR 10 例,MR 6 例,NC 12 例,ORR 为 62.5%。肾功能损害患者肾功能无明显恢复,骨破坏患者骨痛有不同程度缓解但影像学未见明显恢复。两组患者主要不良反应均为骨髓抑制、感染和消化道反应,但不良反应的发生率相当(P>0.05)。两组治疗前、后血 β₂ 微球蛋白、骨髓瘤细胞、乳酸脱氢酶及血红蛋白变化及血清 IL-6、TNF-α 含量比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 HCPT 联合 MP 方案治疗初诊多发性骨髓瘤与传统 MP 方案相比疗效好,不良反应发生率相当。

关键词:羟基喜树碱;联合;MP 方案;多发性骨髓瘤

中图分类号:R733.3;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)13-1669-03

Clinical research of hydroxycamptothecin combine with the scheme of MP in the treatment of multiple myeloma

CHEN Yong-ping, FANG Wei, ZHANG Bang-shuo, et al.

(Chongqing Three Gorges Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect and adverse events of hydroxycamptothecin combined with the scheme of MP to multiple myeloma (MM). **Methods** A team of traditional therapy of MP: patients take L-Sarcosine of 48mg and prednisone of 60 mg/d for a week by mouth. A team of HMP: The main therapeutic schedules were patients received hydroxycamptothecin 5mg/d for 7-10 days, meanwhile the scheme of MP was applied. **Results** The team of HMP: 8 patients were CR, 6 patients nCR, 4 patients PR, and 2 patient was MR. The overall response rate (ORR=CR+nCR+PR+MR) was 100%. It was safety to treat in the patients with renal impairment, and probable had the effect with bone remodeling. The team of traditional therapy: 2 patients were CR, 2 patients nCR, 10 patients PR, 6 patients MR, and 12 patients NR. ORR was 62.5%. The renal injury did not recover after the therapy. Bone pain improved in varying degrees but the bone remodeling was not seen by X-ray. The main drug related toxicities of the two groups were myelosuppression, infection and nausea. The incidence rates of adverse effect were similar (P>0.05). The changes of β₂ microglobulin, multiple myeloma cells, lactate dehydrogenase (LDH) and hemoglobin after the different therapies had a statistics difference between the two teams (P<0.05). So did the content of IL-6 and TNF in serum. **Conclusion** Hydroxycamptothecin combined with the scheme of MP to treat multiple myeloma is more effective than the traditional therapy, and the incidence rates of adverse effect were similar.

Key words: hydroxycamptothecin; association; a scheme of MP; multiple myeloma

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞异常增生的恶性肿瘤,以老年患者居多,以往多以化疗为主,耐药或复发是导致治疗失败的主要原因。传统的化疗方案有:MP(美法仑+泼尼松)、M2(卡莫司汀+美法仑+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺)等。通过这些化疗方案患者的中位生存期为 36 个月。近年来,倾向于用造血干细胞移植(HSCT)治疗,有效率达到了 50%,但治疗相关死亡率高、费用昂贵,且 5 年复发率高达 70%,大部分 MM 患者尚无理想的治疗方法。羟基喜树碱(HCPT)是从珙桐科落叶植物喜树(camptotheca acuminata)的种子或根皮中提取的一种生物碱,其抗癌谱较广,与常用抗肿瘤药物无交叉耐药性。本院 2006 年 2 月至 2009 年 10 月用 HCPT 联合 MP 方案治疗 MM 取得一定疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2006 年 2 月 1 日至 2009 年 10 月 31 日本院血液科诊断的 52 例初诊 MM 患者为研究对象,所有病例

均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》第 2 版中 MM 的诊断标准^[1],参照 1975 年 Durie 和 Salmon 提出的临床分期标准加以分期^[2]。患者分组采取自愿原则,并签署治疗同意书,HCPT+MP 组(HMP 组)20 例,MP 方案组 32 例,中位年龄分别为 66.3、64.4 岁,男:女分别为 4:6、5:8。

1.2 治疗方法 MP 方案组:马法兰总量 50 mg(2 mg po tid d₁₋₃+2 mg po qid d₄₋₇),共 7 d;强的松 60 mg po qd,共 7 d;HMP 组:HCPT 5 mg,静滴,qd,共 7~10 d;联合 MP 方案 7 d(具体同前)同时使用。7~10 d 为 1 个疗程,间隔 28 d 开始下 1 个疗程,共 6 个疗程。

1.3 疗效及不良反应评价 采用欧洲骨髓移植处(EBMT)的骨髓瘤疗效评价标准^[3],根据 M 蛋白的变化将疗效分为完全缓解(complete response, CR)、接近完全缓解(near CR, nCR)、部分缓解(partial response, PR)、轻微缓解(minor response, MR)、未缓解(no change, NC)和疾病进展(progressive disease,

[△] 通讯作者, E-mail: sxzxy@163.com。

PD)。计算总反应率(overall response rate,ORR)为 CR+nCR +PR+MR。治疗前及每个周期结束后检测 M 蛋白、血常规、骨髓形态、肝肾功能、血钙、 β_2 微球蛋白(β_2 -M)和免疫固定电泳,并行血清 IL-6、TNF- α 检测。患者住院或门诊随访至 2009 年 10 月 31 日,观察主要不良反应发生的例数。

1.4 血清 IL-6、TNF- α 水平检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。试剂盒由北京莱博生物科技有限公司提供。试剂配制、样本处理及测定步骤均严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件,采用 *t* 检验进行统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效

2.1.1 治疗结果 HMP 组 20 例患者中 CR 8 例,nCR 6 例,PR 4 例,MR 2 例,ORR 为 100%。MP 方案组 32 例患者,CR 2 例,nCR 2 例,PR 10 例,MR 6 例,NR 12 例,ORR 为 62.5%,见表 1。

2.1.2 治疗后监测指标的变化 治疗 3 个周期后,HMP 组 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞、乳酸脱氢酶下降幅度大,与 MP 方

案组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);HMP 组血红蛋白升高幅度大,与 MP 方案组比较差异有统计学意义($P<0.05$);血钙变化两组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个周期后两组 III 期患者 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞和血红蛋白变化比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HMP 组治疗效果优于 MP 方案组。HMP 组治疗 3 个周期后各项指标变化幅度与治疗 6 个周期后变化幅度比较,治疗 6 个周期后 β_2 微球蛋白下降幅度($P<0.01$)及血红蛋白上升幅度($P<0.05$)均优于 3 个周期后指标,差异有统计学意义;骨髓瘤细胞、乳酸脱氢酶变化 2 个周期比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HMP 组 8 例(40%)患者免疫固定电泳阴性,其中 2 例于 2 个周期后、2 例于 3 个周期后转阴,2 例于 4 个周期后转阴,2 例于 6 个周期后转阴。MP 方案组 2 例(6.3%)患者分别于 5、6 个周期后免疫固定电泳阴性,见表 2。

表 1 两组治疗结果比较(n)

组别	CR	nCR	PR	MR	ORR(%)
HMP 组	8	6	4	2	100
MP 方案组	2	2	10	6	62.5

表 2 两组患者治疗后 β_2 微球蛋白、血红蛋白等指标的变化($\bar{x}\pm s$)

项目	HMP 组		MP 方案组	
	3 个周期后	6 个周期后	3 个周期后	6 个周期后
β_2 微球蛋白(ng/mL)	5 674.20±601.1★	1 689.40±172.3★★▲	6 763.30±721.4	3 874.60±395.2
血红蛋白(g/L)	92.00±9.8★	118.90±10.6★★▲	82.10±8.8	89.70±9.0
骨髓瘤细胞(%)	3.23±0.57★★	1.21±0.14★★	30.23±3.56	12.47±1.48
乳酸脱氢酶(u/L)	143.20±15.61★	130.40±13.7★	237.60±21.4	214.50±19.9
血钙(mmol/L)	2.14±0.21	2.24±0.17	2.17±0.22	2.20±0.21

与 MP 方案组比较,★: $P<0.05$,★★: $P<0.01$;与同组治疗 3 个周期后比较,▲: $P<0.05$,★★: $P<0.01$ 。

2.1.3 肾功能不良患者用药情况 MP 方案组 8 例患者治疗前肌酐 145~242 $\mu\text{mol/L}$ 高于正常,应用联合方案治疗后肾功能明显改善,肌酐均完全恢复正常水平。MP 方案组 3 例肾功能损害 157~289 $\mu\text{mol/L}$ 患者,治疗后 2 例肾功能损害进一步加重,需透析治疗,1 例肌酐有所下降(208 $\mu\text{mol/L}$),但未达到正常范围。

2.2 不良反应 HMP 组 20 例患者中,16 例出现不同程度白细胞、血小板减少,白细胞最低降至 $0.6\times 10^9/\text{L}$,血小板最低降至 $8\times 10^9/\text{L}$,未输血小板,3 d 后升至 $50\times 10^9/\text{L}$,5 d 后恢复正常,均未调整用药剂量;8 例出现感染,其中肺内感染 3 例,上呼吸道感染 4 例,1 例出现带状疱疹病毒感染,抗病毒治疗后好转;10 例出现恶心、呕吐。1 例患者于用药过程中出现尿潴留,予留置导尿,停药后约 1 个月恢复自主排尿。MP 方案组 32 例患者中,25 例出现不同程度白细胞、血小板减少,白细胞最低降至 $0.8\times 10^9/\text{L}$,血小板最低降至 $15\times 10^9/\text{L}$;10 例出现感染,其中肺内感染 2 例,上呼吸道感染 8 例;19 例出现消化道

反应。两组患者不良反应的发生率相当($P>0.05$),见表 3。

2.3 MM 患者治疗前、后血清 IL-6、TNF- α 水平的变化 两组治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。HMP 组治疗后 3 个周期、6 个周期时血清 IL-6、TNF- α 水平与治疗前相比均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);HMP 组治疗 6 个周期后血清 IL-6、TNF- α 水平较 MP 方案组明显下降($P<0.01$);MP 方案组治疗 3 个周期后与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$),6 个周期后血清 IL-6、TNF- α 水平下降,较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 治疗后主要不良反应的发生情况[n(%)]

不良反应	HMP 组	MP 方案组
骨髓抑制	16(80.0)	25(78.1)
感染	8(40.0)	10(31.2)
消化道反应	10(50.0)	14(43.7)

表 4 治疗前、后血清 IL-6、TNF- α 水平的变化($n=52, \bar{x}\pm s$)

检测指标	HMP 组			MP 方案组		
	治疗前	3 个周期后	6 个周期后	治疗前	3 个周期后	6 个周期后
IL-6($\rho \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$)	11.06±2.86	9.23±2.56★▲	7.65±1.20★★▲	10.48±2.78	10.16±3.31	9.87±2.34▲
TNF- α ($\rho \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$)	76.32±11.41	54.35±8.34★▲	39.46±6.77★★▲	81.46±12.51	70.23±4.59	67.24±9.52▲

与 MP 方案组比较,★: $P<0.05$,★★: $P<0.01$;与治疗前比较,▲: $P<0.05$,★★: $P<0.01$ 。

3 讨 论

HCPT 是从珙桐科落叶植物喜树的种子或根皮中提取的一种生物碱,其化学结构与喜树碱(CPT)相似,仅第 10 位碳原子上的氢为羟基(-OH)所取代。CPT 与 HCPT 的主要作用是抑制 DNA 合成。近年来的研究表明,DNA 拓扑异构酶 I (Topoisomerase I)是喜树碱类药物的作用靶点,拓扑异构酶 I 可使 DNA 双链的螺旋解开,并使一条链暂时断开,通过断开的缺口完成一次解旋,断链又连接起来,它们抑制酶 DNA 拓扑异构酶 I 是通过捕获“酶-DNA 复合物”(可切断的复合物)而实现的,使酶与 DNA 断裂复合物稳定,从而干扰 DNA 复制,起到抗肿瘤作用。HCPT 亦是细胞周期特异性药物,主要作用于 S 期,对 G₀ 期细胞无抑制作用。较高浓度时,可抑制核分裂,阻止细胞进入分裂期。因 HCPT 抗瘤谱较广,与常用抗肿瘤药物无交叉耐药性^[4]。

MM 是以骨髓克隆浆细胞增多为特征的 B 细胞恶性血液疾病。IL-6 是具有多种效应的细胞因子,其既具有刺激肿瘤细胞生长的作用,又具有抗肿瘤作用。一方面,IL-6 是骨髓瘤细胞生长的重要因子,其可通过激活 Ras 依赖的有丝分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径促进骨髓瘤细胞的增殖,并抑制 MM 细胞的凋亡;另一方面,IL-6 可通过诱导 IL-2 受体的表达和刺激 T 淋巴细胞的增殖来增强细胞毒性 T 细胞的细胞毒作用,通过促进自然杀伤 NK 细胞的增殖、上调其表面黏附分子的表达及拮抗转化生长因子 β 的抑制作用来增强 NK 细胞的杀伤活性。所以,IL-6 被认为是 MM 发病中重要细胞因子。已有研究显示,初治 MM 患者血清 IL-6 水平较正常对照组明显升高;不同临床分期的 MM 患者血清 IL-6 水平差异也有显著性,临床分期越晚,血清 IL-6 水平越高^[5]。Dankbarb 等^[6]认为 MM 患者过度表达的 IL-6 是由骨髓瘤细胞自分泌或骨髓中基质细胞旁分泌产生,提示 IL-6 增高与高肿瘤细胞负荷和病情活动有关;IL-6 水平升高预示疾病预后不良。因此,MM 患者血清 IL-6 水平变化可以作为观察病情、治疗反应及判断预后的辅助指标。本研究结果表明,HMP 组治疗 6 个周期后血清 IL-6 水平较 MP 方案组明显下降($P < 0.01$)。

TNF- α 是一种多活性的细胞因子,当患有感染、创伤、烧伤、自身免疫性疾病、肿瘤尤其是晚期肿瘤等疾病时,血清水平可有不同程度的增高,且 TNF- α 参与机体的免疫、炎症等病理、生理过程的调节。已有研究显示,MM 初诊患者血清 TNF- α 水平明显高于正常对照组,并与临床分期有关^[5]。MM 患者血清 TNF- α 水平增高的机制尚未明了,有学者认为 MM 患者血清 TNF- α 水平增高与肿瘤 B 细胞以自分泌的方式产生 TNF- α 有关^[7];Davies 等^[8]研究表明,MM 的发生可能与 TNF 基因启动子多态性有关。这表明 TNF- α 可能参与了 MM 的发生,监测 MM 患者血清 TNF- α 水平也可作为判断 MM 患者治疗效果的指标。本研究结果表明,HMP 组治疗 6 个周期后

血清 TNF- α 水平较 MP 方案组明显下降($P < 0.01$)。

HMP 方案对 MM 患者能够发挥有效的治疗作用,可能与其降低患者体内 IL-6、TNF- α 水平有关,其可能机制:(1) HCPT 与 MP 方案联合通过减少骨髓基质细胞 IL-6 mRNA 的表达来减少 IL-6 的分泌,且在体内直接抑制骨髓瘤细胞的生长;(2)化疗药物直接杀伤骨髓瘤细胞,使骨髓瘤细胞数目减少,IL-6、TNF- α 的分泌减少;(3)HCPT 联合 MP 方案可以通过抑制骨髓瘤细胞血管内皮生长因子(VEGF)的过度分泌,阻断 IL-6 与 VEGF 之间的旁分泌环。因此,进一步研究 MM 患者血清 IL-6、TNF- α 水平有助于判断疾病的预后和转归,为调整治疗方案及预后判断提供有力的依据。

参考文献:

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京:北京科学出版社,1998:370.
- [2] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival[J]. *Cancer*, 1975, 36(3):842.
- [3] Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(5):1115.
- [4] Dancey J, Eisenhauer EA. Current perspectives on camptothecin in cancer treatment[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74:327.
- [5] 刘竹珍,杨颖,汪洪毅,等. 沙利度胺联合 VAD 方案化疗对多发性骨髓瘤患者细胞因子影响[J]. *青岛大学医学院学报*, 2009, 45(3):222.
- [6] Dankbarb, Padro T, Leor, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2000, 95:2630.
- [7] 陆紫敏,张全,祖亚钧,等. 多发性骨髓瘤患者肿瘤坏死因子 α 水平及其基因启动子多态性的研究[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(9):767.
- [8] Davies FE, Rollinson SJ, Rawstron AC, et al. High producer haplotypes of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression free survival after treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18:2843.

(收稿日期:2009-11-10 修回日期:2009-12-10)

(上接第 1668 页)

proximal humerus[J]. *Clin Orthop*, 2005, 43(10):176.

- [8] Lungershausen W, Bach O, Lorenz CO, et al. Locking plate osteosynthesis for fractures of the proximal humerus[J]. *Zentralbl Chir*, 2003, 128(1):28.

- [9] 张磊,杨海涛,曹前来,等. 锁定钢板与常规手术治疗肱骨近端骨折疗效比较[J]. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12(10):728.

(收稿日期:2009-11-10 修回日期:2009-12-10)