

· 临床研究 ·

硼替佐米对多发性骨髓瘤患者T淋巴细胞、血栓发生风险及预后的影响

罗信国 叶虹位 胡姗姗 许维东

[摘要] 目的 探讨硼替佐米对多发性骨髓瘤患者T淋巴细胞、血栓发生风险及预后的影响。方法 回顾性选择150例多发性骨髓瘤患者,分为观察组和对照组,各75例。观察组采用含硼替佐米的化疗方案进行干预,对照组采用常规化疗治疗方式进行干预,均干预6个疗程。分别于治疗前与治疗后比较两组的血清CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、Treg、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,记录两组患者化疗期间血栓的发生情况,评估临床疗效和预后生存情况。结果 治疗后,观察组患者的TNF- α 、IL-1 β 明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.63、9.52, P 均 <0.05),CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、Treg均明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.63、9.52、6.21、2.65, P 均 <0.05)。治疗后,观察组患者的血栓发生率明显低于对照组,临床治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 分别=5.04、13.53, P 均 <0.05)。随访2年内,观察组生存率为96.00%,对照组为92.00%,两组患者的生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.06, P>0.05$)。结论 硼替佐米在多发性骨髓瘤的治疗中改善患者T淋巴细胞表达水平、降低炎症水平及血栓的发生风险,对于提高患者治疗效果有积极作用。

[关键词] 硼替佐米; 多发性骨髓瘤; T淋巴细胞; 血栓; 预后

Effects of bortezomib on T lymphocytes, incidence risk of thrombus, and prognosis in patients with multiple myeloma LUO Xinguo, YE Hongwei, HU Shanshan, et al. Department of Hematology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of bortezomib on T lymphocytes, incidence risk of thrombus and prognosis in patients with multiple myeloma. **Methods** Totally 150 patients with multiple myeloma were selected and divided into observation group and control group, 75 cases each. The observation group was treated with bortezomib chemotherapy, while the control group was treated with conventional chemotherapy for 6 courses of intervention. Serum levels of CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, Treg, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) were compared between the two groups before and after treatment, and the incidence of thrombus during chemotherapy was recorded in the two groups, and the clinical efficacy and prognosis were evaluated. **Results** After treatment, TNF- α and IL-1 β in observation group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant ($t=4.63, 9.52, P<0.05$), and CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺ and Treg were significantly higher than those in control group ($t=4.63, 9.52, 6.21, 2.65, P<0.05$). After treatment, the incidence of thrombus in observation group was significantly lower than that in control group, and clinical efficiency was significantly higher than that in control group, with statistical significance ($\chi^2=5.04, 13.53, P<0.05$). Within 2 years of follow-up, the survival rate of the observation group was 96.00% and that of the control group was 92.00%. There was no statistical significance in the survival rate between the two groups ($\chi^2=1.06, P>0.05$). **Conclusion** In the treatment of multiple myeloma, bortezomib can improve the expression level of T lymphocytes, reduce the level of inflammation and the risk of thrombus, and play a positive role in improving the treatment effect of patients.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.004.011

基金项目:金华市科学技术研究计划项目(2021-4-075)

作者单位:321000 浙江金华,金华市人民医院血液科
(罗信国、叶虹位、胡姗姗),检验科(许维东)

[Key words] bortezomib; multiple myeloma; T lymphocytes; thrombus; prognosis

多发性骨髓瘤是由于恶性克隆性浆细胞在异常增殖过程中所引发的血液类型疾病,是常见的血液系统恶性肿瘤之一。该病不仅可导致脏器功能受损还可造成免疫系统障碍,削弱机体对病原微生物与肿瘤细胞的抵抗能力,增加疾病风险^[1]。在骨髓瘤中,异常增殖的浆细胞会释放大量的单克隆免疫球蛋白,从而影响T细胞的功能。现阶段,多发性骨髓瘤的治疗方案包括联合/不联合等几种干预方式^[2]。而硼替佐米作为一类最早应用于临床的蛋白酶体抑制剂,具有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制瘤细胞生长等效用^[3]。同时,将硼替佐米作为联合治疗方案应用于临床化疗治疗不仅效果确切且毒副反应也较少。但现阶段针对硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中对T淋巴细胞、血栓发生风险的影响研究目前还鲜见报道。故本次研究探讨硼替佐米对多发性骨髓瘤患者T淋巴细胞、血栓发生风险及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年12月金华市人民医院收治的150例多发性骨髓瘤患者进行回顾性分析,纳入标准包括:①患者临床资料均完整;②符合多发性骨髓瘤的诊断标准^[4];③能够严格遵守本次治疗方案的要求;④患者意识及精神状态均良好;⑤完成2年随访。排除标准包括:①合并有神经疾病或癫痫疾病;②孕妇、哺乳期妇女;③合并有心脑血管疾病、糖尿病肾病等其他慢性疾病;④有其他肿瘤疾病及严重感染性疾病;⑤有严重的脏器功能损伤;⑥既往有过化疗治疗史。本次研究已取得医院伦理委员会的批准,所有患者知情同意并签署同意书。根据治疗方法不同分为观察组和对照组,各75例;两组患者的年龄、性别、体重、体重指数、病程、Durie-Salmon分期等一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 对照组采用常规化疗治疗方式进行干预,第1~4天,给予长春新碱(由山西振东泰盛制药有限公司生产)0.4 mg/d、阿霉素(由浙江京新药业股份有限公司生产)10 mg/d、地塞米松(由广东华南药业集团有限公司生产)20 mg/d静脉滴注。在第9~12天,静脉滴注地塞米松20 mg/d,同时每晚睡前口服沙利度胺片(由常州制药厂有限公司生产),起始剂量为50 mg/d,逐渐增加至100 mg/d。4周为1个疗程,共干预6个疗程。

表1 两组患者一般资料比较

一般资料	观察组(n=75)	对照组(n=75)
性别/例(%)		
男	38(50.67)	41(54.67)
女	37(49.33)	34(45.33)
平均年龄/岁	60.65±5.45	61.05±5.65
体重/例(%)		
≤60 kg	30(40.00)	28(37.33)
>60 kg	45(60.00)	47(62.67)
体重指数/例(%)		
≤19 kg/m ²	29(38.67)	26(34.67)
>19 kg/m ²	46(61.33)	49(65.33)
病程/例(%)		
≤1年	32(42.67)	35(46.67)
>1年	43(57.33)	40(53.33)
Durie-Salmon分期/例(%)		
I期	31(41.33)	34(45.33)
II期	27(36.33)	25(33.33)
III期	17(22.67)	16(21.33)

观察组采用含硼替佐米的化疗方案进行干预,分别于第1天、第4天、第8天、第11天,给予硼替佐米(由西安杨森制药有限公司生产)1.3 mg/m²皮下注射,在第1~2天、第4~5天、第8~9天、第11~12天予以地塞米松20 mg/d静脉滴注,同时在睡前口服沙利度胺片,起始剂量50 mg/d逐渐增加至100 mg/d。4周为1个疗程,共干预6个疗程。

1.3 检测指标 ①治疗前后使用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。②治疗前后采用流式细胞仪测定CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、Treg水平。③记录两组患者化疗期间肢体动脉血栓、脏器动脉血栓及和深静脉血栓的发生情况,计算总发生率。④对两组患者的疗效进行评估,将其分为治愈、显效、有效、无效。治愈:临床症状得到完全缓解且无不良症状表现;显效:疾病改善较为明显,基本症状均有很大程度的缓解;有效:疾病情况得到部分缓解,但病情稳定仅伴随轻微反应并无恶化现象;无效:病情具有恶化趋势且症状较治疗前比较有发展趋势。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 \times 100%。⑤对两组患者治疗2年后的生存情况进行预后评估,定期随访,随访方式包含电话、微信及门诊复查等。

1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0软件分析处理数据,使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)对计量资料进行表示,组间比较使用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,Log-Rank法比较生存率。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后TNF- α 、IL-1 β 水平比较见表2

由表2可见,两组患者治疗前的TNF- α 、IL-1 β 比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.52、0.05, P 均 >0.05);治疗后,两组患者的TNF- α 、IL-1 β 水平均低于治疗前(t 分别=13.65、9.31、22.12、13.71, P 均 <0.05),且治疗后观察组TNF- α 、IL-1 β 均低于对照组

(t 分别=4.63、9.52, P 均 <0.05)。

表2 两组治疗前后TNF- α 、IL-1 β 水平比较/pg/mL

组别		TNF- α	IL-1 β
观察组	治疗前	170.02±40.96	112.30±31.49
	治疗后	109.34±23.27*#	70.62±19.78*#
对照组	治疗前	169.78±41.12	112.26±31.56
	治疗后	123.56±34.69*	82.30±26.49*

注: *:与组内治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 、CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 、Treg比较见表3

表3 两组治疗前后CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 、CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 、Treg比较

组别		CD $^{3+}$	CD $^{4+}$	CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$	Treg
观察组	治疗前	56.02±5.15	27.49±3.40	1.09±0.13	3.40±0.65
	治疗后	69.68±6.97*#	44.62±5.78*#	1.82±0.41*#	4.87±1.59*#
对照组	治疗前	55.58±5.20	27.52±3.38	1.08±0.15	3.38±0.68
	治疗后	64.57±6.54*	36.52±4.57*	1.46±0.29*	4.27±1.15*

注: *:与组内治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组患者治疗前的CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 、CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 、Treg比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.52、0.05、0.44、0.18, P 均 >0.05);治疗后,两组患者的CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 、CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 、Treg均高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=9.32、13.71、10.08、5.77, P 均 <0.05),且治疗后观察组CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 、CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 、Treg明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.63、9.52、6.21、2.65, P 均 <0.05)。

2.3 两组化疗期间血栓发生情况比较见表4

由表4可见,化疗期间观察组患者的血栓总发

生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.04$, $P<0.05$)。

表4 两组化疗期间血栓发生情况比较/例(%)

组别	n	肾动脉 血栓	深静脉 血栓	下肢静脉 血栓	总发 生率
观察组	75	1(1.33)	1(1.33)	1(1.33)	3(4.00)*
对照组	75	4(5.33)	5(6.67)	2(2.67)	11(14.67)

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗效果情况比较见表5

表5 两组治疗效果情况比较/例(%)

组别	n	治愈	有效	显效	无效	总有效率
观察组	75	25(33.33)	23(30.67)	22(29.33)	5(6.67)	70(93.33)*
对照组	75	19(25.33)	21(28.00)	20(26.67)	15(20.00)	60(80.00)

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表5可见,观察组患者的治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=13.53$, $P<0.05$)。

2.5 两组预后生存分析 随访2年内,观察组75例中死亡3例,存活72例,生存率为96.00%;对照组75例死亡6例,存活69例,生存率为92.00%;两组患者的生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.06$, $P>0.05$)。

3 讨论

多发性骨髓瘤的发病率在血液系统肿瘤中排在第2位,该病危害较大且患者的生存时间仅为3~4年^[5]。到目前为止,对于导致多发性骨髓瘤疾病发生原因的分析仍不明确。据有关研究资料研究显示,遗传因素、基因突变、病毒感染、抗原刺激、电离辐射等均可能是导致多发性骨髓瘤发生的相关因

素^[6]。在骨髓瘤发病初期,患者常无明显的不良症状,因而极易被忽视。但随着疾病的不断发展,患者会伴随出现肾功能受损、骨病、贫血、免疫力下降以及多器官组织障碍。因此为了降低多发性骨髓瘤的危害、缓解疾病症状、控制病情发展,选择有效的治疗药物并制定合理的治疗方案至关重要。

多发性骨髓瘤发生时,单克隆浆细胞恶性增殖,并分泌大量单克隆免疫球蛋白,使正常多克隆浆细胞增殖受抑制,导致正常多克隆免疫球蛋白的合成和分泌减少,使得正常免疫球蛋白的减少,因此,当机体免疫功能遭到破坏时患者常会表现为继发性感染,并可进一步引发免疫功能障碍^[7]。而T细胞作为免疫功能的核心参与者具有负向免疫调节的效用,并可在自身免疫性疾病肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用^[8]。其中,CD⁸⁺T细胞可在人体抗感染以及免疫调节等环节中发挥关键作用,而CD⁴⁺T细胞则具有能够进一步对CD⁸⁺T细胞进行免疫调节的作用。在通常情况下,CD⁴⁺/CD⁸⁺的比值可用来表示机体具有良好的抗感染及抗肿瘤效力,但是在比值失衡的情况下则可能伴随感染及肿瘤增长等现象产生^[9]。本次研究结果显示,治疗后,观察组患者的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、Treg水平均高于对照组(P 均 <0.05),提示使用硼替佐米治疗后能够有效调节多发性骨髓瘤患者的免疫功能。硼替佐米不仅能够对不同种类的癌细胞产生一定的细胞毒性,还可进一步对肿瘤的生长产生延迟及抑制效能^[10]。在免疫调节的过程中硼替佐米可通过增加CD³⁺T细胞的活性来提高其表面的白细胞抗原,同时增强CD⁴⁺T细胞分解过程,减轻其对免疫系统的抑制效应,促进免疫细胞对肿瘤细胞的抵抗。另有研究也发现,硼替佐米可以在抑制细胞内核因子- κ B阻滞T细胞活性的同时抑制肿瘤的恶性生长^[11]。IL-1 β 作为常见的炎症因子在多发性骨髓瘤发生发展中可促使浆细胞和骨髓瘤细胞增殖。且进展期的多发性骨髓瘤患者体内的IL-1 β 水平更高,尤其是骨髓中的水平升高得更为显著。而TNF- α 的功能多样,可不仅调节免疫功能,还能够促进中性粒细胞吞噬。本次研究结果显示,观察组患者的TNF- α 、IL-1 β 明显低于对照组(P 均 <0.05),提示硼替佐米对于抑制多发性骨髓瘤疾病期患者机体内的炎症反应具有一定效果。在多发性骨髓瘤中,由于细胞分泌所致,使患者血清中TNF- α 升高并进一步加强了IL-1 β 的分泌,过程中进一步刺激了骨髓瘤细胞的过度生长,

并通过影响淋巴细胞使正常的骨髓造血功能被抑制,加重疾病进程过程。而硼替佐米在过程中通过抑制TNF- α 中I κ B蛋白的降解阻止转录因子的活化,并通过抑制细胞内的蛋白质降解和分解,抑制巨噬细胞和其他免疫细胞中的蛋白酶体活性,进而影响炎症细胞因子的产生,减少炎症介质的生成和释放,最终起到减轻多发性骨髓瘤患者的炎症反应的治疗效果。目前,国内外均对硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中的影响进行了广泛的研究。其中,在一项美国的临床试验中发现,对多发性骨髓瘤中采用硼替佐米进行联合治疗对于提高患者的总体生存时间具有良好效果^[12]。另一项荷兰的研究也显示,在多发性骨髓瘤患者采用硼替佐米联合干预治疗能够明显降低疾病的恶化风险^[13]。

多发性骨髓瘤常由于骨髓中浆细胞异常增殖与免疫球蛋白或轻链(M蛋白)过度生成,导致造血功能缺陷,从而使血液处于高凝状态,造成凝血系统出现异常。由于疾病原因,患者的运动量逐渐减少并常伴随机体疲乏、无力等症状,这也在一定程度上造成了下肢静脉流量降低和深静脉壁减弱,进而增加了肾动脉血栓、深静脉血栓以及下肢静脉血栓等血栓的发生风险。本次研究结果显示,化疗期间观察组患者的血栓总发生率明显低于对照组(P <0.05),可见硼替佐米对于降低多发性骨髓瘤患者血栓的发生风险具有积极效用。在多发性骨髓瘤发生时,患者常伴随机体免疫系统活性降低,且由于骨髓中存在大量的单克隆免疫球蛋白进一步使浆细胞增多,这也在一定程度上影响了血液中白细胞、血小板、红细胞及凝血异常因子的含量,进而抑制了抗凝血物质的释放,加速了血栓形成。而硼替佐米在治疗过程中可通过减轻血管内皮细胞的炎症反应及抑制血小板聚集,在降低血管内皮细胞及白细胞黏附度的同时进一步促进纤溶酶原激活物的生成、加速纤维蛋白溶解、抑制凝血因子生成、降低凝血酶原,最终降低血栓产生风险。且也有研究发现,在多发性骨髓瘤中采用硼替佐米参与化疗对于改善血小板聚集功能也具有积极作用,且不存在基因毒性^[14]。本次研究结果显示,观察组患者的治疗有效率明显高于对照组,差异均有统计学意义(P <0.05),且观察组患者治疗后2年的生存率良好,可见采用硼替佐米干预治疗不仅对于提高多发性骨髓瘤患者的临床有效率具有重要意义,还对提高患者的预后生存方面也具有积极影响。且有研究

表明,与单一化疗比较,采用硼替佐米联合干预后多发性骨髓瘤患者的生存预期可增加约4%^[15],与本次研究结果相类似。

综上所述,硼替佐米在多发性骨髓瘤的治疗中可改善患者T淋巴细胞表达水平、降低炎症水平及血栓的发生风险,对于提高患者治疗效果有积极作用。然而,还需要进一步的研究来明确其最佳使用方式和剂量以及与其他药物联合应用的效果。本次研究仍存在一定不足之处,对于硼替佐米在多发性骨髓瘤的治疗中的具体调节的机制还需进一步研究,会在后续实验中进一步完善。

参考文献

- 1 Lazana I, Floro L, Christmas T, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients with chronic kidney disease: A safe and effective option[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(6): 959-965.
- 2 Kiss S, Noémi G, Alexandra S, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 168(1): 103504.
- 3 Sulaiman S, Ramachandran R, Prabhakar A, et al. POS-774 Bortezomib based chemotherapy and bone marrow followed by renal transplantation in multiple myeloma: Case report and systematic review[J]. *Kidney International Reports*, 2021, 6(4): S337.
- 4 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[S]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12): 1066-1070.
- 5 Li H, Roy M, Liang L, et al. Deubiquitylase USP12 induces pro-survival autophagy and bortezomib resistance in multiple myeloma by stabilizing HMGB1[J]. *Oncogene*, 2022, 41(9): 1298-1308.
- 6 Bouattour N, Farhat N, Hamza N, et al. Smoldering multiple myeloma revealed by superior ophthalmic vein thrombosis[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2020, 34(1): 62-65.
- 7 Romano A, Parrinello NL, Simeon V, et al. High-density neutrophils in MGUS and multiple myeloma are dysfunctional and immune-suppressive due to increased STAT3 downstream signaling[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1983.
- 8 Fei L. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets and cytokines in patients with multiple myeloma and their clinical significance[J]. *Blood*, 2020, 136(1): 38.
- 9 Teshima T, Yuchi Y, Suzuki R, et al. Immunomodulatory effects of canine adipose tissue mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on stimulated CD4+ T cells isolated from peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Immunol Res*, 2021, 14(1): 2993043.
- 10 Tang H, Xu L, Chen X. Bortezomib interferes with DNA repair and exerts synergistic anti-multiple myeloma activity with doxorubicin [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(5): 417-421.
- 11 Kakoo A, Rasheed T, Attar M. Effect of bortezomib regimens and daratumumab monotherapy on cellular immunity in multiple myeloma patients[J]. *Iran J Immunol*, 2021, 18(2): 119-129.
- 12 Siegel DS, Thomas M, Michael W, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2021, 120(14): 2817-2825.
- 13 Belli AJ, Hansen E, Kansagra A, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with functional high-risk (early relapse) multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 17-18.
- 14 曲佳, 王巍. 硼替佐米基础化疗方案对初诊多发性骨髓瘤患者血小板聚集功能和血栓风险分析[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56(1): 12-15.
- 15 Liao R, Lin X, Li X, et al. Short-term efficacy and safety profile of generic bortezomib in the treatment of multiple myeloma [J]. *J Exp Hematol*, 2021, 29(1): 137-144.

(收稿日期 2023-06-30)

(本文编辑 高金莲)