

榄香烯注射液辅助 VAD 化疗治疗多发性骨髓瘤

张英辉*, 张诚胜, 孟杰

(海南省农垦总医院肿瘤血液内科, 海口 570326)

[摘要] 目的:研究榄香烯注射液辅助 VAD 化疗的临床疗效及安全性。方法:选择在我院就诊的多发性骨髓瘤患者作为研究对象,随机分为给予榄香烯注射液辅助 VAD 化疗的观察组和 VAD 化疗的对照组,VCD 化疗采用静脉注射长春新碱(0.4 mg)、阿霉素(9 mg)、口服地塞米松(40 mg),榄香烯注射液(0.4 g)静脉滴注。观察缓解情况、免疫功能及不良反应。结果:观察组的完全缓解率(38.46%)、部分缓解率(46.25%)以及 CD3⁺(68.38 ± 9.03)%, CD4⁺(47.18 ± 8.49)%, CD4⁺/CD8⁺(2.17 ± 0.42), 自然杀伤细胞(NK)(9.31 ± 1.34)%, 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)(1.53 ± 0.21) ng·L⁻¹, 提高稳定率(92.31%)等高于对照组;CD8⁺(21.75 ± 5.68)% 以及头痛头晕(23.08%)、消化道症状(7.69%)、肾功能损害(7.69%)、肝功能损害(7.69%)、心功能损害(15.38%)、骨髓抑制(7.69%)均明显少于对照组。结论:榄香烯注射液辅助 VAD 化疗能够提高化疗缓解率、改善免疫功能、减少不良反应,具有积极的临床价值。

[关键词] 多发性骨髓瘤; VAD 方案; 榄香烯; 临床缓解; 免疫功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0313-04

[doi] 10.11653/syjf2013230313

Clinical Analysis of Elemene Injection Adjuvant VAD Chemotherapy Treatment Multiple Myeloma

ZHANG Ying-hui*, ZHANG Cheng-sheng, MENG Jie

(Tumor Blood Internal Medicine of Agricultural Reclamation General Hospital of Hainan Province, Haikou 570326, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy and safety of elemene injection adjuvant VAD chemotherapy. **Method:** Multiple myeloma patients were collected and randomly divided into observation group given elemene injection adjuvant VAD chemotherapy and Vcontrol group given VAD chemotherapy. VCD

[收稿日期] 20130425(008)

[基金项目] 吉林省产业技术研究与开发项目(3J112P553430)

[通讯作者] *张英辉,从事血液学及肿瘤内科研究, Tel:13976902009, E-mail:head0523@126.com

- [6] 黄东明,吕冬菊. 中医对痤疮的临床治疗探析[J]. 中国药物经济学, 2012(2):222.
- [7] 汪根树,张琪,李华,等. 肝移植术后患者焦虑和抑郁状况及其影响因素分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(43):3077.
- [8] 刘江波,司爱丽,邓蕾,等. 慢性荨麻疹患者生活质量评估及皮肤病生活质量指数的因子分析和信度分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1):47.
- [9] 袁艳丽. 丹参酮联合红蓝光治疗痤疮 62 例[J]. 陕西医学, 2012, 41(8):1057.
- [10] 刘雁,蔡建伟. 中药及针灸在痤疮治疗中对血清性激素水平的影响[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(2):66.
- [11] 朱萍萍,陈力. 中药在痤疮治疗中调节性激素水平的研究概述[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2011, 10(4):265.
- [12] 彭红华. 百部复方消痤膏治疗寻常性痤疮[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):318.
- [13] 赵志宇,刘新. 从中医角度看痤疮治疗中口服异维 A 酸的时机[J]. 海军医学杂志, 2011, 32(1):24.
- [14] 张斌,孔月晴. 自拟平痤汤配合耳穴贴压治疗痤疮 58 例疗效观察[J]. 当代医学, 2011, 17(26):143.
- [15] 王伟. 活血化痰法在顽固性痤疮治疗中的运用[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7):599.

[责任编辑 邹晓翠]

chemotherapy using intravenous vincristine (0.4 mg), adriamycin (9 mg), oral dexamethasone (40 mg), Elemene injection intravenous drip (0.4 g). Then remission, immune function and adverse reaction were observed. **Result:** Tcomplete remission rate (38.46%), partial remission rate (46.25%) and CD3⁺ (68.38 ± 9.03)%, CD4⁺ (47.18 ± 8.49)%, CD4⁺/CD8⁺ (2.17 ± 0.42), natural killer cells (NK) (9.31 ± 1.34)%, tumor necrosis factor-α (TNF-α) (1.53 ± 0.21) ng · L⁻¹ levels, Improve the stability factor (92.31%) of observation group were higher than control group; CD8⁺ (21.75 ± 5.68)%, Headache dizziness (23.08%), gastrointestinal symptoms (7.69%), renal impairment (7.69%), liver function damage (7.69%), heart function damage (15.38%), bone marrow suppression (7.69%) were significantly less than control group. **Conclusion:** Elemene injection adjuvant VAD chemotherapy has positive clinical value for it can improve remission and immune function, reduce adverse reaction.

[**Key words**] multiple myeloma; VAD scheme; elemene; clinical remission; immune function

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是克隆性浆细胞异常增生性疾病,多见于60岁以上的老年人,约占恶性血液病的10%。该病临床表现复杂多样,易误诊或漏诊,若不进行及时治疗,进展期平均生存时间约为6个月,VAD常规化疗后,平均生存时间也很少超过3年,只有25%的患者可以生存5年以上,预后效果极差^[1]。榄香烯注射液是一类抗肿瘤的纯天然制剂,对正常的组织和细胞损伤较小^[2]。为此,本文选择13例多发性骨髓瘤患者采用榄香烯注射液辅助VAD化疗的治疗方案,同期选择12例多发性骨髓瘤患者,采用VAD化疗方案,对比研究榄香烯注射液辅助VAD化疗方案对于多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性,旨在为临床治疗多发性骨髓瘤提供更多的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年3月-2012年6月我院血液科收治的25例多发性骨髓瘤患者作为本次前瞻性研究的研究对象,入选标准:①骨骼疼痛的临床症状;②血免疫球蛋白、骨髓像、扁平骨X射线摄片发现异常;③符合《血液病诊断与疗效标准》^[3];④取得患者及家属的知情同意,签订知情同意书。排除不符合纳入标准、不配合治疗、对榄香烯注射过敏者、多发性骨髓瘤已进展为浆细胞白血病患者。根据治疗方式不同将25名患者随机分为观察组和对照组,观察者13名患者给予榄香烯注射液辅助VAD化疗,其中男性9例,女性4例,年龄(45~78)岁,平均发病年龄为(59.42 ± 8.24)岁。其中(40~50)岁1例,>50~60岁7例,>60~70岁4例,>70岁1例;病程8个月~28个月,平均病程(16.45 ± 3.24)个月。对照组12名患者给予VAD化疗,其中男性7例,女性5例,年龄(44~76)岁,平均年龄(58.85 ± 7.36)岁。其中(40~50)岁1例,>50

~60岁6例,>60~70岁3例,>70岁2例;两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较差异无统计学意义,能够进行统计学的比较分析。

1.2 治疗方法

1.2.1 VAD化疗方案 长春新碱0.4 mg,静脉滴注,第1~4天;阿霉素9 mg,静脉滴注,第1~4天;地塞米松40 mg,口服,第1~4,9~12,17~20天。28 d为1个治疗周期

1.2.2 榄香烯注射液 榄香烯注射液(大连华立金港药业有限公司,批号H10960115)0.4 g加入500 mL生理盐水中,静脉滴注,每日1次,28 d为1个治疗周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011修订)疗效标准》^[4]评价患者治疗效果,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)和进展(PD)。

1.3.2 两组患者的免疫功能 化疗4个疗程后,采集患者的外周血外周血5 mL,EDTA抗凝后于4℃、3 000 r·min⁻¹、离心10 min,取上清并用美国贝克曼库尔特~XL流式细胞仪检测CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺,自然杀伤(NK)细胞,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量。抗体购买于美国Abcam抗体公司。

1.3.3 两组患者不良反应情况 观察两组患者在化疗过程中出现头痛头晕、消化道症状、肾功能损害、肝功能损害、心功能损害的例数。

1.4 生活质量评定 参照《体内状况计分标准》^[5],采用KPS行为表现量表^[6]评估治疗前后KPS评分,生活质量变化分为提高(治疗后比治疗前增加≥10分)、稳定(治疗后比治疗前增加或减少≤10分)、下降(治疗后比治疗前减少≥10分)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行分析,

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用两独立样本 t 检验分析,计数资料用频数(n)或率(%)表示,用两独立样本卡方检验分析,检验标准 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的缓解情况 观察组完全缓解 5 例、部分缓解 6 例、无变化 3 例、进展 1 例,完全缓解率(38.46%)和部分缓解率(46.25%)均明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者的免疫学检测指标 观察组 $CD3^+$ (68.38 ± 9.03)%, $CD4^+$ (47.18 ± 8.49)%, $CD4^+/CD8^+$ (2.17 ± 0.42), NK (9.31 ± 1.34)%, TNF- α (1.53 ± 0.21) ng · L⁻¹ 含量高于对照组; $CD8^+$

表 2 观察组和对照组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞/%	TNF- α /ng·L ⁻¹
观察	13	68.38 ± 9.03 ¹⁾	47.18 ± 8.49 ¹⁾	21.75 ± 5.68 ¹⁾	2.17 ± 0.42 ¹⁾	9.31 ± 1.34 ¹⁾	1.53 ± 0.21 ¹⁾
对照	12	63.28 ± 7.91	38.38 ± 5.94	24.32 ± 5.84	1.58 ± 0.34	8.19 ± 1.04	1.26 ± 0.18

表 3 观察组和对照组患者不良反应例数的比较

组别	例数	头痛头晕	消化道症状	肾功能损害	心功能损害	肝功能损害	骨髓抑制
观察	13	3(23.08) ¹⁾	1(7.69) ¹⁾	1(7.69) ¹⁾	2(15.38) ¹⁾	1(7.69) ²⁾	1(7.69) ²⁾
对照	12	6(50)	3(25)	2(16.67)	4(33.33)	3(25)	3(25)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 生活质量评分比较 观察组治疗提高 10 例,稳定 2 例,提高稳定率(92.31%)明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 观察组与对照组治疗前后生活质量变化比较 例(%)

组别	例数	提高	稳定	下降
观察	13	10(76.92) ¹⁾	2(15.38)	1(7.69)
对照	12	6(50)	4(33.33)	2(16.67)

3 讨论

多发性骨髓瘤是浆细胞的一种恶性肿瘤,好发于中老年人,临床表现多样化,容易与腰肌劳损、腰椎间盘突出、骨质疏松、骨转移癌、肺炎、心肌炎混淆^[7]。故对于 40 岁以上的患者,若出现不明原因的腰痛、骨关节痛、骨质疏松、病理性骨折、不明原因的蛋白尿、血沉增快、贫血、高钙血症、反复感染、肝功能球蛋白增高而白蛋白正常者均应考虑本病,需进一步检查血免疫球蛋白、骨髓像、扁平骨 X 射线摄片等以明确诊断。骨骼疼痛及贫血是最常见症状及体征。由于骨髓瘤细胞在骨髓腔内大量增生,导致骨质疏松甚至溶骨性破坏,同时抑制成骨细胞生成而引起骨痛,红细胞增生相对受抑制,加上红细胞自

表 1 观察组和对照组患者缓解情况比较 例(%)

组别	例数	WHO 缓解标准			
		CR	PR	SD	PD
观察	13	5(38.46) ¹⁾	6(46.25) ¹⁾	1(7.69) ¹⁾	1(7.69) ¹⁾
对照	12	1(8.33)	3(25)	6(50)	2(16.67)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2,4)。

(21.75 ± 5.68)% 低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者不良反应情况 化疗过程中,观察组患者出现头痛头晕 3 例、消化道症状 1 例、肾功能损害 1 例、肝功能损害 1 例、心功能损害 2 例、骨髓抑制 1 例,均明显少于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

生寿命缩短及肾功能障碍,促使红细胞生成素减少引起贫血^[8]。

目前治疗多发性骨髓瘤的主要方法仍是联合化疗,包括 MP, VAD, M2 方案。尽管 VAD 方案疗效相对高一些,但总的完全缓解率 < 5%,中位生存期 24 ~ 36 个月,只有不到 5% 的患者生存期可达 10 年。反应停治疗复发的多发性骨髓瘤的有效率 64.7%,但能否延长生存期有待进一步的观察^[9-10]。造血干细胞移植可使 MM 的完全缓解率达 25% ~ 75%,无病存活及生存时间明显延长。但是绝大多数患者由于年龄较大,心肺功能相对差,移植相关死亡率较高,故这种方法受到限制^[11]。

笔者研究了榄香烯注射液辅助 VAD 化疗的治疗方式对于多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性,旨在为临床治疗多发性骨髓瘤提供更多的理论依据。榄香烯是一类从姜科植物温郁金中直接提取的纯天然药物,具有一定的抗癌作用^[12]。该药主要生物学作用是抑制肿瘤细胞的分裂,诱发肿瘤细胞的凋亡^[14]。药理实验证明对肿瘤细胞的 DNA、DRA、蛋白质合成有强烈的抑制作用,可以通过直接作用于细胞膜,促进肿瘤细胞破裂,而对正常细胞以

及周围白细胞影响较少^[14]。通过观察治疗后的临床缓解情况可知,观察组和对照组患者的完全缓解率和部分缓解率明显高于对照组。这就说明榄香烯注射液辅助 VAD 化疗能够有效的改善治疗效果、提高缓解率,具有积极的临床价值。

目前应用于多发性骨髓瘤的常规化疗方案都具有较大的毒副作用,对正常的组织和细胞造成严重的损害,因此会导致患者的化疗过程中免疫功能减退、各类并发症出现,不利于保证治疗效果和治疗依从性^[15]。在上述研究中所采用的榄香烯注射液是纯天然制剂,能够靶向作用于肿瘤细胞,抑制其 DNA 的复制、RNA 的转录和翻译以及蛋白合成的过程^[16]。但是该药物对正常的组织和细胞影响较小,作为 VAD 化疗方案的辅助用药能够起到积极的临床作用。通过观察患者的免疫功能和不良反应可知,观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK, TNF- α 含量高于对照组, CD8⁺ 含量以及头痛头晕、消化道症状、肾功能损害、肝功能损害、心功能损害、骨髓抑制的例数均明显少于对照组。这就说明榄香烯注射液辅助 VAD 化疗能够改善患者的免疫功能、减少不良反应。

综合以上讨论和分析,可以得到上述回顾性研究的结论,榄香烯注射液辅助 VAD 化疗能够提高化疗缓解率,改善免疫功能、减少不良反应,具有积极的临床价值。

[参考文献]

[1] 康建民,陈海钢,刘晨,等. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤合并肾功能不全失代偿期的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2011,11(1):80.
[2] 董莹,李杰. 榄香烯乳注射液对化疗引起的易栓状态干预作用观察[J]. 肿瘤防治,2013,40(1):7.
[3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京:科学技术出版社,1998:373.
[4] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液分会,中国多发性骨髓瘤工作者. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011 修订)[J]. 中华内科杂志,2011,50

(10):892.
[5] 罗健,孙燕. 癌症患者生活质量指数数量表的修订[J]. 中国心理卫生杂志,1999,13(1):4.
[6] Karnofsky D A. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma [J]. Cancer, 1948, 1:634.
[7] 麦玉洁,李睿,邹德慧. 206 例多发性骨髓瘤患者不同方案疗效分析[J]. 中华血液学杂志,2005,26(4):193.
[8] 郭丽莹,黎民君,罗华山. T-VAD 与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效对比观察[J]. 河北医学,2013,19(1):18.
[9] 邱宏春,孔荣,吴鹏飞. VAD 方案联合沙利度胺治疗多发性骨髓瘤 20 例疗效观察[J]. 苏州大学学报,2010,9(6):44.
[10] Kneller A, Rasuda P, Hardan I, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients the revival of an old drug [J]. Br J Haematol, 2000, 108:391.
[11] 陈浩,师亮,成志勇. β -榄香烯对人骨髓瘤细胞 RPMI-8226 增殖与凋亡的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(2):368.
[12] Minnema M C, van der Spek E, van de Donk N W, et al. New developments in the treatment of patients with multiple myeloma[J]. Netherlands J Med,2010,38:18.
[13] 宋颖,孟晓,杨向红,等. β -榄香烯对肿瘤细胞上清液诱导的大鼠骨髓来源的内皮祖细胞增殖、管腔形成能力及细胞周期的影响[J]. 重庆医学,2012,41(6):537.
[14] 郑旭,关大刚,佟海峡. β -榄香烯对多发性骨髓瘤细胞的白细胞介素₆表达的影响[J]. 山西医药杂志,2012,41(2):107.
[15] 陆新升,陈仙,杨罗艳. β -榄香烯抗肿瘤机制研究进展[J]. 中成药,2010,8(7):40.
[16] Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses [J]. Oncologist, 2012,17(5):592.

[责任编辑 邹晓翠]