

革兰氏阳性菌为主要病原菌,且具有较高的耐药性^[8]。临床研究表明,IV期压疮感染者的危险因素包含年龄60岁以上、卧床时间在15d以上以及营养不良,同时莫西沙星、夫西地酸、万古霉素、美罗培南以及亚胺培南等药物产生的感染病原菌敏感性较高。因为IV期患者局部皮肤损伤以及暴露皮下组织现象较为严重,对于革兰氏阳性菌的繁殖起到促进作用^[9]。本研究结果比较两组患者年龄、卧床时间、营养不良、合并糖尿病以及合并外伤指标,组间数据差异显著,具有统计学意义;共检测出66株病原菌,革兰氏阳性菌占比53.03%,革兰氏阴性菌占比39.39%,真菌占比7.58%,革兰氏阳性菌对于如下药物具有较高的耐药性,即青霉素G、莫西沙星、庆大霉素,革兰氏阴性菌对于左氧氟沙星、厄他培南以及阿莫西林/克拉维酸具有较高的耐药性。和临床研究结果存在相似性,临床需要按照压疮感染患者自身特征采用抗菌药物实施治疗,从而对感染进行有效控制。同时有研究尝试采用肌皮瓣修复手术等方法对患者进行治疗,改善了局部炎症,有助于吸收坏死组织。

综上所述,IV期压疮感染者在临床中需要依据其自身特征科学合理的制定控制计划,以此改善患者的病情,转变其不良预后。

[参考文献]

(1) 符秀梅,钟书辉,薛根山,等. IV期压疮感染患者的临床

特征、病原菌分布及耐药性分析(J). 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(2): 85-89.

(2) 徐芳萍,陈宁. IV期压疮创面革兰氏阴性细菌感染耐药分析(J). 浙江临床医学, 2020, 22(7): 1015-1016.

(3) 褚万立,郝岱峰. 美国国家压疮咨询委员会2016年压力性损伤的定义和分期解读(J). 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2018, 13(1): 64-68.

(4) 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)(J). 中华医学杂志, 2001, 87(5): 61-67.

(5) 陈民钧. 美国临床实验室标准化委员会2004年版有关药敏试验标准化更新要点(J). 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 608-610.

(6) 朱爱萍,刘虹梅. 托里消毒汤内服外敷辅助负压封闭引流技术治疗急性压疮感染临床研究(J). 世界中西医结合杂志, 2019, 14(8): 1167-1170, 1175.

(7) 郑明声,林松庆,张平,等. 自制封闭负压引流装置治疗坐骨结节IV期压疮合并感染临床观察(J). 中国医药科学, 2020, 10(2): 254-256, 275.

(8) 王珍,李锦铃,陈翠平,等. 分析含银亲水纤维敷料在感染性压疮护理中的效果(J). 实用临床护理学电子杂志, 2019, 4(47): 62.

(9) 王文华,韩晓梅,姬响华,等. 水胶体敷料对压疮合并中重度感染的临床疗效(J). 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 949-952.

(文章编号) 1007-0893(2020)23-0034-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.23.015

硼替佐米对多发性骨髓瘤患者免疫功能的影响

黄泉 陶健 张瑾 顾喆赟

(南通市第一人民医院,江苏 南通 226001)

[摘要] **目的:**探讨硼替佐米对多发性骨髓瘤(MM)患者免疫功能的影响。**方法:**选取2015年1月至2019年12月在南通市第一人民医院诊断为MM并接受治疗的患者51例,其中26例使用含硼替佐米的化疗方案为观察组,25例使用常规化疗方案为对照组。比较两组患者接受治疗前和治疗后的淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平及淋巴单核细胞比,以及临床疗效。**结果:**两组患者治疗前的淋巴单核细胞比、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组治疗后淋巴单核细胞比高于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的总治疗有效率为80.76%,高于对照组的52.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**使用硼替佐米治疗MM疗效显著,能够有效改善患者免疫功能,改善预后。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 淋巴细胞

[中图分类号] R 733.3 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2020-09-15

[作者简介] 黄泉,男,主治医师,主要研究方向是血液病的临床诊治。

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种骨髓浆细胞起源的恶性肿瘤, 浆细胞发生恶性转化, 分泌大量单克隆的免疫球蛋白, 抑制骨髓正常造血、堵塞肾小管、破坏骨骼, 临床表现为骨痛, 部分病例可出现严重的贫血、肾功能不全、骨骼的破坏, 最后危及患者的生命。近年来 MM 发病率有增高的趋势, 目前统计 MM 发病人数已占造血系统肿瘤患者 10% 以上, 严重危害人民群众的生命健康。临床上既往通常使用 VAD 等化疗方案对 MM 患者进行治疗, 但由于 MM 本身是个累及到免疫系统的疾病, 且化疗方案中常含有细胞毒药物和糖皮质激素, 化疗副作用明显, 化疗后患者的免疫功能明显受损^[1], 常继发严重感染, 病情进展感染得不到控制往往会危及患者生命。近年来 MM 的治疗出现突破性的进展, 典型的靶向药物如硼替佐米是一种可逆性蛋白酶体抑制剂, 通过泛素修饰途径降低骨髓瘤细胞蛋白酶体活性, 同时减少瘤细胞生长因子分泌, 下调细胞黏附因子、增殖基因的表达, 诱导细胞凋亡, 达到治疗骨髓瘤的目的^[2]。目前硼替佐米治疗对 MM 患者免疫功能影响研究的报道较少, 为此, 以 51 例在本院诊断为 MM 的患者为研究对象, 进行了硼替佐米对 MM 患者免疫功能影响的对照研究, 详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月在本院诊断为 MM 并接受治疗的患者 51 例, 其中 26 例使用含硼替佐米的化疗方案为观察组, 25 例使用常规化疗方案为对照组。观察组中, 男 14 例, 女 12 例; 年龄为 45~76 岁, 平均年龄 (60.65 ± 5.45) 岁; 疾病分期: I 期 5 例, II 期 10 例, III 期 11 例。对照组中, 男 13 例, 女 12 例; 年龄为 46~76 岁, 平均年龄 (61.05 ± 5.65) 岁; 疾病分期: I 期 4 例, II 期 9 例, III 期 12 例。两组患者性别、年龄、疾病分期等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 无精神疾病; (2) 符合《血液病诊断及疗效标准》MM 诊断标准^[3]; (3) 患者及家属均知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 既往接受过其他方案化疗; (2) 合并严重肝肾功能损伤的患者; (3) 合并其他肿瘤的患者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 给予常规化疗方案治疗, 具体为: 长春新碱 (深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44021772) 0.4 mg · d⁻¹, 第 1~4 天静滴, 阿霉素 (浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20183145) 10 mg · d⁻¹, 第 1~4 天静滴, 地塞米松 (沈阳光大制药有限公司, 国药准字 H20052187) 20 mg · d⁻¹, 第 1~4 天、第 9~12 天静滴, 同时予沙利度胺 (常州制药厂有限公司, 国药准字 H32026129) 睡前口服,

50 mg · d⁻¹ 起渐增加至 200 mg · d⁻¹。4 周为 1 疗程, 连续治疗 6 个疗程。

1.2.2 观察组 给予含硼替佐米的化疗方案治疗, 具体为: 硼替佐米 (西安杨森制药有限公司, 国药准字 J20171067) 1.3 mg · m⁻² · d⁻¹, 第 1、4、8、11 天皮下注射或静滴, 地塞米松 20 mg · d⁻¹, 第 1~2 天、第 4~5 天、第 8~9 天、第 11~12 天静滴, 同时予沙利度胺睡前口服, 50 mg · d⁻¹ 起渐增加至 200 mg · d⁻¹。3 周为 1 疗程, 连续治疗 6 个疗程。

1.3 观察指标

(1) 采集两组患者治疗前和治疗后 3 mL 空腹外周静脉血, EDTA-K2 抗凝, 加入荧光试剂后混匀、孵育、离心, 使用流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平;

(2) 另采集两组患者治疗前和治疗后 3 mL 空腹外周静脉血, 全自动血细胞分析仪测定血常规; (3) 临床疗效比较, 疾病进展: 病情恶化、加重; 疾病稳定: 指标无变化; 部分缓解: M 蛋白减少 > 50%; 完全缓解: M 蛋白基本全部消失, 浆细胞 < 5%^[4]。总有效率 = (部分缓解 + 完全缓解) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较

治疗前两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | CD3 ⁺ /% | CD4 ⁺ /% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|-----|----|-----|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| 对照组 | 25 | 治疗前 | 54.84 ± 5.72 | 32.28 ± 4.47 | 1.08 ± 0.24 |
| | | 治疗后 | 59.20 ± 2.95 | 36.82 ± 2.86 | 1.25 ± 0.22 |
| 观察组 | 26 | 治疗前 | 54.88 ± 5.75 | 32.35 ± 4.52 | 1.05 ± 0.22 |
| | | 治疗后 | 65.05 ± 2.68 ^a | 44.78 ± 3.21 ^a | 1.82 ± 0.15 ^a |

与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后淋巴单核细胞比比较

两组患者治疗前的淋巴单核细胞比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组淋巴单核细胞比高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后淋巴单核细胞比比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|----|-------------|--------------------------|
| 对照组 | 25 | 5.12 ± 3.31 | 5.92 ± 2.35 |
| 观察组 | 26 | 5.01 ± 3.25 | 6.58 ± 2.06 ^b |

与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较

治疗后观察组治疗总有效率为 80.76 %，高于对照组的 52.00 %，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较 (n(%))

| 组别 | n | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 疾病进展 | 总有效 |
|-----|----|-----------|-----------|----------|----------|------------------------|
| 对照组 | 25 | 6(24.00) | 7(28.00) | 7(28.00) | 5(20.00) | 13(52.00) |
| 观察组 | 26 | 10(38.46) | 11(42.31) | 3(11.54) | 2(7.69) | 21(80.76) ^c |

与对照组比较，^c $P < 0.05$

3 讨论

MM 发病率在血液系统肿瘤中居第 2 位，患者中位生存期约为 3 ~ 4 年，MM 传统治疗困难，目前仍是一个难以治愈的疾病。因此如何有效缓解患者病情，延长患者生存期，是医护人员重要的研究课题。化疗是目前治疗 MM 的主要方法，但化疗不仅会杀伤肿瘤细胞，同时也会损伤机体正常细胞，特别是血液免疫细胞，导致患者免疫力降低，感染风险增高^[5]。因此在对 MM 患者的治疗中，使用对免疫功能影响较小的药物进行治疗显得尤为重要。硼替佐米是一种人工合成的蛋白酶体抑制剂，主要作用机制如下：(1) 降低 NF- κ b 通路活性，促进 p53 基因表达，加快肿瘤细胞凋亡；(2) 降低炎症因子合成和分泌，保护细胞内环境；(3) 抑制细胞周期调控蛋白降解，影响肿瘤细胞生长周期；(4) 降低肿瘤细胞 DNA 修复能力和耐药性；(5) 与泛素蛋白酶体位点结合，降低其活性，促进凋亡。

MM 是浆细胞来源的恶性肿瘤，分泌单克隆免疫球蛋白，主要累及到机体的 B 淋巴细胞，机体的体液免疫功能受损，故患者常常会发生严重的感染。对 MM 患者而言，维护机体的细胞免疫功能尤为重要。T 细胞是细胞免疫功能的主要执行者，CD4⁺ T 细胞对 B 细胞和 CD8⁺ T 细胞进行免疫调节，CD8⁺ 细胞执行杀伤性细胞毒作用，在机体的抗肿瘤免疫及

感染免疫中起到重要作用，CD4⁺/CD8⁺ 水平可反映机体免疫状态，比例正常表示机体具有正常的抗肿瘤抗感染能力，比例失衡则易出现肿瘤进展和感染扩散^[6]。本研究结果表明，使用硼替佐米的观察组患者不仅总治疗有效率明显高于对照组，CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平亦高于对照组，表明使用硼替佐米治疗 MM 不仅疗效较好，且能更加有效提升患者的免疫功能。单核细胞亦为机体的重要免疫细胞，低淋巴细胞高单核细胞计数提示肿瘤负荷较高，预后较差，本研究中观察组治疗前后淋巴单核细胞比例增高，提示患者的预后有所改善。

综上所述，在对 MM 的治疗中，使用含硼替佐米的方案疗效更佳，且能有效提高患者的免疫功能，并改善预后。

〔参考文献〕

- (1) 马成成, 柴晔, 王鑫, 等. 化疗后免疫状态的改变对初诊多发性骨髓瘤患者的预后价值 (J). 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6): 1869-1875.
- (2) 陈文萃, 李婷. 多发性骨髓瘤的诊断和治疗进展 (J). 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 78-82.
- (3) 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准 (M). 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- (4) 中国医师协会血液科医师分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2013 年修订) (J). 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.
- (5) 周炆, 洪攀, 钟永根, 等. PCD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效及感染发生率比较 (J). 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 856-859.
- (6) 徐昭娟, 赵冬, 李付平, 等. T 淋巴细胞亚群及外周血 IL-17、IL-35 和 IFN- γ 在多发性骨髓瘤患者中的水平及其临床意义 (J). 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1444-1448.