

- (J). Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2012, 20(6): 1057-1063.
- (6) 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)(J). 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- (7) 宋泽, 周章武, 汪千根. 3D打印个性化截骨导板辅助全膝关节置换术治疗膝骨关节炎合并关节外畸形(J). 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(20): 20-21, 24.
- (8) 蒋建孙, 赵友. 3D打印截骨导板辅助膝关节置换术治疗单侧膝关节骨性关节炎的临床疗效研究分析(J). 浙江创伤外科, 2018, 23(4): 769-771.
- (9) 汪锡龙, 尚希福, 贺瑞, 等. 关节内注射氨甲环酸联合引流管夹闭3小时方案减少初次单膝关节置换术患者围术期失血的有效性及其安全性研究(J). 中国全科医学, 2015, 18(6): 657-660, 664.
- (10) Henckel J, Johann TJ, Skinner W, et al. 3D-printed Patient-specific Guides for Hip Arthroplasty (J). The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2018, 26(16): e342-e348.
- (11) 王玄, 于卓力, 纪楠, 等. 3D打印个性化截骨导板与传统截骨方法在全膝关节置换中的应用与比较(J). 中国组织工程研究, 2018, 22(19): 3049-3054.
- (12) Martelli N, Serrano C, Brink H, et al. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review (J). Surgery, 2016, 159(6): 1485-1500.
- (13) Tricot M, Duy KT, Docquier PL. 3D-corrective osteotomy using surgical guides for posttraumatic distal humeral deformity (J). Acta orthopaedica Belgica. , 2012, 78(4): 538-542.
- (14) Li C, Cheung TF, Fan VC, et al. Applications of Three-Dimensional Printing in Surgery (J). Surgical Innovation, 2017, 24(1): 82-88.

(文章编号) 1007-0893(2022)04-0020-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.04.006

来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性

吴 凌 姬玉涵 关红梅

(南阳市第二人民医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:** 探讨来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性。**方法:** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月期间于南阳市第二人民医院治疗的 86 例多发性骨髓瘤患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各 43 例, 对照组采用 VAD 方案进行治疗, 观察组在对照组的基础上加用来那度胺胶囊。比较两组患者的临床疗效、治疗前后的血红蛋白(HGB)及白蛋白(Alb)以及骨髓浆细胞比率、不良反应发生率。**结果:** 观察组患者的治疗总有效率为 81.40%, 较对照组的 60.47% 更高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 4 个月后, 与治疗前相比, 两组患者的骨髓浆细胞比率均明显下降, HGB 及 Alb 均明显上升, 而观察组骨髓浆细胞比率低于对照组, HGB 及 Alb 高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床效果较单一 VAD 方案治疗更佳, 且安全性较高。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 来那度胺; VAD 方案

[中图分类号] R 733.3 **[文献标识码]** B

Clinical Efficacy and Safety of Lenalidomide Combined with VAD Regimen in Patients with Multiple Myeloma

WU Ling, JI Yu-han, GUAN Hong-mei

(Nanyang Second General Hospital, Henan Nanyang 473000)

(Abstract) **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of lenalidomide combined with VAD in the treatment

[收稿日期] 2021-12-13

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(2018021476)

[作者简介] 吴凌, 女, 住院医师, 主要研究方向是血液病的诊治。

of multiple myeloma. **Methods** 86 patients with multiple myeloma who were admitted to Nanyang Second General Hospital for treatment from May 2018 to May 2020 were selected as the research objects, and randomly divided into observation group and control group, with 43 cases in each group. The clinical efficacy, hemoglobin (HGB) and albumin (Alb) before and after treatment, the ratio of bone marrow plasma cells, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 81.40%, which was higher than 60.47% of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 4 months of treatment, the ratio of marrow plasma cells in the two groups were significantly decreased, and HGB and Alb were significantly increased compared with before treatment, while the ratio of marrow plasma cells in the observation group was lower than that in control group, while HGB and Alb were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Lenalidomide combined with VAD has a better clinical effect and higher safety than VAD alone in the treatment of multiple myeloma patients.

(**Keywords**) Multiple myeloma; Lenalidomide; VAD regimen

多发性骨髓瘤属于一种造血系统的恶性肿瘤, 中老年人是该疾病的好发群体, 发病率位于血液系统病变的第二^[1]。多发性骨髓瘤较为主要的一种表现为骨质进行性的破坏, 而骨质破坏会直接对患者的生存质量造成影响, 且据研究指出, 多数的多发性骨髓瘤患者会伴有明显的骨骼异常^[2]。现阶段临床对于多发性骨髓瘤尚无特效治疗方案, 联合化疗仍是该疾病最为有效的治疗手段^[3]。随着研究对于多发性骨髓瘤发病机制的进一步认识, 临床开始采用沙利度胺对该病进行治疗, 此药为一种新型的免疫调节剂, 能激活免疫效应细胞, 调节免疫功能。但目前对于来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性却有着一定的争议^[4]。为此, 本研究就来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性进行了分析, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月期间于南阳市第二人民医院治疗的 86 例多发性骨髓瘤患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各 43 例。其中观察组女 15 例, 男 28 例; 年龄 51 ~ 74 岁, 平均 (50.73 ± 3.21) 岁; 临床分型: 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) A 型 10 例、IgG 型 17 例、轻链型 16 例; Durie-Salmon 分期: III 期 33 例、II 期 10 例。对照组女 14 例, 男 29 例; 年龄 50 ~ 73 岁, 平均 (51.22 ± 3.32) 岁; 临床分型: IgA 型 10 例、IgG 型 16 例、轻链型 17 例; Durie-Salmon 分期: III 期 31 例、II 期 12 例。两组患者性别、年龄、临床分型、Durie-Salmon 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) 两组患者的诊断均满足《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[5]; (2) 住院治疗临床资料完整者; (3) 患者预计可生存时间超过 3 个月。

1.1.2 排除标准 (1) 住院资料不完整者; (2) 非

分泌型多发性病变者; (3) 既往存在药物过敏情况; (4) 中性粒细胞不足 $1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血小板计数不足 $50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; (5) 存在慢性肾小球肾炎、高血压肾损伤、糖尿病肾病等慢性肾脏疾病史者; (6) 未坚持完成治疗者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用 VAD 方案进行治疗, 注射用硫酸长春新碱 (深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44021772), 用法: 250 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中加入 1 mg 注射用硫酸长春新碱, 采用静脉滴注, 每周 1 次; 注射用盐酸多柔比星 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20100406), 用法: 每次 40 mg, 采用静脉滴注, 每周 1 次; 地塞米松磷酸钠注射液 (河南润弘制药股份有限公司, 国药准字 H41020330), 用法: 每次 20 mg, 采用静脉滴注, 每周 1 次。不间断治疗 4 个月。

1.2.2 观察组 采取 VAD 方案联合来那度胺胶囊进行治疗, VAD 方案 (治疗方法和用药剂量同对照组一致); 来那度胺胶囊 (北京双鹭药业股份有限公司, 国药准字 H20170010), 用法: 温水口服, 每次 25 mg, 每日 1 次。不间断治疗 4 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 观察并比较两组患者的临床疗效: 疗效评定标准根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》进行评定^[5], (1) 完全缓解: 血清与尿中无 M 蛋白, 骨髓中浆细胞低于 5%, 且持续 6 周。

(2) 部分缓解: 血清中 M 蛋白下降超过 50%, 或者 24 h 尿中轻链减少超过 90% 或 24 h 低于 200 mL, 且持续 6 周; 骨髓中浆细胞减少超过 50%。(3) 疾病稳定: 血清中 M 蛋白下降 25% ~ 49%, 或者 24 h 尿中轻链减少为 50% ~ 89% 但 24 h 超过 200 mL, 且持续 6 周; 骨髓中浆细胞减少 25% ~ 49%。(4) 疾病进展: 未达上述标准。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 疾病稳定) / 总例数 × 100%。

1.3.2 临床相关指标 观察并比较两组患者治疗前后的临床相关指标: 抽取所有患者入院后、治疗 4 个月

后清晨空腹静脉血 5 mL, 采用全自动血常规分析仪检测血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 水平, 采用全自动生化分析仪白蛋白 (albumin, Alb) 水平; 于患者入院后、治疗 4 个月后进行骨髓穿刺, 以检测骨髓浆细胞比率。

1.3.3 不良反应 观察并比较两组患者不良反应的发生情况: 包括嗜睡、腹胀、纳差、皮疹、继发感染。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 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 两组患者的临床疗效比较

观察组患者的治疗总有效率为 81.40%, 较对照组的 60.47% 更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较 ($n = 43, n(\%)$)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
对照组	3(6.98)	9(20.93)	14(32.56)	17(39.53)	26(60.47)
观察组	10(23.26)	18(41.86)	7(16.28)	8(18.60)	35(81.40) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的临床相关指标比较

治疗前, 两组患者的 HGB、Alb、骨髓浆细胞比率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 个月后, 与治疗前相比, 两组患者的骨髓浆细胞比率均明显下降, HGB 及 Alb 均明显上升, 而观察组骨髓浆细胞比率低于对照组, HGB 及 Alb 高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的临床相关指标比较 ($n = 43, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	HGB/g · L ⁻¹	Alb/g · L ⁻¹	骨髓浆细胞比率/%
对照组	治疗前	73.56 ± 12.71	27.12 ± 3.42	58.42 ± 6.59
	治疗 4 个月后	83.14 ± 4.99 ^b	29.43 ± 4.43 ^b	37.26 ± 3.02 ^b
观察组	治疗前	73.22 ± 12.65	27.31 ± 3.23	59.23 ± 6.89
	治疗 4 个月后	96.25 ± 4.35 ^{bc}	38.23 ± 5.01 ^{bc}	30.33 ± 2.81 ^{bc}

注: HGB—血红蛋白; Alb—白蛋白。

与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组治疗 4 个月后比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。所有患者的不良反应经对症处理后均好转。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 ($n = 43, n(\%)$)

组别	皮疹	纳差	继发感染	嗜睡	总发生
对照组	2(4.65)	3(6.98)	2(4.65)	1(2.33)	8(18.60)
观察组	2(4.65)	3(6.98)	3(6.98)	3(6.98)	11(25.58)

3 讨论

多发性骨髓瘤属于浆细胞的一种恶性肿瘤, 其主要特点是浆细胞恶性增殖、产生单克隆抗体免疫球蛋白, 同时伴有感染、骨质疏松、骨质溶骨性破坏及肾功能受损及贫血等表现^[6-7]。当前临床只能缓解而不能治愈该病, 缓解主要是延长患者的生存时间、舒缓临床并发症、提升生存质量^[8]。化疗是目前用于多发性骨髓瘤最主要的治疗方式, 化疗不仅可以不引起骨髓干细胞的受损, 而且对于患者肾功能、降低血钙水平也有较好的作用^[9]。

VAD 方案为当前临床较为易用的一种治疗方案, 该方案起效迅速且对患者的毒副反应较低, 因此被广泛应用于临床治疗中, 但相关研究发现, 长期单一的使用化疗, 容易使患者出现较高的耐药性, 对患者的预后产生较大影响^[10]。有研究发现, 免疫治疗联合 VAD 方案能起显著提高患者的治疗效果, 且对患者的影响较小^[11]。为提升临床治疗多发性骨髓瘤的效果, 本研究就来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床效果进行研究分析, 研究结果显示, 观察组总有效率 (81.40%) 高于对照组 (60.47%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与既往 Jakubowiak A 等^[12] 研究结果相似, 这说明在 VAD 方案治疗的基础上加用来那度胺可显著提升治疗的效果。分析其中缘由可能为, 由于来那度胺为新型的免疫调节药的一种, 属于沙利度胺的 4-氨基-戊二酰基衍生物, 药理作用是通过推动抗肿瘤细胞因子的合成, 以约束血管的新生, 进而起到制止肿瘤生长的功效, 加之其可使自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 激活, 增强 NK 所介导的细胞毒作用, 从而对免疫功能发挥调节作用, 对血液系统中的不良细胞发挥抑制作用, 继而使得在 VAD 方案治疗的基础上加用来那度胺可使多数患者病情得到有效控制^[13-14]。通过比较两组临床相关指标发现, 与治疗前相比, 两组的骨髓浆细胞比率均明显下降、HGB 及 Alb 均明显上升, 其中以观察组更为显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这表明采取来那度胺与 VAD 方案治疗能够有效制止肿瘤细胞扩散, 降低免疫复合物通过基底膜, 减少免疫球蛋白浓度和补体成分, 从而促进患者的病情缓解, 提升治疗效果。此外, 联合治疗还应考虑药物的不良反应, 因此本研究还对两组的不良反应进行了比较, 结果显示, 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这说明联合治疗并不会增加药物的不良反应, 具有一定的安全性。

综上所述, 来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床效果较单一 VAD 方案治疗更佳, 且安全性较高。

[参考文献]

- (1) 阳梅, 刘志刚, 罗玉勤, 等. 小剂量沙利度胺联合 VAD 化疗对多发性骨髓瘤的治疗效果及安全性观察 (J). 临床误诊误治, 2020, 33(7): 35-38.

(2) 刘红春, 熊超, 耿杰, 等. 多发性骨髓瘤细胞中 Blimp1、ATF4 和 CHOP 的表达及阿司匹林对其表达的影响 (J). 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 165-170.

(3) 徐晓坤, 李婉, 马圣宇. VTD 与 TD 方案用于治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性 (J). 实用癌症杂志, 2020, 35(6): 914-916.

(4) 杨毅, 韩晨阳, 冯联忠, 等. 来那度胺联合 VAD 化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性 (J). 中国新药与临床杂志, 2017, 11(5): 292-294.

(5) 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 (2017 年修订) (J). 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870.

(6) Montefusco V, Corso A, Galli M, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse (J). British Journal of Haematology, 2020, 66(6): 1249-1254.

(7) 孙延庆, 李青芬, 张启科, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在多发性骨髓瘤患者预后中的意义 (J). 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 489-493.

(8) 陈玲, 赵华, 赵培西, 等. 多柔比星脂质体联合沙利度胺治疗多发性骨髓瘤疗效观察 (J). 陕西医学杂志, 2020, 49(3): 353-356.

(9) 项秋晴, 陆敏秋, 褚彬, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤疗效观察研究 (J). 中国全科医学, 2021, 24(2): 237-242.

(10) 郭涛, 纪冬梅. 不同剂量硼替佐米联合地塞米松及沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性 (J). 保健医学研究与实践, 2020, 17(4): 42-46.

(11) 竺枫, 王宏强. 来那度胺联合 VAD 化疗方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效观察 (J). 中国高等医学教育, 2019, 35(7): 138-139.

(12) Jakubowiak A, Usmani SZ, Krishnan A, et al. Daratumumab Plus Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (J). Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2021, 12(15): 483-489.

(13) 刘芸敏. 来那度胺联合地塞米松治疗老年复发难治性多发性骨髓瘤的疗效观察 (J). 临床检验杂志 (电子版), 2017, 6(4): 699-700.

(14) 王向东, 杨波, 李素霞, 等. 来那度胺方案治疗初治多发性骨髓瘤患者血栓事件发生率分析 (J). 解放军医学院学报, 2021, 42(3): 273-276, 296.

[文章编号] 1007-0893(2022)04-0023-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.04.007

GDF11、TLR-4 在慢性心力衰竭中的表达及与心功能相关性的分析

费银仙 裴家珍 唐慧红

(原阳县人民医院, 河南 原阳 453500)

[摘要] **目的:** 分析生长分化因子 11 (GDF11)、Toll 样受体 4 (TLR-4) 在慢性心力衰竭中的表达及与心功能的相关性。**方法:** 选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月期间于原阳县人民医院治疗的慢性心力衰竭患者 56 例作为观察组, 同时选取在原阳县人民医院进行健康体检的受检人员 56 例作为对照组, 比较两组 GDF11、TLR-4 水平和心功能, 不同心功能分级及不同入院情况的 GDF11、TLR-4 水平和心功能指标的相关性。**结果:** 观察组 GDF11、TLR-4、左前降支 (LAD)、左室舒张末期内径 (LVEDD) 均高于对照组, 左室射血分数 (LVEF) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); IV 级 GDF11、TLR-4、LAD、LVEDD 均高于 II 级和 III 级, LVEF 低于 II 级和 III 级, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 再入院患者 GDF11、TLR-4、LAD、LVEDD 均高于未入院, LVEF 低于未入院, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 采用 Pearson 分析 GDF11、TLR-4 水平与心功能之间相关性, GDF11 与 LVEF 之间呈负相关, 与 LAD、LVEDD 之间呈正相关; TLR-4 与 LVEF 之间呈负相关, 与 LAD、LVEDD 之间呈正相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** GDF11、TLR-4 在慢性心力衰竭患者中处于高表达状态, 且与心功能分级有关, 参与慢性心力衰竭的发生发展, 对临床慢性心力衰竭的诊断具有意义。

[关键词] 慢性心力衰竭; 生长分化因子 11; Toll 样受体 4

[中图分类号] R 541.6⁺1 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2021 - 12 - 28

[作者简介] 费银仙, 女, 主治医师, 主要研究方向是心力衰竭。