

## 自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤疗效观察

范丹,肖方,及月茹,郭欢绪,严学倩,赵辉,郭怀鹏,刘强,李瑗春

空军军医大学第二附属医院血液科,陕西 西安 710038

**【摘要】** 目的 探讨自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗多发性骨髓瘤(MM)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2007年10月至2020年7月空军军医大学第二附属医院收治的33例初治MM患者的临床特点及治疗效果。结果 截至随访结束,所有患者中位随访时间为45(17~135)个月。移植前完全缓解(CR)17例、非常好的部分缓解(VGPR)6例、部分缓解(PR)10例,移植后3个月CR 22例、VGPR 8例、PR 2例、PD 1例。30例患者移植后3个月 $\geq$ VGPR率为90.9%,明显高于移植前的69.7%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3年总生存率(OS)为74.5%,3年无进展生存率(PFS)为59.1%。诱导治疗 $\leq$ 4个疗程共18例,该组患者3年OS为77.3%,3年PFS为60.1%。诱导治疗 $>$ 4个疗程共15例,该组患者3年OS为70.0%,3年PFS为58.9%。诱导治疗 $\leq$ 4个疗程组与 $>$ 4个疗程组患者的3年OS及3年PFS比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。患者治疗的主要不良反应为骨髓抑制、黏膜炎、肺炎。结论 自体造血干细胞移植治疗对适合移植的MM患者有效,可进一步提高缓解率和缓解深度,延长患者的PFS和OS时间。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤;硼替佐米;自体造血干细胞移植;免疫调节剂;维持治疗;疗效;安全性

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)20-2615-04

**Efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma.** FAN Dan, XIAO Fang, JI Yue-ru, GUO Huan-xu, YAN Xue-qian, ZHAO Hui, GUO Huai-peng, LIU Qiang, LI Yuan-chun. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A retrospective analysis was performed in 33 newly diagnosed MM patients who were treated with bortezomib-based induction chemotherapy followed by auto-HSCT in the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from October 2007 to July 2020. **Results** With a median follow-up of 45 months (in a range of 17 to 135 months), there were 17 cases of complete remission (CR) before transplantation, 6 cases of very good partial remission (VGPR), 10 cases of partial remission (PR). Three months after transplantation, there were 22 cases of CR, 8 cases of VGPR, 2 cases of PR, and 1 case of PD. The  $\geq$ VGPR rate before and after auto-HSCT were 69.7% and 90.9%, and there was a statistically significant difference between the two groups ( $P<0.05$ ). The 3-year overall survival (OS) was 74.5% and progression free survival (PFS) was 59.1%. A total of 18 cases had induction therapy  $\leq$  4 courses, and the 3-year OS and the 3-year PFS of the patients were 77.3% and 60.1%, respectively. There were 15 cases of induction therapy  $>$  4 courses, and the 3-year OS and the 3-year PFS were 70.0%, 58.9%, respectively. There was no significant difference in the 3-year OS and 3-year PFS between the induction therapy group with  $\leq$  4 courses and the group with  $>$  4 courses ( $P>0.05$ ). The main adverse complication was bone marrow suppression and infection. **Conclusion** Autologous hematopoietic stem cell transplantation is effective for MM patients suitable for transplantation, which can further improve the remission rate and depth, and prolong the PFS and OS time of patients.

**【Key words】** Multiple myeloma; Bortezomib; Auto-HSCT; Immunomodulator; Maintenance therapy; Efficacy; Safety

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一组多发于老年的恶性克隆性浆细胞疾病,在血液系统恶性肿瘤中排第2位<sup>[1]</sup>。近几年随着大量新药相继问世,微小残留病的监测,预后分层系统的改进,MM的预后得到明显改善,但复发仍不可避免,目前其仍属于不可治愈的疾病。2020版美国国立综合癌症网络NCCN指南及中国多发性骨髓瘤诊治指南均推荐,在靶向新药治疗时代,大剂量化疗序贯自体造血干细胞移植(auto-HSCT)仍然是多发性骨髓瘤的首选治疗方法<sup>[2-3]</sup>。本文主要观察 auto-HSCT 治疗 MM 患者的临床治疗效果和安全性,现报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2007年10月至2020年7月在空军军医大学第二附属医院接受一线 auto-HSCT 治疗的 33 例多发性骨髓瘤患者的临床资料。所有患者均符合张之南《血液病诊断及疗效标准》中的 MM 诊断标准<sup>[4]</sup>。采用传统的 Durie-Salmon (D-S)分期和 IMWG 提出的国际分期系统(ISS)<sup>[5-6]</sup>分期。本研究经空军军医大学第二附属医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 移植前所有患者接受中位4(1~10)个疗程诱导化疗,所有患者采用含硼替佐米方案治

基金项目:陕西省自然科学基金(编号:2017JQ8028)

通讯作者:李瑗春, E-mail: lyc\_0602@126.com

疗,包括VTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)、PAD(硼替佐米、吡柔吡星、地塞米松)、PCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)及VD(硼替佐米、地塞米松)方案。预处理方案:以大剂量马法兰 200 mg/m<sup>2</sup>为预处理方案。维持治疗:所有患者在移植后获得良好造血重建后给予免疫调节剂维持治疗,沙利度胺 100~200 mg/d 口服或来那度胺 10~25 mg/d 维持治疗。

1.3 外周血干细胞采集 所有患者均采用大剂量环磷酰胺化疗联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员外周血造血干细胞。具体方案为环磷酰胺(CTX) 3.0~5.0 g/m<sup>2</sup>,第1天。患者外周血白细胞计数降至最低值并且刚开始回升时,给予皮下注射 G-CSF 5~10 μg/(kg·d),一直应用到干细胞采集。

1.4 疗效评估 参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准<sup>[7]</sup>。疗效分为完全缓解(CR)、很好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和病情进展(PD)。总生存(OS)时间定义为自外周血干细胞回输日至死亡或末次随访时间。无进展生存(PFS)时间定义为自外周血干细胞回输日至疾病进展、复发、死亡或随访截止时的间隔时间。

1.5 随访 采用电话随访和查阅住院或门诊病历方式进行随访,随访截止时间为2020年7月31日。中位随访时间为45(17~135)个月。

1.6 不良反应 根据世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物不良反应分级标准进行评价。

1.7 统计学方法 采用SPSS21.0软件进行数据分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间率的比较采用Fisher精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特点 33例患者中男性24例(72.7%),女性9例(27.3%);年龄30~65岁,中位年龄49岁;诊断分型中,IgA型9例,IgG18例,Lambda轻链型4例,Kappa轻链型1例,不分泌型1例;D-S分期中,I A期4例,II A期13例,III A期13例,III B 3例;ISS分期 I期11例,II期14例,III期8例;所有患者完成中位4(1~10)个疗程诱导化疗。

2.2 治疗效果 移植前CR17例(51.5%),VGPR 6例(18.1%),PR 10例(30.3%);移植后3个月CR 22例(66.7%),VGPR 8例(24.2%),PR 2例(6.1%),PD 1例(3.0%)。本组患者移植前 $\geq$ VGPR率为69.7%,移植后3个月 $\geq$ VGPR率为90.9%,移植前和移植后 $\geq$ VGPR率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。3年OS为74.5%,3年PFS为59.1%,见图1、图2。中位PFS时间和中位OS时间均未达到。诱导治疗 $\leq$ 4个疗程共18例,该组患者3年OS为77.3%,3年PFS为60.1%。诱导治疗 $>$ 4个疗程共15例,该组患者3年OS为70.0%,3年PFS为58.9%。诱导治疗 $\leq$ 4个疗程组与 $>$ 4个疗程

组患者的3年OS及3年PFS差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。18例患者接受沙利度胺维持治疗,3例出现周围神经炎,1例因重度神经炎停用沙利度胺。15例患者接受来那度胺维持治疗,其中1例出现下肢静脉血栓而停用。沙利度胺维持治疗组与来那度胺维持治疗组OS及PFS差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1例患者于移植后38个月发生第二肿瘤(急性非淋巴细胞白血病)。截至随访终点,共25例患者存活,疾病进展13例,死亡8例,7例死于疾病进展导致多脏器功能衰竭,1例死于第二肿瘤即急性非淋巴细胞白血病。

表1 33例患者移植前与移植后3个月的疗效比较(例)

时间	CR	VGPR	PR	PD	$\geq$ VGPR (%)
自体移植前	17	6	10	0	69.7
自体移植后3个月	22	8	2	1	90.9

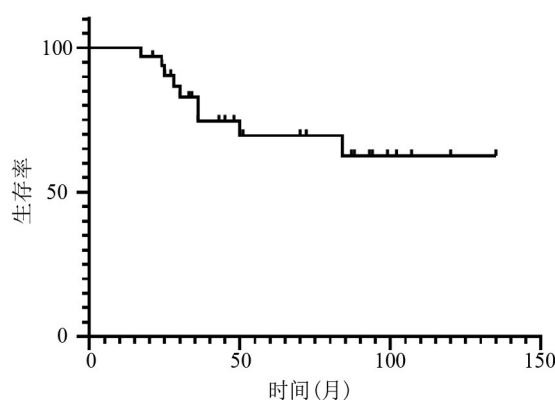


图1 患者的总生存率

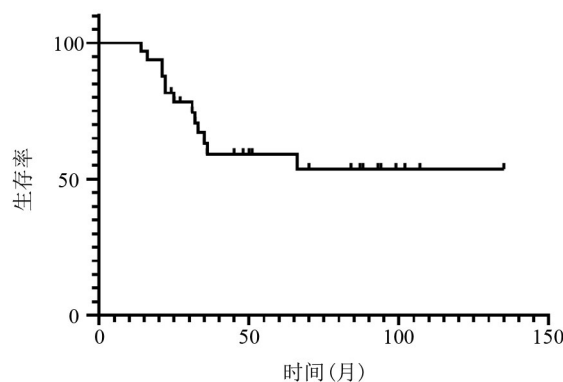


图2 患者的无进展生存率

2.3 干细胞采集及移植后造血功能重建 所有患者经过4(1~6)个周期的诱导化疗后采集外周血干细胞。采集的CD34<sup>+</sup>细胞中位数为2.7(2.0~7.4)×10<sup>6</sup>/kg。中性粒细胞植入中位时间分别为13(10~15)d,血小板植入中位时间分别为14(11~19)d。

2.4 不良反应 最常见的不良反应为血液系统不良反应,所有患者均出现III~IV级骨髓抑制。非血液学不良反应主要为胃肠道不良反应、口腔黏膜炎及肺炎,其中粒细胞缺乏伴发热14例,黏膜炎5例,腹泻5例,肺炎4例。移植相关死亡率为0。

### 3 讨论

大剂量马法兰联合 auto-HSCT 治疗 MM 已有 30 多年历史,目前仍是适合移植患者的标准治疗方案<sup>[8-10]</sup>。最新指南推荐如年龄 $\leq 65$ 岁、体能状况好,或虽 $>65$ 岁但全身体能状态评分良好的患者,经有效的诱导治疗后应将 auto-HSCT 作为首选<sup>[2]</sup>。

随着免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂的出现,MM 患者诱导治疗的缓解率越来越高,那么在新药时代,早期 auto-HSCT 的必要性就受到质疑。共有 4 项随机对照临床试验显示了在第 1 代新药时代,auto-HSCT 仍然是适合移植 MM 患者的一线治疗方案<sup>[11-14]</sup>。auto-HSCT 前的最佳诱导方案、疗程以及移植前的最佳缓解深度仍有争议。传统观念认为随着化疗疗程数的增加,缓解的深度也会相应增加。一项随机对照研究比较了蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂、地塞米松与蛋白酶体抑制剂联合环磷酰胺、地塞米松疗效,结果显示经过 4 个疗程的诱导治疗,蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂、地塞米松组 VGPR 率明显高于对照组<sup>[15]</sup>。本组患者,移植前 $\geq$ VGPR 率为 69.7%,移植后 3 个月 $\geq$ VGPR 率为 90.9%,移植前和移植后 $\geq$ VGPR 率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示在以硼替佐米为基础的诱导化疗联合 auto-HSCT 能显著提高 MM 患者的缓解深度,且在一定程度上有助于提高患者的 OS 以及 PFS。CHAKRABORTY 等<sup>[16]</sup>回顾性分析 596 例在梅奥诊所行 auto-HSCT 的患者,根据诱导疗程数分为诱导治疗 $\leq 4$ 个疗程及 $>4$ 个疗程组,结果显示延长诱导治疗时间并不能改善患者的生存。本组患者诱导治疗 $\leq 4$ 个疗程组与 $>4$ 个疗程组患者 OS 及 PFS 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与文献报道一致。尽管目前尚无随机对照研究证实移植前的最佳诱导疗程,但事实上,在第一个疗程的诱导治疗后 M 蛋白下降幅度最大,在随后的 3~4 个疗程的诱导化疗中 M 蛋白下降幅度明显变缓<sup>[17]</sup>。

尽管 auto-HSCT 能改善 MM 患者的 PFS 和 OS,但移植后复发仍不可避免,需要在移植后进行维持治疗清除残留肿瘤细胞,尽可能延长持续缓解时间。auto-HSCT 后的维持治疗药物选择及维持治疗时间目前尚无定论。来自法国的一项随机对照研究纳入了 390 例诱导化疗后序贯 auto-HSCT MM 患者,自体移植后随机分为 TV (沙利度胺联合硼替佐米)、T (沙利度胺)及干扰素- $\alpha_2$ 维持治疗组,经过 58.6 个月的随访,TV 组的 PFS 明显优于 T 及干扰素- $\alpha_2$ 组(50.6 个月 vs 40.3 个月 vs 32.5 个月)<sup>[18]</sup>。一项来自韩国的真实世界研究显示,由于受到药物价格和医保政策的限制,韩国 MM 患者维持治疗更多选择沙利度胺,该项研究结果显示沙利度胺维持组和未维持组的 3 年 PFS 率分别为 55.4% vs 37.2% ( $P = 0.005$ ),3 年 OS 率分别为 88.0% vs 84.0% ( $P = 0.105$ )<sup>[19]</sup>。2020 版中国多发性骨髓瘤指南

推荐维持治疗可选择来那度胺、硼替佐米、伊沙佐米、沙利度胺等<sup>[2]</sup>。对于中国 MM 患者而言,2019 年以前 MM 患者能获得经济方便的维持药物首选沙利度胺。2019 年初国产来那度胺在中国上市,从有效性及便利性角度分析,来那度胺可能是维持治疗的最佳选择。

在本研究中,以硼替佐米为基础的诱导治疗序贯自体造血干细胞移植联合免疫调节剂维持治疗整体治疗方案对适合移植的 MM 患者是有效的,可进一步提高缓解率和缓解深度,延长患者的 PFS 和 OS 时间。

#### 参考文献

- [1] WANG S, XU L, FENG J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [2] 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(2020 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 341-346.
- [3] KUMAR SK, CALLANDER NS, HILLEGASS J, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(10): 1154-1165.
- [4] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- [5] 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): 842-854.
- [6] GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, et al: International staging system for multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3412-3420.
- [7] RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548.
- [8] BARLOGIE B, HALL R, ZANDER A, et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma [J]. *Blood*, 1986, 67(5): 1298-1301.
- [9] ATTAL M, HAROUSSEAU JL, STOPPA AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(2): 91-97.
- [10] CHILD JA, MORGAN GJ, DAVIES FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(19): 1875-1883.
- [11] PALUMBO A, CAVALLO F, GAY F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 895-905.
- [12] ATTAL M, LAUWERS-CANCES V, HULIN C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(14): 1311-1320.
- [13] GAY F, OLIVA S, PETRUCCI MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1617-1629.
- [14] SONNEVELD P, BEKSAC M, VAN DER HOLT B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial) [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 242.

# 益气化聚方对代谢综合征患者临床指标和心脑血管疾病高危因子的影响

张曾<sup>1</sup>, 杨宏杰<sup>1</sup>, 傅晓东<sup>2</sup>, 王文健<sup>3</sup>, 何燕铭<sup>1</sup>

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科, 上海 200437;

2. 复旦大学附属华山医院中西医结合科, 上海 200040;

3. 上海中医药研究院中西医结合临床研究所, 上海 200437

**【摘要】** 目的 观察益气化聚方对代谢综合征患者临床指标和心脑血管疾病高危因子的影响。方法 选取 90 例 2019 年 6~12 月在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院就诊的代谢综合征患者, 按随机双盲安慰剂对照法分为研究组(益气化聚方+基础治疗)与对照组(安慰剂+基础治疗)各 45 例, 疗程 12 周。比较两组患者治疗前后的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血脂四项、腰围、臀围、腰臀比、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)和心脑血管疾病高危因子[纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )及白介素-6(IL-6)]水平。结果 治疗 12 周后, 对照组患者治疗前后的各项观察指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 而研究组患者的 FPG、2 hPPG、HbA1c、HOMA-IR、腰围、臀围、腰臀比、SBP、DBP、MAP 水平与治疗前比较均显著下降, 且明显低于对照组治疗后水平, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗 12 周后, 两组患者的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 PAI-1 水平与本组治疗前比较均明显降低, 且治疗后研究组患者的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、PAI-1 明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者治疗后的 t-PA 水平均较治疗前升高, 且研究组水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 益气化聚方可明显减轻代谢综合征患者的腹型肥胖, 控制血糖、血压, 改善胰岛素抵抗, 调节心脑血管疾病高危因子, 减轻炎症反应、改善纤溶活性。

**【关键词】** 益气化聚方; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 炎症因子; 纤溶活性

**【中图分类号】** R442.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)20-2618-05

**Effect of YiqiHuaju formula on clinical indexes and high risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with metabolic syndrome.** ZHANG Zeng<sup>1</sup>, YANG Hong-Jie<sup>1</sup>, FU Xiao-Dong<sup>2</sup>, WANG Wen-Jian<sup>3</sup>, HE Yan-Ming<sup>1</sup>. 1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, CHINA; 2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, CHINA; 3. Clinical Research Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of YiqiHuaju formula on clinical indexes and high risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with metabolic syndrome. **Methods** A total of 90 patients with metabolic syndrome treated in Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from June to December 2019 were selected and randomly divided into study group (YiqiHuaju formula + basic treatment) and placebo control group (placebo + basic treatment) according to the double-blind placebo-controlled method, with 45 patients in each group for 12 weeks. The changes of fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(编号: 82004263); 国家“重大新药创制”科技重大专项(编号: 2017ZX09301006); 上海市科委“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目(编号: 17401902700); 上海市卫健委中医专科培育项目“代谢病专科”  
通讯作者: 何燕铭, E-mail: heyanning176@163.com

\*\*\*\*\*

[15] MOREAU P, HULIN C, MACRO M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial [J]. Blood, 2016, 127(21): 2569-2574.

[16] CHAKRABORTY R, MUCHTAR E, KUMAR SK, et al. Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2018, 182(1): 71-77.

[17] JOSEPH M, NOFISAT I, MATTHEW C, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline [J]. J Clin

Oncol, 2019, 37(14): 1228-1263.

[18] ROSINOL L, ORIOL A, TERUEL AI, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial [J]. Leukemia, 2017, 31(9): 1922-1927.

[19] LEE HS, MIN CK, LEE JJ, et al. The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea [J]. Ann Hematol, 2016, 95(6): 911-919.

(收稿日期: 2021-04-16)