



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.018

· 临床诊治经验与教训 ·

伊沙佐米联合地塞米松治疗新诊断老年多发性骨髓瘤的前瞻性随机对照研究

刘宏 赵运果 陈莉 李俊东 李世英

[摘要] **目的** 分析伊沙佐米或来那度胺联合使用地塞米松对新诊断老年多发性骨髓瘤(MM)的治疗效果。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月~2024 年 2 月在我院新诊断的初治老年 MM 患者 60 例,将其随机分为试验组(伊沙佐米联合地塞米松治疗)和对照组(来那度胺联合地塞米松治疗),每组各 30 例。收集所有患者基线资料、疗效、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)及不良反应发生情况进行组间比较。**结果** 两组患者基线资料及不良反应发生率比较均无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者总缓解率、PFS 和 OS 均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 伊沙佐米联合地塞米松治疗新诊断老年 MM 较来那度胺联合地塞米松能更好地缓解病情,延长患者生存期。

[关键词] 伊沙佐米; 地塞米松; 来那度胺; 新诊断; 老年多发性骨髓瘤

[中图分类号] R559

[文献标识码] B

多发性骨髓瘤(MM)是好发于中老年的恶性肿瘤之一。随着我国人口老龄化加剧,其发生率逐渐上升^[1]。来那度胺属于免疫调节剂,用于治疗各种恶性肿瘤,但远期效果并不理想^[2]。伊沙佐米属于蛋白酶体抑制剂,能抑制蛋白酶体活性,进而影响细胞的增殖分化,特别是肿瘤细胞^[3]。伊沙佐米 2018 年正式获得国家食品药品监督管理总局批准,通过此药物与其它药物的联合治疗,提高了便捷性和依从性,对于长期坚持治疗具有重要意义^[4]。地塞米松是治疗 MM 的基础用药,目前,伊沙佐米及来那度胺分别联合地塞米松在新诊断老年 MM 患者中的疗效对比研究较少。又因为老年 MM 患者常合并其他疾病、身体抵抗力较差、死亡率高且生存期短等原因,临床上很难将此类患者纳入到临床试验中^[5],使得老年 MM 患者在使用药物上缺乏理论论证基础。因此,优化老年 MM 患者的治疗十分必要。本研究通过采用伊沙佐米以及来那度胺分别联合地塞米松对患者进行治疗,比较两种治疗方案的疗效。

对象与方法

1. 对象:收集 2020 年 1 月~2024 年 2 月在我院新诊断的初治老年 MM 患者 60 例,其中男 32 例、女 28 例,年龄 65~85 岁,平均年龄(71.36 ± 11.20)岁。纳入标准:(1)均符合《中国 MM 诊治指南(2022 年修订)》^[6]中 MM 的诊断标准;(2)无精神性疾病且能配合;(3)预期生存时间>1 年。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)并发其他严重脏器疾病或者代谢性疾病;(3)对本研究所选用的治疗药物过敏。将所有患者随机分为试验组(伊沙佐米联合地塞米松治疗)和对照组(来那度胺联合地塞米松治疗),每组各 30 例。本研究经我院伦理委员会审核批准(20190074),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)基线资料收集:包括性别、年龄、东部肿瘤协作组(ECOG)评分、国际分期体系(ISS)分期^[7]、骨髓瘤类型^[6]。

(2)治疗方法:两组患者均在治疗的第 1、8、15、22 日予地塞米松 40 mg 每日 1 次口服,对照组在此基础上在治疗的第 1~21 日加用来那度胺 25 mg 每日 1 次口服;试验组在此基础上分别在治疗的第 1、8、15 日加用伊沙佐米 4 mg 每日 1 次口服。所有患者治疗 28 日为 1 个疗程,平均用药为 8 个疗程。两组患者采用来那度胺、伊沙佐米单药维持治疗至疾病进展或不可耐受毒性反应。注意需根据患者的不良反应发生情况适当调整用药剂量;肾功能不全的患者使用来那度胺需要调整剂量;接受药物治疗前须评估静脉血栓发生风险,对于高风险的患者可进行血栓预防,酌情予低分子肝素或华法林。

(3)观察指标:①疗效:治疗总缓解率。缓解程度表现^[8]:严格完全缓解(sCR):满足血清肌酐达到标准值的基础上,血清游离轻链比值正常,且免疫组化证实无克隆性浆细胞;完全缓解(CR):血清、尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞<5%;非常好的部分缓解(VGPR):血清、尿免疫固定电泳阳性,但血清蛋白电泳阴性或血清 M 蛋白减少 $\geq 90\%$;部分缓解(PR):血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$,且 24 h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$;疾病稳定(SD):以上指标均不符合;疾病进展(PD):血清 M 蛋白增加 25% 以上。②无进展生存期(PFS)和总生存期(OS):PFS:服药开始至老年 MM 患者疾病进展、死亡或停止随访的时间;OS:服药开始至老年 MM 患者死亡或者停止随访的时间^[8]。③不良反应发生情况,包括贫血、肺部感染、皮疹、胃肠道反应、乏力、血小板减少、中性粒细胞减少、头晕嗜睡。

基金项目:河北省重点研发计划资助项目(20023720194D)

作者单位:056001 河北省,邯郸市中心医院血液内科(刘宏、陈莉、李俊东),医务科(赵运果),康复科(李世英)

通讯作者:赵运果,E-mail:zyg1966@163.com

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 $Log-Rank$ 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

- 结果
1. 两组患者基线资料比较:两组患者基线资料比较差异均无统计意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者疗效比较:试验组患者 sCR 2 例、CR 6 例、VGPR 9 例、PR 8 例、SD 5 例、PD 0 例,对照组患者 sCR 1 例、CR 3 例、VGPR 6 例、PR 7 例、SD 10 例、PD 3 例;试验组总缓解率高于对照组 (83. 33% (25/30) 比 56. 67% (17/30), $\chi^2 = 5. 079, P = 0. 024$)。

3. 两组患者 PFS 和 OS 比较:试验组患者 PFS 和 OS 均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PFS 和 OS 比较[个月, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	PFS	OS
试验组	30	18.00(3.50,31.00)	22.00(6.50,34.00)
对照组	30	14.00(1.00,29.00)	19.00(3.00,32.00)
Log-Rank 值		2.581	3.264
P 值		0.042	0.035

4. 两组患者不良反应发生情况比较:两组患者不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

讨论

MM 治疗的主要方式是免疫化疗和自体造血干细胞移植,但因 MM 患者多是老年人,而大部分老年人身体基础条件较差,可同时存在其他疾病,而后种治疗方式对于患者身体要求较高,使用此方式治疗效果不佳,甚至可造成死亡。因此,前种治疗方式是老年 MM 患者的主要治疗方式^[9]。免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂是治疗 MM 常用药物,来那度胺是常用的具有免疫调节功能的抗肿瘤药物,其主要通过结合 E3 泛素连接酶底物受体(CRBN)蛋白靶点,通过一系列的改变与调节,发挥直接细胞毒性效应^[10],在以往的研究中发现来那度胺在老年性 MM 患者中,对于安全性以及有效性均具有极大的优势^[11]。伊

沙佐米是肽硼酸蛋白酶体抑制剂,通过选择性抑制 20S 蛋白酶体发挥抗 MM 的作用^[12],且其在老年或者虚弱 MM 患者中兼具有效性与耐受性^[13]。地塞米松是治疗 MM 的基础药物,但其药效持续时间较短,单独使用疗效欠佳,需与其他的药物联合应用^[14]。以往研究中前两者各自与后者的联合使用均具有较好疗效,但两者对比研究尚无报道。

本研究结果显示,试验组的总缓解率优于对照组,与许晓东等^[15]的研究结果中指出的伊沙佐米治疗的完全缓解率和总有效率均优于其他药物的结果相一致。年龄 > 65 岁的老年 MM 患者面临着内部脏器功能衰退、耐药性下降、身体强度降低等状况,常规的药物治疗方式可能会导致治疗效果低、不良反应大及生存预后较差等。在针对安全性评价以及不良反应发生的研究中发现,两组即伊沙佐米联合地塞米松和来那度胺联合地塞米松在药物不良发生上无显著差异且其药物相关不良反应多在可耐受范围,随访期间试验组出现了 1 例因肺部感染而停止治疗的事件。本研究中常见的不良反应有血小板或中性粒细胞减少、贫血、胃肠道反应、乏力、头晕嗜睡、皮疹以及感染。其中两组患者血小板或中性粒细胞减少两组均为暂时性降低,对后续治疗未造成影响。两组各有 1 例重度贫血需依赖输注血制品以改善症状。胃肠道反应多出现在用药后第 1 周内,可自行缓解或调整用药后可好转,有的患者需要给予止吐、保护胃黏膜、调节肠道菌群等治疗以缓解。贫血、乏力、头晕嗜睡用药后 1~2 天明显,但可自行缓解,皮疹口服抗过敏药物后缓解。可见以上不良反应除 1 例因感染死亡外,其余均在对症治疗好转。本研究中未发现静脉血栓的发生,可能与术前评估风险后服用低分子肝素或华法林有关。有研究表明,伊沙佐米治疗的不良反应少于其他药物^[15],这与本研究结果也有相似性。试验组患者 PFS 和 OS 均长于对照组,表明伊沙佐米联合地塞米松治疗老年 MM 较来那度胺联合地塞米松而言,可延长此类患者的生存时间。PFS 增加表明患者在相对长的时间内病情稳定无恶化,而 OS 增加则表明伊沙佐米联合地塞米松不仅能稳定病情,还有利于提高患者的整体生存质量。

综上所述,伊沙佐米联合地塞米松提高新诊断老年 MM 患者的总缓解率、稳定病情,有利于延长生存时间且不会增加不良反应发生率,安全性高。

表 1 两组患者基线资料比较[例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	ECOG 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	ISS 分期			骨髓瘤类型				
					I 期	II 期	III 期	IgG	IgA	IgD	轻链 λ 型	轻链 κ 型
试验组	30	15/15	71.59 \pm 9.31	1.87 \pm 0.47	14(46.67)	7(23.33)	9(30.00)	16(53.33)	7(23.33)	1(3.33)	5(16.67)	1(3.33)
对照组	30	17/13	73.23 \pm 12.12	2.35 \pm 0.42	17(56.67)	8(26.67)	5(16.67)	16(53.33)	7(23.33)	1(3.33)	5(16.67)	1(3.33)
χ^2/t 值		0.268	0.604	0.256		1.500						
P 值		0.605	0.265	0.613		0.472						

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	贫血	肺部感染	皮疹	胃肠道反应	乏力	血小板减少	中性粒细胞减少	头晕嗜睡
试验组	30	6(20.00)	1(3.33)	3(10.00)	2(6.67)	3(10.00)	8(26.67)	9(30.00)	2(6.67)
对照组	30	5(16.67)	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	5(16.67)	7(23.33)	7(23.33)	3(10.00)
χ^2 值		0.111	<0.001	0.218	<0.001	0.577	0.089	0.341	0.218
P 值		0.739	0.999	0.640	0.999	0.448	0.766	0.559	0.640



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.019

· 病例报告 ·

II 型 Abernethy 畸形一例

包永梅 陈艳敏 张鹤鸣 李治

[关键词] Abernethy 畸形; 门静脉高压; 脾功能亢进症

[中图分类号] R249

[文献标识码] B

患者,男,20岁,因“呕血2日”于2019年1月30日至昭通市第一人民医院就诊,血液常规示WBC计数 $1.83 \times 10^9/L$,PLT计数 $57 \times 10^9/L$,Hb 52 g/L,肝功能大致正常,B超检查提示:门静脉血流呈逆肝性,胃底静脉、脾静脉迂曲扩张(考虑门静脉高压)、脾重度肿大。患者无牙龈出血、鼻出血、皮肤青紫,后转至上级医院(昆明市儿童医院),WBC计数、PLT计数及Hb均无明显波动,腹部CT检查提示:肝硬化,肝内胆管轻度扩张,门脉高压,食管-胃底静脉曲张,侧支循环开放,脾脏肿大,腹腔积液。2023年4月于昭通市鲁甸县人民医院行腹部B超检查提示:肝实质增粗欠均;重度脾脏肿大,脾静脉内径增宽。多次就诊均诊断为肝硬化、门静脉高压、胃底静脉曲张、脾功能亢进等,经抑酸、护胃、保肝、降门脉压等治疗后症状缓解出院。4年来患者一般情况尚可,未再呕血,无黑便、腹胀等。2023年4月19日患者因定期复查,收住云南省第一人民医院消化内科。患者及家属否认慢性肝病及肝炎病史。体格检查:身高150 cm,体重48 kg,体态似儿童,无认知障碍、行为改变,智力正常,肝病面容,可见肝掌及蜘蛛痣,未见瘀斑及出血点,轻度贫血貌,腹膨隆,腹壁柔软,未见腹壁静脉曲张,右上腹及剑突下

轻压痛,未触及肝脏,可触及脾脏,甲乙线10 cm、甲丙线20 cm、丁戊线3 cm,边界清,质地韧,肝区轻度叩击痛,移动性浊音阴性。无手部震颤、肌肉僵硬、肌张力增高等。血液常规:WBC计数 $1.87 \times 10^9/L$,PLT计数 $43 \times 10^9/L$,Hb 110 g/L;肝功能:AST 19 U/L,ALT 16.4 U/L、碱性磷酸酶(ALP) 128 U/L、胆碱酯酶 5 039 U/L、血清总胆汁酸 22.4 $\mu\text{mol/L}$ 、总胆红素 15.5 $\mu\text{mol/L}$ 、前白蛋白 101 mg/L;甲胎蛋白 1.96 ng/ml;凝血功能:活化部分凝血活酶时间 42.6 s、凝血酶原时间 17.5 s、国际标准化比值 1.41、纤维蛋白原 1.64 g/L、D-二聚体 0.27 $\mu\text{g/ml}$ 、抗凝血酶 73%、凝血酶原时间活动度 60%。肾功能、抗核抗体谱、血脂、铜蓝蛋白、 α_1 胰蛋白酶、血氨、尿常规、乙型肝炎病毒检测 5 项、粪便常规均未见明显异常。Child-pugh 评分 A 级。胃镜检查结果显示食管静脉曲张(图1)。CT血管造影(CTA)检查结果:1.肝硬化,肝内胆管扩张,脾脏明显增大;2.门静脉主干管腔纤细,脾静脉迂曲扩张;门脉高压并侧支循环(膈静脉、纵隔多发静脉迂曲扩张,脾-肾分流形成,食管-胃底静脉曲张),见图2。考虑诊断:II型Abernethy畸形,肝硬化,门静脉高压,肝内胆管扩张,食管-胃底静脉曲张。予抑酸、护胃、保肝、利尿、降门脉压等对症支持治疗,患者及家属拒绝行血管分流阻断术等治疗,于4月26日要求自动出院。2024年6月随访,患者诉1年来再发呕血1次,于当地医院治疗后症状好转。

作者单位:650032 昆明,云南中医药大学第一临床医学院(包永梅);云南省第一人民医院消化科(陈艳敏、张鹤鸣),放射科(李治)

通讯作者:陈艳敏,E-mail:kmchenyanmin@163.com

参 考 文 献

- [1] 秦福丽,郭志强,同春艳,等.球蛋白及血清蛋白电泳在多次性骨髓瘤早期诊断中的应用探索[J]. 临床内科杂志,2023,40(11):778-779.
- [2] 魏冰,李月红,张晓娇,等.伊沙佐米联合地塞米松沙利度胺治疗难治性多次性骨髓瘤的临床研究[J]. 河北医学,2022,28(2):336-341.
- [3] 王晓月,王棕,鲁慧,等.意义未明的单克隆丙种球蛋白血症合并POEMS综合征一例[J]. 临床内科杂志,2024,41(2):131-132.
- [4] 王亚茹,马艳萍.伊沙佐米治疗复发难治性多次性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析[J]. 临床血液学杂志,2021,34(9):655-658.
- [5] Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX [J]. Haematologica, 2018, 103(12):2088-2096.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多次性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志,2022,61(5):480-487.
- [7] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3412-3420.
- [8] 尹玲玲,沈洋灵,闵凤玲,等.雷妥尤单抗为基础的方案治疗伴肾功能损害的多发性骨髓瘤患者的疗效与安全性[J]. 中国实验血液学杂志,2023,31(1):141-147.
- [9] 沈子悦,陈建斌.多发性骨髓瘤免疫微环境及免疫治疗概述[J]. 中国医药,2024,19(10):1581-1585.
- [10] 杨扬,夏忠军,张文皓,等.伊沙佐米、来那度胺、地塞米松治疗复发/难治多次性骨髓瘤的疗效与安全性分析:一项国内多中心真实世界研究[J]. 中华血液学杂志,2021,42(8):628-634.
- [11] Stege C, Nasserinejad K, Van Der Spek E, et al. Ixazomib, daratumumab, and Low-Dose dexamethasone in frail patients with newly diagnosed multiple myeloma: the hovan 143 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25):2758-2767.
- [12] Chauhan D, Tian Z, Zhou B, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(16):5311-5321.
- [13] Brinthen S, Pour L, Benjamin R, et al. Progression-free survival (PFS) benefit demonstrated and quality of life (QoL) maintained across age and frailty subgroups with the oral proteasome inhibitor (PI) ixazomib vs placebo as post-induction maintenance therapy in non-transplant newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (Pts): Analysis of the TOURMALINE-MM4 phase 3 trial [J]. Blood, 2020, 136(1):30-31.
- [14] 贺艳娟,张凯旋,邹浪,等.伊沙佐米治疗多次性骨髓瘤的临床研究[J]. 中南大学学报(医学版),2020,45(3):322-327.
- [15] 许晓东,曹俊杰,庄贤棚,等.伊沙佐米治疗难治复发多次性骨髓瘤临床疗效及相关毒副反应研究[J]. 临床血液学杂志,2020,33(3):205-207.

(收稿日期:2024-10-12)

(本文编辑:李丹青)