

# 达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的效果及短期预后观察<sup>△</sup>

王科<sup>1\*</sup>, 苏梅芳<sup>1#</sup>, 王萌<sup>1</sup>, 黄知平<sup>2</sup> (1. 黄冈市中心医院血液内科, 湖北黄冈 438000; 2. 荆州市中心医院肿瘤科, 湖北荆州 434000)

中图分类号 R979.1; R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0169-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.009



**摘要** 目的:探讨达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的效果及短期预后。方法:选取2020年1月至2022年1月黄冈市中心医院收治的多发性骨髓瘤患者82例,按照随机数字表法分为观察组41例(达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案)和对照组41例(来那度胺+地塞米松方案)。观察两组患者的疗效、骨髓抑制程度、周围神经病变分级情况、不良反应发生情况以及短期预后。结果:观察组患者严格完全缓解率为21.95%(9/41),高于对照组的4.88%(2/41),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组中骨髓抑制程度Ⅱ度患者占比为7.32%(3/41),低于对照组的26.83%(11/41),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组中周围神经病变Ⅱ级患者占比、Ⅰ—Ⅳ级患者占比分别为4.87%(2/41)、24.39%(10/41),低于对照组患者的26.83%(11/41)、48.78%(20/41),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者的M蛋白含量、异常浆细胞、 $\beta_2$ 微球蛋白和血钙水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤患者,能够提高临床疗效,降低骨髓抑制程度,改善周围神经病变情况以及改善短期预后。

**关键词** 达雷妥尤单抗; 来那度胺; 地塞米松; 多发性骨髓瘤

## Efficacy of Daratumumab Combined with Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of Elderly Refractory Multiple Myeloma and Its Short-Term Prognosis Observation<sup>△</sup>

WANG Ke<sup>1</sup>, SU Meifang<sup>1</sup>, WANG Meng<sup>1</sup>, HUANG Zhiping<sup>2</sup> (1. Dept. of Hematopathology, Huanggang Central Hospital, Hubei Huanggang 438000, China; 2. Dept. of Oncology, Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of daratumumab combined with lenalidomide and dexamethasone in the treatment of elderly refractory multiple myeloma and its short-term prognosis. **METHODS:** A total of 82 patients with multiple myeloma admitted to Huanggang Central Hospital from Jan. 2020 to Jan. 2022 were selected as research objects, those patients were divided into 41 cases in the observation group (treated with daratumumab combined with lenalidomide + dexamethasone) and 41 cases in the control group (treated with lenalidomide + dexamethasone). The efficacy, degrees of myelosuppression, grades of peripheral neuropathy, incidences of adverse drug reactions and short-term prognosis of both groups were observed. **RESULTS:** The strict complete remission rate of the observation group was 21.95% (9/41), which was higher than 4.88% (2/41) of the control group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the proportion of degree II of myelosuppression was 7.32% (3/41) in the observation group, lower than 26.83% (11/41) in the control group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the percentage of grade II and grade I-IV of peripheral neuropathy were respectively 4.87% (2/41) and 24.39% (10/41) in the observation group, lower than 26.83% (11/41) and 48.78% (20/41) in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in total incidences of adverse drug reactions between two groups ( $P>0.05$ ). The M protein content, abnormal plasma cell,  $\beta_2$ -microglobulin and blood calcium value of the observation

<sup>△</sup> 基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(No. WJ2019M081)

\* 主治医师。研究方向:多发性骨髓瘤。E-mail:w998608@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:贫血、血小板减少症。E-mail:sumeifang63@126.com

group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: The therapeutic regimen of daratumumab combined with lenalidomide and dexamethasone in the treatment of elderly refractory multiple myeloma can promote the clinical efficacy, reduce the degree of myelosuppression, improve myelosuppression and short-term prognosis.

**KEYWORDS** Daratumumab; Lenalidomide; Dexamethasone; Multiple myeloma

骨髓瘤主要是由浆细胞过度增生导致的损害,主要发生于中年男性,可能与电离辐射、有害物质对骨髓的刺激等有关<sup>[1]</sup>。慢性感染也可能导致骨髓瘤<sup>[2]</sup>。骨髓瘤对骨质造成破坏,患者早期的症状以腰痛为主,晚期可能出现全身性疼痛,甚至发生病理性骨折<sup>[3-5]</sup>。达雷妥尤单抗是一种单克隆抗体,可以通过多种免疫相关机制诱导人体内的恶性肿瘤细胞死亡,常用于治疗多发性骨髓瘤<sup>[6]</sup>。来那度胺属于第2代免疫调节剂,用于治疗各种恶性血液病和实体瘤。本研究主要探讨了达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的效果及短期预后情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2020年1月至2022年1月黄冈市中心医院(以下简称“我院”)收治的老年难治性多发性骨髓瘤患者82例作为研究对象。纳入标准:符合多发性骨髓瘤诊断标准<sup>[7]</sup>;无心、肝、肾、消化道和神经系统等疾病及代谢异常等病史;年龄 $>65$ 岁;“难治性”的标准为对挽救性治疗无反应,或在接受末次治疗有效后60 d内疾病又进展者<sup>[8]</sup>。排除标准:于其他医院接受过化疗者;预计生存期 $<3$ 个月者。按照随机数字表法,将患者分为观察组41例和对照组41例。两组患者的常规资料具有可比性,见表1。本研究通过我院医学伦理委员会审批通过(伦理批号:20-0106),患者及家属均已签订知情同意书。

表1 两组患者常规资料比较

组别	年龄/ ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别/例		病程/ ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	国际分期系统/例		
		男性	女性		I期	II期	III期
观察组( $n=41$ )	64.61 $\pm$ 6.33	31	10	2.22 $\pm$ 0.39	12	13	16
对照组( $n=41$ )	64.09 $\pm$ 5.92	30	11	2.31 $\pm$ 0.17	13	14	14
$\chi^2$	0.384	0.064		1.355	0.210		
$P$	0.702	0.800		0.179	0.900		

### 1.2 方法

(1)对照组患者使用来那度胺+地塞米松方案治疗:以28 d为1个周期,第1—21日口服来那度胺胶囊(规格:25 mg)25 mg,1日1次;第1、8、15和22日静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液(规格:1 mL:5 mg)40 mg,1日1次,诱导治疗8个周期。(2)观察组患者使用达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松方案治疗:以21 d为1个周期,患者于第1、4、8和11日静脉注射达雷妥尤单抗注射液(规格:100 mg/5 mL)8 mg/kg;第1—14日口服来那度胺胶囊(规格同上)25 mg,1日1次;第1、2、4、5、8、9、11和12日静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液(规格同上)20 mg,1日1次,诱导治疗8个周期。在治疗结束后3个

月时进行随访。

### 1.3 观察指标

(1)骨髓抑制程度。分度标准:判定骨髓抑制程度,在 $3.0 \times 10^9/L \leq$ 外周血白细胞计数 $\leq 3.9 \times 10^9/L$ 为I度骨髓抑制; $2.0 \times 10^9/L \leq$ 外周血白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9/L$ 为II度骨髓抑制; $1.0 \times 10^9/L \leq$ 外周血白细胞计数 $< 2.0 \times 10^9/L$ 为III度骨髓抑制;外周血白细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 为IV度骨髓抑制<sup>[9]</sup>。(2)周围神经毒性。按照美国国立癌症研究所的毒性分级标准<sup>[10]</sup>进行评价,I度:深反射消失;II度:客观感觉丧失;III度:感觉丧失;IV度:持续感觉丧失。(3)不良反应发生情况,包括恶心呕吐、腹泻和感染<sup>[11]</sup>。(4)短期预后:检测M蛋白含量、异常浆细胞、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)和血钙水平<sup>[12]</sup>。

### 1.4 疗效评定标准

治疗结束后3个月时对临床疗效进行评估。严格完全缓解(sCR):在满足血清肌酐标准的基础上,血清游离轻链(sFLC)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M蛋白免疫固定电泳阳性,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):不符合sCR、CR、VGPR、PR和PD标准;疾病进展(PD):血清M蛋白增加 $25\%$ <sup>[13]</sup>。总有效率=(sCR病例数+CR病例数+VGPR病例数+PR病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

选用SPSS 23.0软件进行数据处理,计数资料如临床疗效等采用率(%)表示,组间比较选用 $\chi^2$ 检验;计量资料如M蛋白含量、异常浆细胞、 $\beta_2$ -MG和血钙水平等采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的sCR率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 两组患者骨髓抑制程度比较

治疗后,观察组中骨髓抑制程度II度患者占比为7.32%,低于对照组的26.83%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.3 两组患者周围神经病变分级情况比较

治疗后,观察组中周围神经病变II级患者占比、I—IV级患者占比分别为4.87%、24.39%,低于对照组的26.83%、48.78%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	sCR	CR	VGPR	PR	SD	PD	总有效
观察组(n=41)	9(21.95)	12(29.27)	15(36.59)	3(7.32)	1(2.44)	1(2.44)	39(95.12)
对照组(n=41)	2(4.88)	11(26.83)	9(21.95)	12(29.27)	5(12.20)	2(4.88)	34(82.93)
$\chi^2$	5.145	0.060	2.121	6.609	2.877	0.346	3.120
P	0.023	0.806	0.145	0.010	0.090	0.556	0.077

表 3 两组患者骨髓抑制程度比较[例(%)]

组别	I度	II度	III度	IV度	I—IV度
观察组(n=41)	12(29.27)	3(7.32)	2(4.88)	0(0)	17(41.46)
对照组(n=41)	8(19.51)	11(26.83)	5(12.20)	1(2.44)	25(60.98)
$\chi^2$	1.058	5.513	1.406	1.012	3.124
P	0.304	0.019	0.236	0.314	0.077

表 4 两组患者周围神经病变分级情况比较[例(%)]

组别	I级	II级	III级	IV级	I—IV级
观察组(n=41)	7(17.07)	2(4.87)	1(2.44)	0(0.00)	10(24.39)
对照组(n=41)	5(12.20)	11(26.83)	3(7.32)	1(2.44)	20(48.78)
$\chi^2$	0.391	7.405	1.051	1.012	5.256
P	0.532	0.007	0.305	0.314	0.022

## 2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗后,观察组与对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表 5 两组不良反应情况比较[n(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	感染	血栓	合计
观察组(n=41)	4(9.76)	2(4.87)	1(2.44)	1(2.44)	8(19.51)
对照组(n=41)	5(12.20)	2(4.87)	0(0.00)	2(4.87)	9(21.95)
$\chi^2$	0.125	—	1.012	0.346	0.074
P	0.724	—	0.314	0.556	0.785

注:“—”表示无数据。

## 2.5 两组患者预后情况比较

治疗后,观察组患者M蛋白含量、异常浆细胞、 $\beta_2$ -MG和血钙水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表6。

## 3 讨论

达雷妥尤单抗是一种CD38单克隆抗体药物,其可特异性结合肿瘤细胞表达的CD38抗原,介导体内细胞毒性发挥抗肿瘤作用,已经被证实可用于治疗血液肿瘤<sup>[14-15]</sup>。达雷妥尤单

表 6 两组患者预后指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	M蛋白含量/(g/L)		异常浆细胞/%		$\beta_2$ -MG/(mg/L)		血钙/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=41)	24.07 $\pm$ 7.21	21.02 $\pm$ 1.56*	23.48 $\pm$ 8.43	12.47 $\pm$ 3.48*	5.56 $\pm$ 1.34	3.34 $\pm$ 0.47*	2.20 $\pm$ 1.54	1.56 $\pm$ 0.22*
对照组(n=41)	24.14 $\pm$ 7.34	23.34 $\pm$ 2.48*	23.84 $\pm$ 8.59	22.45 $\pm$ 6.43*	5.37 $\pm$ 1.22	4.33 $\pm$ 1.87*	2.22 $\pm$ 1.46	2.04 $\pm$ 1.22*
t	0.044	5.070	0.192	8.740	0.671	3.288	0.060	2.479
P	0.965	0.000	0.849	0.000	0.504	0.002	0.952	0.015

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

抗通过在细胞分子水平上与恶性肿瘤细胞发生免疫结合作用促进恶性肿瘤细胞的特异性凋亡,不会对周围的正常细胞造成伤害<sup>[16]</sup>。虽然达雷妥尤单抗是较为有效的靶向单抗治疗恶性肿瘤的药物,但是在治疗过程中也需要与免疫调节剂联合应用,以增强疗效<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的疗效确切,观察组患者的sCR率高于对照组,与赵莹等<sup>[18]</sup>的研究结果一致。考虑原因为达雷妥尤单抗属于人源化的单克隆抗体,可以直接与患者骨髓瘤细胞表面CD38结合,从而使疾病快速缓解。同时,来那度胺能够调节免疫功能,激活免疫效应细胞,促进多种抗肿瘤细胞因子的合成,与达雷妥尤单抗合用可增强临床疗效。本研究结果显示,治疗后观察组中骨髓抑制程度II度患者占比低于对照组,提示观察组方案能够降低老年难治性多发性骨髓瘤患者的骨髓抑制程度。考虑原因为达雷妥尤单抗具有可控的安全性,且耐受性良好,其抗肿瘤作用是通过特异性结合肿瘤细胞内CD38发挥作用,对骨髓细胞的损伤较小<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,治疗后观察组中周围神经病变II级患者

占比、I—IV级患者占比均低于对照组,提示达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案能够改善患者周围神经病变情况。考虑原因为来那度胺作为免疫调节剂,可通过激活Caspase酶促进肿瘤细胞凋亡,与地塞米松合用时会增强这一作用,达到更佳的抗肿瘤效果,但同时抗血管、红细胞生成的作用增强,导致神经纤维缺血低氧,造成周围神经病变,联合达雷妥尤单抗使用则可减少来那度胺药物剂量,降低其负面影响,减轻周围神经损伤<sup>[20]</sup>。

综上所述,达雷妥尤单抗联合来那度胺+地塞米松方案能够提高老年难治性多发性骨髓瘤患者的临床疗效,降低骨髓抑制程度,改善周围神经病变情况,以及改善短期预后。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
- [2] 王得印,郝云良,肖萌,等. 多发性骨髓瘤流行病学及病因分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(4): 277-280.
- [3] 尹钰焯,刘伟,杨慧,等. 多发性骨髓瘤患者症状群管理研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(1): 98-103.

- [4] 路瑾. 骨髓瘤诊治更上层楼——寄语多发性骨髓瘤诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 460-462.
- [5] 罗子怡, 周芙玲. 2019年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 71-72.
- [6] 李转丽, 石亚军, 白海. 达雷妥尤单抗在血液系统疾病治疗中的应用及其耐药机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(1): 192-196.
- [7] 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.
- [8] 陈文明, 林泽宇. 复发难治多发性骨髓瘤的诊断与治疗困惑[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(30): 2311-2314.
- [9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 29.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [11] 赵艾琳, 唐文娇, 李燕, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(41): 3304-3311.
- [12] 罗曼, 胡莉文, 古学奎, 等. 来那度胺长期维持治疗对多发性骨髓瘤患者的临床疗效和预后评估[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 540-546.
- [13] 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.
- [14] 常英军, 陈苏宁. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》微小残留病疗效标准部分解读[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 332-334.
- [15] 徐双, 刘扬, 温磊, 等. Hydrashift 2/4 daratumumab 检测消除达雷妥尤单抗对血清免疫固定电泳干扰的应用[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 840-845.
- [16] 刘扬, 黄湘华, 段文冰, 等. 达雷妥尤单抗治疗原发系统性轻链型淀粉样变: 多中心回顾性分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 987-992.
- [17] 胡晓婧, 范志平, 李章坤, 等. 达雷妥尤单抗治疗异基因造血干细胞移植后复发 CD38 阳性急性白血病 2 例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(5): 307-309.
- [18] 赵莹, 王丽, 杨便红. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤不良反应分析与护理[J]. 中国病案, 2021, 22(9): 104-107.
- [19] 高飞丹. 达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 643-646.
- [20] 王文秀, 毕静怡, 温磊, 等. 来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤单中心 100 例连续病例的回顾性分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 531-536.

(收稿日期:2023-06-05 修回日期:2023-11-13)

(上接第 168 页)

- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 331-333.
- [8] FENG W, CHEN H, LU Y, et al. Comparing the efficacy and safety of atomization of traditional Chinese medicine Kai Hou Jian and budesonide suspension in adult acute laryngitis: a randomized control trial[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(18): 1019.
- [9] 李新平. 布地奈德混悬液雾化吸入治疗急性咽喉炎临床效果及安全性分析[J]. 中国医学文摘·耳鼻咽喉科学, 2022, 37(2): 30-32, 50.
- [10] BO Z M, TAN W K, CHONG C S C, et al. Respiratory microorganisms in acute pharyngitis patients: identification, antibiotic prescription patterns and appropriateness, and antibiotic resistance in private primary care, central Malaysia[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277802.
- [11] 严景辉, 韦文, 王豪. 咽喉炎患者局部病原菌分布特点与耐药性分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2018, 26(6): 444-447.
- [12] 李绍英, 刘钢. A 组乙型溶血性链球菌咽炎的诊治[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22): 1751-1752.
- [13] 胡晓莉. 急性咽喉炎的发病特征及中西医结合护理对策[J]. 中药与临床, 2013, 4(4): 37-38.
- [14] 孙佳宁, 连希希, 孙伶俐, 等. 百合主要成分及药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(7): 45-50.
- [15] 刘英男, 牛凤菊, 辛义周, 等. 荆芥的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(11): 1397-1402.
- [16] 季静华, 黄洁, 徐浩, 等. 解散汤治疗急性咽喉炎风热证临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(1): 55-57.
- [17] 彭里. 金嗓利咽胶囊联合蓝芩口服液治疗慢性咽喉炎的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(20): 3011-3014.
- [18] 崔英海, 李明飞, 李丁蕾, 等. 玄冬清爽颗粒加针刺利咽穴治疗阴虚肺燥型慢性咽喉炎疗效及对 VCAM-1、IL-2、TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3702-3705.
- [19] 周本益. 急性咽喉炎患者采用复方芩兰口服液治疗的临床效果分析[J]. 北方药学, 2022, 19(11): 123-126.

(收稿日期:2023-06-05 修回日期:2023-11-17)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》官方网站

网址: <http://yypf-china.com>