

多发性骨髓瘤并发淀粉样变患者化疗后骨髓移植与生存质量关系*

刘 兵¹, 魏连民¹, 刘春宁¹, 王海龙^{2**}

(1. 东营市人民医院, 山东 东营 257000; 2. 连云港市第二附属医院, 江苏 连云港 222000)

[摘要] 目的: 探讨多发性骨髓瘤(MM)并发淀粉样变化疗后骨髓抑制的情况及与患者生存质量的相关性。方法: 筛选 MM 并发淀粉样变患者化疗患者 78 例, 其中 42 例化疗后出现重度骨髓抑制患者为骨髓抑制组, 36 例化疗后未出现骨髓抑制患者为无骨髓抑制组, 两组患者均采用 M2 联合化疗方案, 化疗 5 周后测定两组患者外周血白细胞(WBC)、嗜中性粒细胞百分比(NEU%)、红血细胞(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)及血小板计数(PLT), 同时应用流式细胞仪测定化疗后患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 B 淋巴细胞的数量分布; 化疗 2 周时进行疲劳评分与扩展残疾功能状况量表(EDSS)评分。结果: 化疗 5 周后, 骨髓抑制组患者的 WBC、NEU、RBC、HGB 和 PLT 计数较无骨髓抑制组及化疗前均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 化疗后 5 周后骨髓抑制组患者 T 淋巴细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞较无骨髓抑制组及化疗前显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 骨髓抑制组的 EDSS 量表得分较无骨髓抑制组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); MM 并发淀粉样变患者化疗后发生骨髓抑制和患者 EDSS 表存在线性正相关关系。结论: MM 并发淀粉样变化疗后会发生骨髓抑制和降低患者的生存质量。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 淀粉样变性; 抗肿瘤联合化疗方案; 骨髓抑制; 生存质量; 相关性

[中图分类号] R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)04-0480-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.04.020

The Correlation of Chemotherapy-Induced Myelosuppression with Survival Life of M2 Chemotherapy-Treated Patients with Multiple Myeloma Complicated with Amyloidosis

LIU Bing¹, WEI Lianmin¹, LIU Chunning¹, WANG Hailong²

(1. People's Hospital of Dongying City, Dongying 257000, Shandong, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222000, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between myelosuppression and survival quality in patients with multiple myeloma complicated with amyloidosis (MMCA). **Methods:** Seventy-eight patients with MMCA were screened for chemotherapy. After chemotherapy, 42 MMCA patients who developed severe myelosuppression were grouped into myelosuppression group, and 36 MMCA patients without myelosuppression were grouped into control group. Both groups were given M2 combined chemotherapy regimen. Peripheral blood leukocytes (WBC), neutrophil percentage (NEU%), hemoglobin concentration (HGB) and platelet count (PLT) were measured 5 weeks after chemotherapy. The amounts of blood T lymphocytes, NK cells and B cells were determined by flow cytometry. Fatigue score and extended disability functional status scale (EDSS) score were evaluated at 2 weeks of chemothera-

*[基金项目] 江苏省卫生计生委医学科研课题(H10613)

** 通信作者 E-mail: banyuesong@126.com

网络出版时间: 2019-04-26 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190425.2120.020.html>

py. **Results:** The amounts of WBC, NEU, RBC, HGB and PLT were significantly lower in myelosuppression group than those in control group ($P < 0.05$). The amounts of T lymphocytes, NK cells and B cells and EDSS scale scores were remarkably lower in myelosuppression group than those in control group ($P < 0.05$). Chemotherapy-mediated myelosuppression and fatigue score exhibited linearly positive correlation with extended disability function. **Conclusion:** Previous chemotherapy-mediated myelosuppression enhanced fatigue score of MMAC patients who were given M2 combined chemotherapy, thus impairing their survival quality.

[**Key words**] multiple myeloma; amyloidosis; myelosuppression; M2 combined chemotherapy regimen; blood parameters; survival quality; correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞的恶性肿瘤,骨髓瘤细胞在骨髓内克隆性增殖引起溶骨性骨骼破坏,骨髓瘤细胞分泌单株免疫球蛋白、而使正常的多株免疫球蛋白合成受抑制,因此MM患者常伴有贫血、肾功能衰竭和骨髓瘤细胞髓外浸润所致的各种损害,还发现MM并发淀粉样变的发病率逐年升高^[1]。化疗是MM最有效的治疗手段^[2]。化疗会损伤患者的免疫机能^[3-5],容易诱发术后并发症,尤其以骨髓抑制最常见,且多数的患者没有因肿瘤本身而死亡,却因为化疗诱发的骨髓抑制而死亡,因此有效地控制骨髓抑制是保证患者治疗效果的重要环节^[6-8]。本研究探讨MM患者并发淀粉样变化疗后骨髓抑制情况及与生存质量的关联。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

2015年11月~2017年10月就诊的MM并发淀粉样变患者化疗患者78例,其中42例化疗后出现重度骨髓抑制患者为骨髓抑制组,36例化疗后未出现骨髓抑制患者为无骨髓抑制组。骨髓抑制组男18例、女18例,平均(43.55±10.09)岁,病程(33.85±12.72)月;无骨髓抑制组男20例、女22例,平均(46.62±11.57)岁,病程(30.51±13.69)月。入选标准:确诊为MM并发淀粉样变,化疗前肝肾功能正常。排除脾功能亢进者,造血功能障碍者,严重心、脑血管疾病者,骨髓转移或多处骨转移患者。本研究获得医院医学伦理委员会批准,受试者签署知情同意书。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 化疗方法

联合化疗M2方案:静脉注射环磷酰胺10 mg/

kg,每天1次;静脉注射卡莫司汀0.5 mg/kg 每天1次;疗程第1天~第4天口服马法兰0.25 mg/kg;静脉注射长春新碱0.03 mg/kg,每天1次;疗程第1天~第7天口服强的松1 mg/kg,疗程第8天~第14天口服0.5 mg/kg;5周为1疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 部分外血学指标 检测两组患者化疗前和化疗5周后的外周血白细胞(white blood cell, WBC)、嗜中性粒细胞百分比(neutrophil granulocyte %, NEU%)、红血细胞(red blood cells, RBC)、血红蛋白浓度(hemoglobin concentration, HGB)及血小板计数(blood platelet, PLT),观察各种血细胞总数的改变情况。

1.3.2 T细胞、NK细胞及B细胞 应用流式细胞仪测定两组患者化疗前和化疗5周后的外周血T淋巴细胞亚群、NK细胞及B淋巴细胞的数量分布。

1.3.3 疲劳评分与扩展残疾功能状况量表(expanded disability status scale, EDSS)评分 化疗后2周进行EDSS评分,该评分以中枢神经系统8个功能系统的评价为基础,低级别的得分侧重于评价面部或手指的麻木、视力障碍,高级别的得分则侧重评价行走困难等运动系统功能障碍,该量表可用于评价多发性骨髓并发淀粉样变患者化疗前后的生存质量情况^[9]。

1.4 统计学处理

选择SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;计数资料用%表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WBC、NEU、RBC、HGB及PLT计数

两组患者化疗前WBC、NEU、RBC、HGB和

PLT 计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);化疗 5 周后骨髓抑制组患者 WBC、NEU、RBC、HGB 及 PLT 计数均较无骨髓抑制组及化疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 化疗前后两组 MM 患者外周血指标比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 WBC, NEU, HGB and PLT in peripheral blood

指标	化疗前		化疗后	
	无骨髓抑制组($n=36$)	骨髓抑制组($n=42$)	无骨髓抑制组($n=36$)	骨髓抑制组($n=36$)
WBC($\times 10^9/L$)	5.92 \pm 0.45	5.30 \pm 0.47 ⁽¹⁾	4.51 \pm 0.59 ⁽¹⁾	3.66 \pm 0.47
NEU($\times 10^9/L$)	3.20 \pm 0.28	3.29 \pm 0.21 ⁽¹⁾	2.52 \pm 0.38 ⁽¹⁾	1.78 \pm 0.25
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.12 \pm 0.16	4.21 \pm 0.22 ⁽¹⁾	3.75 \pm 0.18 ⁽¹⁾	1.56 \pm 0.59
HGB(g/L)	119.03 \pm 8.23	115.14 \pm 5.55 ⁽¹⁾	107.70 \pm 6.00 ⁽¹⁾	90.18 \pm 9.12
PLT($\times 10^9/L$)	185.11 \pm 11.53	181.25 \pm 10.55 ⁽¹⁾	178.46 \pm 15.86 ⁽¹⁾	160.01 \pm 11.851

⁽¹⁾与化疗后骨髓抑制组比较, $P<0.05$

2.2 T 淋巴细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞
两组患者化疗前的 T 淋巴细胞总数、NK 细胞和 B 淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗 5 周后骨髓抑制组患者的 T 淋巴细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞较无骨髓抑制组及化疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 化疗前后两组 MM 患者 T 淋巴细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞变化的情况比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 The amounts of T cells, NK cells and B cells in peripheral blood

指标	化疗前		化疗后	
	无骨髓抑制组($n=36$)	骨髓抑制组($n=42$)	无骨髓抑制组($n=36$)	骨髓抑制组($n=36$)
T 淋巴细胞总数($\times 10^9/L$)	82.22 \pm 6.28	83.29 \pm 7.16 ⁽¹⁾	74.81 \pm 5.85 ⁽¹⁾	66.52 \pm 6.55
NK 细胞($\times 10^9/L$)	25.26 \pm 2.25	24.52 \pm 1.98 ⁽¹⁾	18.55 \pm 2.07 ⁽¹⁾	16.01 \pm 1.12
B 淋巴细胞($\times 10^9/L$)	18.00 \pm 2.12	18.77 \pm 1.51 ⁽¹⁾	14.85 \pm 3.76 ⁽¹⁾	8.21 \pm 1.52

⁽¹⁾与化疗后骨髓抑制组比较, $P<0.05$

2.3 EDSS 量表评分
MM 患者无骨髓抑制组患者 EDSS 量表评分为(88.520 \pm 15.227)分,骨髓抑制组患者为(66.251 \pm 10.002)分,两组患者的 EDSS 量表得分比较,骨髓抑制组较无骨髓抑制组的评分显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 化疗后骨髓抑制与 EDSS 量表评分的相关性
MM 并发淀粉样变患者化疗后发生骨髓抑制和患者疲劳评分与 EDSS 量表存在线性正相关,其中 T 淋巴细胞总数、NK 细胞、B 淋巴细胞是与骨髓抑制和患者 EDSS 量表关系最密切的指标,这说明免疫水平可作为评估和预测患者化疗后骨髓抑制和 EDSS 量表的重要指标,见表 3。

表 3 MM 患者化疗后骨髓抑制与 EDSS 的相关性分析($n=42$)

Tab.3 Correlation analysis of myelosuppression with blood parameters after M2 combined chemotherapy

项目	r	P
WBC	$r=0.75$	0.006
NEU	$r=0.69$	0.002
RBC	$r=0.66$	0.009
HGB	$r=0.71$	0.005
PLT	$r=0.64$	0.003
T 淋巴细胞总数	$r=0.95$	0.007
NK 细胞	$r=0.90$	0.011
B 淋巴细胞	$r=0.96$	0.002

临床特征是白细胞、粒细胞、血小板和血红蛋白以及 T 淋巴细胞总数、NK 细胞、B 淋巴细胞均发生不同程度的下降,影响化疗耐受程度,甚至导致患者死亡。化疗过程比较复杂,其主要通过抑制恶性肿瘤细胞的增值达到杀灭癌细胞的治疗目的。但是,化疗过程不仅会对癌细胞造成一定的损伤,亦会攻击患者体内各器官的正常细胞,损害身体的机能,导致骨髓抑制的现象^[10]。正常情况下,人体内的

3 讨论

MM 是异常浆细胞增生导致单克隆免疫球蛋白异常聚集的 B 系恶性肿瘤,近年来,MM 的发病率在包括我国在内的许多国家都成上升趋势。目前针对恶性肿瘤最主要的治疗手段还是化疗,但是化疗会引起骨髓抑制等并发症。严重的骨髓抑制的

造血干细胞无时无刻不存在增值、成熟、释放与外血液细胞中的破坏、死亡、衰老处在一个正相关的关系中。由于化疗损伤了正常细胞的增值和释放,打破了这种正常的平衡状态,使得患者体内白细胞或者全血细胞等正常细胞群数量失衡^[11],即化疗药物对骨髓干细胞的分化和增殖以及成熟产生了很大抑制作用,造成骨髓干细胞以及骨髓基质细胞损伤,最终引起骨髓抑制^[12-14]。生存质量是肿瘤患者非常重要的预后和预计带瘤生存期限的影响因素^[15-17]。以患者主观感受为评判标准的生存质量在判断治疗所带来的风险和获益时将会提供非常广泛的判断标准。此外,生活质量对于患者能够接受以及时能够坚持接受化疗具有很重要的临床意义。临床进行治疗时,主持化疗的医生有必要提高患者生存质量,以增加患者战胜癌症的信心和决心,使肿瘤患者可以耐受化疗,使得化疗的治疗过程能够得以继续^[18-20]。

本试验结果发现,重度骨髓抑制组的受试者的外周血中的 WBC、NEU、RBC、HGB 以及 PLT 等血细胞的计数均有显著降低,其中尤其以 WBC 的降低最为明显。而且,此时患者的 T 淋巴细胞总数、NK 细胞和 B 淋巴细胞等主要免疫细胞的计数均有明显下降。这一试验结果表明,对化疗敏感的患者发生骨髓抑制之后,其以白细胞和免疫细胞为代表的免疫能力会显著受损。本研究的试验结果进一步证实,化疗 5 周之后骨髓抑制组的 EDSS 量表有显著降低,而且患者生活质量的这一变化与患者发生骨髓抑制诱发的以白细胞和免疫细胞为代表的免疫能力受损成正相关关系。这一试验结果说明,以自我感觉和生活能力为主的生活质量评分与患者的免疫能力密切相关,如果患者化疗后发生严重骨髓抑制,则会显著损害患者的生活质量。

本试验结果还发现,T 淋巴细胞总数、NK 细胞、B 淋巴细胞是与骨髓抑制和患者生存质量关系最密切的指标。这说明免疫水平可作为评估和预测患者化疗后骨髓抑制和生活质量的重要指标有研究发现,骨髓瘤患者 T 淋巴细胞平衡与 MM 的发生、发展及预后的相关性。故而,在 MM 患者免疫细胞相关免疫治疗中,建议临床不能单纯通过降低或升高一种细胞的比率来达到抑制 MM 发生、发展的作用,而是根据患者个体差异来调节并维持免疫平衡。

综上所述,MM 并发淀粉样变化疗后会发生骨髓抑制和患者生存质量下降,两者存在线性正相关

关系。故而,有必要寻找与化疗具有良好的同步增敏效果和协同增效效果的放化疗增敏剂,以有效提升肿瘤细胞对于化学治疗药物的敏感性,有利于化疗作用于不同细胞周期阶段的肿瘤细胞,从而降低化疗剂量和次数,减缓化疗药物的毒副作用。

4 参考文献

- [1] 克晓燕,王艳芳,杨玉花,等. 多发性骨髓瘤的过去、现在及未来[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(2): 231-239.
- [2] 郑晓蕾,胡瑞霞,李会霞. 化疗的不良反应[J]. 中外健康文摘, 2007, 4(11):1521-1522.
- [3] 陈柏海. 极高频电磁波对肿瘤化疗患者骨髓制及生存质量的影响 [D]. 广州中医药大学, 2012.
- [4] 李敬国,张明军,李娜. 两种生活质量评分对甲磺酸伊马替尼治疗胃肠间质瘤患者生活质量评价的可行性[J]. 山东医药, 2011, 51(13):33-34.
- [5] 张静. 麦粒灸对化疗后骨髓抑制及生活质量影响的临床研究[J]. 南京中医药大学, 2014.
- [6] 谢嵩,魏长生. 肿瘤化疗患者骨髓抑制发生情况调查与分析[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(13):1219-1221.
- [7] 姜广晨,王维利,李成,等. 肝癌患者生命质量的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(10):1233-1234.
- [8] 王艳滨,李会学,孔润莲,等. 恶性肿瘤患者生命质量的评价方法及其临床意义[J]. 现代预防医学, 2009, 36(2):387-389.
- [9] 张伶君,周红雨. 多发性硬化患者生活质量调查[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 11(1):25-27.
- [10] PAMPHILON D, NACHEVA E, NAVARRETE C, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor in volunteer unrelated hemopoietic stem cell donors[J]. Transfusion, 2008, 48:1495-1501.
- [11] 阮燕萍,夏庆民. 癌症化疗致发热性中性粒细胞减少的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3):278-281.
- [12] STECCO A, BUEMI F, IANNESSI A, et al. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 12(2):1-11.
- [13] MATIN A, SHARMA S, MATHUR P, et al. Myelosuppression-sparing treatment of central nervous system neurocardiosis in a multiple myeloma patient utilizing a tedizolid-based regimen: a case report[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(4):488-492.

(下转第 488 页)