

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.01.014

华蟾素联合沙利度胺/地塞米松方案治疗新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者的回顾性临床研究

张玮光^{1,2}, 丁海花³, 陈碧清¹, 孔祥图¹, 代兴斌¹, 徐祖琼¹,
杨箐^{1,2}, 刘细细^{1,2}, 黎陈铖^{1,2}, 胡中晓^{1,2}, 朱学军¹✉

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市秦淮区汉中路155号, 210029; 2. 南京中医药大学第一临床医学院; 3. 南京市浦口区中医院

[摘要] **目的** 观察华蟾素片联合沙利度胺/地塞米松(TD)方案治疗新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2015年6月1日至2019年7月31日江苏省中医院收治的50例新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者的临床资料, 根据治疗方案分为对照组(含硼替佐米/地塞米松方案)27例和观察组(华蟾素片联合TD方案)23例。两组患者均治疗2或3个疗程。主要结局指标为患者治疗后临床缓解情况(包括总缓解率、深度缓解率), 患者1年、2年总生存率, 不良反应。次要结局指标为治疗前后骨髓浆细胞比例, 血红蛋白、血清 β_2 -微球蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐、血尿素氮水平及骨痛积分、卡氏(KPS)评分。**结果** 治疗后观察组和对照组总缓解率分别为69.57%(16/23)及70.37%(19/27), 深度缓解率分别为56.52%(13/23)及55.56%(15/27), 两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组1年总生存率分别为90.9%和92.4%, 2年总生存率分别为81.8%和80.9%, 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中, 两组均未发生肾功能损伤。观察组周围神经损伤发生率为8.70%(2例), 低于对照组的48.15%(13例), 两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与治疗前比较, 两组患者治疗后骨髓浆细胞比例、 β_2 -微球蛋白水平、血肌酐水平、骨痛评分降低, 血红蛋白水平、KPS评分升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗后比较, 观察组治疗后骨痛评分低于对照组, KPS评分高于对照组($P<0.05$)。**结论** 华蟾素片联合TD方案与含硼替佐米/地塞米松方案治疗新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者疗效相当, 但华蟾素片联合TD方案在减轻患者疼痛、提高生活质量方面优于含硼替佐米/地塞米松方案, 且安全性更好。**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 痰瘀痹阻; 华蟾素; 沙利度胺; 硼替佐米; 临床缓解; 生存率; 不良反应

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是第二常见的血液系统恶性肿瘤, 全球每年约增加16万新诊断的多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者^[1], 目前一线方案多选用蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药治疗^[2-3]。沙利度胺/地塞米松(TD)方案价格低廉、药物耐受性较好, 是《中国多发性骨髓瘤诊治指南》2015^[4]、2017年^[5]两个版本的一线治疗方案之一, 但疗效低

于硼替佐米/地塞米松(VD)为主的一线方案^[6]。而VD为主的方案存在明显的神经毒性及血液学毒性, 致使部分患者中断治疗, 影响疗效^[7]。

华蟾素具有清热解毒、软坚散结的功效, 多项临床研究表明其具有较广泛的抗肿瘤作用^[8-9]。我们既往研究显示, 蟾毒灵(华蟾素片主要有效成分)及其衍生药物BF211均可显著抑制小鼠接种的骨髓瘤的生长^[10]。而MM临床以痰瘀痹阻型多见, 基于上述实验结果及华蟾素中药功效, 我们尝试了采用华蟾素片联合TD方案作为NDMM痰瘀痹阻型患者的初治方案。本研究回顾性分析接受华蟾素片联合TD方案治疗的NDMM痰瘀痹阻型患者病例,

基金项目:国家自然科学基金(81673771);江苏省中医药科技发展计划项目(ZT202106);江苏省研究生科研创新计划(KYCX23_2122);江苏高校中医学优势学科建设工程(035062005001)

✉ 通讯作者: zhuxuejun@njucm.edu.cn

并与含 VD 方案的对照组进行比较, 观察其治疗 NDMM 痰瘀痹阻型患者的疗效及安全性。本研究经南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)伦理委员会审批通过(伦理审批号 2016NL-073-02)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

MM 西医诊断标准参照国际骨髓瘤工作组(IMWG) 2014 年制定的诊断标准^[11], 克隆性骨髓浆细胞 $\geq 10\%$ 或活检证实骨或髓外浆细胞瘤, 并且至少符合下列 1 条: 1) 因浆细胞增殖引起的终末器官损害: ①高钙血症; ②肾功能不全; ③贫血; ④骨质破坏; 2) 任何一个或多个下列恶性肿瘤的生物标志: ①骨髓克隆性浆细胞比例 $\geq 60\%$; ②游离轻链比值 ≥ 100 或 < 0.01 ; ③MRI 证实大于 1 个部位的局灶性病变。分期标准分别采用 Durie-Salmon (D-S) 分期^[12](I 期、II 期、III 期) 和国际分期系统 (ISS)^[13](I 期、II 期、III 期)。

中医辨证标准参照《实用中医血液病学》^[14] 及《血液病专病中医临床诊治》^[15] 拟定辨证为痰瘀痹阻型: 1) 面色晦暗; 2) 腰肋疼痛; 3) 眩晕耳鸣; 4) 神疲乏力; 5) 咳痰; 6) 不思饮食; 7) 恶心呕吐; 8) 舌紫暗。具备 1) 2) 两项, 再加 3) 4) 5) 6) 7) 8) 中的任意三项即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准与中医辨证标准的 MM 的新诊断患者; 2) 年龄 30 ~ 95 岁, 性别不限; 3) 病例资料包含需要调查的信息; 4) 接受了至少 2 个疗程的 VD 为主的方案或华蟾素片联合 TD 方案治疗的患者。

1.3 排除标准

1) 合并心力衰竭、严重心律失常者; 2) 病历资料缺失量 $\geq 20\%$ 者; 3) 合并有其他原发性恶性肿瘤者。

1.4 研究对象

通过查阅病历资料, 按照纳入、排除标准回顾性收集 2015 年 6 月 1 日至 2019 年 7 月 31 日在江苏省中医院血液科住院的所有 NDMM 患者的临床资料。

2 方法

2.1 治疗方案及分组方法

根据治疗方案将患者分为观察组和对照组。

观察组患者采用华蟾素片联合 TD 方案治疗: 华蟾素片(每片 0.3 g, 国药准字 Z34020272) 口服, 每次 1.2 g, 每日 3 次; 沙利度胺片(每片 25 mg, 国药准字 H32026129) 口服, 每次 100 mg, 第 1 ~ 21

天, 每晚 1 次; 地塞米松磷酸钠注射液(每支 5 mg, 国药准字 H41020036) 静脉滴注, 第 1、2、4、5、8、9、11、12 天, 每次 20 mg, 或醋酸地塞米松片(每片 0.75 mg, 国药准字 H31020793) 口服, 每次 20 mg, 第 1、2、4、5、8、9、11、12 天。每 28 天为 1 个疗程。

VD 方案包括 VD、VTD(硼替佐米/沙利度胺/地塞米松)、VCD(硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)、VAD(硼替佐米/表柔比星/地塞米松), 对照组采用其中一种方案进行治疗。V: 注射用硼替佐米(每支 3.5 mg, 国药准字 J20100108) 1.3 mg/m² 第 1、4、8、11 天, 皮下注射; D: 地塞米松磷酸钠注射液(每支 5 mg, 国药准字 H41020036), 每次 20 mg, 第 1、2、4、5、8、9、11、12 天, 静脉滴注, 或醋酸地塞米松片(每片 0.75 mg, 国药准字 H31020793), 每次 20 mg, 第 1、2、4、5、8、9、11、12 天, 口服; T: 沙利度胺片(每片 25 mg, 国药准字 H32026129) 100 mg 第 1 ~ 21 天, 每晚口服; C: 注射用环磷酰胺(每瓶 0.2 g, 进口药品注册证号 H20160467) 300 mg/m² 第 1、8、15、22 天, 静脉滴注; A: 注射用盐酸表柔比星(每瓶 10 mg, 国药准字 H19990280) 9 mg/m² 第 1 ~ 4 天, 静脉滴注。上述方案均以 28 天为 1 个疗程。

治疗过程中, 两组患者均予相应的支持治疗, 包括止吐、保肝、护胃、止痛、抗感染等, 以及治疗基础疾病的相关药物。若治疗期间患者出现较为严重的毒副作用、重症感染等情况, 酌情行疗程延期或药物减量。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 一般资料 收集患者性别、年龄、D-S 分期、ISS 分期、疾病分型、治疗方案、疗程、治疗前肾功能状态(血尿素氮、血肌酐)、合并用药、应用中医非药物治疗(穴位贴敷、耳穴压豆、手指点穴)情况。

2.2.2 主要结局指标 1) 临床缓解率: 参照国际骨髓瘤工作组(IMWG) 2016 年制定的疗效标准评估^[16]: (1) 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 $< 5\%$; (2) 严格意义上的缓解(sCR): 满足 CR 标准的基础上血清游离轻链(FLC)比值正常, 且经免疫组化证实骨髓中无克隆性浆细胞; (3) 非常好的部分缓解(VGPR): 血清、尿免疫固定电泳阳性, 但电泳阴性; 或血清 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 且 24 h 尿 M 蛋白 < 100 mg; (4) 部分缓解(PR): ①血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$ 且 $< 90\%$, 24 h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 或

降至 $<200\text{ mg}$; ②如果无法检测血清、尿 M 蛋白, 则受累与非受累血清 FLC 之间的差值应缩小 $\geq 50\%$; ③如果血清、尿 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定, 并且基线骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 时, 则骨髓内浆细胞数目应减少 $\geq 50\%$; (5) 微小缓解 (MR): 血清 M 蛋白减少 $\geq 25\%$ 且 $<50\%$, 24 h 尿 M 蛋白减少 $\geq 50\%$ 且 $<90\%$ 。溶骨性病变的数量和大小没有增加; (6) 疾病进展 (PD): 符合以下 1 项即可: ①血清 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值 $\geq 5\text{ g/L}$) 或 M 蛋白增加 $\geq 10\text{ g/L}$ (基线血清 M 蛋白 $\geq 50\text{ g/L}$ 时); ②尿 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值 $\geq 200\text{ mg/24 h}$); ③如果血清、尿 M 蛋白无法测得, 则受累与非受累血清 FLC 之间的差值应增加 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $>100\text{ mg/L}$); ④如果血清、尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定, 则要求骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$); ⑤明确发生新的骨受损或软组织浆细胞瘤或现有的骨病变或软组织浆细胞瘤的大小明确增加; (7) 疾病稳定 (SD): 不符合上述 CR、sCR、VGPR、PR、MR 及 PD 标准。总缓解 (ORR) 率= (CR+sCR+VGPR+PR) 例数/总例数 $\times 100\%$, 深度缓解 (DRR) 率= (CR+sCR+VGPR) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。2) 患者 1 年、2 年总生存率: 对患者进行随访, 从确诊为 MM 的日期开始记录生存时间, 至死亡或者 2 年随访时间截止, 比较两组 1 年、2 年总生存率。3) 不良反应: 通过查阅既往病历资料, 记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。主要的不良事件包括周围神经损伤、感染、胃肠道反应、心电图异常、血压异常、肝功能损伤等。

2.2.3 次要结局指标 1) 治疗前后实验室辅助检查: 包括骨髓浆细胞比例、血红蛋白、血清 $\beta 2$ -微球蛋白水平、乳酸脱氢酶、血肌酐、血尿素氮。2) 治疗前后骨痛积分、卡氏 (KPS) 评分。

2.3 统计学方法

应用 R studio 软件 (版本号 2022.07.2+576) 进行数据处理, 计量资料均符合正态分布, 以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两两比较时先进行方差齐性检验, 方差齐用 t 检验, 否则采用秩和检验。计数资料用例数 (%) 表示, 采用 Fisher's 精确检验。采用假设检验方法对基线资料均衡性进行检验, 若存在混杂因素, 则采用配对法控制混杂因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 两组生存率比较采用 Log-rank 检验。采用 Cox 回归模型进行单因素分析, 分别纳入性别、年龄、ISS 分期、D-S 分期、

治疗方案、治疗疗效并统计显著的混杂因素作为预后因素, 分别对 1 年、2 年总生存率进行单因素 Cox 回归分析, 取显著的 ($P<0.05$) 单因素进行 Cox 回归多因素分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

表 1 示, 两组患者一般情况及疾病情况、合并用药等情况组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

表 1 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups of newly diagnosed multiple myeloma patients with phlegm and stasis obstruction

项目	观察组 (23 例)	对照组 (27 例)	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	68.87 $\pm$ 11.84	65.67 $\pm$ 12.15	0.351
肾功能/ $\bar{x}\pm s$			
血尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	8.69 $\pm$ 5.30	7.96 $\pm$ 3.91	0.585
血肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	103.19 $\pm$ 67.64	105.20 $\pm$ 93.35	0.930
性别/例 (%)			0.155
男性	14 (60.87)	10 (37.04)	
女性	9 (39.13)	17 (62.96)	
D-S 分期/例 (%)			1.000
II 期	5 (21.74)	5 (18.52)	
III 期	18 (78.26)	22 (81.48)	
ISS 分期/例 (%)			0.457
I 期	4 (17.39)	6 (22.22)	
II 期	10 (43.48)	15 (55.56)	
III 期	9 (39.13)	6 (22.22)	
疾病分型/例 (%)			0.613
IgG	9 (39.13)	9 (33.33)	
IgA	7 (30.43)	9 (33.33)	
IgD	1 (4.35)	0	
轻链型	5 (21.74)	9 (33.33)	
分类不明确	1 (4.35)	0	
疗程/例 (%)			0.651
2 个疗程	3 (13.04)	2 (7.41)	
3 个疗程	20 (86.96)	25 (92.59)	
合并用药/例 (%)			
保肝药	23 (100)	25 (92.59)	0.493
护胃药	23 (100)	27 (100)	1.000
止痛药	19 (82.61)	25 (92.59)	0.395
抗感染药	21 (91.30)	23 (85.19)	0.674
中医非药物疗法/例 (%)			
穴位贴敷	13 (56.52)	13 (48.15)	0.584
耳穴压豆	3 (13.04)	7 (25.93)	0.308
手指点穴	9 (39.13)	8 (29.63)	0.557

3.2 两组患者临床疗效比较

表 2 示, 观察组 ORR 率为 69.57% (16/23), DRR 率为 56.52%(13/23)。对照组 ORR 率为 70.37% (19/27)、DRR 率为 55.56% (15/27)。两组 ORR 率、DRR 率比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 两组患者 1 年、2 年总生存情况比较

观察组和对照组 1 年总生存率分别为 90.9% 和 92.4% ($P=0.86$), 2 年总生存率分别为 81.8% 和 80.9% ($P=0.96$), 两组患者的 1 年总生存率和 2 年总生存率比较差异均无统计学意义。两组患者的中位总生存时间均未达到, 生存曲线见图 1。Cox 回归单因素分析结果未发现显著影响 1 年总生存率、2 年总生存率的危险因素, 治疗方案不影响 1 年总生存率 [风险比(HR)=0.826, 95% CI : 0.12~5.87, $P=0.85$]和 2 年总生存率 ($HR=1.03$, 95% CI : 0.28~

3.82, $P=0.97$)。

3.4 两组患者不良反应发生情况比较

表 3 示, 两组均未发生肾功能损伤。观察组患者周围神经损伤发生率明显低于对照组($P<0.01$)。两组患者感染、胃肠道反应、心电图异常、血压异常、肝功能损伤情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后实验室辅助检查指标比较

表 4 示, 两组患者治疗前各项指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后骨髓浆细胞比例、 $\beta 2$ -微球蛋白、血肌酐水平降低, 血红蛋白水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而乳酸脱氢酶、血尿素氮治疗前后差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后组间比较, 骨髓浆细胞比例、 $\beta 2$ -微球蛋白、乳酸脱氢酶、血尿素氮、

表 2 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of newly diagnosed multiple myeloma patients with phlegm and stasis obstruction [例(%)]

组别	例数	CR	sCR	VGPR	PR	MR	SD	PD	ORR	DRR
观察组	23	2 (8.69)	1 (4.35)	10 (43.48)	3 (13.04)	5 (21.74)	1 (4.35)	1 (4.35)	16 (69.57)	13 (56.52)
对照组	27	5 (18.52)	0	10 (37.04)	4 (14.81)	4 (14.81)	2 (7.41)	2 (7.41)	19 (70.37)	15 (55.56)

注: CR, 完全缓解; sCR, 严格意义上的缓解; VGPR, 非常好的部分缓解; PR, 部分缓解; MR, 微小缓解; SD, 疾病稳定; PD, 疾病进展; ORR, 总缓解; DRR, 深度缓解。

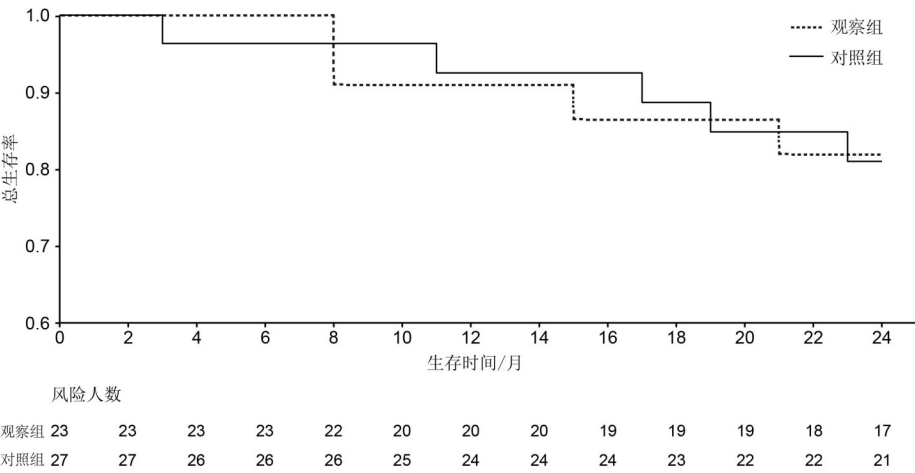


图 1 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者 2 年总生存率比较

Figure 1 Comparison of 2-year overall survival rates between two groups of newly diagnosed multiple myeloma patients with phlegm and stasis obstruction

表 3 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of the occurrence of adverse reactions in two groups of newly diagnosed multiple myeloma patients with phlegm and stasis obstruction [例(%)]

组别	例数	周围神经损伤	感染	胃肠道反应	心电图异常	血压异常	肝功能损伤
观察组	23	2 (8.70)	14 (60.87)	12 (52.17)	1 (4.35)	4 (17.39)	2 (8.70)
对照组	27	13 (48.15)	19 (70.37)	17 (62.96)	4 (14.81)	8 (29.63)	5 (18.52)
P 值		0.004	0.557	0.568	0.357	0.345	0.430

表 4 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者治疗前后实验室辅助检查指标比较

Table 4 Comparison of laboratory indicators before and after treatment between two groups of newly diagnosed multiple myeloma patients with phlegm and stasis obstruction ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨髓浆细胞比例/%		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	$\beta 2$ -微球蛋白/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	23	30.08±19.93	11.31±13.77	3.662	0.001	5.43±3.26	3.13±1.88	2.764	0.009
对照组	27	28.51±18.35	8.85±11.11	4.470	<0.001	4.47±2.79	2.86±2.52	2.224	0.031
<i>t</i> 值		0.283	0.637			1.084	0.418		
<i>P</i> 值		0.778	0.528			0.285	0.678		
组别	例数	乳酸脱氢酶/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	血红蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	23	171.94±41.84	186.88±49.45	-1.072	0.290	91.70±27.06	108.17±21.07	-2.270	0.028
对照组	27	178.24±76.01	187.36±51.16	-0.511	0.612	90.00±24.60	114.48±19.22	-4.075	<0.001
<i>t</i> 值		-0.366	-0.033			0.230	-1.098		
<i>P</i> 值		0.717	0.974			0.819	0.278		
组别	例数	血尿素氮/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	血肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	23	8.69±5.30	6.11±3.43	1.964	0.057	103.19±67.64	71.17±31.39	2.060	0.048
对照组	27	7.96±3.91	6.29±3.31	1.691	0.097	105.20±93.35	64.42±22.83	2.202	0.036
<i>t</i> 值		0.551	-0.187			-0.088	0.851		
<i>P</i> 值		0.585	0.852			0.930	0.400		

血肌酐、血红蛋白水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后骨痛评分、KPS 评分比较

表 5 示, 两组患者治疗前骨痛评分、KPS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组患者骨痛评分均降低、KPS 评分均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗后组间比较, 观察组治疗后骨痛评分低于对照组, KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

多发性骨髓瘤是一种多见于老年人的恶性浆细胞疾病, 平均发病年龄为 70 岁, 近 40% 的 MM 患者诊断时年龄超过 75 岁^[17]。老年 NDMM 患者, 往往伴有中度及重度贫血、肺部感染等危险因素, 加之具有多脏器受累的特点, 整体预后较差, 初治时如果选择非温和的方案, 往往会发生严重不良反

应, 大大增加中断治疗的风险, 甚至导致患者死亡^[18]。因此应寻求一种更加安全的初治诱导方案, 使患者 (尤其是衰弱患者) 一般状况得到明显改善后, 再进一步巩固和深化治疗, 避免患者因不良反应失去进一步治疗机会。国外指南^[19]建议基于衰弱程度制定个体化治疗方案, 而衰弱患者可选择毒性较小的两药联合方案或最佳支持治疗。

骨痛是 MM 常见的临床症状之一, 现代医家多将其归属于“骨痹”“骨蚀”范畴, 临床以痰瘀痹阻型多见^[20]。中药制剂华蟾素具有解毒消肿、抗肿瘤、提高免疫、抗病毒等作用。有研究提示, 华蟾素可以通过降低瘤细胞分泌的白细胞介素 6 (IL-6) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平抑制 MM 细胞株 RPMI8226 的生长和诱导其凋亡^[21]。我们临床尝试了采用华蟾素片联合 TD 方案作为部分 NDMM 痰瘀痹阻型患者初治时采用的温和方案。

表 5 两组新诊断多发性骨髓瘤痰瘀痹阻型患者治疗前后骨痛评分、KPS 评分比较

Table 5 Comparison of bone pain scores and KPS scores between two groups of patients with newly diagnosed multiple myeloma with phlegm and stasis obstruction before and after treatment (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨痛评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	KPS 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	23	5.65±1.77	2.43±0.99	7.592	<0.001	72.61±10.10	81.30±10.14	-2.914	0.006
对照组	27	4.89±2.10	3.33±1.88	2.867	0.006	69.63±9.40	75.19±10.51	-2.047	0.046
<i>t</i> 值		1.393	-2.155			1.073	2.091		
<i>P</i> 值		0.170	0.037			0.289	0.042		

本研究结果显示,华蟾素片联合TD方案与VD为基础的方案临床疗效、1年和2年总生存率比较差异均无统计学意义,但在缓解骨痛、提高生活质量方面观察组明显优于对照组。在安全性方面,感染、胃肠道反应等发生率观察组均低于对照组,但两组差异无统计学意义,而观察组周围神经病变发生率显著低于对照组,差异有统计学意义,表明华蟾素片联合TD方案具有更好的安全性。既往临床研究已证实,TD方案治疗4个周期后,ORR约63%,DRR约43.8%^[22-23]。本次研究表明接受2或3个疗程华蟾素片联合TD方案后,ORR为69.57%,DRR为56.52%,优于既往研究结果,提示华蟾素与TD联合使用可能通过协同效应增强了疗效。

综上所述,华蟾素联合TD方案与含VD方案疗效的差异无统计学意义,而安全性更好。本次研究存在一定的局限性:第一,本研究为回顾性的真实世界研究,治疗过程中存在大量根据患者个体情况应用的对症治疗与支持治疗药物,且尚未考虑入组患者的既往史,不能完全排除一些未知的混杂因素对临床疗效的影响;第二,本研究为单中心研究,病例数量较少,普适性未能验证,可能存在偏倚。因此,还需开展大规模的多中心前瞻性研究,进一步验证其疗效与安全性。另外,来那度胺作为第二代免疫调节剂,与沙利度胺相比神经毒性较轻、疗效更好^[24],因此后续拟进一步开展严格的临床试验来验证华蟾素/来那度胺/地塞米松等优化联合方案的疗效和安全性,为NDMM痰瘀痹阻型患者提供更加安全、有效的方案。

参考文献

- [1]COWAN AJ, GREEN DJ, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [2]MOREAU P, ATTAL M, HULIN C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 29-38.
- [3]VOORHEES PM, KAUFMAN JL, LAUBACH J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945.
- [4]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(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [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]SCOTT K, HAYDEN PJ, WILL A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD010816.
- [7]LI T, TIMMINS HC, KING T, et al. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: a systematic review of phase III trials [J]. Hematol Oncol, 2020, 38(3): 229-243.
- [8]马金丽,陆明. 华蟾素注射液联合吉西他滨与顺铂治疗非小细胞肺癌 109 例临床研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2115-2118.
- [9]WANG CY, BAI XY, WANG CH. Traditional Chinese medicine: a treasured natural resource of anticancer drug research and development [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(3): 543-559.
- [10]WU XY, TIAN F, SU MH, et al. BF211, a derivative of bufalin, enhances the cytotoxic effects in multiple myeloma cells by inhibiting the IL-6/JAK2/STAT3 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64: 24-32. doi:10. 1016/j. intimp. 2018. 08. 016.
- [11]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): e538-548.
- [12]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.
- [13]GREIPP PR, MIGUEL JSAN, DURIE BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.
- [14]黄振翹,梁冰,陈信义,等. 实用中医血液病学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2005: 472-475.
- [15]梁冰,葛志红. 血液科专病中医临床诊治[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 375.
- [16]KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): e328-e346.
- [17]COSTA LJ, BRILL IK, OMEL J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States [J]. Blood Adv, 2017, 1(4): 282-287.

- [18] BRINGHEN S, OFFIDANI M, PALMIERI S, et al. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: a pooled analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130: 27–35. doi: 10.1016/j.critrevonc. 2018. 07. 003.
- [19] PALUMBO A, MINA R. Management of older adults with multiple myeloma [J]. *Blood Rev*, 2013, 27(3): 133–142.
- [20] 钱树树, 张弘, 代会博, 等. 多发性骨髓瘤骨病中西医结合治疗研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(2): 247–250.
- [21] 李宏良, 田华琴, 曾荣香, 等. 华蟾素对多发性骨髓瘤 RPMI 8226 细胞株增殖、凋亡的影响及机制研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(3): 456–458.
- [22] RAJKUMAR SV, ROSINOL L, HUSSEIN M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13): 2171–2177.
- [23] RAJKUMAR SV, BLOOD E, VESOLE D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 431–436.
- [24] KOTLA V, GOEL S, NISCHAL S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2: 36. doi: 10.1186/1756-8722-2-36.

Cinobufagin Combined with Thalidomide/Dexamethasone Regimen in the Treatment of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma of Phlegm and Stasis Obstruction: A Retrospective Study

ZHANG Weiguang^{1,2}, DING Haihua³, CHEN Biqing¹, KONG Xiangtu¹, DAI Xingbin¹, XU Zuqiong¹, YANG Jing^{1,2}, LIU Xixi^{1,2}, LI Chencheng^{1,2}, HU Zhongxiao^{1,2}, ZHU Xuejun¹

1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029; 2. The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Hospital of Traditional Chinese Medicine of Pukou District, Nanjing

ABSTRACT Objective To investigate the efficacy and safety of cinobufagin tablets combined with thalidomide/dexamethasone (TD) regimen in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) with phlegm and stasis obstruction. **Methods** The clinical data of 50 patients with NDMM of phlegm and stasis obstruction who were hospitalized at the Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine from June 1st, 2015 to July 31th, 2019 were retrospectively analyzed, and they were divided into a control group (bortezomib/dexamethasone-containing regimen, 27 cases) and an observation group (cinobufagin tablets combined with TD regimen, 23 cases). The clinical efficacy and safety were compared between the two groups after two or three courses of treatment. The primary outcomes were clinical remission rate including overall response rate and deep remission rate, one-year and two-year overall survival rate, and adverse effects. The secondary outcomes were the proportion of plasma cells in bone marrow, hemoglobin, β 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, serum creatinine, blood urea nitrogen, bone pain score, and KPS functional status score (KPS score) before and after treatment. **Results** In terms of clinical efficacy, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in the overall response rate [the observation group 69.57% (16/23) *vs* the control group 70.37% (19/27)] and deep remission rate [the observation group 56.52% (13/23) *vs* the control group 55.56% (15/27)] between groups after the treatment. The one-year overall survival rates of the observation group and the control group were 90.9% and 92.4%, and the two-year overall survival rates were 81.8% and 80.9% respectively, with no statistically significant differences between groups ($P > 0.05$). During the treatment, no renal function injury occurred in both groups. The incidence of peripheral nerve injury in the observation group was 8.70%, which was lower than 48.15% in the control group ($P < 0.01$). After the treatment, the proportion of myeloma plasma cells, β 2-microglobulin, serum creatinine level, and bone pain score decreased, while the hemoglobin level and KPS score increased in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared between groups after treatment, the bone pain score of the observation group was lower than that of the control group, while the KPS score was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of cinobufagin tablets combined with TD in the treatment of NDMM is equivalent to bortezomib/dexamethasone-containing regimen, but the former is more helpful in relieving the pain and improving the quality of life, and has better safety.

Keywords multiple myeloma; phlegm and stasis obstruction; cinobufagin; thalidomide; bortezomib; clinical remission; survival rate; adverse effects

(收稿日期: 2023-08-02; 修回日期: 2023-10-25)

[编辑: 叶晨]