

本文引用:余海青,李敏婕,郑美芳. 甲钴胺对硼替佐米所致多发性骨髓瘤患者周围神经病变的防治效果[J]. 新乡医学院学报,2018,35(7):620-622. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.07.018.

【临床研究】

## 甲钴胺对硼替佐米所致多发性骨髓瘤患者周围神经病变的防治效果

余海青, 李敏婕, 郑美芳

(临沂市肿瘤医院内科,山东 临沂 276001)

**摘要:** **目的** 探讨甲钴胺预防性治疗硼替佐米所致多发性骨髓瘤(MM)患者周围神经病变的临床效果。**方法** 选择2014年6月至2016年6月临沂市肿瘤医院收治的MM患者75例,按照治疗方法分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=30$ )。2组患者均给予硼替佐米联合地塞米松(VD方案)或硼替佐米联合环磷酰胺和地塞米松(VCD方案)化学治疗方案治疗,观察组患者在化学治疗的同时给予甲钴胺治疗。对2组患者的周围神经病变发生率、临床疗效及生存期进行比较。**结果** 观察组患者发生周围神经病变13例(28.89%),其中I级8例(17.78%),II级4例(8.89%),III级1例(2.22%);对照组患者发生周围神经病变17例(56.67%),其中I级2例(6.67%),II级8例(26.67%),III级6例(20.00%),IV级1例(3.33%);观察组患者周围神经病变发生率低于对照组( $\chi^2=5.787, P<0.05$ );观察组患者II、III级周围神经病变发生率低于对照组( $\chi^2=4.233, 6.723, P<0.05$ )。观察组和对照组患者治疗总有效率分别为77.78%(35/45)、73.33%(22/30),2组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.195, P>0.05$ )。观察组患者中位无进展生存期和中位总生存期分别为32.0、42.0个月,对照组患者中位无进展生存期和中位总生存期分别为26.0、34.6个月,观察组患者中位无进展生存期和中位总生存期长于对照组( $\chi^2=4.272, 5.269, P<0.05$ )。**结论** 甲钴胺能够降低硼替佐米所致MM患者周围神经病变发生率,减轻周围神经病变严重程度。

**关键词:** 多发性骨髓瘤;周围神经病变;硼替佐米;甲钴胺;不良反应

**中图分类号:** R733.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)07-0620-03

## Preventive effect of mecobalamin on peripheral neuropathy induced by bortezomib in patients with multiple myeloma

YU Hai-qing, LI Min-jie, ZHENG Mei-fang

(Department of Internal Medicine, Linyi Cancer Hospital, Linyi 276001, Shandong Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the preventive effect of mecobalamin on peripheral neuropathy induced by bortezomib in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 75 patients with MM in Linyi Cancer Hospital from June 2014 to June 2016 were selected and divided into observation group ( $n=45$ ) and control group ( $n=30$ ) according to the treatment. The patients in the two groups were treated with bortezomib combined with dexamethasone (VD chemotherapy regimen) or bortezomib combined with cyclophosphamide and dexamethasone (VCD chemotherapy regimen). The patients in the observation group were treated with mecobalamin at the same time. The incidence of peripheral neuropathy, clinical effect and survival time of the patients were compared between the two groups. **Results** There were 13 (28.89%) cases of peripheral neuropathy in the observation group, including 8 (17.78%) cases of grade I, 4 (8.89%) cases of grade II and 1 (2.22%) case of grade III. There were 17 (56.67%) cases of peripheral neuropathy in the control group, including 2 (6.67%) cases of grade I, 8 (26.67%) cases of grade II, 6 (20.00%) cases of grade III and 1 (3.33%) case of grade IV. The incidence of peripheral neuropathy in the observation group was lower than that in the control group ( $\chi^2=5.787, P<0.05$ ), and the incidence of grade II and III peripheral neuropathy in the observation group was lower than that in the control group ( $\chi^2=4.233, 6.723; P<0.05$ ). The total effective rate in the observation group and the control group was 77.78% (35/45) and 73.33% (22/30), there was no significant difference in the total effective rate between the two groups ( $\chi^2=0.195, P>0.05$ ). The median progression free survival and median overall survival time in the observation group were 32.0 and 42.0 months respectively. The median progression free survival and median overall survival time in the control group were 26.0 and 34.6 months respectively. The median progression free survival and median overall survival time in the observation group were longer than those in the control group ( $\chi^2=4.272, 5.269; P<0.05$ ). **Conclusion** Mecobalamin can reduce the incidence of peripheral

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.07.018

收稿日期:2017-12-20

作者简介:余海青(1969-),男,江苏徐州人,硕士,主治医师,研究方向:血液肿瘤。

通信作者:郑美芳(1970-),女,山东临沂人,硕士,副主任医师,研究方向:血液肿瘤;E-mail:lymf666@126.com。

neuropathy caused by bortezomib in MM patients and reduce the severity of peripheral neuropathy.

**Key words:** multiple myeloma; peripheral neuropathy; bortezomib; mecobalamin; adverse reaction

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)属于一种恶性浆细胞病,其特征为骨髓中浆细胞异常增生,且伴有单克隆免疫球蛋白或M蛋白过度生成,患者常伴有多发的溶骨性损害、贫血及肾脏损伤等,严重影响生活质量<sup>[1-2]</sup>。临床研究显示,硼替佐米作为MM的一线用药,能够明显延长患者的生存期<sup>[3-4]</sup>。但是,硼替佐米会引起较多的不良反应,其中周围神经病变较为常见,在一定程度上限制了硼替佐米的临床应用<sup>[5]</sup>。目前,临床对硼替佐米所致MM患者周围神经病变的防治研究较少<sup>[6]</sup>。甲钴胺为内源性维生素B<sub>12</sub>,对神经组织有高度亲和力,可刺激卵磷脂和乙酰胆碱合成,调节核酸、蛋白质及脂肪代谢,多用于治疗神经性疾病<sup>[7]</sup>。近年来,多位学者探讨应用甲钴胺治疗周围神经病变,但其具体机制尚不明确<sup>[8]</sup>。本研究旨在探讨甲钴胺对硼替佐米所致MM患者周围神经病变的防治效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014年6月至2016年6月临沂市肿瘤医院收治的MM患者,所有患者符合MM诊断标准<sup>[9]</sup>,且排除患有严重心、肝、肾、肺等重要脏器疾病及患有精神疾病不能配合治疗者。共纳入MM患者75例,根据治疗方法分为观察组和对照组。观察组45例,男26例,女19例;年龄39~76(59.82±10.73)岁;MM分期:I期25例,II期15例,III期5例。对照组30例,男18例,女12例;年龄41~73(58.89±9.89)岁;MM分期:I期16例,II期11例,III期3例。2组患者的年龄、性别及肿瘤分期比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 2组患者均给予硼替佐米联合地塞米松(VD方案)或硼替佐米联合环磷酰胺、地塞米松(VCD方案)方案进行治疗。VD方案:硼替佐米(西安杨森制药有限公司,国药准字J20140065)

1.3 mg·m<sup>-2</sup>(发生I、II级周围神经病变的患者硼替佐米使用剂量减为1.0 mg·m<sup>-2</sup>,发生II级以上周围神经病变的患者停止应用硼替佐米),皮下注射,第1、4、8、11天;地塞米松(广东南国药业有限公司,国药准字H44024618)20 mg·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,第1、2、4、5、8、9、11、12天;21 d为1个周期。VCD方案:硼替佐米1.3 mg·m<sup>-2</sup>,皮下注射,第1、4、8、11天;环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准

字H32020856)300 mg·m<sup>-2</sup>,静脉滴注,第1、8、15天;地塞米松20 mg·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,第1、2、4、5、8、9、11、12天;21 d为1个周期。观察组患者每次应用硼替佐米前1 h给予甲钴胺注射液[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20143107]2 000 μg,加入至100 mL生理盐水中静脉滴注1 h以上。2组患者均治疗5个疗程。

**1.3 观察指标** (1)周围神经病变<sup>[2]</sup>: I级:患者无临床症状,深部腱反射消失或出现轻度刺痛,但不影响患者的各项正常功能; II级:患者出现中度症状,有中度疼痛,日常的工具性活动受到限制,出现感觉神经及运动神经的病变; III级:患者的感觉、运动神经病变症状较为严重,生活自理状况受到限制,出现严重疼痛,日常的生活自理能力受到限制; IV级:患者的感觉、运动神经病变危及生命,需要进行紧急处理; V级:患者死亡。(2)临床疗效:完全缓解(complete remission, CR):患者血清及尿免疫固定电泳结果呈阴性,且骨髓中浆细胞比例<5%;非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR):患者血清及尿免疫固定电泳结果呈现阳性,但是一般蛋白电泳检测不到M蛋白,或者血清M蛋白水平降低≥90%且尿M蛋白<100 mg·24 h<sup>-1</sup>;部分缓解(partial remission, PR):患者血清M蛋白减少≥50%,24 h尿M蛋白减少≥90%或者降低至<200 mg·24 h<sup>-1</sup>;疾病稳定(stable disease, SD):患者不符合CR、VGPR、PR及PD标准,且影像学检查显示无新的骨质病变;疾病进展(progressive disease, PD):患者血清M蛋白升高≥25%,或者尿M蛋白升高≥25%,或者骨髓中的浆细胞比例升高≥25%<sup>[9]</sup>。总有效率=(CR例数+VGPR例数+PR例数)/总例数×100%。(3)生存期:2组患者随访5 a,统计患者的中位无进展生存期及中位总生存期。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 18.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者周围神经病变发生率比较** 观察组患者发生周围神经病变13例(28.89%),其中I级8例(17.78%),II级4例(8.89%),III级1例(2.22%);对照组患者发生周围神经病变17例

(56.67%), 其中 I 级 2 例 (6.67%), II 级 8 例 (26.67%), III 级 6 例 (20.00%), IV 级 1 例 (3.33%); 观察组患者周围神经病变发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.787, P < 0.05$ ); 观察组患者 II、III 级周围神经病变发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.233, 6.723, P < 0.05$ )。

**2.2 2 组患者临床疗效比较** 观察组患者 CR 8 例, VGPR 12 例, PR 15 例, SD 7 例, PD 3 例, 治疗总有效率为 77.78% (35/45); 对照组患者 CR 5 例, VGPR 7 例, PR 10 例, SD 6 例, PD 2 例, 治疗总有效率为 73.33% (22/30); 2 组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.195, P > 0.05$ )。

**2.3 2 组患者生存期比较** 观察组患者中位无进展生存期和中位总生存期分别为 32.0、42.0 个月, 对照组患者中位无进展生存期和中位总生存期分别为 26.0、34.6 个月, 观察组患者中位无进展生存期和中位总生存期长于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.272, 5.269, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

MM 是一种骨髓中浆细胞恶性增殖性疾病, 且伴有 M 蛋白过度生成, 可导致相关器官或组织损伤, 主要临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等。MM 起病缓慢, 早期一般无明显症状, 易误诊。目前, MM 的主要治疗措施是化学治疗。硼替佐米是临床应用最多的蛋白酶体抑制剂, 能够与多种化学治疗药物 (如阿霉素、地塞米松) 联合应用, 效果良好<sup>[10]</sup>。硼替佐米是哺乳动物细胞中的 26S 蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂。26S 蛋白酶体是一种能够降解泛素化蛋白质的蛋白质复合体, 26S 蛋白降解途径被抑制后, 能够引起细胞内核因子  $\kappa B$  等具有调控作用的蛋白质出现降解, 进而诱导 MM 相关癌细胞死亡。研究表明, 硼替佐米对多种癌细胞具有细胞毒性, 可以作为癌症的化学治疗药物, 能够抑制包括 MM 的多种肿瘤生长<sup>[11]</sup>。相关研究显示, 硼替佐米能够用于 MM 患者的治疗, 提高治疗有效率。但是, 硼替佐米可阻止神经元内的生长因子转录, 导致感觉神经元营养供应缺失, 进而导致周围神经病变。研究显示, 周围神经病变的发生与硼替佐米应用的疗程密切相关, 部分患者周围神经病变的发生导致停药或者药物减量, 因此, 防治硼替佐米所致的周围神经病变已成为亟待解决的问题<sup>[12]</sup>。

甲钴胺是一种辅酶型的维生素 B<sub>12</sub>, 能够直接传送至患者的神经细胞, 在外周神经细胞中的含量较高。神经细胞的发育、再生以及脱髓鞘病变修复等均需要卵磷脂的合成, 甲钴胺在半胱氨酸合成蛋氨

酸的过程中发挥辅酶作用。甲钴胺能够参与神经细胞的核酸磷脂以及蛋白质的合成, 促进受损髓鞘的修复, 从而实现神经细胞的修复和再生, 进而改善患者周围神经病变的状况<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示, 观察组患者周围神经病变发生率低于对照组, 且观察组患者 II、III 级周围神经病变发生率低于对照组; 观察组患者中位无进展生存期和中位总生存期长于对照组; 提示预防性应用甲钴胺能够明显降低硼替佐米所致 MM 患者周围神经病变发生率, 延长患者生存期; 但 2 组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义; 这可能与本研究样本量较小有关, 有待进一步观察。

综上所述, 甲钴胺能够显著降低硼替佐米所致 MM 患者周围神经病变发生率及其严重程度, 延长患者生存期。

### 参考文献:

- [1] 韩效林, 李敬东, 王婉玲, 等. 多发性骨髓瘤患者骨髓中调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 比值及其与临床指标的关系[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(6): 485-488.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会. 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识: 2015 年[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 821-824.
- [3] 徐淑芬, 白海, 王存邦, 等. 硼替佐米为主方案与常规化疗方案治疗多发性骨髓瘤疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(11): 1585-1588.
- [4] 庄韵, 沈群. 多发性骨髓瘤维持治疗的最新进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 250-254.
- [5] 范玉芳, 郑翠苹, 吴圣豪. 多发性骨髓瘤周围神经病变研究进展[J]. 临床荟萃, 2015, 30(6): 710-714.
- [6] 孟激光, 王凡, 韩志海. 多发性骨髓瘤伴发周围神经病变机制的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(24): 4843-4847.
- [7] 赵琳, 王建国, 王峰, 等. 甲钴胺离子导入联合复方樟柳碱颞浅动脉旁注射治疗眼肌麻痹[J]. 眼科新进展, 2015, 35(7): 643-645.
- [8] 顾姗姗, 孙琪, 杨威. 皮下注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3): 505-508.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南: 2013 年修订[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.
- [10] 翦翔, 顾超, 翟丽娜, 等. 硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中的应用[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(8): 674-679.
- [11] 黄树峰, 朱艳宾, 薛凤霞. 孕晚期女性感染 B 族链球菌对新生儿影响的研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21): 3415-3417.
- [12] 王丽, 左丽宏, 南红, 等. 47 例多发性骨髓瘤患者皮下注射硼替佐米致不良反应的护理[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(7): 813-815.
- [13] 王凡, 赵春亭. 硼替佐米致周围神经病变机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(6): 2641-2643. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.119.

(本文编辑: 徐自超 英文编辑: 徐自超)