

大株红景天对 XELOX 方案化疗胃癌患者的心脏保护作用

Cardioprotective Effect of Rhodiola Crenulate on Gastric Cancer Patients Undergoing Primary Chemotherapy by XELOX Regimen

YUAN Hu-fang, LI Yong, WANG Yan-bo, YE Wei-hua, TAN Bi-bo, ZHAO Qun, FAN Li-qiao

袁虎方¹, 李 勇¹, 汪雁博², 叶卫华¹, 檀碧波¹, 赵 群¹, 范立侨¹

(1. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011;

2. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000)

摘 要: [目的] 观察大株红景天对胃癌患者 XELOX 方案心肌损伤和心脏功能的影响。[方法] 入选拟行 XELOX 方案进行新辅助化疗的胃癌患者 108 例, 随机分为大株红景天组 (在 XELOX 新辅助化疗的基础上给予大株红景天注射液 10ml 静脉输液 7d) 53 例和对照组 (在 XELOX 新辅助化疗的基础上给予安慰剂 10ml 静脉输液 7d) 55 例。两组患者均于化疗前和化疗结束后 24h 内行十二导联同步心电图及超声心动图, 采静脉血检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI) 和 B 型利钠肽(BNP)。[结果] 两组患者化疗前心肌损伤标志物水平和心功能水平相似 ($P>0.05$)。治疗后两组患者心肌损伤标志物水平均较治疗前升高 ($P<0.0001$), 治疗组患者心肌损伤标志物水平低于对照组 ($P<0.01$)。两组患者心脏收缩功能和舒张功能均较化疗前下降 ($P<0.0001$), 治疗组患者的收缩和舒张功能优于对照组 ($P<0.01$)。[结论] 胃癌患者应用 XELOX 方案化疗期间联合使用大株红景天可有效预防和治疗心肌损伤, 保护患者心功能。

关键词: 胃肿瘤; 新辅助化疗; 大株红景天; 心肌损伤标志物; 心功能

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)04-0380-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B019

新辅助化疗在进展期胃癌治疗中的应用带来了生存优势, 同时在术前通过肿瘤降期对手术 R0 切除率的提高起到了重要作用。近来以卡培他滨联合奥沙利铂的新辅助化疗方案 (XELOX 方案) 在临床应用日益广泛, 但由此导致的心脏毒性也受到越来越多的关注^[1,2]。现代药理研究证明, 红景天对心血管系统有益^[3], 对化疗药物引起的心肌损害具有肯定疗效^[4]。本研究旨在观察 XELOX 方案对胃癌患者心肌损伤和心脏功能的影响, 为优化胃癌患者化疗效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治拟行 XELOX

方案新辅助化疗的胃癌患者 133 例, 除外合并冠心病患者 8 例, 合并高血压患者 9 例, 高龄患者 1 例, 未完成全程化疗而自动中途退出患者 2 例, 拒绝参加试验患者 5 例, 最终共计入选患者 108 例, 其中大株红景天治疗组 53 例, 对照组 55 例, 平均年龄 56.1 ± 13.0 岁, 男性 63 例 (58.3%), 两组患者分化程度、病理分期和肿瘤大小等均无明显差异 ($P>0.05$)。见 Table 1。

入选标准: (1) 经胃镜及病理学确诊; (2) CT 分期为 IIa~IIIc 期; (3) 无化疗及手术禁忌证; (4) 既往无冠心病、高血压、糖尿病及其他心脏病史。

排除标准: (1) 年龄 >75 岁; (2) 有化疗禁忌证; (3) CT 分期为 I 或 IV 期; (4) 既往心血管疾病 (冠心病、高血压性心脏病、原发性心肌病等) 病史或化疗前心肌损伤标志物水平异常; (5) 严重营养不良不能耐受化疗的患者。

所有患者均经过家属同意使用大株红景天注射液。

1.2 分组方法

随机分为大株红景天治疗组 (在 XELOX 新辅

基金项目: 河北省中医药管理局 2017 年度中医药类科研计划课题 (2017074)

通信作者: 李勇, 主任医师, 教授, 硕士; 河北医科大学第四医院外三科, 河北省石家庄市健康路 12 号 (050011); E-mail: li_yong_hbth@126.com

收稿日期: 2018-06-24; **修回日期:** 2018-08-05

Table 1 The baseline characteristics of the two groups

Index	Treatment group (%)	Control group (%)	t/χ^2	P
Age (years)	56.7±13.2	55.9±12.9	-0.319	0.751
Male	32(61.5)	31(56.4)	0.052	0.587
Differentiation			0.195	0.907
High differentiation	3(5.7)	4(7.3)		
Medium differentiation	18(34.0)	17(30.9)		
Low differentiation	32(60.3)	34(61.8)		
Pathological staging			0.193	0.979
I	10(18.9)	9(16.4)		
II	12(22.6)	14(25.5)		
III	21(39.6)	22(40.0)		
IV	10(18.9)	10(18.2)		
Tumor size(cm)			0.010	0.737
<5	12(22.6)	11(20.0)		
≥5	41(77.4)	44(80.0)		

助化疗的基础上给予大株红景天注射液 10ml 静脉输液 7d)和对照组(在 XELOX 新辅助化疗的基础上给予安慰剂 10ml 静脉输液 7d)。

两组患者均于化疗前和化疗结束后 24h 内行十二导联同步心电图及超声心动图,采静脉血检测肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)和 B 型利钠肽(BNP)。

1.3 统计学处理

统计学分析使用 SPSS 19.0 软件,连续变量采用均数±标准差表示,正态分布数据采用非配对 t 检验,非正态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用绝对数值和百分数表示,应用卡方检验进行统计学分析或 Fisher 确切概率法进行校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗前后心肌损伤标志物水平和心功能详见 Table 2。两组患者化疗前心肌损伤标志物水平和心功能水平相似($P>0.05$)。治疗后两组患者心肌损伤标志物水平均较治

疗前升高($P<0.0001$),且治疗组患者心肌损伤标志物水平低于对照组($P<0.01$)。两组患者心脏收缩功能和舒张功能均较化疗前下降 ($P<0.0001$),治疗组患者的收缩和舒张功能优于对照组($P<0.01$)。

3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,胃癌的治疗包括手术、化疗、放疗生物治疗、分子靶向治疗等综合性治疗^[5]。新辅助化疗在进展期胃癌治疗中的应用带来了生存优势,同时在术前通过肿瘤降期或体积缩小对手术 R0 切除率的提高起到了重要作用。近来以卡培他滨联合奥沙利铂的新辅助化疗方案(XELOX 方案)在临床应用日益广泛,但由此导致的心脏毒性也受到越来越多的关注^[6]。本研究结果发现,胃癌患者行 XELOX 方案化疗期间应用大株红景天可有效减轻心肌损伤,改善心功能。

卡培他滨本身无细胞毒性,但可转化为具有细胞毒性的 5 氟尿嘧啶,其结构通过肿瘤相关性血管因子胸苷磷酸化酶在肿瘤所在部位转化而

Table 2 Changes of cardiac markers and cardiac function before and after treatment in the two groups

Groups	CK (U/L)		CK-MB (U/L)		cTnI (ng/ml)		BNP (pg/ml)		LVEF (%)		E/A	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Treatment group	87.39±8.53	116.29±10.82*	13.84±4.22	18.96±6.74*	0.03±0.008	0.071±0.014*	126.53±27.48	269.26±40.31*	61.68±5.46	55.72±4.63*	1.19±0.13	0.96±0.16*
Control group	85.81±7.86	152.33±16.95*	14.25±5.03	22.31±8.16*	0.03±0.010	0.090±0.019*	124.69±29.20	335.05±57.84*	60.53±4.87	54.39±4.02*	1.21±0.18	0.84±0.15*
t/χ^2	-1.002	13.116	0.458	2.321	0.000	5.898	-0.337	6.834	-1.156	-1.596	0.660	-4.022
P	0.3188	<0.0001	0.6479	0.0222	1.000	<0.0001	0.7368	<0.0001	0.2502	0.1135	0.5108	0.0001

Note: #, Compared with before treatment, $P<0.005$.

成,从而最大程度的降低了5-氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害^[7]。奥沙利铂导致心肌组织损伤的主要机制包括氧化应激和NF- κ B活化。本研究以CK、CK-MB和cTnI作为心肌损伤标志物^[8]。CK是参与人体能量代谢的重要酶类,在人体各组织中的细胞浆和线粒体中均有分布。CK-MB是CK同工酶的一种,又称心型同工酶,主要存在于心肌细胞内。有研究表明,心肌或骨骼肌的损伤能够导致CK、CK-MB的水平明显升高。肌钙蛋白由T、C、I三亚基构成,和原肌球蛋白一起通过调节钙离子对横纹肌动蛋白ATP酶的活性来调节肌动蛋白和肌球蛋白相互作用。当心肌损伤后,心肌肌钙蛋白复合物释放到血液中,4~6h后开始在血液中升高,升高的cTnI能在血液中保持很长时间6~10d。cTnI具有高度心肌特异性和灵敏度,常作为评价心肌损伤的重要依据。左心室射血分数和E/A是反应心脏收缩和舒张功能的常用超声参数。本研究发现,XELOX方案化疗期间,两组患者心肌损伤标志物水平升高,心脏的收缩和舒张功能下降。

红景天为景天科植物的干燥根及根茎,其性味为甘、苦、平,具有益气活血、通脉平喘的功效,用于气虚血瘀、胸痹心痛、中风偏瘫和倦怠气喘疗效显著。红景天主要生长于高寒、缺氧地区如西藏、新疆,有“高原人参”之称。既往研究也发现红景天具有活血化瘀的作用,故祖国医学常用于活血止血、跌打损伤、消渴、中风等疾病,也广泛应用于冠心病的治疗,取得了较好的治疗效果^[6]。多项研究证明红景天具有抗毒、抗损伤、抗缺氧,促进心肌恢复的作用。既往研究也发现红景天对蒽环类引起的心肌损害具有肯定疗效。但是大株红景天对接受XELOX方案化疗的胃癌患者心肌保护作用尚缺少研究。本研究中治疗组患者心肌损伤标志物水平低于对照组,治疗组患者的收缩和舒张功能优于对照组。提示,胃癌患者应用XELOX方案化疗期间联合使用大株红景天可有效预防和治疗心肌损伤,保护患者心功能。

本研究的不足之处在于样本量较少,观察时间较短,有待扩大样本量、延长观察时间进行进一步研究。

参考文献:

- [1] Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(1):3-15.
- [2] The Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese medical Society of Hematology. Guideline of prevention on the cardiac toxicity of anthracycline-based drugs[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(10):925-934. [中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10):925-934.]
- [3] Ma JY, Zhang LT, Li M, et al. Study of Rhodiola Crenulate on cardiac function in patients with ACS[J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2016, 16(1):158-159. [麻京豫, 张丽婷, 李明, 等. 大株红景天对ACS患者心功能的影响研究[J]. *中国医药导刊*, 2016, 16(1):158-159.]
- [4] Shen WS, Gao CH, Zhang H, et al. Prevention of Rhodiola rosea on cardiac toxicity caused by epirubicin [J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2012, 44(2):18-20. [沈伟生, 高春恒, 张华, 等. 红景天预防含表柔比星方案化疗所致心脏毒性临床观察[J]. *新中医*, 2012, 44(2):18-20.]
- [5] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [6] Broder H, Gottlieb RA, Lepor NE. Chemotherapy and Cardiotoxicity[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2008, 9(2):75-83.
- [7] Fontanella C, Aita M, Cinausero M, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: more evidence or clinical approaches to protect the patients' heart[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:1783-1791.
- [8] Li BS. The clinical significance of combined determination of serum troponin I, CK-MB and myoglobin [J]. *China Practical Medicine*, 2009, 4(28):34-35. [李碧珊. 联合测定血清中的肌钙蛋白I/CK-MB/肌红蛋白的临床意义[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(28):34-35.]

多发性骨髓瘤伴椎管内浸润 3 例

Multiple Myeloma Complicated with Spinal Infiltration: Three Cases Report
ZHU Yan-lin, QIU Zhe-jun, WANG Ying-tiao, YANG Jian-zhou

祝艳林, 裘哲君, 王英条, 杨健舟
(解放军第 113 医院, 浙江 宁波 315040)

主题词: 多发性骨髓瘤; 椎管浸润; 病例报告
中图分类号: R733.3 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2019)04-0383-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B020

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞的恶性克隆性增殖性疾病。随着社会老年化进程, 其发病率逐渐上升, 疾病初发或疾病过程中时有髓外浸润的表现, 合并有髓外浸润的 MM 患者治疗困难, 预后差, 尤其是合并有椎管内浸润的患者, 若不及时发现和治疗, 将严重影响患者的生活质量, 甚至可以危及生命。本文报道 3 例 MM 伴椎管内浸润病例。

1 临床资料

病例 1: 男性, 53 岁, 2014 年 10 月 13 日因胃溃疡住消化科治疗, 查肾功能异常, 球蛋白升高, 胸部 CT 提示两侧肩胛骨、多个胸椎椎体及肋骨多发骨转移首先考虑, PET-CT 示全身弥漫性骨质破坏, 于 2014 年 10 月 21 日外院诊断多发性骨髓瘤 IgA 型 III 期 B 组, 遂予 PD 方案化疗 6 疗程, 并予 PAD 方案化疗 2 疗程, 末次化疗于 2016 年 4 月 19 日结束。因下肢疼痛加剧于 6 月 20 日开始行 L5、双侧髂骨姑息性止痛放疗 ($D_r30Gy/10f$), 放疗后疼痛缓解。2016 年 8 月 4 日始出现右颌部肿痛, 渐加重, 查颌面部 CT 平扫: 下颌骨体部及右支、上颌骨骨质破坏, 以下颌骨为主、伴病理性骨折、右下颌周围软组织肿胀及肿块形成, 于 8 月 26

日开始门诊行右颌部骨破坏处放疗, 因不能坚持终止放疗 (已放疗 10f)。2016 年 11 月 16 日出现不能行走, 伴排尿困难, 11 月 17 日再次入院。入院查体: 左下肢肌力 2-级, 右下肢肌力 3-级, 胸 6 以下浅感觉减退。胸腰椎增强 MRI: 颈胸腰多发椎体及附件及两侧髂骨骨质信号异常, 以 T4~7/L5 为著, T2~7 椎体左前方及 T5~6 椎管左侧软组织肿块形成, 符合骨髓瘤继发改变, L5 椎体病理压缩性骨折考虑, L4~S1 椎间盘轻度膨出, 胸腰椎退变伴多发黄韧带轻度增厚, 胸腰背部软组织轻微水肿 (Figure 1)。胸部 CT 显示左肺下叶不张; 左侧胸腔大量积液; 两侧胸壁多发结节/团块状软组织占位伴纵隔侵犯。11 月 23 日开始椎管放射治疗, 期间予左侧胸腔积液引流, 并予顺铂 40mg 胸腔内注射化疗。放疗结束后, 肌力及感觉无改善, 放弃治疗出院。

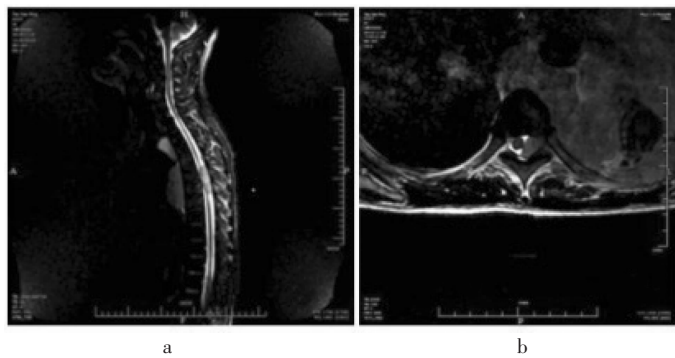


Figure 1 Thoracolumbar enhanced magnetic resonance of case 1

病例 2: 男性, 52 岁, 于 2015 年 10 月开始出现全身多处隐痛, 2016 年 1 月 25 日宁波市第一医院住院, 入院后诊断多发性骨髓瘤 IgA λ 型, 遂 PAD 静脉化疗 1 疗程, 化疗后行腰椎病理性骨折经皮穿刺腰椎 (L1、L4) 椎体成形术, 术后再行 PAD 化疗 4 疗

通信作者: 裘哲君, 主任, 副主任医师, 硕士; 解放军第 113 医院血液肿瘤科, 浙江省宁波市江东区中山东路 377 号 (315040);
E-mail: nbqiuhezhejun@163.com
收稿日期: 2017-07-16; 修回日期: 2018-05-05

程,治疗后疼痛基本消失,但出现双足麻木,遂停化疗。2016年6月下旬出现腰部及双下肢疼痛,行腰椎MRI检查示L4椎体水平左侧椎管内异常信号,免疫固定电泳示:IgA λ 型,考虑病情进展,于2016年7月7日行自体外周血干细胞移植,治疗后腰部及双下肢疼痛无明显缓解。8月下旬再次出现双下肢麻木、疼痛,右下肢明显,复查骨髓穿刺示幼稚浆细胞0.5%,查腰骶椎增强MRI示多发性骨髓瘤伴部分软组织肿块形成,于9月4日起予RCD方案化疗(来那度胺10mg d₁₋₂₁,CTX 560mg d_{1,8,15},DXM 40mg d_{1,8,15,22}),治疗期间双下肢麻木、乏力加重,并出现腰腹部麻木感及排尿障碍。9月13日转入本院,入院时查体左下肢肌力Ⅲ级,右下肢肌力Ⅳ级,胸4以下浅感觉减退。增强MRI显示颈4、5和胸1、3椎体、左侧肩胛骨见骨质信号异常,胸1~3水平硬膜外及左侧竖脊肌、肩胛骨后缘多发软组织影,伴颈7以下脊髓压迫性水肿,符合骨髓瘤改变(Figure 2)。9月20日开始行胸腰段病灶普通放疗,同时给予来那度胺25mg口服1次/d、地塞米松40mg口服1/周治疗,治疗后肌力无恢复,感觉平面下降至胸6。11月

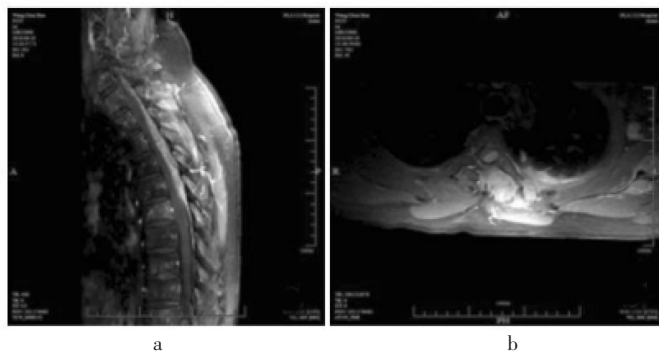


Figure 2 Thoracic enhanced magnetic resonance of case 2

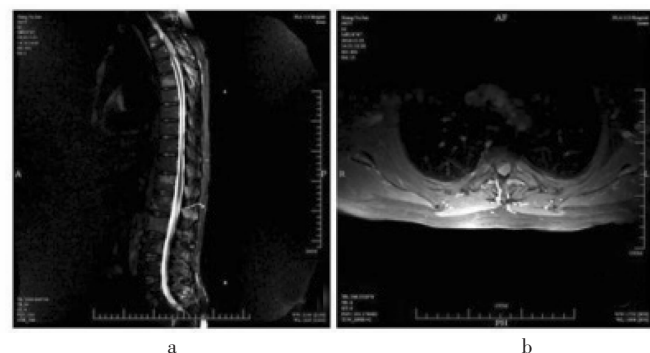


Figure 3 Thoracolumbar enhanced magnetic resonance of case 3

11日复查骨髓穿刺检查示造血良好,浆细胞占0.5%。复查MRI提示椎管内肿块缩小。胸部CT显示两肺炎症考虑,两侧胸壁多发结节状及丘状软组织影,两侧肋骨、胸椎及胸骨多发骨质密度改变,符合骨髓瘤改变。经皮肺穿刺活检病理示:左肺转移性浆细胞瘤(骨髓瘤),免疫组化:CD20(-)、Syn(-)、CgA(-)、CR(-)、CD3(-)、CK20(-)、MC(-)、CK7(-)、CD56(++),Ki-67(90%)、CD138(+++)、CD79a(++). 11月24日予DT-PACE方案化疗:地塞米松40mg d₁₋₄口服,来那度胺25mg d₁₋₄口服,顺铂18mg d₁₋₄,表柔比星30mg d₁₋₄,环磷酰胺700mg d₁₋₄,依托泊苷70mg d₁₋₄,化疗后出现重度骨髓抑制,并发感染,12月6日自动出院。

病例3:男性,65岁,2015年10月出现纳差、消瘦,2015年11月2日我科诊断多发性骨髓瘤IgG(λ 型)ⅡB伴肾功能不全。予VAD方案化疗1疗程, PAD方案化疗5疗程, MPT方案化疗2疗程,末次化疗于2016年7月初结束。2016年9月出现血沉、IgG持续升高,查骨髓穿刺:原幼浆0,浆细胞1.0%。2016年10月中旬始出现全身多处疼痛,不剧,背部明显,于11月17日再次入住我科。11月19日突发双下肢乏力,行走障碍,急性尿潴留,伴排便困难,胸5以下浅感觉减退,双下肢肌力进行性下降。胸腰椎增强MRI:胸1~骶1多发椎体及附件骨质信号异常,符合多发骨髓瘤表现,其中胸3~4平面左侧椎管内软组织肿块形成,其平面胸髓受压向右前移位,并轻度变性考虑,腰3~5椎弓旁软组织水肿,胸腰椎退变,胸骨及两侧肋骨及部分肋骨骨髓瘤考虑。2016年11月22日开始行椎管内病灶普通放疗,同时予来那度胺25mg d₁₋₂₁,地塞米松40mg d_{1,8,15,22}化疗。放疗过程中双下肢肌力进行性下降至0级。11月29日行胸椎后路减压病灶清除内固定术,咬骨钳咬除胸2、胸3及胸4棘突及椎板,神经剥离探查可见椎管内、硬膜囊外约4cm×1cm大小肿块,与硬膜囊无明显黏连,质偏硬,活动度差,压迫硬膜囊,硬膜囊搏动消失。术后病理:胸3~4椎管内:间变性浆细胞骨髓瘤。免疫组化:CD79a(++),CD138(+++),CD56(+),MPO(-),CD3(-),CK(-),CD117(-),CD20(-),HMB 45(-),CD34(-),S-100(-)。12月

20 日始继续口服来那度胺化疗,并行高压氧、肢体功能锻炼、营养神经等治疗。12 月 26 日复查胸椎增强 MRI:胸 2~5 椎体固定术后改变,胸骨、脊柱多发椎体及其附件信号异常(Figure 3)。期间双下肢肌力恢复至 1+级,感觉平面降至胸 6,可自行大便,并出现双下肢酸痛。2017 年 3 月 15 日复查骨髓穿刺检查示:原幼浆细胞占 56%。流式细胞免疫表型检测示:异常浆细胞占有核细胞计数 9.7%。结合患者相关检查,多发性骨髓瘤复发诊断明确,考虑来那度胺治疗效果不佳,予停用。患者拒绝静脉化疗,要求姑息对症治疗。3 月 31 日患者出现嗜睡,神志不清。4 月 1 日下午出现点头样呼吸,血压、氧饱和度、心率进行性下降,家属放弃治疗出院。

2 讨 论

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞的恶性克隆性增殖性疾病,约占血液系统恶性肿瘤的 10%;肿瘤本身及其产物和宿主的反应引起一系列器官功能失调、骨痛、骨折、肾功能衰竭、感染、贫血、高钙血症等。大约 10%的骨髓瘤患者成惰性病程,病情进展非常缓慢,这类病例只有当血清中骨髓瘤蛋白升高至 50g/L 以上或有进展性骨骼病变时才需要抗肿瘤治疗。绝大多数骨髓瘤患者需要治疗,治疗通常分两类:全身化疗控制骨髓瘤进展,对症支持疗法以防止合并症严重而死亡。绝大多数 MM 患者骨髓瘤细胞局限于骨髓和骨。

本研究报告的 3 例患者均 MM 诊断明确,在治疗过程中出现双下肢麻木无力,短时间内迅速发展为截瘫,且 3 例患者椎管内浸润均累及胸椎段,几个较大样本的研究也都显示 MM 椎管内浸润多见于胸椎节段^[1-3]。本组 3 例患者确诊 MM 后均采用了以 PD/PAD/VAD 全身化疗为主的治疗方案,后期疾病发展累及椎管。1 例患者行椎管放射治疗,肌力及感觉无明显改善;1 例患者行椎管放射治疗辅以手术治疗,期间双下肢肌力有所恢复,后疾病再次进展。

MM 伴椎管内浸润的患者临床上较罕见,进展快,预后极差。因此诊断明确的 MM,尤其合并髓外浸润的患者,治疗过程中应密切注意患者临床表现,尤其是神经系统表现,并应经常对髓外浆细胞瘤的好发部位进行影像学的监测,做到早诊断、早治疗,

尽量改善患者生活质量,延长患者生存期。对于 MM 伴椎管内浸润患者,目前国内外尚无标准治疗方案,我们认为治疗方案的确立应个体化,需要综合评估患者当时的全身情况和疾病状态。目前,MM 伴椎管浸润治疗应以全身化疗为主,传统化疗方案效果不佳,目前硼替佐米、来那度胺及沙利度胺是治疗 MM 伴髓外浸润的关键药物,常与在功能上具有相加或协同作用的药物联合使用。目前 VTD、MPT、CTD 方案已经成为化疗的常用方案。有研究显示大剂量诱导化疗联合 ASCT 以及含新药物硼替佐米的化疗方案可以起到一定的作用^[4]。也有研究提出含新药硼替佐米或来那度胺的化疗方案对该症有一定疗效,但大多数病例肌力改善不明显^[2-3]。国际骨髓瘤工作组(IMWG)建议,对于 MM 椎管内浸润导致的脊髓压迫应首先考虑放疗,骨髓瘤对放疗敏感,放疗后椎管内瘤组织可很快缩小或消失,若脊髓受压时间短,其功能可恢复正常或接近正常^[5,6]。放疗建议 D₁30Gy/10F 的照射,既能保证放疗效果,发生放射性脊髓炎的可能性也很低^[7]。如出现脊髓压迫症状,建议尽早行手术治疗切除肿块,解除受压,改善患者预后和生活质量。有研究报道 MM 伴椎管浸润患者尽早行手术治疗对神经功能恢复有一定的帮助,但一旦出现脊髓压迫截瘫,即使手术取出肿物,完全恢复的可能性也很小^[1]。也有研究提出手术仅适用于预防溶骨性损害导致椎体坍塌等少数情况,手术可明显缓解疼痛,但对恢复下肢肌力效果不明显^[8]。还有研究指出椎管减压术可缓解患者脊髓压迫症状,但并不能进一步改善患者的预后及生活质量,且椎管减压术及其相关并发症还可能导致延误放疗时机,增加感染风险^[9]。因此早期诊断是治疗的前提,不同患者应拟定个体化治疗方案,还需要更多基础研究、临床试验以及相关数据的支撑。随着临床试验不断进行,新药物如第二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米和免疫调节剂泊马度胺已日渐引起人们的重视^[10],人源化 CD38 单抗、抗 CS-1 单抗、组氨酸去乙酰化酶抑制剂似乎也有一定的前景^[11]。

参考文献:

- [1] Zhong YP, Chen SL, Li X, et al. Multiple myeloma complicated with spinal infiltration[J]. Journal of Experimental Hematology, 2010, 18(2):466-468.[钟玉萍,陈世伦,李新,

- 等.多发性骨髓瘤伴椎管浸润 10 例临床分析[J].中国实验血液学杂志, 2010, 18(2): 466-468.]
- [2] Zhang J, Zhong Y. Clinical analysis of 36 multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytoma invasion of the spinal canal[J]. Hematol Oncol, 2015, 33(2): 75-79.
- [3] Flouzat-Lachaniette CH, Allain J, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of spinal epidural compression due to hematological malignancies: a single institution's retrospective experience[J]. Eur Spine J, 2013, 22(3): 548-555.
- [4] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3805-3812.
- [5] Hussein MA, Vronis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement[J]. Leukemia, 2008, 22 (8): 1479-1484.
- [6] Zhang XH, Ran QJ, Xu B, et al. A clinical analysis of 6 cases of multiple myeloma complicated with spinal cord compression syndrome [J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2016, 22(4): 290-293. [张新华, 冉启杰, 徐彪, 等.多发性骨髓瘤合并脊髓压迫症 6 例临床分析[J].内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 290-293.]
- [7] Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 50-56.
- [8] Akram H, Allibone J. Spinal surgery for palliation in malignant spinal cord compression[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010, 22(9): 792-800.
- [9] Shi L, Xiao B, Zuo XG, et al. The effect of Spinal canal decompression on quality of life in multiple myeloma with spinal cord compression patients [J]. Shandong Medical Journal, 2013, 53(48): 43-44. [石磊, 肖斌, 左杏果, 等.椎管减压术对多发性骨髓瘤合并脊髓压迫症患者生活质量的影响[J].山东医药, 2013, 53(48): 43-44.]
- [10] Highsmith KN, Chen SE, Horowitz S. Carfilzomib and pomalidomide: recent advances in the treatment of multiple myeloma[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(9): 927-940.
- [11] Spicka I. Advances in multiple myeloma therapy during two past decades[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2014, 10 (16): 38-40.