

利妥昔单抗配合 CHOP 化疗对非霍奇金淋巴瘤患者血清 TK-1、VEGF 的影响

沈磊, 张伊莉, 卞建军, 傅磊

(蚌埠医学院第二附属医院, 安徽蚌埠 233040)

摘要:目的 研究利妥昔单抗配合 CHOP 化疗对非霍奇金淋巴瘤患者血清胸苷激酶 1(TK-1)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响,为临床研究提供指导。方法 将 2013 年 1 月至 2016 年 3 月期间于该院进行治疗的 24 例非霍奇金淋巴瘤患者按随机数字表法分为对照组和观察组,各 12 例。所有患者治疗前后均进行常规检查,对照组患者仅采用 CHOP 化疗,观察组采用利妥昔单抗配合 CHOP 化疗进行治疗。治疗后 1~2 年对患者进行随访,观察患者治疗效果,测量患者 TK-1 和 VEGF 水平,记录患者不良反应发生率。结果 观察组和对照组患者治疗后的有效率分别为 66.67% 和 50.00%,观察组疗效明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的 TK-1 和 VEGF 两项指标均显著下降($P<0.05$),较治疗前有统计学差异,但观察组两项指标明显低于对照组,差异具有显著性($P<0.05$);两组患者治疗后对照组肝功能障碍 1 例,胃肠功能障碍 4 例,白细胞降低 1 例,观察组则分别为 1、3、1 例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用利妥昔单抗配合 CHOP 化疗方式治疗非霍奇金淋巴瘤患者,患者病情恢复,血清 TK-1、VEGF 水平显著下降,减少了不良反应,值得在临床推广和应用。

关键词:非霍奇金淋巴瘤; CHOP 化疗; 利妥昔单抗; 胸苷激酶 1; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.024

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)05-0602-04

文献标识码:A

Effects of rituximab combined with CHOP chemotherapy on serum TK-1 and VEGF levels in patients with non-Hodgkin's lymphoma

SHEN Lei, ZHANG Yili, BIAN Jianjun, FU Lei

(the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233040, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of rituximab combined with CHOP chemotherapy on serum Thymidine kinase 1 (TK-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with non-Hodgkin lymphoma, and to provide guidance for clinical research. **Methods** A total of 24 patients with non-Hodgkin's lymphoma treated in our hospital from January 2013 to March 2016 were randomly divided into the control group and the observation group, and each with 12 cases. All patients were examined before and after treatment, the control group was only treated with CHOP chemotherapy, and the observation group was treated with rituximab combined with CHOP chemotherapy. The patients were followed up within 1–2 years after treatment. The therapeutic effects of all patients were observed, the TK-1 and VEGF levels were measured and the incidence rate of adverse reactions was recorded. **Results** The efficiency rates of patients in the observation group and the control group were 66.67% and 50.00%, respectively after treatment, and the observation group was significantly better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the TK-1 and VEGF levels of the two groups were significantly decreased after treatment ($P<0.05$), there was a statistically significant difference. But the two indexes of observation group was significantly lower than the control group, the difference was significant ($P<0.05$); the control group showed 1 case of liver dysfunction after treatment, 4 cases of gastrointestinal dysfunction, 1 case of decreased white blood cells, while the observation group were 1, 3 and 1 case, respectively. There were no significant differences between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** With the treatment of rituximab combined with CHOP chemotherapy, serum TK-1 and VEGF levels of patients with non-Hodgkin lymphoma decreased significantly, the poor prognosis has been

作者简介:沈磊,男,主治医师,主要从事血液病学、血液科肿瘤方面的研究。

本文引用格式:沈磊,张伊莉,卞建军,等.利妥昔单抗配合 CHOP 化疗对非霍奇金淋巴瘤患者血清 TK-1、VEGF 的影响[J].国际检验医学杂志,2018,39(5):602-605.

significantly improved, and this treatment is worth popularizing in clinical application.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma; CHOP chemotherapy; rituximab; thymidine kinase 1; vascular endothelial growth factor

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是具有强异质性独立恶性肿瘤的总称,发病部位遍布淋巴结、胸腺、脾脏等免疫器官^[1]。NHL引起的局部或全身症状严重危害着患者的身体健康,在我国恶性肿瘤榜中排前十位,其发病率在不同年龄段均显示上升趋势。NHL根据其细胞来源可分为三种类型,T细胞、B细胞和NK/T细胞,其中第二种最为常见,占总例数的70%以上^[2]。随着NHL病例特点的研究加深和淋巴瘤预后因素的综合分析,个体化治疗的要求越来越要高,治疗手段也愈发复杂,目前临床主要治疗手段有局部放疗、全身化疗手术切除和生物免疫学疗法等。其中化疗方案的优化以及新药的问世使患者的生存率明显升高,环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松化疗方案(CHOP方案)是治疗NHL的常用方法,但不良反应多,疗效欠佳^[3]。采用利妥昔单抗配合CHOP治疗NHL可靶向作用于大多数B细胞表达的CD20抗原,同时杀伤肿瘤细胞,对复发或产生耐药作用的NHL有较好疗效。研究发现胸腺嘧啶脱氧核苷激酶1(TK-1)和血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤疾病发生、发展及预后的重要指标,因此治疗前后检测该两种指标水平的变化具有重大意义^[4]。为了研究利妥昔单抗配合CHOP化疗对NHL患者的临床效果,检测其对血清TK-1、VEGF水平的影响,以期为临床NHL患者的治疗提供参考依据,本文选取2013年1月至2016年3月收入该院的24例NHL患者为研究对象,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究以2013年1月至2016年3月期间于该院进行治疗的24例NHL患者为研究对象。患者年龄为31~85岁,平均年龄(58.4±1.2)岁,其中男性16例,女性8例,患者均为B细胞NHL,其中弥漫大B细胞淋巴瘤14例,黏膜相关淋巴瘤3例,滤泡淋巴瘤7例。所有患者均符合NHL指征^[5]。采用随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组12例。其中对照组患者年龄为31~84岁,平均年龄(59.0±1.8)岁,男性7例,女性5例,弥漫大B细胞淋巴瘤6例,黏膜相关淋巴瘤2例,滤泡淋巴瘤4例;观察组患者年龄32~85岁,平均年龄(58.0±1.1)岁,男性9例,女性3例,弥漫大B细胞淋巴瘤8例,黏膜相关淋巴瘤1例,滤泡淋巴瘤3例。两组患者性别、年龄、病情等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经该院伦理委员会批准。所有患者及家属均了解研究方案并签署知情同意书。纳入标准:(1)所有患者均符合关于

NHL的诊断标准^[6];(2)患者经病理学及免疫组织化学法诊断为CD20阳性的B细胞型淋巴瘤;(3)患者生存期预估超过6个月;(4)所有患者均知情且同意本研究方案。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能损害、自身免疫疾病、重症感染疾病或其他恶性肿瘤患者;(2)合并呼吸系统、精神疾病患者;(3)不配合本研究方案的患者。

1.2 方法 治疗前后对患者进行常规检查,如血常规、影像学检查、骨髓检查等。对照组:本组患者采用CHOP治疗方案,第1d静脉滴注400~700 mg/m²环磷酰胺(国药准字H20023036,江苏盛迪医药有限公司)、45~50 mg/m²吡柔比星(国药准字H20045983,浙江海正药业股份有限公司)、1~1.5 mg/m²长春新碱(国药准字H32026431,扬州制药有限公司),连续5d口服泼尼松(国药准字H33021207,浙江仙琚制药股份有限公司),剂量为50 mg/m²,3周为1个疗效,连续治疗6个疗程后观察患者疗效。根据患者情况决定是否联合放疗。观察组:本组患者采用CHOP方案联合利妥昔单抗进行治疗。本组患者在对照组患者的基础上静脉滴注370 mg/m²利妥昔单抗注射液(国药准字J20120019,上海罗氏制药有限公司),7d1次。治疗结束后,2年内对患者进行随访,观察患者疗效以及生存情况。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据世界卫生组织(WHO)对NHL的评定标准。参照患者的病理学检查、影像学检查以及肿瘤大小、缩减程度将患者分为4个等级,进展、稳定、部分缓解和完全缓解。总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数×100%。

1.3.2 TK-1和VEGF水平检测 清晨空腹采集患者外周静脉血液3 mL,抗凝处理后离心,转速为1 000 r/min, -80℃冰箱保存,采用酶联免疫法检测患者TK-1和VEGF水平,操作严格按照说明书进行,TK-1和VEGF试剂盒由默沙克生物公司提供。

1.3.3 不良反应 关注患者治疗过程中病情,随访2年内观察并记录患者是否出现肝损伤、胃肠功能障碍、白细胞减少等不良反应的情况。

1.4 统计学处理 统计学的处理使用SPASS19.0软件对数据进行统计分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验;计数资料用频数或百分率表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 所有患者均成功完成研究,无失访、中途退出、剔除和脱落病例。治疗6个月后对

患者临床效果进行评估,对照组有效率为 50.00%,观察组有效率为 66.67%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组疗效明显优于对照组,见表 1。

2.2 TK-1 和 VEGF 水平比较 治疗前两组患者的 TK-1 和 VEGF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的两项指标均下降,差异有统计学意义($P<0.05$);但观察组两项指标明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不良反应发生率 两组患者治疗后不良反发生

率比较,对照组肝功能障碍 1 例,胃肠功能障碍 4 例,白细胞降低 1 例,观察组分别为 1、3、1 例,两组比较无显著性差异($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	完全缓解 (<i>n</i>)	部分缓解 (<i>n</i>)	稳定 (<i>n</i>)	进展 (<i>n</i>)	有效率 (%)
对照组	12	2	4	2	4	50.00
观察组	12	5	3	3	1	66.67

表 2 两组患者 TK-1 和 VEGF 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TK-1 水平		<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	VEGF 水平		<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	12	3.25±0.32	2.24±0.45	11.85	0.00	325.14±23.11	202.44±18.32	26.96	0.00
观察组	12	3.34±0.35	1.22±0.15	36.08	0.00	328.53±20.15	108.45±12.12	8.80	0.00
<i>t</i>		1.23	13.94			0.72	60.66		
<i>P</i>		0.22	0.00			0.48	0.00		

注:*t*₁、*P*₁ 为治疗前后 TK-1 水平比较, *t*₂、*P*₂ 为治疗前后 VEGF 水平比较

表 3 患者术后不良反应比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肝功能障碍	胃肠功能障碍	白细胞降低
对照组	12	1(16.67)	4(33.33)	1(33.33)
观察组	12	1(0.00)	3(8.33)	1(0.00)
χ^2		1.61	2.97	1.56
<i>P</i>		0.43	0.25	0.22

3 讨 论

3.1 疾病研究进展 NHL 是一类恶性淋巴瘤的总称, 占有所有淋巴瘤的 90% 以上, 几乎遍布淋巴细胞分布所有器官, 患者一旦发病甚至会引起全身性损伤, 其病死率居高不下, 且近年来 NHL 在我国的发病率仍呈递增趋势^[7]。对于高度恶性淋巴瘤, 目前一直以 CHOP 为标准方案, 虽有研究学者先后报道了各种新型联合治疗方案, 如 FISHER 等^[8] 提出的 m-BA-COD、ProMACE-CyraBOM 以及 MACOP-B 疗法, 但疗效尚不及 CHOP 治疗, CHOP 治疗方案仍是治疗晚期大细胞淋巴瘤的主要治疗方法。研究报道, 经 CHOP 治疗后 30% 晚期中度及以上患者均能被治愈, 完全缓解率可达 50%, 长期无病生存率也能达到 49%^[9]。在治疗过程中的, 多柔吡星和环磷酰胺的剂量和使用时间是预后良好的重要因素, 生存率和缓解率有密切关系。研究发现, 环磷酰胺多应在长春新碱注射后 6 h 内使用, 因为长春新碱作用于细胞 M 期, 在此时间段内达到最高血药浓度, 而此时使用环磷酰胺可发挥最大疗效^[10]。虽然 CHOP 化疗效果显著, 但仍有较多不良反应, 如骨髓抑制, 静脉炎、消化道反应等, 发生率接近 30%^[11]。为缓解 CHOP 化疗为患者带来的诸多不良反应, 本研究同时配合利妥昔单抗

使药物靶向作用于淋巴瘤细胞, 并取得明显成效。利妥昔单抗主要针对 B 细胞型的 NHL 患者, 可针对具有 CD20 分子的嵌合单克隆抗体, 增加淋巴细胞对药物的灵敏度, 并协助人体免疫系统杀死肿瘤细胞。

3.2 临床疗效分析 本研究结果显示采用 CHOP 化疗联合利妥昔单抗治疗 NHL 的观察组患者有效率为 66.67%, 而对照组仅为 50.00%, 观察组效果明显优于对照组($P<0.05$)。其原因在于利妥昔单抗能和异常 B 细胞表面的 CD20 抗原进行特异性结合, 与 CHOP 联合杀死肿瘤细胞, 从而缓解 CD20 高表达的 B 细胞型的 NHL 患者的病情^[12], 患者治疗有效率和生存率均显著提高。

同时, 两者合用与单用 CHOP 化疗相比, 因利妥昔单抗的靶向治疗效果, 人体其他器官除 B 细胞以外其他细胞所受毒副作用明显减轻, 患者肝毒性、肾毒性、胃肠道反应等不良现象发生率明显减低^[13], 本研究表明观察组患者肝功能障碍、胃肠功能障碍、白细胞降低等发生例数较低, 与对照组无显著性差异($P>0.05$)。

3.3 TK-1 和 VEGF 水平与疾病相关性 TK-1 和 VEGF 均是肿瘤发生发展的重要指标, 通过检测其水平变化可明显判断预后情况, 为临床治疗提供指导意义。TK-1 是嘧啶合成的关键性激酶, 与细胞周期的调控具有重要关系, 其水平与 DNA 合成量有相关性, 所以 TK-1 水平高低可判断细胞增殖情况。研究表明^[14], 肿瘤细胞异常增殖, DNA 大量合成, TK-1 释放至血液, 含量升高。本研究结果显示治疗后的患者 DNA 合成情况明显下降, 细胞增殖减慢, TK-1 水平下降, 所以治疗后所有患者 TK-1 水平均有所下降, 但

经联合治疗的观察组下降更加明显,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明联合治疗方法疗效显著,细胞增殖作用明显减慢,病情得到控制。

VEGF 在血管生成的过程中发挥重要作用,同时可促进淋巴管形成,增加血管渗透作用等。研究表明 VEGF 通过促进血管细胞有丝分裂,参与降解基底膜和纤维蛋白^[15],因此在恶性肿瘤中多高度表达,也有专家发现 VEGF 基因在 NHL 患者中表达异常^[16],但提取困难,故改监测患者血清 VEGF 水平变化同样具有临床意义。本研究结果显示两组患者治疗 VEGF 水平前并无显著性差异($P>0.05$),经治疗后,两组患者均有降低($P<0.05$),且观察组患者明显低于对照组,说明联合治疗在 NHL 患者中可减慢甚至抑制患者肿瘤血管的生成,对患者的病情的恢复具有指导意义。

3.4 小结 虽然本研究样本选取、操作标准均严格保持一致,尽量减少人为误差的影响,但其不足之处在于研究对象较少,对数据结果的准确性有一定影响,尚需扩大样本量实施进一步研究。综上所述,采用利妥昔单抗配合 CHOP 化疗治疗 NHL 患者,患者病情减轻,TK-1 和 VEGF 水平明显改善,并发症发生率降低,该种联合治疗方法值得在临床上推广和应用。

参考文献

[1] LESLIE L A,SKARBNIK A P,BEJOT C,et al. Targeting indolent non-Hodgkin lymphoma[J]. Expert Rev Hematol. 2017, 12(25):125-128.

[2] SHARAPOVA S O,FEDOROVA A S,PASHCHENKO O E,et al. Novel mutations in SH2D1A gene in X-linked lymphoproliferative syndrome,diagnosed after B-cell non-hodgkin lymphoma[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2017, 72 (18):567-570.

[3] KIM M K,YOON K A,PARK E Y,et al. Interleukin-10 polymorphisms in association with prognosis in patients with B-cell lymphoma treated by R-CHOP[J]. Genomics Inform,2016,14(4):205-210.

[4] 余立勇,胡丽庆,鲁玲. 血清 PCDGF、VEGF、TK1 在肺癌中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志,2015. 22(5):680-682.

[5] 双跃荣. 非霍奇金淋巴瘤规范诊治——2009NCCN 临床实践指南[A]. 江西省肿瘤学术会议,2009:156-157.

[6] HORWITZ S M,ZELENETZ A D,GORDON L I,et al. NCCN guidelines insights: non-hodgkin's lymphomas,

version[J]. J Natl Compr Canc Netw,2016,14(9):1067-1079.

[7] J CHESON B D,FISHER R I,BARRINGTON S F,et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. Clin Oncol, 2014, 32 (27):3059-3068.

[8] FISHER R I. Cyclophosphamide,doxorubicin,vincristine, and prednisone versus intensive chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997,40(1):S42-46.

[9] 刘婷,赵瑜,薄剑,等. CHOP 与 CHOP-L 方案化疗对 45 例外周 T 细胞淋巴瘤非特异型疗效及预后分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版). 2013. 25(18):8198-8202.

[10] 严江,徐飞,赵娟. 长春新碱环磷酰胺序贯治疗恶性淋巴瘤的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志. 2016. 18(7):1199-1201.

[11] 鲍颖,殷晖,梁颜,等. 复方斑蝥胶囊联合 CHOP 方案化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,10(33):3738-3740.

[12] 陈永升,孔佩艳,曾东风,等. 利妥昔单抗免疫化疗联合自体外周血干细胞移植治疗 CD20⁺ B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. 解放军医学杂志,2013,25(7):591-596.

[13] 王蕾,孙明玲,刘颖,王新有,郭新红. 非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失败后用利妥昔单抗联合化疗的临床效果研究[J]. 肿瘤学杂志,2016,19(2):158-160.

[14] LÓPEZ-MARTÍNEZ B,VILCHISORDOÑEZ A,SALAZAR GARCIA,et al. Thymidine kinase: a biomarker for recently diagnosed acute leukemia in pediatric patients according to the cell line involved[J]. Arch Med Res,2015,46(8):630-634.

[15] ZENG J,YANG L,HUANG F,et al. The metronomic therapy with prednisone, etoposide, and cyclophosphamide reduces the serum levels of VEGF and circulating endothelial cells and improves response rates and progression-free survival in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol,2016,78(4):801-808.

[16] WRÓBEL T,MAZUR G,DZIETCZENIA J,et al. VEGF and bFGF gene polymorphisms in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013 (25):159813.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-11-12)