

# 沙利度胺联合 CHOP 方案对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者疗效观察及对外周血 Th17 细胞及其相关因子的影响\*

## Effect of thalidomide combined with CHOP regimen for patients with diffuse large B cell lymphoma and its curative effect on peripheral blood Th17 cells and related factors

李丽<sup>1</sup> 杨一飞<sup>2</sup> 杨俊超<sup>1</sup> 毛丹<sup>1</sup> 周丽云<sup>1</sup>

[关键词] 沙利度胺;CHOP 方案;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;临床疗效;Th7 细胞

Key words thalidomide;CHOP regimen;diffuse large B cell lymphoma;clinical efficacy;Th17 cells

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.013

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] B

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是临床上较为常见的血液系统恶性肿瘤,而弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是临床上最为常见的 NHL。据研究报道,DLBCL 在西方国家占成人 NHL 的 30%~40%,而在我国所占比例高达 60%。针对本病,目前临床上较为常见的治疗方案是利妥昔单抗(Rituximab)联合环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱及泼尼松(CHOP),可明显提高 DLBCL 的临床疗效,但利妥昔单抗因价格昂贵限制了其推广和应用。新生药物沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,近年来发现其治疗 DLBCL 方面具有较大的潜力,本研究分别采用沙利度胺联合 CHOP 方案及单用 CHOP 方案对 62 例 DLBCL 患者进行 2 个周期治疗,通过比较 2 组治疗后达到缓解率的差异及观察治疗前后 Th17 细胞及相关细胞因子变化,以期沙利度胺用于 DLBCL 的治疗提供更多理论及临床依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

选取 2015-01—2016-12 在我院血液科初诊的 DLBCL 患者共 62 例,均经病理活检明确诊断为

DLBCL,诊断标准符合参考文献,其中男 34 例,女 28 例;年龄 23~70 岁,中位年龄 43 岁。所有入选患者均未接受过放化疗,并排除自身免疫性疾病、感染、炎症、肝炎及其他恶性肿瘤。分别于治疗前后采集静脉血,所有患者均签署知情同意书,以上研究通过我院伦理委员会批准并取得所有研究患者知情同意。

#### 1.2 治疗方案

所有患者采取信封法随机进行分组。联合组(31 例):沙利度胺片+CHOP 方案,CHOP 方案:环磷酰胺 0.6 g d1,d8,长春新碱 30 mg d1,d8,吡柔比星 40 mg d1,d8,泼尼松 80 mg d1~8。沙利度胺 100 mg/d 自每个疗程化疗第 1 天开始服用至每个疗程化疗结束后停止服用。化疗组(31 例):CHOP 方案,具体用法用量同上。每 4 个疗程为 1 个周期,共治疗 2 个周期。2 组性别、年龄、分期等影响治疗的一般情况分布差异无统计学意义(P>0.05)。

#### 1.3 疗效评价标准

按照中华医学会血液学分会(2013 年版)制定的 DLBCL 修正版疗效评价标准<sup>[1]</sup>进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、复发或疾病进展(PD)。CR:所有肿瘤病灶证据均消失,PET 阴性或 CT 显示病灶缩至正常大小,不能触及肿大的肝脾脏,骨髓重复活检阴性,或免疫组织化学结果为阴性;PR:可测量病灶缩小,无新病

\* 基金项目:河北省重点研发计划健康医疗与生物医药专项项目(No:18277782D);邯郸市科技局研究与发展计划项目(No:1723208068-2)

<sup>1</sup>河北工程大学附属医院血液内科(河北邯郸,056000)

<sup>2</sup>河北工程大学临床医学院学科建设与研究生教育办公室  
通信作者:杨一飞,E-mail:yyfwjw@126.com

therapy[J]. Cancer,2015,121:3577-3590.  
[2] Katherine AM, Pinki P, Susan V, et al. t(17;19) in children with acute lymphocytic leukemia; a report of 3 cases and a review of the literature[J]. Case Rep Hematol,2013,2013:563291.  
[3] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation pat-

terns and therapeutic options[J]. Nat Genet,2015,47:1020-1029.  
[4] Moorman AV. New and emerging new prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica,2016,101:407-416.

(收稿日期:2017-03-29)

灶出现,6 个最大病灶最大垂直径之和缩小 $\geq 50\%$ ,其他结节直径未增加,肝脾无增大;SD:未达到 CR、PR 或 PD;复发或 PD:任何新增加的病灶或原病灶直径增大 $\geq 50\%$ ,出现任何径线 $> 1.5\text{ cm}$ 的新病灶,多个病灶直径增大 $\geq 50\%$ ,肝脾任何病灶最大垂直径乘积之和增大 $50\%$ ,骨髓显示新发或复发。有效率=CR+PR。

#### 1.4 实验方法

仪器与试剂:人类 IL-17 及 Th17 流式试剂盒均购自 eBioscience 公司,高速离心机购自湘仪器械生物公司, $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱购自日本三洋公司产品。

标本收集:所有 DLBCL 患者均于治疗前及治疗 2 个周期后分别空腹采取静脉血 3 ml,肝素抗凝,12 000 r/min 高速离心,标号密封, $-80^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

Th17 细胞及 IL-17 检测:采用流式细胞学技

术检测 2 组血清中 Th17 细胞数目,双抗体夹心 ELISA 法检测血清中 IL-17 量,实验操作严格按照试剂盒说明书进行,采用在 450 nm 处吸光度值,通过绘制标准曲线计算出各标本中细胞因子浓度。

#### 1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分数表示。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 2 组临床疗效比较

所有患者在治疗 2 个疗程化疗后复查血常规、胸部 CT、腹部彩超,进行全面的体格检查。其中联合组有效率显著高于化疗组,差异有统计学意义( $71.0\%:45.2\%$ , $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	CR+PR
联合组(31 例)	10(32.3)	12(38.7)	4(12.9)	5(16.1)	22(71.0) <sup>1)</sup>
化疗组(31 例)	6(19.4)	8(25.8)	8(25.8)	9(29.0)	14(45.2)

与化疗组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.2 2 组治疗前后血清中 Th17 细胞及细胞相关因子比较

2 组患者治疗前血清中 Th17 细胞及 IL-17 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。联合组治疗后血清中 Th17 细胞及 IL-17 水平较治疗前明显上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。化疗组治疗前后血

清中 Th17 细胞及 IL-17 水平差异不明显,且无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组患者治疗后血清中 Th17 细胞及 IL-17 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示沙利度胺可明显提高 DLBCL 患者血液中 Th17 细胞及 IL-17 水平。详见表 2。

表 2 2 组患者不同时间点 Th17 细胞及 IL-17 水平比较

组别	治疗前		治疗后	
	Th17 细胞/%	IL-17/(ng·ml <sup>-1</sup> )	Th17 细胞/%	IL-17/(ng·ml <sup>-1</sup> )
联合组(31 例)	2.193 $\pm$ 0.168	6.153 $\pm$ 0.240	2.493 $\pm$ 0.031 <sup>1)2)</sup>	8.253 $\pm$ 0.060 <sup>1)2)</sup>
化疗组(31 例)	2.093 $\pm$ 0.122	6.183 $\pm$ 0.165	2.287 $\pm$ 0.031	6.537 $\pm$ 0.402

与本组内治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与化疗组治疗后比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.3 2 组治疗后不良反应比较

2 组患者治疗后血液学不良反应主要表现为白细胞、血红蛋白、血小板减低,均属于 I~II 期骨髓抑制,经对症治疗后均可恢复;非血液学不良反应主要表现为便秘、乏力、嗜睡、肢体麻木感、恶心、呕吐、头发脱落等,经对症处理后均可缓解。由此认为沙利度胺没有增加患者不良反应。

### 3 讨论

NHL 是一组具有不同组织学特点和起病部位的淋巴瘤,其中 DLBCL 是 NHL 最常见的一种,占 35%~40%<sup>[2]</sup>。DLBCL 在临床表现、组织形态、免疫表型、细胞遗传学等方面均有很大的异质性<sup>[3]</sup>。

目前对 DLBCL 具体的发病机制尚不明确。Th17 细胞是近年来免疫学研究的热点,作为一种辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群<sup>[4-5]</sup>,其在机体中的作用越来越受到学者们的重视。最新国内外研究发现,Th17 细胞在肿瘤、炎症性疾病以及自身免疫性疾病等发病过程中发挥至关重要的作用。钟伟杰等<sup>[6]</sup>研究表明,Th17 细胞及相关细胞因子与 DLBCL 的发生、发展呈负相关,提示 Th17 细胞可能在 DLBCL 的发生、发展中起抑制作用。国外 Yang 等<sup>[7]</sup>的研究在 DLBCL 患者的活检标本中发现 Th17 细胞比例明显降低。由此可见,Th17 数目与 DLBCL 的发生、发展有密切相关的联系。Th17 细胞能分泌多

种细胞因子,其中 IL-17 是其中典型的促炎性因子,具有强大的促炎症作用。多项研究表明,DLBCL 的发生、发展与自身免疫的发生、发展有密切的关系。因此我们试想,提高 DLBCL 患者外周血中 Th17 细胞及相关细胞因子含量,是否有助于提高 DLBCL 患者缓解率?沙利度胺是一种谷氨酸盐衍生物,1957 年在欧洲上市后被广泛用于妊娠恶心、呕吐的治疗,后因严重不良反应(海豹肢畸形)而被迫撤离市场,1965 年再次发现其对于减轻麻风病患者的结节红斑具有良好的治疗效果,从而又开始了对其一系列临床及基础的研究。杨云等(2015)研究显示,沙利度胺可通过抑制多发性骨髓瘤(MM)患者血清中 Th17 细胞数目发挥抗 MM 作用,目前沙利度胺已经是临床上治疗 MM 的一线用药<sup>[8-10]</sup>。实验研究发现,沙利度胺通过抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡以及调节 T 细胞的表达从而改善肿瘤所处微环境发挥抗肿瘤作用。近年来国内外尝试用沙利度胺治疗移植宿主病、难治性 MM、白血病、强直性脊柱炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等。总结起来,沙利度胺所涉及的几大领域包括血液学、消化学、肿瘤学、皮肤病学、风湿病学、口腔学。近年研究发现,肿瘤微环境的变化在 NHL 的发病机制中起着重要作用,这为 NHL 的治疗提供了新的方向,同时为沙利度胺用于 NHL 的治疗提供了较为可靠的理论基础。实验室及临床多项研究报道显示,沙利度胺在提高 DLBCL 患者临床缓解率方面有显著的疗效。

本研究中我们采用沙利度胺联合经典的 CHOP 方案,观察其临床疗效及是否提高 DLBCL 患者的临床缓解率。结果发现联合组中患者缓解率明显高于化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而联合组中患者的不良反应无明显高于化疗组,且经过对症处理后均可恢复,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示沙利度胺联合 CHOP 方案在提高 DLBCL 患者临床缓解率方面有极大的优势,这与以往的研究结果相一致<sup>[11]</sup>。本研究还发现,DLBCL 患者治疗前外周血清中 Th7 细胞及 IL-17 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在经过 2 个疗程的化疗后,联合治疗组患者外周血 Th7 细胞及 IL-17 较治疗前有明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而化疗组治疗前后血清中上述细胞及细胞因子差异不明显,无统计学意义( $P > 0.05$ ),2 组患者治疗后血清中上述细胞及细胞因子差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。以上观察结果提示,沙利度胺提高 DLBCL 患者缓解率可能与提高 DLBCL 患者血液中 Th17

细胞及 IL-17 水平有关。

综上所述,沙利度胺联合 CHOP 方案可明显提高 DLBCL 患者的临床缓解率,疗效优于单用 CHOP,且无增加不良反应,临床患者可耐受,其具体的机制可能与提高 DLBCL 患者外周血中 Th17 细胞及 IL-17 水平有关。然而,本研究尚存在样本量小,没有对患者进行长时间的生存率及生存质量的追踪回访等缺陷,在以后的研究中我们将进一步扩大样本量及开展对全组患者生存时间及生活质量的研究,以期沙利度胺用于 DLBCL 提供更多的理论及实验依据。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.
- [2] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 596-598.
- [3] Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132: 118-124.
- [4] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6: 1123-1132.
- [5] 马婷婷, 马敏. Th17 细胞在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(7): 564-567.
- [6] 钟伟杰, 李庆山, 许昕, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 Th17 细胞及相关细胞因子水平与预后的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 674-677.
- [7] Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, et al. Malignant B cells skew the balance of regulatory T cells and TH17 cells in B-cell non Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer Res, 2009, 69: 5522-5530.
- [8] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 1999, 341: 1565-1571.
- [9] Moehler T. Clinical experience with thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2012, 12: 372-390.
- [10] Breitkreutz I, Anderson KC. Thalidomide in multiple myeloma: clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4: 973-985.
- [11] Pro B, Younes A, Albitar M, et al. Thalidomide for patients with recurrent lymphoma[J]. Cancer, 2004, 100: 1186-1189.

(收稿日期: 2017-05-06)