

复方黄黛片诱导治疗 急性早幼粒细胞白血病 193 例疗效分析

向阳 王晓波 孙淑君 郭爱霞 魏艾红 成玉斌 黄世林

【摘要】 目的 总结复方黄黛片诱导治疗 193 例急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者的疗效与不良反应。方法 复方黄黛片 1.25 g, 每日 3 次, 饭后服; 3 d 后逐渐增量至 7.5 g/d。结果 193 例患者均获完全缓解 (CR), 其中 78.8% 的患者在用药 44.3 (31 ~ 60) d 后获 CR; 疗程中未出现严重的感染、出血, 不诱发与加重 DIC。治疗中的主要不良反应是胃肠道症状。110 例患者治疗前后的丙氨酸转氨酶、尿素、肌酐、心电图的 QTc 间期等指标变化不大。结论 复方黄黛片治疗 APL 具有 CR 率高, 不抑制骨髓, 不诱发与加重 DIC, 使用安全, 患者耐受性好等特点。

【关键词】 复方黄黛片; 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 治疗结果; 药物毒性

Compound huangdai tablet as induction therapy for 193 patients with acute promyelocytic leukemia

XIANG Yang, WANG Xiao-bo, SUN Shu-jun, GUO Ai-xia, WEI Ai-hong, CHENG Yu-bin, HUANG Shi-lin. Department of Traditional Chinese Medicine & Hematology, 210th Hospital of PLA, Dalian 116021, China Corresponding author: HUANG Shi-lin, Email: tcm210dl@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To report the results of curative and adverse effects of compound huangdai tablet (CHDT) as induction therapy for 193 patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** CHDT was administered 1.25 g orally three times a day after meal for three days, then the dosage was gradually increased to 7.5 g/d. **Results** One hundred and ninety-three patients achieved complete remission (CR), 78.8% of whom in 30 to 60 days with an average time of 44.3 d. No serious infection, bleeding or DIC occurred during the treatment course. The major adverse effects were gastrointestinal symptoms. There was no change in lamine transaminase, urea, creatinine or electrocardiographic QTc interval in 110 APL patients observed before and after the treatment. **Conclusion** CHDT therapy is a modality of higher CR rate, good safety and tolerance without bone marrow suppression for APL patients.

【Key words】 Compound huangdai tablet; Leukemia, promyelocyte, acute; Treatment outcome; Drug toxicity

复方黄黛片是以中医驱邪扶正为治则, 以解毒清热、益气活血为治法组方的纯中药复方制剂。1988 年 1 月至 2008 年 5 月, 我们采用复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者 193 例, 均获得完全缓解 (CR)。现报道如下。

病例和方法

1. 病例: 193 例均为我院住院患者, 血常规及骨髓象检查均符合 FAB 分类标准的 M₃ 型急性髓系白血病, 中位年龄 32 (5 ~ 72) 岁, 其中男 114 例, 女 79 例。初治患者 137 例, 复治患者 56 例 [经化疗或全反式维甲酸 (ATRA) 治疗未获得 CR 者 33 例,

经化疗或 ATRA 治疗获得 CR 后复发的患者 23 例]。

入院初期本组患者多有不同程度的感染和出血, DIC 患者 34 例, 脑脊液检查异常者 14 例, 其中 3 例合并脑出血。治疗前骨髓中病理性早幼粒细胞占 0.737 ± 0.213。

2. 治疗方法: 均采用复方黄黛片进行诱导缓解治疗, 用法: 初服量 1.25 g, 每日 3 次, 饭后服; 3 d 后逐渐增量至 7.5 g/d。有感染、发热者, 采取积极的抗感染治疗, 重视患者的隔离及病室消毒, 加强护理, 口腔及会阴部护理尤为重要; 出血倾向明显者, 给予止血治疗, 确诊 DIC 者, 应用小剂量肝素治疗, 酌情输注单供体血小板、新鲜冰冻血浆; 贫血严重者输注红细胞悬液。本组患者入院后均常规进行脑脊液检查, 同时鞘内注射甲氨蝶呤 (MTX) 10 mg, 地塞米松 5 mg, 每周 1 次, 共 4 次; 脑脊液检查异常和

(或)有临床症状者,每周鞘内注射 1~2 次,直至临床缓解、脑脊液检查恢复正常。

3. 疗效判定标准:参照文献[1]标准。

4. 统计学处理:所有数据均采用 SPSS11.5 软件进行统计、分析,计量指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后 QTc 间期的比较采用 *t* 检验。

结 果

1. 疗效:193 例 APL 患者均获 CR,达 CR 时间为 (44.3 ± 12.8) d,其中 30 d 内获 CR 31 例(16.0%),31~60 d 获 CR 152 例(78.8%),>60 d 获 CR 10 例(5.2%)。

2. 治疗后血常规各项指标的变化:治疗前 $WBC < 10 \times 10^9/L$ 者,经 (11.9 ± 6.3) d 的治疗,91.5% 的患者白细胞可出现不同程度的升高,其中 20.3% 的患者白细胞计数超过 $10 \times 10^9/L$,最高达 $220 \times 10^9/L$,部分患者外周血中早幼粒细胞有增多趋势;白细胞增高超过 $10 \times 10^9/L$ 的患者, (17.5 ± 7.7) d 后可降至正常。治疗前 $WBC > 10 \times 10^9/L$ 者,治疗达 (21.4 ± 10.3) d 时,白细胞降至正常范围。各组患者在白细胞恢复正常时,外周血病理性早幼粒细胞明显减少以至消失(表 1),同时血小板迅速回升。

表 1 193 例患者治疗期间外周血病理性早幼粒细胞的变化

组别	例数	外周血可见病理性早幼粒细胞患者比例(%)	病理性早幼粒细胞比例
治疗前	193	62.2	0.438 ± 0.339
治疗第 2 周	193	48.8	0.337 ± 0.306
治疗第 4 周	193	17.7	0.168 ± 0.179
治疗第 6 周	193	3.1	0.027 ± 0.021
治疗第 8 周	193	0	0

3. 治疗后骨髓细胞形态学改变:随着治疗时间的延长,粒细胞系统呈退行性改变,胞体增大,胞膜不规则,胞质中可见空泡,颗粒大小不等,分散不匀;细胞核膜不清,核肿胀,有空泡,核仁不规则,周界不清;分裂细胞和染色质不规则,有的固缩,成熟粒细胞颗粒粗大。疗程过半,骨髓中、晚幼粒细胞明显增多。骨髓接近 CR 时,红系增生,粒红比例恢复正常,同时巨核细胞增殖,产血小板巨核细胞增多。

4. 并发症:入院时 1 例合并有肺结核,疗程中演变为血行播散型肺结核,经抗结核治疗,症状缓解,并于第 107 天获 CR。入院初期 34 例患者合并

DIC,经治疗均纠正;脑脊液检查异常者 14 例,其中 3 例合并脑出血,佐以椎管给药等综合治疗,脑脊液检查正常,临床症状消失。其余患者于疗程中未出现严重感染、出血,无 DIC 发生。

5. 主要不良反应:治疗中主要不良反应包括腹胀 53 例(27.5%),腹泻 41 例(21.2%),转氨酶升高 14 例(7.2%),黄疸 4 例(2.1%)。

6. 治疗前后心、肝、肾功能的监测:对 110 例 APL 患者治疗前、治疗中和(或)CR 时的丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、心电图的 QTc 间期进行了动态观察。

治疗前 ALT > 40 U/L 者共 10 例,最高达 346 U/L,CR 后 ALT 全部恢复正常;治疗前 ALT 正常、治疗 30 d 时 ALT > 40 U/L 者 8 例,最高达 256 U/L,CR 后均恢复正常;治疗前及治疗 30 d 时 ALT 均正常,但 CR 时 ALT > 40 U/L 者仅有 3 例,最高达 66 U/L,为轻度增高。治疗前 1 例患者 BUN 为 8.3 mmol/L、Cr 为 209 mmol/L,治疗期间恢复正常。治疗前、后 QTc 间期分别为 (421.5 ± 27.6) ms、 (426.4 ± 29.6) ms ($P = 0.043$)。

讨 论

砷剂治疗 APL 的疗效已得到肯定。目前国内文献报道用于治疗 APL 的砷剂有三氧化二砷、四硫化四砷、中药单味雄黄以及含雄黄的中药复方制剂复方黄黛片等^[2-5]。复方黄黛片(曾用名复方青黛片、白血康)由雄黄、青黛、丹参、太子参 4 味中药组成,1995 年黄世林等^[6]报道其治疗 APL 的 60 d CR 率达 98.3%,2006 年复方黄黛片 II 期临床试验协作组报道复方黄黛片疗效和 ATRA 相近,初治 APL 患者有较高的 CR 率和很好的耐受性,但大样本的复方黄黛片治疗 APL 的临床研究尚无报道。

我们对 1988 年以来在我院接受复方黄黛片治疗的 193 例 APL 患者疗效进行总结,结果患者均获 CR,达 CR 时间为 (44.3 ± 12.8) d,其中 16.0% 的患者在 30 d 内获 CR,78.8% 的患者在 31~60 d 内获 CR,60 d 内获 CR 的患者共 183 例(94.8%)。治疗前 $WBC < 10 \times 10^9/L$ 的患者,在治疗过程中 91.5% 的患者白细胞可出现不同程度的升高,其中 20.3% 的患者 WBC 超过 $10 \times 10^9/L$; $WBC > 10 \times 10^9/L$ 者,经治疗均降至正常范围。随着治疗时间的延长,193 例患者外周血中病理性早幼粒细胞的比例均下降,至治疗第 8 周时全部为 0,呈现 CR 骨髓象。疗程中本组患者未出现严重感染、出血,无

DIC 发生,入院合并有 DIC、脑脊液检查异常及脑出血的患者,经治疗均缓解。复方黄黛片的主要不良反应是胃肠道症状,表现为上腹部不适、腹部胀痛、轻度腹泻(2~3 次/d),偶有 ALT 增高及轻度黄疸,无需减少复方黄黛片的用量,辅以对症治疗,患者均可耐受。

对 110 例 APL 患者治疗前、治疗中和(或)CR 时的 ALT、BUN、Cr、心电图的 QTc 间期动态观察结果显示:①ALT 增高的患者仍可接受正常剂量的复方黄黛片的治疗;治疗过程中偶见 ALT 增高,但多在治疗 30 d 后出现;②复方黄黛片对患者 BUN 及 Cr 无明显影响,增高的患者仍可接受正常剂量的复方黄黛片的治疗;③复方黄黛片对 QTc 间期影响不大,治疗后较治疗前略延长($P=0.043$),由此可见复方黄黛片安全性较好。

本组患者 CR 率高的关键因素在于①复方黄黛片的组方合理。基础研究已证实复方黄黛片可抑制 NB4、HL-60 细胞的增殖并诱导其凋亡^[7-9]。方中以雄黄为主药,青黛、丹参均有协同作用,增强雄黄抗 APL 的作用;丹参、太子参则可促进正常造血功能的恢复,防治 DIC、出血与感染,保护心、肝、肾等功能,故诸药合用,可有效提高 CR 率、降低治疗相关并发症的发生率、减轻药物不良反应、保护主要脏器的功能。②重视合并症的处理。在临床实践中,我们发现应用复方黄黛片治疗的最初 20 d 内,病情不稳定,尤其是入院时的合并症如不及时、有效地处理会导致病情加重,进而影响复方黄黛片的疗效。我们对入院初期确诊 DIC 的患者均给予小剂量肝素抗凝,并酌情输注冰冻新鲜血小板及单供体血小板;对有 DIC 倾向的患者均予以中药丹参注射液静滴 15~20 d。我们将中枢神经系统白血病(CNSL)的防

治作为常规治疗。本组患者入院时均常规行脑脊液检查,同时行鞘内注射,每周 1 次,共 4 次;对脑脊液检查异常或(和)有临床症状者,则每周鞘内注射 1~2 次,直至临床缓解、脑脊液检查恢复正常。故本组患者入院初期合并有 DIC、脑脊液检查异常及脑出血的患者,经治疗均缓解。治疗中无一例患者出现 DIC 及 CNSL。

复方黄黛片治疗 APL 具有 CR 率高,不抑制骨髓,治疗中无严重的感染及出血,不诱发与加重 DIC,使用安全,患者耐受性好等特点。

参考文献

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 2 版. 北京:科学出版社,1998: 214-218.
- [2] 张鹏,王树叶,胡龙虎,等. 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病的临床研究. 中华血液学杂志,1996,17:5-7.
- [3] 陆道培,邱镜滢,陈珊珊,等. 口服雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病(AML-M₃)66 例. 中国实验诊断学,1998,2:319-319.
- [4] 高学熙,马建军,宁红程. 雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察. 临床肿瘤杂志,1998,3:30-31.
- [5] 黄世林,郭爱霞,向阳,等. 复方黄黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. 中华血液学杂志,1995,16:26-28.
- [6] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验. 中华血液学杂志,2006,27:801-804.
- [7] 白月辉,黄世林. 雄黄对 NB4、HL-60 细胞的促凋亡作用. 中华血液学杂志,1998,19:477-480.
- [8] 向阳,陈楠楠,张德杰,等. 复方黄黛片中药血清药理学研究方法的建立. 第四军医大学学报,2005,26:1594-1597.
- [9] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008,105:4826-4831.

(收稿日期:2008-07-21)

· 消息 ·

张安教授逝世

我国著名内科血液病专家、《中华血液学杂志》第一、二届编辑委员会副总编辑张安教授,因病医治无效,于 2009 年 5 月 26 日 23 点 40 分在北京协和医院去世,享年 93 岁。

张安教授祖籍广东新会,1916 年 2 月生于天津,1939 年毕业于北平燕京大学,获理学学士学位,1943 年毕业于北平协和医学院,获美国纽约州立大学授予的医学博士学位。毕业后一直从事内科血液病的临床、教学及科研工作。对多种血液病的诊治有着独到见解,是中国血液学的开拓者之一。曾任北京协和医院内科副主任、血液科主任,解放军总医院内科副主任,卫生部医学科学委员会输血与血液学委员会主任委员,中华医学会血液学分会副主任委员。他一生热爱医学事业,无私奉献,忘我工作,为我国血液学事业的发展做出了重大贡献,培养出许多血液学专业的优秀人才。

张安教授生前立下遗嘱,去世后丧事从简,不举行遗体告别和追悼会,遗体捐赠医学事业。