

中药定清片联合化疗治疗急性白血病复发的临床研究

王 婕, 郑丹丹, 周永明*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 血液内科, 上海 200437)

摘要: 目的: 观察中药定清片联合化疗与单纯化疗比较治疗急性白血病复发患者的临床疗效。方法: 采用随机对照研究方法, 将符合纳入标准的 60 例急性白血病复发病例分为 2 组, 每组 30 例。分别给予定清片联合化疗(试验组)或单纯化疗(对照组)治疗, 观察比较两组治疗前后的骨髓缓解率、血常规变化、中医证候疗效、感染发生率和不良反应发生情况。结果: 试验组获完全缓解 13 例、部分缓解 6 例, 总缓解率 63.33%; 对照组获完全缓解 12 例、部分缓解 5 例, 总缓解率 56.67%, 两组的骨髓总缓解率相比较无明显统计学差异($P>0.05$)。在治疗后, 试验组的白细胞和血小板计数高于对照组, 两者比较有统计学差异($P<0.05$)。在中医证候疗效方面, 试验组的总有效率 86.6%, 明显高于对照组的 66.7%($P<0.05$)。在疗后的感染发生率和不良反应发生情况比较中, 试验组低于对照组, 两组间比较均有统计学差异($P<0.05$)。结论: 中药定清片联合化疗治疗急性白血病复发患者, 在西医疗效上与单纯化疗组无明显差异, 但联合治疗更利于化疗后白细胞及血小板的恢复以及减少感染及相关并发症的产生, 所产生的不良反应也低于单纯化疗组; 在中医证候疗效上联合治疗也优于单纯化疗组。

关键词: 急性白血病复发; 定清片; 中药; 化疗

中图分类号: R733.71

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2017) 03-0097-05

急性白血病(Acute Leukemia, AL)属一类血液系统恶性肿瘤, 累及造血干细胞, 临床上可表现为贫血、出血、感染、浸润等症状。白血病目前在我国的发病率为 4.7×10^{-6} , 其中急性白血病约占 70%~80%^[1]。半个多世纪以来, 急性白血病的治疗方法取得了巨大的进展, 联合化疗、造血干细胞移植、靶向治疗、免疫治疗等使许多急性白血病患者从中获益, 长期无病生存。然而, 这些疗法可以杀灭大部分白血病细胞, 并不能完全消灭白血病干细胞。因此, 急性白血病缓解以后的复发仍然是困扰血液病研究者的难题。

急性白血病属于中医学“急劳”“热劳”“血枯”“癥积”等范畴。周永明教授根据中医理论, 结合多年临证总结和实验研究, 以整体观念和辨证论治为指导, 将急性白血病的病机特点概括为气阴

亏损为本, 邪毒内侵为标, 临床表现可见乏力, 发热, 兼或灼伤脉络, 迫血妄行等“本虚标实”之证。以“扶正祛邪”理论为指导, 临床上运用的定清片主方来源于砷剂治疗白血病先行者——著名中医吴翰香教授和黄振翘教授 20 世纪 60 年代的经验方, 经过长期临床试验和反复药物筛选而研制成为医院内制剂, 治疗血液肿瘤疗效确切。

1 临床资料与方法

1.1 病例选择

选自 2014 年 4 月至 2016 年 1 月期间我院血液科病房收治的急性白血病复发患者 60 例。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)16 例, 急性髓细胞白血病(AML)44 例; 男性 33 例, 女性 27 例; 年龄为 27~78 岁, 中位年龄为 61 岁。

收稿日期: 2017-03-21.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(81373626)。

第一作者: 王婕(1979—), 女, 上海人, 博士/主治医师, 主要研究方向: 中西医结合诊治血液系统肿瘤。E-mail: drwangjie2008@163.com

*通信作者: 周永明(1956—), 男, 上海人, 主任医师/博士生导师, 主要研究方向: 中西医结合治疗血液病。E-mail: yongmingz123@163.com

1.2 诊断标准

采用张之南、沈悌主编《血液病诊断及疗效标准(第三版)》(北京:科学出版社,2007年8月)中急性白血病复发的诊断标准。

1.3 治疗分组

所有参与治疗的患者均签署知情同意书。根据随机数字在线生成法,将60例患者分为2组,每组30例。试验组男17例,女13例,中位年龄62岁;对照组男16例,女14例,中位年龄61岁。两组在性别构成、中位年龄方面匹配良好,统计学无明显差异($P>0.05$)。

1.4 治疗方法

(1)对照组(化疗组)从真实世界出发,选择最优于患者的原则,大于60岁的AML患者采用HA方案:标准剂量Ara-C($100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)联合HHT($2\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$);或HAG方案:标准剂量Ara-C($100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)联合HHT($2\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)及G-CSF($100\sim 300\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)。其中骨髓有核细胞增生活跃,外周血白细胞计数大于 $10\times 10^9\text{ L}^{-1}$,一般情况较好者用HA方案,骨髓有核细胞增生偏低,外周血白细胞计数小于 $10\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 者,用HAG方案;小于60岁的AML和ALL患者采用FLAG方案:Flu($25\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$)联合Ara-C($2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$)及G-CSF($300\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$),至中性粒细胞恢复至 $1.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 后停药。

(2)试验组(定清片联合化疗组)不同年龄及类型的患者均在上述治疗方案基础上加用中药制剂:定清片(岳阳制剂,批准文号:沪卫药剂98-090),功效:益气散瘀、败毒抗癌。用法:每次4片,一日3次,口服。

(3)治疗1个月为1个疗程,连续2个疗程后进行临床评价和数据统计。

1.5 合并用药

所有试验入组病例在观察期间采用必要的支持治疗:输血支持,抗感染对症处理等。

1.6 治疗观察指标

(1)背景资料:年龄、性别、身高、体重,合并疾病及相关用药。

(2)疗效指标:血常规及镜下分类:每2周1次;骨髓穿刺骨髓细胞学检查:每月1次;中医疗效评价:参照国家中管局血液病重点专科诊断标准,将

症状分级量化积分;采用2002版《中药新药临床研究指导原则》中“尼莫地平法”进行中医证候疗效判定发生各种感染的次数和类型。

2 结果

采用SPSS 18.0统计软件对研究数据进行统计分析。计量资料经正态性检验后,符合者采用均数 $\pm$ 标准差表示,不符合正态分布的计量资料采用中位数进行描述;计数资料采用例数(百分比)进行描述。符合正态分布的计量资料用t检验进行两组间差异比较(组内比较采用配对t检验,组间比较采用成组t检验),计数资料分析采用卡方检验,多组间计量资料比较采用单因素方差分析检验,不符合正态分布的计量资料组间比较采用秩和检验。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.1 两组背景资料统计

表1显示治疗前试验组和对照组在性别构成、年龄、身高、体重方面比较无明显统计学差异($P>0.05$),提示两组有可比性。

表1 两组治疗前基础资料比较

指标	试验组	对照组
男/女人数	17/13	16/14
中位年龄/岁	62	61
身高/cm	164.20 $\pm$ 7.16	166.60 $\pm$ 7.33
体重/kg	62.40 $\pm$ 7.75	60.73 $\pm$ 7.27

2.2 西医疗效比较

2.2.1 骨髓总缓解率比较

试验组及对照组经过两个疗程的治疗后,分别在结束化疗后的两周行骨穿检查,试验组完全缓解(CR)12例、部分缓解(PR)7例,总有效率为63.33%;对照组CR12例、PR5例,总有效率为56.67%,两组总有效率比较无统计学差异($P>0.05$),如表2所示。

表2 两组治疗后骨髓缓解率比较

组别	例数	CR/例	PR/例	总缓解率/%
试验组	30	12	7	63.33 ¹⁾
对照组	30	12	5	56.67

注:1)表示治疗后与相应对照组比较, $P>0.05$,下同。

2.2.2 血常规比较

两组在治疗前白细胞计数、血红蛋白浓度和血小板计数无统计学差异($P>0.05$). 在治疗后试验组的白细胞和血小板计数高于对照组, 两者比较有统计学差异($P<0.05$), 两组间血红蛋白浓度比较无统计学差异($P>0.05$). 表明试验组在改善骨髓抑制方面优于对照组, 见表 3.

表 3 两组治疗前后血常规指标比较

组别	例数	WBC/($10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/($g \cdot L^{-1}$)	PLT/($10^9 \cdot L^{-1}$)
治疗前试验组	30	4.1±4.3 ²⁾	54.1±9.6 ²⁾	20.1±12.9 ²⁾
治疗前对照组	30	3.1±2.3	53.6±9.4	16.9±6.8
治疗后试验组	30	6.2±1.3 ³⁾	64.5±10.8 ¹⁾	43.1±19.4 ³⁾
治疗后对照组	30	4.6±1.6	63.8±8.1	30.1±13.7

注: 2)表示治疗前与相应对照组比较, $P>0.05$, 3)表示治疗后与相应对照组比较, $P<0.05$, 下同.

2.3 中医疗效比较

2.3.1 中医证候积分比较

试验组和对照组在治疗前的中医证候积分比较, 无统计学差异($P>0.05$). 两组在治疗后的积分比较, 有统计学差异($P<0.05$), 这说明试验组在降低中医证候积分(改善临床症状)方面优于对照组, 见表 4.

表 4 两组治疗前后中医证候积分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	30	25.87±2.92 ²⁾	11.03±3.85 ³⁾
对照组	30	25.70±3.21	14.90±4.81

2.3.2 中医证候疗效比较

治疗后试验组的总有效率 86.67%明显高于对照组 66.67%, 两组之间比较有统计学差异($P<0.05$). 见表 5.

表 5 两组中医证候疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效或加重/例	总有效率/%
试验组	30	10	16	4	86.67 ³⁾
对照组	30	6	14	10	66.67

2.4 感染发生率比较

试验组和对照组在治疗后的感染发生比较, 试验组总体感染发生率低于对照组, 两组有统计

学差异($P<0.05$), 见表 6.

表 6 两组治疗后感染发生率比较

组别	例数	感染发生/例					感染发生率/%
		肺部感染	消化道感染	泌尿道感染	皮肤软组织感染	菌血症	
试验组	30	5	2	2	3	0	40.00 ³⁾
对照组	30	10	3	3	2	1	63.33

2.5 不良反应比较

在试验组和对照组治疗过程中, 对照组相当部分患者出现常规化疗后不良反应, 如心脏毒性、肝肾功能异常、消化道症状、出血症状等; 而试验组也有化疗后不适反应的表现, 但在总的发生率方面试验组低于对照组, 两者比较有统计学差异($P<0.05$), 详见表 7.

表 7 两组治疗后不良反应率比较

组别	总例数	不良反应/例				反应发生率/%
		肝肾功能障碍	消化道症状(恶心、呕吐、胃痛、便秘)	皮肤粘膜出血	心脏毒性	
试验组	30	2	3	2	3	33.33 ³⁾
对照组	30	4	7	3	4	60.00

3 讨论

在临床研究中, 急性白血病的复发与难治往往一并讨论, 因为复发是疾病存在的状态, 而难治则是对疾病性质的确定, 两者均表示疾病对常规治疗的反应失败, 复发/难治往往提示患者预后不良, 所以引起研究者的关注. 2011 年中华医学会血液学分会建议的复发/难治性 AML 的治疗原则主要包括: 使用非交叉耐药的化疗方案或加大化疗药物剂量; 造血干细胞移植; 使用耐药逆转剂; 靶向治疗及免疫治疗等^[2]. 尽管新的化疗药物层出不穷, 但目前复发的急性白血病总体预后较差, 出现的再复发和难治较多, 白血病细胞耐药较高, 药物本身毒副作用较大, 老年患者治疗耐受较差. 因此, 在防治白血病复发的诊疗策略上存在这样一种趋势, 即把研究的重点转移到注重提高机体自身抗病康复的潜能上来, 换言之, 就是从过去的注重单

一“祛邪”逐步过渡到“扶正祛邪并重”。“扶正祛邪”的治疗原则是祖国医学数千年在临床实践中总结而来的指导性原则之一,在目前无法彻底根除白血病干细胞的条件下,抗击白血病复发需要以“扶正祛邪”思想为指导,同时或先后运用多种治疗方法以“打击”白血病干细胞,其中以维持机体正常造血细胞的数量与功能甚为关键,意在“安正达邪”,并为进一步“打击”白血病干细胞创造条件。我们认为,分期、分层、综合的个体化治疗必将成为今后白血病治疗的基本原则,多种治疗方法(包括中医药治疗)适时联合或序贯应用是白血病治疗的必然选择。

中药定清片的组方依据“大积大聚,其可犯也,衰其大半而止”之经旨,由雄黄、党参、青黛、牡丹皮、参三七、陈皮6味药物组成。方中雄黄性温味辛,功能败毒抗癌,燥湿祛痰;党参性味甘平,功能补中益气,健脾益肺。两药合用败毒抗癌,扶正达邪,共为君药。青黛性寒味咸,功能清热泻火,凉血解毒;牡丹皮味苦性微寒,功能清热凉血,活血散瘀。两药与雄黄合用,一则可增强雄黄解毒之力,二则可消减雄黄燔热之性,共为臣药。参三七味甘微苦,功能祛瘀止血,定痛补益,与牡丹皮同入血分,意在攻邪顾正,祛瘀生新,为佐药。陈皮性温味苦,功能理气健脾,燥湿化痰,既可祛除痰积,又可防诸药祛邪伤中,乃为使药。全方寒温并用,攻补兼施,共奏败毒抗癌,益气散瘀之功效。

我们在以往的研究中发现^[3],健脾养阴泄毒法(定清片联合生血灵糖浆)能使患者降低的CD3、CD4百分值及CD4/CD8比值升高,同时能明显降低sIL-2R,升高IL-2、IFN- γ 水平,提示健脾养阴泄毒法治疗髓系白血病的作用机理可能与抑制白血病细胞的增殖及调节免疫有关。在体外药物血清试验研究^[4]中,我们还发现健脾养阴泄毒法(定清片联合生血灵糖浆)对髓细胞白血病患者CFU-L有明显抑制作用,而对正常人骨髓CFU-GM无明显毒副作用^[5]。设置定清片组、定清片联合生血灵糖浆组以及羟基脲组对K562细胞的研究中,我们发现3种药物血清均能诱导K562细胞的凋亡,浓度越高,作用时间越长,其促凋亡作用越明显。

本研究是对中药定清片临床研究的阶段性总结,目的在于探讨定清片联合化疗是否优于单纯

化疗本身,在课题组以往对于急性髓细胞白血病情效观察的基础上^[6],此次研究主要针对临床中复发的急性白血病患者。从收集的60例复发病例中我们观察到,与单一化疗组比较,中药定清片联合化疗组在骨髓缓解率方面无明显提高作用($P>0.05$)。可见在主要含有砷剂(雄黄)的定清片与传统化疗药物联合治疗的条件下,并没有明显增加化疗药物的疗效,同功却未明显增效,这之前有些学者运用 As_2O_3 联合化疗优效于单纯化疗组的结果略有不同^[7-8],分析原因可能是已被纯化的静脉注射用砷剂和定清片中砷的含量和纯度的不同造成的,所以导致的肝损、恶心呕吐等的毒副反应也不甚明显,这些毒副反应的减少也为患者后续治疗奠定了基础。同时我们发现,在定清片联合化疗组中,化疗后白细胞和血小板的改善较单纯化疗组比较有统计学差别,在中医证候积分方面和中医疗效评价方面也优于单纯化疗组,同时观察到感染发生率和化疗后不良事件反应率也明显低于单纯化疗组,这些优势可能对大于60岁的老年患者更为重要,我们希望在扩大样本量和延长观察时间后做进一步比较分析。

由此可见,中药定清片对复发急性白血病的作用环节更多地体现在提高和恢复患者的免疫功能,从而抑制白血病细胞,促进正常造血细胞生长和造血微环境的调节中,以达到“带瘤生存”和改善患者整体生存质量,并延长患者生存时间的目的。

参考文献:

- [1] 黄晓军,赵永强,王建祥,等.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:84-85.
- [2] 中华医学会血液学分会.急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011年版)[J].中华血液学杂志,2011,32(12):887-888.
- [3] 阮琼,黄振翘,周永明,等.健脾养阴泄毒法治疗慢性粒细胞白血病的临床研究[J].中国中医药科技,2001,8(3):139-140.
- [4] 阮琼,黄振翘,薛志忠,等.健脾养阴泄毒法对髓细胞白血病患者CFU-L的影响[J].上海中医药杂志,2004,38(8):51-52.
- [5] 阮琼,黄振翘,薛志忠,等.健脾养阴泄毒法药物对K562细胞凋亡的影响[J].中国中医药科技,2005,12(1):18-19.

- [6] 郑丹丹, 孙伟玲, 周永明. 定清片联合化疗治疗急性髓系白血病临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(6):688-689.
- [7] 刘春霞, 姚小健, 易娟, 等. 三氧化二砷联合 FLAG 方案治疗复发急性髓性白血病及对白血病干细胞的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(15):915-917.
- [8] 章志福. 三氧化二砷联合 FLAG 方案治疗复发急性髓性白血病的效果观察[J]. 医药前沿, 2012, 2(2):41.

Clinical study on treatment of the relapsed acute leukemia with traditional Chinese medicine Ding Qing tablet combined with chemotherapy

WANG Jie, ZHENG Dan-dan, ZHOU Yong-ming*

(Department of Hematology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract: Objective: To examine the efficacy of traditional Chinese medicine Ding Qing tablets in combination with chemotherapy on the treatment of relapsed acute leukemia patients, compared with that of chemotherapy alone. Methods: 60 eligible relapsed acute leukemia patients were divided into 2 groups (30 in each group). The two groups were treated with Ding Qing tablets plus chemotherapy (trial group) and chemotherapy alone (control group), respectively. After intervention, differences in bone marrow remission rate, changes of blood biochemical parameters, improvements of TCM syndromes, infections occurrence and adverse reactions between two groups were recorded. Results: In trial group, complete remission (CR) was observed in 13 cases and partial remission (PR) in 6 cases, with a total response rate of 63.33%. In control group, there were 12 CR cases and 5 PR cases, with a total response rate of 56.67%. No significant difference was found in bone marrow remission rate ($P>0.05$), but higher white blood cell and platelet count, lower infection rate and lower incidence of adverse reactions were found in the trial group (all $P<0.05$). More patients in trial group showed improvements in TCM syndromes in comparison to those in control group (86.6% vs. 66.7%, $P<0.05$). Conclusion: The total response rate of the two regimens was similar in patients with relapsed acute leukemia. Compared with chemotherapy along, traditional Chinese medicine Ding Qing tablets plus chemotherapy showed a higher level of quicker white blood cell counts and platelet recovery, less adverse reactions, lower incidence of infection and related complications, as well as greater improvement in TCM syndromes.

Key words: relapsed acute leukemia; Ding Qing tablets; TCM; chemotherapy

(责任编辑 韩 超)