

复方黄黛片为主的缓解后治疗方案对急性早幼粒细胞白血病长期生存的影响

向阳 常晓慧 成玉斌 孙淑君 孙峰 李海霞 黄世林

摘要 目的 探讨复方黄黛片为主的缓解后治疗方案对急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者长期生存的影响。**方法** 112 例 APL 患者接受了复方黄黛片为主, 且与 HACP、HAOP、HAEP、HAMP 联合化疗交替应用的缓解后治疗, 通过骨髓象检查了解疾病复发情况及生存期。**结果** (1) 112 例患者中, 16 例患者复发, 复发率为 14.29%, 中位复发时间为 12.5 (4~67) 个月; (2) 中位随访时间为 59 (1~72) 个月, 1、2、3、4、5、6 年实际无复发生存 (RFS) 率分别为 92.86%、89.29%、88.39%、87.50%、86.61%、85.71%, 预计 RFS 率分别为 (92.45 ± 2.57)%、(88.25 ± 3.20)%、(87.09 ± 3.36)%、(85.89 ± 3.52)%、(84.44 ± 3.75)%、(82.78 ± 4.03)%; (3) 完全缓解 (CR) 后治疗 < 10 疗程组与完全缓解 (CR) 后治疗 ≥ 10 疗程组的复发率分别为 34.29%、5.19%, CR 后治疗 < 10 疗程组与 CR 后治疗 ≥ 10 疗程组的 RFS 率分别为 65.71%、94.81%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 复方黄黛片主治疗方案是有效、可行的缓解后治疗方案。

关键词 复方黄黛片; 白血病; 早幼粒细胞; 急性; 缓解后治疗; 长期生存

Effect of Post-remission Therapy Mainly with Compound Huangdai Tablet on Long-term Survival of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia XIANG Yang, CHANG Xiao-hui, CHENG Yu-bin, et al *Department of Traditional Chinese Medicine Hematology, 210th Hospital of PLA, Liaoning (116021)*

ABSTRACT Objective To investigate the effect of post-remission therapy mainly with Compound Huangdai Tablet (CHDT) on long-term survival of patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** One hundred and twelve APL patients were treated after remission mainly with CHDT administered alternately with chemotherapeutic projects such as HACP, HAOP, HAEP and HAMP. The relapse rate and relapse-free survival (RFS) rate in them were estimated by bone marrow examination. **Results** The total relapse rate was 14.29% (16/112), and the median time of relapse was 12.5 (4-67) months. Patients were followed up for 1-72 months, the median follow-up time being 59 months. The actual RFS rate of 1-, 2-, 3-, 4-, 5- and 6-year was 92.86%, 89.29%, 88.39%, 87.50%, 86.61% and 85.71%, respectively, while the estimated RFS rate (%) of corresponding year was 92.45±2.57, 88.25±3.20, 87.09±3.36, 85.89±3.52, 84.44±3.75 and 82.78±4.03 respectively; the relapse rate in patients who received treatment after complete response for < 10 courses group was 34.29%, while in those treated for ≥ 10 courses was 5.19%; and the RFS rate in them was 65.71% and 94.81% respectively, the difference between groups was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The post-remission therapy mainly with CHDT is an effective and feasible program for the treatment of APL.

KEYWORDS compound Huangdai Tablet; leukemia; promyelocyte; acute; post-remission therapy; long-term survival

复方黄黛片是我院黄世林教授研制的纯中药复方制剂, 由雄黄、青黛、丹参及太子参 4 味中药组成。临床研究已证实, 复方黄黛片诱导治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 可获得很高的完全缓解 (CR) 率^[1, 2]。在此基础上, 我们采用以复方黄黛片为主、与化疗方案交替应用的 APL 缓解后治疗方案治疗 112 例患者, 以探讨

复方黄黛片为主的缓解后治疗方案对 APL 患者长期生存的影响, 现报告如下。

资料与方法

1 APL 诊断标准 参考《血液病诊断及疗效标准》^[3]中急性髓系白血病的诊断标准。

2 纳入标准 (1) 符合 APL 诊断标准, 并经复方黄黛片诱导治疗获得 CR 的患者^[3]; (2) 年龄不限, 性别不限。

3 排除标准 未能系统接受复方黄黛片为主、与

作者单位: 中国人民解放军第 210 医院中医血液科 (辽宁大连 116021)

通讯作者: 向阳, Tel: 0411-85841093, E-mail: tcm210dl@yahoo.com.cn

化疗方案交替应用的缓解后治疗方案的患者。

4 临床资料 112例患者均为1988年1月—2008年5月间在我院经复方黄黛片诱导缓解并获CR的APL患者,中位年龄33.5(5~72)岁;其中男性60例,女性52例。

5 缓解后治疗方案

5.1 复方黄黛片(由雄黄、青黛、丹参、太子参组成,每片0.25 g),2.0~2.5 g/d,分3次饭后服,30天为1个疗程。

5.2 联合化疗方案

5.2.1 HACP方案 三尖杉酯碱(H)3~6 mg/天,静脉滴注,第1~2天;阿糖胞苷(Ara-C)150~200 mg/天,静脉滴注,第1~3天;环磷酰胺(CTX)800~1 200 mg/天,静脉滴注,第3天;泼尼松片(Pred)30 mg/天,早顿服,每周服3天。2周为1疗程。

5.2.2 HAOP方案 以柔红霉素(DNR)更换HACP方案中的CTX。DNR 40~80 mg/天,静脉注射,第3天,其他药物用法、用量同HACP方案。

5.2.3 HAEP方案 以足叶乙甙(VP-16)更换HACP方案中的CTX。VP-16 100 mg/天,静脉注射,第1~3天,其他药物用法、用量同HACP方案。

5.2.4 HAMP方案 以米托蒽醌(MIT)更换HACP方案中的CTX。MIT 10 mg/天,静脉注射,第3天,其他药物用法、用量同HACP方案。

服用复方黄黛片30天,间歇期30天,应用联合化疗2周,间歇期30天为1个疗程。每个化疗方案可连续应用2次,4个化疗方案应序贯应用。10个疗程(约33个月)后,2次化疗间的疗程间歇期延长为3~4个月,其间服用复方黄黛片1个疗程,共30天;4年后化疗间的疗程间歇期为8~10个月,其间服用复方黄黛片共2个疗程,每疗程30天;缓解后治疗时间为6年。

5.3 防治中枢神经系统白血病(CNS-L) CR后,CNS-L防治与CR后治疗同步,每疗程予MTX(5 mg/支)10 mg,氟美松5 mg(5 mg/支)鞘内注射1次或口服洛莫司丁(CCNU,40 mg/粒)120 mg,1次。若脑脊液检查异常或(和)有临床症状者,鞘内注射1~2次/周,直至临床缓解、脑脊液检查恢复正常;鞘内注射6周未能缓解者应及时进行放射治疗。

6 观察项目 每疗程治疗前常规行骨髓穿刺,抽取骨髓液0.2 mL,涂片,瑞氏染色,油镜下观察细胞形态,出现下列三者之一,视为复发:(1)骨髓中原粒细胞+早幼粒细胞>5%而≤20%,经过有效地抗白血病治疗1个疗程仍未能达到骨髓像完全缓解标准者;(2)骨髓中原粒细胞+早幼粒细胞>20%者;(3)骨髓

外白血病细胞浸润。

7 统计学方法 本组RFS时间自CR之日起至随访截止日(2008年5月)或失访日、第1次复发日止,随访观察期为72个月。所有结果均用SPSS 11.5软件进行处理,并以CR后治疗10个疗程(33个月)为分界点,将112例患者分为2组,即CR后治疗<10个疗程组和CR后治疗≥10个疗程组,不同组别复发率的比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,不同组别之间的差异采用Log-rank检验。

结 果

1 复发情况 112例患者中,16例复发,复发率为14.29%。其中CR1期≤6个月3例,7~12个月5例,13~18个月2例,19~24个月2例,>25个月共4例,中位复发时间为12.5(4~67)个月。

复发患者中1例复发后失访;8例经再诱导治疗未缓解而死亡;7例获CR2,CR2率为43.75%。获CR2的患者中,1例于CR2后1个月失访;3例分别于CR2后22、30、45个月复发死亡;1例CR2期达45个月,生存期为69个月,仍在随访中;2例CR2期长达72个月以上,已结束随访观察,但其中1例于88个月死于再度复发。

2 随访观察情况 112例患者中位随访时间为59(1~72)个月。RFS时间达1、2、3、4、5、6年患者的实际RFS率分别为92.86%、89.29%、88.39%、87.50%、86.61%及85.71%;预计RFS率分别为(92.45±2.57)%、(88.25±3.20)%、(87.09±3.36)%、(85.89±3.52)%、(84.44±3.75)%及(82.78±4.03)%。

3 CR后治疗情况 112例患者CR后均在我院接受了CR后治疗,CR后治疗<10个疗程者35例,中位治疗时间为12(1~32)个月,其中5例于CR后1~17个月失访;CR后治疗≥10个疗程者共77例,中位治疗时间为72(33~72)个月,其中48例患者完成了为期72个月的CR后治疗。

CR后治疗<10个疗程组的35例患者中,复发12例,中位复发时间为12(3~24)个月,复发率为34.29%;依据治疗前白细胞及血小板进行危险性分级,12例复发患者低、中危患者各6例。CR后治疗≥10个疗程组的77例患者中,复发4例,复发时间分别为36、39、57、67个月,复发率为5.19%,其中高危2例,低、中危各1例。CR后治疗不同疗程组复发率比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

CR后治疗<10个疗程组的RFS率为65.71%,CR后治疗≥10个疗程组RFS率为94.81%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

讨 论

大量研究已证实 APL 缓解后治疗是延长患者的 CR 期、长期无病生存 (DFS) 最终达到治愈的关键。目前 APL 的 CR 后治疗多采用联合化疗、全反式维甲酸 (ATRA), 三氧化二砷或上述药物序贯交替应用等方案, 部分患者接受了异基因骨髓移植 (allo-BMT) 或自体骨髓移植 (ABMT)。本组患者的 CR 后缓解方案则以复方黄黛片为主, 配合 HACP、HAOP、HAEP、HAMP 等方案交替进行, 结果 112 例患者中, 仅有 16 例复发, 复发率为 14.29%, 低于国内外同类报道^[4-12], 表明本治疗方案是有效可行的 APL 缓解后方案。

复方黄黛片主治、与化疗方案序贯交替是本治疗方案的基本内涵, 其关键在于复方黄黛片与联合化疗的合理结合。基础实验已表明复方黄黛片中的雄黄可诱导 NB4、HL-60、K562 白血病细胞株凋亡, 青黛虽无直接诱导凋亡的作用, 但与雄黄伍用可显著增强其诱导白血病细胞的凋亡作用^[13, 14]; Lan W 等亦证实了复方黄黛片治疗 APL 的多成分, 多靶点的作用机制^[15]。因此复方黄黛片与联合化疗序贯交替使用, 在疗效上实现了两者的优势互补, 达到了增强疗效, 降低复发率的目的。

目前认为 APL 复发的原因主要为: (1) 患者因各种原因未进行 CR 后巩固治疗; (2) APL 细胞产生耐药; (3) 治疗药物与方案的选择缺乏有效性; (4) 对个体化治疗原则缺乏足够的认识; (5) 髓外白血病防治不利, 特别是中枢神经系统白血病。分析本组 16 例复发患者, 其主要原因为不能坚持 CR 后治疗, 尤其是前 10 个疗程的治疗不系统。反之, 48 例系统完成了为期 72 个月的 CR 后治疗的患者中无 1 例复发。分析 112 例患者 RFS 率可见: (1) APL 复发的高峰在 CR 后 1 年内, 中位复发时间为 12.5 个月, 3 年以后仍有复发的可能, 故 CR 后 1~3 年是降低复发率的关键时期, 该期治疗间歇期应短, 其后可逐渐延长; (2) 本组患者中, CR 后治疗 < 10 疗程组的 RFS 率为 65.71%, CR 后治疗达 10 个疗程以上组的 RFS 率为 94.81%, 可见长期治疗对于延长 APL 患者的生存期十分重要。但 CR 后维持治疗时间的长短尚无一致的意见, 一般认为 1~3 年为宜。本组 CR 后治疗 ≥ 10 个疗程组中有 4 例复发, 复发时间分别为 36、39、57、67 个月, 其中 3 例进行了 PML-RAR α 融合基因动态检测, CR 后持续阴性, 复发时再度转为阳性; 而 72 个月无复发病例。因此, 我们认为缓解后治疗时间应 ≥ 6 年。

Castagnola C 等^[16]报告, CNS 复发可见于 5% 的 APL 患者中, 本组复发的 16 例患者中, 2 例是以 CNS-L 为主

要表现的髓外复发; 即使经椎管给药可获 CR, 但易反复复发, 最终死于 CNS-L。获 CR 的 7 例患者中, 亦有 2 例再度复发, 并出现 CNS-L 的临床表现。因此, 我们认为 CNS-L 的防治应与 CR 后治疗同步进行, 使 CNS-L 的防治成为 CR 后治疗方案的一个重要组成部分。

复发患者的 CR 率低已成为共识。江滨等^[7]报道 19 例 APL 患者中, 单用 ATRA 及 ATRA 加化疗再 CR 者分别为 16.7% 和 28.6%。我们则以复方黄黛片或 (和) 伍用联合化疗, 可使 43.75% 的患者再获 CR。可见复发的 APL 患者如能获得积极有效的治疗, 仍有再获 CR 的可能, 但易再度复发。

参 考 文 献

- [1] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初治急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27 (12): 801-804.
The Cooperation Group of Phase II Clinical Trial of Compound Huangdai Tablet. Phase II clinical trial of compound Huangdai Tablet in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Chin J Hematol, 2006, 27 (12): 801-804.
- [2] 向阳, 王晓波, 孙淑君, 等. 复方黄黛片诱导治疗 193 例急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30 (7): 440-442.
Xiang Y, Wang XB, Sun SJ, et al. Compound Huangdai Tablet as induction therapy for 193 patients with acute promyelocytic leukemia[J]. Chin J Hematol, 2009, 30 (7): 440-442.
- [3] 张之南, 沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-107, 131-134.
Zhang ZN, Shen D, editors. Criteria for diagnosis and therapy of hematology[M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 106-107, 131-134.
- [4] 胡炯, 沈志祥, 孙惠平, 等. 急性早幼粒细胞白血病的治疗和预后分析[J]. 上海第二医科大学学报, 1999, 19 (6): 529-531.
Hu J, Shen ZX, Sun HP, et al. Long-term survey and prognostic study in acute promyelocytic leukemia[J]. Acta Univ Med Second Shanghai, 1999, 19 (6): 529-531.
- [5] 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[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17 (2): 58-60.
Zhang P, Wang SY, Hu LH, et al. Treatment of 72 patients with acute promyelocytic leukemia with intravenous arsenic trioxide[J]. Chin J Hematol, 1996, 17 (2): 58-60.
- [6] 孙关林, 周荣福, 吴文, 等. 481 例急性早幼粒细胞白血病完全缓解后随访报告[J]. 中华血液学杂志, 1994, 15 (8): 411-413.
Sun GL, Zhou RF, Wu W, et al. Follow-up of 481 patients with acute promyelocytic leukemia after all-transretinoic acid induced complete remission[J]. Chin J Hematol, 1994, 15 (8): 411-413.
- [7] 江滨, 王德炳, 单福香, 等. 急性早幼粒细胞白血病缓解后治

- 疗及随访—附40例报告[J]. 中华血液学杂志, 1995, 16 (5) : 247-249.
- Jiang B, Wang DB, San FX, et al. Post-remission treatment and follow-up in 40 acute promyelocytic leukemia patients[J]. Chin J Hematol, 1995, 16 (5) : 247-249.
- [8] 李新, 赵耀中, 李增军, 等. 急性早幼粒细胞白血病缓解后治疗的生存比较[J]. 中华内科杂志, 2006, 45 (9) : 741-743.
- Li X, Zhao YZ, Li ZJ, et al. The effects of different post-remission treatment on long-term survival of acute promyelocytic leukemia[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45 (9) : 741-743.
- [9] 沈莉菁, 韩洁英, 陈芳源, 等. 急性早幼粒细胞白血病疗效随访—附78例报告[J]. 上海医学, 2007, 30 (1) : 30-39.
- Shen LQ, Han JY, Chen YF, et al. Follow-up of the treatment outcome for acute promyelocytic leukemia: report of 78 cases[J]. Shanghai Med J, 2007, 30 (1) : 30-39.
- [10] Hu J, Liu YF, Wu CF, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (9) : 3342-3347.
- [11] Dai CW, Zhang GS, Shen JK, et al. Use of all-trans retinoic acid in combination with arsenic trioxide for remission induction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia and for consolidation/maintenance in CR patients[J]. Acta Haematol, 2009, 121 (1) : 1-8.
- [12] Clavio M, Ghiso A, Ghiggi C, et al. Seventeen years of experience with ATRA-based therapy for acute promyelocytic leukaemia: long-term follow-up of patients treated at S. Martino Hospital, Genoa[J]. Oncol Rep, 2009, 21 (4) : 1045-1052.
- [13] 白月辉, 黄世林. 雄黄对NB4及HL-60细胞的促凋亡作用[J]. 中华血液学杂志, 1998, 19 (9) : 477-480.
- Bai YH, Hang SL. Studies on red orpiment induction of NB4 and HL-60 cell apoptosis[J]. Chin J Hematol, 1998, 19 (9) : 477-480.
- [14] 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[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26 (17) : 1594-1597.
- Xiang Y, Chen NN, Zhang DJ, et al. Establishment of serum pharmacology testing method for Compound Realgar Natural Indigo Tablets[J]. J Fourth Milit Med Univ, 2005, 26 (17) : 1594-1597.
- [15] Lan W, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia[J]. PNAS, 2008, 105 (3) : 4826-4831.
- [16] Castagnola C, Elena C, Merli M. Central nervous system relapse occurs in about 5% of cases of acute promyelocytic leukaemia[J]. Haematol, 2008, 93 (2) : e28.

(收稿: 2010-04-19 修回: 2010-09-15)

欢迎订阅2011年《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、短篇交流、病例报告、综述、中西药相互作用、政策法规、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS等。本刊于2008年被SCI-E收录。根据2010年6月19日汤姆森公司公布的2009期刊引证报告,本刊影响因子为0.42。2010年10月1日与汤姆森路透集团签约,正式采用ScholarOne Manuscripts在线投稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大16开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011年改为月刊,80页,国内定价为40.00元/期,全年定价480.00元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由Springer公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京西苑操场1号 中国中西医结合杂志社, 邮政编码:100091; 电话:010-62886827, 62876547, 62876548; 传真:010-62874291; E-mail: cjm@cjm.cn; 网址: <http://www.cjm.cn/english/index.asp>