

文章编号: 1005-8982(2014)36-0105-04

全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗小儿急性早幼粒细胞白血病的临床研究

南虎松, 金春姬, 刘红

(延边大学附属医院 儿科, 吉林 延吉 133000)

摘要:目的 分析全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗小儿急性早幼粒细胞白血病的临床疗效。方法 选择在延边大学附属医院接受治疗的118例急性早幼粒细胞白血病患者作为研究对象,按照治疗方式不同分为接受常规化疗的对照组以及接受全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗的观察组,比较两组患儿的治疗起效情况、生存时间及死亡情况、维持治疗中的不良反应发生情况等差异。**结果** 观察组患儿接受治疗后的完全缓解出现时间、Hb开始回升时间及PLT开始回升时间均明显短于对照组,而化疗后完全缓解率则明显高于对照组($P < 0.05$)。在随访期内,观察组患儿的总生存时间、无复发生存时间明显长于对照组,且随访期内死亡率显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组患儿在完全缓解后的维持治疗期间各项不良反应的发生率均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗可以缩短急性早幼粒细胞白血病患儿的起效时间、提高完全缓解率、延长生存时间,同时具有良好的治疗安全性。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病;全反式维甲酸;复方黄黛片

中图分类号: R725

文献标识码: B

Effects of all-trans retinoic acid combined with compound Huangdai tablet in the sequential treatment of children patients with acute promyelocytic leukemia

NAN Hu-song, JIN Chun-ji, LIU Hong

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Yanbian University,
Yanji, Jilin 133000, P.R.China)

Abstract: [Objective] To analyze clinical effects of all-trans retinoic acid and compound Huangdai tablet in the sequential treatment of children patients with acute promyelocytic leukemia. **[Methods]** 118 cases of children patients with acute promyelocytic leukemia in our hospital were chose as research object, divided into control group with conventional chemotherapy treatment and observation group with all-trans retinoic acid combined with compound Huangdai tablet. The treatment effect, survival time, death situation and maintain adverse reactions occurred in two groups were compared. **[Results]** The complete remission time, Hb and PLT started to pick up time in observation group were significantly shorter than that in control group, and after chemotherapy complete remission rate were significantly higher ($P < 0.05$). In the follow-up period, the total survival time, relapse-free survival time in observation group were longer than that in control group, and follow-up mortality were significantly lower ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group were significantly lower ($P < 0.05$). **[Conclusions]** The sequential treatment of all-trans retinoic acid combined with compound Huangdai tablet can shorten working time in the treatment of acute promyelocytic leukemia, and improve the complete response rate, prolong the survival time, meanwhile, long-term treatment security was good.

Key words: acute promyelocytic leukemia (APL); all-trans retinoic acid; compound Huangdai tablet

收稿日期 2014-07-11

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 在临床血液系统恶性疾病中较为常见, 早期化疗大部分患儿可以获得完全缓解, 但是残余部分的 APL 细胞缓解后易复发^[1]。APL 对全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 具有独特的敏感性, 目前多以 ATRA 联合化疗作为诱导缓解及维持治疗手段。复方黄黛片是由雄黄、青黛、丹参及太子参合成的中成药, 具有诱导 APL 细胞凋亡、增强 ATRA 效果及益气活血的作用^[2]。本次研究主要分析全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

取 2007 年 6 月 -2009 年 6 月在本院血液科进行治疗的急性早幼粒细胞白血病患者 118 例作为研究对象, 对其治疗方法及治疗结果进行回顾性分析。所有入组患儿均符合《血液病诊断及疗效标准》中对急性早幼粒细胞白血病的诊断标准, 经基因检测显示早幼粒细胞白血病 - 维甲酸受体 α (PML-RAR α) 融合基因阳性。按照治疗方式的不同将所有入组患儿分为接受常规治疗的对照组 64 例及接受全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗的观察组 54 例。对照组患儿中男 30 例, 女 34 例, 年龄 2~13 岁, 平均 (6.76 ± 1.12) 岁; 观察组患儿中男性 31 例, 女性 33 例, 年龄 3~12 岁, 平均 (6.15 ± 0.89) 岁。两组患儿的一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患儿诱导缓解治疗均采用全反式维甲酸 (ATRA) 联合柔红霉素 (DA) 方案: 口服 ATRA 45 mg/($m^2 \cdot d$), 维持时间 2~4 周, 对症支持治疗凝血功能及血象异常, 待以上功能趋于正常时加入 DA 方案。休息 3 周后开始巩固治疗, 常规采用 DA 方案 3 个疗程 (以 1 个月为一疗程) 检测细胞学形态正常、PML-RAR α 融合基因阴性, 脑脊液正常后再给与阿糖胞苷、MTX、地塞米松鞘内注射预防中枢神经系统白血病发生。在维持治疗阶段对照组患儿序贯应用 ATRA (45 mg/($m^2 \cdot d$), 15 d) 及巯嘌呤 (6-MP)、甲氨蝶呤 (MTX), 具体如下: ATRA 45 mg/($m^2 \cdot d$), 15 d; 6-MP 50 mg 2 次/天, MTX 30 mg, 1 次/周, 以 75 d 为 1 周期。观察组患儿序贯应用 ATRA 及复方黄黛

片, 具体如下: ATRA 45 mg/($m^2 \cdot d$), 30 d; 复方黄黛片 (0.25 g/片) 10 片/次, 3 次/天, 以 1 个月为 1 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗起效情况 两组患儿接受不同治疗方案后, 比较首次完全缓解出现时间、完全缓解率、Hb 开始回升时间及 PLT 开始回升时间差异。

1.3.2 生存时间及死亡情况 自患儿获得第一次完全缓解之日进行随访, 存活病例随访制 2014 年 6 月。总体生存时间: 首次获得完全缓解之日至死亡或者截止随访之日的总时间; 无复发生存时间: 首次获得完全缓解之日至复发或者随访截止日的时间。

1.3.3 维持治疗中的不良反应情况 患儿在接受维持治疗期间, 定期监测不良反应包括头痛头昏、末梢神经异常、肌肉关节疼痛、肝酶升高、皮疹等发生情况差异。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据分析处理, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 两两比较采用 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗起效情况

观察组患儿接受治疗后的首次完全缓解出现时间、Hb 开始回升时间及 PLT 开始回升时间均明显短于对照组患儿, 而化疗后完全缓解率则明显高于对照组患儿 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 生存时间及死亡情况

在随访期内, 观察组患儿的总生存时间 (31.82 ± 4.16) 月、无复发生存时间 (19.36 ± 3.29) 月, 随访期内死亡率为 12.96% (7/54); 对照组的总生存时间 (20.16 ± 2.43) 月、无复发生存时间 (11.05 ± 2.16) 月, 随访期内死亡率为 19.29% (29.69%)。观察组患儿的总生存时间、无复发生存时间明显长于对照组, 随访期内死亡率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 维持治疗中的不良反应情况

观察组患儿在完全缓解后的维持治疗期间各项不良反应的发生率均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患儿接受不同治疗方案后的起效情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 /n	首次完全缓解时间 / 月	完全缓解率 / [n(%)]	Hb 开始回升时间 / d	PLT 开始回升时间 / d
观察组	54	2.63 ± 0.57 [†]	54(100%) [†]	20.17 ± 4.92 [†]	19.11 ± 3.95 [†]
对照组	64	5.29 ± 0.78	56(87.50%)	28.39 ± 5.74	29.28 ± 5.62

注 [†] 与对照组比较 $P < 0.05$

表 2 两组患儿接受不同治疗方案后的维持期不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数 /n	头痛头昏	末梢神经异常	肌肉关节疼痛	肝酶升高	皮疹
观察组	54	3(5.56) [†]	1(1.85) [†]	2(3.70) [†]	1(1.85) [†]	2(3.70) [†]
对照组	64	15(23.44)	9(14.06)	13(20.31)	8(12.50)	11(17.19)

注 [†] 与对照组比较 $P < 0.05$

3 讨论

APL 属于急性髓细胞白血病的一个亚型, 常因严重凝血功能异常导致颅内出血死亡, 多有染色体异常而形成 PML-RAR α 融合基因, 其对维甲酸、葱环类药物等均具有独特敏感性^[3]。近年来全反式维甲酸与化疗的联合诱导治疗使得 APL 患儿的完全缓解率(complete remission, CR)大幅提高, 其在维持治疗期间多使用全反式维甲酸、甲氨蝶呤等, 但是仍有不少患儿会出现复发, APL 复发患儿的治疗难度增加, 对其预后也有不良影响^[4]。APL 患儿诱导缓解后复发的主要原因如下: CR 后巩固治疗不足; APL 细胞耐药; 治疗药物有效性不足; 髓外白血病特别是中枢神经系统白血病防治不利。鉴于 APL 复发的巨大危害性, 在巩固治疗后进行长期维持治疗显得十分必要, 而在维持治疗阶段加入强效但副作用小的药物更是最佳选择^[5]。复发黄黛片与化疗方案序贯治疗是近年来新提出的 APL 综合治疗方案, 通过增强维持治疗阶段时对 APL 细胞的杀灭作用, 最终达到增强疗效及降低复发率。

复方黄黛片由雄黄、青黛、丹参及太子参四味中成药组成, 雄黄含四硫化四砷, 可诱导 HL-60、NB4、K562 等白血病细胞凋亡, 青黛可配伍雄黄增强其诱导凋亡作用, 丹参及太子参则能增强砷剂对 APL 细胞的抑制作用, 同时益气生血利于机体恢复^[6]。ATRA 的作用机理为调变 RAR α 蛋白, 诱导 APL 细胞分化成熟, 其与复方黄黛片作用机制并无冲突, 故两者联用既可延长每种药物的间歇期、避免耐药, 又能减少砷剂蓄积, 且于化疗后骨髓造血功能恢复期可充分发挥 ATRA 的诱导分化疗效^[7]。

本研究观察组患儿在接受 ATRA 及复方黄黛片序贯治疗后, 所有患儿可在较短时间内获得完全

缓解, 且血液指标中 Hb 及 PLT 水平可在相对较短的时间内回升, 具有常规治疗的对照组无法比拟的优势($P < 0.05$)。这与加入黄黛片进行治疗后其本身对 APL 细胞的诱导凋亡作用, 以及增强 ATRA 治疗效果均关系密切。说明 ATRA 及复方黄黛片序贯治疗较常规治疗方案药效更强, 且能有效促进患儿的造血功能恢复。在远期疗效方面, 最为关注的是患儿的无复发生存率及总生存时间, 白血病作为一种恶性血液疾病, 临床治疗的根本目的是尽可能延长患儿的正常生存时间。观察组患儿的总生存时间、无复发生存时间明显长于对照组患儿, 且随访期内死亡率显著低于对照组患儿($P < 0.05$)。由此可见, 复方黄黛片与化疗方案的合理应用能够延长患儿的完全缓解时间, 减少 CR 后复发率, 对于患儿的预后改善具有积极的作用。

化疗作为 APL 的主要治疗手段, 其在取得治疗效果的同时, 由也会给患儿的正常细胞及脏器带来损失, 故大多数患儿于化疗期间均承受着躯体及精神的双重折磨。过多的化疗不良反应可削弱总体治疗效果, 而复方黄黛片作用一类中成药, 毒副作用较小且能减少其他化疗药物的用量, 有望改善患儿在化疗期间的不良感受。观察组患儿在接受治疗后的头痛头昏、末梢神经异常、肌肉关节疼痛、肝酶升高、皮疹等不良反应发生率均明显低于对照组患儿($P < 0.05$), 这与向阳^[8]的研究结果一致, 也充分说明了复方黄黛片在发挥抑制 APL 细胞作用的同时, 还能减少对患儿正常器官功能的损伤, 这也是延长患儿无病生存时间的内在原因之一。

综上所述, 全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗可以缩短急性早幼粒细胞白血病患儿的治疗起效时间、提高完全缓解率、延长生存时间, 同时具有良好的治疗安全性。

参 考 文 献：

- [1] 王荷花,许多荣,张婧.初治急性早幼粒细胞白血病缓解后三氧化二砷和常规化疗巩固治疗疗效分析[J].中山大学学报,2011,32(4):485-487.
- [1] WANG HH, XU DR, ZHANG J. Efficacy of Arsenic Trioxide and Conventional Chemotherapy as Postremission Treatment for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Patients[J]. Journal of Zhongshan University, 2011, 32(4):485-487. Chinese
- [2] JUNG YS, CHEONG HJ, KIM SJ, et al. Src family kinase inhibitor PP2 enhances differentiation of acute promyelocytic leukemia cell line induced by combination of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide[J]. Leuk Res, 2014, 38(8):977-982.
- [2] 宫经新,孟建波,马悦.全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯维持治疗对急性早幼粒细胞白血病长期疗效的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(11):1473-1475.
- [3] GONG JX, MENG JB, MA Y. Effects of all-trans retinoic acid and compound Huangdai tablet sequential maintenance treatment on the long-term efficacy of acute promyelocytic leukemia patients[J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 32(11): 1473-1475. Chinese
- [4] 刘春梅,黄红铭,秦燕.全反式维甲酸与亚砷酸联合化疗对急性早幼粒细胞白血病高危患儿的疗效[J].江苏医药,2012,38(14):1653-1655.
- [4] LIU CM, HUANG HM, QIN Y. Outcomes of treating high-risk acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid combined with arsenic trioxide [J]. Jiangsu Med J, 2012, 38 (14): 1653-1655. Chinese
- [5] TSAI WH, SHIH CH, FENG SY, et al. Role of CX3CL1 in the chemotactic migration of all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemic cells toward apoptotic cells [J]. J Chin Med Assoc. 2014, 77(7): 367-373.
- [6] 陶思,周琨,汤多壮.三氧化二砷联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的意义研究 [J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):111-113.
- [6] TAO S, ZHOU K, TANG DZ. The Significance of Combined Therapy of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid in Treating Acute Promyelocytic Leukemia[J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2009, 29(2): 111-113. Chinese
- [7] NAIR M, KUSUMAKUMARY P, NAIR PS. Rare presentation of pediatric acute promyelocytic leukemia as multiple lytic bone lesions: Case report and review of literature[J]. J Cancer Res Ther, 2014,10(2): 381-383.
- [8] 向阳,常晓慧,成玉斌.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[J].中国中西医结合杂志,2010,30(12):1253-1255.
- [8] XIANG Y, CHANG XH, CHENG YB. Effect of post-remission therapy mainly with compound Huangdai tablet on long-term survival of patients with acute promyelocytic leukemia[J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2010, 30(12): 1253-1255. Chinese

(张西倩 编辑)