

[文章编号] 1000-2200(2005)04-0317-02

复方青黛、ATRA 与化疗交替治疗缓解后急性早幼粒细胞白血病

时新颖, 潘登, 郑顶运, 黄明

[摘要] 目的: 观察复方青黛片、全反式维 A 酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 与化疗交替治疗缓解后急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 临床疗效。方法: 对初诊 24 例 APL 患者, 先用复方青黛片或 ATRA 治疗达完全缓解, 再用化疗与 ATRA、复方青黛片序贯交替治疗, 持续缓解 3 年以上者监测 PML/RAR α 基因, 再决定是否停药或继续治疗。结果: 24 例全部存活, 复发率 8.3%, 未发现严重副作用。结论: 复方青黛片、ATRA 与化疗交替治疗 APL 疗效满意, 副作用少。

[关键词] 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 复方青黛片; 全反式维 A 酸; 肿瘤/药物疗法

[中国图书资料分类法分类号] R 733.71 [文献标识码] A

Clinical effect of compound qingdai tablets, all-trans retinoic acid and chemotherapy for treatment of acute promyelocytic leukemia of complete remission

SHI Xin-ying, PAN Deng, ZHENG Ding-yun, HUANG Ming

(Department of Hematology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of compound qingdai tablets, all-trans retinoic acid (ATRA) and chemotherapy for the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) of complete remission. **Methods**: Twenty-four cases of newly diagnosed APL were induced to complete remission by using compound qingdai tablets or ATRA first, then treated alternatively with compound qingdai tablets, ATRA and chemotherapy. We monitored the PML/RAR α fusion genes of the patients who maintained remission for 3 years and then decided whether to stop the therapy or continue. **Results**: All the cases survived. The relapse rate was 8.3% and the side effect was mild. **Conclusions**: The therapy of sequential use of compound qingdai tablets, ATRA and chemotherapy for treatment of APL of complete remission has the advantages of good results and mild side effects.

[Key words] leukemia, promyelocytic; acute; compound qingdai tablets; all-trans retinoic acid; neoplasms/drug therapy

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 目前诱导期治疗完全缓解率较高, 但缓解后复发率高, 影响患者长期生存, 因此缓解后治疗是取得患者长期无病生存甚至彻底治愈的关键。我们应用化疗与全反式维 A 酸 (all-trans retinoic acid, ATRA)、复方青黛片序贯交替治疗缓解后 APL, 取得了较为满意的疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1998 年 1 月~2004 年 6 月, 我院初诊 APL 患者 24 例, 男 7 例, 女 17 例; 年龄 9~54 岁。经复方青黛片 (又名白血康、复方黄黛片, 主要成分青黛、雄黄, 主要有效成分为硫化砷) 或 ATRA 治疗达完全缓解。诊断标准均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》。

1.2 方法 24 例中 18 例应用复方青黛片达完全缓解, 6 例应用 ATRA 达完全缓解, 然后联合化疗与 ATRA、复方青黛片序贯交替治疗。联合化疗方案选用 HA (高三尖杉酯碱、阿糖胞苷)、DA (柔红霉

素、阿糖胞苷)、MA (米托蒽醌、阿糖胞苷)、EA (足叶乙甙、阿糖胞苷)、VM26+Ara-c (替尼泊甙、阿糖胞苷)、AA (阿克拉霉素、阿糖胞苷) 等交替使用, 每疗程 7 天, 间歇 30 天。继之复方青黛片每天 30 片或 ATRA 每天 30~40 mg, 连服 30 天。即化疗→复方青黛片→化疗→ATRA→化疗交替。开始每疗程间歇 30 天, 一年以后适当延长每疗程间歇时间。持续缓解 3 年以上者查 PML/RAR α 融合基因。如果仍阳性, 每年至少一次用复方青黛片及 ATRA 治疗, 直到 PML/RAR α 融合基因转为阴性。每次化疗结束后均给予甲氨喋呤、阿糖胞苷、地塞米松三联鞘内注射, 预防中枢神经系统白血病。中途复发者, 根据病史、外周血象及骨髓象情况重新诱导缓解, 达第二次完全缓解后重复上述方法序贯巩固治疗。

1.3 观察指标 血常规、骨髓象、肝功能、肾功能、心电图、血砷浓度测定, 复方青黛片与 ATRA 副作用, 复发率、病死率等。

2 结果

24 例经上述方法治疗, 其中 22 例持续完全缓解, 完全缓解时间为 5~80 个月 (其中 36 个月以下 7 例, 36~80 个月 15 例)。另外 2 例复发, 复发率 8.3%。2 例复发者, 均因中断治疗时间分别为 11

[收稿日期] 2004-12-27

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 血液科, 236000

[作者简介] 时新颖 (1967-), 女, 安徽阜阳人, 主治医师。

个月、36个月,复发时间分别为缓解后44个月、55个月。此2例应用复方青黛片治疗后再次完全缓解,然后重复上述方案巩固治疗,目前已经再次完全缓解36个月、26个月。本组24例目前均处于完全缓解状态,外周血象及骨髓象均处于正常范围。丙氨酸氨基转移酶30~45 u/L,血肌酐40~80 μmol/L,血尿素氮2.32~8.3 mmol/L,血清砷浓度4.2~38.5 μmol/L,心电图检查无明显异常。

复方青黛片副作用观察:24例在服用期间均有不同程度的胃肠道反应,加用泼尼松每次10 mg,每天3次,而后症状缓解。2例出现四肢末端色素沉着,未经特殊处理,停药40天左右消失。未发现其他明显副作用。ATRA副作用观察:6例在服用ATRA期间出现口干症状,无明显高白细胞血症及维A酸综合征的发生。

持续缓解3年13例查PML/RARα融合基因,阳性3例(23.0%)。持续缓解4年6例中仅1例阳性。

3 讨论

APL缓解期治疗是延长患者完全缓解时间、提高长期无病生存率、最终达到治愈的关键。到目前为止,国内外已对APL的缓解期治疗进行了大量的研究。单独应用化疗或化疗加ATRA治疗是常用的两种方法。据文献报道,这两种方法进行维持治疗,约有26%~40%的复发率^[1,2],复发高峰在9~18个月^[2]。这与反复化疗和应用ATRA易产生耐药性有关。反复应用ATRA易产生耐药性而导致复发,而且复发后再次使用ATRA常常无效^[3]。文献报道^[4~6],ATRA维持治疗失败并非细胞本身耐药,而是长期应用后广泛地被血浆蛋白的非脂类蛋白片段结合,进入细胞的量不足所致。单独应用化疗不但容易产生耐药性,而且化疗的毒副作用较大,如骨髓抑制、脏器功能受损、诱发第二肿瘤等。近年来,砷剂治疗APL取得了很大的进展,报道较多的有单独应用砷剂或与化疗交替治疗完全缓解后APL^[7~9],但复发率也较高^[9],而且约有26.74%的耐药发生率^[10]。反复应用砷剂作为APL的完全缓解后治疗,不仅有较高的复发率,而且可导致砷剂的慢性蓄积中毒,引起肝功能受损、胃肠道功能失调、皮肤黏膜病变、造血功能减低及出现神经系统的症状等^[8]。

我们选用复方青黛片、联合化疗、ATRA三者交替应用,使每种药物的间歇期延长,减少了各自的副作用。另外研究证明:砷剂、ATRA与化疗治疗APL的作用途径不同而无交叉耐药^[11]。ATRA的

靶作用位点是通过PML和RARα位点降解PML/RARα融合蛋白而诱导白血病细胞分化成熟。砷剂靶作用位点是通过PML位点降解PML/RARα融合蛋白诱导白血病细胞凋亡为主,小剂量砷剂也可以诱导白血病细胞分化成熟^[12]。化疗主要作用为直接杀灭体内残余白血病细胞。故三者交替应用可以增强疗效,减少复发。我们还观察到患者在完全缓解后服用复方青黛片或ATRA副作用较少,可以院外治疗。这样可以减少患者住院次数、反复住院化疗带来的身心损害,减轻患者的经济负担,提高患者的生存质量。

复方青黛片和ATRA与化疗交替应用,作为APL缓解后维持治疗的又一新方法,从本组观察结果来看,疗效满意,复发率低,患者易于接受。因本组病例数少,未设对照组,部分病例观察时间尚短,今后仍待进一步观察总结。

[参 考 文 献]

- [1] 孙关林,周荣富,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.
- [2] 江滨,王德炳,单福香,等.急性早幼粒细胞白血病完全缓解后治疗与随访[J].中华血液学杂志,1995,16(5):247~249.
- [3] 杨瑞芬.ATRA治疗APL缓解后巩固治疗的随访[J].白血病,1998,7(3):160~161.
- [4] Wannell RP. Retinoid resistance in acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 1993, 82(7): 1 949~1 951.
- [5] Delva L, Comic M, Balitrand N, et al. Resistance to all-trans-retinoic acid (ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: Study of *in vitro* ATRA sensitivity and cellular retinoic acid binding protein levels in leukemia cells [J]. *Blood*, 1993, 82(7): 2 175~2 181.
- [6] 李静,殷献录. ATRA与HA交替治疗急性早幼粒细胞白血病缓解期比较观察[J]. 蚌埠医学院学报, 1995, 20(5): 316~318.
- [7] 向阳,黄世林,郭爱霞,等.复方青黛片与化疗交替应用对急性早幼粒细胞白血病患者长期生存影响[J]. 临床血液学杂志, 2003, 16(5): 204~206.
- [8] 蔡云,汪明春,陈俊雄,等.三氧化二砷与联合化疗序贯治疗急性早幼粒细胞白血病7例[J]. 白血病, 1999, 8(6): 343~344.
- [9] 张鹏,王树叶,胡龙虎,等.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病7年总结—附242例分析[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(2): 67~70.
- [10] 张鹏.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病[J]. 白血病, 1999, 8(4): 195~196.
- [11] 张鹏,王毅力,高健.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病临床研究近况[J]. 白血病淋巴瘤, 2003, 12(3): 176~178.
- [12] 谭映霞,章圣辉,尹丽慧,等.三氧化二砷和全反式维A酸联合用药诱导NB4细胞C/EBPε mRNA和CD11b表达的初步研究[J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(2): 108~110.