

扶正抗白冲剂对急性白血病患者 长期存活影响的临床研究*

麻 柔 刘 锋 杨经敏 马 玲 许勇钢 胡乃平
胡晓梅 薛向军 李 柳 王 楠

内容提要 **目的:**研究扶正抗白冲剂对急性白血病患者长期存活的影响,探讨扶正中药治疗微小残留白血病的机理。**方法:**以扶正抗白冲剂治疗完全缓解期的急性白血病患者 90 例,观察其对 5 年持续缓解率(EFI)和长期生存率(OS)的影响;检测了用扶正抗白冲剂治疗前后患者免疫功能变化。**结果:**90 例患者 5 年 EFI 为 64.2%,5 年 OS 为 77.2%;患者免疫功能明显改善。**结论:**扶正抗白冲剂可提高急性白血病患者 5 年 EFI 和 5 年长期生存率,这种提高可能是通过改善患者免疫功能达到的。

关键词 扶正抗白冲剂 急性白血病 生存质量 免疫功能

Clinical Study on Effect of Fuzheng Kangbai Granule on Long-Term Survival of Patients with Acute Leukemia Ma Rou, Liu Feng, Yang Jingmin, et al *Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To observe the effect of Fuzheng Kangbai Granule (FZKBG) on event free interval (EFI) and over survival (OS) of patients with acute leukemia, and to study the mechanism of FZKBG. **Methods:** FZKBG was used in 90 cases of completely remitted acute leukemia, immune functions of patients before and after using FZKBG were measured. **Results:** Five year EFI and OS were 64.2% and 77.2% of 90 cases of completely remitted acute leukemia, and the immune functions after using FZKBG have improved significantly. **Conclusions:** FZKBG could increase the EFI and OS of patients with acute leukemia, and the improved immune functions may play a role in increasing 5 year EFI and OS.

Key words Fuzheng Kangbai Granule, acute leukemia, quality of life span, immune function

目前白血病的治疗主要用化疗,但化疗祛邪亦伤正,急性白血病经化疗达到完全缓解(complete remission, CR)后进入微小残留白血病(minimal residual leukemia, MRL)阶段亦以正虚为主,表现为“邪去正衰”、“气阴两虚”的特点^{〔1〕}。我们期望通过扶正培本,重建及恢复 MRL 患者免疫功能,预防白血病的复发,延长患者无病生存期。现仅就扶正抗白冲剂对急性白血病(AL)长期存活影响的临床研究报告如下。

资料和方法

1 临床资料 1992 年 7 月 1 日~1997 年 6 月 30

日经本院治疗获 CR 后,或外单位治疗获 CR 并入本院住院治疗的急性白血病患者(CR 期 0.5~7.5 个月,平均 2.8 个月)作为研究对象,共 90 例,男 56 例,女 34 例;年龄 13~59 岁;其中急性非淋巴细胞白血病(AN-LL)81 例,其中 M₁ 5 例, M₂ 8 例, M₃ 66 例, M₅ 1 例, M₇ 1 例;急性淋巴细胞白血病(ALL)9 例,均为 L₂。诊断及疗效均按《血液病诊断及疗效标准》^{〔2〕}标准。

2 方法

2.1 治疗方法 M₃ 一般每 3~6 个月用氧化砷注射液(1.0mg/ml)10ml 加入 5% 葡萄糖注射液 500ml 静脉滴注,每日 1 次,14 天为 1 个疗程;M₃ 以外的 ANLL 患者强化和巩固治疗用 DA 方案(DNR + Ara-C)或 NA(NVT + Ara-C)方案至少用 6 个疗程。9 例 ALL 患者用 VDLP、VDAP、HD-MTX 交替应用至少 6

* 国家中医药管理局重点课题资助(No.922153)

中国中医研究院西苑医院血液科(北京 100091)

个疗程。其中 2 例作了自体骨髓移植。所有患者均每日口服扶正抗白冲剂(由人参、黄芪、首乌、仙灵脾、天门冬、补骨脂、女贞子、炒白术等 9 味中药组成,每袋 12g,含生药 82.5g,由本院药厂提供)每次 1 袋,每日 3 次。连服 3 个月为 1 个疗程,一般用 2~12 个疗程。

2.2 外周血淋巴细胞亚群(CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_{20})、NK 细胞测定 用 Immunotech 公司的单克隆抗体(McAb) CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_{20} CD_{16} 加 CD_{56} (NK)和流式细胞仪(Coulter 公司 EPICS ELITE)测定,详细方法见文献^[3]。本室正常值为本院 64 名健康人(男 30 名,女 34 名,年龄 21~57 岁)的测定结果(CD_3 :66.3%~92.3%, CD_4 :30.3%~52.7%, CD_8 :16.9%~38.9%, CD_{20} :8.0%~18.0%,NK:9.2%~19.6%)。另检测了 10 例(男 6 例,女 4 例,年龄 21~65 岁)未能获 CR 的本院住院急性白血病患者的外周血淋巴细胞亚群和 NK 细胞。

2.3 IgG、IgM、IgA、 C_3 测定 用免疫扩散法测定。

2.4 淋巴细胞转化率(简称淋转率) 按淋巴母细胞/全部淋巴细胞 $\times 100\%$ 计算。

2.5 疗效评定方法 持续完全缓解率(EFI)和长期生存率(OS)时间从完全缓解之日起计算。观察随访时间最短 16 个月,最长 60 个月(均观察至 1997 年 6 月 30 日)。

2.6 统计学方法 用 F 检验、 t 检验, Kaplan-Meier 计算生存曲线。

结 果

1 EFI 和 OS 情况 90 例中,失访 2 例,因肝昏迷、肝静脉阻塞综合征死亡各 1 例;复发 31 例,持续完全缓解 55 例;3 年、5 年 EFI 分别为 72.4%、64.2%;3 年、5 年生存率分别为 82.2%、77.2%。不同亚型急性白血病 5 年 EFI 情况见表 1。

2 外周血淋巴细胞亚群、NK 细胞测定结果 未缓解的急性白血病患者淋巴细胞亚群异常,获完全缓解后患者这种异常减轻,但仍较健康人低下;用扶正抗白冲剂治疗后的患者获进一步改善,见表 2。治疗后 CD_4 变化:(1)治疗前 $CD_4 < 30.3\%$ 者 11 例,治疗后($33.8 \pm 2.4\%$)较治疗前($24.9 \pm 3.2\%$)明显增加($P < 0.05$)。(2)治疗前 CD_4 在正常范围 23 例中 3 例治疗后 $< 30.3\%$,其余 20 例治疗前后无明显改变。治疗后 CD_8 变化:(1)治疗前 $CD_8 < 16.9\%$ 者 5 例,治疗后($33.3 \pm 9.3\%$)较治疗前($15.1 \pm 2.5\%$)明显增加($P < 0.05$)。(2)治疗前 $CD_8 > 38.5\%$ 者 9 例,治疗后($37.9 \pm 11.9\%$)较治疗前($47.7 \pm 9.2\%$)明显减少($P < 0.05$);但其中 2 例治疗后未转正常。(3)治疗前 CD_8 在正常范围 20 例中 1 例治疗后 $CD_8 > 38.5\%$,其余 19 例治疗前后无明显改变。

3 CR 患者治疗前后免疫球蛋白、淋转率变化情况 见表 3。治疗前后 CR 患者免疫球蛋白有改变,但无统计学意义,而淋转率较治疗前明显增高($P < 0.01$)。

表 1 急性白血病患者不同亚型 5 年 EFI 和 OS 情况

FAB	例数	CR 期死亡 (例)	复发 (例)	持续完全缓解 (例)	本病死亡 (例)	5 年 EFI (%)	5 年 OS (%)
M_1	5	1	2	2	1	40.0	60.0
M_2	8	0	5	3	4	37.0	50.0
M_3	64	1	16	47	7	73.0	87.5
M_5	1	0	1	0	1	0	0
M_7	1	0	1	0	1	0	0
L_2	9	0	6	3	4	33.0	55.5
合计	88	2	31	55	18	64.2	77.2

注:Kaplan-Meier 检测

表 2 急性白血病患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群、NK 细胞测定结果比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_3	CD_4	CD_8	NK	CD_{20}
健康人	64	79.3 ± 6.5	41.5 ± 5.6	27.9 ± 5.5	14.4 ± 5.2	13.0 ± 5.0
未 CR	10	$65.5 \pm 9.6^*$	$34.1 \pm 9.0^*$	26.1 ± 8.9	11.2 ± 8.6	11.3 ± 9.1
CR 治疗前	68	$74.3 \pm 13.2^\Delta$	$33.9 \pm 9.7^*$	$32.1 \pm 11.4^* \Delta$	$18.5 \pm 10.2^\Delta$	10.3 ± 7.6
CR 治疗后	34	$80.3 \pm 9.5^{\Delta\Delta}$	$36.4 \pm 8.4^*$	$34.9 \pm 10.9^* \Delta$	$18.4 \pm 10.1^\Delta$	12.3 ± 6.2

注:与健康人组比较,* $P < 0.01$;与未 CR 组比较, $^\Delta P < 0.01$;与 CR 治疗前比较, $^{\Delta\Delta} P < 0.05$

表 3 CR 治疗前后免疫球蛋白、淋转变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	C ₃ (g/L)	淋转率(%)
未 CR	11.20 ± 2.68(10)	1.37 ± 0.32(10)	1.56 ± 0.31(10)	1.30 ± 0.17(9)	51.4 ± 6.7(10)
CR 治疗前	11.00 ± 2.37(54)	1.47 ± 0.57(54)	1.72 ± 0.87(54)	1.34 ± 0.39(41)	69.5 ± 8.6* (54)
CR 治疗后	12.45 ± 4.32(30)	1.47 ± 0.36(30)	1.79 ± 0.84(30)	1.40 ± 0.34(26)	78.4 ± 9.9* [△] (30)

注:与未 CR 组比较,* $P < 0.01$;与 CR 治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.01$;()内为例数

讨 论

急性白血病中医属“急劳”、“血证”与“癥瘕”范畴,发病原因是邪毒入血伤髓,表现为虚实夹杂,邪实正虚。一般初期以邪毒及血瘀之实证为主,表现为肝脾淋巴结肿大,骨痛,或高热或皮肤粘膜出血;后期以虚为主,表现为面皤白,口唇爪甲色淡,头晕,气短,乏力,腰腿酸软等症。由于目前白血病主要用化疗治疗,而化疗祛邪亦伤正,急性白血病经化疗达到完全缓解后进入微小残留白血病阶段亦以正虚为主,表现为“邪去正衰”,“气阴两虚”的特点。据我们 20 余年来临床观察,急性白血病完全缓解后进入微小残留白血病阶段,主要表现为乏力,头晕,腰膝酸软,易汗出,或舌红,或舌体胖,有齿痕,脉细数等气阴两虚之证。现代医学研究发现急性白血病患者免疫功能低下,包括 CD₃ 及 CD₄ 下降,CD₈ 升高,NK 活性减低,淋巴因子-激活杀伤(LAK)细胞活性低下等⁽⁴⁾。完全缓解后处于微小残留白血病阶段,免疫功能虽有所恢复,包括 CD₃,NK 细胞活性较完全缓解前上升,NK 活性及 LAK 细胞活性有所升高,但仍较健康人低下⁽⁵⁾,本研究结果再次证实以上论点。表明微小残留白血病患者免疫功能有缺陷,符合“邪去正衰”的特点。《医鉴·治诸积大法》提出:“形虚病盛先扶正,形证俱实去病疾,大积大聚衰其半,须知养正积自除”的治疗原则。《素问·调经论》强调:“气复反则生,不反则死”。因此扶正培本是治疗微小残留白血病的大法,目的在于重建及恢复微小残留白血病患者免疫功能,消灭或根除微小残留白血病细胞,延长无病生存期。

针对微小残留白血病的中医病因病机及临床证候,研制了扶正抗白冲剂。扶正抗白冲剂由人参、黄芪、首乌、仙灵脾、天门冬、补骨脂、女贞子、炒白术等中药组成,其中人参、黄芪益气补元为君,首乌、天门冬、补骨脂、女贞子滋阴养血、补肾填精为臣,炒白术为佐,消方中滋腻,共达滋阴补气、扶正抗白的功用。临床研

究表明能改善患者免疫功能,提高 5 年持续完全缓解率。

90 年代国外急性白血病 5 年持续完全缓解率为 16%~43%⁽⁶⁻⁸⁾,国内报告最高也达 43%⁽⁹⁾,本研究 5 年持续完全缓解率达到 64.2%,长期存活率达到 77.2%,与患者中 M₃ 多(64/88 例)有明显关系。本研究 L₂、M₁、M₂ 的 5 年持续完全缓解率分别是 33%、40%、37%,而 M₃ 达到 73%,M₃ 主要用氧化砷注射液治疗,可能是 M₃ 为急性非淋巴细胞白血病治疗效果和预后最好的一种的原因之一,也是我国 M₃ 治疗特色之一。

参 考 文 献

1. 麻 柔,刘 锋,薛向军. 中医对微小残留白血病的认识和治疗. 中医杂志 1994;35(12):748.
2. 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 天津:天津科学技术出版社,1991:152-163,190.
3. 麻 柔,薛向军,公殿广,等. 137 例急性白血病免疫表型分析. 中华血液学杂志 1996;17(8):433.
4. Gale RP, Bulturini T. Is transplantation in first remission AML more effective than in advanced leukemia? Leukemia Res 1989; 13(12):1035.
5. Gale RP, Ben R. Autotransplants in leukemia: current state, future progress. Leukemia Res 1991;15(9):781.
6. Wolin MJ, Gale RP. Therapy of acute myelogenous leukemia: understanding the question, understanding the answer. Leukemia. Res 1997;21(1):3-8.
7. 森岛泰雄. 成人急性髓性白血病第一缓解期における药物疗法か骨髓移植法か选择. Inter J Hematol 1996;63(suppl 1): 73.
8. Wernli M, Tidelli A, Fliedner R, et al. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukemia: a pilot assessment Br J Hematol 1994;87 (1):39-43.
9. 卞寿庚,郝玉书,王志澄,等. 成人急性非淋巴细胞白血病化疗的研究. 中华血液学杂志 1993;14(2):59.

(收稿:1997-11-12 修回:1998-03-02)