癌灵一号治疗急性早幼粒细胞白血病62例

胡晓梅 马 玲 胡乃平 王忠芬 杨 留 李 柳 王展翔
王洪志 王 楠 刘 驰 刘 锋 杨经敏 麻 柔

内容提要 **目的**:进一步了解癌灵一号治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效、作用机制及毒副反应。**方法**:运用癌灵一号作诱导及巩固治疗62例APL,观察其完全缓解(CR)率,治疗前后临床症状、外周血象、骨髓象、脏器功能及免疫指标等的变化。**结果**:诱导缓解治疗31例,取得CR27例,CR率为87.1%;巩固治疗31例,持续缓解时间最长为37个月,有7例在1个月~2年内复发。诱导治疗1周后WBC显著升高,4周后明显下降;巩固治疗1周后WBC开始下降,4周后呈回升趋势。Hb变化不大。Plt治疗后较治疗前显著升高。对骨髓(BM)抑制不明显。治疗前后T细胞亚群及免疫球蛋白测定值无明显变化。临床毒副反应表现多端,以消化道反应为突出,对肝脏有一定的损害。**结论**:癌灵一号疗效好,缓解率高,疗效持久,其作用可能与诱导分化及细胞毒作用双重机制有关。

关键词 癌灵一号 白血病 髓细胞性 急性治疗

Ailing No. I in Treating 62 Cases of Acute Promyelocytic Leukemia Hu Xiaomei, Ma Ling, Hu Naiping, et al
Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

Objective: To obtain further knowledge on the effect, mechanism and toxic side-effect of Ailing No. I (AL), a preparation of As_2O_3, in treating acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods**: AL was used in induction and consolidation treatment of 62 cases of APL, the effect of treatment and the changes of clinical symptoms, peripheral blood and bone marrow pictures, T-lymphocyte subset, and immunofunctions of patients after treatment were observed. **Results**: Twenty-seven cases out of the 31 patients who received induction treatment got complete remission (CR), the CR rate being 87.1%. Of the 31 cases who received consolidation treatment, the longest remission period was 37 months, and 7 cases relapsed within one month to 2 years. Peripheral white blood cell count raised after one week but lowered after 4 weeks of induction treatment, but in receiving consolidation treatment, it started to lower after one week and raised after 4 weeks of treatment. No obvious change on hemoglobin level was observed. Platelet count significantly increased after treatment. The treatment showed no obvious inhibiton on bone marrow. The T-lymphocyte subsets and immunoglobulin level were changed insignificantly after treatment. Various side-effects were shown clinically, particularly those digestive tract involved symptoms were prominent, and liver damage was shown in a certain degree. **Conclusion**: AL has good and protracted effect in treating APL with high CR rate, the mechanism may be related with its cytotoxicity and action of differentiation induction.

Key words Ailing No. I, acute promyelocytic leukemia, myelocytic, acute treatment

我们中心自1994年1月~1997年12月共收治急性早幼粒细胞白血病(APL)62例,应用癌灵一号进行诱导及巩固治疗,并对其临床疗效及毒副反应进行了观察,现总结如下。

资料与方法

1 临床资料 诊断标准:符合张之南主编《血液学诊断及疗效标准》[1]。62例均来自我院住院患者,男性43例,女性19例,年龄9~64岁。其中<14岁者5例,14~50岁者52例,>50岁者5例。病程:<0.5年者22例,0.5~1年者11例,1~3年者22例,3~5年者6例,>5年者1例。既往接受治疗:有59例接受过维甲酸或联合化疗。诱导治疗31例中,初发19例,有12例经联合化疗达部分缓解(PR),有4例经维甲酸3天~5周(60~80mg/d)治疗无效;复发12例,有5例经维甲酸或联合化疗巩固,7例经癌灵一号巩固治疗后复发。巩固治疗的31例均经过维甲酸及

中国中医研究院西苑医院血液科 全国中医血液病专科中心(北京100091)

联合化疗达完全缓解(CR)。

2　治疗方法　药物来源：癌灵一号主要成分为 As_2O_3，每支 10ml(0.1%)，由哈尔滨医科大学附属第一医院制剂室生产。剂量：每日 10ml。用法：以癌灵一号 10ml 加 5%～10% 葡萄糖注射液 500ml 静脉滴注，10 例患者加用胸腺肽 20mg，每日 1 次。疗程：诱导缓解治疗 28 天为 1 个疗程，间隔 2 周；巩固治疗 14 天为 1 个疗程，间隔 1～3 个月。1～2 个疗程统计疗效。

3　观察指标　癌灵一号治疗 APL 的缓解率，治疗前后临床症状，外周血象，骨髓象，心、肝、肾功能及免疫指标的变化。

4　统计学方法　t 检验及 t' 检验。

结　果

1　诱导缓解治疗结果　疗效标准参照文献[1]，62 例 APL 病例用癌灵一号作诱导缓解治疗者 31 例，取得 CR 27 例(87.1%)。其中初发 19 例，取得 CR 18 例(94.7%)；复发 12 例，取得 CR 9 例(75.0%)。

1.1　初发　共有 19 例初发 APL 患者用癌灵一号进行诱导缓解治疗，其中 18 例取得 CR，CR 率为 94.7%。包括：(1)确诊后未经任何治疗，即使用癌灵一号进行诱导治疗者 3 例，3 例均获 CR，CR 率为 100%。1 个疗程 CR 者 1 例，2 个疗程 CR 者 2 例。(2)确诊后经维甲酸治疗 3 天～5 周(60mg/d)无效，改用癌灵一号诱导治疗者 4 例，取得 CR 者 3 例，PR 1 例。CR 率为 75%，有效率为 100%。CR 3 例中，用癌灵一号 1 个疗程者 2 例，1.5 个疗程者 1 例；另 1 例因用维甲酸出现维甲酸综合征，改用癌灵一号 21 天时自动出院，但本病例取得 PR。(3)确诊后经联合化疗达 PR，继用癌灵一号进行诱导治疗者 12 例，12 例均取得 CR，CR 率为 100%。用癌灵一号 2 周达 CR 者 2 例，3 周达 CR 者 1 例，4 周达 CR 者 8 例，6 周达 CR 者 1 例。

1.2　复发　有 12 例复发 APL 患者接受癌灵一号再诱导治疗，其中 9 例再次取得 CR，CR 率为 75%。包括：(1)未经癌灵一号巩固治疗复发：即 APL 患者 CR 后经过其他药物巩固治疗，本病复发，复发后采用癌灵一号再诱导治疗，共有 5 例患者。持续缓解时间 2 个月～6 年。该 5 例复发患者经癌灵一号再诱导治疗，4 例再次获得 CR(CR_2)，CR_2 率为 80%。4 例获 CR_2 者用药 1 个疗程者 2 例，2 个疗程者 2 例。另 1 无效病例，用药 7 天，合并播散性血管内凝血(DIC)，死于脑出血。(2)经过癌灵一号巩固治疗后复发：即 APL 患者 CR 后经过癌灵一号巩固治疗或联合化疗加癌灵一号巩固治疗后复发，复发后仍用癌灵一号诱导治疗，共有 7 例患者。持续缓解时间 3 个月～4 年。该 7 例复发患者经癌灵一号再诱导治疗，5 例取得 CR_2，CR_2 率为 71.43%。其中：a. 经联合化疗巩固后，又经癌灵一号巩固治疗，持续缓解时间 1～4 年。用癌灵一号持续缓解时间 21 天～2 年。本病复发，仍用癌灵一号诱导治疗，该患者 3 例，2 例获得 CR_2。b. 未经联合化疗巩固，直接用癌灵一号巩固治疗，持续缓解时间 3 个月～2 年。本病复发，仍用癌灵一号诱导治疗该患者 4 例，3 例取得 CR_2。

2　巩固治疗结果　APL 患者经维甲酸或联合化疗诱导缓解后，用癌灵一号作巩固者 31 例，持续缓解时间 21 天～37 个月。其中 7 例在 1 个月～2 年内复发，仍用癌灵一号诱导缓解，取得 CR_2 者 5 例。有 3 例在 3 个月内第 2 次复发，1 例在 2 年后第 2 次复发，再次用癌灵一号诱导缓解，仍有 2 例取得第 3 次 CR(CR_3)。其中 1 例第 3 次复发，再用癌灵一号加维甲酸治疗无效。

3　治疗前后外周血象及骨髓象变化

3.1　外周血象　包括 WBC、Hb、Plt：诱导治疗 31 例，用药 1 周时，WBC 显著升高，2～3 周仍处于高水平，4 周后 WBC 明显下降，6 周时仍未恢复。巩固治疗 31 例，共用药 86 个疗程，其中有 24 个疗程用药 4 周，其余疗程用药 2 周，第 1 周后 WBC 即开始明显下降，3 周降至最低，4 周后略有回升。Hb 在用药 2 周后无明显改变，虽 4 周后 Hb 下降显著($P<0.01$)，但平均仍在 100g/L 以上，6 周后逐渐回升。治疗过程中，无 1 例需要输血。Plt 在治疗 1 周后显著升高($P<0.05$)，2～3 周略有回降，4 周后 Plt 又有升高，6 周后再次下降，但治疗后 Plt 水平始终高于治疗前　见表 1。

表 1　诱导及巩固治疗前后 WBC 变化　($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

指标	单位		治疗前	治疗后				
				1 周	2 周	3 周	4 周	6 周
WBC	$\times 10^9$/L	诱导	9.12±3.00(31)	24.06±9.22(10)*	11.47±4.15(14)	17.97±8.42(12)	4.83±1.00(27)	3.15±1.06(11)
		巩固	5.10±0.24(86)	3.38±0.32(17)**	3.39±0.10(52)**	2.86±0.36(10)**	2.94±0.30(18)**	—
Hb	g/L		131.75±2.55(114)	125.54±5.74(21)	131.74±2.71(61)	119.27±6.07(15)	119.00±3.89(41)**	125.71±10.21(7)
Plt	$\times 10^9$/L		143.51±7.89(103)	192.35±24.41(20)*	159.52±9.45(54)	159.67±26.0(12)	181.50±24.63(35)	145.30±28.32(7)

注：与治疗前比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$；(　)内为疗程数

3.2 骨髓象 应用癌灵一号诱导治疗 31 例，治疗后 4 例无效，其余 27 例完全缓解，原始加早幼粒细胞比例由治疗前的显著升高降至 5% 以下，同时中晚幼以下阶段细胞比例增加。骨髓增生程度治疗后明显活跃以上例数减少，活跃例数增加，但无明显骨髓抑制见表 2。

表 2 31 例诱导治疗前后骨髓象变化

	原始＋早幼粒细胞 (%，$\bar{x}\pm S\bar{x}$)	增生程度(例)				
		低下	活跃		明显活跃	极度活跃
			活跃Ⅰ	活跃Ⅱ		
治疗前	48.75±5.41	1	5	9	8	8
治疗后	9.00±5.39*	1	14	6	6	4

注：与治疗前比较，* $P<0.01$

4 治疗前后免疫指标变化 有 27 例患者进行了治疗前后 T 细胞亚群检测，结果治疗前后 T 细胞亚群无明显改变($P>0.05$)。有 14 例进行了治疗前后免疫球蛋白检测，结果治疗后 IgG、IgM 有所升高，IgA 下降，但均无统计学差异($P>0.05$)。

5 毒副反应

5.1 临床症状 62 例患者中，有 32 人次(51.61%)出现不同程度的不适反应。症状涉及皮肤、心血管系统、神经系统、消化系统、泌尿系统、五官及全身等共 28 种不同表现。可多个系统症状及一个系统多个表现同时出现，以消化系统表现突出。有 18 例患者出现消化系统反应，总发生率为 29.03%，其中恶心 11 例(17.74%)，腹胀 9 例(14.52%)，腹泻便溏 5 例(8.06%)，腹痛、食欲不振、胃脘胀满各 3 例(4.84%)，呕吐 2 例(3.23%)，胃脘嘈杂、便血各 1 例(1.61%)。有 12 例出现循环系统反应，总发生率为 19.35%，包括：心悸、头痛各 5 例(8.06%)，头晕 4 例(6.46%)，胸闷、面颊潮红各 3 例(4.84%)。有 10 例出现皮肤病变，总发生率为 16.13%，其中：瘙痒 6 例(9.68%)，皮疹、浮肿各 5 例(8.06%)，角化 2 例(3.23%)，多发皮下结节、红肿破溃各 1 例(1.61%)。有 9 例出现神经系统反应，总发生率为 14.52%，其中：肢体麻木疼痛 5 例(8.06%)，自汗盗汗 3 例(4.84%)，失眠及诱发癫痫(脑膜白血病后遗症)各 1 例(1.61%)。其他有 5 例(8.06%)出现五官不适，包括双目干涩发胀 2 例(3.23%)，反复咽干痒痛 3 例(4.84%)；有 1 例出现尿血(1.61%)，1 例出现明显的全身不适(1.61%)。

5.2 心、肝、肾功能 为除外其他因素对脏器功能的影响，本研究就 62 例中：(1)未经化疗；(2)化疗 1 个疗程以内；(3)年龄＜50 岁；(4)未经输血及 HBV、HCV 阴性的患者进行了观察。使用癌灵一号的 62 例 APL 患者，符合上述条件者 8 例，有 5 例在使用癌灵一号过程中出现肝功能异常，且发现：(1)不加胸腺肽，肝功能异常明显(ALT、AST)，加用胸腺肽后肝功能好转(3 例)；(2)随着癌灵一号剂量及疗程的增加，肝功能异常显著；(3)1 例患者连用 42 天，除出现肝功能异常外，还表现出明显的中毒症状：尿血、便血、皮疹、瘙痒、膝部红肿破溃，并伴有心肌的损害(心肌酶谱升高)。8 例患者中，有 2 例同时出现肝功能、心功能异常。8 例患者无 1 例出现肾功能不全。

62 例患者在使用癌灵一号过程中，无 1 例因脏器功能不全而影响用药。本资料显示，癌灵一号对肝功能有一定的影响，但对心、肾功能影响不明显，使用癌灵一号较为安全，胸腺肽可对抗癌灵一号对肝功能的损害。

讨 论

1 本研究用癌灵一号诱导治疗 APL 31 例，总 CR 率达 87.1%。其中复发患者 12 例，CR 率为 75%。较孙洪德[2]、张鹏[3]等报道的 CR 率高，且与既往用药(联合化疗或维甲酸)无交叉耐药。证实癌灵一号治疗 APL 疗效较好。本研究有 7 例 CR 患者，用癌灵一号巩固治疗 3 个月～4 年后复发，经癌灵一号再诱导治疗，仍有 5 例取得 CR_2(71.43%)，说明 APL 患者对癌灵一号不易产生耐药。

2 癌灵一号治疗 APL 的作用机制 癌灵一号的主要成分为 As_2O_3。张鹏[3]等从细胞形态学和细胞株培养实验研究表明，As_2O_3 注射液对早幼粒细胞白血病有诱导分化作用，并可能通过原浆毒作用同时诱导细胞凋亡，大剂量时有抑制细胞增殖作用，这三种作用的依次出现可能与 As_2O_3 治疗的累积量有关。陈国强[4]等应用 NB_4 细胞株，对 As_2O_3 治疗 APL 的细胞和分子机制进行研究，结果显示 As_2O_3 选择性诱导 NB_4 细胞凋亡。

本研究观察发现，在使用癌灵一号作诱导治疗时，WBC 先升后降；而在作巩固治疗时，WBC 明显下降，可能与癌灵一号诱导细胞分化及细胞毒作用双重作用有关。

3 毒副反应 既往临床应用砷制剂常见的毒副反应包括皮疹、皮肤色素沉着、皮肤角化、压痛等砷中毒之神经皮肤改变及肝功能异常等[2,3,5,6]。本研究观察的各种不同的毒副反应与文献报道相似，但发生率更高，表现更复杂，并发现各种症状的发生，与剂量及个体差异有关，如个体敏感者，症状多端，且剂量增加，反应加重。虽毒副反应表现多端，涉及各系统，但程度不很严重，除极个别患者被迫停药外，绝大多数患者均

能坚持使用，某些病例随着用药时间的延长，反应逐渐减轻，甚则消失。

本组病例发现癌灵一号对肝功能有一定的影响，但用胸腺肽后，肝功能可得到改善，可能与其降低炎性介质、提高免疫功能、促进组织愈合等作用有关。

综上分析，癌灵一号治疗 APL 疗效肯定，缓解率高，不易耐药，且与 ATRA(全反式维甲酸)及化疗药无交叉耐药，毒副作用小，是治疗 APL 的理想药物。

参 考 文 献

1. 张之南. 血液病诊断与疗效标准. 第 2 版. 北京：科学出版社，1998：172，214.
2. 孙洪德，马　玲，胡晓晨，等. 癌灵一号结合中药辨证治疗急性早幼粒细胞白血病 32 例. 中国中西医结合杂志 1992；12(3)：170—171.
3. 张　鹏，王树叶，胡龙虎，等. As_2O_3 注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病. 中华血液学杂志 1996；17(2)：58—60.
4. 陈国强，朱　军，石学耕，等. 氧化砷诱导早幼粒细胞白血病细胞凋亡及分子机制的初步研究. 中华血液学杂志 1997；18(1)：25—28.
5. 陈志伟，周霭祥，傅湘琦. 青黄散治疗慢性粒细胞白血病的临床和超微结构研究. 中国中西医结合杂志 1994；(增刊)：56—58.
6. 周霭祥，姚宝森，郑金福. 青黄散治疗慢性粒细胞白血病 25 例近期疗效观察. 中国中西医结合杂志 1981；1(1)：16—17.

(收稿：1998－03－16　修回：1999－04－07)

中西医结合救治体外循环中大量动脉气栓 1 例

吴观生　罗先达　甄运寰

我院最近救治 1 例体外循环中大量动脉气栓患者，在西医常规治疗的同时，加用中药醒脑静，取得了良好的治疗效果。现报告如下。

病历简介　患者，男性，42 岁，体重 77kg。因心房间隔缺损于 1998 年 11 月 4 日在体外循环下行房缺修补。手术取胸骨正中切口，肝素化后常规建立体外循环，心脏各插管与人工心肺机相连后开始转流，冠状动脉内灌注 4℃ St Thomas 液 400ml，心脏停跳后切开右房，见继发孔型房缺 1cm×2cm，予以修补。开放主动脉后心脏自动复跳，缝合右房切口。此时发现主动脉灌注管内全为空气，立即停机，拆开主动脉灌注管接头，见主动脉空虚无血，溢出大量气泡，血压为 0，心脏停跳。向主动脉内注入 NS200ml，排除气泡后重新连接转流，提高流量至约 $2.4L\cdot min^{-1}\cdot m^{-2}$，同时静脉注射肾上腺素 0.5mg、利多卡因 50mg、速尿 20mg，桡动脉压升至 150mmHg。10min 后心脏颤动，心脏按摩时下腔静脉引流管脱出，故将上腔静脉引流管退至右房继续转流，但该管又不慎脱出，只得再次停机，重新将其插入右房后第 3 次转流。心脏经 2 次电击除颤后复跳，辅助循环 40min 后停机。5min 后心脏出现低排，第 4 次开机辅助循环 30min并应用多巴胺、间羟胺、地塞米松后维持桡动脉压 80mmHg、中心静脉压 $12.5cmH_2O$，血氧饱合度 95% 时顺利撤机。手术历时 5h45min，转机 2h10min，主动脉阻断 20min。患者术后呈昏迷状，无自主呼吸，以头部降温，呼吸机维持呼吸，血管活性药保持循环状况稳定。术后 3h 出现频繁抽搐，用安定静脉注射止痉。术后 12h 出现脑疝症状，行气管切开并以醒脑静(每支 10ml，主要成分为麝香、冰片、栀子、郁金等，无锡健宏药业总公司产，批号 980703)30ml 加 10% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注，每天 1 次；20% 甘露醇 125ml 静脉注射，每天 2 次；20% 人血白蛋白 50ml 静脉滴注，每天 1 次；同时应用地塞米松、ATP 和 CoA 等药，术后 22h 脑疝症状消失，呼吸和循环状况稳定，停用呼吸机和血管活性药。4 天后神经系统症状渐消失，停用醒脑静。术后 20 天痊愈出院。

讨　论　体外循环中大量动脉气栓十分少见，但后果严重，气栓多在颈动脉、椎动脉和冠状动脉系统，造成中枢神经系统损害和严重心脏低排。治疗的关键在于预防。尽管采取上腔静脉逆行灌注、短时高流量灌注、心脑低温和高压氧等治疗措施，仍有 62.5% 的致残、致死率。

醒脑静是一种由安宫牛黄丸研制而成的水溶性注射液，具有开窍醒脑、镇静安神、解热止痉的功效，广泛用于治疗各种原因所致的颅脑损伤。其中麝香辛温走窜、芳香开窍；冰片芳香辟秽；郁金行气解郁；栀子清热泻火，诸药相配，相得益彰。现代药理研究发现，醒脑静具有纯阿片受体拮抗剂纳络酮相同的药理作用，能恢复脑干网状结构上行激活系统的功能，达到醒神复苏，解热止痉的效果。而且还是一种有效的抗氧化剂，有可能防止体外循环中气栓所致的心、脑再灌注损伤。通过本例的初步实践，提示中西医结合治疗对气栓所致心、脑损害有良好治疗效果，值得借鉴和进一步探讨。

(收稿：1999－01－15　修回：1999－03－26)

贵阳医学院附属医院胸心外科(贵阳 550004)