

益气养阴清热法辅助治疗急性髓系白血病 临床疗效观察

徐瑞荣 曹 芳 刘朝霞 李秀荣 齐元富 唐由君

摘要 **目的** 探讨益气养阴清热法与化疗结合治疗急性髓系白血病的临床疗效。**方法** 114 例患者随机分为治疗组 68 例和对照组 46 例。治疗组中医药以益气养阴清热法为基本治法。诱导缓解以 DA、HA、MA、IA 等联合化疗方案及急性早幼粒细胞白血病(M3)患者应用维甲酸、亚砷酸治疗。对照组仅用上述西药治疗。**结果** 治疗组完全缓解 49 例(72.1%),部分缓解 9 例(13.2%),总缓解率 85.3%,与对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。两组治疗后血象及骨髓像均有明显改善,血红蛋白及血小板的升高及骨髓白血病细胞数的降低治疗组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);两组治疗后免疫功能均有提高,CD₄、CD₄/CD₈ 比值的升高治疗组优于对照组(均 $P < 0.05$);NK 细胞活性的提高治疗组优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 益气养阴清热法辅助治疗急性髓系白血病提高了临床疗效,有比较高的实用价值。

关键词 急性髓系白血病;益气养阴清热法;临床疗效

Clinical Observation on Treatment of Acute Myelocytic Leukemia by Supplementing Qi, Nourishing Yin and Clearing Heat Principle XU Rui-rong, CAO Fang, LIU Zhao-xia, et al *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan (250011)*

Objective To observe the clinical efficacy of TCM with supplementing Qi, nourishing Yin and clearing heat principle (SQNYCH) combined with chemotherapy in treating myelocytic leukemia. **Methods** One hundred and fourteen patients were randomly divided into the treated group ($n = 68$) and the control group ($n = 46$). To the treated group, SQNYCH was applied as the basic treatment, with combined chemotherapeutic protocol, using DA, HA and IA, to induce remission, and to the M3 patients, all-trans retinoic acid and arsenic trioxide were given. As for patients in the control group, only western medicine was administered. **Results** In the treated group 49 patients (72.1%) were completely remitted, 9 (13.2%) partially remitted and the total remission rate being 85.3%, which was significantly different from that in the control group. After treatment, the blood and bone marrow picture were obviously improved in both groups, but the increase of hemoglobin and platelet were better in the treated group than in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Immune functions were enhanced in both groups, but the elevation of CD₄, CD₄/CD₈ ratio and NK cells were higher in the treated group than in the control group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). **Conclusion** Application of SQNYCH principle in treating acute myelocytic leukemia could elevate the clinical efficacy, which is of great value in clinical practice.

Key words acute myelocytic leukemia; supplementing Qi, nourishing Yin and Clearing heat principle; clinical efficacy

急性白血病是一种造血系统血细胞异常增生性疾病。其病变主要累及骨髓、肝、脾与淋巴结,亦可累及其他器官。其发病率在 35 岁以下人群中占恶性肿瘤的首位。自 20 世纪 70 年代我院开展中西医结合治疗

急性白血病的探索以来,急性白血病的缓解率逐渐提高。1991 年 3 月—2003 年 3 月,采用化疗配合益气养阴清热法治疗 68 例急性髓系白血病,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 按国际 FAB 协作组 1985 年制订的急性白血病诊断标准^[1]。

2 临床资料 急性髓系白血病(AML)共 114 例,均为我院住院患者。采用数字表法随机分为治疗

基金项目:山东省医药卫生科研项目(No. 9722816)

作者单位:山东中医药大学附属医院(济南 250011)

通讯作者:徐瑞荣, Tel: 0531 - 5886996, Fax: 0531 - 2602948,

E-mail: xrr18@sina.com

组与对照组。治疗组 68 例,男 40 例,女 28 例,男女之比为 1:1.43;年龄 12~78 岁,平均 35.2 岁;初治 61 例,复治 7 例;其中急性粒细胞白血病未分化型(M1)12 例,急性粒细胞白血病部分分化型(M2)20 例,急性早幼粒细胞白血病(M3)14 例,急性粒单核细胞白血病(M4)5 例,急性单核细胞白血病(M5)13 例,急性红白血病(M6)4 例。对照组 46 例,男 27 例,女 19 例,男女之比为 1:1.42;年龄 11~76 岁,平均 34.7 岁;初治 42 例,复治 4 例;其中 M1 9 例,M2 15 例,M3 9 例,M4 3 例,M5 8 例,M6 2 例。两组临床资料进行统计学处理,差异无显著性,两组条件具有可比性。另选择健康人 30 名,均为本院健康查体者,男 13 名,女 17 名,年龄 14~65 岁,平均 39.6 岁,为健康对照组。

3 治疗方法 治疗组,治法:益气养阴清热,基本方药为:黄芪 24g 太子参 15g 白术 15g 茯苓 15g 生地 24g 黄精 15g 天门冬 15g 麦门冬 15g 白花蛇舌草 30g 半枝莲 30g 小蓟 30g 蒲公英 30g 甘草 10g。贫血较重,乏力、心悸明显者加当归 10g 阿胶 10g 枸杞子 15g 女贞子 15g;鼻衄、齿衄、皮肤瘀斑等出血症状明显者加三七粉 3g 牡丹皮 12g 玄参 15g 紫草 10g;伴感染、热势较重者加金银花 30g 连翘 15g 栀子 12g 黄芩 12g 板蓝根 15g,每日 1 剂,水煎 200ml,分早、晚两次服用。中药服用至完全缓解。持续高热不退者加安宫牛黄丸。诱导缓解方案:选用 DA、HA、MA、IA 方案之一,A 为阿糖胞苷 100~200mg,静脉滴注,每日 1 次,第 1~7 日;D 为柔红霉素 40~60mg,M 为米托蒽醌 8~10mg,I 为去甲氧柔红霉素 10~15mg,静脉注射,每日 1 次,第 1~3 日;H 为高三尖杉脂碱 2~4mg,静脉滴注,每日 1 次,第 1~5 日。每疗程间歇 1~3 周。中枢神经系统白血病,鞘内注射甲氨喋呤 5~10mg,每周 2 次,用至正常。缓解后用原方案强化巩固治疗 2 个疗程。一般缓解后 1 年内每月化疗 1 次,缓解后 2 年内每 2~3 个月化疗 1 次。以后视病情维持化疗。M3 用维甲酸治疗 10~20mg,每日 3 次,用药 45~60 天。或用亚砷酸 10ml 稀释于 500ml 生理盐水中,静脉滴注,每日 1 次,连用 30~60 天。并发症及支持疗法:防治胃肠道反应应用胃复安、地塞米松或恩丹西酮等,注意口腔护理及清洗肛周,室内消毒,合理输注成分血及应用抗生素。对照组,不服用中药,其他方法同治疗组。

4 观察指标 血象,骨髓像,免疫指标,肝肾功能,缓解率,达到完全缓解的时间,远期疗效。

5 统计学方法 有效率的比较采用 χ^2 检验,两个变量间比较采用 t 检验。

结 果

1 疗效标准 参照 1987 年苏州全国白血病化疗会议疗效标准评定^[1]。完全缓解(CR):(1)临床无白血病体征;(2)外周血血红蛋白 $\geq 100\text{g/L}$,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$;(3)骨髓细胞增生度正常,原始细胞 $\leq 5\%$ 。部分缓解(PR):骨髓原始细胞 $> 5\%$ 而 $\leq 20\%$;或临床、血象项中有 1 项未达到完全缓解标准者。未缓解(NR):达不到部分缓解标准者。

2 两组疗效比较 治疗组 CR 49 例(72.1%),PR 9 例(13.2%),NR 10 例(14.7%),总缓解率 85.3%。对照组 CR 27 例(58.7%),PR 6 例(13.0%),NR 13 例(28.3%),总缓解率 71.7%。两组比较,完全缓解率及总缓解率治疗组均优于对照组(均 $P < 0.01$)。

3 两组不同分型疗效 见表 1。两组 M1 型、M2 型、M3 型缓解率较高且治疗组更高;M5 型缓解率不高,M4 型、M6 型缓解率很低,对照组 M6 型 2 例无 1 例缓解。

表 1 各组分型疗效 [例(%)]

组别	分型	n	CR	PR	NR
治疗	M1	12	10(83.3)	1(8.3)	1(8.3)
	M2	20	16(80.0)	2(10.0)	2(10.0)
	M3	14	12(85.7)	0	2(14.3)
	M4	5	2(40.0)	1(20.0)	2(40.0)
	M5	13	8(61.5)	4(30.8)	1(7.7)
	M6	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)
对照	M1	9	6(66.7)	1(11.1)	2(22.2)
	M2	15	9(60.0)	3(20.0)	3(20.0)
	M3	9	7(77.8)	0	2(22.2)
	M4	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
	M5	8	4(50.0)	1(12.5)	3(37.5)
	M6	2	0	0	2(100)

4 达到完全缓解所需时间 治疗组获得 CR 者 49 例,37 例应用联合化疗,需 1~4 个疗程,平均 1.8 个疗程达 CR,平均时间 28.7 天,另有 M3 患者 12 例经维甲酸或亚砷酸治疗 28~75 天,平均 47.3 天达 CR。对照组,获得 CR 者 27 例,20 例应用联合化疗,需 1~5 个疗程,平均 2.5 个疗程达 CR,平均时间 35.2 天,M3 患者 7 例经维甲酸或亚砷酸治疗 29~83 天,平均 50.4 天达 CR。达 CR 所需疗程及时间两组比较,治疗组短于对照组(均 $P < 0.05$),另 M3 两组间无差异。

5 血象及骨髓像的变化 见表 2。两组治疗后血象及骨髓像均有明显改善,血红蛋白及血小板的升高治疗组优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);骨髓白血

病细胞数的降低治疗组优于对照组($P<0.01$)。

表 2 两组血象及骨髓像的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别 <i>n</i>	血象			骨髓
	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	白血病细胞(%)
治疗 68	治疗前 18.63 $\pm$ 9.57	66.32 $\pm$ 35.85	31.74 $\pm$ 20.89	75.63 $\pm$ 34.51
	治疗后 5.69 $\pm$ 2.31*	98.62 $\pm$ 53.36*	119.61 $\pm$ 47.29* [△]	9.57 $\pm$ 4.63* ^{△△}
对照 46	治疗前 19.26 $\pm$ 8.73	65.27 $\pm$ 24.38	32.46 $\pm$ 21.75	78.49 $\pm$ 39.76
	治疗后 4.95 $\pm$ 3.27*	81.23 $\pm$ 31.04*	85.62 $\pm$ 40.23*	20.15 $\pm$ 7.54*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

6 免疫指标的变化 见表 3。两组治疗后,CD₄、CD₄/CD₈ 比值升高、CD₈ 下降,且治疗组优于对照组(均 $P<0.05$);NK 细胞活性的提高治疗组亦优于对照组($P<0.01$)。

7 肝肾功能变化 治疗组出现转氨酶、转肽酶升高者 10 例,肌酐、尿素氮升高者 7 例。对照组出现转氨酶、转肽酶升高者 16 例,肌酐、尿素氮升高者 13 例。两组比较治疗组出现肝、肾功能损害者均少于对照组($P<0.05$)。

8 远期疗效观察 治疗组随访 36 例,平均生存 32.7 个月,生存 3 年以上者 15 例,占随访的 41.7%。对照组随访 21 例,平均生存 29.1 个月,生存 3 年以上者 8 例,占随访的 38.1%。

讨 论

笔者用益气养阴清热法结合化疗及部分诱导细胞分化或凋亡的药物治疗急性髓系白血病取得了提高完全缓解率,改善了免疫功能,并能保护肝肾功能,缩短诱导缓解时间。一般认为,诱导缓解所需时间愈短,患者生存期愈长,诱导缓解所需时间愈长,患者生存期愈短。治疗组 CR 率 72.1%,属国内较高水平。史亦谦等^[2]将 AML 130 例分为正虚夹毒型、痰湿瘀阻型及蕴毒内盛型 3 型与西药结合辨证治疗,CR 率为 70%,与我们疗效接近。西医分型中 M1、M2、M3 的 CR 率较高,M5 次之,M4、M6 的 CR 率很低,与国内多数文献一致。20 世纪 80 年代我们将 AML 分为气阴两虚、气血双亏及热毒炽盛 3 型结合化疗取得了 70% 的 CR 率^[3]。在不断的临床实践中我们发现几乎所有患者都有气虚和阴虚的表现,而邪毒内蕴是白血病发病的基本因素。气虚表现为乏力、心悸、气短等,阴虚可生内

热,出现发热,热迫血行则出现出血症状。分析白血病的发病机制也不外乎 3 种:(1)邪毒痰瘀论:邪毒是指外界导致白血病的因素,包括各种理化因素、生物因素等。邪毒入里化热,攻注骨髓,耗伤阴精,灼伤气血。(2)脏腑虚弱论:患者禀赋素薄,或后天失养,脏腑亏虚,以致邪毒内侵,搏结内蕴,正虚邪恋,阴精愈亏,终及五脏俱损而发病。(3)伏气温病论:以精血亏虚为内因,温热毒邪为外因。精气不足,热毒乘虚而入,内伏于里,当时未发,遇时新感而发。总之,其病理机制均与虚、热有关,而发病时的临床表现多有气虚、阴虚及温热之象,故基本病机为气阴两虚、热毒内蕴。治疗以益气养阴清热为基本治法,结合兼证、变证之不同加味用药符合临床实际。常用中药黄芪、太子参、白术、黄精、生地、天门冬、麦门冬等能益气养阴清热;白花蛇舌草、半枝莲、小蓟、蒲公英等能清热凉血止血。选方用药适合了急性白血病贫血、出血、感染发热的临床表现。

动物实验也显示,复方益气养阴中药能促进骨髓粒—单系造血,抑制白血病细胞增殖^[4],诱导白血病细胞凋亡并能使白血病小鼠突变型 p53 基因表达下降^[5]。为今后的进一步研究提供了实验依据。

参 考 文 献

1 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—168.
Zhang ZN. Criterion of therapeutical effect and diagnosis on hematological disease. Tianjin: Tianjin Publishing House of Science and Technology, 1991:152—168.
2 史亦谦,邓 旻,虞荣喜,等.中西医结合治疗急性髓性白血病临床分析.中国中西医结合杂志 2000;20(5):376—377.
Shi YQ, Deng M, Yu RX, et al. Clinical analyses of AML treated by TCM combined medicine. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(5):376—377.
3 徐瑞荣,顾振东,焦中华,等.中医辨证配合 HA 方案治疗急性非淋巴细胞白血病 50 例.中国中西医结合杂志 1995;15(5):302—303.
Xu RR, Gu ZD, Jiao ZH, et al. Fifty patients with ANLL treated by HA combined with traditional Chinese medicine. Chin J Integr Tradit West Med 1995;15(5):302—303.

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	NK(%)
治疗 68	治疗前	69.55 $\pm$ 7.59	37.24 $\pm$ 3.56	36.56 $\pm$ 8.51	1.12 $\pm$ 0.18	8.67 $\pm$ 5.60
	治疗后	70.19 $\pm$ 9.85	42.57 $\pm$ 8.46** [△]	29.71 $\pm$ 8.36** [△]	1.59 $\pm$ 0.44** [△]	17.42 $\pm$ 5.53** ^{△△}
对照 46	治疗前	69.31 $\pm$ 9.34	36.25 $\pm$ 7.82	35.48 $\pm$ 6.47	1.10 $\pm$ 0.25	9.43 $\pm$ 6.35*
	治疗后	71.59 $\pm$ 9.15	39.83 $\pm$ 7.21	32.49 $\pm$ 6.58*	1.30 $\pm$ 0.24*	13.73 $\pm$ 6.26**
健康人 30		70.58 $\pm$ 5.69	43.98 $\pm$ 9.94	28.69 $\pm$ 7.67	1.71 $\pm$ 0.38	18.64 $\pm$ 6.58

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

4 徐瑞荣,顾振东,黄文玉,等.复方补益中药对白血病小鼠(CFU-GM及CFU-L的影响.中国中医药科技 1995;2(2):22—23.
Xu RR, Gu ZD, Huang WY, et al. Effect of Compound Tonicfying Chinese herbs on CFU-GM and CFU-L in leukemia mice. Chin J Tradit Med Sci Technol 1995;2(2):22—23.

5 孙 静,张 栋,张 丹,等.益气养阴方对白血病小鼠 p53 基因表达的影响.山东中医药大学学报 2001;5(1):64—65.
Sun J, Zhang D, Zhang D, et al. Influence of Yiqi Yangyin formula on expression of gene p53 in leukemia mice. J Shandong Univ TCM 2001;5(1):64—65.
(收稿:2003-12-17 修回:2004-02-25)

新癍片治疗内痔 43 例

蔡 宇¹ 涂兴明²

1 年多来我们采用新癍片治疗内痔,与对照药槐角丸比较,其临床疗效好,副作用低,现报告如下。

临床资料

诊断标准:按 1978 年全国肛肠学术会议制订的标准(李国栋,寇玉明.中西医临床肛肠病学.北京:中国中医药出版社,1998:98—111)。

纳入病例标准:符合内痔诊断及中医辨证属热毒壅盛或风热瘀阻型。热毒壅盛型:肛门肿痛,口干口苦,大便干燥或秘结,便时滴血,血色鲜红,小便黄赤。风热瘀阻型:便后肛门出血,血色鲜红,肛门作痒,大便不畅。

排除病例标准:合并肛瘘、肛周脓肿、直肠息肉、肠道感染性疾病,合并有其他心、肝、肾等严重疾病的患者不纳入观察。

76 例内痔患者为广州市芳村区人民医院门诊患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 43 例,男 23 例,女 20 例;年龄 38~51 岁,平均(41.2±11.5)岁;病程 187~233 天,平均(215.3±14.5)天;Ⅰ期 17 例,Ⅱ期 26 例。对照组 33 例,男 18 例,女 15 例;年龄 36~53 岁,平均(39.2±11.3)岁;病程 177~223 天,平均(196.1±13.26)天;Ⅰ期 12 例,Ⅱ期 21 例。经统计学处理,两组患者年龄、病程差异无显著性,具有可比性。

治疗方法 治疗组:给予新癍片(由肿节风、三七、牛黄、珍珠层粉等组成,厦门中药厂生产,每片 0.32g),每次 3 片,每日 3 次。对照组:给予槐角丸(由槐角、地榆、黄芩、枳壳、当归、防风组成,水蜜丸,山东烟台制药厂生产),每次 9g,每日 3 次。7 天为 1 个疗程,3 个疗程评价疗效,观察期间停用其他中西药物。

统计学方法:采用 χ^2 检验和 t 检验。

结 果

1 疗效标准 参照 1978 年全国肛肠学术会议制订的标

准。痊愈:便血、疼痛消失,肛肠检查痔核萎缩或消失;显效:便血、疼痛明显减轻或消失,肛肠检查痔核明显萎缩或水肿减轻;有效:便血减少,疼痛减轻,肛肠检查痔核略有萎缩或水肿略有减轻;无效:症状和体征均未见改善。

2 两组不同分期内痔疗效比较 见表 1。治疗组治疗后Ⅰ、Ⅱ期内痔总有效率分别为 94.1% 和 92.3%,对照组分别为 91.7% 和 85.7%,两组Ⅱ期总有效率比较差异有显著性($P<0.05$)。

表 1 两组不同阶段内痔疗效比较 [例(%)]

组别	分期	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗	Ⅰ	17	8	5	3	1	(94.1)
	Ⅱ	26	10	9	5	2	(92.3)*
对照	Ⅰ	12	4	5	2	1	(91.7)
	Ⅱ	21	7	8	3	3	(85.7)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 两组症状起效时间比较 见表 2。治疗组便血、疼痛、水肿症状改善时间与对照组比较差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$),在改善瘙痒方面与对照组比较差异无显著性。

表 2 两组症状起效时间比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	便血	疼痛	水肿	瘙痒
治疗	43	3.1±0.9**	2.1±0.7**	2.9±1.1*	2.9±0.8
对照	33	4.3±1.0	4.1±1.1	3.9±0.8	3.2±0.7

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论 中医学认为,内痔的发生是由于脏腑本虚,风热、邪毒内生、气血不调而致经络瘀阻所致,证型常见为风热瘀阻、热毒壅盛。新癍片是由肿节风、三七、牛黄、珍珠层粉等组成,具有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛的功效。从处方组成药物的现代药理研究结果表明:牛黄有抗菌消炎作用,三七能改善微循环,肿节风具有抗菌消炎作用;从处方的整体药效实验结果表明,新癍片对小鼠醋酸扭体反应、小鼠甩尾反应作用明显;对大鼠角叉菜胶致足肿胀、巴豆油致耳肿胀影响明显,故其具有明确的消炎、镇痛作用。本临床观察表明新癍片对内痔的疼痛、水肿、便血的症状改善明显。

(收稿:2003-08-29 修回:2004-02-27)

作者单位:1. 暨南大学药学院(广州 510632);2. 广州市芳村区人民医院