

· 临床论著 ·

中西医个体化分层治疗老年急性髓系白血病回顾性分析

史哲新¹ 王秀婷² 闫理想¹ 高宏¹ 姚芳¹ 王兴丽¹

摘要 目的 回顾性分析中西医个体化分层治疗老年急性髓系白血病(AML)的临床疗效和不良反应。
方法 采用回顾性研究方法,根据患者合并的基础疾病、体力状态(ECOG)评分、治疗方法将 54 例老年 AML 患者分为 A 组(扶正祛邪方加减+标准剂量化疗组,19 例)、B 组(扶正祛邪方加减+减低剂量化疗组,18 例)、C 组(扶正祛邪方加减姑息治疗组,17 例),分析患者骨髓缓解率、生存时间、中医证候疗效和不良反应。**结果** 54 例患者缓解率为 68.5%(37/54),平均生存时间为(12.9±6.0)个月,中位生存时间为 13 个月,1 年及以上生存率为 55.6%(30/54),中医证候总有效率为 83.3%(45/54),患者出现感染、胃肠道反应、心脏毒性、肝肾毒性的发生率分别为 25.9%(14/54)、16.7%(9/54)、11.1%(6/54)、7.4%(4/54)。除中医证候疗效外,C 组其余指标均低于 A、B 组($P < 0.05$)。**结论** 中西医个体化分层方案可提高老年 AML 临床疗效,减少不良反应的发生,提高生存质量,增加远期疗效。

关键词 老年急性髓系白血病;中西医结合;个体化分层治疗;回顾性分析

Retrospective Analysis on the Individualized Stratified Treatment of Senile Acute Myeloid Leukemia by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine SHI Zhe-xin¹, WANG Xiu-ting², YAN Li-xiang¹, GAO Hong¹, YAO Fang¹, and WANG Xing-li¹ 1 Department of Hematology, First Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin(300381); 2 Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin(300193)

ABSTRACT Objective To retrospectively analyse clinical effect and adverse reaction in treating senile acute myeloid leukemia (AML) with individualized stratified treatment of integrated Chinese and Western medicine. **Methods** According to the patients' basic disease, ECOG score, treatment method, 54 cases of AML patients were assigned to group A [Modified Fuzheng Quxie Recipe (MFQR) + standard dose chemotherapy group, 19 cases], group B (MFQR + low dosage chemotherapy group, 18 cases), group C (MFQR palliative treatment group, 17 cases). The bone marrow remission rate, survival time, total effective rate of Chinese Medicine (CM) syndrome and adverse reaction were analyzed retrospectively. **Results** The remission rate was 68.5% (37/54), average survival time was 12.9±6.0 months, median survival time was 13 months, and 1-year and above survival was 55.6% (30/54). The total effective rate of CM syndrome was 83.3% (45/54). The incidence of infection, gastrointestinal reaction, cardiotoxicity, liver and kidney toxicity were 25.9% (14/54), 16.7% (9/54), 11.1% (6/54) and 7.4% (4/54). In addition to the efficacy of CM syndrome, the remaining indicators of group C were lower than those in group A and B ($P < 0.05$). **Conclusion** Individualized stratified treatment of integrated Chinese and Western medicine can improve the clinical efficacy on senile AML, reduce the incidence of adverse reactions, improve the quality of life, increase the long-term efficacy.

KEYWORDS senile acute myeloid leukemia; integrated Chinese and Western Medicine; individualized stratified treatment; retrospective analysis

基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划重点资助项目(No.12JJCZDJ25400)

作者单位:1 天津中医药大学第一附属医院血液科(天津 300381);2 天津中医药大学研究生院(天津 300193)

通讯作者:史哲新, Tel:022-27986598, E-mail: shzhx0604@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170626.163

老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)由于不良细胞遗传学、多药耐药基因过度表达、高龄、脏器功能减退及基础疾病多等原因,导致其诱导化疗完全缓解率仅为 45%~60%,中位生存期仅为 5~10 个月,5 年生存率为 6%~12%^[1],姑息治疗的缓解率及生存时间更低^[2]。如何减少复发、延长生存时间、提高治愈率是目前临床治疗老年 AML 中的主要问题。本课题组前期根据老年 AML 的疾病特点及临床特征提出了老年 AML 治疗的“单元疗法”,初步探索了中西医结合治疗的模式并取得了较好疗效^[3]。基于“单元疗法”的思想,在多年完善其疾病分层及治疗方案的基础上形成了中西医个体化分层治疗方法,临床中具有较好的效果。为此,本研究回顾性分析本中心中西医结合个体化分层治疗老年 AML 的临床疗效和不良反应,以期探讨适合老年 AML 患者的治疗方法。

资料与方法

1 诊断及中医辨证分型标准 AML 诊断参照《血液病诊断及疗效标准》^[4]中法美英协作组(FAB 协作组)关于 AML 的诊断标准。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]和《中医内科学》^[6]中关于“虚劳”、“癌病”辨证标准。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)采用中西医个体化分层治疗至少 2 个化疗周期及服用中药少于 3 个月的患者;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)M3 患者;(2)治疗周期内有影响疗效或不良反应的因素(如对化疗药物、中药过敏或严重不良反应等);(3)病例资料不完整,影响数据提取的患者。

3 一般资料 选择 2013 年 1 月—2015 年 2 月天津中医药大学第一附属医院血液科 54 例老年 AML 住院患者,其中男 24 例,女 30 例;发病年龄 60~87 岁,平均年龄 67.5 岁;按照 FAB 分型标准^[4],M1 3 例(5.56%),M2 16 例(29.63%),M4 4 例(7.41%),M5 22 例(40.47%),M6 3 例(5.56%);骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)转 AML 4 例(7.41%),特发性血小板减少性紫癜转 AML 1 例(1.85%),骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)转 AML 1 例(1.85%)。有基础疾病者 42 例,占 77.78%,其中心血管系统疾病 16 例,肺部疾病 13 例,胃部疾病 11 例,糖尿病 10 例,肝脏疾病 6 例,肾脏疾病 5 例,脑血管疾病 3 例,实体瘤 2 例。骨髓象 54 例患者中骨髓极度活跃 5 例

(9.26%),明显活跃 15 例(27.78%),活跃 22 例(40.74%),增生低下 12 例(22.22%)。本研究经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会批准。

根据患者年龄、性别、基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病、肝肾功能不全等)、体力状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)^[6]差异性,分为 A、B、C 3 组。A 组:年龄 60~69 岁或无严重心、肺、肝、肾系统疾病的患者;且 ECOG 评分 ≤ 3 ;且患者及家属具有积极治疗意愿。B 组:年龄 70~79 岁或有心、肺、肝、肾系统疾病,但病情控制尚可,可耐受减低剂量化疗或 MDS、MF 等转 AML 的患者;且 ECOG 评分 ≤ 3 ;且患者及家属具有积极治疗意愿。C 组:年龄 80 岁以上或有严重脏器功能不全,病情控制不稳定;或复发难治或曾经化疗无效的患者;或 ECOG 评分 > 3 。

4 治疗方法 采用扶正祛邪方加减联合常规化疗或减低剂量化疗为基础的治疗方案进行诱导缓解治疗,然后以原方案或其他治疗方案巩固治疗。各组患者根据病情均给予以抗感染,血制品输注,保护心、肝、肾等脏器功能等对症治疗。化疗患者坚持采用中西医个体化分层治疗至少 2 个化疗周期,并且治疗周期内服用中药至少 3 个月;不化疗患者服用中药至少 3 个月。

A 组(中药加标准剂量化疗组): (1)中药加地西他滨(单独)方案;(2)中药加地西他滨加 DA 或 HA 方案;(3)中药加 CAG 方案。

B 组(中药加减低剂量化疗组): (1)中药加小剂量地西他滨(单独)方案;(2)中药加小剂量阿糖胞苷;(3)中药加小剂量 CAG 方案。

C 组(中药姑息治疗组): 以中药为主,治疗过程中若出现白细胞数值过高时,可暂时配合小剂量阿糖胞苷、羟基脲或依托泊苷以降低白细胞,同时辅以别嘌醇缓释胶囊、碳酸氢钠片,以预防肿瘤溶解综合征,并根据白细胞的数值调整阿糖胞苷、羟基脲或依托泊苷的用量。

具体化疗方案如下:

地西他滨方案: A 常规剂量: 15 mg/m², 每日 1 次, d1-5; B 小剂量: 10 mg/m², 每日 1 次, d1-5。

DA 方案: A 常规剂量: 柔红霉素 35 mg/m², 每日 1 次, d1-3; 阿糖胞苷 100 mg/m², 每日 1 次, d1-7; B 小剂量: 柔红霉素 25 mg/m², 每日 1 次, d1-3; 阿糖胞苷 60 mg/m², 每日 1 次, d1-7。

HA 方案: A 常规剂量: 高三尖杉酯碱 3~5 mg/m², 每日 1 次, d1-5 或 d1-7; 阿糖胞苷 150 mg/m², 每日 1 次, d1-7; B 小剂量: 高三尖杉酯碱 2~3 mg/m², 每日

1 次, d1 - 3 或 d1 - 5; 阿糖胞苷 60 mg/m², 每日 1 次, d1 - 7;

CAG 方案: A 常规剂量: 阿克拉霉素 20 mg/m², 隔日 1 次, d1、3、5、7; 阿糖胞苷 20 mg/m², 12 h 1 次, d1 - 14; 粒细胞集落刺激因子 150 μg, 12 h 1 次, 至中性粒细胞 > 2 × 10⁹/L。B 小剂量: 阿克拉霉素 15 mg/m², 隔日 1 次, d1、3、5、7; 阿糖胞苷 20 mg/m², 12 h 1 次, d1 - 14; 粒细胞集落刺激因子 150 μg, 12 h 1 次, 至中性粒细胞 > 2 × 10⁹/L。

扶正祛邪方由金银花 30 g、连翘 15 g、全蝎 9 g、党参 15 g、黄芪 30 g、当归 20 g、茜草 15 g、三七 3 g (冲服) 组成。热毒炽盛证加蒲公英 15 g、败酱草 15 g、重楼 10 g、白花蛇舌草 30 g; 气阴两虚证加麦冬 15 g、五味子 10 g、玄参 10 g、生地 10 g; 脾肾亏虚证加女贞子 15 g、旱莲草 15 g、山药 15 g、菟丝子 15 g、枸杞 10 g、阿胶 10 g、龟板 (先煎) 10 g; 气滞血瘀证加赤芍 15 g、桃仁 15 g、红花 15 g、丹参 10 g。

5 观察指标及方法

5.1 疗效标准 西医疗效标准参照《血液病诊断与疗效标准》^[4] 评价。随访期至少 12 个月, 随访结束时间为 2016 年 2 月。统计各组患者完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无效 (NR) 及缓解率 (CR + PR)。

5.2 平均生存时间、中位生存时间及 1 年以上生存率 分析比较各组患者的远期疗效, 包括平均生存时间 (average survival time, AST)、中位生存时间 (median survival time, MST) 及 1 年及以上的生存率。

5.3 中医证候疗效 中医证候积分参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[7] 执行, 疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]。按尼莫地平法: 积分比 (%) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。临床痊愈 + 显效 + 有效计为总有效。

5.4 不良反应 按照 WHO 抗癌药物毒性反应分为 I ~ IV 度^[8], 统计各组患者的治疗相关不良反应发生率并分析差异。

6 统计学方法 数据用 SPSS 17.0 统计软件处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或 M 表示; 计数资料组间差异用 χ^2 检验; 各组生存分析采用 Log Rank-test。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组缓解率比较 (表 1) 54 例患者缓解率为 68.5% (37/54)。C 组缓解率低于 A、B 组 (P < 0.05)。

表 1 各组缓解率比较 [例 (%)]

组别	例数	CR	PR	NR	CR + PR
A	19	12 (63.2)	5 (26.3)	2 (10.5)	17 (89.5)
B	18	9 (50.0)	6 (33.3)	3 (16.7)	15 (83.3)
C	17	0 (0.0)	5 (29.4)	12 (70.6)	5 (29.4) * [△]

注: 与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, [△]P < 0.05

2 各组生存时间及生存率比较 (表 2) 54 例患者 AST 为 (12.9 ± 6.0) 个月, MST 为 13 个月, 1 年及以上生存率为 55.6% (30/54)。C 组 1 年及以上生存率低于 A、B 组 (P < 0.05)。

表 2 各组生存时间及生存率比较

组别	例数	AST (月, $\bar{x} \pm s$)	MST (月)	1 年及以上生存率 (%)
A	19	17.0 ± 5.3	18.8	16 (84.2)
B	18	12.8 ± 5.2	13.0	11 (61.1)
C	17	8.3 ± 4.1	7.7	3 (17.6) * [△]

注: 与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, [△]P < 0.05

3 各组中医证候疗效比较 (表 3) 54 例患者总有效率为 83.3% (45/54), 3 组总有效率差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 3 各组中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
A	19	10 (52.6)	6 (31.6)	1 (5.3)	2 (10.5)	17 (89.5)
B	18	8 (44.4)	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (16.7)	15 (83.3)
C	17	0 (0.00)	9 (52.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	13 (76.5)

4 各组不良反应比较 (表 4) 54 例患者出现感染、胃肠道反应、心脏毒性、肝肾毒性的发生率分别为 25.9% (14/54)、16.7% (9/54)、11.1% (6/54)、7.4% (4/54)。C 组总不良反应低于 A、B 组 (P < 0.05)。

表 4 各组不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	感染	胃肠道反应	心脏毒性	肝肾毒性	总不良反应
A	19	6 (31.6)	5 (26.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	16 (84.2)
B	18	5 (27.8)	4 (22.2)	3 (16.7)	2 (11.1)	14 (77.8)
C	17	3 (17.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (17.6) * [△]

注: 与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, [△]P < 0.05

讨 论

老年 AML 患者有独特的生物学和临床特征, 多数具有复杂染色体核型, 多药耐药基因突变率高, 继发于某些理化因素, MDS、骨髓增殖性疾病及其他肿瘤

的继发白血病比例较高,限制了治疗方案的选择。另一方面,老年 AML 患者高龄、脏器功能衰退、骨髓储备功能差、免疫功能衰退等,个体化差异较大,总体缓解率低,生存时间短,化疗相关死亡率高。而且老年 AML 起病相对缓慢,症状不典型,易于误诊、漏诊,治疗配合欠佳,容易耽误最佳的治疗时机,目前尚未见适合老年 AML 的标准治疗方案。

目前,西医经典的 3+7 方案[阿糖胞苷联合蒽环类药物]治疗老年 AML 的 CR 率仅为 45%~60%^[9],而美国 NCCN 亦推荐老年 AML 特别是 70 岁以上老年 AML,或常伴有不良预后因素,ECOG > 2,不宜接受标准化疗^[10],并建议老年 AML 采用个体化治疗。从中医学角度分析,老年 AML 病机多以正气亏虚为本,邪毒内蕴为标,故治疗上应采用扶正祛邪的原则。近些年本课题组根据临床经验,总结出以金银花、连翘、全蝎、党参、黄芪、当归、茜草、三七等为主要组成的扶正祛邪方,对老年 AML 具有较好的疗效,现代研究亦发现扶正祛邪方具有促进白血病细胞凋亡、抑制过度增殖,阻碍细胞黏附、迁移、浸润,增强机体免疫的功能,促进骨髓有核细胞的生成及促进造血干细胞和造血祖细胞的增殖分化的作用^[11,12]。因此,根据老年 AML 的疾病特点及临床特征,基于中西医结合“单元疗法”的思路^[3],并结合近几年的治疗经验,课题组在患者个体化分层、治疗方案上做了进一步的完善,设计了中西医结合个体化分层治疗老年 AML 的方案。

本研究将 54 例本中心采用中西医个体化分层治疗的老年 AML 患者,根据合并基础疾病、ECOG 评分、治疗方法等分为 3 组进行病例采集及分析。分析发现,在缓解率方面,A 组的缓解率高于文献报道^[13]的 45%~60%,B、C 两组也达到了一定的有效率。在生存情况方面,54 例患者总的 1 年及以上生存率为 55.6%,其 AST 高于文献报道的 5~10 个月^[14]。在中医证候疗效及不良反应方面,中西医个体化分层方案具有一定的优势。与文献报道^[1,13,14]相比,中西医个体化分层方案可提高老年 AML 患者的临床疗效,减少不良反应的发生,提高生活质量,从而增加老年 AML 患者的远期疗效。分析证实个体化分层治疗下化疗组的 CR 率和生存期明显高于姑息治疗组,姑息治疗可以避免治疗相关死亡,但是无法阻止病情的发展,生存时间较短。老年 AML 患者对化疗耐受性差,生存期短,缓解率低,病死率高。由于老年 AML 患者多伴有多种预后相关因素,导致相当一部分患者不能耐受化疗,治疗相关死亡率较中青年患者增加,老年、中青年的治疗相关死亡率分别为 10.7%、6.67%^[15]。

从老年 AML 的年龄、身体状况、基础疾病、治疗意愿等特点将患者进行个体化分层治疗可提高整体疗效,延长生存期,提高生活质量。所以,对于老年 AML 的治疗应采取个体化分层治疗的策略,以期获得最佳疗效。

参 考 文 献

- [1] Tassara M, Döhner K, Brossart P, et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients[J]. *Blood*, 2014, 123(26): 4027-4036.
- [2] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4179-4187.
- [3] 杨文华, 杨向东, 汤毅, 等. 中西医结合单元疗法治疗急性白血病 81 例[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(1): 72-73.
- [4] 张之南, 沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 131-132.
- [5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173.
- [6] 周仲瑛主编. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 381-428.
- [7] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 327.
- [8] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. *癌症*, 1992, 11(3): 254.
- [9] Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4422-4429.
- [10] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(8): 984-1021.
- [11] 郝征, 杨文华. 蝎毒多肽干预慢性粒细胞白血病传变机制[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(12): 3642-3644.
- [12] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(21): 3203-3207.
- [13] 曹琰, 周淑亚, 黄桂珍. 老年急性髓系白血病标准化疗的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(2): 157-159.
- [14] Kuendgen A, Germing U. Emerging treatment strategies for acute myeloid leukemia (AML) in the elderly[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(2): 97-120.
- [15] 陈璐, 迪丽娜孜·阿不来提, 哈力达·亚森, 等. 老年急性髓系白血病 56 例临床分析[J]. *山东医药*, 2011, 51(33): 40-42.

(收稿: 2016-09-07 修回: 2017-06-01)

责任编辑: 赵芳芳