

· 临床论著 ·

青黄散方案治疗骨髓增生异常综合征伴
多系病态造血疗效及血砷浓度观察

王德秀 麻 柔 杜 宇 杨秀鹏 王洪志 唐旭东 李 柳

摘要 **目的** 观察以血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 作为目标值调整青黄散方案中青黄散剂量治疗骨髓增生异常综合征伴多系病态造血(MDS-MLD)的有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性病例系列研究方法,纳入2018年3月—2019年5月就诊于中国中医科学院西苑医院血液科门诊MDS-MLD患者60例。所有患者均接受青黄散联合补肾健脾方和司坦唑醇片治疗,3个月为1个疗程,共治疗2个疗程。分析每个疗程后患者的血砷浓度和疗效,并记录治疗期间发生的不良反应。**结果** 60例患者完成第1个疗程治疗和检测,总有效率48.3%(29/60);血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 患者有效率显著高于血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ 患者(62.8% vs 11.8%, $P<0.01$)。57例患者完成了第2个疗程治疗和检测,总有效率64.9%(37/57);血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 患者的有效率显著高于血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ 患者(69.8% vs 0.0%, $P<0.05$);患者外周血细胞HGB和PLT计数的提升先于WBC和中性粒细胞计数(ANC)。不良反应发生率21.7%(13/60),包括轻度消化道不良反应、下肢水肿和轻度肝功能异常。**结论** 以血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 作为目标值调整青黄散方案中青黄散剂量治疗MDS-MLD有一定的疗效优势和较好的安全性。

关键词 骨髓增生异常综合征;青黄散;补肾健脾方;司坦唑醇;血砷浓度;病例系列研究

Analysis of Blood Arsenic Concentration and Efficacy of Regimen Based on Qinghuang Powder in Treating Myelodysplastic Syndromes with Multilineage Dysplasia WANG De-xiu, MA Rou, DU Yu, YANG Xiu-peng, WANG Hong-zhi, TANG Xu-dong, and LI Liu *Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and safety of adjusting the dose of Qinghuang Powder with the blood arsenic concentration $\geq 30 \mu\text{g/L}$ as the target value in treating myelodysplastic syndromes with multilineage dysplasia (MDS-MLD). **Methods** Totally 60 MDS-MLD patients who were admitted to the Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from March 2018 to May 2019 were enrolled in the prospective case series study. All patients were treated with Qinghuang Powder combined with Bushen Jianpi Decoction and Stanazolol, three months as a course of treatment, with a total of 2 courses. The blood arsenic concentration and efficacy of patients after each course were analyzed, and the adverse reactions were recorded. **Results** All the 60 patients completed the first course of treatment and detection, the total effective rate was 48.3% (29/60). The effective rate of patients with blood arsenic concentration $\geq 30 \mu\text{g/L}$ was 62.8%, which was significantly higher than that of patients with blood arsenic concentration $<30 \mu\text{g/L}$ (11.8%, $P<0.01$). There were 57 patients completed the second course and the total effective rate was 64.9% (37/57). The effective rate of patients with blood arsenic concentration $\geq 30 \mu\text{g/L}$ was 69.8%, which was significantly higher than that of patients with blood arsenic concentration $<30 \mu\text{g/L}$ (0, $P<0.05$). The elevation of HGB and PLT counts in the peripheral blood of patients preceded that of WBC and ANC. During the period, 21.7% (13/60) of patients experienced adverse reactions, including mild gastrointestinal adverse reactions, lower

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (No. JDZX2015264)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院血液科 (北京 100091)

通讯作者: 李 柳, Tel: 010-62835627, E-mail: liliu19662128@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210704.030

extremity edema, and mild liver function abnormalities, which did not affect the treatment. **Conclusion** Taking the blood arsenic concentration $\geq 30 \mu\text{g/L}$ as the target value to adjust the dose of Qinghuang Powder in treating MDS-MLD has a certain therapeutic advantage and better safety.

KEYWORDS myelodysplastic syndromes; Qinghuang Powder; Bushen Jianpi Decoction; stanozolol; blood arsenic concentration; case series

骨髓增生异常综合征伴多系病态造血 (myelodysplastic syndromes with multilineage dysplasia, MDS-MLD) 是骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 常见临床类型, 以外周血一系或多系血细胞减少、骨髓两系及以上血细胞发育异常和高风险向急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 转化为主要特征^[1]。目前, MDS-MLD 仍是一种难治性疾病, 患者生活质量和生存期受到严重影响^[2-4]。笔者以青黄散 (砷剂) 为主、辅以补肾健脾方和司坦唑醇片组成的方案 (简称青黄散方案) 治疗 MDS-MLD, 获得良好的临床疗效^[5]。本课题组前期研究发现, 血砷浓度是影响疗效的关键因素, 血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 可能是 MDS-MLD 患者临床获效的关键环节^[6,7]。本研究采用前瞻性病例系列研究方法, 以血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 作为目标值调整青黄散剂量, 观察青黄散方案治疗 MDS-MLD 的有效性和安全性。

资料与方法

1 诊断标准 MDS-MLD 诊断参照 2016 年 WHO MDS 标准^[1]: 发育异常 2~3 系, 血细胞减少 1~3 系, 环状铁粒幼细胞 $<15\%$ 或 $<5\%$, 骨髓 $<5\%$, 外周血 $<1\%$, 无 Auer 小体, 常规核型分析 $>$ 任何核型, 但不符合伴单纯 del (5q) MDS 标准。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合原发性 MDS-MLD 诊断标准; (2) 年龄 16~75 岁; (3) 未接受过青黄散治疗; (4) 自愿接受试验研究且签署知情同意书。排除标准: (1) 同时接受其他药物治疗; (2) 对本方案所含药物相关成分有过敏史; (3) 有明显影响药物服用和生存期的疾病; (4) 哺乳期妇女或 1 年内有生育要求; (5) 参加其他临床试验。

3 一般资料 2018 年 3 月—2019 年 5 月就诊于中国中医科学院西苑医院血液科门诊的 MDS-MLD 患者签署知情同意进入筛选者共 64 例, 4 例因符合排除标准而筛选失败, 合格受试者 60 例, 一般资料见表 1。所有患者均接受青黄散方案治疗, 根据每疗程治疗后血砷浓度是否达到 $30 \mu\text{g/L}$ 将患者分为两组 (达到组和未达到组), 比较其一般资料, 分析疗效与

血砷浓度的关系。其中, 第 1 疗程后 60 例纳入符合方案分析集 (per protocol set, PPS) 进行分析; 第 2 疗程后 57 例纳入 PPS 进行分析, 2 例因自觉疗效不佳而脱落 [第 1 疗程后血砷浓度分别为 $14.60 \mu\text{g/L}$ 和 $30.52 \mu\text{g/L}$, 疗效评估为疾病稳定 (stable disease, SD)], 1 例因不愿继续服药而脱落 [第 1 疗程后血砷浓度为 $38.82 \mu\text{g/L}$, 疗效评估为血液学改善 (hematology improvement, HI)]。本研究获得中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准 (No.2018XLA005-2)。

表 1 60 例患者一般资料

项目	例数 (%)
性别	
男性	35 (58.3)
女性	25 (41.7)
年龄 (岁)	
16~60	53 (88.3)
61~74	7 (11.7)
血细胞减少	
单系减少	10 (16.7)
红系	4 (6.7)
粒系	1 (1.7)
巨核系	5 (8.3)
两系减少	21 (35.0)
红系 + 粒系	5 (8.3)
粒系 + 巨核系	10 (16.7)
红系 + 巨核系	6 (10.0)
三系减少	29 (48.3)
染色体核型	
正常	46 (76.7)
+8	7 (11.7)
5q-	1 (1.7)
7q-	1 (1.7)
-7/7q- 伴 20q-	3 (5.0)
t (3q)	1 (1.7)
t (9; 21)	1 (1.7)

4 治疗方法 采用青黄散方案治疗, 3 个月为 1 个疗程, 连续观察 2 个疗程, 期间除输血支持 (疗效判定时, 以输血前的外周血细胞计数为评价值) 外, 不应用与本病相关的其他治疗方案。青黄散方案包括

青黄散、补肾健脾方和司坦唑醇片，具体组成和用法如下，(1) 青黄散：雄黄 0.1 g、青黛 0.2 g（均购自中国中药公司，两药均研末，雄黄超微粉碎）混匀装入胶囊（统一制备），每粒胶囊 0.3 g，第 1 疗程服用常规剂量，1 粒，晚饭后立即口服，之后检测血砷浓度，根据血砷浓度值调整青黄散剂量：①血砷浓度值 $<20 \mu\text{g/L}$ ，每日增加 1 粒，早饭后口服；②血砷浓度值 $20\sim30 \mu\text{g/L}$ ，每隔日增加 1 粒，早饭后口服；③血砷浓度值 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ，剂量不变。(2) 补肾健脾方：熟地 15 g 山药 10 g 山萸肉 10 g 茯苓 10 g 巴戟天 10 g 补骨脂 15 g 菟丝子 15 g 太子参 30 g，炒白术 10 g 等（所有饮片均购自河北百草康神药业有限公司）；每日 1 剂，水煎取汁 400 mL（西苑医院煎药室统一代煎），早、晚饭后各服 200 mL。(3) 司坦唑醇片（2 mg/片，广西南宁百会药业集团有限公司，批号：1801008, 1902006）；每次 1 片，每日 3 次，早、中、晚饭后口服。

5 观察指标及方法

5.1 疗效指标

5.1.1 主要疗效指标 疗效标准参照 2006 年 MDS 国际工作组修订的疗效标准，完全缓解（complete remission, CR）和 HI 为治疗有效；SD 和疾病进展（disease progression, PD）为治疗无效^[1]。有效率（%）=（CR+HI）/总例数 $\times 100\%$ 。

5.1.2 次要疗效指标 外周血细胞计数提升情况：根据患者治疗前、每疗程治疗结束后外周血 WBC、HGB、ANC 和 PLT 的计数，分析患者外周血细胞计数随用药时间的改善情况。

5.2 检测指标 血砷浓度：于每疗程结束后清晨 8 点空腹采取外周静脉血 2 mL，应用氢化物发生-原子荧光光谱法检测。分析患者每疗程治疗后血砷浓度是否达到 $30 \mu\text{g/L}$ 对总有效率的影响。

5.3 安全性评价 以不良反应发生率为主要评价内容。

6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(IQR)$ 描述，计数资料采用频数和百分比描述。计量数据符合正态分布及方差齐性，采用 t 检验进行比较，否则采用非参数秩和检验，计数资料采用卡方检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程图（图 1） 共筛选合格受试者 60 例，第 1 疗程所有受试者接受常规剂量青黄散治

疗；第 2 疗程 17 例受试者青黄散剂量发生调整，完成者 57 例，脱落 3 例。

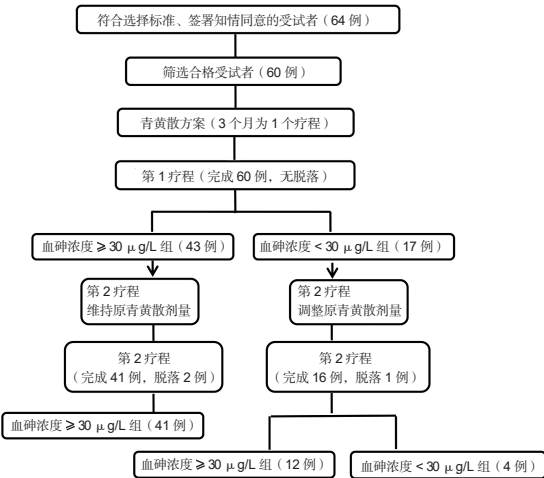


图 1 病例流程图

2 60 例患者 1 个疗程后血砷浓度与疗效（表 2） 治疗第 1 疗程后，60 例患者的血砷浓度范围为 $14.60\sim85.96 \mu\text{g/L}$ 。其中，17 例患者血砷浓度未达到 $30 \mu\text{g/L}$ ，43 例患者血砷浓度达到 $30 \mu\text{g/L}$ 。患者治疗总有效率（CR+HI）为 48.3%（29/60）。血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 患者有效率 [62.8%（27/43）] 显著高于血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ 患者 [11.8%（2/17）]，1 例血砷浓度为 $26.60 \mu\text{g/L}$ ，另 1 例为 $29.32 \mu\text{g/L}$ ，差异有统计学意义（ $P=0.0004$ ）。

表 2 60 例患者 1 个疗程后血砷浓度与疗效 [例 (%)]

血砷浓度	例数	有效		无效	
		CR	HI	SD	PD
$\geq 30 \mu\text{g/L}$	43	3 (7.0)	24 (55.8)	16 (37.2)	0
$<30 \mu\text{g/L}$	17	0	2 (11.8)	15 (88.2)	0

3 57 例患者 2 个疗程后血砷浓度与疗效（表 3） 治疗 2 个疗程后，57 例患者血砷浓度范围为 $18.18\sim65.36 \mu\text{g/L}$ 。4 例患者血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ ，余患者血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 。患者治疗总有效率（CR+HI）为 64.9%（37/57）。血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 患者的有效率 [69.8%（37/53）] 明显高于血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ 患者（0），差异有统计学意义（ $P=0.012$ ）。

表 3 57 例患者 2 个疗程后血砷浓度与疗效 [例 (%)]

血砷浓度	例数	有效		无效	
		CR	HI	SD	PD
持续 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ^a	41	2 (4.9)	28 (68.3)	9 (21.9)	2 (4.9)
先 $<30 \mu\text{g/L}$ 后 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ^b	12	0	7 (58.3)	4 (33.3)	1 (8.3)
持续 $<30 \mu\text{g/L}$ ^c	4	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)
完成治疗	57	2 (3.5)	35 (61.4)	16 (28.1)	4 (7.0)

注：a 为血砷浓度第 1、2 疗程后均 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ；b 为第 1 疗程后 $<30 \mu\text{g/L}$ 、第 2 疗程后 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ；c 为第 1、2 疗程后均 $<30 \mu\text{g/L}$

4 57 例患者各时间点外周血细胞计数比较 (表 4) 与治疗前比较, 患者治疗 1 个疗程后 HGB 和 PLT 计数升高 ($P<0.01$), 治疗 2 个疗程后 WBC、ANC、HGB 及 PLT 均升高 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

表 4 57 例患者各时间点外周血细胞计数比较

时间	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	ANC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	HGB [g/L, M (IQR)]	PLT [$\times 10^9/L$, M (IQR)]
治疗前	2.83 $\pm$ 0.98	1.17 $\pm$ 0.61	70 (56)	30 (44)
1 疗程后	2.88 $\pm$ 1.05	1.29 $\pm$ 0.60	86 (59)**	47 (83)**
2 疗程后	3.07 $\pm$ 1.06*	1.46 $\pm$ 0.71**	103 (55)**	46 (76)**

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

5 安全性评价 (表 5) 研究期间患者不良反应发生率 21.7% (13/60), 未对治疗产生明显影响, 未给予特别处理。

表 5 不良反应发生情况

不良反应	程度 (例)			合计 [例 (%)]
	轻度	中度	重度	
恶心、胃胀	2	0	0	2 (3.3)
腹泻	6	0	0	6 (10.0)
双下肢水肿	2	0	0	2 (3.3)
ALT/AST 异常升高	3	0	0	3 (5.0)

讨 论

MDS 是一组起源于造血干/祖细胞的恶性血液病, 中医病名为“髓毒劳”, “髓”代表病位, “毒”代表病性, “劳”代表病状^[8]。MDS 病因是素体正气虚损, 复感毒邪, 毒邪入血而致瘀, 毒瘀互结而伤髓, 本质为“毒邪致病”; 病机以邪实 (瘀毒) 为本, 以正虚为外在表现, 尤以脾肾亏虚为主, 具有虚实夹杂的特点; 治疗要以解毒化瘀为主, 兼补肾健脾以扶正。基于此治疗原则, 制定青黄散、辅以补肾健脾方和司坦唑醇片的治疗方案, 简称青黄散方案^[5]。青黄散是载于《世医得效方》和《奇效良方》中的含砷中药古方, 由青黛和雄黄组成, 青黛可消肿散瘀、凉血解毒, 雄黄可解百毒消积聚, 化腹中瘀血, 青黛和雄黄合用共奏解毒化瘀之效, 针对 MDS 毒瘀互结的主要病机发挥作用^[9]。因青黛和雄黄服用方法均是研末为散冲服, 且用药量小, 为方便患者服用, 现已统一制备装入胶囊 (规格 0.3 g/粒) 中应用。补肾健脾方由六味地黄汤和四君子汤加减化裁, 功效为补肾健脾, 补人体先、后天之本, 促进气血生化。司坦唑醇片是一种雄激素, 是 MDS 临床常用的辅助治疗药物, 对部分 MDS 患者有促进骨髓造血功能恢复的作用^[5], 此两者主要针对 MDS 正虚的病机, 促进气血复生。

雄黄为含砷有毒中药, 主要成分为 As_2S_3 。研究

表明, 雄黄不恰当应用可对人体多个系统造成不同程度损害, 主要经胃肠道吸收的可溶性砷发挥作用^[10]。为安全应用雄黄, 监测可溶性砷含量显得尤其重要。笔者课题组前期研究了 MDS 患者应用青黄散后体内砷的吸收代谢^[6,11] 及血砷浓度与疗效关系^[7], 发现, 患者接受常规剂量青黄散方案治疗 1 个月后血砷浓度才能达到稳定水平, 不同患者稳定的血砷浓度表现出较大差异, 范围为 10~90 $\mu g/L$; 治疗有效的患者血砷浓度明显较无效患者高, 血砷浓度是影响疗效的关键因素。对上述相关研究进行梳理发现, 治疗有效 MDS-MLD 患者的血砷浓度多在 30 $\mu g/L$ 及以上, 提示血砷浓度 $\geq 30 \mu g/L$ 可能是 MDS-MLD 获效的关键环节。

本研究 60 例 MDS-MLD 患者接受常规剂量青黄散方案治疗 1 疗程后, 血砷浓度为 14.60~85.96 $\mu g/L$, 体现出较大的差异, 与前期研究结果一致^[7]; 患者总有效率 48.3%, 血砷浓度 $\geq 30 \mu g/L$ 患者的有效率显著优于血砷浓度 $<30 \mu g/L$ 患者, 说明血砷浓度 $\geq 30 \mu g/L$ 对 MDS-MLD 患者临床获效具有重要意义; 对血砷浓度 $<30 \mu g/L$ 的患者增加青黄散剂量, 第 2 疗程治疗后, 仍有 4 例患者血砷浓度 $<30 \mu g/L$, 此 4 例患者均未获效, 而血砷浓度 $\geq 30 \mu g/L$ 患者的有效率达 69.8%。有少部分患者对药物的吸收很差, 增加药物剂量也不能明显提升其血砷浓度, 这可能是影响其对青黄散方案获效的因素之一。与既往常规剂量青黄散方案治疗 MDS-MLD 的研究相比, 本研究患者治疗 2 疗程后的有效率较高 (64.9% vs 31.3%)^[6]。其原因可能与本研究中部分血砷浓度 $<30 \mu g/L$ 患者经增加青黄散剂量后有效率提升有关。

用药后, 患者 HGB 和 PLT 计数先明显提升, 随后 WBC 和 ANC 计数才有提升。HGB 的提升数量具有重要的临床意义, 患者的贫血症状可以明显改善; PLT 和 ANC 的提升临床意义较小。

研究期间 60 例患者总不良反应发生率 21.7%, 包括消化道反应、下肢水肿和肝功能异常, 程度均为轻度, 均不影响治疗。对血砷浓度 $<30 \mu g/L$ 的患者增加青黄散剂量后, 其稳定血砷浓度并未超过常规剂量青黄散方案口服后血砷浓度范围 10~90 $\mu g/L$ 。提示以血砷浓度 $\geq 30 \mu g/L$ 为目标值调整青黄散剂量具有较好的安全性。

MDS-MLD 是一种恶性克隆性疾病, 临床发病率较低, 预后不良。患者在就诊时往往具有一定的治疗选择倾向, 相关的对照研究 (如队列研究、随机对照

研究)较难开展。因此,本研究先采取前瞻性病例系列研究的方法,研究以血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 作为目标值调整青黄散方案中青黄散剂量治疗 MDS-MLD 的有效性和安全性。通过本研究,获得今后进行研究的一些启示:(1)优化治疗方案,临床应用青黄散方案治疗 MDS-MLD 患者时,可在治疗 1 个月后检测血砷浓度,及早调整血砷浓度 $<30 \mu\text{g/L}$ 患者青黄散的口服剂量,以使患者血砷浓度更早达到 $30 \mu\text{g/L}$ 。(2)扩大病例来源,优化研究方法,因疾病特点及单病例来源中心,本研究受试者的纳入周期较长,纳入数量较少。未来可以扩大病例来源开展多中心的对照研究,以评价血砷浓度 $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 作为目标值调整青黄散方案中青黄散剂量治疗 MDS-MLD 的有效性和安全性。(3)延长研究时间,设置更明确的结局指标,MDS-MLD 是一种恶性血液系统疾病,需要患者长时间不间断服药。明确青黄散方案治疗 MDS-MLD 的结局指标如无疾病进展生存时间、总生存时间等,有利于对患者进行用药宣教,提高患者的依从性。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J].中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [2] 何例南,陈琦.去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征的临床研究进展[J].实用中西医结合临床, 2019, 19(11): 178-180.
- [3] Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort[J]. Blood Adv, 2018, 2(14): 1765-1772.
- [4] 焦蒙,肖志坚.去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征:治疗失败原因及其解决方案[J].临床血液学杂志, 2019, 32(3): 229-233.
- [5] 麻柔.骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗优势[J].中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 21-22.
- [6] Zhe QZ, Deng ZY, Zhu SR, et al. Study on the clinical safe and effective methods of arsenic-containing compound-Qinghuang Powder in the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 1-6.
- [7] Deng ZY, Zhu SR, Wang MJ, et al. Relation of blood arsenic concentration with effect and safety of arsenic-containing Qinghuang Powder in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(7): 497-501.
- [8] 陈信义,麻柔,李冬云.规范常见血液病中医病名建议[J].中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [9] 李柳,麻柔.含砷古方青黄散治疗恶性血液系统疾病[J].医学研究杂志, 2019, 48(12): 1-3.
- [10] 李玉娟,王月华,杜冠华.中药雄黄毒的历史认识与现代研究[J].中药药理与临床, 2018, 34(4): 196-198.
- [11] 邓中阳,方苏,王洪志,等.含砷中药复方青黄散安全有效治疗骨髓增生异常综合征方法研究[J].中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 22-26.

(收稿: 2021-03-03 在线: 2021-08-02)

责任编辑: 赵芳芳