

维甲酸与亚砷酸联合蒽环类抗生素治疗 急性早幼粒细胞白血病

张新华, 王 军, 冉启杰, 周 敏, 李菁媛, 谢 红, 熊金元

(广州军区武汉总医院血液科, 430072)

[摘要] 目的 观察以全反式维甲酸(ATRA)、亚砷酸(As_2O_3)联合蒽环类(ATC)抗生素为主的方案治疗初治急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效与不良反应。方法 对初治 APL 患者以 ATRA 和 As_2O_3 双诱导, 白细胞(WBC) $\geq 15.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时, 加用 DA 方案化疗。达完全缓解(CR)后, 以 ATC 抗生素为主的方案巩固化疗 6 个疗程, 以后以化疗、ATRA、 As_2O_3 交替序贯维持治疗共 2 a, 以 ATC 抗生素联合阿糖胞苷(Ara-C)为主要化疗方案。观察维甲酸综合征、心脏毒性等不良反应。16 例患者进行 PML/RAR α 融合基因监测。结果 32 例初治 APL 患者中, 除 3 例早期死亡外, 其余 29 例诱导治疗后均达 CR, 经巩固、维持治疗, 此 29 例患者至今均为持续完全缓解(CCR)状态, 其中 CCR > 5 a 4 例, > 3 a 8 例。无患者出现严重或不可逆的不良反应。初诊时接受 PML/RAR α 融合基因检测的 16 例患者, 治疗前均为阳性, 巩固治疗结束时均转为阴性, 在以后监测中无一例转阳。结论 ATRA、 As_2O_3 双诱导联合 ATC 抗生素为主的方案治疗初治 APL, 疗效可靠, 不良反应小。

[关键词] 维甲酸; 亚砷酸; 蒽环类抗生素; 白血病, 早幼粒细胞, 急性

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)08-1041-03

自 20 世纪 80 年代中期全反式维甲酸(ATRA)被用于治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)以来, APL 预后已发生根本性变化。目前, 联合应用 ATRA 和化疗已可使约 70% 的 APL 患者得到根治, 砷剂的应用能使部分复发的患者再次获得缓解, APL 已成为仅靠化疗就可能治愈的一种急性白血病^[1]。尽管如此, 仍有 30% 的患者有可能复发。如何改进治疗方案, 进一步提高 APL 的疗效, 仍是目前研究的热点。2001 年以来, 笔者应用 ATRA、亚砷酸(As_2O_3)联合蒽环类(ATC)抗生素为主的方案治疗初治 APL, 疗效满意。现总结资料比较完整的病例共 32 例, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 32 例患者均为初治患者, 于 2002 年 1 月~2008 年 6 月在我院确诊为 APL 并住院治疗。男 19 例, 女 13 例。年龄 9~57 岁, 中位年龄 31 岁。除 5 例为乙肝病毒慢性感染(肝功能正常)外, 其余患者均无肝、肾病史; 并发高血压 6 例, 室性早搏 2 例, 但心功能均为 I 级。全部患者均行骨髓涂片细胞学检查及组织化学染色, 2005 年 1 月以后确诊的患者另行 PML/RAR α 融合基因、细胞遗传学检测及流式细胞术免疫分型。

32 例患者中, 入院时有出血表现者 22 例, 其中内脏出血 14 例(包括颅内出血 2 例, 入院时呈昏迷状态), 发热 15 例, 乏力、面色苍白 16 例, 骨关节疼痛 6 例。血常规检查: 血红蛋白中位值 $71 g \cdot L^{-1}$; 白细胞(WBC)计数中位值为 $2.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 其中 $\geq 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 者 7 例; 血小板计数中位值为 $31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。凝血功能检查异常 21 例, 达 DIC 诊断标准者 7 例, 符合原发性纤溶亢进者 6 例。其余 8 例中, PT 单项延长 3 例, APTT 单项延长

1 例; FIB 单项升高、下降各 2 例。

16 例确诊时接受了 PML/RAR α 融合基因检测, 16 例均为阳性。其中 15 例有 t(15;17)(q22;q21)染色体异位, 1 例为正常核型; 16 例免疫分型: 异常细胞群占有核细胞的 70%~96%, 表达 CD13、CD33、CD38、CD117、MPO 等抗原, 符合 APL 诊断。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导治疗 所有患者确诊当天即行双诱导治疗: ATRA (山东良福制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H10970053) $25 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$, po; As_2O_3 (哈尔滨伊达制药有限公司, 批准文号: 国药准字 X19990191) $5 \sim 10 mg \cdot d^{-1}$ (<15 岁 $5 mg \cdot d^{-1}$, ≥ 15 岁 $10 mg \cdot d^{-1}$) 静脉滴注。上述两药均用至血液学完全缓解(CR)。诱导过程中, 如 WBC $\geq 15.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 加用 DA 方案化疗: 柔红霉素(DNR) $45 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1} \times 3 d$, 阿糖胞苷(Ara-C) $100 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1} \times 5 \sim 7 d$ 。伴凝血功能异常的处理: 以双诱导治疗及补充血小板和(或)凝血因子纠正为主, 效果差时, DIC 患者加用小剂量普通肝素($25 \sim 50 mg \cdot d^{-1}$)持续静脉滴注; 原发性纤溶亢进患者酌情给予抗纤溶药物治疗。出现维甲酸综合征(RAS)或类 RAS 表现者, 给予地塞米松(Dex) $10 mg$ 静脉注射, q12 h, 连用 3 d。

1.2.2 巩固治疗 每个月以 ATC 联合 Ara-C 化疗 1 个疗程, 共 6 个疗程。选用的 ATC 有: 吡柔比星(THP, $20 \sim 40 mg \cdot d^{-1} \times 3 d$)、阿克拉霉素(ACR, $20 \sim 40 mg \cdot d^{-1} \times 3 d$)、卡柔比星[IDA, $8 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1} \times 3 d$]、米托蒽醌(MIT, $5 \sim 10 mg \cdot d^{-1} \times 3 d$)及 DNR(用量同上); Ara-C $50 \sim 100 mg \cdot d^{-1} \times 5 d$ 。每个月中除化疗 1 个疗程外, 另口服 ATRA 半个月, 剂量同上。

1.2.3 维持治疗 以联合化疗、ATRA [$25 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1} \times 1$ 个月]、 As_2O_3 ($5 \sim 10 mg \cdot d^{-1} \times 1$ 个月)依次交替序贯进行, 共 2 a。联合化疗方案: ATC + Ara-C 与非 ATC 化疗药物 + Ara-C

[收稿日期] 2008-10-13

[作者简介] 张新华(1964-), 男, 湖北人, 副主任医师, 硕士, 从事血液内科临床工作。电话: 027-68878452, E-mail: zhangxh0117@yahoo.com.cn。

交替。ATC 及 Ara-C 用法同上,非 ATC 化疗药物有高三尖杉酯碱(HHr, 2 ~ 5 mg · d⁻¹ × 5 d)、足叶乙苷(VP16, 50 ~ 100 mg · d⁻¹ × 3 ~ 5 d)、替尼泊苷(VM26, 50 mg · d⁻¹ × 3 ~ 5 d)。

1.2.4 心脏保护措施 治疗过程中酌情给予极化液(葡萄糖 + 氯化钾 + 普通胰岛素)、门冬氨酸钾镁、维生素 C(3 ~ 5 g · d⁻¹)或果糖静脉滴注,防治 ATC 和 As₂O₃ 对心肌的不良反应。

1.2.5 中枢神经系统白血病(CNS-L)的预防 达 CR 后,半年内行 3 联(MTX + Ara-C + Dex)鞘内注射共 6 次。

1.3 疗效及不良反应观察 诱导治疗期间,症状基本消失、血常规正常或接近正常时行骨髓涂片细胞学检查;达 CR 后,每 3 个月复查 1 次。2005 年 1 月以后住院的 16 例患者,每 6 个月行 PML/RAR α 融合基因检测 1 次。化疗及砷剂治疗期间,常规行血常规、肝肾功能检测及心电图检查;对高血压、心律不齐患者,另行超声心动图及心肌酶谱、心肌标记物(cTnT)检测。

1.4 随访 所有病例随访至 2008 年 8 月。

2 结果

2.1 诱导治疗效果 32 例中,29 例达 CR,CR 率 90.6%,达 CR 中位时间为诱导治疗开始后第 27 天。7 例并发 DIC 及 6 例符合原发性纤溶症的患者,经双诱导及输注成分血补充治疗(3 例 DIC 患者另予小剂量肝素抗凝),3 例早期死亡(2 例死于颅内出血,1 例诱导治疗 1 周时死于急性左心衰竭);另 10 例于治疗后 3 ~ 7 d 凝血功能均恢复正常。其余 8 例凝血功能中单项异常患者,经双诱导及补充凝血因子治疗后,均于治疗 3 ~ 10 d 恢复正常。诱导治疗过程中无一例新发 DIC 或其他凝血功能障碍者。

2.2 生存率与微小残留病检测 32 例患者中,除早期死亡的 3 例外,其余 29 例至今均为持续完全缓解状态(CCR),无一例复发。已完成 3 a 全部治疗的有 12 例,其中 CCR > 5 a 者 4 例, > 3 a 者 8 例。其余 17 例尚在接受治疗。16 例确诊时接受 PML/RAR α 融合基因检测者,巩固化疗结束时均转为阴性。2005 年 1 月以前入院的患者,有 4 例在巩固治疗结束后才开始检测,结果均为阴性。上述 20 例随访至今,PML/RAR α 融合基因检测均为阴性。

2.3 不良反应及安全性 除早期死亡的 3 例外,其余 29 例在诱导治疗过程中,WBC 升高 26 例(89.7%);观察到类 RAS(WBC 显著升高伴发热、胸闷或呼吸困难、浆膜腔积液等)9 例(31.0%);皮肤干裂 21 例(72.4%)、头痛 20 例(69.0%)、肝功能损害 15 例(51.7%),予化疗、对症处理及药物减停后均在 1 周内恢复正常,无一例因不良反应而停药。

已完成 3 a 全部治疗的 12 例中,共完成联合化疗 13 ~ 17 个疗程(因多种原因,部分患者未按期入院化疗,故疗程数较计划少)。累计用 ATC + Ara-C 化疗 11 个疗程者 2 例(含 ATC 的化疗方案占化疗总疗程的 68.7% ~ 73.3%),10 个疗程者 5 例(66.7% ~ 76.9%),9 个疗程者 6 例(64.3% ~ 75.0%)。心脏毒性作用:CR29 例中,化疗及砷剂治疗过程中,心电图出现 Q-T 间期延长者 4 例,S-T 段改变超过 1 mV 者 5 例,停用砷剂及化疗后 1 周内均恢复正常。

6 例患高血压及心律不齐患者,在 ATC 化疗后行心肌酶谱检测,乳酸脱氢酶(LDH)和(或) α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)升

高者 5 例,血清 cTnT 升高者 1 例,予输液保护心脏治疗,1 周后复查均恢复正常。此 6 例均行超声心动图检查,动态观察左室射血分数(LVEF),与化疗前比较,均无明显变化。

3 讨论

据以往大宗病例的资料报道,APL 单用 ATRA 或 As₂O₃ 诱导治疗,CR 率 85% ~ 95%,达 CR 所需时间分别为(44 ± 16)和(30 ± 7)d^[2,3]。因 ATRA 以诱导分化为主,As₂O₃ 以诱导凋亡为主,二者联用可能有互补及协同效应,故有学者同时用两种药物对初治患者进行双诱导治疗。沈志祥等^[4]2003 年报道,31 例接受双诱导治疗的患者,除 2 例早期死亡外,其余 29 例均达 CR(CR 率 93.5%),取得 CR 的平均时间为 25 d。与单用 ATRA 或砷剂诱导治疗比较,CR 率相仿,但 WBC 和 BPC 恢复更快,达到 CR 所需时间缩短。本组 32 例经双诱导治疗,CR 率为 89.7%,达 CR 所需时间为 27 d,与上述报道相仿。

本组中 21 例并发凝血功能障碍患者,除 2 例入院时已有颅内出血失去治疗时机,另 1 例因 DIC 死于心力衰竭外,其余患者经双诱导治疗凝血功能很快恢复,并无新发凝血功能异常者。说明双诱导对改善 APL 凝血障碍疗效肯定,且不会诱发新的凝血功能紊乱。本组病例双诱导期间,绝大部分患者(90.0%)WBC 不同程度升高,其中部分患者(31.0%)伴发热、呼吸困难等类 RAS 症状,但并无典型 RAS 危重,经应用 Dex、DA 方案化疗等处理,症状容易缓解。

由于 APL 异常早幼粒细胞的多药耐药基因 mdr1 及相应的 P-糖蛋白低表达,不易对 ATC 产生耐药^[5],笔者将 ATC 作为 APL 巩固维持治疗、清除 CR 后微小残留病的主要细胞毒药物。6 个疗程巩固化疗,均采用含 ATC 的方案;以主要含 ATC 的联合化疗与 ATRA 及 As₂O₃ 序贯进行 2 a 作为维持治疗,其中,含 ATC 的疗程数占总疗程数的 64.3% ~ 76.9%。其间,间断用非 ATC 类细胞毒药物如 HHr、VP16、VM26 等,减少了 ATC 类药物应用的总量,既减轻其对心脏的毒性,又可克服 APL 细胞因长期应用 ATC 类药物产生耐药性。

ATC 最严重的不良反应为心脏毒性,本组所选用的多是疗效高、对心脏毒性较小的药物,如 THP(安全累积剂量达 1 100 mg · (m²)⁻¹^[6]、ACR(心脏毒性仅为 DNR 的 1/10)^[7]、IDA 和 MIT 的心脏毒性亦明显低于 DNR^[8]。另外,在化疗的同时酌用极化液等制剂保护心脏,加之本组中无老年患者,所以尽管化疗疗程较多,患者并未出现严重的心脏不良反应。少数患者出现的心律不齐、心电图异常等,在化疗停止 1 周之后均恢复正常。即使原有心脏疾患(心律不齐)或有潜在心脏病变可能(如高血压)的患者,也能很好地承受化疗,未见原有心脏病变加重现象。本组患者巩固维持治疗过程中无一例出现心功能衰竭等严重并发症。

本组中 29 例患者在度过诱导早期的出血及脏器功能衰竭的风险达 CR,并完成巩固维持治疗后,至今无一例复发,接受 PML/RAR α 融合基因检测的患者持续转阴。治疗中未出现患者不能承受或不可逆转的不良反应。提示 ATRA、As₂O₃ 联合 ATC 为主的治疗方案治疗 APL 疗效可靠,不良反应可以耐受。由于本组病例未涵盖老年患者,随访的最长时间只有 6 a 余,上

述方案的不良反应及远期疗效有待积累更多的病例、观察更长的时间加以研究。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.08.025

[参考文献]

[1] SANZ M A. Recent advances in the treatment of APL[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2006,4(10):727-729.
 [2] 孙关林,黄永光,常晓芬,等. 全反式维甲酸治疗 544 例急性早幼粒细胞性白血病的临床研究[J]. *中华血液学杂志*,1992,12(3):135-137.
 [3] 张鹏,王树叶,胡龙虎,等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病 7 a 总结——附 242 例分析[J]. *中华血液学杂志*,2000,21(2):67-70.
 [4] 沈志祥,陈晓,王爱华,等. 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗初发急性早幼粒细胞白血病的近期疗效观察[J]. *中华血液学杂志*,2003,24(1):25-27.

[5] CAMPOS L, GUYOTAT D, ARCHIMBAUD E, et al. Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis[J]. *Blood*, 1992, 79(2):473-476.
 [6] SUZUKI M, HIRONO M, MAJIMA H. Cardiotoxicity due to prolonged administration of THP (2" R-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997, 24(13):1993-1999.
 [7] OKI T, MATSUZAWA Y, YOSHIMOTO A, et al. New antitumor antibiotics aclacinomycins A and B[J]. *J Antibiotica*, 1975, 8(10):830-834.
 [8] 孙黎飞. 蒽环类抗生素的心脏毒性作用和防治研究进展[J]. *实用医药杂志*,2005,22(9):847-849.

盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死 30 例

刘慧华

(广西壮族自治区南溪山医院、广西第二人民医院神经内科,桂林 541002)

[摘要] 目的 评价盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效和安全性。方法 将急性脑梗死患者 60 例随机分成治疗组和对照组各 30 例,均给予注射用丹参灭菌粉末 400 mg + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, qd; 阿司匹林肠溶片 75 mg, qd, po。14 d 为 1 个疗程。根据病情适当应用脱水药、降血压药、调脂药、降糖药、抗生素及各种对症药物。治疗组加用法舒地尔注射液 30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, bid, 14 d 为 1 个疗程。结果 治疗组 14 和 30 d 欧洲脑卒中评分 (ESS) 的有效率分别为 50.0% 和 80.0%, 对照组分别为 40.0% 和 53.3%, 两组 30 d 时比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。治疗组 14 和 30 d 日常生活能力评分 (ADL) 的有效率分别为 80.0% 和 93.3%, 对照组分别为 53.3% 和 73.3%, 两组之间差异有显著性 (均 $P < 0.05$)。两组均未见明显不良反应。结论 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死安全有效。

[关键词] 法舒地尔, 盐酸; 脑梗死, 急性

[中图分类号] R743; R971 [文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)08-1043-03

急性缺血性脑梗死是神经内科临床常见疾病,随着人口老龄化,该病发病率呈明显上升趋势,具有极高致残率和病死率。盐酸法舒地尔 (fasudil hydrochloride, FSD) 是一种异喹啉磺胺化合物盐酸盐,对脑血管有较强的抗痉挛和扩张作用,以往国内外多用于预防和治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛,而治疗急性脑梗死的报道笔者较少见到。笔者在本研究中观察法舒地尔治疗急性缺血性脑梗死的临床效果与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2007 年 9 月~2008 年 6 月在我院神经内科住院的急性脑梗死患者 60 例,均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议修改的诊断标准,并经头颅 CT 或磁共振证实,首次发病或既往发病的肢体功能障碍不影响本次神经功能评分的再次发病者,年龄 < 80 岁,性别不限,起病 < 72 h,无明显意识

障碍,而肢体瘫痪较明显,无明显心、肺、肝、肾功能损害。将入选者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组患者性别组成、年龄和脑梗死表现具有可比性,两组一般资料详见表 1。

表 1 两组治疗前一般资料

组别	性别/例		年龄/ 岁	ESS 量 表总分/分	ADL 量 表总分/分
	男	女			
治疗组	17	13	64.10 ± 11.02	42.33 ± 20.45	17.23 ± 13.22
对照组	16	14	65.10 ± 10.11	43.01 ± 19.30	18.01 ± 12.87

1.2 治疗方法 两组均给予基础用药:注射用丹参灭菌粉末 400 mg + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, qd; 阿司匹林肠溶片 75 mg, qd, po。14 d 为 1 个疗程。根据病情适当应用脱水药 (甘露果糖、呋塞米和清蛋白)、降血压药、调脂药、降糖药、抗生素及各种对症药物。两组病例均不使用溶栓、抗凝、降纤、兴奋性氨基酸受体阻断药、钙离子通道阻滞药或其他可能影响疗效的特殊药物。治疗组加用法舒地尔注射液 (天津红日制药有限公司,规格:每支 30 mg : 2 mL,批准文号:国药准字 H20040356) 30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, bid, 14 d 为 1 个疗程。

[收稿日期] 2008-08-20

[作者简介] 刘慧华 (1976 -), 女, 广西桂林人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向: 脑血管病。电话: (0) 13217831660, E-mail: huihua-liu2003@yahoo.com.cn。