

临床报道

靛玉红与中药联用治疗慢性粒细胞性白血病40例对比观察

上海中医学院附属曙光医院中医血液病研究室

吴正翔 王昆伟 冷筱华 杨振岳 邱仲川 贺凯龄
张 明 徐松秀 翁桢钰 王玉英 孙学芬 张莹梅*

慢性粒细胞白血病(以下简称慢粒白)是造血系统的一种恶性肿瘤,尤以青壮年患者较多,居我国白血病发病率的第三位,仅次于急性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病,危害着人民健康。1977年中国医学科学院分院血液内科研制成“靛玉红”,对慢粒白的有效率达60.65%^(1~4)。1985年我室引用靛玉红和清肝泻火、解毒化瘀的慢粒白I号方联合用药,经预试观察17例慢粒白患者,初步看到较单用靛玉红的疗效高。自1985年4月1日起至1986年5月31日,用靛玉红和清肝化瘀方联合用药,治疗慢粒白20例,靛玉红和健脾消食方联合用药治疗慢粒白20例,经观察两组疗效均较单用靛玉红者为高。现将结果报告如下。

临床资料

一、病例来源

本文病例均系经我院血液专科临床和实验室复查,排除其他骨髓增殖性疾病,且无其他夹杂的活动性疾病,确诊为慢粒白活动期初发和复发者。随机分组进行住院治疗,每例患者均须观察2~3个月。清肝化瘀方联合组与健脾消食方联合组各有2例因条件不允许不能住院者,在门诊按期随访观察。

二、年龄与性别

清肝化瘀方联合组男性7例,女性13例;年龄最小18岁,最大62岁,21~50岁间有17例(占85%)。健脾消食方联合组男性14例,

女性6例;年龄最小22岁,最大64岁,21~50岁间有15例(占75%)。

三、病程及服药史

本文40例,初治病例12例,病程均短于6个月。复治病例28例,除1例短于6个月病程外,27例复治患者中病程较长有3例,病程分别为288个月、72个月、116个月。初发12例均未服过药;复发28例曾接受过马利兰等药物治疗,但临床体征、骨髓、血象复查结果,都确诊为复发后慢粒白活动期。在接受本文分组用药治疗前,化疗药物全部停用。

四、诊断标准

诊断标准制定如下:(1)周围血白细胞计数 >1.5 万/立方毫米;(2)血象中呈典型的粒细胞左移,原粒+早粒 $<10\%$,淋巴细胞 $<15\%$;(3)骨髓象所见,粒细胞系统以中间阶段增生为主,但原粒+早幼粒 $<15\%$,嗜碱性粒细胞增多,巨核系增生活跃;(4)碱性磷酸酶积分消失或低于20分;(5) ph^1 染色体阳性,或阴性;(6)脾肿大或不肿大的慢粒白也可存在;(7)临床表现,病初可无所苦,或有乏力、纳呆、自汗盗汗、腹胀痞满、骨疼,少数有贫血,脉弦数,舌质淡或有瘀斑。

五、中性粒细胞碱性磷酸酶积分检查结果

清肝化瘀方联合组20例,治疗前中性粒细胞碱性磷酸酶积分计0分7例,1分5例,

* 本文顾问

2~6分7例, 28分1例。健脾消食方联合组20例, 治疗前中性粒细胞碱性磷酸酶积分计0分11例, 1分4例, 2~3分2例, 9分1例, 未测2例。其结果符合慢粒白活动期的状态。

六、治疗前铁代谢与尿酸代谢测定

清肝化瘀方联合组血清铁检查9例, 为50~192微克%, 平均82.6微克%; 总铁结合力420~618微克%, 平均469微克%; 铁饱和度11.9~30.1%, 平均17.3%; 血清铁蛋白50~200毫微克/毫升, 平均70.1毫微克/毫升。血清尿酸检测15例, 为3.5~8毫克%, 平均5.11毫克%, 大于7毫克%有2例。健脾消食方联合组血清铁检查19例, 为40~135微克%, 平均97.5微克%; 总铁结合力131~660微克%, 平均369微克%; 铁饱和度10~51.2%, 平均26.1%; 血清铁蛋白21~442毫微克/毫升, 平均143.5毫微克/毫升。血清尿酸测定16例, 为3.1~9毫克%, 平均5.48毫克%, 大于7毫克%有4例。

七、骨髓及病理学检查

清肝化瘀方联合组20例, 治疗前骨髓活检19例, 病理组织学检查均符合慢粒白增殖期。经网状纤维染色检查合并早期骨髓纤维化有5例。健脾消食方联合组20例, 治前骨髓活检成功14例, 病理组织学检查均符合慢粒白增殖期。经网状纤维染色网状纤维呈灶性增生和中度增高的有7例。

治疗方法

一、璇玉红和清肝化瘀方、苦胆草片联合用药组(简称清肝化瘀方联合组)

1. 清肝化瘀方: 香青蒿12克, 地骨皮15克, 赤芍15克, 丹皮15克, 狗舌草15克, 三棱15克, 莪术15克, 山栀12克, 益母草30克, 白毛藤15克, 丹参15克, 白花蛇舌草30克。上药共12味, 以其7倍量, 水煎, 浓缩成500毫升/瓶。每日3次, 每次服30毫升, 温开水送下。

2. 苦胆草片: 每片含生药0.26克(上海中药制药三厂产品), 每日3次, 每次4片。

3. 璇玉红片(中国医学科学院药物研究所附属药厂璇玉红全合成产品), 白细胞总数>10万/立方毫米, 每次50毫克, 4次/日(可酌情增加达100~200毫克, 3~4次/日); 白细胞总数 5^+ 万~10万/立方毫米, 每次50毫克, 3次/日; 白细胞总数 1^+ 万~5万/立方毫米, 每次50毫克, 2次/日; 白细胞总数0.5万~1万/立方毫米, 每次50毫克, 1次/日; 白细胞总数<0.5万/立方毫米, 停药, 继续服清肝化瘀方与苦胆草片。

二、璇玉红和健脾消食方联合用药组(简称健脾消食方联合组)

1. 健脾消食方: 陈皮9克, 佛手片9克, 焦六曲12克, 甘草9克, 藿香12克, 姜竹茹9克, 香谷芽12克, 炒麦芽12克, 苏叶梗各12克。以上10味药, 以其7倍量, 水煎, 浓缩成500毫升/瓶。每日3次, 每次服30毫升, 温开水送下。

2. 璇玉红片: 同清肝化瘀方联合组。

治疗结果与分析

一、疗效评定标准

按照全国白血病防治研究协作会议1978年南宁会议制订标准判定疗效。(1)完全缓解(CR): 临床无贫血、出血、感染及白血病细胞浸润表现; 血象示血红蛋白>10克%, 白细胞<1万/立方毫米, 分类中无幼稚细胞, 血小板10~40万/立方毫米, 骨髓象正常。(2)部分缓解(PR): 临床、血象、骨髓象三项中, 有1~2项未达到CR标准。(3)未缓解(NR): 临床、血象、骨髓象三项均未达到CR标准, 包括无效及恶化者。

二、治疗结果

本文慢粒白40例, 经分组对比治疗后, 按疗效评定标准统计: 清肝化瘀方联合组20例, 完全缓解13例(65%), 部分缓解5例(25%), 未缓解2例(10%), 有效率90%; 健脾消食方联合组20例, 完全缓解5例(25%), 部分缓解9例(45%), 未缓解6例(30%), 有效率70%。两组疗效有显著差别。

($P < 0.05$)。兹将两组观察结果分析如下。

1. 初复治的疗效比较: 清肝化癥方联合组初治 7 例, 完全缓解 6 例, 部分缓解 1 例; 健脾消食方联合组初治 5 例, 完全缓解 1 例, 部分缓解 4 例。清肝化癥方联合组复治 13 例, 完全缓解 7 例, 部分缓解 4 例, 未缓解 2 例; 健脾消食方联合组复治 15 例, 完全缓解 4 例, 部分缓解 5 例, 未缓解 6 例。

2. 症状与体征改变: 40 例慢粒白的临床症状与体征治疗后大部分均有改善。清肝化癥方联合组治疗前脾大 18 例, 治疗后脾大完全消退 15 例(83.3%); 肝肿大 14 例, 治疗后全部消退。健脾消食方联合组治疗前脾大 11 例, 治疗后脾大完全消退 5 例(45.5%); 肝肿大 10 例, 治疗后消退 7 例。清肝化癥方联合组治前发热 8 例, 治疗后全部消退; 健脾消食方联合组治前发热 9 例, 治疗后消退 8 例。清肝化癥方联合组治前多汗 15 例, 治疗后全部消退; 健脾消食方联合组治前多汗 8 例, 治疗后消退 5 例。胸痛治疗前两组共有 25 例, 治疗后全部消退。

3. 周围血象比较: 两组慢粒白治疗前后血红蛋白的改变均无显著性差异。两组患者治疗后血小板计数均较治疗前下降, 其中清肝化癥方联合组治疗前和治疗后均值分别为 31.4 ± 13.8 (均值 $\pm$ 标准差, 下同) 和 17.5 ± 13 , 经统计学处理有显著性差别($p < 0.01$)。健脾消食方联合组治疗后血小板计数虽较治疗前下降, 但无统计学意义(资料略)。两组患者治疗前后白细胞总数均有明显下降, 清肝化癥方联合组治疗前、后均值分别为 9.79 ± 8.2 、 1.38 ± 1.27 , 健脾消食方联合组治疗前、后均值分别为 5.56 ± 8.05 、 1.72 ± 2.02 , 经统计学处理两组均有显著性差别(前者 $P < 0.001$, 后者 $P < 0.05$)。

4. 周围血象中的幼稚细胞消失率比较: 清肝化癥方联合组治疗前 19 例有幼稚细胞, 治疗后幼稚细胞消失的占 14 例, 幼稚细胞消失率 74%, 幼稚细胞消失的时间平均为治疗后 64 天。健脾消食方联合组治疗前 20 例有幼稚细胞, 治疗后幼稚细胞消失的占 11 例, 幼稚细胞消失率 55%, 幼稚细胞消失的时间平均

为治疗后 54 天。嗜酸、嗜碱性粒细胞, 两组病例治疗前后无明显的改变。周围血中出现的中、晚幼红细胞, 两组患者治疗后的病例数明显减少, 但清肝化癥方联合组有 5 例, 健脾消食方联合组有 9 例, 周围血幼稚细胞没有消失, 其接受治疗的时间均超过 64 天以上, 比缓解的病例服药时间更长。

5. 骨髓象改变比较: 清肝化癥方联合组与健脾消食方联合组的有效病例, 治疗后骨髓象改变均以粒细胞系统与巨核系统较明显, 两组对红系统改变不大, 故两组治疗前后对血红蛋白的影响无明显差别, 对嗜酸、嗜碱粒细胞作用不明显。清肝化癥方联合组对粒系总数、原始、早幼及中、晚幼粒细胞减少程度较健脾消食方联合组更加明显。清肝化癥方联合组对巨核系统的原巨核及幼稚巨核细胞作用明显, 治疗后原、幼巨核细胞明显减少。

6. 影响疗效因素分析:

(1) 疗效与剂量的关系: 清肝化癥方联合组 20 例经治疗完全缓解 13 例, 平均治疗 64 天, 靛玉红平均用量 18.9 克, 清肝化癥方煎剂 7.927 升, 苦胆草片 1056 片。健脾消食方联合组 20 例经治疗完全缓解 5 例, 平均治疗 43 天, 靛玉红平均用量 15.5 克, 健脾消食方煎剂 6.768 升。未缓解的病例清肝化癥方联合组 2 例, 服药观察 160 天, 健脾消食方联合组 6 例, 服药观察 77 天以上。其治疗时间与服药量均超过完全缓解和部分缓解病例, 说明靛玉红剂量增大至 20 克以上, 清肝化癥方煎剂与健脾消食方煎剂增加至 16.5 升以上, 苦胆草片增大至 2202 片以上, 疗效并不能再提高。

(2) 疗效与年龄的关系: 本文 40 例慢粒白活动期患者, 清肝化癥方联合组 20 岁以下 2 例, 治疗后均缓解。60 岁以上清肝化癥方联合组与健脾消食方联合组各 1 例, 治疗后均部分缓解。而 21~40 岁组清肝化癥方联合组 13 例治疗后获得缓解 9 例, 健脾消食方联合组 9 例治疗后缓解 1 例, 41~60 岁清肝化癥方联合组 4 例, 治疗后缓解 2 例, 健脾消食方联合组 10 例, 缓解 4 例。

(3) 疗效与病程的关系: 清肝化癥方联合组 20 例, 病程 6 个月者 12 例, 治疗后缓解 11 例, 健脾消食方联合组 6 个月者 5 例, 治疗后缓解 2 例, 表明清肝化癥方联合组对发病时间短者疗效优于健脾消食方联合组。本文 40 例慢粒白, 完全缓解 18 例, 平均病程 9.6 个月 (2 天~72 个月); 未缓解 8 例, 平均病程 53 个月 (10 个月~288 个月)。故不论清肝化癥方联合组和健脾消食方联合组, 病程短者治疗后的疗效明显高于病程较长的患者。

7. 药物副作用

(1) 常见反应为食欲减退, 口渴, 腹胀或轻度恶心, 大便次数增多每日 3~4 次; 重度反应为腹痛, 恶心呕吐, 厌食, 水泻, 血样大便。清肝化癥方联合组 3 例, 健脾消食方联合组 1 例。但递减药物剂量后消化道反应可减轻和消失。

(2) 肝功能检查: 40 例治疗中均作肝功能检查。絮状试验全部正常; 单项谷丙转氨酶由正常增高至 104~200 单位, 清肝化癥方联合组有 2 例, 此 2 例在未停药观察下谷丙转氨酶恢复正常。

(3) 骨关节反应: 健脾消食方联合组 3 例有髋关节痛及膝、踝肿胀疼痛, 经药物递减后骨关节疼痛消失。

(4) 颜面部眼眶周围及皮肤色素沉着: 在随访观察治疗中, 清肝化癥方联合组有 6 例、健脾消食方联合组有 5 例出现眼眶周围及皮肤色素沉着。

(5) 骨髓抑制作用: 清肝化癥方联合组有 1 例复治病例呈现骨髓再障表现, 临床见有肝大, 脾肿消退, 贫血, 月经过多, 经输血支持治疗和中药温补脾肾治疗而好转。本例治疗前即贫血, 认为其骨髓抑制和院外用过联合化疗有关。

讨 论

慢性粒细胞性白血病的 治疗, 自 1953 年马利兰问世至今, 三十多年来, 虽然发现过一些新的药物, 但慢粒白的中位生存期都没有明显的延长⁽³⁾。1980 年国内靛玉红临床治疗协

作组报道靛玉红治慢粒白的有效率 60.65%, 完全缓解率不及马利兰 (半合成靛玉红完全缓解率 22.95%, 全合成靛玉红完全缓解率 26.87%), 如何进一步提高靛玉红的疗效值得深入探讨。1985 年我室引用靛玉红和清肝泻火、解毒化癥方联合用药, 治疗 17 例慢粒白, 有效率 88.2%。本文引用靛玉红和中药联合用药治 40 例慢粒白, 完全缓解率 45%, 有效率 80%, 表明靛玉红与中药联合用药, 其临床缓解率明显高于单一的靛玉红用药。这种联合用药的治疗结果, 使慢粒白的疗效得到了提高, 为进一步探讨祖国医学治疗慢性白血病有着重要的意义。

慢粒白属于祖国医学“虚劳”、“症积”、“血证”范畴, 其病机为劳倦内伤、痰瘀凝滞, 其证候有肝胆实火或脾虚胀满之不同。我们以辨证与辨病相结合, 采用靛玉红和清肝化癥方联合用药治疗 20 例, 完全缓解率 65%, 有效率 90%, 靛玉红和健脾消食方联合用药治疗 20 例, 完全缓解率 25%, 有效率 70%。两组疗效比较有显著性差别 ($P < 0.05$)。前者取得缓解的病例, 从白细胞下降的速度、幼稚细胞的消失和肝脾肿大缩小的程度、对骨髓粒系统和巨核系统细胞增殖有抑制作用等均比后者显著, 说明靛玉红与中药清肝化癥方的联合应用疗效比联合应用健脾消食方者高。

靛玉红与中药联合用药其优点之一对血红蛋白影响不大。清肝化癥方联合组和健脾消食方联合组血小板减少低于 10 万以下的各 7 例 (各占 35%), 但均未有出血症状和严重骨髓抑制表现。本文认为靛玉红和中药联合用药是低毒有效的治疗慢粒白的方案, 值得推广使用, 尤其适用于门诊和农村的慢粒白患者。

参 考 文 献

- (1) 靛玉红临床治疗协作组: 靛玉红治疗 314 例慢性粒细胞白血病的临床研究。中华血液学杂志 (1): 132, 1980。
- (2) 成都中医学院: 靛玉红治疗白血病专辑。内部资料, 1980。
- (3) 王辨明等: 慢性粒细胞性白血病急变问题。内部资料, 1978。
- (4) 马明珠: 靛玉红治疗慢性粒细胞白血病的远期疗效观察。中华血液学杂志, 1986。