

· 验案采撷 ·

青黄胶囊治疗急性红白血病 2 例

郭小青 指导:刘 锋

(中国中医科学院西苑医院血液科,北京市海淀区西苑操场 1 号,100091)

[关键词] 急性红白血病;青黄胶囊;补肾中药

1 病例介绍

例 1:女,54 岁,1997 年 1 月无明显诱因出现面色苍白,头晕乏力、活动后心悸气短,当地医院查血常规:血红蛋白(Hb) 45g/L,白细胞(WBC) $4.0 \times 10^9/L$,血小板(PLT) $100 \times 10^9/L$,诊断为难治性贫血(MDS-RA)。司坦唑醇治疗无效,遂改为环孢霉素 A(CsA) 每次 150mg,每日 2 次,联合补肾中药治疗,1997 年底 Hb 稳定于 120g/L 左右,自行停药。2000 年 5 月头晕、乏力症状加重,查外周血 Hb 30g/L, WBC $2.0 \times 10^9/L$, PLT $100 \times 10^9/L$,口服 CsA 无效,2000 年 12 月收住我科。入院后查血常规 Hb 54g/L, WBC $1.1 \times 10^9/L$, PLT $67 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺报告提示:增生明显活跃, G = 16%, E = 70%, G/E = 0.22 : 1;原始粒细胞占有核细胞 8%,占非红细胞计数 48.5%;红系增生,有巨幼样改变,可见双核及花瓣红。全片共见巨核细胞 515 个,可见淋巴样小巨核、单圆核。骨髓活检显示:骨髓增生极度活跃,以红系增生为主。原、早红比例偏高;粒系增生,原、早细胞为主,杆、分极少见。巨核细胞以单圆核、多圆核为主,未见纤维组织增生。综合各项检查,诊断为急性红白血病(AML-M6)。给予我院制剂青黄胶囊每次 2 粒口服,每日 3 次,同时联合使用补肾中药。3 天后因双睑浮肿停用半个月,而后青黄胶囊改为每次 1 粒,每日 2 次。29 天后输血间隔延长,由 13 天延长至 28 天。35 天后 Hb 逐步上升,经过近 2 个月的治疗 Hb 由服药前 54g/L 最高上升至 92g/L。血小板亦在服用 24 天后开始上升,最高升至 $180 \times 10^9/L$ 。其后该患者续服青黄胶囊每次 1 粒,每日 2 次(服 20 天,停 10 天),Hb 波动于 80~110g/L。多次骨髓穿刺提示:AML-M6 呈完全缓解状态。2002 年 11 月患者自行停用青黄胶囊,2 个月后又出现 Hb 及 PLT 进行性下降,需要输血支持治疗,骨髓穿刺提示 AML-M6 复发,原始粒细胞占非红细胞计数 36.4%,红系占 80%。再次服用青黄胶囊

14 天后 Hb 及 PLT 明显上升。服用 3 个月后复查骨髓穿刺,提示 AML-M6 完全缓解骨髓象。随访至 2009 年 1 月已 8 年余,患者间断服用青黄胶囊治疗, Hb 在 100g/L 左右, WBC 波动于 $2.0 \sim 3.0 \times 10^9/L$ 之间, PLT 在 $100 \times 10^9/L$ 左右。生活质量得到显著提高。服药早期患者一度出现眼睑浮肿、双下肢肿胀,夜间心悸、胸闷气短,四肢麻木,对症处理后症状消失。

例 2:女,53 岁,2006 年 5 月自觉乏力,查外周血提示白细胞减少,在外院经骨髓穿刺、活检、染色体检查诊断为 MDS-RA,给予 CsA 联合沙利度胺治疗。2007 年 11 月查外周血: Hb 120g/L, WBC $2.2 \times 10^9/L$, PLT $100 \times 10^9/L$ 。骨髓报告提示:骨髓增生低下, G = 11%, E = 65%, G/E = 0.17 : 1;原始粒细胞占非红细胞计数 42.9%;红系增生,中晚红比例明显偏高,全片共见 6 个颗粒巨细胞。染色体: 47, XX, + 8[2]/48, 49, XX, 1p-, + 1p-, + 8, der(13)t(1;13), + 15[3]。2008 年 2 月来我院治疗。查血常规: Hb 126g/L, WBC $1.86 \times 10^9/L$, PLT $100 \times 10^9/L$ 。综合各项检查,诊断为急性红白血病。予以青黄胶囊每次 2 粒,每日 3 次。2008 年 4 月 5 日查血常规: Hb 116g/L, WBC $2.3 \times 10^9/L$, PLT $198 \times 10^9/L$ 。2008 年 5 月复查骨髓穿刺提示:增生活跃, G = 25.5%, E = 54%;原始粒细胞占有核细胞 4.5%,非红细胞计数: 17.6%,淋巴细胞占 12%,浆细胞占 8.5%,全片共见巨核细胞 23 个,为 AML-M6 完全缓解骨髓象。服药期间患者乏力症状得到明显改善,当青黄胶囊加量至 6 粒时出现胃脘不适,微有胀满、胃痛,减至 4 粒后症状消失。

2 讨论

急性红白血病是一组异质性造血系统恶性肿瘤,为急性髓性白血病(AML)的一种少见亚型,仅占 AML 的 3%~5%,多数患者具有发病急、进展快、疗效差、生存期短的临床特点。近年研究^[1-4]发现,AML-M6 完全缓解率为 54%,复发率占 72.41%,平均缓解时间 6 个月,平均无病生存期 8 个月;5 年存活率 17%,

通讯作者:刘锋,liufengdoctor@126.com, (010) 62835361

总体平均存活 9 个月;MDS 转化组完全缓解率显著低于原发组,染色体核型异常组完全缓解率尤低,即使骨髓移植治疗,也同样容易复发,预后差。我们观察由 MDS 转化为 AML-M⁶ 的这 2 例患者,服用青黄胶囊后不仅提高了患者的外周血象,获得了骨髓学的缓解,而且改善了患者的生存质量,延长了患者的生存期。

青黄胶囊其主要成分为青黛、雄黄。雄黄(As₂S₂、As₄S₄)味辛,温,有毒,归肝、大肠经。具有燥湿、祛风、杀虫、解毒的功效;青黛味咸,寒,无毒,具有解诸药毒,杀虫,治小儿诸热、惊痫发热等功效。实验证明,砷剂可引起白血病细胞株凋亡,促进细胞分化。青黛虽无直接诱导凋亡的作用,但与雄黄伍用可显著增强其诱导白血病细胞的凋亡作用。这两名患者治疗后原始粒细胞百分比下降;中、晚、杆、分比例不同程度升高,晚、杆分比例上升较为明显,证实凋亡和分化的存在。青黄胶囊对骨髓红系无显著抑制且有促进红系生成作用,一方面可能由于长期摄取砷剂引起机体缺氧,骨髓造血功能活跃,从而促进红细胞和血红蛋白生成,另一方面可能由于砷剂治疗后患者体内白血病细胞负荷减轻,白血病细胞对造血系统抑制减弱,红系恢复造血所致。我们观察的这两名患者服用青黄胶囊后骨髓红系比例下降较明显,以晚红下降为主,早红、中红不同程度升高,外周血Hb 短时间内迅速上升。研究还发现,砷剂对巨核细胞系基本无抑制作用,巨核细胞系逐渐恢复造血。这说明经砷剂治疗后患者白血病细胞克隆增值能力下降,一方面正常造血组织恢复,另一方面白血病相关抑

制活性减弱从而巨核细胞系逐渐恢复造血。我们观察的这两名患者服药后,病例 1 巨核细胞数量变化不呈规律性,幼巨和裸巨比例有所上升,产板巨比例有所下降,颗粒巨比例无明显变化,外周血小板数量缓慢上升;病例 2 巨核细胞比例上升明显,由于发病以来外周血小板均在正常范围内波动,无明显规律可循。但是可以说明,无论是小剂量青黄胶囊还是大剂量青黄胶囊均对巨核系无抑制作用。然砷剂为有毒制品,两例患者服用青黄胶囊后均出现不同程度颜面浮肿、四肢末端发麻、心悸胸闷、胃部不适等症状,经过减量、对症处理后可缓解。通过这两例患者的临床观察,证实了青黄胶囊在恶性血液病领域,尤其在 AML-M⁶ 中的治疗作用。然其机理复杂,有待进一步观察研究。

参考文献

- [1]潘金兰,薛永权,过宇,等.急性红白血病 40 例染色体的研究[J].中华内科学杂志,2001,40(4):258-259.
 - [2]Colita A, Belhabri A, Chelghoum Y, et al. Prognostic factors and treatment effects on survival in acute myeloid leukemia of M⁶ subtype: A retrospective study of 54 cases [J]. Ann Oncol 2001, 12(4):451-455.
 - [3]柳金,陆道培,张艳.急性红白血病 55 例染色体特征和预后分析[J].中华内科学杂志,2006,45(9):738-740.
 - [4]Killick S, Matutes E, Powles RL, et al. Acute erythroid leukemia (M⁶): outcome of bone marrow transplantation [J]. Leuk Lymphoma, 1999, 35(1-2):99-107.
- (收稿日期:2009-03-11;修回日期:2009-03-25)

[编辑:黄健]

全国方药量效关系与合理应用研讨会征文通知

经方药少而精,非大处方;经方用足剂量,屡起沉痾。为了进一步研究探讨方药剂量与有效性和安全性的关系,提高中医临床疗效,中华中医药学会、中医杂志社将于 2009 年 10 月在北京召开“全国方药量效关系与合理应用研讨会”。本次会议由北京东方岐黄科技服务中心、中华中医药学会科学技术奖励办公室承办。中国中医科学院首席研究员全小林教授经过 20 多年的文献考证及临床实践证明 1 两=15.625 克,从而开辟一条经方大剂量治疗急危重症的探索之路。提高了中医治疗急危重症的起效率和治愈率。届时会议将邀请全小林教授将对其 20 多年的研究心得作专题报告。会议还将邀请知名专家,学者就方药量效关系与合理应用经方以及经典名方的应用经验与研究成果作专题报告,现征文如下。

1. 征文内容:(1)应用经方(或单药)大剂量经验心得;(2)大剂量用药安全性的有效措施;(3)特定药物特定剂量治疗特定疾病的经验介绍;(4)中药量效关系的认识;(5)经方大剂量的古代文献考证及临床应用;(6)经方现代文献研究与应用;(7)其他相关内容。

2. 征文要求:(1)文稿应具有科学性、实用性和创新性,资料应真实可靠,数据准确;(2)字数一般不超过 3000 字,要求提供全文和 200 字以内中文摘要一份,并注明著者职称、主要研究方向、所属单位全称、所在科室及详细地址、邮政编码、联系电话;(3)论文涉及基金项目者应注明项目名称及编号;(4)其他要求,参照《中医杂志》稿约。

经评审,符合条件的论文将刊登在《中医杂志》2009 年增刊。

3. 截稿日期:2009 年 8 月 31 日。

4. 投稿邮箱:北京市东城区东直门内南小街 16 号中医杂志社 30 号编辑收, 邮政编码:100700, 电话:(010) 64035632, 传真:(010) 64035201, E-mail:cn100700@126.com, 网址:www.jtcm.net.cn。