

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.04.009

青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征 150 例回顾性分析

朱千贇, 胡晓梅, 王洪志, 王德秀, 杨秀鹏, 许勇钢, 郭小青, 麻柔*

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

[摘要] **目的** 回顾性分析以青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征患者的临床疗效。**方法** 纳入骨髓增生异常综合征患者 150 例, 其服用青黄散胶囊至少 24 个月 (每日 0.3 g, 晚饭后服用), 同时联合雄激素和补肾健脾中药汤剂口服。观察患者治疗 3、6、9、16、24、30、40 个月的外周血血红蛋白 (HGB)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞计数 (ANC), 评价各指标获得血液学进步的例数及时间, 并对不同危险度、骨髓增生程度患者各指标获得血液学进步时间进行比较; 记录治疗 40 个月患者贫血改善情况和红细胞输注情况。**结果** 150 例患者完成了 24 个月治疗, 其中完成了 30 个月治疗者 136 例, 完成了 40 个月治疗者 118 例。150 例患者治疗前 HGB、PLT、ANC 低于正常的例数分别为 115 例、129 例、56 例。治疗 40 个月期间 HGB 异常患者较 PLT 及 ANC 异常患者血液学进步率高, 血液学进步时间短 ($P < 0.05$), 而 PLT 与 ANC 异常患者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同危险度患者各指标获得血液学进步时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。低增生性患者 PLT 获得血液学进步时间明显长于非低增生性患者 ($P < 0.05$)。经 Person 相关性检验, 随着治疗时间延长红细胞输注依赖的患者显著减少 ($r = -0.92$, $P < 0.05$)。**结论** 青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征可明显改善患者外周血 HGB、PLT、ANC, 且对 HGB 的改善更为明显, 起效时间短, 作用时间长。

[关键词] 骨髓增生异常综合征; 髓毒劳; 青黄散; 血液学进步

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一种来源于造血干细胞的克隆性疾病, 其特征性表现为骨髓病态造血、无效造血, 使得机体外周血象一系或多系持续减低, 并且该病具有向急性髓细胞白血病转变的高风险性。中药青黄散已被广泛应用于各类恶性血液病的治疗^[1]。我们经过多年临床实践发现, 用含小剂量雄黄的青黄散治疗 MDS, 其临床疗效确切^[2]。本研究回顾性分析了以青黄散为主治疗 MDS 患者的血液学指标改善情况, 旨在更好地指导临床用药, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《骨髓增生异常综合征诊

断与治疗中国专家共识 (2014 年版)》^[3] 中标准分为: 1) 难治性贫血伴单系发育异常 (RCUD): 外周血单系减少, 骨髓中单系质变 $\geq 10\%$, 原始细胞 $< 5\%$; 2) 难治性贫血伴有环状铁粒幼红细胞 (RARS): 外周血表现为贫血, 且无原始细胞, 骨髓中单红系质变, 环状铁粒幼红细胞 $\geq 15\%$, 原始细胞 $< 5\%$; 3) 难治性血细胞减少伴有多系发育异常 (RCMD): 外周血中多系减少, 原始细胞 $< 1\%$, 无 Auer 小体, 骨髓中多系质变, 原始细胞 $< 1\%$, 无 Auer 小体; 4) 难治性贫血伴有原始细胞增多 I (RAEB-I): 血细胞减少, 原始细胞 $< 1\%$, 无 Auer 小体; 5) 难治性贫血伴有原始细胞增多 II (RAEB-II): 血细胞减少, 原始细胞 $5\% \sim 19\%$, 有或无 Auer 小体; 6) MDS 伴 5q-: 外周血及骨髓红系减少, 原始细胞 $< 5\%$, 染色体 5q31 缺失; 7) 不能分型 (MDS-U): 全血细胞减少, 骨髓血细胞有质变, 原始细胞 $< 5\%$, 不能分入以上类型。

基金项目: 国家自然科学基金 (81273931, 81673821), 第五批重点研究领域科研项目 (ZZ10-016); 北京市科技计划 (Z14110006014003)

* 通讯作者: xyxsys@163.com, (010) 62874101

患者危险度^[3]可分为极低危、低危、中危、高危、极高危。根据《恶性血液病的诊断与治疗》^[4]标准将患者分为低增生性 MDS 和非低增生性 MDS。

中医诊断标准参照《规范常见血液病中医病名建议》^[5]中髓毒劳的诊断。

1.2 纳入及排除标准

纳入符合上述西医诊断标准者；患者确诊后连续服用青黄散至少 24 个月；患者知情同意。排除存在严重心脑血管、消化系统及泌尿系统疾病者；合并精神障碍者。

1.3 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2016 年 12 月中国中医科学院西苑医院血液科门诊就诊的 MDS 患者 150 例，所有患者完成了 24 个月治疗，其中完成了 30 个月治疗者 136 例，完成了 40 个月治疗者 118 例。150 例患者中男 69 例，女 81 例；年龄 10~84 岁，平均 (42.8 ± 16.46) 岁；病程 24~98 个月，平均 (46.78 ± 13.76) 个月；分型：RCUD/RARS 26 例 (17.33%)，RCMD 113 例 (75.34%)，RAEB-I / RAEB-II 11 例 (7.33%)；危险度：极低危 42 例 (28%)，低危 75 例 (50%)，中危 24 例 (16%)，高危/极高危 9 例 (6%)。

2 方法

2.1 治疗方法

青黄散胶囊组成：雄黄 0.1 g，青黛 0.2 g，研末装胶囊，每粒 0.3 g，由西苑医院制剂室加工制成。每日 1 次，每次 1 粒，晚饭后服用。

西药：1) 雄激素：司坦唑醇片（每片 2 mg，广西南宁百会药业，国药准字 H45020728）每次 2 mg，每日 3 次；2) 保肝药：物葡萄糖内酯片（每片 50 mg，天津力生制药股份有限公司，国药准字 H12020230）每次 2 片，每日 2 次。

补肾健脾中药组成：生地黄 15 g，熟地黄 15 g，山萸肉 10 g，山药 10 g，牡丹皮 10 g，茯苓 20 g，泽泻 10 g，女贞子 30 g，补骨脂 15 g，枸杞子 20 g，锁阳 20 g，菟丝子 15 g，制何首乌 10 g，巴戟天 10 g，桑葚 30 g，太子参 30 g，炒白术 10 g。阴虚燥热者，酌加黄柏 10 g、砂仁 10 g；阳虚畏寒者，酌加桂枝 10 g、炮附片 10 g。每日 1 剂。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 血液学指标改善情况 分别于治疗后 3、6、9、16、24、30、40 个月检测外周血红蛋白 (HGB)、血小板计数 (PLT) 及中性粒细胞计数

(ANC)，判定 40 个月期间达到血液学进步及血液学缓解的例数。根据 2006 年国际工作组制定的 MDS 疗效标准的修订建议^[6]进行判定，血液学缓解：HGB ≥ 110 g/L；PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L；ANC $\geq 1.0 \times 10^9$ /L。血液学进步：HGB 升高 ≥ 15 g/L 或红细胞输注单位减少，与治疗前 8 周输注单位数相比，每 8 周输注单位数至少减少 4 个；治疗前 PLT $> 20 \times 10^9$ /L 的患者，治疗后 PLT 净增值 $\geq 30 \times 10^9$ /L 或者增高至 $> 20 \times 10^9$ /L 且至少增高 100%；ANC 治疗前 $< 1.0 \times 10^9$ /L，治疗后增高 $> 100\%$ 和绝对值增高 $> 0.5 \times 10^9$ /L。同时观察患者 40 个月内达到血液学进步时间，比较不同危度、不同骨髓增生程度患者各指标血液学进步时间。

2.2.2 贫血改善情况 观察治疗后 3、6、9、16、24、30、40 个月 HGB 恢复正常患者例数及比例。

2.2.3 红细胞输注情况 记录治疗后 3、6、9、16、24、30、40 个月依赖输注红细胞患者的例数。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件，计量资料呈非正态分布采用 $[M (Q25, Q75)]$ 表示，采用非参数检验；计数资料使用卡方检验；相关性分析采用 Person 相关性检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 患者血液学指标改善情况

150 例患者治疗前 HGB、PLT、ANC 低于正常 (HGB < 110 g/L、PLT $< 100 \times 10^9$ /L、ANC $< 1.0 \times 10^9$) 的例数分别为 115 例、129 例、56 例。表 1 示，治疗 40 个月期间 HGB 异常患者血液学进步率及血液学缓解率明显高于 PLT 异常患者及 ANC 异常患者 ($P < 0.05$)；PLT 异常患者血液学进步率及血液学缓解率与 ANC 异常患者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各指标异常的骨髓增生异常综合征患者获得血液学进步和血液学缓解情况比较 [例 (%)]

指标	例数	血液学进步	血液学缓解
HGB	115 例	103 (89.57)	59 (51.30)
PLT	129 例	78 (60.47)	17 (13.18)
ANC	56 例	33 (58.93)	11 (19.64)

注：HGB，外周血红蛋白；PLT，血小板计数；ANC，中性粒细胞计数

3.2 患者各指标获得血液学进步时间比较

115 例 HGB 异常患者获得血液学进步时间为 4 (3, 8) 个月，129 例 PLT 异常患者获得血液学进步时间为 10 (5, 23) 个月，56 例 ANC 异常患者

获得血液学进步时间为 11 (5, 22) 个月。HGB 获得血液学进步时间显著短于 PLT 及 ANC 进步时间 ($P < 0.05$)；PLT 及 ANC 获得血液学进步时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 2 示，不同危险度患者各指标获得血液学进步时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 3 示，低增生性患者 HGB、ANC 获得血液学进步时间与非低增生性患者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；低增生性患者 PLT 获得血液学进步时间明显长于非低增生性患者 ($P < 0.05$)。

表 2 不同危险度骨髓增生异常综合征患者获得血液学进步时间比较 [个月, M (Q25, Q75)]

危险度	例数	HGB	PLT	ANC
极低危/低危	117	3(3,7)	7(3,13)	12(6,23)
中危	24	6(4,10)	9(5,18)	9(3,19)
高危/极高危	9	6(3,19)	6(3,15)	8(2,24)

注：HGB，外周血红蛋白；PLT，血小板计数；ANC，中性粒细胞计数

表 3 不同增生程度骨髓增生异常综合征患者获得血液学进步时间比较 [个月, M (Q25, Q75)]

增生程度	例数	HGB	PLT	ANC
低增生性	22	4(3,9)	17(9,40)	6(2,19)
非低增生性	128	3(3,6)	9(4,17)	9(4,21)

注：HGB，外周血红蛋白；PLT，血小板计数；ANC，中性粒细胞计数

3.3 患者贫血改善情况

治疗前 150 例患者 HGB 正常者 35 例 (23.33%)，治疗 3 个月正常者 54 例 (36.00%)，治疗 6 个月正常者 64 例 (42.67%)，治疗 9 个月正常者 75 例 (50.00%)，治疗 16 个月正常者 85 例 (56.67%)，治疗 24 个月正常者 93 例 (62.00%)，治疗 30 个月正常者 85 例 (62.5%)，治疗 40 个月正常者 74 例 (62.71%)，患者治疗 40 个月期间 HGB 正常患者比例持续上升。患者治疗 3 个月时 HGB 正常患者较治疗前明显增多 ($P < 0.05$)；治疗 9 个月较治疗 3 个月时 HGB 正常者比例明显增高 ($P < 0.05$)；治疗 24 个月时较治疗 9 个月时 HGB 正常者比例明显增高 ($P < 0.05$)；患者治疗 24、30、40 个月时 HGB 正常者比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

3.4 患者红细胞输注情况

治疗前共 35 例患者需要输红细胞支持治疗，治疗 3、6、9、16、24、30 个月时分别有 27、24、17、13、10、8 例仍需要输注红细胞，治疗 40 个

月时有 7 例患者未脱离输注红细胞。经 *Person* 相关性检验，随着治疗时间延长红细胞输注依赖的患者显著减少，二者呈线性相关 ($r = -0.92$, $P < 0.05$)。

4 讨论

骨髓增生异常综合征是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病，单纯造血干细胞移植仍被认为是有可能根治 MDS 的治疗手段，但受到年龄、供体以及经济条件等方面的限制^[7]。MDS 可归属于中医学“髓毒劳”范畴，其病机主要为正气虚弱，毒瘀内蕴，虚实夹杂。虚久化瘀，则新血不生；毒瘀日久可化热，更耗伤气血，故病情迁延难愈。青黄散由青黛和雄黄组成，青黛性味咸寒，具有清热解毒、凉血消斑的作用；雄黄性味辛、苦、温，有毒，具有解毒化瘀、消积聚的作用。二药合用，寒热同治，配合健脾补肾中药，共奏解毒消积、扶助正气的作用。

青黄散胶囊中雄黄剂量为 0.1 g/粒，雄黄主要成分为二硫化二砷，有研究报道小剂量的砷剂具有促进造血分化的作用^[8]。DNA 甲基化被认为是 MDS 异常造血克隆的发病机制之一，而研究发现含砷中药可以降低 MDS 患者异常增高的甲基化基因^[9]。我们前期研究亦表明，含小剂量雄黄的青黄散治疗 MDS 不仅能有效刺激造血，更保证了患者服药的安全性，其临床疗效仍在 70% 以上^[10]。

本研究回顾性分析了临床中运用青黄散胶囊为主，联合中药汤剂及雄激素治疗的 MDS 患者 150 例。研究结果表明，患者外周血 HGB 的改善较 ANC 及 PLT 更为显著，时间更短，说明青黄散对 HGB 的改善效果最佳。虽然大部分患者 ANC 及 PLT 可获得血液学进步，但恢复正常较难，并且时间较长。患者服用青黄散胶囊 24 个月内 HGB 持续上升，输血例数随时间逐渐减少，血液学疗效与治疗时间具有一定相关性。

低增生性 MDS 以骨髓增生低下和病态造血为特征，是 MDS 的一种特殊类型。有学者认为此种 MDS 预后优于非低增生性 MDS 患者，很少转变为急性白血病^[11]。本研究发现低增生性 MDS 患者与非低增生性 MDS 患者 HGB、ANC 血液学进步时间差异不明显，而低增生性患者 ALT 达到血液学进步时间长于非低增生性患者，这可能与低增生性 MDS 患者骨髓造血储备较差有关。对不同危险度患者获得血液学进步时间比较差异均无统计学意义，可能

与本研究收集患者以中低危为主, 高危与极高危人数较少有关, 需进一步扩大样本量进行研究。

参考文献

- [1] 胡晓梅, 麻柔, 许勇钢, 等. 青黄散在恶性血液病治疗中的应用 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(6): 568-570.
- [2] 周庆兵, 王洪志, 杨秀鹏, 等. 青黄散及健脾补肾方药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 107 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(10): 838-841.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048.
- [4] 姚尔固, 林凤茹, 郭晓楠, 等. 恶性血液病的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 2-31.
- [5] 陈信义, 麻柔, 李冬云, 等. 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.
- [6] TEFFERI A, BAROSI G, MESA RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia: on behalf of the IWG for myelo fibrosis research and treatment (IWG-MRT) [J]. Blood, 2006, 108(5): 1497-1503.
- [7] RAZA A, REEVES JA, FELDMAN EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q [J]. Blood, 2008, 111(1): 86-87.
- [8] ROBOZ GJ, DIAS S, LAM G, et al. Arsenic trioxide induces dose and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an antileukemic effect via inhibition of angiogenesis [J]. Blood, 2000, 96(4): 1525-1530.
- [9] 周庆兵. 含砷中药对骨髓增生异常综合征异常基因甲基化调控作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014: 57-69.
- [10] 王月, 方苏, 邓中阳, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征疗效分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(12): 1091-1093.
- [11] 徐世荣. 低增生性骨髓增生异常综合征 [J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(4): 219-221.

Qinghuang Powder Capsule (青黄散胶囊) as the Main Method in Treating 150 Cases of Myelodysplastic Syndrome, a Retrospective Analysis

ZHU Qianze, HU Xiaomei, WANG Hongzhi, WANG Dexiu, YANG Xiupeng, XU Yonggang, GUO Xiaoqing, MA Rou

(Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT Objective To retrospectively analyze clinical curative effect of *Qinghuang Powder Capsule* as the main method in treating patients with myelodysplastic syndrome. **Methods** One hundred and fifty cases of myelodysplastic syndrome were collected. All patients have used *Qinghuang Powder Capsule* for at least 24 months (0.3 g daily, taken after dinner), at the same time combining with orally taking androgen and decoction for tonifying kidney and spleen. Peripheral blood hemoglobin (HGB), platelet count (PLT), and neutrophil count (ANC) of patients after being treated for 3, 6, 9, 16, 24, 30 and 40 months were observed. The case number and time of each index acquiring hematology progress were evaluated. The time it took for each index of patients with different risk factors and bone marrow hyperplasia degree to acquire hematology progress were compared; and the improvement of anemia and erythrocyte infusion condition in the 40th month of treatment was recorded. **Results** There were 150 patients who completed the 24-month treatment, of which 136 completing 30-month treatment, and 118 completing 40-month treatment. In 150 cases, the number of patients whose HGB, PLT and ANC before treatment lower than normal was 115, 129 and 56 cases respectively. During 40-month treatment, hematology progress rate of patients with abnormal HGB were higher and hematology progress time was shorter than those with abnormal PLT and ANC ($P < 0.05$), while the difference between patients with abnormal PLT and ANC was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference in time took for each index improvement between patients with different risk to acquire hematological progress ($P > 0.05$). The time took for PLT improvement of patients with low proliferative to acquire hematological progress was significantly longer than that of non-hypoproliferative patients ($P < 0.05$). Through Person correlation test, the patients with erythrocyte infusion dependence were significantly reduced as treatment time stretched ($r = -0.92$, $P < 0.05$). **Conclusion** *Qinghuang Powder Capsule* as the main method treating myelodysplastic syndrome could obviously improve HGB, PLT, ANC in peripheral blood, and improved HGB more significantly. Its onset time was short and could work for a long time.

Keywords myelodysplastic syndrome; marrow toxicity consumption; *Qinghuang Powder Capsule*; hematology progress

(收稿日期: 2017-08-16; 修回日期: 2017-10-24)

[编辑: 叶晨]