

青黄胶囊治疗急性红白血病 1 例

唐旭东 刘 锋[△] 中国中医科学院西苑
医院血液科(北京 100091)

【中图分类号】 R249 【文献标识码】 B
【文章编号】 1000-7369(2012)02-0241-02

本文报道 1 例老年女性急性红白血病患者,单纯选用青黄胶囊治疗后评价疗效,达到部分缓解,并分析了青黄胶囊可能的治疗作用。

1 病案举例 患者宋某,女,66 岁。患者于 30 余年前无明显诱因出现双下肢瘀斑,偶有牙龈出血,于北京大学首钢医院门诊查血常规:PLT $50 \times 10^9/L$,诊断为“免疫性血小板减少性紫癜”(未行骨穿),其后患者血小板进行性下降,应用激素、人免疫球蛋白治疗,曾应用环孢菌素 A 75mg bid,血小板曾升至 $100 \times 10^9/L$ 以上,后停用环孢菌素 A,改服达那唑 0.2 qd po,8 个月前停服达那唑,血小板下降至 $20 \times 10^9/L$ 。2010 年 2 月,患者因出现咳嗽,腔血泡于北京大学首钢医院门诊查血常规:WBC $2.0 \times 10^9/L$,Hb 61g/L,PLT $25 \times 10^9/L$ 。骨穿示:增生 III 级,G/E=0.4,粒系占 24.5%,比值低,其中原始粒细胞占 11%,红系占 59.5%,中晚幼红细胞比值偏高,可见巨幼样改变,淋巴占 15.5%,形态未见异常,浆细胞可见,全片共见 1 个颗粒巨。染色体:49,xx,-20,+21,+21,+21,+mar[20],免疫分型:CD₃₄⁺CD₁₁₇⁺占 2.98%,部分异常表达 CD₅₆,CD₄₅,诊断为急性红白血病。患者因拒绝化疗治疗,于 4 月 29 日收入我院。入院症见:不能行走,四肢乏力,咽干,恶心,纳食差,寐差,二便调。既往于 40 年前因右臂及背部重度烧伤,行植皮治疗,继发性糖尿病史 2 年,血糖现在 7~8mmol/L,未服药,脑出血病史 2 年,高血压病史 2 年,血压最高 250/150mmHg,现服用复方利血平 1[#] qd、缬沙坦 80mg, qd,血压维持在正常范围,冠心病史 2 年,现服用鲁南安康 20mg bid、阿替洛尔 12.5mg bid。否认肝炎、结核、伤寒等传染病史,否认慢性肾病、慢性支气管炎病史,否认药物及食物过敏史,否认其他外伤史。入院前每 2 周输注少白悬浮红细胞 2U,每周输注机采血小板 1 袋,入院前 3d 刚输注 2U 悬浮红细胞。预防接种史不详。查体:T:36.3℃ P:82 次/minR:19 次/min BP:120/70mmHg,全身皮肤及粘膜无黄染,散在皮肤出血点,口唇无紫绀,伸舌居中,口腔及舌上有血泡。胸骨压痛(一),胸廓对称无畸形,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。心界不大,HR 85 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软无压痛,无反跳痛及肌紧张,肠鸣音正常,双下肢无水肿。舌质淡,苔薄白,脉沉细。4 月 29 日血常规:WBC $2.58 \times 10^9/L$,Hb 81g/L,PLT $11 \times 10^9/L$,入院后开始服用青黄胶囊(主要成份:青黛、雄黄,西苑医院院内制剂,0.4g/粒),从 2 粒/次,1 次/d,晚饭后,开始口服,因患者耐受性良好,未出现明显腹痛腹泻,1 个月后逐渐加大至 4 粒/d,2 次/d,3 周后增至 6 粒/d,饭后服,连续服用 1 个月以上,至 7 月中旬,患者已有近 1 个月未输血及血

小板,7 月 15 日血常规:WBC $1.52 \times 10^9/L$,HB 86g/L,PLT $18 \times 10^9/L$,Ret 3.66%。7 月 19 日骨穿示:增生 IV 级,G=7%,E=70%,G/E=0.1,粒系明显减少,各阶段粒细胞均减少,红系增生,以中晚幼红为主,比例高,成熟红细胞大小不等,可见畸形红细胞,淋巴细胞占 23%,全片未见巨核细胞,血小板少见。骨髓小粒(一)。患者应用青黄胶囊过程中出现皮肤色素沉着和皮肤瘙痒,色素沉着以面部和四肢皮肤为著,大便次数增多,便质不成形,自 2010 年 7 月下旬开始青黄胶囊减为 3 粒 qd,后患者上述症状明显减轻,并自觉乏力、纳差症状明显好转,精神好,夜寐安,患者外周血象持续上升,至 2010 年 8 月 19 日血常规:WBC $2.34 \times 10^9/L$,HB 101g/L,PLT $25 \times 10^9/L$,NEUT[#] $1.06 \times 10^9/L$,RET% 2.59%。2010 年 10 月开始青黄胶囊增至 6 粒 qd,连续服用 1 个月以上,11 月 5 日患者腹泻五次,大便带血,色鲜红,有血块,出血量多,时有腹痛,予乙状结肠镜检查,诊断为:直肠炎、直肠息肉、内痔,停用青黄胶囊,予奥美拉唑钠保护胃黏膜,注射用卡络磺钠、氨甲环酸氯化钠注射液止血治疗后症状好转,11 月 23 日复查血常规:WBC $4.46 \times 10^9/L$,HB 114g/L,PLT $44 \times 10^9/L$ 。骨穿回报:增生 II 级,G=23.5% E=69.5% G/E=0.34/1 粒系增生,原始占 1.5% 分叶比例低,红系增生,以中晚幼红为主,比例高。成熟红细胞大小不等。淋巴细胞占 6.5% 全片巨核细胞多见,血小板散在、小堆。现患者已能每日步行 1km 以上,体力尚可,生活完全自理。目前患者仍在青黄胶囊治疗过程中。

讨 论 急性红白血病是一种少见的异质性血液系统恶性肿瘤,发病率较低,占原发急性白血病的 4%~5%^[1],其起源于具有多向分化潜能的造血祖细胞,骨髓往往存在同时累及多个细胞系发育异常,急性红白血病化疗效果不佳,临床预后较差。急性红白血病的预后与患者发病年龄密切相关。急性红白血病青年患者的预后明显优于老年患者。

1985 年 FAB 协作组提出急性红白血病的诊断标准为:骨髓中红细胞系>50%,且带有形态学异常,原粒细胞 I+II 型(或原始十幼稚单核细胞)>30% (非红细胞计数)。若血片中原粒细胞或原单核细胞>5%,骨髓原粒细胞或原始+幼稚单核细胞>20% (非红细胞计),也可诊断。Mazzella 等^[2]将红白血病分成 3 个亚型:M_{6a}、M_{6b} 和 M_{6c}。在红系>50%基础上,M_{6a}(传统的 FAB-M₆):原始细胞>30%;M_{6b}(红白血病):原始红细胞>30%红系统成分;M_{6c}(混合性红白血病):原始细胞>30%,并且原始红细胞>30%红系统成分。不同的红白血病亚型患者的临床预后不同,其生存期分别为:31.4±32 月、3.15±4.2 月、10.5±12.7 月^[1]。根据以上分析,本例患者属于 M_{6a}型。

多系统受累的红白血病肿瘤细胞可同时表达髓系和红系抗原,红系特异性抗原如 Gly-A 阳性可作为与髓性白血病其他亚型鉴别的一个重要指标^[3~4],髓系抗原如 CD₁₃,CD₁₅,CD₃₃,CD_{11b}等常为阳性。CD₃₄是造血干/祖细胞的抗原标志,国内外很多报道认为它与 AML 的低缓解率和短生存期有关^[5~6]。本例患者 CD₃₄阳性,提示预后相对差,生存期短。

红白血病的细胞遗传学改变没有特异性,绝大多数 M6 患者可出现染色体异常,最常见的染色体异常是-5/5q-或-7/7q^[7]。染色体异常对 AML 的预后具有独立的预测价值。Wells 等^[8]根据中位存活时间将染色体核型分为标危组:染色体核型正常者、+

△ 通讯作者

8、+21、-9q 及 -11q 者;高危组:复杂的染色体核型(1 个克隆至少有 3 种不相关的细胞遗传学异常)、-5、-5q、-7 及 3q 异常者。二者的中位存活时间分别为 14 个月和 2 个月。有国内文献^[9]报道根据染色体核型将预后分为 3 组,分为重度核型异常,涉及 3 条或更多条染色体的异常;轻度核型异常,涉及 1 至 2 条染色体的异常;正常二倍体核型,其重度核型异常组、轻度核型异常组、正常核型组的中位生存期分别为 6、8、54 周。本例患者属于以上提及的高危组和重度核型异常,提示预后相对较差。

急性红白血病患者化疗疗效差,目前基本采用急性髓系细胞白血病的化疗方案,国内报道的完全缓解率为 29.41%^[6],急性红白血病化疗完全缓解率明显低于 AML-M₂,分析其原因可能与其自身的生物学特性有关。本例患者拒绝化疗治疗,我们以青黄胶囊进行治疗。西苑医院自 20 世纪 60 年代开始应用青黄散治疗白血病^[10],其作用机制目前认为是诱导细胞的凋亡。青黄胶囊以青黛为君药,由青黛和雄黄组成,青黛咸寒,清热、凉血解毒;雄黄辛温,可解百毒、消积聚、化瘀血,两药合用有解毒化瘀、消积聚作用。我科曾报道应用青黄散对治疗急非淋 M₃ 2 例、M_{2b} 1 例、M_{2a} 2 例、M₅ 2 例共 7 例患者,结果完全缓解 5 例(M₃ 2 例、M₅ 1 例、M_{2b} 1 例 M_{2a} 1 例),部分缓解 2 例(M_{2a} 1 例、M₅ 1 例),4 例长期存活,疗效可靠,作者分析认为青黄散可抑制粒系白血病细胞的生长,长期应用对红系、血小板及淋巴细胞无抑制作用,所以对急性红白血病效差^[11]。但我们在应用青黄胶囊过程中发现,其主要毒副作用为消化道反应和皮肤色素沉着,但患者耐受性良好。本例患者应用青黄胶囊后出现肠炎,停药后症状消失,再次加用青黄胶囊后未再次出现,所以尚不能判断其与直肠炎的直接关系,所以总起来说青黄胶囊安全性良好,疗效可靠。因患者年龄偏大,化疗风险高,缓解率低,选用青黄胶囊治疗后确能改善患者外周血象及骨髓象,根据末次骨髓像的情况评价疗效,达到部分缓解,所以青黄胶囊提高了患者的生存质量同时,也达到了治疗目的。虽预测患者生存期相对较短,但患者自确诊至今已存活近 10 个月,经青黄胶囊治疗后,外周血象及骨髓像持续好转,已能生

活自理,显示青黄胶囊良好的治疗作用。本例患者仍在临床观察中。

参考文献

[1] 陈 森,钱林生.红白血病诊治及预后的进展[J].国外医学输血及血液学分册,2002,25(4):315-318.
[2] Mazzella FM,Alvares C,Kowal-vern A, et al. Clin Lab Med,2000,20(1):119.
[3] Kemnitz J, Freund M, Helmke M, et al. Annotations concerning the correlation of the immunophenotype of leukemia cells in acute myeloid leukemias with FAB classification [J]. Br J Haemato, 1987;66: 279-282.
[4] BeneMC, CastoldiG, KnappW, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL)[J]. Leukemia,1995; 9: 1783-1786.
[5] BeneMC, CastoldiG, KnappW, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL)[J]. Leukemia,1995; 9: 1783-1786.
[6] 曾 蓉,陈 燕.急性红白血病的生物学特征与临床疗效研究[J].中国实验血液学杂志,2007,15(3):466-469.
[7] Cuneo A, Orshoven Av, Michaux J L, et al. Br J Haematol, 1990, 75:346.
[8] Wells AW,Bown N,Reid MM, et al. J Clin Pathol, 2001,54(8):608.
[9] 潘金兰,薛永权,过 宇,等.急性红白血病 40 例染色体的研究[J].中代华内科杂志,2001,40(4):258-259.
[10] 周霭祥,青黄散治疗白血病的研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(10):582-583.
[11] 王展翔,周霭祥,杨 留,等.青黄散为主治疗急性非淋巴细胞白血病 7 例[J].白血病,1999,10(8):297-299.

收稿 2011-09-10;修回 2011-10-30)

(上接第 238 页)

表 4 淫羊藿苷得量方差分析

| 方差来源 | 离差平方和 | 自由度 | 均方 | F 值 | 显著性 |
|------|---------|-----|---------|---------|-------|
| A | 94.028 | 2 | 47.014 | 30.316 | * * |
| B | 15.177 | 2 | 7.588 | 4.893 | |
| C | 330.752 | 2 | 165.376 | 106.639 | * * * |
| D | 3.102 | 2 | 1.551 | 1.000 | |

$F_{0.1(2,2)}=9.00$ $F_{0.05(2,2)}=19.00$ $F_{0.01(2,2)}=99.00$

表 5 验证试验结果

| 试验组 | 干浸膏得率(%) | 淫羊藿苷得量(mg) |
|-----|----------|------------|
| 1 | 32.75 | 32.11 |
| 2 | 30.21 | 33.38 |
| 3 | 30.54 | 35.23 |

3 结 论 由实验结果可见,以干浸膏得率和

淫羊藿苷得量为评价指标,数据较稳定,且干膏得率和含量均较高。故确定 A₂B₃C₃为最佳工艺,即药材加水煎煮 3 次,第一次加水 8 倍量,煎煮 2.5h;第二、三次加水 6 倍量,煎煮 1.5h。

参考文献

[1] 迟建平,何希荣,杨立新. HPLC 法测定肾合口服液中淫羊藿苷的含量[J].中国实验方剂学杂志,2010,(03):42-43.
[2] 李志红,付 彬,石国明.高效液相色谱法测定老年哮喘片中淫羊藿苷含量[J].中国药业,2010,(06):25-26.
[3] 常宗策,成 艳,梁永民,等.箭叶淫羊藿提取液的高效液相色谱分离及淫羊藿苷的色谱制备[J].药物分析杂志,2010,31(03):69-73.
[4] 王书民,石 静,王海峰.祛风止痛颗粒制备工艺研究[J].陕西中医,2011,32(8):1060-1061.

(收稿 2011-09-20;修回 2011-11-05)