

## 青黄胶囊治疗急性红白血病 1 例

唐旭东 刘 锋<sup>△</sup> 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:CD<sub>34</sub><sup>+</sup> CD<sub>117</sub><sup>+</sup> 占 2.98%, 部分异常表达 CD<sub>56</sub>, CD<sub>45</sub>, 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, 现服用鲁南欣康 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°C P:82 次/min R: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(-), 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(-)。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<sup>#</sup>  $1.06 \times 10^9/L$ , 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%<sup>[1]</sup>, 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+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% (非红细胞计数), 也可诊断。Mazzella 等<sup>[2]</sup> 将红白血病分成 3 个亚型: M<sub>6a</sub>、M<sub>6b</sub> 和 M<sub>6c</sub>。在红系 >50% 基础上, M<sub>6a</sub> (传统的 FAB-M<sub>6</sub>): 原始细胞 >30%; M<sub>6b</sub> (红血病): 原始红细胞 >30% 红系统成分; M<sub>6c</sub> (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<sup>[3]</sup>。根据以上分析, 本例患者属于 M<sub>6a</sub> 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<sup>[3~4]</sup>, 髓系抗原如 CD<sub>13</sub>, CD<sub>15</sub>, CD<sub>33</sub>, CD<sub>34</sub> 等常为阳性。CD<sub>34</sub> 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<sup>[5~6]</sup>。本例患者 CD<sub>34</sub> 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-<sup>[7]</sup>。染色体异常对 AML 的预后有独立的预测价值。Wells 等<sup>[8]</sup> 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为14个月和2个月。有国内文献<sup>[9]</sup>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。

急性红白血病患者的化疗疗效差,目前基本采用急性髓系细胞白血病的治疗方案,国内报道的完全缓解率为29.41%<sup>[6]</sup>,急性红白血病化疗完全缓解率明显低于AML-M<sub>2</sub>,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<sup>[10]</sup>,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M<sub>3</sub>2例、M<sub>2b</sub>1例、M<sub>2a</sub>2例、M<sub>5</sub>2例共7例患者,结果完全缓解5例(M<sub>3</sub>2例、M<sub>5</sub>1例、M<sub>2b</sub>1例M<sub>2a</sub>1例),部分缓解2例(M<sub>2a</sub>1例、M<sub>5</sub>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<sup>[11]</sup>。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] Kemitz 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]. 中华华内科学杂志,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A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>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咳喘片中淫羊藿含量[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)