

全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯维持治疗对急性早幼粒细胞白血病长期疗效的影响

宫经新^{1,2} 孟建波¹ 马悦¹ 郝京生³ 杨彦⁴ 任莉莉⁵
庞宇娟⁶ 马雅辉⁶ 魏影非¹

摘要 目的 比较全反式维甲酸(ATRA)及复方黄黛片序贯方案与 ATRA 及甲氨蝶呤(MTX)加巯嘌呤(6-MP)序贯方案在急性早幼粒细胞白血病(APL)维持治疗中的长期疗效的差异。方法 经 ATRA 和化疗联合诱导分化达完全缓解(CR)后,再进行序贯化疗巩固治疗 3 疗程后,处于分子水平缓解的 83 例 APL 患者。随机分为两组:治疗组 45 例序贯应用 ATRA 及复方黄黛片维持治疗,对照组 38 例序贯应用 ATRA 及 MTX 加 6-MP 维持治疗,通过长期随访(2003-2011 年)比较两种治疗方案的疗效及不良反应。结果 5 年预计无复发生存率治疗组为(84.4±5.4)%,对照组为(63.2±7.8)%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);5 年预计总体生存率治疗组为(86.7±5.1)%,对照组为(78.7±6.7)%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义。结论 应用 ATRA 及复方黄黛片序贯维持治疗可以提高 APL 的长期无复发生存率。

关键词 急性早幼粒细胞白血病;全反式维甲酸;复方黄黛片;序贯;维持治疗;长期疗效

Effects of All-trans Retinoic Acid and Compound Huangdai Tablet Sequential Maintenance Treatment on the Long-term Efficacy of Acute Promyelocytic Leukemia Patients GONG Jing-xin, MENG Jian-bo, MA Yue, et al Department of Pediatrics, Cangzhou Center Hospital, Hebei (061000)

ABSTRACT Objective To compare the difference in the long-term efficacy between all-trans retinoic acid (ATRA) combined Compound Huangdai Tablet and ATRA combined methotrexate (MTX) and 6-mercaptopurine (6MP) as the sequential maintenance treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) patients. **Methods** Totally 83 APL patients in the molecular remission (PML/RAR α negative) were randomly assigned to two groups, the treatment group (45 cases) and the control group (38 cases) after they were induced to the complete remission (CR) by ATRA combined chemotherapy, and treated by sequential chemotherapy as the consolidated treatment for 3 therapeutic courses. Those in the treatment group were sequentially treated with ATRA and Compound Huangdai Tablet as maintenance therapy, while those in the control group were treated with ATRA and MTX + 6MP as maintenance therapy. After a long-term follow-up (2003-2011), the long-term therapeutic efficacy and adverse reactions were compared between the two therapeutic regimens. **Results** The 5-year relapse-free survival (RFS) rate was 84.4%±5.4% in the treatment group and 63.2%±7.8% in the control group, showing statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The 5-year overall survival rate (OSR) was 86.7%±5.1% in the treatment group and 78.7%±6.7% in the control group, showing no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistical difference in the adverse reaction between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of ATRA and Compound Huangdai Tablet as maintenance therapy could elevate the long-term RFS rate of APL patients.

KEYWORDS acute promyelocytic leukemia; all-trans retinoic acid; Compound Huangdai Tablet; sequential; maintenance treatment; long-term efficacy

作者单位: 1. 河北医科大学第三医院血液科(石家庄 050051) 2. 河北省沧州市中心医院儿五科(河北 061000); 3. 河北省石家庄肾病医院肿瘤免疫治疗研究中心(石家庄 050021); 4. 河北省石家庄市人民医院血液科(石家庄 050011); 5. 河北大学附属医院血液肿瘤科(河北保定 071000); 6. 河北省石家庄市平安医院血液科(石家庄 050025)

通讯作者: 魏影非, Tel: 0311-88602036, E-mail: Ying Fei wei @ 163.com

近年来,全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA) 和化疗联合诱导使急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL) 患者的完全缓解率和近期疗效明显提高, APL 的维持治疗常应用 ATRA 及甲氨蝶呤(methotrexate, MTX) 加巯嘌呤(mercaptopurine, 6-MP) 序贯方案, 但仍有相当部分患者复发, 影响了 APL 远期疗效。我们把 ATRA 及复方黄黛片序贯方案用于 APL 的维持治疗, 并与 ATRA 及 MTX 加 6-MP 联合方案疗效对比, 观察长期疗效及不良反应。现报道如下。

资料与方法

1 病例选择 选取 2003 年 1 月—2011 年 6 月间河北医科大学第三医院血液科病房, 河北省人民医院血液科病房及石家庄市人民医院血液科病房收治的 APL 初治患者, 且随访时间均 ≥ 6 个月。根据临床表现, 细胞形态学, 染色体分析为 t(15; 17) (q22; q21), 早幼粒细胞白血病-维甲酸受体 α(promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor α, PML-RARα) 融合基因检测阳性^[1], 经 ATRA 联合 DA 方案诱导治疗后达细胞形态学完全缓解, 常规用序贯化疗方案 [DA(柔红霉素 45 mg · m⁻² · d⁻¹ × 3d, 阿糖胞苷 200 mg/d × 7d)、HA(高三尖杉酯碱 3 mg · m⁻² · d⁻¹ × 7d, 阿糖胞苷 200 mg/d × 7d)、大剂量阿糖胞苷 (HD Ara-C 2 g · m⁻² · d⁻¹ × 5d)] 巩固治疗 3 个疗程后, 检测达分子水平缓解(PML-RARα 融合基因阴性), 共 83 例患者, 按随机数字表分为两组, 在门诊进行维持治疗: ATRA 及复方黄黛片组(治疗组) 45 例, 其中男 24 例, 女 21 例, 中位年龄 33(14 ~ 67) 岁; ATRA 及 MTX 加 6-MP 组(对照组) 38 例, 其中男 20 例, 女 18 例, 中位年龄 32(15 ~ 63) 岁。两组患者年龄、性别构成、临床特征及血常规各项指标(表 1) 比较, 差异无统计学意义(P > 0. 05)。

2 治疗方案 83 例诱导缓解治疗均采用 ATRA 联合 DA 方案: ATRA 45 mg · m⁻² · d⁻¹ 口服 2 ~ 4 周, 并对症支持治疗血象及凝血功能异常, 待血象及凝血功能正常时加用 DA 方案。休息 3 周后开始巩固治疗, 常规用 DA 方案、HA 方案、HD Ara-C 方案序贯巩固 3 个疗程(平均 1 个月为 1 个疗程) 后, 检测细胞形态学正常及 PML-RARα 融合基因阴性, 脑脊液检查正常,

再给予阿糖胞苷 50 mg, MTX 10 mg, 地塞米松 10 mg 鞘内注射 1 次, 预防中枢神经系统白血病的发生, 并转入维持治疗阶段。

维持治疗阶段: 治疗组序贯应用 ATRA 及复方黄黛片 [ATRA 45 mg · m⁻² · d⁻¹ × 30 d, 之后应用复方黄黛片(由雄黄、青黛、太子参、丹参组成, 安徽省天康药业有限公司生产, 每片 0. 25 g), 每次 10 片, 每天 3 次, 共 1 个月, 此为 1 个周期]。对照组序贯应用 ATRA 及 6-MP 加 MTX(ATRA 45 mg · m⁻² · d⁻¹ × 15 d, 之后应用 6-MP 50 mg, 每天 2 次; 加用 MTX 30 mg, 每周 1 次, 应用 75 天, 此为 1 个周期)。两组均连续用药, 持续完全缓解达 3 年的患者可停止治疗。

3 观察指标及方法

3. 1 白血病微量残留细胞的检测 应用 RT-PCR 定量法检测 PML-RARα 融合基因, 维持治疗开始后每 3 个月检测 1 次。若检测为阴性, 则继续维持治疗; 若检测为阳性, 则开始应用三氧化二砷(arsenic trioxide, As₂O₃) 10 mg 静脉滴注, 每天 1 次, 连用 28 天, 之后休息 2 天, 此为 1 个疗程, 治疗 6 个疗程再检测。

若仍为阳性此为难治型, 可考虑移植, 或维持治疗, 预防症状和体征的出现。

3. 2 疗效判断及随访 参照张之南等主编的第 2 版《血液病诊断及疗效标准》^[1] 进行疗效评价。自患者获得第一次完全缓解(the first complete remission, CR₁) 之日起进行随访。死亡病例随访至死亡日, 存活病例随访至 2011 年 6 月。生存时间的计算: 总体生存时间指获得 CR₁ 之日至死亡或随访截至日的生存时间, 无复发生存时间指获得 CR₁ 之日至复发或随访截至日的生存时间, 中位随访时间 45 个月(11 ~ 80 个月)。

3. 3 不良反应观察 维持治疗期间监测血常规、凝血功能、骨髓像、肝肾功能、心电图等; 观察在维持治疗中是否有头痛、末梢神经异常、发热、肌肉关节疼痛、皮疹、皮肤瘙痒及恶心呕吐等药物的不良反应出现。

4 统计学方法 用 SPSS 13. 0 统计软件, 两组之间均数的比较采用 t 检验, 5 年预计无复发生存率及 5 年预计总体生存率的分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线法和 Log-rank 检验, 两组之间计数资料比较采用 χ² 检验。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	出血 (例)	感染 (例)	WBC (× 10 ⁹ /L $\bar{x} \pm s$)	Hb (g/L $\bar{x} \pm s$)	PLT (× 10 ⁹ /L $\bar{x} \pm s$)
治疗	45	24/21	32. 9 ± 15. 1	40	35	4. 93 ± 3. 64	72. 7 ± 15. 4	16. 0 ± 14. 0
对照	38	20/18	32. 0 ± 13. 5	36	33	4. 77 ± 3. 92	71. 9 ± 13. 0	12. 3 ± 12. 8

结 果

1 疗效分析 随访至截止日治疗组 45 例中 35 例无病生存 4 例失访 6 例死亡,其中 4 例因复发脑出血死亡 2 例因其他疾病死亡。7 例复发,中位复发时间 12 个月(9~15 个月) 2 例获第 2 次完全缓解(second complete remission, CR₂) 1 例 2 次复发。对照组 38 例中 23 例无病生存 7 例失访,8 例死亡,其中 5 例因复发脑出血死亡 3 例因其他疾病死亡。14 例复发,中位复发时间 14 个月(5~20 个月) 7 例 CR₂ 2 例 2 次复发。

2 维持治疗方案对生存率的影响 5 年预计无复发生存率治疗组为 (84.4 ± 5.4)%,对照组为 (63.2 ± 7.8)%,两组比较差异有统计学意义 (P < 0.05),见图 1; 5 年预计总体生存率治疗组为 (86.7 ± 5.1)%,对照组为 (78.7 ± 6.7)%,两组比较差异无统计学意义 (P > 0.05),见图 2。

3 维持治疗中的不良反应 观察中治疗组中有 7 例出现白细胞下降,疗程结束后恢复;8 例出现肝功能损

害表现为 ALT 和 AST 轻度升高,加用保肝药,疗程结束停药后恢复正常;10 例出现恶心、腹痛等胃肠道反应,加用胃肠保护剂后好转;2 例双下肢轻度水肿,1 例关节肌肉疼痛,未给予特殊处理,疗程结束停药后自行恢复。对照组 8 例出现白细胞下降,7 例出现肝功能损害,表现为 ALT、AST 和 γ -GT 轻度升高,加用保肝药,疗程结束停药后逐渐恢复;8 例患者发生胃肠道反应,加用胃肠保护剂后好转。两组不良反应比较差异无统计学意义。

讨 论

联合应用 ATRA 和化疗治疗 APL 开创了诱导分化治疗恶性肿瘤的新途径,这一联合治疗使 APL 患者完全缓解率和无病生存期显著升高。但 APL 获得完全缓解后仍有部分患者复发,其根本原因在于患者体内仍残存少量异常早幼粒细胞克隆,所以 APL 患者在完全缓解后必须坚持长期有效的维持治疗。有研究报道 APL 缓解后维持治疗是 APL 独立的预后因素^[2]。目前,常用的维持治疗方案是 ATRA 加 MTX 加 6-MP 序贯方案^[3-4],但与单独应用 MTX 和 6-MP 或 ATRA 维持治疗无明显差异^[5]。现在应用 ATRA 联合砷剂——As₂O₃ 用于维持治疗,也取得了一定的效果^[6]。As₂O₃ 在治疗过程中存在一些不良反应,包括肝功能损害、骨髓抑制、心肌损害、消化道反应、四肢水肿及关节肌肉酸痛等,并且 As₂O₃ 为液体静脉滴注,1 个疗程为 28 天,需住院多疗程治疗,为患者带来了治疗不便,使患者依从性差。

复方黄黛片主要成分为雄黄、青黛、太子参、丹参,其中雄黄作为君药。主要含有砷剂的另一种成分——四硫化四砷(As₄S₄) 相关基础研究显示,砷剂对 APL 具有促凋亡和分化的双重作用^[7]。另有研究显示,25 μ mol/L 雄黄作用 24 h 和 48 h 时其结果分别达到维甲酸耐药株 NB4-R1 细胞凋亡主群的早期和凋亡晚期阶段的药物浓度^[8]。本研究采用的复方黄黛片与 ATRA 序贯治疗,其 5 年预计无复发生存率显著高于 ATRA 加 MTX 加 6-MP 组。分析其作用机制,ATRA 通过调变 RAR α 蛋白,诱导 APL 细胞分化成熟^[9]。而 As₄S₄ 的作用机制与降解 PML 蛋白,诱导 APL 细胞凋亡有关^[10],两者连用无交叉耐药,此联合应用使每种药物的间歇期延长,既减少了砷剂的蓄积,又避免了长期使用 ATRA 所致的耐药,而且有利于化疗后骨髓造血功能的恢复,充分发挥 ATRA 诱导分化之药效。复方黄黛片含有的青黛、太子参及丹参等增强了砷剂对 APL 细胞的抑制作用,同时其扶正祛邪、益气生血的作用有利于机体恢复,减少了砷剂不良反应。本研究发现复方黄黛片不良反

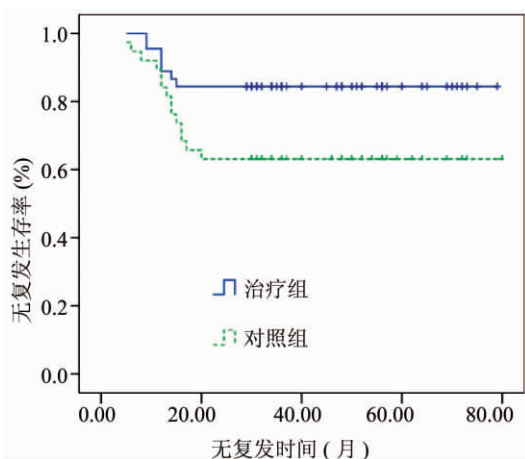


图 1 两组 5 年预计无复发生存率比较

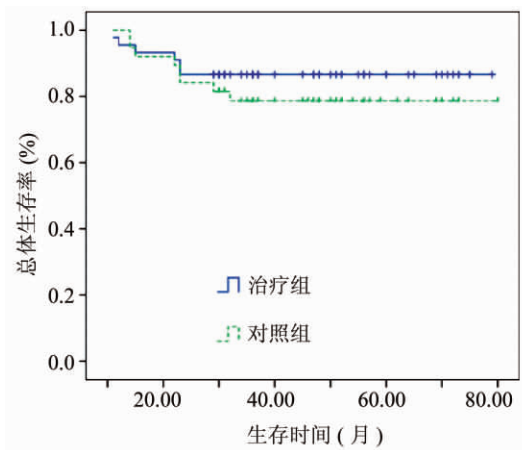


图 2 两组 5 年预计总体生存率比较

应轻,有部分白细胞减少和消化道反应发生,但均为一过性,继续服药可缓解。而且复方黄黛片为口服制剂,服用方便,作为缓解后治疗的组成部分,应用安全方便,减少了治疗费用,增加患者的依从性。

本研究发现两组治疗患者复发时间均在维持治疗开始后 1 年左右,提示 1、2 年内的维持治疗非常必要,并且还有待改进的空间,比如是否可以增加维持治疗期间的强化治疗及序贯巩固化疗间歇期应用 ATRA 及复方黄黛片维持,以进一步减少复发? 在应用 ATRA 加复方黄黛片序贯治疗组中有 2 例复发患者应用 As₂O₃ 还能重新诱导缓解,这提示 As₄S₄ 与 As₂O₃ 可能有不完全一致的作用机制和途径,具体机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] 张之南主编. 血液病诊断与疗效标准 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 171 - 182.
 [2] Xin L, Wan-jun S, Zeng-jun L, et al. A survival study and prognostic factors analysis on acute promyelocytic leukemia at a single center [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6): 765 - 771.
 [3] Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience [J]. *Blood*, 2010, 115(9): 1690 - 1696.
 [4] Naqai S, Nannya Y, Hangaishi A, et al. The race and

dose of chemotherapy should be considered for optimizing maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(10): 1427 - 1429.

[5] Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance [J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4716 - 4725.
 [6] Dai CW, Zhang GS, Shen JK, et al. Use of all-trans retinoic acid in combination with arsenic trioxide for remission induction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia and for consolidation/maintenance in CR patients [J]. *Acta Haematol*, 2009, 121(1): 1 - 8.
 [7] 陈楠楠, 黄世林, 向阳. 复方黄黛片含药灭活兔血清对 NB4 细胞株的作用 [J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(1): 65 - 68.
 [8] 齐珺, 张梅, 贺鹏程, 等. 构建雄黄诱导维甲酸耐药急性早幼粒细胞白血病 NB4-R1 细胞凋亡的蛋白质双向电泳图谱 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(3): 391 - 396.
 [9] O'Connell PA, Madureira PA, Berman JN, et al. Regulation of S100A10 by the PML-RAR-α oncoprotein [J]. *Blood*, 2011, 117(15): 4095 - 4105.
 [10] Chou WC, Dang CV. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in therapy and molecular basis of response to arsenic therapies [J]. *Curr Opin Hematol*, 2005, 12(1): 1 - 6.
 (收稿: 2011 - 08 - 05 修回: 2012 - 07 - 14)

(上接 1472 页)

[2] Ma J, Dey M, Yang H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive compounds from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(8): 1172 - 1178.
 [3] Zhou J, Xiao C, Zhao L, et al. The effect of triptolide on CD₄⁺ and CD₈⁺ cells in Peyer's patch of SD rats with collagen induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(2): 198 - 203.
 [4] Lin N, Liu C, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(1): 136 - 146.
 [5] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315 - 324.
 [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115 - 119.
 [7] Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis

[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(5): 498 - 502.

[8] Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis [J]. *J Am Med Assoc*, 1949, 140(8): 659 - 662.
 [9] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(2): 328 - 346.
 [10] Fransen J, van Riel PL, Fransen J, et al. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(Suppl39): S93 - S99.
 [11] 李忠. 中医内病外治的研究进展及思路——全身性疾病药物外治的文献回顾、发展趋势及技术要点 [J]. *中医外治杂志*, 2003, 12(6): 3 - 5.
 [12] 邓亚利, 周莉玲. 微透析联用高效液相色谱法研究青藤碱雷公藤甲素巴布剂的裸鼠在体透皮吸收过程 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17): 118 - 121.
 [13] 翁婷, 陈华兵, 常雪灵, 等. 雷公藤提取物固体脂质纳米粒水分散体的制备及体外透皮吸收 [J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(2): 87 - 89.
 (收稿: 2011 - 08 - 03 修回: 2012 - 06 - 27)