

## 全反式维 A 酸配合小剂量化疗治疗急性早幼粒细胞白血病近期疗效分析

金阿荣

(内蒙古自治区人民医院血液科, 内蒙古 呼和浩特 010017)

**【摘要】** 目的 探讨全反式维 A 酸(ATRA)配合小剂量化疗治疗初发急性早幼粒细胞白血病(APL)的临床疗效。方法 回顾 2007 年 10 月至 2012 年 12 月我院收治的初治 APL 21 例,采用 ATRA 配合小剂量化疗的方法。结果 21 例中 18 例达到血液学完全缓解,占 85.7%,2 例早期死亡,1 例中途放弃治疗。结论 ATRA 配合小剂量化疗治疗初发 APL,减少毒副反应的发生,可缩短缓解时间并降低早期死亡率。

**【关键词】** 急性早幼粒细胞白血病;全反式维 A 酸;化疗

**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3201-02

急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓细胞白血病的一种特殊类型,治疗方法上不同于其他髓系白血病,目前已成为药物可治愈的恶性肿瘤之一,其中全反式维 A 酸(ATRA)的诱导分化治疗已成为初发 APL 患者的标准治疗,完全缓解率达到 80%以上<sup>[1]</sup>。但部分初发患者在 ATRA 诱导缓解治疗期间可出现出现维 A 酸综合征(RAS)、高白细胞综合征、高颅压综合征等严重并发症,外周血白细胞快速增加,引起白细胞滞留和小血管栓塞,导致呼吸衰竭及其他脏器功能障碍,加重弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC),出现致死性出血,如不及时控制,患者容易早期死亡。高白细胞是 APL 患者用 ATRA 治疗过程中发生的主要副反应之一,发生在诱导缓解早期,与 APL 细胞分化、尚未凋亡、重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)增多、骨髓中粒细胞生成及释放增多有关<sup>[2]</sup>。我院 2007 年 10 月至 2012 年 12 月收治初发 APL 21 例,均采用 ATRA 同时配合小剂量化疗治疗,

减少了上述并发症的发生,获得较好疗效,降低了早期死亡率。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 21 例,男性 12 例,女性 9 例;年龄 28~65 岁,平均 46 岁。初诊时有明显出血症状者 12 例,发热 10 例,浅表淋巴结肿大 2 例,肝大 2 例。经检测凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原定量、纤维蛋白降解产物、D-二聚体等出凝血指标,合并有 DIC 者 13 例。

1.2 诊断标准 所有病例均根据 FAB 分类确诊为 APL,2010 年起采用 MICM 分型,其中 12 例诊断为伴 t(15;17)(q22;q12)(PML/RARa)的 APL<sup>[3]</sup>。

1.3 治疗方法 ATRA 30~50 mg/d,分 2 次或 3 次口服,至完全缓解,按血液病诊断及疗效标准判定<sup>[3]</sup>。如初诊时白细胞大于 10×10<sup>9</sup>/L,口服 ATRA 同时加用小剂量化疗。米托蒽醌(MTZ)2 mg/d,或高三尖杉酯碱(HHT)2 mg/d,或羟基脲(Hu)2~3 g/d,使用时间根据白细胞数调整。初诊白细胞小于 10×10<sup>9</sup>/L,单用

通讯作者:金阿荣。E-mail:jxf-003@163.com

联合其他西药制剂能在改善糖尿病肾病患者肾功能及蛋白尿方面有较好的疗效<sup>[4-5]</sup>。在本研究中,我们比较了单用黄葵胶囊在降低患者蛋白尿方面的疗效,并以血管紧张素 II 受体拮抗剂厄贝沙坦作为对照。结果发现,黄葵胶囊在降低糖尿病患者蛋白尿方面效果明显,可达到与血管紧张素 II 受体拮抗剂相类似的疗效。

### 参考文献

[1] 傅静奕,田浩明,梁蕊忠,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制[J].中华内分泌代谢杂志,2000,16(1):47-48.

[2] 徐向进,张荔群,王庆彪,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J].中华内分泌代谢杂志,2001,17(5):316-319.  
[3] 梅小斌,崔若兰,高从容,等.槲皮素对糖尿病肾病大鼠的肾小球周期素激酶抑制剂 P27 水平的影响[J].第二军医大学学报,2002,11:1208-1210.  
[4] 单娟萍,胡作祥,谷胱甘肽联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床观察[J].河北医科大学学报,2008,29(5):725-726.  
[5] 黎晓辉,卢叶明,梁艳萍.黄葵胶囊联合氯沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J].临床医学工程,2009,16(3):3-4.

(收稿日期:2013-04-29)

ATRA, 治疗过程中白细胞逐渐升高大于  $20 \times 10^9/L$  时, 加用小剂量化疗, 用法同上。发生 RAS, ATRA 减量, 立即应用大剂量糖皮质激素, 甲强龙 80 mg/d 或地塞米松 10~20 mg/d 静点, 症状缓解后停用。并发 DIC 患者补充凝血因子基础上给给予小剂量肝素 1 250 U/次, 2 次/d 皮下注射。同时给予成分血、止血、保肝、止吐、水化、碱化尿液等, 并注意抗感染, 血小板维持在  $30 \times 10^9/L$  以上。

## 2 结果

21 例中 18 例达到血液学完全缓解, 占 85.7%, 2 例合并 DIC, 颅内出血死亡, 1 例放弃治疗。21 例患者均有不同程度食欲下降、恶心, 部分患者合并呕吐; 12 例口唇、皮肤干燥; 7 例轻度肝功能损害; 6 例头痛; 2 例骨关节酸痛。加用小剂量化疗, 患者均未出现严重的骨髓抑制。

## 3 讨论

随着 ATRA 及三氧化二砷在 APL 的成功应用, APL 患者的治愈率已达到 90% 以上<sup>[4]</sup>, 但其早期病死率仍然很高, 文献报道为 11%, 国内早期死亡的病因以 DIC 占首位, 约 74%<sup>[5]</sup>。我院用 ATRA 配合小剂量化疗治疗 APL 21 例, 18 例达完全缓解, 缓解时间在 26~38 d, 完全缓解率为 85.7%, 均未发生白细胞过多综合征, 仅 2 例发病初期为高白细胞综合征, DIC 继发颅内出血死亡。与文献报道的单用 ATRA 治疗完全缓解时间 ( $44.5 \pm 15.6$ ) d 为短, 而与其完全缓解率 (80%~86%) 相似<sup>[1]</sup>, 并可避免或减少严重并发症的发生。

以 ATRA 为代表的诱导分化治疗显著改善了 APL 患者的预后, 减少了细胞毒化疗导致细胞破坏而产生的毒副反应, 可使大部分患者达到完全缓解。但是 ATRA 治疗过程中可能出现危及生命的 RAS, 国外报道 RAS 发生率为 13%~26%<sup>[6]</sup>。有文献报道称 CD13 的阳性表达与 RAS 治疗后外周血白细胞的峰值相关, 并与 RAS 发生相关<sup>[7]</sup>。笔者认为在 APL 治疗

中 ATRA 配合小剂量化疗不仅起到诱导细胞分化的作用, 同时具有细胞毒作用, 控制白细胞的生长, 有效减少 RAS 的发生。

另外, APL 患者早幼粒细胞颗粒释放促凝物引起 DIC, 在疾病的初发期血液已呈明显高凝状态, 联合化疗使白血病细胞大量释放细胞中的促凝物质, 加重 DIC。这也是 APL 患者的早期死亡率明显高于其他类型白血病的原因之一<sup>[8]</sup>。

笔者对治疗前白细胞大于  $10 \times 10^9/L$ 、ATRA 治疗后 15 d 内白细胞大于  $20 \times 10^9/L$  的 APL 患者加用小剂量细胞毒药物, 避免联合化疗, 既达到杀伤过多的白血病细胞的作用, 又能避免因大量杀伤白血病细胞而诱发 DIC, 加重出血, 从而降低 APL 患者的早期死亡率。

## 参考文献

- [1] 孙关林, 黄永光, 常晓芬, 等. 全反式维甲酸治疗 544 例急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 1992, 12(2): 135-137.
- [2] Cmacho LH, Soignet SL, Chanel S, et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic Leukemia treated with arsenic trioxide [J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 2620-2625.
- [3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 200.
- [4] 刘元昉, 沈志祥, 陈晓, 等. 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗初发急性早幼粒细胞白血病的近期疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(1): 25-27.
- [5] 赵维莅. 急性早幼粒细胞白血病出血机制和诊治措施[J]. 临床血液学杂志, 1998, 11(2): 92-95.
- [6] De Botton S, Coiteux V, Chevret S, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(8): 1404-1412.
- [7] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome [J]. Blood, 2000, 95(1): 90-95.
- [8] 朱雄鹏, 张奕加, 刘德斌, 等. 小剂量肝素治疗急性早幼粒细胞白血病合并 DIC 的临床研究[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(3): 124-125.

(收稿日期: 2013-03-25)