

康艾注射液联合米托蒽醌及阿糖胞苷方案 治疗急性髓系白血病临床观察

刘春霞, 姚小健, 赵龙, 刘蓓, 成娟

兰州大学第一附属医院血液科, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的: 观察康艾注射液联合米托蒽醌及阿糖胞苷(MA)方案与单纯使用MA方案治疗急性髓系白血病的临床疗效。方法: 将纳入观察的82例急性髓系白血病患者随机分为联合组与对照组。对照组单纯使用MA化疗方案进行治疗, 联合组在对照组治疗方案的基础上加用康艾注射液治疗, 治疗2疗程后, 观察2组临床总体疗效, 观察比较2组白细胞最低值, 白细胞恢复正常时间, 骨髓抑制、消化道反应、感染、全因病死发生率等。结果: 2组临床疗效比较, 总有效率联合组80.95%, 对照组60.00%, 2组临床疗效比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组骨髓抑制期血象变化情况比较, 治疗后, 2组白细胞计数最低值及白细胞恢复正常时间分别比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。联合组优于对照组。2组消化道反应发生率、骨髓抑制发生率分别比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 2组感染发生率、全因病死率分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 康艾注射液联合MA方案可以有效地缓解急性白血病患者的临床症状, 且可以降低胃肠道反应及骨髓抑制的发生率。

[关键词] 急性髓系白血病; 康艾注射液; 米托蒽醌; 阿糖胞苷

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 01-0085-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.023

Clinical Observation of Kangai Injection Combined with Therapy of Mitoxantrone and Cytosine Arabinoside for Acute Myeloid Leukemia

LIU Chunxia, YAO Xiaojian, ZHAO Long, LIU Bei, CHENG Juan

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Kangai injection combined with the therapy of mitoxantrone and cytosine arabinoside(MA) as well as the pure MA therapy for acute myeloid leukemia. **Methods:** Divided 82 cases of patients who were included in observation with acute myeloid leukemia into the combination group and the control group randomly. The control group was simply given the MA therapy, while the combination group additionally received Kangai injection therapy. Observed the total clinical effect after 2 courses of treatment. Observed and compared the minimum leukocyte, the recovery time of leukocyte, myelosuppression, gastrointestinal reaction, infection, and the incidence of all-cause mortality in both groups. **Results:** The total effective rate was 80.95% in the combination group and 60.00% in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). Compared the hemograms in myelosuppression period of both groups. After treatment, respectively compared the minimum leukocyte and the recovery time of leukocyte between the two groups, differences being significant($P < 0.01$). The combination group was superior to the control group. Compared the incidence of gastrointestinal reaction and myelosuppression in both groups respectively, differences being significant($P < 0.01$). Compared the incidence of infection and all-cause mortality rate between the two groups, there being no significance in differences($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of Kangai injection combined with the therapy of mitoxantrone and cytosine arabinoside can effectively relieve the clinical symptoms of patients with acute myeloid leukemia, and reduce the incidence of gastrointestinal reaction and myelosuppression.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Kangai injection; Mitoxantrone; Cytosine

[收稿日期] 2017-05-15

[基金项目] 甘肃省中医药管理局课题(GZK-2014-27)

[作者简介] 刘春霞(1976-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 白血病的耐药研究及循证研究。

白血病是一种严重影响人类生命和健康的造血系统恶性肿瘤,急性髓系白血病(AML)是白血病中最常见的类型,其显著特征是白血病细胞过度增殖及凋亡受抑^[1]。目前,化疗仍是AML的主要治疗手段,MA方案(米托蒽醌及阿糖胞苷)较标准方案DA方案可改善AML患者的完全缓解率和有效率,且可以降低心脏毒性事件的发生率,同时,化疗方案的毒副作用仍然较大,部分患者难以顺利完成治疗,另外,化疗过程存在许多危险因素^[2-3],如骨髓抑制期,部分患者无法渡过这一危险期,中药注射剂联合化疗治疗AML疗效确切,且具有缓解骨髓抑制等不良事件的发生率^[4-6]。本研究采用随机对照试验(RCT)设计,评价康艾注射液联合MA方案对比单纯MA方案治疗急性髓系白血病的疗效。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合AML诊断标准^[7-8]:血或骨髓原始粒(或单核)细胞 $\geq 20\%$,即诊断为AML;年龄 ≥ 18 岁;无性别限制;所有患者均签署知情同意书。

1.2 排除标准 75岁以上;伴有严重内科疾患、重症感染、妊娠及其它恶性肿瘤的患者。

1.3 一般资料 观察病例为2013年1月—2015年1月本院收治的AML患者,共82例。采用SPSS21.0产生随机数字表,将随机号采用不透光信封密封保存并由负责单位专人管理。研究者按顺序号依次纳入受试者,分别进纳入联合组42例与对照组40例。联合组男26例,女16例;平均年龄 (48.1 ± 12.6) 岁;其中M₁型14例,M₂型12例,M₄型8例,M₅型8例。对照组男28例,女12例;平均年龄 (52.6 ± 9.7) 岁;其中M₁型12例,M₂型10例,M₄型10例,M₅型8例。2组性别、年龄和病理类型等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用MA方案。米托蒽醌(山西普德药业有限公司生产),每天8~10 mg/m²,静脉滴注,第1~3天;阿糖胞苷(阿特维斯制药有限公司生产),每天100 mg/m²,分2次,静脉滴注,第1~7天。治疗7天为1疗程,治疗1疗程不缓解可原方案重复1疗程。

2.2 联合组 在对照组化疗方案的基础上,于化疗前3天开始使用康艾注射液(长白山制药股份有限公司,医药准字Z20026868,主要成分:人参、苦参、

黄芪),每次50 mL,加入5%葡萄糖注射液或生理盐水250~500 mL,静脉滴注,每天1次,连用15天。

2组化疗间隙期及止呕药的使用相同,化疗开始至血象恢复为1疗程,治疗2疗程后观察疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①有效性指标:有效=完全缓解+部分缓解。②骨髓抑制期血常规白细胞及中性粒细胞最低值:白细胞降至 $1.5 \times 10^9/L$ 以下,中性粒细胞降至 $0.5 \times 10^9/L$ 后每天监测血常规;③骨髓抑制期白细胞恢复时间:血常规白细胞在 $1.5 \times 10^9/L$ 以下到血常规白细胞回升至 $1.5 \times 10^9/L$ 的时间;④安全性指标:骨髓抑制、消化道反应、感染发生率(包括口腔感染、上呼吸道感染、肛周组织感染)和全因病死率。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 完全缓解(CR):临床上症状与体征消失,血红蛋白100 g/L以上,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。部分缓解(PR):血红蛋白50~100 g/L,中性粒细胞绝对值 $1 \sim 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 。未缓解(NR):血红蛋白 < 50 g/L,中性粒细胞绝对值 $< 1 \times 10^9/L$,血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率联合组80.95%,对照组60.00%,2组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	死亡	总有效率(%)
联合组	42	25(59.52)	9(21.43)	8(19.05)	0	80.95 ^①
对照组	40	17(42.50)	7(17.50)	14(35.00)	2(5.00)	60.00

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组骨髓抑制期血象变化情况比较 见表2。治疗后,2组白细胞计数最低值及白细胞恢复正常时间分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。联合组优于对照组。

4.4 2组安全性指标比较 见表3。2组消化道反应发生率、骨髓抑制发生率分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);2组感染发生率、全因病死率分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组骨髓抑制期血象变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	白细胞计数最低值($\times 10^9/L$)	白细胞恢复正常时间(d)
联合组	42	0.69 \pm 0.08 ^①	4.82 \pm 1.18 ^①
对照组	40	0.39 \pm 0.06	7.26 \pm 1.27

与对照组比较, ① $P < 0.01$

表3 2组安全性指标比较 例(%)

组别	n	消化道反应	感染	骨髓抑制	全因病死
联合组	42	10(23.81) ^①	17(40.48)	9(21.43) ^①	0
对照组	40	19(47.50)	21(52.50)	18(45.00)	2(5.00)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

急性白血病是一种恶性程度较高的造血系统肿瘤, 目前, 急性白血病的治疗水平已提高, 尤其体现在干细胞移植、分子靶向治疗等方面, 但这些新技术的开展并不能完全取代化疗的地位^[9]。同时, 仍有大量急性白血病患者通过化疗并不能缓解症状, 且化疗药物副作用较多。化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 也对免疫系统及各重要器官造成严重损伤。而扶正祛邪、补气养血、健脾和胃、补益肝肾为中医临床治疗肿瘤的基本原则, 为减轻化疗过程中的毒副作用, 尝试使用化疗与中药合用, 可减少化疗药物的毒副作用, 使患者更能耐受化疗, 有疗效协同增效的功效。

康艾注射液是从人参、黄芪、苦参等中草药中经现代工艺提取而成的中药制剂, 人参具有补气固脱、健脾益肺、宁心益智、养血生津的功效; 黄芪可增强机体免疫功能、保肝、利尿和较广泛的抗菌作用; 而苦参具有抗乙肝病毒、保肝降酶、升高白细胞、抗肿瘤作用。三者结合, 充分发挥保肝、升高白细胞、提高免疫力及抗肿瘤作用。既往研究发现, 康艾注射液有以下4类药理作用: ①切断肿瘤细胞DNA分子链, 抑制肿瘤细胞增殖; ②直接杀死肿瘤细胞, 缩小肿瘤体积; ③提高人体对肿瘤细胞侵蚀的抵抗力; ④止痛、止吐、止泻。将康艾注射液应用于辅助化疗可有助于降低恶性肿瘤化疗的不良反应发生率^[10-11]。

本研究观察康艾注射液联合MA方案治疗的联合组与单纯MA方案治疗的对照组的疗效。联合组尽管在感染发生率及全因病死率方面效果与对照组相当, 但在提高患者临床总有效率, 缩短白细胞计数恢复正常时间, 降低患者化疗后骨髓抑制反应发生率, 胃肠道反应发生率方面, 均优于对照组。这可能与康艾注

射液的主要成分黄芪皂苷及人参皂苷可以保护和改善骨髓造血微环境, 通过改善骨髓基质细胞与造血干细胞的接触, 并促进粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等内源性细胞因子的分泌, 从而促进干细胞的增殖有关。

综上, 康艾注射液联合MA方案可以有效地缓解急性白血病患者临床症状, 且可以降低胃肠道反应和骨髓抑制的发生率, 然而, 本研究仅关注了AML的近期疗效, 对其远期疗效尚待进一步的探讨。

【参考文献】

- [1] 李章志. 苦参碱注射液联合化疗在急性髓细胞白血病中临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [2] Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(34): 5442-5447.
- [3] Styczynski J, Wysocki M, Debski R, et al. Ex vivo drug resistance profile in childhood acute myelogenous leukemia: nodrug is more effective in comparison to acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(9): 1843-1848.
- [4] 陈世明, 汪玉芳. 参麦联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(16): 3800-3801.
- [5] 王凤清, 刘艳春. 艾迪注射液联合CAG方案治疗老年急性髓细胞白血病40例疗效观察[J]. 西部中医药, 2012, 25(12): 85-87.
- [6] 张暖, 冯英梅, 李华, 等. 复方苦参注射液联合CAG方案治疗老年白血病疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(22): 2878-2880.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-132.
- [8] 王珺, 陈信义, 董青, 等. 难治性急性白血病中西医诊疗研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(8): 979-984.
- [9] 张宇明, 熊丹, 李庆华, 等. 康艾注射液协同化疗治疗急性白血病[J]. 中华全科医学, 2009, 7(7): 693-694.
- [10] 王海坤, 吴娜, 贾淑云, 等. 康艾注射液辅助放疗治疗恶性肿瘤疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1672-1675.
- [11] 刘潇, 吴斌, 徐珽. 康艾注射液辅助治疗乳腺癌的疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2013, 24(32): 3047-3049.

(责任编辑: 刘淑婷)