

临床研究

地黄杜仲汤联合羟基脲对老年慢性粒细胞白血病患者
的临床疗效及对预后的影响

曹 岩 王 勃 陈 妹

(沈阳军区总医院浑南门诊部, 沈阳, 110015)

摘要 目的:探讨地黄杜仲汤联合羟基脲对老年慢性粒细胞白血病患者临床疗效以及对预后产生的影响。方法:选取 2012 年 3 月至 2015 年 7 月在沈阳军区总医院接受治疗的老年慢性粒细胞白血病患者 70 例作为本次研究对象,采用随机数表法将他们分为治疗组和对照组各 35 例,对照组患者给予地黄杜仲汤治疗,治疗组患者给予地黄杜仲汤联合羟基脲治疗,比较 2 组患者治疗后的临床疗效、生存率以及不良反应发生情况。结果:治疗后,治疗组患者的总缓解率为 94.28% 高于对照组 68.57%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者治疗后的 ≥ 6 年生存率为 80.00%,对照组为 34.28%,治疗组高于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者治疗后出现恶心呕吐、白细胞低、肾功能异常以及肝功能异常等不良反应的发生率明显低于对照组患者,2 组患者进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:地黄杜仲汤联合羟基脲治疗老年慢性粒细胞白血病临床效果显著,降低不良反应,延长患者的生存期。

关键词 地黄杜仲汤;羟基脲;慢性粒细胞白血病

Clinical Efficacy of Rehmannia and Eucommia Bark Decoction Combined with Hydroxyurea on Elderly Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Its Prognosis

Cao Yan, Wang Bo, Chen Mei

(Shenyang Military Region General Hospital, Hunnan Clinic Department, Shenyang, Liaoning 110015, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of Rehmannia and Eucommia Bark Decoction combined hydroxyurea on elderly patients with chronic myeloid leukemia and the prognosis. **Methods:** A total of 70 cases of elderly patients with chronic myeloid leukemia from March 2012 to July 2015 in our hospital, using a random number table method, were divided into two groups, 35 cases in the control group (given Rehmannia and Eucommia Bark Decoction), and 35 cases in the observation group (given Rehmannia and Eucommia Bark Decoction combined hydroxyurea therapy). The clinical efficacy, survival and adverse events of the two groups were observed after treatment. **Results:** After treatment, the overall response rate of the observation group was 94.28%, higher than the control group's 68.57%, the difference was significant ($P < 0.05$); the observation group patients' survival rate after six-year was 80.00%, higher than the control group's 34.28%, the difference was significant ($P < 0.05$); the adverse events in observation group including nausea and vomiting after treatment, low white blood cells, the incidence of renal dysfunction and liver dysfunction were significantly lower than patients in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Rehmannia and Eucommia Bark Decoction combined with hydroxyurea treatment has significant clinical effect in elderly patients with chronic myeloid leukemia by reducing side effects and prolonging the survival of patients.

Key Words Rehmannia and Eucommia Bark Decoction; Hydroxyurea; Chronic myeloid leukemia

中图分类号: R273 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.011

临床医学研究表明,造血系统常见的一种恶性肿瘤疾病为慢性粒细胞白血病,同时也是一种造血干细胞克隆增生性疾病,主要临床症状表现为:以骨髓粒系增长、外周白细胞增多以及脾脏肿大^[1]。慢性粒细胞白血病病情复杂,临床治疗中难度比较大,预后欠佳。慢性粒细胞白血病会产生大量的不成熟白

细胞,这些白细胞在人体骨髓内聚集,抑制机体骨髓正常的造血功能,并且会通过血液扩散到全身,导致患者出现贫血、易出血以及器官受到浸润等^[2]。据临床资料调查显示,该疾病多发生于 60 岁以上的老年人群中,初期症状主要表现为:乏力、低热以及体重减轻等不明显症状,在治疗过程中难以确诊,且由

于症状表现不明显,容易被患者忽略,随着病情的发展,出现脾脏肿大等典型症状^[3]。经过多年的临床研究探讨,发现中西和西医结合治疗白血病取得了比较满意的临床效果^[4]。本次我院采用自制的地黄杜仲汤联合羟基脲治疗慢性粒细胞白血病,取得比较满意的效果。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2015 年 7 月在我院接受治疗的老年慢性粒细胞白血病患者 70 例作为本次研究对象,随机分为治疗组 and 对照组各 35 例,治疗组患者中男 20 例,女 15 例,年龄 61~78 岁,平均年龄(69.27±2.87)岁,对照组患者中男 19 例,女 16 例,年龄 62~80 岁,平均年龄(69.78±2.90)岁;2 组患者均有不同程度的出现脾脏肿大现象。整个研究过程取得我院伦理委员会的批准同意,并且经所有入选患者签署知晓同意书,2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1)本次入选的患者中全部符合慢性粒细胞白血病相关标准;2)经过确诊为血常规、染色体检测为阳性的患者。

1.3 排除标准 1)患有其他疾病或者是并发症患者;2)在接受本次治疗前接受过其他相关治疗,并且对本次研究产生影响;3)患有严重心、肝、肾疾病患者;4)出现特殊生理变化,难以接受治疗的患者;5)不能积极配合治疗的患者;6)有精神障碍的患者^[5]。

1.4 治疗方法 1)对照组:给予对照组患者采用我院自制的地黄杜仲汤治疗。主要药物为:白花蛇舌草 15 g、怀山药 15 g、杜仲 25 g、熟地黄 15 g、西洋参 15 g、茯苓 16 g、枸杞子 16 g、半枝莲 18 g、女贞子 18 g、蒲公英 18 g、当归 12 g、青黛 12 g、甘草 11 g、开水煎服,早晚口服 1 次,1 剂/d,治疗期间嘱咐患者注意忌烟酒以及辛辣食物。2)治疗组:给予治疗组患者地黄杜仲汤联合羟基脲治疗。地黄杜仲汤的服用方法同对照组患者一致,同时给予羟基脲(齐鲁制药股份有限公司生产;批号 H37021289;规格:0.5 g)治疗,口服羟基脲 1~3 次/d,1~3 g/次、具体用量根据患者的白细胞数量而定。同时治疗期间定期对 2 组患者的外周血象进行检查,随时监测患者的血象变化。

1.5 观察指标 观察比较 2 组患者治疗后的临床效果以及 2 组患者出现恶心呕吐、白细胞低、肾功能异常以及肝功能异常情况和治疗后生存率情况比较。

1.6 疗效判定标准 依据全国指定的《慢性粒细胞白血病疗效标准》对本次治疗进行评价^[6]。完全缓解:患者无贫血、出血、感染以及白血病细胞浸润等临床症状,且未出现幼稚粒细胞;部分缓解:与治疗前比较患者的白细胞数量有所下降,但是仍然存在幼稚粒细胞,以及脾脏肿大等症状;无效:与治疗前比较,患者的白细胞数量、血小板计数以及临床症状均未得到有效改善,并且患者的病情有加重的趋势。

1.7 统计学方法 本次我院研究取得的数据全部采用 Excel 录入计算机系统,然后选择 SPSS 18.0 进行数据统计,计量资料的比较采用($\bar{x} \pm s$)表示,组与组之间的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 $[n(\%)]$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效情况比较 由表中数据可知,治疗组患者治疗后的总缓解率为 94.28%,对照组患者治疗后的总缓解率为 68.57%,治疗组高于对照组,2 组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效情况比较 $[n(\%)]$

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	总缓解率
治疗组	35	29(82.85)	4(11.42)	2(5.71)	33(94.28)
对照组	35	8(22.85)	16(45.71)	11(31.42)	24(68.57)
χ^2		25.2826	10.0800	7.6518	7.6518
P		0.0000	0.0015	0.0057	0.0057

2.2 2 组患者治疗后 6 年生存率情况比较 由表中数据可知,治疗组患者治疗后的 ≥ 6 年生存率为 80.00%,对照组为 34.28%,治疗组高于对照组,2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗后 6 年生存率情况比较 $[n(\%)]$

组别	例数	≥ 6 年	< 6 年	缓解生存率
治疗组	35	28	7	80.00%
对照组	35	12	23	34.28%
χ^2		14.9333	14.9333	
P		0.0001	0.00001	

表 3 2 组患者治疗后不良反应发生率情况比较 $[n(\%)]$

组别	例数	恶心呕吐	白细胞降低	肾功能异常	肝功能异常
治疗组	35	2(5.71)	5(14.28)	1(2.85)	3(8.57)
对照组	35	13(37.14)	17(48.57)	10(28.57)	11(31.42)
χ^2		10.2667	9.5455	8.7365	5.7143
P		0.0014	0.0020	0.0031	0.0168

2.3 2 组患者治疗后不良反应发生率情况比较 由表中数据可知,治疗组患者治疗后出现恶心呕吐、白细胞低、肾功能异常以及肝功能异常等不良

反应的发生率明显低于对照组患者,2 组患者进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

临床医学研究表明,慢性粒细胞白血病是一种影响患者血液以及骨髓的恶性肿瘤疾病,在临床治疗中比较少见^[7]。据临床资料统计,慢性粒细胞白血病的发病率大约占全国癌症的 3% 左右,该疾病的病因在临床治疗中尚不明确,患者患病后平均生存期大约只有 3 年^[8]。羟基脲是临床上用来治疗慢性粒细胞白血病的主要药物,该药物是一种具有抗代谢性的药物,具有起效快,作用时间短,产生的不良反应比较轻等优点。但是有些患者在服用羟基脲后,可能会出现皮肤丘疹、骨髓细胞巨幼变、月经量增多以及大红细胞增多等不良反应^[9]。在临床运用中,外周血白细胞波动大,维持的剂量难以把握,导致患者的病情不能得到及时有效的控制,不能阻止或者是逆转病情的进展方向,对处于加速期或者是急变期的患者无效。

慢性粒细胞白血病患者的临床症状主要表现为:头晕、面色苍白、体重减轻或者是心悸等各种气血两虚的症状^[10]。由此可见慢性粒细胞白血病属于中医学中的“症积”以及“血证”范畴,一般认为是因虚致病或者是因病致虚。邪实有热毒、病毒、湿热或者是温热等,这些病症都将会给患者带来极大的不利影响^[11]。中医学认为该疾病的发生是由于先天禀赋不足或者是由于后天营养不足引起的脏腑亏虚,引起机体内脏腑气血功能紊乱,脏腑功能失调,导致毒邪内生。中老年慢性粒细胞白血病患者的临床症状除以特点外,还常伴有膝盖酸软以及腿脚无力等肾虚症状。所以我们认为治疗该疾病的首要是祛邪,邪毒去除后才能逐渐恢复,若不能有效的祛除邪毒,将会导致邪毒化热入营血,损伤患者的正气,最终将会导致患者的精血亏竭而出现死亡^[12-13]。近些年来,根据多年的基础以及临床研究,中医药和中西医结合治疗在治疗白血病方面取得了比较显著的效果,不仅仅可以减轻化疗的不良反应,同时也具有延长和阻止白细胞病的复发,效果良好。本次我院在中医治疗的基础之上,辅以我院自制的地黄杜仲汤治疗,熟地黄、枸杞子、五味子、杜仲都具有补肾益肾的功能,青黛、蒲公英等具有祛邪解毒的作用,当归具有活血、养血的作用,能够增强患者机体的免疫能力,同时也具有保护患者脏器缺损、抗肿瘤等作用。甘草具有调和诸药的作用,将上述药物配齐共同作用,具有生髓、补肾、生精的功能,以便于达到对

症治疗的效果^[14-15]。且本次我院所用的中药药效都比较温和,不会对患者的机体产生损害。有研究报道称,利用地黄杜仲汤治疗该疾病,可以加速白细胞下降的速度,同时可有效提高脾脏肿大缩小的程度,并且对巨核系统细胞的增殖具有明显的抑制作用,明显的延长了患者的生活质量和生存期限,具有较好的远期疗效,降低不良反应的发生,与本次我院的研究结果一致。地黄杜仲汤不仅仅可以扶助正气,同时也具有调整脏腑的功能,提高机体免疫能力,减轻化疗药物对患者机体的损伤,具有增强和巩固疗效的作用^[16-18]。采用中西医结合治疗的临床效果显著高于单纯采用中医治疗的患者,同时也能够有效的促进患者造血功能的恢复,增强机体免疫能力减少感染机会,同时也能有效改善患者的生活质量^[19-20]。由此可见,采用地黄杜仲汤联合羟基脲治疗,遵循了中医的辨证实施理论,同时也针对羟基脲产生的不良反应具有调节作用,未出明显的不良反应。对慢性粒细胞白血病具有很好的治疗效果,从 2 组患者治疗后的远期疗效看,采用地黄杜仲汤联合羟基脲治疗的患者生存率明显的优于单纯采用地黄杜仲汤治疗的患者,效果显著。

综上所述,地黄杜仲汤联合羟基脲治疗老年慢性粒细胞白血病临床效果显著,降低不良反应,延长患者的生存期,远期疗效显著,值得在临床治疗中推广使用。

参考文献

- [1] 陈敏静,叶瑞兴,邱秀梅. 慢性粒细胞白血病患者血清 LDH 和 a-HBDH 的变化及意义[J]. 实用医学杂志,2013,29(5):842-843.
- [2] 石溶,万腊根. 慢性粒细胞白血病 bcr/abl 融合基因 T3151 点突变的检测及靶向治疗[J]. 重庆医学,2013,42(30):3700-3701,3702.
- [3] 王芳妹,杨子剑,韩梅,等. 阿司匹林对人慢性粒细胞白血病细胞株 K562 的生长抑制作用[J]. 湖南师范大学自然科学学报,2013,36(5):75-80.
- [4] 朱晓明,程辉,游泳. 甲磺酸伊马替尼治疗 43 例慢性粒细胞白血病进展期患者的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志,2013,19(2):95-96,118.
- [5] 胡敏,袁凯锋,李晓明,等. 伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(6):511-513.
- [6] Andrews MC,Turner N,Boyd J,et al. Cellular Mechanisms Underlying Complete Hematological Response of Chronic Myeloid Leukemia to BRAF and MEK1/2 Inhibition in a Patient with Concomitant Metastatic Melanoma[J]. Clin Cancer Res,2015,21(23):5222-5234.
- [7] 李萍,颜金花,陈建兰. 神剂联合伊马替尼治疗绝经后慢性粒细胞白血病患者疗效及影响因素[J]. 中国老年学杂志,2014,34(17):4972-4973.

- [8] Wenn K, Tomala L, Wilop S, et al. Telomere length at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) identifies a subgroup with favourable prognostic parameters and molecular response according to the ELN criteria after 12 months of treatment with nilotinib[J]. *Leukemia*, 2015, 29(12): 2402-2404.
- [9] 李杰, 杨帆, 封建凯, 等. 节律基因 *per2* 在慢性粒细胞白血病中的表达及与 *bcr/abl* 的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(9): 1481-1483.
- [10] 谢杏仪, 黎毓光, 韩泽平, 等. Hsa-miR-203 联合伊马替尼对慢性粒细胞白血病 K562 细胞的作用[J]. *安徽医药*, 2013, 17(10): 1764-1766.
- [11] 李菲, 张晓洁, 张荣艳, 等. 伊马替尼一线治疗慢性粒细胞白血病慢性期患者-单中心十年回顾性分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 432-437.
- [12] 平娟, 赵娜, 申智慧, 等. 人慢性粒细胞白血病融合蛋白 BCR-ABL 适配子筛选及结构分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(1): 82-85.
- [13] Xu L, Lu Y, Lai J, et al. Characteristics of the TCR V β repertoire in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients with ABL mutations[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(12): 1276-1281.
- [14] 邓虎重, 王晓荣, 李彦涛, 等. 慢性粒细胞白血病转 AML-M6 一例报告[J]. *检验医学*, 2015, 30(6): 660-662.
- [15] 李行, 李晓云, 李强, 等. WT1 基因在慢性粒细胞白血病中表达的相关性研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2014, 48(3): 227-229.
- [16] 平娟, 赵娜, 王保全, 等. 人慢性粒细胞白血病 *bcr-abl* 基因反义寡核苷酸对 K562 细胞株的凋亡诱导作用研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(3): 167-172.
- [17] 张小燕, 张娟, 史晋叔, 等. 靶向干扰慢性粒细胞白血病干细胞信号通路的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(3): 417-420.
- [18] 曹旭东, 孙续国, 宋敬敬, 等. 微流控芯片单细胞分析慢性粒细胞白血病患者粒细胞表达髓过氧化物酶[J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(2): 157-158.
- [19] 平娟, 赵娜, 申智慧, 等. 人慢性粒细胞白血病融合蛋白 BCR-ABL 适配子筛选及结构分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(1): 82-85.
- [20] 刘珂, 阮林海. 间充质干细胞对老年慢性粒细胞白血病患者免疫调节功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(5): 1063-1065.
- (2016-08-15 收稿 责任编辑: 王明)

2017 年肝胆病学术年会暨第二十六次全国中西医结合肝病学术会议、第十八次全国中医肝胆病学术会议、世界中医药学会联合会第七届肝病学术会议征文通知(第一轮)

由中国中西医结合学会肝病专业委员会、中华中医药学会肝胆病分会、世界中医药学会联合会肝病专业委员会联合举办的 2017 年肝胆病学术年会拟于 2017 年 6 月 1-3 日在福建省福州市召开。会议将以常见慢性肝胆疾病(慢性病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、脂肪性肝病、酒精性肝病)的中西医结合防治研究进展和临床经验总结为重点展开交流与讨论,并将邀请国内知名专家做特邀报告。参会代表将获国家级继续教育学分。

征文要求:

(1)提交 500-1000 字中英文摘要。摘要须按照“目的、方法、结果、结论”格式撰写,用于会刊印刷(注意结果中提供重要的数据资料)。另提交中文论文全文(用于评审优秀论文)。写明作者姓名,单位名称、电子邮箱、地址及邮编。通过电子邮件发送至 zgzyxjghgbx@126.com。本次征文不接受纸质文稿。

(2)投稿论文文本格式如下:中文标题用黑体、

小四号字体,作者姓名及单位用楷体小五,正文宋体五号,1.5 倍行距,英文及数字用 Times New Roman 字体。

(3)已在学术刊物公开发表过的论文,不再受理。

(4)征文截稿日期:2017 年 3 月 31 日。

大会组织:

大会主席:叶永安,刘平,李秀惠(按姓氏笔划排序)

会议筹备组联系人:甘大楠 13811370013、张华 13524968650

胡建华:18600504924。

欢迎肝病防治领域的广大临床和科研工作者踊跃投稿!

中国中西医结合学会肝病专业委员会
中华中医药学会肝胆病分会
世界中联肝病专业委员会
2017 年 01 月 06 日