

围诱导化疗期联合康莱特注射液对老年急性髓系白血病消化道不良反应及生命质量的影响

吕鹏 赵欢 李蕊白 潘一鸣 韩丽珍 张雅月 侯丽

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:评价老年急性髓系白血病(AML)(非M3)围诱导化疗期联合应用康莱特注射液对消化道不良反应及生命质量的影响。方法:选取2009年1月至2016年1月东直门医院老年AML住院患者140例,根据住院期间有无联合应用康莱特注射液分为联合观察组及单纯观察组。共检索出符合纳排标准的老年AML(非M3)患者55例。单纯观察组23例,其中初诊初治8例,复发难治15例;联合观察组32例,其中初诊初治10例,复发难治22例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果:2组病例I、II度口腔反应及口腔不良反应发生率分别为21.7%、17.4%、39.1%(单纯观察组),0%、3.1%、3.1%(联合观察组),单纯观察组I、II度口腔反应及口腔不良反应发生率均明显高于联合观察组($P = 0.001 < 0.01$);在胃肠道反应方面,单纯观察组发生II、III度反应及不良反应发生率分别为30.5%、13%、43.5%,高于联合观察组的12.5%、9.4%、34.4%,在减少胃肠道反应方面表现出一定优势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);1个疗程后KPS评分在改善、稳定及有效率分别为12.5%、75%、87.5%(联合观察组)、0%、65.2%、65.2%(单纯观察组),联合观察组优于单纯观察组($P < 0.05$)。结论:老年AML(非M3)患者围诱导化疗期联合应用康莱特注射液能降低患者口腔毒性反应分度及发生率,具有降低胃肠道不良反应趋势,主要体现在复发难治患者;改善患者1个诱导疗程后的生命质量。

关键词 老年人;急性髓系白血病;康莱特注射液;生命质量;不良反应;化疗;消化道;回顾性临床研究

Effects of Kanglaite Injection in Period of Peri-induction Chemotherapy on Gastrointestinal Reactions and Life Quality of the Aged with Acute Myeloid Leukemia (M3 excluded)

Lyu Peng, Zhao Huan, Li Ruibai, Pan Yiming, Han Lizhen, Zhang Yayue, Hou Li

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To evaluate gastrointestinal reactions and changes of life quality in the aged patients with acute myeloid leukemia (AML) (M3 excluded) undergoing induction chemotherapy combined with Kanglaite Injection. **Methods:** A retrospective clinical study was performed. A total of 140 aged patients with AML admitted to Dongzhimen Hospital from January 2009 to January 2016 were screened and divided into two groups; those who received Kanglaite Injections were categorized into the combined treatment group, while those who did not were placed in the simple treatment group. **Results:** A total of 55 aged patients with AML (M3 excluded) were eligible for inclusion according to clinical study criteria, among which 23 were placed in the simple treatment group, and 32 were placed in the Kanglaite Injection (combined treatment) group. In the combined treatment group, 10 were diagnosed as AML for the first time, while 22 were relapsed cases; in the simple treatment group, 8 were diagnosed as AML for the first time, while 15 were relapsed cases. The differences in distribution were not statistically significant ($P > 0.05$). Occurrence of grade I oral reaction, grade II oral reaction, and oral adverse reaction was 21.7%, 17.4%, and 39.1% respectively in the simple treatment group, which was significantly higher than 0%, 3.1%, and 3.1% in the combined treatment group ($P = 0.001 < 0.01$). In regards to gastrointestinal reactions, occurrence of grade II reaction, grade III reaction, and adverse reaction was 30.5%, 13.0%, and 43.5% respectively in the simple treatment group, which was higher than 12.5%, 9.4%, and 34.4% in the combined treatment group, but the results were not statistically significant ($P > 0.05$). After one course of induction chemotherapy combined with Kanglaite Injection for elderly AML (M3 excluded) patients, the KPS scores of improving, stabilizing and effective rates were 12.5%, 75.0% and 87.5% respectively in the simple treatment group, and were 0%, 65.2% and 65.2% respectively in the combined treatment group. Induction chemotherapy combined with Kanglaite Injection was significantly effective in improving quality of life ($P < 0.05$). **Conclusion:** The results of this study indicate that induction chemotherapy combined with Kanglaite Injection has

基金项目:北京市科学技术委员会 G20 工程支撑保障“十病十药”项目(Z151100003815027);北京中医药大学 2016 年度基本科研业务在读研究生项目(2016-JYB-XS153);北京中医药大学 2016 年度中青年医师项目(2016-JYB-JSMS022)

作者简介:吕鹏(1990.12—),男,博士研究生在读,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及血液病,E-mail:lypeng514@126.com

通信作者:侯丽(1969.12—),女,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及血液病,E-mail:houlili203@126.com;张雅月(1982.06—),女,医学博士,主治医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及血液病,E-mail:lypeng514@126.com

the following effects for elderly AML (M3 excluded) patients: improving oral toxic reactions and degrees, reducing gastrointestinal reactions, especially for relapsed patients, and improving life quality after 1 course of induced chemotherapy.

Key Words Elderly patients; Acute myeloid leukemia; Kanglaite Injection; Life quality; Toxic reaction; Chemotherapy; Digestive tract; Retrospective clinical study

中图分类号: R289.5; R733.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.035

急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 是造血系统常见的恶性肿瘤, 以克隆性增殖异常分化的恶性细胞浸润骨髓、血液及其他组织为特点^[1], 中位发病年龄为 67 岁, 60 岁以上的老年 AML 是 AML 的主体, 54% 的 AML 患者年龄 > 65 岁^[2]。老年 AML 临床上常合并较多的基础疾病, 脏器储备功能降低, 对治疗相关毒性耐受较差, 早期病死率较高^[3], 目前主要采用化疗、去甲基化治疗及最佳支持治疗等治疗方案, 治疗反应差。如何减轻化疗相关不良反应、提高患者用药依从性及降低治疗相关病死率是顺利完成 AML 诱导治疗的关键。本研究通过回顾分析 2009 年 1 月至 2016 年 1 月东直门医院 55 例住院患者病历资料, 评价围诱导化疗期联合应用康莱特注射液对老年 AML (非 M3) 患者消化道不良反应及生命质量的影响, 以期为临床合理用药积累一定数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2016 年 1 月东直门医院住院患者病例, 根据住院期间有无联合应用康莱特注射液分为联合观察组及单纯观察组。检索出 140 例老年急性白血病患者病例, 最终筛选出符合临床研究方案中纳排标准的老年 AML (非 M3) 患者 55 例。其中, 单纯化疗观察组 23 例, 化疗联合康莱特注射液组 (联合观察组) 32 例。单纯观察组中男 11 例, 女 12 例; 联合观察组中男 23 例, 女 9 例; 中位年龄分别为 67 岁 (单纯观察组)、68 岁 (联合观察组), 2 组性别及年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。单纯观察组与联合观察组均以 M2 型为主, 其次是 M4、M5 型; 联合观察组初诊初治 10 例, 复发难治 22 例, 复发难治占比 68.7%; 单纯观察组初诊初治 8 例, 复发难治 15 例, 复发难治占比 65.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组病例治疗前在骨髓原始细胞、外周血象及感染情况、心肝肾功能及消化道基础疾病方面, KPS 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具有可比性。本研究经医学伦理委员会批准 (伦理审批号: DZMEC-KY-2016-118)。

1.2 诊断标准 诊断标准参照《血液病诊断及疗效

标准》第 3 版^[4]。复发/难治性 AML 诊断标准参照 2011 年中华医学会血液分会公布的《AML (复发/难治性) 中国诊疗指南》: CR 后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞大于 5% (排除其他原因如巩固化疗后骨髓重建等) 或出现髓外白血病细胞浸润; 已获得细胞遗传学或分子学 CR 的患者在出现 CR 前的特征性异常。难治性 AML: 经标准方案诱导化疗 2 个疗程后仍未获得 CR; 第 1 次 CR 后 6 个月内复发 (早期复发) 者; 第 1 次 CR 后 6 个月后复发 (晚期复发), 经原方案再诱导化疗失败者; 出现 2 次或 2 次以上复发者; 髓外白血病持续存在。

1.3 纳入标准 2009 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 1 日期间住院患者; 年龄 ≥ 60 岁; 明确诊断为急性髓系白血病 (非 M3) 患者; 初诊初治或复发难治; 住院期间接受诱导化疗; 接受诱导化疗并联合应用康莱特注射液病例, 康莱特注射液连续使用需 ≥ 7 d。

1.4 排除标准 不符合以上纳入标准; 合并严重心、肺、脑、肝、肾等严重疾患及精神病患者。

1.5 脱落与剔除标准 无法判定疗效或资料不全患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 化疗方案 在回顾性研究病例中, 各病例化疗方案不尽一致, 主要分为 3 大类: 1) 蒽环类药物、高三酯酯碱、米托蒽醌、依托泊苷联合阿糖胞苷的两药方案; 2) 预激方案; 3) 单药化疗。两药方案中, 以蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案为主; 预激方案中包括 CAG、地西他滨 + CAG、CHAG、FLAG, 其中以 CAG 为主; 单药化疗包括阿糖胞苷、地西他滨、依托泊苷等。总体上, 单纯观察组与联合观察组诱导化疗方案均以两药方案为主, 其次是预激方案, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在初诊初治病例中, 诱导化疗方案均以两药方案为主, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在复发难治病例中, 诱导化疗方案均以预激方案为主, 其次是两药方案, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.6.2 康莱特注射液使用 联合观察组康莱特注射液使用方法: 200 mL, 1 次/d, 静脉滴注, 连续应用 ≥ 7 d。

表 1 2 组消化道不良反应分级比较[例(%)]

组别	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	Z 值	P 值
口腔反应							
单纯观察组(n=23)	14(60.9)	5(21.7)	4(17.4)	0(0.0)	0(0.0)	-3.303	0.001
联合观察组(n=32)	31(96.9)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)		
胃肠道反应							
单纯观察组(n=23)	13(56.5)	0(0.0)	7(30.5)	3(13)	0(0.0)	-0.963	0.336
联合观察组(n=32)	21(65.6)	4(12.5)	4(12.5)	3(9.4)	0(0.0)		

1.6.3 支持治疗 2 组病例住院期间均采取了规范的支持治疗方案。

1.7 观察指标 消化道(口腔、胃肠道)毒性反应及分级;生命质量评分(KPS 评分)。

1.8 疗效判定标准 消化道毒性反应按照(美国)国立癌症研究院(NCI)均制定了抗癌药物急性及亚急性毒性分级标准进行评价。

生命质量采用卡诺夫斯基评分标准(KPS 评分)。评价 KPS 疗效根据世界卫生组织(WHO)标准,以 KPS 评分无变化判定疗效级别为稳定,以 KPS 评分增加 10 分判定疗效级别为改善,以 KPS 评分减少 10 分判定疗效级别为降低。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。双向无序行乘列表用 χ^2 检验,等级资料的单向有序行乘列表用等级资料非参数检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组消化道反应比较 本研究中,1 个疗程后, I、II 度口腔反应及口腔不良反应发生率分别为 21.7%、17.4%、39.1%(单纯观察组),0%、3.1%、3.1%(联合观察组),单纯观察组 I、II 度口腔反应及口腔不良反应发生率均明显高于联合观察组,差异有统计学意义($P = 0.001 < 0.05$)。单纯观察组发生 II、III 度胃肠道不良反应及不良反应发生率分别为 30.5%、13%、43.5%,高于联合观察组的 12.5%、9.4%、34.4%,具有降低胃肠道毒性反应作用趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、表 2。

表 2 2 组消化道不良反应比较[例(%)]

组别	有	无	χ^2 值	P 值
口腔反应				
单纯观察组(n=23)	9(39.1)	14(60.9)	11.662	0.001
联合观察组(n=32)	1(3.1)	31(96.9)		
胃肠道反应				
单纯观察组(n=23)	10(43.5)	13(56.5)	0.470	0.493
联合观察组(n=32)	11(34.4)	21(65.6)		

2.2 2 组 KPS 评分比较 2 组病例在改善、稳定及

有效率分别为 12.5%、75%、87.5%(联合观察组)、0%、65.2%、65.2%(单纯观察组),联合观察组高于单纯观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步分层分析,在初诊初治病例中,2 组病例在改善、稳定及有效率分别为 20.0%、40.0%、60.0%(联合观察组)、0%、37.5%、37.5%(单纯观察组),联合观察组高于单纯观察组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。复发难治病例中,2 组病例在改善、稳定及有效率分别为 9.1%、90.9%、100%(联合观察组)、0%、80.0%、80.0%(单纯观察组),联合观察组优于单纯观察组($P < 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 2 组生命质量疗效比较[例(%)]

组别	改善	稳定	降低	Z 值	P 值
总体					
单纯观察组(n=23)	0(0.0)	15(65.2)	8(34.8)	-2.402	0.016
联合观察组(n=32)	4(12.5)	24(75)	4(12.5)		
初诊初治病例					
单纯观察组(n=23)	0(0.0)	3(37.5)	5(62.5)	-1.179	0.238
联合观察组(n=32)	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)		
复发难治病例					
单纯观察组(n=23)	0(0.0)	12(80.0)	3(20.0)	-2.344	0.019
联合观察组(n=32)	2(9.1)	20(90.9)	0(0.0)		

表 4 2 组生命质量比较[例(%)]

组别	改善+稳定	无效	χ^2 值	P 值
总体				
单纯观察组(n=23)	15(65.2)	8(34.8)	3.895	0.048
联合观察组(n=32)	28(87.5)	4(12.5)		
初诊初治病例				
单纯观察组(n=23)	3(37.5)	5(62.5)	0.900	0.637
联合观察组(n=32)	6(60.0)	4(40.0)		
复发难治病例				
单纯观察组(n=23)	12(80.0)	3(20.0)	4.788	0.059
联合观察组(n=32)	100(100.0)	0(0.0)		

3 讨论

老年 AML 是 AML 的主体,随着我国逐步步入老龄化社会阶段,AML 发病率呈逐步上升的趋势。老年 AML 对治疗反应差,易转变为复发难治患者,本研究 55 例老年 AML 患者中,复发难治患者占 67%;且老年 AML 患者存在骨髓抑制后再生恢复能

力低弱,正常生理功能下降,治疗相关毒性增加,对化疗不良反应耐受性差等特点,治疗相关发病率及死亡率远高于年轻患者^[3]。国外报道,至少1/3以上老年患者合并心、肝、肾等重要脏器疾病^[3]。国内研究报道HD-Ara C的非血液学毒性方面,胃肠道不良反应发生率50%,肝功能损害发生率21%^[5],治疗相关不良反应降低了患者的用药依从性。提高生命质量是肿瘤整体治疗不可分割的重要组成部分,第18届NCCN年会首次颁布《NCCN肿瘤临床实践的生存指南》,旨在提高肿瘤患者生命质量,癌症生存者的生命质量逐渐受到重视。减轻化疗药物不良反应及提高患者生命质量是临床工作中的重点。

AML围诱导化疗期联合应用中医药在减轻化疗相关毒性反应方面具有独到优势^[6-7]。中医学认为化疗药作为大毒之品,在其“以毒攻毒”治疗恶性肿瘤的同时,也加重了正气的耗损,尤其是对脾胃的损伤最为直接和严重^[8-9]。有70%~80%的患者在化疗过程中有不同程度的恶心与呕吐^[10-11]。康莱特注射液作为健脾利湿代表药物薏苡仁的提取物,在治疗化疗相关性消化道反应临床实践中显示出一定疗效。本研究55例老年AML患者,经过1个疗程诱导治疗,单纯观察组I、II度口腔反应及口腔不良反应发生率均明显高于联合观察组。胃肠道反应方面,高炳华等^[12]研究证实化疗联合康莱特注射液能减少胃肠道不良反应的发生。本研究中单纯观察组发生II、III度胃肠道不良反应及不良反应发生率高于联合观察组,具有降低胃肠道不良反应作用趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。初步显示老年AML(非M3)患者围诱导化疗期联合应用康莱特注射液能降低患者口腔不良反应分度及发生率;具有降低胃肠道不良反应作用。

目前对肿瘤患者生命质量的评分体系主要有KPS评分表、Barthel指数量表、QLQ-C30量表及FLIC等量表。本研究中,1个疗程后KPS评分在改善、稳定及有效率,联合观察组优于单纯观察组($P < 0.05$)。进一步分层分析,在初诊初治病例中,2组病例在改善、稳定及有效率方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。复发难治病例中,2组病例在改善、稳定及有效率联合观察组优于单纯观察组($P <$

0.05)。初步表明围诱导化疗期联合应用康莱特注射液能明显提高老年AML(非M3)患者生命质量,特别是复发难治患者。

但本研究采用回顾性的临床研究方法,资料准确性受所研究病历记录影响,样本量较少,造成研究结果可能会有偏倚,日后应针对以上不足,开展随机对照的、前瞻性的临床研究,进一步明确康莱特注射液在白血病临床治疗中的优势。

参考文献

- [1] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [2] Ho G, Wun T, Muffly L, et al. Decreased early mortality associated with the treatment of acute myeloid leukemia at National Cancer Institute-designated cancer centers in California [J]. Cancer, 2018, 124(9): 1938-1945.
- [3] Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1): 61-69.
- [4] 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: 106-116.
- [5] 李红艺, 岳寒, 魏旭东, 等. 含大剂量阿糖胞苷方案强化治疗伴t(8;21)和正常核型急性髓系白血病M2患者疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(2): 110-112.
- [6] 吕鹏, 张雅月, 李蕊白, 等. 中医药在急性髓系白血病(非M3)围诱导化疗期的应用与研究进展[J]. 北京中医药, 2017, 36(10): 955-959.
- [7] 史哲新, 王秀婷, 闫理想, 等. 中西医个体化分层治疗老年急性髓系白血病回顾性分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1069-1072.
- [8] 于晓原, 高巧梅, 牛进宝, 等. 中医药在恶性肿瘤综合治疗中的伦理价值[J]. 中国医学伦理学, 2010, 13(6): 26-27.
- [9] 牛晶丽, 何晖, 翟明, 等. 急性白血病常用化疗药物的毒性及不良反应的处理[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(9): 78-81.
- [10] 郑瑜, 郑滢, 林静容. 肿瘤医院中药注射剂使用情况分析[J]. 医药导报, 2011, 30(7): 947-950.
- [11] Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults; the JALSG AML201 Study [J]. Blood, 2011, 117(8): 2366-2372.
- [12] 高炳华, 陈金华, 张艳超, 等. 康莱特注射液联合小剂量化疗治疗急性非淋巴细胞白血病24例[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 462-463.

(2017-07-16 收稿 责任编辑:张雄杰)