

思路与方法

以雄黄为主方案治疗骨髓增生异常综合征
伴多系病态造血患者的远期疗效周庆兵¹ 王洪志² 王德秀² 朱千赟² 杨秀鹏² 许勇钢² 胡晓梅² 麻柔²

(1 中国中医科学院西苑医院老年医学研究所,北京,100091; 2 中国中医科学院西苑医院血液病研究所,北京,100091)

摘要 目的:观察雄黄为主方案治疗骨髓增生异常综合征伴多系病态造血(MDS-MLD)患者的远期疗效。方法:选取2007年8月至2015年4月中国中医科学院西苑医院收治的MDS-MLD患者130例作为研究对象并进行回顾性分析,给予青黄散(雄黄、青黛)、健脾补肾汤药,治疗36个月及以上,以患者治疗前后外周血中性粒细胞(ANC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)为观察指标,评价治疗前后血液学改善情况,并比较不同遗传学分型疗效。结果:130例患者完全缓解、血液学进步、稳定、疾病进展分别为18例(13.84%)、80例(61.54%)、24例(18.46%)、8例(6.15%);130例患者治疗前后外周血细胞ANC、Hb及PLT计数差异有统计学意义($P < 0.05$);外周血三系血细胞疗效比较,Hb与ANC、Hb与PLT血液学改善程度差异有统计学意义($P < 0.01$),而ANC与PLT血液学改善程度差异无统计学意义($P > 0.05$);不同遗传学分型血液学改善程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:以雄黄为主方案能改善MDS-MLD外周血象,对红系改善更为明显。

关键词 骨髓增生异常综合征伴多系病态造血;雄黄;远期疗效;青黄胶囊;中医药;髓毒劳;健脾补肾;回顾性分析

Long-term Efficacy Observation on Realgar as the Main Scheme in the Treatment
of Myelodysplastic Syndrome with Multilineage Dysplasia

Zhou Qingbing¹, Wang Hongzhi², Wang Dexiu², Zhu Qianze², Yang Xiupeng², Xu Yonggang², Hu Xiaomei², Ma Rou²

(1 Institute of Geriatric Medicine, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 National Therapeutic Center of Hematology of Traditional Chinese Medicine, Xiyuan Hospital, China Academy
of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To observe long-term efficacy on Realgar as the main scheme in the treatment of myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia (MDS-MLD). **Methods:** A total of 130 patients with MDS-MLD admitted in Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences from August 2007 to April 2015 were retrospectively analyzed and collected as subjects. These patients were treated by Qinghuang Powder (containing Realgar and Indigo Naturalis) and decoctions and herbs of supplementing spleen and kidney for 36 months at least. Peripheral blood neutrophils (ANC), hemoglobin (Hb) and platelet count (PLT) were taken as observation indicators and calculated before and after the treatment, then the improvement of hematology before and after the treatment was assessed, and efficacies in different groups of genetics were compared. **Results:** In the 130 patients, rates of complete remission, hematological improvement, stability and disease progression were 13.84% (18 cases), 61.54% (80 cases), 18.46% (24 cases) and 6.15% (8 cases) respectively; count differences in the ANC, Hb and PLT of MDS-MLD patients before and after the treatment were statistically significant ($P < 0.01$); comparison on efficacy in three-line blood cells of peripheral blood showed statistically significant differences in the hematological improvement between Hb and ANC, as well as Hb and PLT ($P < 0.01$), but there was no statistically significant difference in the hematological improvement between ANC and PLT ($P > 0.05$); there was no statistical significant difference in the hematological improvement in different groups of genetics ($P > 0.05$). **Conclusion:** Realgar as the main scheme can improve peripheral blood in patients with MDS-MLD and has a better effect on erythroid cells.

Key Words Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia; Realgar; Long-term efficacy; Qinghuang Capsules; Traditional Chinese medicine; Marrow toxicity and consumption; Supplementing spleen and kidney; Retrospective study

中图分类号: R242; R273 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.052

基金项目:北京市自然科学基金青年项目(7174344);国家自然科学基金青年及面上项目(81603490, 81273931)

作者简介:周庆兵(1984.09—),男,博士,主治医师,研究方向:中西医结合血液病学;E-mail:zhouqingbing0910@163.com

通信作者:麻柔(1945.07—),男,研究生,主任医师,博士研究生导师,中国中医科学院首席研究员,研究方向:中西医结合血液病;E-mail:xyxsys@163.com

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndromes, MDS) 是血液系统最常见的恶性肿瘤, 以骨髓无效造血、长期进行性难治性血细胞减少, 高风险向急性白血病转化为特征, 这其中以骨髓增生异常综合征伴多系发育异常 (MDS-MLD) 最为常见。我们前期临床研究表明, 以雄黄为主要治疗方案的中药复方治疗本病疗效突出, 但是既往主要是基于短期治疗的临床观察研究, 缺乏对其长期治疗的疗效研究。现对雄黄为主方案治疗 MDS-MLD 患者的远期疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 8 月至 2015 年 4 月中国中医科学院西苑医院收治的 MDS-MLD 患者 130 例作为研究对象, 其中男 63 例, 女 67 例; 年龄 14 ~ 71 岁, 中位年龄 37 岁; 治疗时间 36 ~ 120 个月, 中位治疗时间 65 个月; 130 例患者中有 13 例患者骨髓液抽取失败, 其余 117 例患者成功进行染色体检查: 正常核型 86 例, 异常核型 31 例, 这其中包括高危核型 6 例 (包括复杂核型 5 例, -7 核型 1 例), 低危核型 10 例 (包括 20q_ 核型 4 例, 5q-3 例, -Y 3 例), 其他核型 15 例。按国际预后积分系统 (IPSS) 评分进行危险度分层: 中危 I 组 112 例, 中危 II 组 6 例^[1]。此次研究经过西苑医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 2012XL032-2)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 2016 年世界卫生组织关于骨髓增生异常综合征诊断分类^[2]。中医参照《规范常见血液病中医病名建议》中对髓毒劳的定义^[3]。

1.3 纳入标准 符合 MDS-MLD 诊断标准; 年龄 14 ~ 80 岁治疗时间 36 月及以上; 患者签署了知情同意书。

1.4 排除标准 严重肝、肾及其他脏器病变者; 妊娠、哺乳期妇女; 精神类疾病 (如抑郁症、精神分裂症等)。

1.5 脱落与剔除标准 1) 患者不能坚持中药治疗方案者; 2) 患者自行加用其他治疗药物者。

1.6 治疗方法

1.6.1 中医方案 以雄黄为主复方治疗方案: 青黄胶囊 (每粒 0.3 g, 含雄黄 0.1 g、青黛 0.2 g, 西苑医院药厂提供) 0.3 g, 1 次/d, 晚饭后口服。脾肾双补方: 熟地黄 15 g、生地黄 15 g、山萸肉 10 g、山药 10 g、牡丹皮 10 g、茯苓 10 g、泽泻 10 g、菟丝子 15 g、补骨脂 15 g、制何首乌 20 g、桑椹 30 g、炒白术 10 g、太子参 30 g、生姜 10 g、大枣 40 g。阴虚明显者加知母

10 g、黄柏 10 g; 阳虚明显者酌加制附片 10 g、桂枝 10 g。每日 1 剂, 水煎, 分 2 次服。

1.6.2 西医方案 西医辅助方案: 司坦唑醇片: 3 次/d, 1 片/次; 葡醛内酯片: 3 次/d, 2 片/次。支持治疗: 血红蛋白 (Hb) 低于 60 g/L 者输注红细胞, 发热患者及时给予抗生素治疗。

1.7 观察指标

1.7.1 外周血中性粒细胞绝对值 (ANC)、血红蛋白 (Hb) 及血小板 (PLT) 治疗前后采用 Nihon Kohden 血细胞分析仪测定外周血象, 记录 ANC、Hb 和 PLT 数值。

1.7.2 不同遗传学分型疗效 118 例患者按染色体检查结果分为正常核型、低危核型、高危核型、其他核型, 比较各型疗效。

1.8 疗效判定标准 参照文献^[4-5]标准判断疗效, 血液学缓解/进步/进展/复发/稳定。

1.9 统计学方法 采用 GraphPad Prism4 统计软件分析数据, 正态分布计量资料采用 *t* 检验, 非正态分布计量资料或等级资料使用秩和检验。以 *P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 130 例 MDS-MLD 患者总体疗效 130 例患者经雄黄为主方案治疗后的疗效为完全缓解 18 例 (13.84%)、血液学进步 80 例 (61.54%)、稳定 24 例 (18.46%)、进展 8 例 (6.15%)、总有效 122 例 (93.8%)。

2.2 治疗前后外周血细胞主要指标比较 130 例患者治疗前后 ANC、Hb 比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.000 1), PLT 治疗前后差异有统计学意义 (*P* = 0.002)。见表 1。

表 1 130 例 MDS-MLD 患者治疗前后外周血细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

外周血液学指标	治疗前	治疗后
ANC ($10^9/L$)	1.4 ± 1.22	1.95 ± 1.28 *
Hb (g/L)	86.8 ± 27.99	116.8 ± 30.66 *
PLT ($10^9/L$)	57.86 ± 77.33	81.13 ± 70.9 *

注: 与治疗前比较, * *P* < 0.05

2.3 血液学主要指标疗效比较 经 Kruskal-Wallis 检验, ANC、Hb、PLT3 系疗效比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。经两两比较, ANC 与 Hb、PLT 与 Hb 疗效差异有统计学意义 (*P* < 0.05), ANC 与 PLT 疗效差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.4 不同遗传学分型疗效比较 117 例 MDS-MLD 按染色体检查结果分为正常核型、低危核型、高危核

型、中危核型,各核型疗效差异无统计学意义($P = 0.266$),组间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 130 例 MDS-MLD 患者治疗后血液学疗效比较(例)

血液学指标	进步	稳定	进展
ANC	49	78	3
Hb	88	36	6
PLT	62	56	12

表 3 117 例 MDS-MLD 患者不同遗传学分型疗效比较(例)

遗传学分型	完全缓解	进步	稳定	进展
正常核型($n = 86$)	10	53	17	6
低危核型($n = 10$)	4	4	1	1
中危核型($n = 15$)	0	9	5	1
高危核型($n = 6$)	0	6	0	0

3 讨论

MDS 属于中医髓毒劳范畴,其主要病机要素为“毒”“虚”^[6]。多年来,我们以含砷制剂雄黄为主的补肾解毒方案治疗本病取得了良好的临床效果。但是既往的研究多是短期(以 3 个月、6 个月、12 个月治疗时间为主)的临床观察,考虑到 MDS-MLD 自然病程较慢,因而进行远期的疗效研究显得尤为必要。因此,我们设计了本研究,选取了治疗时间 3 年以上的案例进行分析总结,以进一步证明含砷中药雄黄为主方案临床疗效,为将来临床的大规模推广应用提供证据。

既往我们小样本研究显示本方案短期治疗(6 个月)本病的总体有效率为 80.6% (稳定部分 22.5%)^[7],在本研究中,我们发现雄黄为主方案治疗 MDS-MLD 的远期总体有效率在 93.8% (稳定部分 19.6%)。这提示随着治疗时间的延长,以雄黄为主方案可进一步提高临床有效率,临床上对于短期治疗未显效的患者进一步进行本方案治疗疗效尚有提升空间。

MDS 国际工作组认为本病的特点是慢性病程,很多患者死于慢性血细胞减少所致的贫血、出血或者感染而非急性白血病^[8]。因此,通过改善外周血象以改善生命质量是 MDS 临床治疗的主要目的之一。

在既往短期临床研究中,我们发现经过 6 个月治疗,以雄黄为主方案能提高 MDS 患者外周血 Hb 与 PLT 水平($P < 0.05$),但不能提升 MDS 患者外周血 ANC 水平^[7],本研究发现,治疗后,患者外周血 ANC、Hb 以及 PLT 均能得到提高($P < 0.05$),提示

随着治疗时间的延长,以雄黄为主方案能进一步改善 MDS 患者外周血象。另外,本研究发现,相较于 ANC、PLT,以雄黄为主方案改善患者外周血红蛋白更加明显。

遗传学分型在 MDS 的诊断与预后中均占有重要地位^[9],本研究发现,以雄黄为主方案对于各遗传学分型疗效差异无统计学意义($P < 0.05$),提示了本方案具有广泛的适应性,这与既往研究一致^[10]。这也从侧面也证明了本方案有可能改变了 MDS-MLD 的自然病程,延长了患者生存预期。

综上所述,本研究再次证明了雄黄为主综合治疗方案对 MDS-MLD 具有确切的临床疗效,能改善外周 3 系血象,其中对于红系改善最为明显,其疗效与遗传学分型无明显相关性。与既往研究不同的是随着治疗时间的延长,以雄黄为主方案能进一步改善 MDS 患者外周血象,提高临床有效率。需要说明的是本研究仍属于回顾性临床观察类研究,未来需要进行随机对照试验,以增加中药为主综合方案治疗 MDS 的证据。

参考文献

[1] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 89(6): 2079-2088.

[2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.

[3] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.

[4] Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2000, 96(12): 3671-3674.

[5] Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP. Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia; does number matter? [J]. Blood, 2006, 108(7): 2493-2494.

[6] 周庆兵. 麻柔辨治骨髓增生异常综合征经验 [J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 19-20.

[7] 周庆兵, 王洪志, 高飞, 等. 小剂量青黄散联合补肾健脾中药治疗低增生性骨髓增生异常综合征的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1444-1448.

[8] Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2018, 93(1): 129-147.

[9] 王斐, 裴雨晴, 崔巍. MDS 相关分子标志物研究进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(7): 536-539.

[10] 朱千曠, 胡晓梅, 王洪志, 等. 青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征 150 例回顾性分析 [J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 303-306.