DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.02.015

维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究

王庆余 汪坤镕 陈幸华 滕本秀 关华军 刘 林 彭贤贵 曹正怀 (第三军医大学新桥医院血液科) 630037

提 要 应用国产全反应维甲酸(All-trans Retinoic Acid,RA)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)13例,完全缓解(CR)率为84.6%。治疗过程中病情稳定好转,直至CR。未并发弥漫性血管内凝血(DIC),无骨髓抑制,副作用较轻。本研究表明RA诱导分化治疗是APL的最佳疗法。

关键词 维甲酸;白血病,早幼粒细胞,急性

中图法分类号 R733.71

自1986年国内开始采用全反应维甲酸(All-trans Retinoic Acid,RA)治疗急性早幼粒白血病(Acute Promyelocytic Leukemia,APL)以来,相继已有文献报道并证明其具有缓解率高、毒副作用较轻及治疗中不易诱发DIC等优点[1~3]。现将我院血液科几处来使用RA治疗APL 13例的结果报告如下。

1 病例和方法

1.1 病例

1987年12月4日~1993年5月31日13例住院APL患者接受RA治疗,所有病例根据症状、体征、外周血象及骨髓象检查符合FAB协作组分类标准的ANLL-M_3型。其中男性8例,女性5例,平均年龄28.38岁(范围15~53岁)。12例为初治病例,1例为经联合化疗两次CR后第二次复发病例。骨髓象早幼粒细胞百分比平均值为81.95%(范围60.0%~92.0%)。

1.2 治疗方法

单用RA作为APL的诱导分化治疗,伴较明显皮肤粘膜出血者口服强的松10 mg每日三次,适当输注新鲜全血。治疗开始1~2周内每天静滴低分子右旋糖酐500 ml加潘生丁200 mg,确诊有DIC者同时加用小剂量肝素50 mg/d。

1.3 剂量与用法

国产RA为胶囊制剂,每粒10 mg。初服20 mg每日三次,如无明显胃肠道反应,增加至30 mg每日三次,持续服药至完全缓解。

1.4 疗效评定

根据1987年苏州全国白血病化疗讨论会制定的疗效评定标准。

2 结果

2.1 疗效

13例中11例达到CR,2例未缓解,CR率为84.6%"

2.2 达到CR的时间及服用RA总剂量

达到CR时RA治疗平均时间为34.81 d(范围14~50 d)。达到CR时服用RA总剂量平均为2750mg(范围1090~4 500 mg)。

2.3 RA治疗期间外周血象的变化

全部病例在RA治疗期间白细胞数比治疗前明显升高,平均升高12.13倍(范围1.80~68.75倍)。白细胞高峰出现平均14.70 d(范围4~36 d)。白细胞计数恢复正常值平均21.20 d(范围9~43 d),血红蛋白恢复≥110 g/L时间较缓慢,平均39.40 d(范围23~49 d),血小板计数恢复≥100×10^9/L时间平均24.90 d(范围11~36 d)。

2.4 并发症

2.4.1 DIC:本组RA治疗前11例有较明显皮肤粘膜出血,其中4例确诊为DIC,7例有1~2项DIC筛选指标阳性。在RA治疗过程中全部病例出血症状从减轻到消失,治疗前阳性DIC指标较阴。无1例在RA治疗中诱发DIC。

2.4.2 感染:RA治疗过程中伴发热2例,未找到明显感染灶,经联合使用广谱抗生素后,体温正常。这些发热病例骨髓象检查均无骨髓抑制。

2.5 副作用

RA治疗APL副作用较轻,最常见为皮肤粘膜干燥,发生率100%,以口唇最为明显,经局部涂敷食用麻油可减轻。其它副作用有胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛等)38.4%,头痛23.1%,关节痛23.1%,SGPT升高7.69%,颅内压增高7.69%。全部病例未引起血脂变化。这些副作用经对症处理后均能耐受,不影响RA继续治疗。

3 讨论

自Breitman TR等体外研究证实RA能诱导APL患者的新鲜白血病细胞分化成熟以来[4],国内外相继发表应用RA治疗APL的报道,CR率为63.6%~86.0%,疗效优于联合化疗[1~3,5~7]。通过患者骨髓白血病细胞与RA体外培养结果表明RA是通过诱导分化作用达到治疗APL的作用[1,3,5~6]。本文病例CR率84.6%,与文献报道相仿。我们对CR病例RA治疗后1~2周开始作骨髓涂片检查发现早幼粒细胞百分比平均值由疗前的81.95%降至23.2%,中幼粒及以下阶

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

段粒细胞比例逐渐增加，直至骨髓达到CR，无1例发生骨髓抑制，从而也证实了RA治疗APL的细胞诱导分化作用。

RA治疗APL过程中随着外周血象的恢复，患者出血，贫血症状逐渐改善，治疗全过程中病情由凶险渐趋平稳，最终达CR，基本上无病情反复。如1例患者治疗前严重贫血、肺炎高热，多部位严重出血，阴茎溃疡，在RA治疗过程中（合并使用广谱抗生素）各种症状逐渐消失，阴茎溃疡愈合，CR出院。

联合化疗APL常诱发DIC，并颅内出血死亡，RA并非起细胞毒作用，故有不易诱发DIC的优点[1~3,5~7]，本组病例治疗前4例合并DIC，7例有1～2项DIC指标异常，在RA治疗中仅使用小剂量肝素使DIC控制，异常DIC指标全部恢复正常，无1例在治疗中诱发DIC，但我们认为由于APL存在易发DIC病理基础，故在RA治疗同时常规使用静滴低分子右旋糖酐、潘生丁较妥，如已明确合并DIC者可同时使用小剂量肝素。

感染是急性白血病联合化疗中最常见并发症，由于RA治疗不抑制骨髓，治疗中白细胞经一般上升过程后逐渐平稳恢复正常，成熟中性粒细胞增加，中性粒细胞功能也渐趋正常，故RA治疗一般不易并发感染[1~3]。本组病例RA治疗过程中2例曾发热，未找到明确感染灶，经抗生素治疗很快退热，无1例合并严重感染。

维甲酸治疗副作用较轻，主要为口腔粘膜干燥。其它副作用发生率均很低，且不影响继续治疗。值得提出的是本组1例为联合化疗二次达CR后第二次复发病例，在应用RA治疗中副作用较大，先后出现呕吐、头痛、关节痛。我们将RA剂量多次调整，最小剂量为每日20 mg，但始终坚持服用，48 d后达CR。反之，2例无效患者均为服用RA 20 d左右，因骨髓MBDI不高而放弃治疗，改用联合化疗后达CR。所以我们认为只要副作用能被患者耐受，不要轻易放弃RA治疗。

本组病例CR后均停用RA，采用PVCH（强的松、长春新碱、环磷酰胺和三尖杉酯碱）方案定期强化治疗，目前有4例无病生存期分别达6、14.4、35.7及58.5月，并恢复工作和学习。

本文结果表明，与联合疗相比，RA治疗APL具有缓解率高，不易并发DIC及感染，副作用较轻，病人痛苦少、治疗方法简便等优点，为目前APL治疗的最佳方法。

参考文献

1 孙关林，黄萌珥，陈淑蓉，等. 急性早幼粒细胞白血病的诱导分化治疗——44例疗效分析. 中华血液学杂志，1989，10：119

2 王振义，孙关林，叶裕春，等. 全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病90例的临床研究. 中华血液学杂志，1990，11：480

3 陈子兴，薛永权，张　日，等. 维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床和实验研究. 中华血液学杂志，1990，11：121

4 Breitman TR, Steven J, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemia cells in primary culture in response to Retionic Acid. Blood, 1981, 57: 1000

5 Flynn PJ, MIller WJ, Weisdors DJ, et al. Retinoic Acid treatment of a acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo observations. Blood, 1983, 62: 1211

6 Huang Meng-er, Ye Yu-chan, Chen Shu-rong, et al. Use of All-trans Retinoic Acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood, 1988, 72: 567

7 Castaigne S, Chomienne C, Daniel Mr, et al. All-trans Retinoic Acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. clinic results. Blood, 1990, 76: 1704

（收稿：1993-08-24；修回：1994-02-15）

Clinical study on the treatment of acute promyelocytic leukemia with retionic acid

Wang Qingyu, Wang Kunrong, Chen Xinghua, Teng Benxiu, Guan Huajun, Liu Lin, Peng Xiangui, Cao Zhenghuai (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract Thirteen patients with acute promyelocytic leukemia (APL) were treated with all-trans retionic acid (RA). Complete remission of ALP was observed in 84.6% of cases. During the period of treatment, the patients were able to tolerate the adverse effects of RA and bone marrow suppression and disseminated intravascular coagulation were not observed. The findings confirmed that RA was an excellent agent for the control of APL.

Key words tretinoin; leukemia, promyelocytic, acute

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net