

36 例急性早幼粒细胞白血病临床分析

陈 进,季美华,张 瑾,胡彩华,陶 健

(南通大学附属第二医院血液科,江苏 南通 226001)

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;维甲酸;三氧化二砷

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)04-550-03

急性早幼粒细胞白血病(APL)是白血病中较为特殊的一种类型,其早幼粒白血病细胞上存在 PML-RAR α 基因,维甲酸(ATRA)和砷剂诱导其分化和凋亡,使 APL 在治疗上有很大的突破甚至成为一类可以治愈的疾病。本院血液科从 2003 年 1 月~2010 年 12 月共收治 APL 患者 36 例,现进行临床分析。

1 对象和方法

1.1 对象

36 例 APL 均为住院患者,男 16 例,女 20 例,年龄 14~82 岁,年龄 ≤ 55 岁 25 例; > 55 岁 11 例,中位年龄 44 岁。所有患者入院后行骨髓细胞形态学及白血病细胞免疫分型检查,24 例行染色体检查、14 例行 PML-RAR α 融合基因检测(2007 年前部分患者因医院条件限制未能行染色体及融合基因检测)。APL 诊断符合 FAB 分类分型标准^[1],其中 M3a 27 例,M3b 9 例。其中 21 例发现 t(15,17),3 例为正常核型。14 例 PML-RAR α 阳性。

发病时皮肤黏膜或内脏出血 21 例,发热 17 例,胸骨压痛 11 例,脾肿大 9 例,淋巴结肿大 7 例。入院查血常规:白细胞计数(WBC) $\leq 10 \times 10^9/L$ 27 例, $> 10 \times 10^9/L$ 9 例;血小板计数(PLT) $\leq 20 \times 10^9/L$ 7 例,(20~49) $\times 10^9/L$ 17 例,(50~100) $\times 10^9/L$ 9 例, $> 100 \times 10^9/L$ 3 例;血红蛋白(Hb) < 60 g/L 11 例,(60~89) g/L 12 例,(90~110) g/L 10 例, > 110 g/L 3 例;乳酸脱氢酶(LDH) ≤ 245 $\mu\text{mol/L}$ 20 例, > 245 $\mu\text{mol/L}$ 16 例。骨髓象:增生明显或极度活跃,早幼粒细胞 $\leq 80\%$ 9 例, $> 80\%$ 27 例。病程中总共 29 例出现凝血功能异常,其中 13 例并发弥散性血管内凝血(DIC)^[1]。

1.2 方法

1.2.1 诱导缓解治疗

22 例用 ATRA 单诱导治疗(ATRA 组):ATRA 30~60 mg 每日分 2~3 次口服。14 例用 ATRA 和三氧化二砷(As₂O₃) 双诱导治疗(双诱导组):ATRA 30~60 mg 每日分 2~3 次口服,As₂O₃ 10 mg 每日 1 次静滴。两组在治疗过程中每 2 d 监测血常规,对外周血 WBC $> 20 \times 10^9/L$ 的患者,加用羟基脲 0.5~1.0 每日 2~3 次口服或静滴米托蒽醌 2~4 mg/d,共用 5~7 d,并暂时减量或停用 ATRA 和 As₂O₃。DIC 的治疗:确诊后予小剂量肝素 1 250U 皮下注射每 12 h 1 次。并根据血常规和凝血功能补充血小板、血浆、冷沉淀等,每 2 d 监测凝血功能调整肝素用量。

1.2.2 缓解后治疗

完全缓解(CR)后常规予腰穿鞘内注射甲氨蝶呤或阿糖胞苷预防中枢神经系统白血病 4~6 次,并予 DA、MA、HA、EA 等方案巩固化疗 2~3 次,后予 ATRA、As₂O₃ 和联合化疗交替治疗,并定期复查骨髓细胞学、染色体或融合基因,维持治疗时间 2~3 年。

APL、DIC 诊断标准和完全缓解(CR)、部分缓解(PR)标准参考文献^[1],早期死亡指诱导缓解阶段发生的死亡[早期死亡患者中 4 例染色体为 t(15,17),1 例通过细胞形态学诊断明确]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS17.0 分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本间比较采用 *t* 检验,两组间率的比较采用 χ^2 检验(Fisher 精确概率法),*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前基本特征比较

两组患者年龄、性别、发病时 Hb、WBC、PLT、骨髓中早幼粒细胞比例均无统计学差异(*P* > 0.05 ,表 1)。

表 1 两组患者治疗前基本特征比较

组别	男/女	中位年龄(岁)	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
ATRA 组	10/12	43	8.3 \pm 6.7	76.5 \pm 24.7	50.1 \pm 34.9
双诱导组	6/8	45	8.4 \pm 5.8	76.0 \pm 22.1	48.4 \pm 32.2

2.2 疗效及早期病死率

36 例分别采用 ATRA 单诱导以及 ATRA 联合 As₂O₃ 双诱导治疗。单诱导 22 例中,完全缓解(CR) 18 例(81.8%),缓解时间(37.0 \pm 7.6)d,早期死亡 4 例(18.2%),其中 2 例因 DIC 合并颅内出血死亡,1 例因高白细胞血症合并颅内出血死亡,1 例合并急性心肌梗死死亡;双诱导 14 例中,完全缓解 13 例(92.9%),缓解时间为(31.8 \pm 5.3)d,早期死亡 1 例,为 DIC 合并颅内出血。两组 CR 率和早期死亡率无统计学差异($P > 0.05$),但缓解时间有明显差异($P <$

0.05); 治疗相关不良反应如肝功异常、DIC 和重症感染无统计学差异($P > 0.05$),但双诱导组肝功异常发生率较 ATRA 组高(表 2)。

2.3 早期死亡相关因素分析

36 例中早期死亡 5 例,其中 4 例分别在治疗后的第 1、3、4、10 天因颅内出血死亡,1 例 10 d 后合并心肌梗死死亡;将初诊时年龄、WBC、PLT、是否合并 DIC 以及 LDH 水平作为 APL 早期死亡相关因素进行分析,结果 WBC $>10 \times 10^9/L$ 、PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 以及合并 DIC 为有统计学意义的指标($P < 0.05$,表 3)。

表 2 单诱导和双诱导治疗效果比较

组别	<i>n</i>	肝功异常	DIC	重症感染	CR	早期死亡	缓解时间(d)
ATRA 组	22	4(18.2)	9(40.9)	3(13.6)	18(81.8)	4(18.2)	37.0 \pm 7.6
双诱导组	14	5(35.7)	4(28.6)	2(14.3)	13(92.9)	1(7.1)	31.8 \pm 5.3
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

表 3 APL 早期死亡相关因素分析

临床特征	<i>n</i>	死亡	生存	<i>P</i> 值
年龄(岁)				
> 55	11	3	8	0.154
≤ 55	25	2	23	
WBC($\times 10^9/L$)				
> 10	9	4	5	0.009
≤ 10	27	1	26	
PLT($\times 10^9/L$)				
≤ 20	7	3	4	0.040
> 20	29	2	27	
合并 DIC				
是	13	4	9	0.047
否	23	1	22	
LDH($\mu\text{mol/L}$)				
> 245	16	4	12	0.149
≤ 245	20	1	19	

3 讨论

APL 是一种骨髓中有大量异常早幼粒细胞积聚并伴有严重出血倾向的白血病类型,在 FAB 分型中属 M3 型急性髓性白血病(AML-M3),95% 以上的 APL 患者都具有 t(15;17)染色体易位,易位的结果是形成了 PML-RAR α 融合基因。APL 临床特点是来势凶猛、病情凶险,易出血、易感染、易并发 DIC,因而病死率很高,但一旦缓解,预后好。本组 36 例中

有 21 例(58.3%)首发表现皮肤黏膜或内脏出血,17 例(47.2%)并发感染,13 例(36.1%)并发 DIC,5 例(13.9%)早期死亡。

自从 1986 年及 1992 年我国先后应用 ATRA 和 As₂O₃ 用于诱导治疗 APL 以来,APL 的完全缓解率达 85%~95%,ATRA 获得 CR 的平均时间为(44.5 \pm 15.6) d,As₂O₃ 为(30.3 \pm 7.4) d^[2-3]。Shen 等^[4]随机比较单用 ATRA 或 As₂O₃ 及两者联合诱导治疗的疗效并用 RT-PCR 技术检测 PML-RAR α 转录水平以评估肿瘤负荷,结果显示联合治疗组获得缓解的时间大大缩短,缓解时的肿瘤负荷量也明显降低。Wang 等^[5]采用 ATO、ATRA 和化疗的联合方案,可使患者的 5 年无病生存期高达 70%~90%,明显优于单用 ATRA 或 ATO 者。梁虹等^[6]统计 ATRA、As₂O₃ 联合诱导治疗 CR 率为 88.46%,明显高于 ATRA 单诱导组的 77.7%;CR 时间(24.35 \pm 3.97) d,明显短于单独 ATRA 治疗的(38.05 \pm 4.67) d。本文 36 例分别采用 ATRA 单诱导、ATRA 和 As₂O₃ 双诱导治疗,结果显示双诱导组早期病死率(7.1%)低于单诱导组(18.2%),双诱导组 CR 率(92.9%)高于单诱导组(86.4%),但无统计学差异($P > 0.05$),而双诱导组 CR 的平均时间(31.8 \pm 5.3) d 明显短于单诱导组(37.0 \pm 7.6) d($P < 0.05$),此结果支持上述结论。郑培蒸等^[7]分析两者联用后表现出的协同机制可能与 PML-RAR α 融合蛋白有关。联用后 PML-

RAR α 的转录出现更加明显的抑制;其次,RA 和 ATO 都具有降解 PML-RAR α 蛋白的能力,RA 作用于 RAR α 部分,而 ATO 作用于 PML 部分;另外,RA 和 ATO 在信号途径间的相互作用也可能是一个原因。临床观察显示,在白血病治疗过程中,诱导缓解的时间缩短,强化治疗后完全缓解的持续时间越长,长期生存率就越高^[8],因此缩短获 CR 所需时间是很有意义的。本文也比较了两组间肝功能异常、合并 DIC 以及重症感染的发生率(表 2),统计学上并无差异,但双诱导组肝功异常的发生率高于单诱导组,虽然均为可逆性损伤,但提示在双诱导治疗过程中需重视监测肝功能变化,并及时采取护肝治疗。

APL 易发生早期死亡,Serna 等^[9]分析早期死亡原因为出血所致最常见,其次为感染和维甲酸综合征。本文 36 例中有 5 例早期死亡,4 例死于颅内出血,1 例死于心肌梗死,表明在 APL 患者早期死亡中颅内出血为第 1 位的死亡原因。而本组患者无 1 例出现严重维甲酸综合征,考虑其原因有:①大部分患者 ATRA 剂量 ≤ 30 mg/d,;②白细胞明显升高后早期加用化疗药物。竺晓凡等^[10]认为:ATRA 剂量 ≤ 30 mg/($m^2 \cdot d$)组与 ATRA 剂量 >30 mg/($m^2 \cdot d$)组缓解率相似,但不良反应发生率前者明显低于后者。表 3 分析早期死亡相关因素,结果 WBC $>10 \times 10^9/L$,PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 以及合并 DIC 具有统计学意义($P < 0.05$),是早期死亡的高危因素。血小板明显减少及 DIC 均可引起颅内出血,而白细胞升高往往加重病情。临床研究^[11]表明外周血高 WBC 易发生白细胞淤滞综合征,造成血液黏滞度明显增高,血液淤滞影响组织微循环,导致组织缺血、缺氧,引起血管内皮的损伤,加上白血病细胞浸润侵袭小血管壁,易引起颅内出血。

因此,在临床治疗上认为采取双诱导缓解治疗疗效确切,可尽快清除白血病干细胞,尽早达到完全缓解,同时注意纠正 DIC,控制白细胞数量,及时

输血小板、凝血因子等替代治疗,降低早期病死率,争取 APL 患者达到长期无病生存。

[参考文献]

- [1] 张之南,沈 梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:106-115,131-133,198-200
- [2] 孙关林,黄永光,常晓芬,等. 全反式维甲酸治疗 544 例急性早幼粒细胞白血病的临床研究 [J]. 中华血液学杂志,1992,12(3):135-137
- [3] 张 鹏,王树叶,胡龙虎,等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结-附 242 例分析 [J]. 中华血液学杂志,2000,21(2):67-70
- [4] Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(15):5328-5335
- [5] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable [J]. Blood, 2008, 111(5): 2505-2515
- [6] 梁 虹,姚福生,张 林,等. 全反式维甲酸和三氧化二砷联合诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病 [J]. 安徽医学,2011,4(4):441-444
- [7] 郑培蒸,赵春军,范惠勇. 联用维甲酸和三氧化二砷对 APL 细胞作用机制的初步研究 [J]. 福建医药杂志, 2008, 10(5):68-69
- [8] 焦 力,王书杰,庄俊玲,等. 亚砷酸和全反式维甲酸对急性早幼粒细胞白血病疗程和副作用的比较 [J]. 中国医学科学院学报,2009,31(5):555-558
- [9] De La Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin [J]. Blood, 2008, 111(7):3395-3402
- [10] 竺晓凡,钱林生,姜尔烈,等. 102 例急性早幼粒细胞白血病全反式维甲酸治疗相关不良反应分析[J]. 中华血液学杂志,2000,21(2):108-109
- [11] 何 方. 高白细胞性急性白血病 51 例临床研究[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(6):65-67

[收稿日期] 2011-10-23