

引用:毕思源,钟新林. 抗癌青黄汤联合羟基脲片治疗慢性髓系白血病患者 60 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2022,38(7): 16-19.

抗癌青黄汤联合羟基脲片 治疗慢性髓系白血病患者 60 例临床观察

毕思源¹,钟新林²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药大学附属衡阳医院,湖南 衡阳,421001)

[摘要] 目的:观察抗癌青黄汤联合羟基脲片治疗慢性髓系白血病患者(CML)慢性期毒热炽盛证的临床疗效。方法:将 60 例 CML 慢性期毒热炽盛证患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。对照组给予羟基脲片治疗,治疗组在对照组基础上加用抗癌青黄汤治疗。2 组均以 4 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后观察 2 组的综合疗效、白细胞计数、骨髓中不成熟粒细胞水平、中医证候积分以及不良反应。结果:总有效率治疗组为 86.67%(26/30),高于对照组的 70.00%(21/30),2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组白细胞计数、骨髓中不成熟粒细胞水平、中医证候积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);不良反应发生率治疗组为 13.33%(4/30),低于对照组的 20.00%(6/30),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:抗癌青黄汤联合羟基脲片治疗 CML 慢性期毒热炽盛证疗效较佳,能改善患者临床症状和造血功能,值得临床推广应用。

[关键词] 慢性髓系白血病患者;慢性期;毒热炽盛证;中西医结合疗法;抗癌青黄汤;羟基脲

[中图分类号]R273.37 **[文献标识码]**A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.07.005

Clinical effect of Kang'ai Qinghuang decoction combined with hydroxycarbamide tablets in treatment of chronic myeloid leukemia; An analysis of 60 cases

BI Siyuan¹, ZHONG Xinlin²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Hengyang Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Hengyang 421001, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Kang'ai Qinghuang decoction combined with hydroxycarbamide tablets in the treatment of the chronic stage of chronic myeloid leukemia (CML) with excessive toxic heat syndrome. Methods: A total of 60 patients in the chronic stage of CML with excessive toxic heat syndrome were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given hydroxycarbamide tablets, and those in the treatment group were given Kang'ai Qinghuang decoction in addition to the treatment in the control group. Each course of treatment was 4 weeks, and after 2 courses of treatment, the two groups were observed in terms of overall response, leukocyte count, percentage of immature neutrophils, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and adverse reactions. Results: The treatment group had a significantly higher overall response rate than the control group [86.67% (26/30) vs 70.00% (21/30), $P<0.05$]. After treatment, both groups had significant changes in leukocyte count, percentage of immature neutrophils, and TCM syndrome score, and there were significant differences in these indices between the two

第一作者:毕思源,女,2019 级硕士研究生,研究方向:中医药防治血液、风湿、免疫系统疾病

通信作者:钟新林,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治血液、风湿、免疫系统疾病,E-mail:1259106525@qq.com

groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The treatment group had a lower incidence rate of adverse reactions than the control group [13.33% (4/30) vs 20.00% (6/30), $P > 0.05$]. Conclusion: Kang'ai Qinghuang decoction combined with hydroxycarbamide tablets has a good clinical effect in the treatment of patients in the chronic stage of CML with excessive toxic heat syndrome and can improve clinical symptoms and hematopoietic function, and thus it holds promise for clinical application.

[**Keywords**] chronic myeloid leukemia; chronic stage; excessive toxic heat syndrome; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Kang'ai Qinghuang decoction; hydroxycarbamide

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一类出现在造血干细胞水平的以恶性骨髓增生为特征的克隆性疾病,主要波及髓系,临床亦称慢性粒细胞白血病。其分为慢性期、加速期、急性期。本病早期起病隐匿,可见于各年龄段,我国患病率约为0.39~0.99/10万,男性高于女性,中位年龄约为45~50岁,有向急性白血病转化的高风险^[1]。其发病机制是骨髓造血干细胞基因和染色体融合出现突变,异常的融合蛋白干扰了正常的造血干/祖细胞增殖、凋亡、黏附信号,使血细胞分化失控,并将不成熟粒细胞提前释放至外周血而致。目前,西医治疗多选择一、二代酪氨酸激酶抑制剂进行分子靶向治疗,应用干扰素改善骨髓微环境,使用化疗药物羟基脲或联合阿糖胞苷等降低白细胞,或进行异基因造血干细胞移植等^[2],但其治疗周期长,症状改善不明显,易产生血液学或非血液学毒性等不良反应。

本病归属于中医学“虚劳”“血证”“积聚”“癥瘕”等范畴^[3],病机以毒热炽盛为主,现代中医学将其命名为“慢髓毒”^[4]。“慢”,即指起病缓慢、早期常无自觉症状;“髓”,即指发病部位;“毒”,即指疾病性质。近年来中医药防治本病的优势逐渐凸显。抗癌青黄汤是湖南中医药大学附属衡阳医院钟新林教授临床治疗CML的常用经验方,具有清热解毒凉血、化痰散结抗癌的功效。笔者运用抗癌青黄汤联合羟基脲治疗CML 30例,取得显效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年12月至2021年12月湖南中医药大学附属衡阳医院收治的CML慢性期毒热炽盛证患者60例,根据Doll's临床病例随机表将其分为治疗组和对照组,每组各30例。治疗组中,男14例,女16例;年龄26~59岁,平均(44.76±3.29)岁;病程5~33个月,平均(7.13±

4.06)个月。对照组中,男15例,女15例;年龄22~63岁,平均(45.25±4.03)岁;病程3~31个月,平均(7.98±4.15)个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011年版)》^[5]中CML慢性期的诊断标准。有持续性白细胞增多且原因不明,白细胞计数 $> 20 \times 10^9/L$;骨髓增生明显或极度活跃,原始细胞 $< 10\%$;脾大;伴代谢亢进症状,如乏力、汗多、低热、体质量降低等,同时未达到加速期或急性期的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 符合《白血病中医证型诊断标准(试行)》^[6]中毒热炽盛证的辨证标准。主症:发热、骨痛、脾大;次症:出血(包括鼻衄、齿衄、瘀斑瘀点)、贫血、心慌胸闷、大便秘结;舌脉:舌暗红有瘀点,或舌下络脉瘀曲,脉滑数。具备主症加次症2项并结合舌脉即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)有自主行为能力,自愿参加本研究并签署知情同意书;3)治疗前6个月未参与其他任何临床试验;4)依从性好,能配合治疗与随访。

1.4 排除标准 1)患有其他重大疾病;2)对本研究药物过敏或不耐受;3)处于怀孕期或哺乳期;4)依从性差,无法配合治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予羟基脲片治疗。口服羟基脲片(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021289,规格:0.5g/片),1.5g/次,2次/d。当白细胞计数 $< 20 \times 10^9/L$ 时,剂量减半;白细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时,予0.5~1g/d维持治疗。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用抗癌青黄汤治疗。处方:青黛10g,雄黄0.1g,黄芪30g,白花蛇舌草30g,半枝莲20g,凤尾草15g,重楼9g,喜

树果 10 g, 山慈菇 10 g, 川芎 10 g, 水牛角 15 g, 生地 15 g, 白芍 15 g, 牡丹皮 15 g, 知母 10 g, 玄参 10 g, 甘草 5 g。先将雄黄打磨成粉, 再将其余药物煎煮, 取汤剂 200 ml, 混合, 每天 1 剂, 分早晚 2 次饭后服。

2 组均以 4 周为 1 个疗程, 持续治疗 2 个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1) 2 组治疗前后的白细胞计数、骨髓中不成熟粒细胞水平。采用骨髓穿刺检测骨髓中不成熟粒细胞。2) 中医证候积分。参照《中医病证诊断疗效标准》^[7], 将主症、次症按无、轻、中、重度分别计为 0、2、4、6 分和 0、1、2、3 分。比较 2 组治疗前后中医证候积分。3) 观察 2 组治疗过程中可能出现的不良反应, 如: 血红蛋白或血小板减少, 恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应, 皮疹或肌肉酸痛等。

3.2 疗效标准 参照《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》^[8] 拟定。完全缓解: 白细胞计数恢复正常, 骨髓中无不成熟粒细胞; 部分缓解: 白细胞计数较前减少或正常, 骨髓中仍存在不成熟粒细胞; 无效: 白细胞计数、不成熟粒细胞水平无改变, 甚至加重。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 若符合正态性及方差齐性采用 t 检验, 不符合则采用非参数检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 86.67%, 高于对照组的 70.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|----------|-----------|----------|-----------|
| 治疗组 | 30 | 8(26.67) | 18(60.00) | 4(13.33) | 26(86.67) |
| 对照组 | 30 | 3(10.00) | 18(60.00) | 9(30.00) | 21(70.00) |
| Z 值 | | | | | 2.176 |
| P 值 | | | | | 0.028 |

3.4.2 2 组治疗前后白细胞计数比较 治疗前 2 组白细胞计数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组白细胞计数治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后白细胞计数比较($\bar{x} \pm s, 10^9/L$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | Z 值 | P 值 |
|-----|----|------------|------------|--------|-------|
| 治疗组 | 30 | 26.68±3.71 | 8.73±2.67 | -4.431 | <0.01 |
| 对照组 | 30 | 26.35±4.92 | 13.84±3.76 | -2.027 | <0.01 |
| Z 值 | | -0.412 | 3.165 | | |
| P 值 | | 0.653 | 0.010 | | |

3.4.3 2 组治疗前后骨髓中不成熟粒细胞水平比较 治疗前 2 组骨髓中不成熟粒细胞水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组骨髓中不成熟粒细胞水平治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后骨髓中不成熟粒细胞水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | Z 值 | P 值 |
|-----|----|-----------|-----------|--------|-------|
| 治疗组 | 30 | 8.90±0.70 | 2.43±1.35 | -3.587 | <0.01 |
| 对照组 | 30 | 9.15±0.67 | 5.72±1.38 | -1.963 | <0.01 |
| Z 值 | | 0.186 | 2.073 | | |
| P 值 | | 0.711 | 0.013 | | |

3.4.4 2 组治疗前后中医证候积分比较 治疗前 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组中医证候积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | Z 值 | P 值 |
|-----|----|------------|-----------|--------|-------|
| 治疗组 | 30 | 13.98±2.07 | 5.91±1.54 | 11.077 | 0.028 |
| 对照组 | 30 | 13.70±2.33 | 8.48±1.57 | 9.514 | 0.013 |
| t 值 | | 0.221 | -2.313 | | |
| P 值 | | 0.483 | 0.039 | | |

3.4.5 2 组不良反应发生率比较 治疗组不良反应发生率为 13.33%, 低于对照组的 20.00%, 2 组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.792, P = 1.00 > 0.05$)。

4 讨论

CML 是一种造血系统的恶性克隆增殖性疾病, 常出现发热、贫血、出血等症状, 如未能得到及时有效控制, 则病情易恶化, 如合并感染、脏器功能衰竭等, 多于 1~2 年内死亡。目前, 在 CML 的治疗方面西医一直占据主导地位, 但存在治疗周期长、费用高、个体差异大、患者用药后易出现不良反应等问题, 且化疗后骨髓抑制、生活质量及生存期未见明显改善。随着该病的深入研究, 现代中医学者通过总结临床经验, 逐渐形成了系统的理论。如王庆浩等^[9]认为, 本病基本病机是邪毒, 以邪实为本, 毒邪

蕴于体内,入血伤髓,凝结走窜,损伤全身功能,则见脾大、疼痛、瘀血之象;邪气留恋伤正气,阻遏气血津液化生,则见虚弱不足的表现,虚实夹杂者当先祛邪。杨文华认为,本病病位在髓,与肝脾肾三脏密切相关,多为外感内伤之邪致邪气瘀滞所致,治疗当先祛邪以扶固正气^[10]。郭恩绵^[11]将本病病因归于先天不足及后天脏腑失养,治疗时应先后天同补,重视先天之本(肾)和后天之本(脾)的滋补,调理气血。夏小军等^[12]认为,本病既可由外感诱发,又可由情志不畅、饮食不节、劳欲过度等导致,治疗时应外阻六淫之邪、内解七情之伤,重视活血化瘀通络之法的运用。

钟新林教授认为,CML的病位在髓,涉及肝脾肾,为虚实夹杂之候。先天不足以及后天失养,或外感六淫之邪诱发,导致正气不足,精血亏虚,邪毒侵入脏腑,伏于骨髓而发病,故治疗上早期应扶正祛邪,邪去正自安;中后期病程日久,邪毒入里,毒瘀阻滞,除扶正固本外,应解毒化瘀,攻补兼施。其根据临床经验总结的抗癌青黄汤,由危亦林《世医得效方》中的青黄散加减化裁而来^[13]。方中青黛凉血抗癌,雄黄解毒祛瘀,黄芪补气养血,共为君药;白花蛇舌草、半枝莲、凤尾草、重楼清热解毒、散结消痈,喜树果、山慈菇、川芎、水牛角破血祛瘀、凉血消积,共为臣药;生地黄、白芍、牡丹皮、知母、玄参清热凉血、养阴生津,为佐药;甘草调和诸药,为使药。全方合用,清热解毒凉血、化瘀散结抗癌,临床中尤其适用于毒热炽盛型CML的治疗。

本观察结果显示,治疗组治疗后总有效率高于对照组,2组治疗后白细胞计数、骨髓中不成熟粒细

胞水平、中医证候积分均较治疗前有所改善,且治疗组改善程度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明抗癌青黄汤联合羟基脲片治疗CML慢性期毒热炽盛证疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:586-587.
- [2] 罗咏梅,郑筠.慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择[J].中国药房,2014,25(34):3239-3243.
- [3] 张文曦,李晓惠,陈健一.慢性粒细胞性白血病的辨证施治[J].甘肃中医,2008,21(3):11-12.
- [4] 蓝海,侯丽,郎海燕,等.常见血液病的中医分类与命名[J].中医杂志,2019,60(9):750-753,778.
- [5] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011年版)[J].中华血液学杂志,2011,32(6):7.
- [6] 中华中医药学会内科学会血液病专业委员会.白血病中医证型诊断标准(试行)[J].上海中医药杂志,2002,36(12):1.
- [7] 中华人民共和国中医药行业标准.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:57.
- [8] 中华医学会血液学分会.慢性髓系白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(5):353-364.
- [9] 王庆浩,付鲲.慢性粒细胞性白血病中医药研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(10):5-8.
- [10] 袁鹏英,杨向东,张蕾,等.杨文华治疗骨髓增殖性疾病经验[J].中华中医药杂志,2009,24(7):897-898,923.
- [11] 郭恩绵.慢性粒细胞型白血病的中医辨证施治[J].辽宁中医杂志,1984(1):23-24.
- [12] 夏小军,段赞.中医药治疗慢性髓系白血病的思路与方法[J].西部中医药,2018,31(2):35-37.
- [13] 李柳,糜霖.含神古方青黄散治疗恶性血液系统疾病[J].医学研究杂志,2019,48(12):1-3.

(收稿日期:2022-04-04)

痛风清消方

组成:苍术 15 g,白术 15 g,薏苡仁 30 g,黄柏 15 g,川牛膝 10 g,白豆蔻 15 g,金钱草 15 g,土茯苓 15 g,车前草 15 g,萆薢 15 g,徐长卿 15 g,重楼 10 g,蒲公英 10 g,山慈菇 15 g,青风藤 15 g。

用法:每天 1 剂,水煎,早晚分服。

功效:健脾利湿,清热解毒,祛风止痛,活血消肿。

主治:痛风性关节炎。

临证化裁:疼痛日久不去者,加蜈蚣 2 条、地龙 10 g、鸡血藤 30 g。缓解期热毒虽解,但湿邪未除,湿性黏滞,痹阻经络关节,缠绵难愈,此期治疗宜缓则治其本,在痛风清消汤基础上去徐长卿、重楼、黄柏、蒲公英、山慈菇、青风藤等清热解毒之品,加用黄芪 15 g、党参 15 g、陈皮 15 g 健脾益气为基本方。间歇期以此基本方煎汤代茶饮用,或采用中药颗粒剂泡水代茶饮用,促进体内尿酸排泄,避免代谢产物在体内蓄积,方可达到减少痛风发作次数或不发作的目的。(刘永乾,李华南,<http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=190468>)