

• 临床检验研究论著 •

全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察

朱喜丹¹, 陈梅², 冯林², 田刚¹

(泸州医学院附属医院:1. 检验科;2. 血液科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨全反式维甲酸(ATRA)联合三氧化二砷(ATO)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效。方法 对 35 例 APL 患者应用 ATRA 联合 ATO 治疗,观察 PML-RAR α 融合基因转阴率、达到血液学完全缓解(CR)所需时间和不良反应情况,并与 18 例单独使用 ATO 和 19 例单独使用 ATRA 患者的上述指标进行比较。结果 联合用药患者 PML-RAR α 融合基因转阴率为 94.3%,单独使用 ATO 患者转阴率为 88.9%,单独使用 ATRA 患者转阴率为 94.7%,三者比较差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组达到 CR 时间为(24.2 $\pm$ 5.7)d,ATO 组为(36.0 $\pm$ 7.1d),ATRA 组为(40.9 $\pm$ 8.5)d,三者比较差异有统计学意义($P<0.05$);3 组比较,联合用药患者转氨酶升高($P<0.05$),ATO 组心肌损伤标志物升高($P<0.05$),ATRA 组血脂高($P<0.05$)。结论 ATRA 联合 ATO 治疗 APL 完全缓解率高,所需时间短,对血脂和心脏影响较小,但肝脏毒性较大。

关键词:全反式维甲酸; 三氧化二砷; 急性早幼粒细胞白血病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)03-0309-02

Efficacy observation of the combination of all-trans retinoic acid with arsenic trioxide on patients of acute promyelocytic leukemia

Zhu Xidan¹, Chen Mei², Feng Lin², Tian Gang¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hepatology, Affiliated Hospital of

Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic efficacy of all-trans retinoic acid(ATRA) combined with arsenic trioxide (ATO) on patients with acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods** The therapeutic effect of 35 APL patients with ATRA and ATO therapy(combination group) was compared with that of 18 patients treated with ATO alone(ATO group) and 19 patients treated with ATRA alone(ATRA group). PML-RAR α negative conversion rate, period to complete remission(CR) and side effect were observed in 3 groups. **Results** The PML-RAR α fusion gene negative conversion rates of combination group, ATO group and ATRA group were 94.3%, 88.9% and 94.7%, respectively. There was no significantly difference in 3 groups($P>0.05$). The periods to CR of combination group, ATO group and ATRA group were (24.2 $\pm$ 5.7), (36.0 $\pm$ 7.1) and (40.9 $\pm$ 8.5) d, respectively. The combination group had the shortest period to CR than other two groups($P<0.05$). Comparing among 3 groups, the values of ALT and AST increased in combination group($P<0.05$), the values of myocardial injury markers increased in ATO group($P<0.05$), and the values of TG increased in ATRA group($P<0.05$). **Conclusion** Combination of ATRA with ATO treatment could increase PML-RAR α negative conversion rate and shorten the period to CR, with less affection to cardiac and blood lipid, however its hepatotoxicity should be noted.

Key words: all trans retinoic acid; arsenic trioxide; acute promyelocytic leukemia

全反式维甲酸(APL)具有 t(15;17)遗传学特点,形成 PML-RAR α 融合基因,是早幼粒细胞白血病(ATRA)和三氧化二砷(ATO)的作用靶点^[1-4]。早在 1984 年中国血液病专家使用 ATO 治疗 APL 就取得成功^[5],APL 完全缓解率可达 90%^[6]。如何减少复发率、提高生存率及治愈率成为当前的重点^[7]。本次研究采用 ATRA 联合 ATO 联合治疗 APL,并与单独使用 ATO 比较,以观察联合用药的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年至今本院收治 APL 患者 72 例(均进入巩固阶段)。其中男 35 例,女 37 例;中位发病年龄 42 (14~75)岁。72 例均符合急性 APL 中国诊疗指南(2011 年版)标准^[8],FAB 分型 AML-M3 型。所有患者治疗前 PML-RAR α 融合基因均为阳性。共分为 3 组,采用 ATRA 联合 ATO 联合治疗 APL 组共 35 例,单独使用 ATO 组共 18 例,单独使用 ATRA 组共 19 例。各组在年龄、性别、临床指标等方面指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。巩固 4 个疗程后监测 PML-RAR α 融合基因、TnI-UI、Myoglobin、CK-MB、ALT、AST 和 TG。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导治疗阶段 ATRA 组:ATRA 20 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,分 3 次口服;ATO 组:ATO 0.16 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,用生理盐水 500 mL 稀释,每天 1 次静脉滴注;联合用药组:ATO 0.16 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,用生理盐水 500 mL 稀释,静脉滴注,同时给予 ATRA 20 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,分 3 次口服。上述治疗达到 CR 则进入巩固强化阶段。若患者 8 周后仍不能达到 CR,加用蒽环类抗菌药物进行诱导治疗(若采用蒽环类抗菌素的患者退出本实验)。

1.2.2 CR 后巩固治疗阶段 3 组患者均使用 DA 方案化疗(柔红霉素:45 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 3 d;阿糖胞苷:100 mg $\cdot$ m⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 7 d)巩固 4 个疗程。FISH 检测 PML-RAR α 融合基因,空腹静脉血检查 TnI-UI、Myoglobin、CK-MB、ALT、AST 和 TG。

1.3 诊疗标准 按中华医学会血液学分会制定的 APL 中国诊疗指南(2011 年版)评价。

1.4 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件处理数据,率的比较用 Kruskal-Wallis 检验,计量资料的比较用 Wilcoxon scores 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PML-RAR α 融合基因 35 例联合用药患者中 PML-

RAR α 融合基因转阴 33 例,转阴率为 94.3%。18 例单独使用 ATO 患者中 PML-RAR α 融合基因转阴 16 例,转阴率为 88.9%。19 例单独使用 ATRA 患者中 PML-RAR α 融合基因转阴 18 例,转阴率为 94.7%。三者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PML-RAR α 融合基因部分检测结果见图 1。

2.2 达到 CR 时间 联合用药组达到 CR 时间为(24.2 $\pm$ 5.7)d,ATO 组达到 CR 时间为(36.0 $\pm$ 7.1)d,ATRA 组达到 CR 时间为(40.9 $\pm$ 8.5)d。三者比较,联合用药可以明显缩短达到 CR 的时间,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 TnI-UI、Myoglobin、CK-MB、ALT、AST、TC 和 TG 变化 经过 4 周巩固疗程,联合用药组转氨酶较 ATO 组和 ATRA 组高($P<0.05$),ATO 组表现出心肌损伤标志物升高($P<$

0.05),而 ATRA 组出现 TG 增高($P<0.05$)。各项指标见表 1。

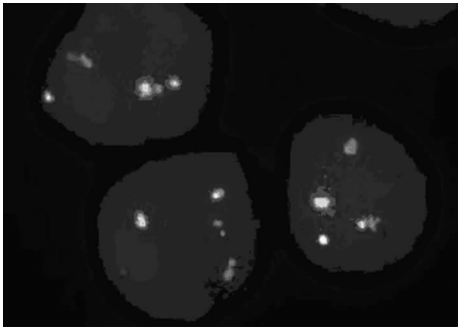


图 1 FISH 检测 PML-RAR α 融合基因阳性结果

表 1 TnI-UI、Myoglobin、CK-MB、ALT、AST、TC 和 TG 变化($\bar{x}\pm s$)

组别	CK-MB	Myoglobin	TnI-UI	ALT	AST	TG	TC
联合用药组	3.02 $\pm$ 0.13	30.5 $\pm$ 4.51	0.03 $\pm$ 0.01	77.2 $\pm$ 12.0	79.4 $\pm$ 11.8	1.39 $\pm$ 0.27	3.12 $\pm$ 0.64
ATO 组	5.07 $\pm$ 0.21	52.0 $\pm$ 5.72	0.05 $\pm$ 0.02	40.3 $\pm$ 6.4	45.3 $\pm$ 5.2	1.42 $\pm$ 0.47	3.01 $\pm$ 0.69
ATRA 组	3.01 $\pm$ 0.12	31.2 $\pm$ 3.71	0.03 $\pm$ 0.01	47.2 $\pm$ 10.0	49.4 $\pm$ 9.8	2.76 $\pm$ 0.27	3.17 $\pm$ 0.48

3 讨 论

APL 典型特征为 t(15;17)(q22-23;q12-21)形成 PML-RAR α 融合基因,以抑制转录的方式干扰正常粒细胞增生和分化,导致异常早幼粒细胞积累从而引发 APL^[9-10]。ATRA 和 ATO 均可单独用于治疗 APL,具有 CR 率高等优点,缺点是易产生耐药、引发维甲酸综合征、高白细胞血症、肝脏心脏损伤^[11-12]。临床研究均表明 ATRA 联合 ATO 治疗可以提高 APL 患者的生存率,缩短到达 CR 时间和降低复发率^[13],但是对药物安全性、不良反应还缺乏进一步观察。本次回顾性研究显示 ATRA 和 ATO 联合用药治疗 APL 比单独应用 ATRA、ATO 组 PML-RAR α 融合基因转阴率高,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合用药并不能提高 PML-RAR α 融合基因转阴率。有报道表明 PML-RAR α 融合基因阴性或阳性表达对预后或复发具有很好的提示作用,监测此基因并依据结果调整治疗方案对预后有重要意义。

本次研究显示联合用药可以有效缩短达到 CR 的时间,这与徐双年等^[14]和徐斌等^[15]的研究相一致。CR 时间的缩短与两种药物的作用机制有关,研究表明 ATRA 作用靶点为 RAR α ,主要调节转录,能增强 RAR α 磷酸化诱导凋亡;而 ATO 作用靶点为 PML,主要影响翻译,介导 RAR α 磷酸化。二者联用可以加速 PML-RAR α 融合蛋白降解同时 ATRA 的使用还能促使更多的 ATO 进入细胞内^[16]。达到 CR 时间缩短具有重大意义,有研究证实达到 CR 的时间越短,治疗后持续缓解的时间就越长,长期无病生存率就越高。同时缩短了患者住院时间,减轻患者经济负担。

APL 是一个有望治愈的恶性血液病,远期肝脏、心脏毒性以及血脂指标是非常值得注意的问题^[17]。本次研究观察到联合用药组肝脏损伤较大,同白晓川等^[18]研究一致,详细机制还有待进一步研究。ATO 组心肌损伤标志物值较高,说明 ATO 对心肌的不良反应明显,前期研究中任金海等^[19]报道了 ATO 对心脏的影响。心脏毒性主要表现为非特异性 ST-T 波改变、室性早搏、室上性心动过速。心肌细胞损伤机制可能与增加活性氧自由基的表达致细胞内 DNA 的氧化损伤有关^[20-21]。ATRA 容易引起高血脂症,同顾伟英等^[22]研究一致。ATRA 可刺激肝脏细胞加速 TG 合成,载脂蛋白比例改变,还可能与刺激 APL 细胞产生细胞因子有关。

相比较而言,联合用药安全可靠,不良反应小,可广泛应用于 APL 患者的治疗。

参考文献

[1] Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party[J]. Blood, 2000, 96(4): 1297-1308.

[2] Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RAR alpha, its fusion partners and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1999, 93(10): 3167-3215.

[3] Wang ZG, Delva I, Gaboli M, et al. Role of PML in cell growth and the retinoic acid pathway[J]. Science, 1998, 279(5356): 1547-1551.

[4] Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide(ATO) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): ATO exerts dose-dependent dual effects on APL cells[J]. Blood, 1997, 89(9): 3345-3353.

[5] Zhang TD, Li YS. Clinical analysis and experimental study of Ail-ing I in treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 1984, 4(1): 19-20.

[6] Ma J. Review of progress on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide[J]. Guo Ji Shu Xue Za Zhi, 2007, 30(3): 210-213.

[7] Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2007, 20(1): 57-65.

[8] 中华医学会血液学分会. 急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 885-886.

[9] 吴凡, 夏瑞祥. 急性早幼粒细胞白血病的诊断及预后研究进展[J]. Anhui Medical Journal, 2009, 30(5): 584-586.

[10] Chen Z, Zhao WL, Shen ZX, et al. Arsenic trioxide and acute promyelocytic leukemia: clinical and biological[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2007, 313(6): 129-144.

[11] 李尊昌, 邹萍, 赵娟, 等. 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗初发急性早幼粒细胞白血病的临床观察[J]. 临床血液学杂志, 2008, 9(21): 481-484.

[12] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷治疗急性(下转第 312 页)

续表 1 恶性肿瘤患者放疗前后 ANC、RET%及 IRF 的比较(±s)

诊断时间	ANC(×10 ⁹ /L)	RET%	IRF(%)
放疗后第 20 天	4.80±1.62 ^a	0.76±0.25 ^a	9.79±3.41 ^b
放疗后第 25 天	5.52±1.98 ^a	0.94±0.32 ^b	9.97±2.98 ^b

与放疗前比较,^a:*P*<0.05,^b:*P*>0.05。

3 讨 论

放疗是治疗恶性肿瘤的常见方法之一,而放疗会造成不同程度的骨髓抑制,影响治疗效果。目前,白细胞和血小板常用来评价骨髓的抑制及恢复情况,但白细胞和血小板受影响较大,且出现二者下降的情况时,骨髓已明显受到抑制,因此白细胞和血小板作为造血功能恢复的评价指标有其局限性。RET 是晚幼红细胞脱核后到成熟红细胞之间的过渡细胞,因幼稚 RET 有大量 RNA 显示较强的嗜色性和光散射性,显示高荧光强度值。当患者造血受到刺激时,大量幼稚 RET 从骨髓释放入外周血,IRF 值相应增高,因此 IRF 能够反映骨髓红系造血功能,是判断贫血和相关疾病疗效的重要指标^[6-9]。郭振涛等^[10]研究表明,IRF 能准确、敏感地反映患者应用重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin,rHuEPO)以后骨髓的造血状况,能够成为肾性贫血患者应用 rHuEPO 后早期疗效监测的有效指标。

本研究结果表明 38 例恶性肿瘤患者放疗后 ANC、RET%及 IRF 均显著降低,在患者造血功能逐步恢复后均有所回升。虽然 IRF 在 20 d 时仍低于放疗前水平,但二者之间的差异无统计学意义(*P*>0.05);ANC 及 RET%水平上升缓慢,在 20 d 时仍低于放疗前水平(*P*<0.05);RET%在 25 d 时与放疗前相比差异无统计学意义(*P*>0.05),而 ANC 水平仍低于放疗前水平(*P*<0.05)。研究结果说明,患者放疗后造血功能一度得到抑制,骨髓生成 RET 的能力下降。在造血功能恢复的早期,较为幼稚的 RET 显著增多,而幼稚 RET 水平的改变一般比患者的 ANC 及 RET%的改变要提早出现。本研究结果可以看出,IRF 是较为敏感的能够反映患者机体造血功能恢复情况的指标。许安春等^[11]研究表明,恶性肿瘤患者化疗后 RET 及 IRF 的变化要先于白细胞,提示 RET 及 IRF 可作为早期评价肿瘤患者化疗过程中骨髓抑制和恢复的较敏感指标。虽然 ANC 及 RET%在反映机体造血功能恢复的时间上较 IRF 略有滞后,但作为目前常用的监测移植患者造血功能恢复的指标,它们仍具有重要的参考价值。有研究表明把 IRF 和 ANC

联合起来作为观察患者造血功能恢复的指标将更有效,其符合率也将提高至 90%以上^[12]。

综上所述,恶性肿瘤患者放疗后 IRF 的变化明显早于 ANC 及 RET%,是观察患者放疗后造血功能恢复的敏感指标,对于肿瘤患者放疗后骨髓抑制和功能恢复的监测、病情观察及指导临床治疗具有重要的参考价值。

参考文献

[1] Mast AE,Blinder MA,Lu Q,et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency[J]. Blood,2002,99(4):1489-1491.

[2] 陈则清. 网织 RBC 四项检测指标的正常参考值调查[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2001,22(6):122.

[3] 肖平. 贫血患者网织红细胞参数及其荧光强度检测临床意义[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2010,7(2):20-24.

[4] Noronha JFA,Souza CAD,Vigorito AC,et al. Immature reticulocytes as an early predictor of engraftment in autologous and allogeneic bone marrow transplantation[J]. Clin Lab Haematol,2003,25(1):47-54.

[5] 蔡应木,焦晓阳,林静华,等. RET、HLR、IRF 作为外周血干细胞移植后骨髓造血重建指标的应用研究[J]. 中国校医,2008,22(2):205-206.

[6] 林静华,焦晓阳,吴清花,等. HLR%和 IRF 在缺铁性贫血患者疗效观察中的应用价值[J]. 中国热带医学,2009,9(2):300-301.

[7] 李玉芹,杨明清,钟亚玲,等. RET/IRF 和 MCV/RDW 及骨髓检查联合检测在贫血诊断中的应用价值[J]. 中国实验诊断学,2008,12(7):879-880.

[8] 黄少莹,陈梅,卢淮武. 地中海贫血患者网织红细胞参数检测的临床意义[J]. 实用医技杂志,2007,14(4):1403-1404.

[9] 赵应斌,黎华连,刘纲毅,等. 地中海贫血妊娠妇女网织红细胞 6 项参数观察[J]. 检验医学,2008,23(1):27-29.

[10] 郭振涛,肖青,李香玲,等. 大剂量 rHuEPO 对肾性贫血患者血液和骨髓红系作用的研究[J]. 中国医药导报,2009,18(6):15-17.

[11] 许安春,张爽,杨雪. 网织红细胞在恶性肿瘤化疗前后的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床,2010,7(11):1072-1073.

[12] Dalal BI,Slockford GK,Naiman SC,et al. Criteria for marrow engraftment:comparison of reticulocyte maturity index with conventional parameters[J]. Bone Marrow Transplant,1996,17(1):91-92.

(收稿日期:2012-09-18)

(上接第 310 页)

早幼粒细胞白血病七年总结一附 242 例分析[J]. 中华血液学杂志,2000,21:67-70.

[13] Douer D,Tallman M. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies[J]. Clin Oncol,2005,23(10):2396-2410.

[14] 徐双年,陈洁平,刘建平,等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病疗效的系统综述和 meta 分析[J]. 中西医结合学报,2009,7(9):801-808.

[15] 徐斌,高清平,姚春. 成人急性早幼粒细胞白血病治疗方案与疗效分析[J]. 临床血液学杂志,2008,21(11):572-574.

[16] Zhen Y,Wang and Zhu Chen. Acute promyelocytic leukemia:from highly fatal to highly curable[J]. Blood,2008,111(5):2505-2515.

[17] Creutzig U,Zimmenmn M,Dworzak M,et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia af-

ter treatment with reduced cumulative anthracycline doses[J]. Br J Haematol,2010,149:399-409.

[18] 白晓川,马云,宋国庆. 亚砷酸联合维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床观察[J]. 宁夏医学院学报,2009,29(5):462-465.

[19] 任金海,林风茹,郭晓楠,等. 全反式维甲酸、三氧化二砷及联合化疗治疗急性早幼粒细胞白血病临床观察[J]. 中华血液学杂志,2004,25(7):437-438.

[20] Wang ZY,Chen Z. Acute promyelocytic leukemia:from highly fatal to highly curable[J]. Blood,2008;111(5):2505-2515.

[21] Davison K, Mann KK, Miller WH. Arsenic trioxide: mechanisms of action[J]. Semin Hematol,2002,39(2 Suppl 1):3-7.

[22] 顾伟英,胡绍燕,贺白. 全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病过程血脂变化的研究[J]. 肿瘤,2009,29(31):176-179.

(收稿日期:2012-09-09)