

马利兰治疗慢粒导致继发再障临床分析

杨立伦 孙延庆 任守义(兰州 730000 甘肃省人民医院)

摘要 目的:探讨马利兰导致继发再障的原因及安全使用马利兰的方法。方法:通过6例因慢粒而使用马利兰治疗后导致继发再障临床资料分析。结果:马利兰导致继发再障与药物剂量、用药时间及个体敏感性有关。结论:遵循小剂量、长疗程的原则使用马利兰治疗慢粒,可减少继发再障的发生。

关键词 马利兰;慢粒;(毒副作用);继发再障

The clinical analyses of secondly aplastic anemia caused by treating chronic granulocytic leukemia with busulfan

Yang Lilong(Yang LL),Sun Yanqing(Sun YQ),Ren Shouyi(Ren SY)(Gansu province people hospital,Lanzhou 730000)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To explore the causes of secondly aplastic anemia caused by taking busulfan and the methods of taking busulfan safety. **METHOD:**six patients with chronic granulocytic leukemia who suffered from aplastic anemia after taking busulfan were observed. **RESULTS:**The incurrence of secondly aplastic anemia caused by busulfan was associated with the dose and time of taking drug as well as personel sensitive. **CONCLUSION:**The incurrence rate of secondly aplastic anemia will decrease If we treat chronic granulocytic leukemia with busulfan follows the principle of low-dose and long-term using. **KEY WORDS** busulfan,chronic granulocytic leukemia,(side effation),secondly aplastic anemia

马利兰属烷化剂,是丁烷的磺基酯,用于治疗慢粒已有约 30 年的历史;有效率高达 85%~95%,且使用方便;目前治疗急性白血病的药物有较大的进展,缓解率及 5 年生存率均有很大的提高,而慢性白血病的治疗进展很少,仍然以马利兰治疗为主。我院近 3 年收治马利兰治疗慢粒导致继发再生障碍性贫血(继发再障)6 例,现报道如下:

1 一般资料

六例继发再障病人的诊断根据:1、有经骨穿及 ph 染色体检查后确诊为慢粒后服用马利兰治疗的病史,2、外周血象及骨髓均符合 1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议制定的再障诊断标准。六例病人均在慢性期,六例病人中除 1 例病人服药的剂量不详外其余 5 例病人均每天服药 6 mg,出现继发再障时的剂量及时间不等;2 例病人在用马利兰治疗

表 1 马利兰治疗慢粒导致继发再障 6 例的情况

例号	性别	年龄	继发再障 急慢型	马利兰		再障出现的时间 (用药后)(天)	生存期	治疗结果	其它
				日量	总量				
1	男	40	急	6 mg	840 mg	150	170 天	再障出血而死亡	住院期间用 COA 方案治疗一次
2	女	45	慢	不详	不详	210	50 年	再障好转后到今存活	
3	男	38	急	6~10 mg	1600 mg	705	2 年	再障出血而死亡	住院期间用 HOAP 方案治疗一次
4	男	36	急	6 mg	180 mg	30	5 年	再障好转后急变而死亡	
5	男	32	慢	2~6 mg	320 mg	78	2 年	再障好转后急变而死亡	
6	男	46	急	4 mg	460 mg	710	2 年	再障出血而死亡	

2 讨论

据文献报导,马利兰导致再障的发生率在 0~30%^[1],一般<5%。我科收治慢粒 35 例,仅 1 例(例 3)发生再障;其余 5 例均为外院治疗后发生再障而转我院治疗。马利兰属细胞周期非特异性药物^[2],主要作用于细胞的 G1 期与 M 期,它可以与 DNA 形成交叉连接,破坏 DNA 结构,小剂量就对骨髓的粒细胞系统有明显的抑制作用。对红细胞系统、血小板抑制作用较弱,大剂量时三种细胞皆受影响。动物试验表明,马利兰可诱发小鼠白血病与再生障碍性贫血。再障的发生与马利兰的用法似有一定的关系,从现在的资料来看,马利兰导致再障的疗程用量差异很大,最小仅 180 mg,最大为 1600 mg,也有用量在 2000 mg 以上亦未引起再障者,本文疗程量为 180~1600 mg,差别很大,说明认为再障是由于马利兰过量所致的看法不够全面,可能还取决于患者对马利兰的敏感性。再障的诱发与马利兰日剂量有关,例 4 一日剂量为 6 mg,连续使用 30 天而致再障。

有人报导^[3,4]用马利兰治疗慢粒导致再障后骨髓中 Ph⁺阳性细胞消失,缓解期延长;有一病例缓解期长达 14 年之久,但我们的观点认为,有如此的病例并不能作为过度治疗的理由,因也有病例在骨髓过度抑制恢复后并不长期缓解(如例 5),而骨髓抑制本身在目前还有极大的危险性(如例

的同时加用 CoA 方案或 HoAP 方案治疗,另 4 例除用马利兰外再未用其它药物。

典型病例报告:患者时××(例 3)38 岁,于 1997 年元月 4 日第一次在我院住院作骨穿及 Ph 染色体检查确诊为慢粒,给予马利兰 6 mg/d,住院 26 天用马利兰总量为 156 mg,住院期间曾加用 CoA 方案化疗一次,出院后开始时尚能在门诊定期复查血象而听从医师的用药指导;但后来由于患者大脑发育较差,部分丧失自主能力以及家属对其关心不够于 1999 年 9 月开始再未带患者来门诊复查。患者自作主张自服马利兰每天 6~10 mg,其服药 3 月余共服 950 mg 后因齿龈出血、皮肤紫癜、发热而再次来我院住院检查,住院后查外周血及作骨髓穿刺检查均支持再障的诊断;立即给予积极抢救治疗,但因病情重,住院半月后因颅内出血而死亡。

1、例 3),死亡率有 50%左右。此外,骨髓抑制恢复后的病例尚可能有长期抵抗力减退,连续不断地发生继发感染而使进一步治疗困难。目前临床应用马利兰应遵循小剂量、长疗程的原则^[1,4],初治病人应给予马利兰常规剂量 4~8 mg/d 连用 3~4 周,一般 1~2 周后白细胞下降,作用高峰时间在第 3 周,3~4 周后待白细胞降至 40~50×10⁹/L 时改用维持量 2 mg/d 或 2~3 天 1 次,每次 2 mg 使白细胞维持在 20×10⁹/L 以上,白细胞下降至 20~10⁹/L 时应停药观察,待白细胞上升至 50×10⁹/L 以上时再用药,用药期间每周复查一次血象,根据血象调整马利兰剂量。

有些临床医生对马利兰的后作用了解了够,尽管给予常规剂量,但未能将马利兰的毒性及注意事项交待清楚或者医生讲过未引起病人的足够重视,或讲的肤浅,这也是医生对病人不负责任的具体表现;因此医生对病人的治疗要真正做到既治病又治人是很重要的。做好病人的思想工作,指导好病人的工作生活(包括服药)这也是医疗工作的一个组成部分。只要我们避免滥用、超大剂量应用,定期观察血象,随时调整剂量,就可减少其毒副作用的发生,提高慢粒病人的长期生存率。

参考文献

1 杨绵本,何争春,梁瑞琼. 马利兰与再生障碍性贫血. 临床血液

学杂志,1995,8(1):45.

2 陆道培.白血病治疗学.第一版.北京:科学出版社,1992. 231.

3 杨惠蓉,肖廷风,尹 净,等.马利兰诱发可逆再障对小儿慢性粒细胞白血病的影响.陕西医学杂志,1990,(8):12.

4 寇 渭.马利兰的合理应用.中国实用内科杂志,1997,17(2): 111.

收稿日期:2001—06—30