浙江医科大学附属第一医院

一九七二年

年　报

1972年12月

需要全本请访问 www.ertongbook.com

前　言

在伟大领袖毛主席的无产阶级革命路线指引下，国内外形势一片大好。在党的一元化领导下，我院革命职工认真读马列的书、毛主席著作，坚持为工农兵服务的方向，积极地参加三大革命运动的实践，取得了一些成绩。

遵照毛主席“**要认真总结经验**”的教导，兹将一年来我院在教学、医疗、科研中的工作总结资料，汇编成一九七二年年报。冀求检阅过去，吸取教益，以便进一步推动我院中西医结合和各项工作向前发展。

汇编中有些资料是在兄弟单位合作和支持下完成的，谨致谢忱。并愿今后继续虚心地向兄弟单位学习，为了一个共同的革命目标，不断地相互协作。

限于我们的水平，对汇编工作缺乏经验，一定会有缺点和错误，深切期望同志们批评指正。

团结起来，争取更大的胜利！

浙江医科大学附属第一医院一九七二年年报

目　　录

野百合碱对25例成人白血病的疗效观察 ……（1）
合一520治疗慢性粒细胞性白血病的初步临床观察 ……（6）
合一520治疗血小板增多症二例报告 ……（9）
成人急性白血病的治疗：不同治疗方法诱导缓解效果的比较 ……（10）
麻疹疫苗免疫综合治疗4例急性白血病的初步报告 ……（16）
应用麻疹及新城鸡瘟病毒疫苗治疗恶性肿瘤的初步观察 ……（18）
异构肿瘤传代细胞（HeLa, L_{16}, D_6）治疗宫颈癌、肝癌及肺癌的临床近期疗效观察 ……（28）
应用萤光显微镜筛选抗白血病药物 ……（33）
血清甲种胎儿蛋白测定法普查肝癌的观察 ……（39）
应用碘^{131}——酚四溴酞钠（I^{131}-B. S. P.）作肝脏扫描的初步观察 ……（40）
应用铟^{113m}肝扫描剂作肝脏扫描的初步观察 ……（42）
铟^{113m}——氢氧化铁作肺扫描的初步观察 ……（44）
滋肾法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病42例疗效报告 ……（49）
复方当归液穴位注射治疗高血压病37例效果观察 ……（55）
碘^{131}化人血清白蛋白体外测定冠状循环指数对冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断价值的初步观察 ……（57）
铟^{113m}——人血清白蛋白体外测定冠状循环指数对冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断价值的初步观察 ……（62）
气管炎菌苗治疗慢性气管炎的疗效观察 ……（70）
枯草杆菌及其复合制剂对1229例老年慢性气管炎的疗效观察 ……（72）
二十例老年慢性气管炎气管镜检查材料的病毒分离及鉴定 ……（76）
副流感病毒及其疫苗研制 ……（79）
鼻病毒的分离与鉴定 ……（80）
原代猪肾细胞培养及其应用的初步报导 ……（83）
中药《利肝汤》治疗无黄疸型传染性肝炎的疗效观察 ……（85）
五例肝炎后肝硬化门脉高压分流术近期效果的观察 ……（89）
肝炎相关抗原（HAA）的初步调查报告 ……（91）
杭州××厂传染性肝炎发病的流行病学调查 ……（93）
一种测定谷——丙转氨酶活力的新型标准物质——丙酮酸二硝基苯腙 ……（100）
单项谷丙转氨酶（P. T.）增高在肝炎诊断中的价值 ……（107）
钩端螺旋体病的早期临床诊断及鉴别诊断 ……（113）

钩端螺旋体病误诊原因分析 …… (116)
34例钩端螺旋体病的心电图改变 …… (119)
中西医结合治疗急性肺脓肿100例临床分析 …… (122)
蘑菇血宁对白细胞减少症的疗效观察 …… (130)
蘑菇血宁对血小板减少的疗效观察 …… (132)
蜂王幼浆片治疗白细胞减少的疗效观察 …… (134)
接骨金粟兰治疗类风湿性关节炎的初步观察 …… (136)
41例X射线工作者眼睛变化的分析 …… (138)
305例X射线工作者临床分析(摘要) …… (139)
心包切除术选用针麻的点滴体会 …… (139)
输精管吻合术的介绍 …… (141)
《浙江Ⅰ型》人工肾实验报告 …… (146)
人造球型二尖瓣膜更换术初步实验观察 …… (155)

附　录

国外病毒治疗恶性肿瘤的研究概况(综述) …… (162)
急性白血病国外治疗进展(综述) …… (171)
肝炎相关抗原(Hepatitis Associated Antigen)的研究概况(综述) …… (187)
弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation)的诊断和治疗(综述) …… (197)

野百合碱对25例成人白血病的疗效观察

肿瘤白血病研究组

野百合碱是从植物大叶猪屎青（学名 Crotalaria assamica Benth）中分离出的一种生物碱。根据浙江人民卫生实验院的分析，这种物质即 monocrotaline，与草药农吉利（Crotalaria sessiliflora Linn）中分离出的农吉利甲素性质相同。经动物实验和临床应用，已显示这种物质对某些癌肿有一定疗效，但对白血病是否有效，尚未有所闻。遵照毛主席“**中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高**”的教导，和周总理提出的对肿瘤“应研究根治办法”的指示，我们自1971年11月至1972年4月以野百合碱试用于25例白血病，观察其疗效和毒性反应，摸索其剂量。现将所得结果，报告如下。

材料和方法

本组病例全是在我院住院观察的病人。25例白血病中计有急粒12例、急淋6例、急单3例、急浆1例、慢粒3例。其中有4例是用其他药物治疗引起缓解或接近缓解后而又复发者。所有病人均为成人，年龄在18—59岁间，35岁以下的有20人（80%）。

野百合碱制剂系由浙江人民卫生实验院生产供给。药物是水溶液高温灭菌后装入安瓿的。

剂量方面，最初试用的2个病例，开始用量分别为60毫克及100毫克，静滴。因应用期间无不良反应，故以后即增至100及200毫克。自第3个病例起，一般均为每日200毫克，一次或分2次静滴或静注。但有少数例外，一例因用药后血液中白细胞迅速显著减少，故于第5天起改为100毫克，第6天起完全停药18天，以后再用药时是每日100毫克。另有一例开始用药为200毫克，后曾将剂量增至每日400毫克，分2次静滴，共7天。

疗程和用药总量，根据疗效之不同而有长短多少的差别。一般原则是连续用药2星期左右。如果血象不见进步，大多停用野百合碱，换用其他药物治疗。如果连续用药2星期后，血象有所进步，或虽无明显进步而全身情况尚较好者，则仍继续用药，直至血象不再进步或又恶化时为止。用药时间最短者为9天，总量为1.8克；用药时间最长者为30天，总量6.0克。在3/4病例中（17例），用药总量不超过3.1克。

为了便于分析疗效，在野百合碱治疗期间，一律不用其他知有抗白血病作用的药物，但并不排除一般辅助药物如止血及抗感染的中西药物及输血等措施。在多数病例中亦采用一些强的松，一般剂量为每日30毫克，但在急淋患者中，即使小剂量的强的松或考的松也一概不用。

在治疗过程中，血象检查一般为3—4天一次，如变化剧烈，也有相隔1—2天即作检查的。

在多数病例中，在治疗前后进行了肝功能试验（包括血清谷丙转氨酶，白、球蛋白，锌浊度，黄疸指数等测定）及尿检。在少数病例中进行了磺溴酞酞钠试验，心电图及胸部透视等检查。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

结　　果

25例白血病用野百合碱治疗前及治疗过程中疗效最明显时血液中白细胞计数及分类计数的比较见表。

25例　白血病野百合碱治疗前后的血象比较

病例号	白血病类型	用药天数（日）	用药总量（克）	治疗前 白细胞（每立方毫米）	治疗前 幼稚细胞（%）	治疗后 治疗开始后天数	治疗后 白细胞（每立方毫米）	治疗后 幼稚细胞（%）
1	慢粒	28	1.92	230,000	44	12	50,000	20
2	慢粒	21	2.36	80,000	23	18	246,000	42
3	急粒	25	2.46	4,100	70	13	12,800	67
		16	3.2	10,600	84	14	8,400	90
4	急粒	5	0.9	20,000	79	18	1,900	0
		22	2.2	3,000	8	13	7,400	0
5	慢粒	21	4.2	48,800	18	14	17,000	8
6	急淋	28	5.6	22,500	84	22	2,800	35
7	急淋	9	1.8	91,000	73	10	3,750	16
8	急粒	28	5.6	3,000	68	9	1,900	24
9	急淋	19	3.8	247,000	91	8	43,400	4
10	急浆	30	6.0	18,700	5	15	10,800	1
					4.5*	33		28*
11	急粒	13	2.6	22,400	95	8	2,100	69
12	急粒	17	4.8	272,000	63	12	30,000	5
13	急单	15	3.0	19,400	60	12	15,000	35
14	急粒	15	3.0	2,350	48	14	12,100	76
15	急淋	12	2.4	20,900	93	8	11,300	89
16	急粒	15	3.0	120,800	74	12	59,600	37
17	急粒	26	5.2	4,200	24	16	2,750	0
18	急单	13	2.6	31,400	60	13	9,200	53
19	急单	14	2.8	1,350	79	11	1,950	70
20	急粒	13	2.6	150,000	96	13	102,000	90

21	急淋	13	2.6	224,000	98	12	117,000	95
22	急粒	13	2.6	2,050	2 66**	16 15	6,800	1 34.5**
23	急粒	11	2.2	1,450	56	6	1,550	34
24	急粒	13	2.6	30,800	88	12	55,600	89
25	急淋	10	2.0	65,000	29	8	56,000	91

* 此系骨髓中原始浆细胞百分数 ** 此系骨髓中原始粒细胞百分数

疗效大致上可以分成下列4等：

1.缓解：血液中幼稚细胞消失，白血病的临床症状消失，全身情况明显好转。属于此等者计有2例（例4、17）。其中1例（例4）骨髓象也恢复正常。另一例（例17），骨髓象没有完全恢复正常，但骨髓中原始粒细胞从治疗前的94%减少至28%。

2.好转：血象明显好转（血液中幼稚细胞分别减少至4%，5%，16%，24%，症状明显减轻或消失（如肿大的淋巴结、脾脏缩小，胸骨压痛消失等），全身情况好转（如胃口增加，体力好转，贫血减轻等）。属于这一等者有4例（例7、8、9、12）。

3.血象进步：血液中幼稚细胞有所减少（比治疗前减少27—58%，但症状减轻不明显，全身情况维持原状。属于这类情况的计有7例（1、5、6、11、13、16、23）。此外有1例（例22）治疗前血液中仅有少数幼稚细胞，但骨髓中有原粒细胞66%，治疗后血液中幼稚细胞仍未消失，但骨髓中原粒细胞减少至34.5%。合此一例，则属于这一等者共有8例。

4.无效：血象及临床症状均无进步，甚至恶化。个别病例血液中白细胞总数虽有较明显的减少，但幼稚细胞的百分数并不减少。有1例（例10）治疗前血液中幼稚细胞已很少，治疗后，血象变化不大，全身情况有所好转，但骨髓中原始细胞减少不明显，亦作无效论。属于这一类的共有11例（例2、3、10、14、15、18、19、20、21、24、25）。

属于上述前三种情况的共有14例，都算有效，总的有效率为56%。但疗效较明显者（缓解或好转）仅6例（24%）。

在有效的14个病例中，见效时间都比较快。血液中白细胞计数开始下降、幼稚细胞开始减少的时间均在治疗开始后的第4至第13天间；平均时间为第7天。血象进步最明显时是在治疗开始后的第4—20天间，一般在两星期内，平均为治疗的第12天。

有效时间大多相当短促，一般只一星期左右，甚至只有3—5天。有效时期最长的2例（例4、17）也不过40天和20余天。过此时期，即使野百合碱治疗并未停止，但血液中幼稚细胞又逐渐出现或增多，症状也逐渐出现或加重。

在有效的14个病例中，计有急粒8例，急淋3例，急单1例，慢粒2例。

毒性反应：对18个病例在治疗前后进行了肝功能检查。结果显示肝功能不正常者有4例，其中3例尤为持久或严重。

例4在治疗过程中，根据病情是间歇给药的。最初4天每天静滴野百合碱200毫克，第5天100毫克，第6天起停药18天。此后每天静注100毫克，连续16天。此后又停药6天，然后又给予每天100毫克，连续6天。在先后55天中，共给药3.1克。在开始治疗时，血清谷丙转氨酶为50单位（本院正常范围最高值为100单位）。至治疗开始后的第7个星期，血清谷丙转氨

酶增至113单位。在以后的4个月中，又复查多次，每次结果均不正常，最高时达268单位。其他肝功能数据尚属正常。自血清谷丙转氨酶上升后，发现肝肿大并有压痛，同时有食欲减退，但由于白血病发生缓解，故一般情况尚好。血清谷丙转氨酶的升高持续很久，直至治疗开始后7个月时始降至正常范围之上限。

例12共用药17天，先是每天200毫克，连续10天，继以每天400毫克，分2次静注，连续7天，总量4.8克。在治疗开始的第15天，血清谷丙转氨酶为46单位。2个多月后，胃纳减退，乏力消瘦，谷丙转氨酶增至113单位，到3个月时，转氨酶增至208单位，剑突下肝可触及，有压痛，腹胀，随即出现黄疸及肺炎体征，不久因衰竭死亡。

例6共用药28天，每天静滴200毫克，总量5.6克。在治疗开始后4个月时，剑突下有轻压痛，血清谷丙转氨酶为215单位，血清白蛋白2.7克，球蛋白3.5克。继续观察2个月，肝功能始恢复正常。

例2共用药21天，先为每天60毫克，后增至每天100毫克，再增至每天200毫克，总量2.36克。治疗前及治疗开始后22天，血清谷丙转氨酶均属正常。但至治疗开始后2个月时，谷丙转氨酶上升至128单位，虽然无食欲减退或肝肿痛等症状，其他肝功能试验结果亦均正常。至治疗开始后3个月时复查，血清谷丙转氨酶已降至20单位。

在其余的14个病例中，肝功能试验检查的结果均在正常范围内，虽然有些病例的用药总量有大至5克以上或6克者。

关于造血功能方面的损害，绝大多数病例在治疗过程中都不明显。仅有1例（例4）在用药后数天内血液中白细胞计数迅速下降。该例治疗前的白细胞计数为20,000/毫米^3，治疗开始后的第8—14天，白细胞下降至550—1900/毫米^3，同时幼稚细胞亦迅速消失。当时骨髓涂片中粒系细胞也显著减少。10余天后，血液中白细胞计数已回升至正常范围内。一个月后复查骨髓，骨髓象完全正常。此例血小板和红细胞的抑制均不明显。即使在白细胞明显减少时，由于病情好转，血小板反见上升，骨髓中幼红细胞增生很活跃。在其他病例中，只有1例（例14）因病情恶化，血小板从治疗前的56,000/毫米^3，减少至9,400/毫米^3。

个别病例在治疗过程中，胃口稍有减退，也有感恶心的，但一般并不严重，没有遇到呕吐、腹泻等症状。未见因采用野百合碱而引起脱发、口腔溃疡、神经炎或血尿者。少数病例在治疗前后曾作心电图检查，均无异常发现。尿蛋白和沉渣检查在治疗前后均无异常。

讨　　论

根据本组25例白血病单独应用野百合碱治疗所得结果，现提出一些初步体会和设想如下。

1.有关疗效问题：野百合碱对白血病有一定的疗效，应予肯定。其特点为：

①有效率高。

②在疗效最好的病例中可引起白血病短期的完全缓解。

③作用快。在作用最快的一例中，用药3天，血象已开始好转，用药5天后，不久即引起完全缓解。这种情况在目前所用的抗白血病药物中，尚属罕见。

④有效时期较为短促。最短的只有3—5天，最长的也不过一个多月。

⑤野百合碱对白血病细胞似有特殊的破坏作用。在对这种药物敏感的病人中，白血病细胞的百分数显著下降，而血小板和红细胞并无明显减少，相反，由于病情好转，反见上升。在我院非白血病患者中，用野百合碱治疗并不引起血液中白细胞减少。由此看来，野百合碱

似乎确具有抗白血病的作用。

2.有关制剂问题：在本组25个病例中，前13例所用制剂较为新鲜，有效率是10/13或77%，而后12例中有部分病例所用制剂不及前一批新鲜，其有效率仅4/12或33%。据有关单位的经验，野百合碱很不稳定，尤其在水溶液中。本组病例中所用的野百合碱制剂都是做成水溶液的安瓿。在后一半病人中的疗效不及前一半显著，看来与制剂的新鲜程度有关。因此，对野百合碱的剂型、存放、有效期等问题，均待进一步研究解决。

3.有关毒性问题：野百合碱有一定的毒性，主要是对肝脏。在本组病例中有4个病人在用野百合碱治疗后，有肝脏受损害的表现。在我们病房中不用野百合碱治疗的白血病患者中有时也有发生肝功能损害和黄疸的。在本组病例中停用野百合碱后几个月出现肝功能损害，是否可能是传染性肝炎或其他抗白血病药物所引起？这一可能虽然不能排除，但鉴于在动物实验中野百合碱能引起严重的肝脏损害，且在本组有肝功能损害的病例中，用药剂量有的比较大，故在本组病例中肝脏受损害的原因，首先应考虑野百合碱的毒性。

应用野百合碱后肝脏方面的毒性反应有下列几个特点：

①不同病人对野百合碱毒性反应的个体差异很大。用药总量有大至5.69克和6.0克者，而肝功能试验多次复查，结果仍属正常；相反，用药总量比较小，照样可以引起血清谷丙转氨酶超过正常范围（例2）。又如例4，每次用药量比较小，又是间歇用药，总量也不是很大（3.1克），结果也引起了较持久的肝脏损害。

②肝脏损害在用药期间或停药后不久往往不表现出来，因此其潜在毒性作用很容易被忽视。但经过1—2个月后，其毒性反应开始表现出来。

③肝功能损害轻者可以恢复正常，但重者可以很持久，甚至经过半年后才恢复正常，其严重程度亦颇不一致，重者可以致死。

④肝脏受损的主要表现是血清谷丙转氨酶的上升，超出正常范围，说明有肝细胞坏死。其他肝功能试验往往变化不大，尤其在早期。故血清谷丙转氨酶的测定是觉察肝脏对野百合碱毒性反应的一个较重要的检查法。

由于野百合碱对肝脏的毒性作用较强，可以造成严重的后果，因此在临床上应用这种药物时，必须非常慎重。在考虑用药之前，应仔细检查患者的肝脏情况。在可用的病例中，剂量方面也要仔细斟酌。

野百合碱对骨髓的抑制作用，据目前有限的经验，似乎不很严重。但应注意到曾有一例用药数天后即引起严重的粒系细胞生成抑制，虽然持续时间不是很长。另有一例血液中血小板计数减低较多。虽然此二例都没有造成严重后果，但在今后推广试用这种药物时，这种毒性反应也要适当注意。对胃肠、心、肺、肾等脏器的毒性反应在本组病例中均较轻微，或不明显，但今后仍应严密观察。

4.剂量和用法问题：在本组病例中有良好疗效者，每日剂量大多为200毫克，也有用100毫克即见效者。有一例（例12）先用200毫克/日获得明显好转，待失效后将剂量增至400毫克/日，结果还是无效。由此可见，在对野百合碱敏感的病例中，每日剂量100—200毫克已经足够。每日剂量超过200毫克，徒然增加毒性反应，甚至到达危险的程度，也未必能获得良好的疗效。

由于对野百合碱敏感的白血病患者血象的改进出现较迅速，我们初步考虑，在单独应用野百合碱治疗的情况下，可以开始剂量为每天100—200毫克，连续10天。如果届时血象不见进步，或虽曾进步而此时疗效已经过去，则不必再继续用下去，应该停用野百合碱，换用其

他治疗措施。如果届时血象确有进步，且仍在继续进步中，则可以继续给药4—5天，每日剂量100毫克，然后停药。这样，总的疗程至多15天，野百合碱的总量最多也不致超过2.5克。

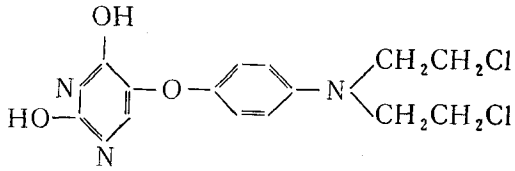
但是野百合碱对白血病的作用过于短促，看来不宜单独使用以治疗白血病。且根据近年国内外治疗急性白血病的经验，都认为几种抗白血病药物同时合并应用所得疗效比单独应用一种药物的效果要好得多，因此，我们认为今后也应该以野百合碱与其他抗白血病药物同时合并应用，以提高总的疗效。在合并化疗的情况下，野百合碱的剂量可以考虑从一开始即为每天100毫克，疗程同上。这样即使连续应用15天，总量也不过1.5克，可以在不影响疗效的条件下，进一步减少其毒性反应，更加安全妥当。

至于给药的方法方式，用静脉滴注还是推注，一天剂量一次注射还是分二次注射更为适宜，根据目前的经验尚不能得出结论。我们认为最好能再作进一步的观察，分别在上述几种不同的给药情况下，每隔数小时测定一次血液中野百合碱的浓度，以便了解这种药物在人体内的分布情况和排泄速度。然后根据所得结果，决定采用何种给药方法最为适宜。

合—520治疗慢性粒细胞性白血病的初步临床观察

肿瘤白血病研究组

合—520是上海医药工业研究院和上海药物研究所协作下合成的新抗癌药物。其化学名称为5-{对-〔双-(β-氯乙基)氨基〕苯氧基}尿嘧啶。



我组自1971年12月起以此药试用于18例慢粒白血病，其中包括2例慢粒急变。现将试用结果和初步经验，报告如下。

治疗对象

十八例慢粒白血病中，男女各9人，年龄在17～61岁间。其中2例为慢粒急变。诊断均经我院血液及骨髓检查证实。16例慢粒患者自症状出现至合—520治疗开始的时间，最短者15天，最长者17个月，其中2例系经马利兰治疗疗效不明显，1例系经马利兰治疗缓解后复发，再用马利兰治疗而长期未获缓解者。2例慢粒急变过去均曾用过马利兰治疗而好转，开始急变的时间不能肯定，因当时不在我组观察下。此2例自起病至合—520治疗开始的时间，分别为半年余及一年余。18例在合—520治疗前的白细胞计数，最低为30,200/立方毫米，最高470,000/立方毫米，中位数175,000/立方毫米。治疗前血液中的幼稚细胞，最低为10%，

最高79%，中位数39%。治疗前的脾脏，一例触不到，其余各例均有不同程度的肿大，最大者脾下缘达下腹。

剂量和用法

始用剂量一般为每日三次，每次2.5毫克，口服。用药后，如血液中白细胞计数下降很快或达15,000以下时，则根据各病人的具体情况，将剂量减小至每日5毫克或2.5毫克，或暂时停药观察数天，然后再给以小剂量。如白细胞总数已正常，而分类计数示尚有少数幼稚粒细胞，则每日或间日服药2.5毫克。当血象及骨髓象已经缓解，在多数病例中停药观察，但有4例曾以小剂量维持一段时间或较长时间。

在合—520治疗期间，一概不用任何其他抗白血病药物。

结果

用合—520治疗后，16例慢粒白血病的白细胞总数开始下降的时候一般均在治疗开始后的7天内，最短的仅3天，最长的15天，中位数为5天。此16例中有1例用药后，很快也出现血象进步，但用药至15天时（合—520总量为60毫克），血液中出现7%原粒及7%早幼粒细胞。因顾虑是否会发展成慢粒急变，故即停用合—520，改用马利兰治疗（最后亦获得缓解）。如果除去此例，在可资评价的15例中，经过长短不同的时间，均达到血象缓解（幼稚细胞连续数次找不到），但此时血红蛋白不一定恢复正常，脾脏大多仍可触到。此时或在此后的1～2周内骨髓中有核细胞量，分类计数及粒、红比例均回复至正常，说明骨髓象亦已缓解。血象缓解所需时间为9～59天，中位时间26天。此时用药总量为50～257.5毫克，中位用药量为110毫克。

随着治疗后血象的好转，自觉症状均逐渐有所减轻，以至趋向消失。脾脏的缩小比血象的进步较为缓慢。除1例在治疗开始时，脾脏本来就不能触及者外，其余各例在血液中幼稚粒细胞消失时，脾脏均仍可触及，但比治疗前均有明显缩小，且在停药后或以小剂量合—520维持时，仍能继续缩小。有一患者入院时脾区剧痛难忍，可听到摩擦音，脾肿大至肋缘下13厘米，但服用合—520后，第二天脾区疼痛即明显减轻，第四天已基本不痛。

根据以上情况，16例慢粒白血病中，15例均获得缓解，缓解率为93.8%。如果除去因治疗不足、中途改用其他药物治疗的一例，则15例全部能获得血象和骨髓象的缓解。

血象缓解和停药后，部分病人的血液中有时又会出现少数幼稚粒细胞。如再给以小剂量合—520，幼稚细胞不久即又消失。

合—520在慢粒白血病患者中引起的缓解期究竟能维持多久，因目前追踪观察的时间还比较短，在部分病例中还不能得出结论。但在缓解后不以小剂量维持的11个病例中，已有4例分别在缓解开始后的13天至1个月间复发，但对这些病例，再用合—520治疗，仍能引起第二次缓解。在缓解后继续用小剂量合—520维持的4例中，1例于缓解后18天发生急变，1例于4个月时复发，另2例于10个月时尚未复发。

二例慢粒急变病例中，1例经合—520治疗21天，用药总量137.5毫克后，白细胞自432,000减少至12,200，幼稚细胞自79%减少至27%，自觉症状减轻，但以后不再进步，脾脏亦未见缩小。此例以后经改用6 MP及马利兰治疗后获得短期的缓解。另一例慢粒急变，经合—520治疗9天，用药总量67.5毫克，血象、骨髓象及自觉症状均无明显好转。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

副　作　用

1.消化道反应：在约2/3病人中均有食欲减退及恶心感，大多发生于治疗的早期当每日用药量较大时。多数并不严重，但有3人较为严重，且曾发生呕吐，1人并有腹泻、直至停药数天后方始消失。

2.骨髓抑制：在治疗过程中有6例的白细胞曾降至3000左右或以下，最低者1750，但经暂时停药后，白细胞计数不久即上升至正常范围内。血小板计数在治疗前过高者，在治疗后大多降低或降至正常范围内；在治疗前原在正常范围内者，有4例在治疗过程中曾暂时降至8万以下，最低者为54,000。但另有1例情况稍特殊，此病人因病情复发，除每日规定服药外，又私自一次顿服合—520 4片（10毫克）及马利兰3片（6毫克），结果血小板降至1万以下，长期不能回升，并有齿龈及口腔粘膜出血，皮肤出现大量出血性的药疹样皮疹。

3.嗜酸及嗜碱细胞增多症：18例中有3例在治疗过程中曾出现嗜酸细胞增多症（6%、12%及61%），同时伴发皮肤瘙痒，停药后血液中嗜酸细胞的百分数即降至正常范围内。2例在治疗过程中，曾出现暂时的嗜碱细胞增多症（11%及12%）。

4.皮肤瘙痒及皮疹：18例中有8例在治疗过程中出现不同程度的皮肤瘙痒，其中2例同时四肢出现水泡样皮疹，亦有奇痒感。停药后瘙痒消失。8例中有1例经一次自服合—520 10毫克及马利兰6毫克后，手部皮肤红肿，全身皮肤出现大量暗红色出血性斑丘疹，奇痒，以后皮肤出疹处长期留有色素沉着。

5.发热：1例在治疗过程中脾脏迅速缩小时，曾于短期内出现高热。另有2例出现低热，经检查未发现明显感染病灶，但是否一定与用药有关，尚难完全肯定。

讨　　论

根据以上少数病例的经验，我们认为合—520治疗慢粒白血病的疗效是可以肯定的。其优点是：①缓解率高；②见效比马利兰快；③对马利兰疗效不佳的病例，仍能引起缓解；④在停药后不久复发的病例，再用此药，仍能引起第二次缓解；⑤在药物剂量控制的条件下，其副作用不是很大，且停药后能较快消失；⑥给药方式方便。其缺点是在缓解期不用小剂量合—520维持的病例中，缓解期较短，4例在1个月内已经复发，但在用小剂量维持的病例中，2例于10个月后尚未复发。另有一问题值得注意的是合—520治疗是否有激发慢粒急变之可能。在16例中有1例于缓解开始后18天发生急变。急变离缓解开始的时间这样短，离起病的时间也不很长（8个月），不由得不使人考虑急变与合—520的使用有关而非偶然巧合之事。另一例在治疗过程中，在血象本已获得好转的情况下，血液中忽然出现原粒细胞，早幼粒细胞的比例也上升，这可能也是急变的预兆。因此，今后值得进一步注意合—520究竟是否确有促使慢粒急变之可能。

合—520治疗慢粒急变的疗效，看来是不够好的。

关于合—520的剂量，在治疗开始时，对白细胞总数在10万以上的病例，每日给药7.5毫克，看来是合适的。但由于白细胞总数下降很快，故在治疗过程中，必须严密观察，时常检查血液，根据白细胞下降的速度和具体数字，及时调整剂量或暂时停药，以防白细胞减少过度而造成严重后果。在白细胞已降至最低正常范围以下而血液中仍有少数幼稚细胞时，也需暂时停药，待白细胞上升至正常范围以内时，再给以小剂量合—520，以便达到完全缓解。根据我们的经验，在血象及骨髓象看来已经完全缓解后，如完全停药，血液中往往又可出现少

数幼稚细胞，或于短期内复发。故在缓解开始后仍宜以小剂量合—520(2.5毫克/1～3天)维持，以冀获得较长的缓解期。

合—520引起的副作用主要是胃肠道反应、骨髓抑制引起的白细胞减少和血小板减少以及皮肤瘙痒和皮疹等。看来在本组所采用的剂量下，毒性反应不是很严重，但应注意在用量过度时，照样可引起较长时间的血小板减少和出血症状。胃肠道反应虽然一般较轻，但少数敏感者也可发生较重的食欲减退和呕吐，甚至腹泻。因此，对合—520的潜在毒性应提高警惕。

总　　结

根据初步观察结果，我们认为我国试制的新抗肿瘤药物合—520治疗慢粒白血病，疗效快，缓解率高，对马利兰治疗无效的病例，亦能引起缓解，毒性较低，故认为今后值得推广应用。但对慢粒急变病例的疗效不够满意。

合—520治疗血小板增多症二例报告

肿　瘤　科

我们用合—520（尿嘧啶芳芥）治疗慢粒白血病中，发现此药能引起骨髓抑制，造成较明显的血小板及白细胞减少。据此，我们曾以合—520试用于二例不同原因引起的出血性血小板增多症，并获得一定效果。现将临床治疗结果，摘要报告如下：

例1　龚××，男性，26岁。四年前，因晚期血吸虫病伴门脉高压及巨脾，行脾切除术。此后经常有牙龈渗血。本次因上消化道严重出血，牙龈渗血而入院。住院期间，发现血小板高达117万/毫米^3。口服马利兰，2毫克，每天三次，计14天，总剂量达84毫克，疗效不明显，血小板仍高达113万/毫米^3，并时有牙龈渗血及鼻衄，乃改服合—520 2.5毫克，每日三次，共4天，以后改为2.5毫克，每日一次，共服药12天，总剂量47.5毫克。服合—520后，血小板逐渐下降，由最高时138.6万/毫米^{3}降至64万/毫米^3。白细胞也由5300/毫米^{3}降至2900/毫米^3。因白细胞过低，故未再继续用药。血小板计数虽仍较高，但出血症状已消失。服药期间无明显不良反应，肝功能，尿常规检查亦无异常发现。

例2　金××，男性，30岁。患者于71年上半年经骨髓涂片检查，确诊为慢粒白血病。经马利兰治疗而缓解。本次入院前约一个月，发现血小板由20万/毫米^{3}左右逐渐增加，服马利兰2毫克，每天3或4次，约20天左右，血小板仍高达161万/毫米^3，并出现牙龈严重渗血。入院时再作骨髓涂片检查提示：慢粒白血病缓解期，唯巨核细胞数量增多，产生大量血小板。乃于72年8月20日起试用合—520治疗，每日三次，每次2.5毫克，计服药31天，总剂量为232.5毫克。于服药后第5天起，血小板由161万/毫米^{3}逐渐下降；服药后第8天，出血症状消失。停药时血小板计数是38万/毫米^3，同时白细胞由9800/毫米^{3}降至2750/毫米^3，血色素由13.6克%降至10.0克%。停药后第15天时血小板降至2.8万/毫米^3，白细胞1750/毫米^3，全身皮肤散在的出血点甚多。经用刺激骨髓生长的药物7天后，血小板回升至7.8万/毫米^3，但不稳定。经过50天的支持疗法及输血，血象恢复正常，血小板11万/毫米^{3}以上，白细胞3350/毫米^3，中性66%，淋巴细胞31%，单核3%，血色素11.8克%，恢复正常出院。本例

在服药期间有较明显的消化道反应，胃纳锐减，皮肤出现斑丘疹，奇痒，停药后消失。

用合一520试治上述二例不同原因引起的出血性血小板增多症，均经过马利兰治疗，但效果不够满意，改用合一520后，症状及血象很快得到控制，故合一520对出血性血小板增多症具有一定疗效，且比马利兰的疗效更为明显。但上述报告的第二例，由于用药总量较大，停药后，骨髓仍表现较严重抑制。故对合一520的潜在毒性应提高警惕。

成人急性白血病的治疗
不同治疗方法诱导缓解效果的比较

肿瘤白血病研究组

近年国外治疗急性白血病的疗效有显著提高。究其原因，最近几年疗效高的新抗白血病药物之发明和应用，虽有一定关系，但并非唯一的原因。即使不使用这些新药，但根据经验或根据白血病细胞和正常血细胞动力学的知识，来指导和改进治疗方法，对疗效的提高，实是极为重要的关键之一。我组于最近二年来，对成人急性白血病采用了不同的诱导缓解的治疗方法，使缓解率获得不断的提高。本文的目的是为了明确在目前的条件下，采用那一种治疗方式能获得较高的疗效。现将初步所得结果，加以分析，报告如下。

临床资料和方法

本报告中所治疗的急性白血病患者71人全部都是在1971～1972年间在我组直接观察下的住院病人，年龄在15～61岁间。根据不同的诱导缓解的治疗方法，所有病人可以分为3组：

第一组：26例，包括急粒21例，急淋、急单、红白血病各1例，淋巴肉瘤白血病2例。住院时间大多在1971年间。本组采用在同一时期内单独只用一种抗白血病药物复合强的松的持续疗法。如一种抗白血病药物经连续用药2～3周后无明显疗效，则改用另一种。最常用的药物为6巯嘌呤(6MP)，其他有长春新碱(VCR)、氨甲喋呤(MTX)、丙脒腙和环磷酰胺。常用剂量如下：

6MP　每日150毫克，口服
VCR　每周1～3毫克，静注
MTX　每日5毫克，口服或静注
丙脒腙　每日或间日200毫克，静注
环磷酰胺　每日或间日200毫克，静注
强的松　每日30～40毫克，口服

如用药过程中，骨髓抑制或其他毒性反应太强以致不能耐受或已经发生缓解，则将上述剂量减小或暂时停药。

第二组：25例，包括急粒12例，急淋7例，急单、淋巴肉瘤白血病各3例。治疗时间大多在1972年上半年。本组采用2～3种抗白血病药物复合强的松同时给药的联合化疗、连续给药的方法。每种药物所用剂量与第一组基本相同。毒性反应太强或已经发生缓解时，则根

据具体情况，将剂量减小或暂停用药。

第三组：20例，包括急粒17例，急淋2例，红白血病1例。治疗时间均在1972年下半年。本组一般采用同时给予4种抗白血病药物的联合化疗、间歇给药法。每一疗程一般为5天，间歇期10～14天。在治疗过程中，有14例同时给予卡介苗及麻疹疫苗的注射，作为对白血病的非特异性自动免疫疗法。每一疗程的基本治疗方案如下：

（一）化学疗法：

甲、急粒、急单、红白血病的诱导缓解方案

药　物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克，静注	第1天
6MP	150～200毫克/日，口服	第1～5天
丙脒腙	100～200毫克/日，静注	第1～5天
野百合碱	100毫克/日，静注	第1～5天

乙、急淋的诱导缓解方案

药　物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克，静注	第1天
强的松	60～100毫克/日，口服	第1～5天
6MP	150～200毫克/日，口服	第1～5天
野百合碱	100毫克/日，静注	第1～5天

*** 野百合碱的各疗程累积量不超过1500毫克**

（二）免疫疗法：

卡介苗：0.5毫克，皮内注射，化疗开始时即应用，若无局部反应，以后再作同样注射，每周一次，共2～3次；有局部溃烂者以后不再注射。

麻疹疫苗：每日4毫升，肌注，连续2周，停用卡介苗后开始。（疫苗效价：3160 TCID 50/0.1毫升）

上述化疗方案在执行中并非一成不变，而是根据各个病人的具体情况，可以有所变动。如患者血液中白细胞计数本来就很低或治疗后降得较低，则酌量改小剂量，如白细胞在3000以下，6MP及丙脒腙的剂量一般减少一半，1500以下，则完全停药。间歇期一般为10～14天，但届时如白细胞仍很少，则延长间歇期，直至白细胞升至3000以上时再开始下一疗程。相反，如治疗后白细胞计数仍很高，且无下降趋势，则疗程可延长至7天，间歇期缩短至7天左右，不过，这种情况较为少见。有时因治疗后血小板及白细胞过少，也有加用或持续应用小剂量强的松的（30～40毫克/日）。如经上述化疗3～4疗程后仍不缓解或无明显进步者，则改用其他联合化疗方案。仅有2例在治疗药物的组合中曾采用过小剂量的阿糖胞苷（50～100毫克/日）。在获得缓解后，定期重复上述治疗方案，并以MTX作鞘内注射，作为巩固治疗。

上述三组病人中，其他的治疗措施如抗感染及止血所用的药物，输血，以及其他各种技术条件，基本上都是相同的。

三组病人中，每一组都只包括初次治疗的病人，以便作疗效的比较。凡复发后再治疗的病人和住院后治疗不足两星期即死亡或自动出院的病人，一概都不作统计分析。

缓解标准：

完全缓解：骨髓中原始白细胞＜5%，原始粒细胞＋早幼粒细胞（或原淋＋幼淋，原单

＋幼单）＜10%，血液中幼稚白细胞找不到或偶有少数几个（＜5%）。

部分缓解：骨髓中原始白细胞＜10%，血液中幼稚细胞找不到或尚有少数，但最多不超过8%。

结　　果

第一组的26个病例中，获得完全缓解者仅3人（12%），部分缓解者1人（4%）。从治疗开始到达缓解开始所需时间是32～90天，中位时间60天。

第二组的25个病例中，获得完全缓解者有8人（32%），部分缓解者6人（24%）。从治疗开始到达缓解开始所需时间是19～135天，中位时间78天。

第三组的20个病例中，获得缓解者有15人（75%），而且都是完全缓解。到达缓解所需治疗为1～4个疗程，以3个疗程最多，所需时间为20～153天，中位时间45天。（表1）

表1　用不同治疗方法治疗急性白血病的缓解率比较

组别	治疗方法	例数	完全缓解		部分缓解		缓解开始所需时间（天数）	
			人数	%	人数	%	范围	中位数
第一组	单独化疗＋强的松	26	3	12	1	4	32～90	60
第二组	联合化疗，持续给药	25	8	32	6	24	19～135	78
第三组	短期联合化疗，间歇给药＋免疫疗法	20	15	75			20～153	46

第三组中经化疗加免疫疗法的病例计14例，其中发生缓解者有12例（86%），仅接受化疗而未合并免疫疗法者有6例，其中获得缓解者为3例（50%）。

由于有些病人自治疗开始到目前为止，时间较短，尤其是第三组，现在尚难明确许多病人缓解期的长短，且缓解期的长短与缓解开始后的维持或巩固治疗方法，关系极为密切，故各组缓解期的长短，这里暂且不作比较。

在第一组中，由于多数病人（85%）没有获得缓解，感染和出血症状的出现均较多见，并常常成为死亡的直接原因。第二组与第三组在治疗过程中血液中白细胞和血小板显著下降者（白细胞＜1500/毫米^3，血小板＜1～2万/毫米^3）均较多，但严重出血者尚不多见。在第三组中发生难以控制的感染者比第二组少，这可能与第三组在治疗过程中有不用抗白血病药物的间歇期和缓解率较高，因而血象进步较快有关。

在第三组中，约有半数病人在治疗过程中，血清谷丙转氨酶曾有暂时性的轻度升高或胆红素轻度增高，但不久均恢复正常。尿检查除2例短期出现少量蛋白、红细胞和管型、1例并发败血症时亦有异常发现外，余均始终正常。

评　　论

本文所报告采用三种不同诱导缓解疗法的结果，由于所有病人都是在最近连续二年的时间内治疗的，病人的情况大致相似，各组病例数也很接近，所采用的各种非特异性的治疗措施以及其他各种技术条件等，基本上都是差不多的，故各组的疗效可以加以对比，疗效的差别可以认为主要是抗白血病治疗方案之不同所造成。

根据所得结果，显然，同时只采用一种抗白血病药物合并强的松的持续用药方法（第一组），疗效最差（完全缓解率12%，部分缓解率4%）。联合化疗持续给药法（第二组）的缓解率（完全缓解率32%，部分缓解率24%）显然比前一方法要高（$P<0.01$），而短期联合化疗间歇给药加免疫疗法（第三组）的缓解率（完全缓解率70%）比第二组更高$P<0.01$）。因此，以诱导缓解来说第三组的方法显然最为优越。国外近年在成人急性白血病中采用短期而强烈的联合化疗间歇给药的缓解率大致是23～67%[1~5]，在加用柔毛霉素的病例中可高达91%（但病例数很小，仅11例）[6]（表2）。以我组目前在第三组中所得结果与国外的疗效相比，我们所得的缓解率也是高的。

表2　国外成人急性白血病的缓解率

药　　物	剂量及方案	病例数	完全缓解%	部分缓解%	报告者
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米^2×1日 1000或150毫克/米^2/日 500毫克/米^2/日 7.5或5毫克/米^2/日 5天为一疗程	66	23	12	Henderson及Serpick[1]（1967）
VCR 强的松 6MP MTX	25微克/公斤/周 60毫克/日 1.25毫克/公斤/日 2.5毫克/日	23	43		Thompson等人[2]（1965）
强的松＋6MP＋阿糖胞苷＋丙脒腙		32（成人及儿童）	43	3	Bernard[3]（1967）
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米^2×1日 1000毫克/米^2/日 500毫克米^2/日 7.5毫克/米^2/日 5天为一疗程	39	44		Henderson[4]（1968）
VCR 强的松 6MP MTX	2毫克/米^2×1日 1000毫克/米^2/日 500毫克/米^2/日 7.5毫克^2/米/日 5天为一疗程	66	67		Karon等人[5]（1965）

在第三组病人中我们所用的治疗方法，与国外近年采用联合化疗方法有相同之处：（1）多种抗白血病药物的同时联合应用；（2）疗程短；（3）反复的治疗；（4）疗程之间有一段停用抗白血病药物的间歇期，使正常血细胞受损后有恢复更新的机会，这些都是共同的特点。但也有不同之处：（1）我们所用的化疗方案与VAMP、POMP、COAP等方案并不相同，仅2例短期用过阿糖胞苷，在所有的病例中均未用过柔毛霉素或门冬酰胺酶，而我们较普遍地应用了丙脒腙（对急粒病例）及野百合碱；（2）每一种药物的剂量都比较小，与国外应用巨大剂量，迥然不同；（3）我们在多数病例中，应用化疗的同时，合并卡介苗及麻疹疫苗注射作为抗白血病的非特异性自动免疫疗法；（4）在治疗过程中，当血液中白细胞和血小板显著减少时，我们仅采用一般的新鲜全血的输血，并未采用国外用浓缩的白细胞和血小板输血，也没有采取特殊的隔离措施。

需要全本请访问 www.ertongbook.com