

· 临床论著 ·

升麻鳖甲汤加减方联合 CAG 方案治疗阴虚毒瘀型老年急性髓系白血病的临床研究

代兴斌 孙雪梅 姜鹏君 倪海文 陈健一 张文曦

摘要 **目的** 观察升麻鳖甲汤加减方联合 CAG 方案治疗阴虚毒瘀型老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的有效性和安全性。**方法** 将 46 例老年 AML 患者按随机数字表分为治疗组(24 例)和对照组(22 例),治疗组给予 CAG 方案联合升麻鳖甲汤加减方治疗,对照组给予 CAG 方案联合中药安慰剂治疗,中药疗程均为 21 天。观察两组患者的临床疗效和不良反应;比较治疗前后的体力状况(ECOG 评分)、输血依赖情况及中医证候积分变化。**结果** (1)治疗组完全缓解(complete remission, CR)率为 54%(13/24),有效率(objective response rate, ORR)为 71%(17/24),对照组 CR 率为 36%(8/22),ORR 为 54%(13/24),治疗组 CR 和 ORR 值均高于对照组,差异有统计学意义($P=0.036$ 、 0.042)。按照危险度分层进行疗效比较,对照组和治疗组预后中等患者 ORR 分别为 57%(8/14)、71%(10/14),预后不良患者 ORR 分别为 33%(2/6)、67%(6/9),治疗组均高于对照组,差异有统计学意义($P=0.048$ 、 0.010)。(2)与本组治疗前比较,治疗组治疗后 ECOG 评分降低,红细胞和血小板平均输注时间明显延长(均 $P<0.05$);治疗组治疗后 ECOG 评分、红细胞和血小板平均输注时间优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(3)与本组治疗前比较,对照组治疗后发热、出血和骨痛症状积分下降($P<0.05$),治疗组治疗后发热、乏力、出血、骨痛、口干主要临床症状积分均下降($P<0.05$);在乏力、发热、出血、口干等症状缓解方面治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。(4)在血液学毒性方面,治疗组中性粒细胞减少、贫血和血小板减少发生率均低于对照组[分别为 29.2%(7/24) vs 54.5%(12/22)、16.7%(4/24) vs 45.5%(10/22)、33.3%(8/24) vs 63.6%(14/22)],差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组乏力、厌食的发生率均为 37.5%(9/24),对照组发生率分别为 63.6%(14/22)、81.8%(18/22),治疗组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 升麻鳖甲汤加减方联合化疗治疗阴虚毒瘀型老年 AML 具有增效减毒的作用,对改善体力状态和临床症状、减轻输血依赖具有明显优势。

关键词 升麻鳖甲汤;白血病;阴虚毒瘀;老年人

Modified Shengma Biejia Decoction Combined with CAG Program for Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients with Yin Deficiency Toxin Stasis Syndrome DAI Xing-bin, SUN Xue-mei, JIANG Peng-jun, NI Hai-wen, CHEN Jian-yi, and ZHANG Wen-xi Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and safety of modified Shengma Biejia Decoction (MSBD) combined with CAG program in treating elderly acute myeloid leukemia (AML) patients with yin deficiency toxin stasis syndrome (YDTSS). **Methods** Totally 46 elderly AML patients were assigned to the treatment group (24 cases; treated with MSBD + CAG) and the control group (22 cases; treated with CAG + placebos of Chinese medicine) according to random digit table. The therapeutic course of CM placebo or MSBD was 21 days. The clinical efficacy and adverse reactions were observed. Meanwhile, physical state (ECOG Score), transfusion dependency, and TCM syndrome score were compared before and

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81573770)

作者单位:南京中医药大学附属医院血液科(南京 210029)

通讯作者:孙雪梅, Tel:13913911666, E-mail:wokibb@gmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.02.0149

after treatment. Results (1) The complete remission rate was 54% (13/24) and the objective response rate (ORR) was 71% (17/24) in the treatment group, obviously higher than those of the control group [36% (8/22); 54% (13/24)], with statistical difference ($P=0.036, 0.042$). When comparing the efficacy based on risk level, the moderate and poor ORR was 71% (10/14) and 67% (6/9) in the treatment group, and 57% (8/14) and 33% (2/6) in the control group, with statistical difference between the two groups ($P=0.048; P=0.010$). (2) Compared with before treatment in the same group, the ECOG score significantly decreased, the average infusion time of red cells and platelets were markedly prolonged in the treatment group after treatment ($P<0.05$). ECOG score, the average infusion time of red cells and platelets were significantly better in the treatment group than in the control group after treatment ($P<0.05$). (3) Compared with before treatment in the same group, scores of fever, hemorrhage, and bone pain were markedly reduced in the control group ($P<0.05$); scores of fever, fatigue, hemorrhage, dry mouth, and bone pain were markedly reduced in the treatment group ($P<0.05$). Better effect in relief of fever, fatigue, hemorrhage, dry mouth, and so on was obtained in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). (4) In aspect of hematotoxicity, the incidence of neutropenia, anemia, thrombocytopenia was obviously lower in the treatment group than in the control group [29.2% (7/24) vs 54.5% (12/22); 16.7% (4/24) vs 45.5% (10/22); 33.3% (8/24) vs 63.6% (14/22); $P<0.05$]. The incidence of fatigue and anorexia was obviously lower in the treatment group than in the control group [37.5% (9/24) vs 63.6% (14/22), 37.5% (9/24) vs 81.8% (18/22); $P<0.05$]. Conclusion MSBD combined with CAG program in treating elderly AML patients with YDTSS, with efficacy enhancing toxicity reducing effect, had distinct advantages in improving physical condition and clinical symptoms, and reducing transfusion dependency.

KEYWORDS Shengma Biejia Decoction; leukemia; yin deficiency toxin stasis; the elderly

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是最常见的血液系统恶性肿瘤,好发于老年人。强化治疗使年龄 <60 岁的 AML 患者的 5 年生存率达到 30%~40%,而 >60 岁患者仅为 15%,因此 60 岁已成为国际上公认的年轻和老年 AML 的年龄分界^[1]。老年 AML 常继发于造血紊乱疾患,如骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasia, MPN)、细胞毒药物治疗,具有典型的生物学特征,可伴有预后不良的细胞遗传学异常,伴有 FMS 样的酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)、c-kit 原癌基因 (c-kit proto-oncogene protein, C-KIT) 和其他分子生物学异常^[2],同时常有多药耐药基因 (multi-drug resistance, MDR) 和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的高表达^[3,4]。大多数患者一般情况差,合并重要脏器疾病,对治疗的耐受性差,初始诱导治疗缓解率低,早期病死率较高,预后极差。因此,老年 AML 的治疗依然是人类面临的难题。中医学对老年人的生理和病理特点有深刻认识,中药对白血病的治疗具有多途径、多靶点的优势,中医药是老年 AML 治疗的重要方法,老年 AML 的中西医结合治疗是当今的研究热点^[5]。笔者根据中医学“伏毒”理论,运用升麻鳖甲汤辅助 CAG 方案治疗老年 AML

取得了初步成效,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照符合 WHO 关于 AML 分型诊断标准^[6]。中医辨证分型诊断标准:参照江苏省中医院血液病科制订的白血病专科诊疗方案及《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定:阴虚毒瘀型:面色苍白,形瘦体倦,高热不退,皮肤瘀点瘀斑,或鼻衄齿衄,或月经量多,口干咽燥,小便黄赤,大便干结,伴骨节疼痛,夜寐不安,或神昏谵语,舌体瘦小,舌质红绛或紫绛或伴有瘀斑,苔黄或少苔,脉细数,或轻按虚大、重按弦紧有力。

2 纳入标准 (1)经骨髓形态学、免疫分型、遗传学和分子生物学检查,符合 WHO 关于 AML 分型诊断标准,除外急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL);危险分层标准参考成人 AML 中国诊疗指南 (2011 年版)^[8]; (2)符合中医阴虚毒瘀证候诊断标准; (3)年龄 60~78 岁; (4)预计生存期 > 3 个月; (5)体力状况: ECOG 评分在 0~2 分; (6)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)对试验药物过敏者; (2)合并严重而不易控制的感染者; (3)心、肝、肾等主要器官功能不全者; (4)精神病患者; (5)参加其他临床试验者。

4 一般资料 46 例均为 2012 年 1 月—2014 年 8 月南京中医药大学附属江苏省中医院血液科住院的患者。老年 AML 患者按随机数字表法分为治疗组 (24 例) 和对照组 (22 例)。两组患者的一般资料比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。该研究获得本院伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组 (22 例)	治疗组 (24 例)
年龄		
范围 (岁)	60 ~ 78	60 ~ 76
中位年龄 (岁)	67	68
60 ~ 64 岁 [例 (%)]	5 (23)	6 (25)
65 ~ 69 岁 [例 (%)]	10 (45)	9 (38)
≥ 70 岁 [例 (%)]	7 (32)	9 (38)
AML 类型 [例 (%)]		
原发	13 (59)	16 (67)
骨髓增生异常综合征 (MDS) 继发		
化疗相关 ¹	7 (32)	8 (33)
7 (32)	2 (9)	0 (0)
ECOG 评分 [例 (%)]		
0 分	6 (27)	6 (25)
1 分	6 (27)	7 (29)
2 分	10 (45)	11 (46)
细胞遗传学 [例 (%)]		
正常	14 (64)	14 (58)
16 号染色体倒位 [Inv (16)]	1 (5)	1 (4)
8 号染色体三体 (+8)	1 (5)	0 (0)
5 号染色体长臂缺失 (5q-)	2 (9)	3 (13)
7 号染色体长臂缺失 (7q-)	0 (0)	2 (8)
复杂核型	2 (9)	3 (13)
其他核型 ²	2 (9)	1 (4)
分子遗传学 [例 (%)]		
正常	13 (59)	14 (58)
CEBPA 突变	1 (5)	0 (0)
C-KIT 突变	2 (9)	2 (8)
NPM1 and FLT3-ITD 突变	2 (9)	2 (8)
FLT3-ITD 无 NPM1 突变	4 (18)	6 (25)

注: 1 为慢性淋巴细胞白血病和弥漫的 B 细胞淋巴瘤各 1 例, 均考虑氟达拉滨继发 AML; 2 为 3 种核型各 1 例: t (7; 11) (p15; 15), trisomy 13, 46 XY, add (13p11.2)

5 治疗方法 两组患者均接受 CAG 方案化疗。CAG 方案: 阿糖胞苷 (Ara-C, 100 mg/支, Actavis Italy S.p.A., 生产批号: 4380151) 每次 10 mg/m², 皮下注射, 1 次/12 h, 第 1 ~ 14 天; 阿克拉霉素 (ACLA, 20 mg/支, 深圳万乐药业有限公司, 生产批号: 20030302) 5 ~ 7 (mg · m²)/d, 静脉注射, 第 1 ~ 8 天; 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF, 300 μg/支, 杭州九源基因工程有限公司, 生产批号: 20150306) 200 μg · m²/d, 皮下注射, 第 1 ~ 14 天。当中性粒细

胞绝对值计数 (ANC) > 5 × 10⁹/L 或 WBC > 20 × 10⁹/L 时 G-CSF 暂停或减量。治疗组接受 CAG 方案基础上加服升麻鳖甲汤加减方治疗。升麻鳖甲汤加减方: 升麻 15 g 鳖甲 30 g (先煎) 通关藤 15 g 青黛 6 g 当归 9 g 生甘草 3 g。中药方剂统一由南京中医药大学附属江苏省中医院中药制剂部利用统一的煎药机代煎, 采用统一的真空包装, 150 mL/袋, 分早、晚 2 次饭后 30 min 口服, 21 天为 1 个疗程。对照组接受 CAG 方案化疗 (用药同上) 加服中药安慰剂口服。根据升麻鳖甲汤加减方原药煎剂为棕褐色、味苦、150 mL/袋的特点, 借鉴“国家科技部国际合作项目‘中德合作中医药治疗肠易激综合征的临床研究’”中安慰剂的制作方法^[9], 采用“1/20 原药加大米”这种方案制作安慰剂。

两组患者均采用支持治疗: 有出血倾向者给予止血药物; 成分血输注, 改善贫血和出血症状; 规范日常行为; 加强消毒隔离措施; 预防感染和抗感染治疗; 对症治疗和并发症处理。所有病例完成 1 个疗程后进行疗效评价。终点事件: 疾病进展、无法耐受的不良反

应、死亡、失随访、研究者决定终止和转入其他临床试验。

6 观察指标与方法

6.1 疗效评价 治疗前后行骨髓形态学、免疫分型、遗传学和分子生物学检查, 以评估疗效, 参照国内疗效标准^[6]。将疗效分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、治疗失败 (non-remission, NR), 有效率 (objective response rate, ORR) = [(CR + PR) 例数/总例数] × 100%。

6.2 体力状况 参照文献^[10], ECOG 评分标准 Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5 分法) 进行评价。

6.3 输血依赖评价 对于需要成分输血的患者, 分别记录其治疗前后红细胞悬液或血小板悬液的输注时间, 取 3 次的平均值为平均红细胞悬液输注间隔时间或平均血小板悬液输注间隔时间。

6.4 中医证候积分 参照文献^[7], 制定证候疗效评价体系制定积分量表。将常见症状根据临床观察分为 4 级计分方法: 无症状计 0 分, 轻度计 1 分, 中度计 2 分, 重度计 3 分。

6.5 不良反应 每天对患者进行查房, 记录治疗过程中的各种不良反应及并发症, 治疗开始至粒细胞恢复, 每天监测血常规, 治疗前后监测血常规、肝肾功能、凝血功能、心电图等, 分级标准参照 National Cancer Institute Common Terminology Criteria, version 3.0^[11]。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件包。计数资料采用频数、频率或构成比进行统计描述,组间比较采用列联表 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,假设检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组临床疗效比较(表 2) 与对照组比较,治疗组 CR 与 ORR 率均升高,差异均有统计学意义($P=0.036, P=0.042$)。

表 2 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	NR	ORR
对照	22	8(36)	4(18)	10(45)	12(55)
治疗	24	13(54)*	4(17)	7(29)	17(71)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2 两组危险度分层疗效比较(表 3) 与对照组预后中等患者比较,治疗组中等患者组 CR、ORR 率均升高,差异有统计学意义($P=0.039, P=0.048$);与对照组不良患者比较,治疗组不良患者的 CR、ORR 率亦升高,差异均有统计学意义($P=0.011, P=0.010$)。

表 3 两组危险度分层疗效比较 [例(%)]

组别	预后 分层	例数	疗效			
			CR	PR	NR	ORR
对照	良好	2	2(100)	—	—	2(100)
	中等	14	5(36)	3(21)	6(43)	8(57)
	不良	6	1(17)	1(17)	4(67)	2(33)
治疗	良好	1	1(100)	—	—	1(100)
	中等	14	8(57)*	2(14)	4(29)	10(71)*
	不良	9	4(44)*	2(22)	3(33)	6(67)*

注:与对照组同一预后分层比较,* $P<0.05$

3 两组体力状况和输血依赖评价(表 4) 与本组治疗前比较,治疗后治疗组 ECOG 评分降低,红细胞和血小板平均输注时间延长,差异均有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 ECOG 评分、红细胞和血小板平均输注时间均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 两组体力状况和输血依赖评价 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ECOG 评分 (分)	红细胞平均输注 时间(天)	血小板平均输注 时间(天)
对照	22	治疗前	1.02 $\pm$ 0.24	11.05 $\pm$ 6.22	10.01 $\pm$ 6.85
		治疗后	1.20 $\pm$ 0.03	12.82 $\pm$ 3.38	11.74 $\pm$ 6.90
治疗	24	治疗前	1.08 $\pm$ 0.41	10.08 $\pm$ 7.03	9.05 $\pm$ 8.42
		治疗后	0.78 $\pm$ 0.25* Δ	15.74 $\pm$ 9.08* Δ	15.31 $\pm$ 10.06* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

4 两组中医证候积分比较(表 5) 与本组治疗前比较,治疗后对照组发热、出血和骨痛症状积分下降,差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$),治疗组患者的各项主要临床证候积分均有所下降,差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$),且治疗组在乏力、发热、出血及口干症状缓解方面明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。两组间治疗后骨痛积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 两组不良反应比较(表 6) 治疗组患者血液学毒性、乏力、厌食的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

AML 属中医学“虚劳”、“温病”、“血证”、“癥瘕”等范畴,其发生与体内正气不足、易感邪气有关^[12]。部

表 5 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	主要症状				
			乏力	发热	出血	口干	骨痛
对照	22	治疗前	1.90 $\pm$ 1.01	1.75 $\pm$ 0.95	1.20 $\pm$ 0.98	1.62 $\pm$ 1.12	1.06 $\pm$ 0.62
		治疗后	2.16 $\pm$ 0.28	0.65 $\pm$ 0.12**	0.79 $\pm$ 0.08*	1.89 $\pm$ 0.06	0.55 $\pm$ 0.16*
治疗	24	治疗前	1.98 $\pm$ 0.92	1.69 $\pm$ 0.86	1.12 $\pm$ 1.03	1.64 $\pm$ 1.08	1.13 $\pm$ 0.35
		治疗后	0.50 $\pm$ 0.56** $\Delta\Delta$	0.37 $\pm$ 0.28** Δ	0.33 $\pm$ 0.12* Δ	0.54 $\pm$ 0.78** $\Delta\Delta$	0.38 $\pm$ 0.12*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05, \Delta\Delta P<0.01$

表 6 两组 3~4 级不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	血液学毒性			乏力	厌食	呕吐	腹胀	肝损
		中性粒细胞减少	贫血	淋巴细胞减少					
对照	22	12(54.5)	10(45.5)	14(63.6)	14(63.6)	18(81.8)	6(27.3)	2(9.1)	3(13.6)
治疗	24	7(29.2)*	4(16.7)*	8(33.3)*	9(37.5)*	9(37.5)*	3(12.5)	2(8.3)	1(4.2)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

分老年 AML 起病时即见高热、斑疹、出血、舌质红绛等症状,进展迅速,系温病伏邪致病^[13],其根源在于先天禀赋不足、热毒暗伏。老年 AML 的内生“伏毒”常始于微而成于著,是在内伤疾患发展过程中,因湿、热、痰、瘀等多种病理因素蓄积体内,不得化解,转酿为毒,藏匿深伏,性质多端,每因多种诱因,自内外发而为病。老年 AML 的主要病理特点在于温热毒邪蕴伏骨髓,由里而外蒸发,热结、耗血、动血、瘀停并存,病变错综复杂,导致 AML 病程久,病位深,病情重,表现复杂,难以根治等临床特点。老年 AML 发生、发展、复发、难治的根源在于深伏骨髓之温热邪毒,故强调 AML 的治疗当以透发毒邪为先,遂其里热外达之性,促使里热外散,使邪有出路^[14]。伏毒外发常扰血窜营,故当凉血散血。肾主骨生髓,热毒久伏骨髓,消灼真阴精血,尚须配入甘寒育阴、咸寒滋肾之品,或血肉有情之品,生精填髓以防热毒更加肆虐,取“壮水之主,以制阳光”之理。

《金匱要略》载^[14]:“阳毒之为病,面赤斑斑如锦纹,咽喉痛,吐血,五日可治,七日不可治,升麻鳖甲汤主之。”老年 AML 的病机和临床特点与阳毒之病相类似,均宜清热解毒散瘀为治,根据中医“异病同治”原则,治疗老年 AML 可选择升麻鳖甲汤加减。本试验结合关于通关藤、青黛抗 AML 的研究成果,创立了升麻鳖甲加减方治疗阴虚瘀毒型老年 AML 取得了一定的疗效。方中君以升麻,清热解毒功效见长,用其治疗 AML 主要籍其升散之力以达透邪解毒之功。臣以鳖甲,善养阴清热,并可“去血气,破癥积、恶血”(《日华子本草》),又可领诸药入阴分以搜毒。青黛有清热解毒、凉血、止血、消斑之效,既辅助升麻清除伏毒,又对斑疹、出血等兼证具有主要治疗作用,故为臣药。其有效成分靛玉红为周期素依赖性蛋白激酶抑制剂,可以通过抑制 Stat3 信号通路发挥诱导肿瘤细胞的作用,对白血病细胞尚具有诱导分化作用^[16,17]。本研究前期用醇提法提取了青黛有效成分,并对其进行药效学研究,发现青黛有效成分可以抑制 HEL 细胞增殖,且可诱导细胞早期凋亡和单核系分化^[18,19]。通关藤功用清热解毒、散结止痛、止咳平喘。通关藤提取物抗白血病的体内外实验研究,结果发现通关藤对 U937、HL60、NB4、HEL 等多种白血病细胞具有增殖抑制、周期阻滞和凋亡诱导作用,基因芯片结果提示通关藤能上调促凋亡基因肿瘤坏死因子配体和受体家族,下调凋亡抑制基因 Bcl-2 家族、caspase 家族、P53 家族成员^[20-23]。当归能养血活血,与鳖甲相合,可增强养阴血、通血脉之功,是为佐助。当归在方中起到相成

作用,是为反佐。甘草为使,兼具清热解毒及调和诸药,方中仅六味,共奏散邪解毒散瘀之功。

国内有学者应用升麻鳖甲汤治疗白血病,并认为雄黄的解毒作用是升麻鳖甲汤治疗白血病的主要原因之一^[24],但临床病例较少。加减方中弃用雄黄主要鉴于以下几点:首先,雄黄因含有砷而毒性较大,在人体内的代谢动力学尚未完全明确,安全剂量难以把握,不适宜多服久服,用于老年 AML 患者存在伦理风险;其次,雄黄为燥热伤阴之品,与 AML 温热毒邪性质相悖;再次,虽然砷剂对 APL 有确切疗效,但对其他类型 AML 的疗效尚不确切。

本研究结果表明,升麻鳖甲加减方辅助 CAG 方案治疗阴虚瘀毒型老年 AML 不仅可以提高整体的临床疗效,对改善患者的体力状态和临床症状,减轻输血依赖和化疗不良反应等均具有重要意义。尤其重要的是,对对照组和治疗组预后不良患者的 CR 分别为 17%、44%,初步说明该联合方案对预后分层不良的老年 AML 患者显示出独特意义,值得开展大样本、随机对照的临床研究和必要的实验研究,以证明升麻鳖甲汤加减方的有效性和安全性。对经方的挖掘、丰富中医学关于 AML 的理论及老年 AML 的治疗均具有重大意义。

参 考 文 献

- [1] Estey E. AML in older patients: are we making progress [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2009, 22(4): 529-536.
- [2] Allen C, Hills RK, Lamb K, et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1891-1901.
- [3] Schiller G. High-risk acute myelogenous leukemia: treatment today and tomorrow [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013: 201-208.
- [4] Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2010, 116(22): 4422-4429.
- [5] 代兴斌, 孙雪梅. 老年急性白血病的中医论治概况 [A]. 中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集 [C]. 中华中医药学会, 2014: 9.
- [6] 张之南, 沈悌主编. 血液病诊断与疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 108-113, 131-132.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 177-179.
- [8] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性

- 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(11): 804-807.
- [9] 唐旭东, 卞立群, 高蕊, 等. 中药临床试验安慰剂制作探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 21(7): 656-658.
- [10] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(5): 649-655.
- [11] 黄信孚, 林本耀主编. 现代肿瘤学诊疗手册[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1995: 485-488.
- [12] 徐瑞荣, 焦宁, 陈冲, 等. 益气养阴方及其拆方对急性髓细胞白血病小鼠骨髓细胞 hTERT 及其启动子甲基化表达的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 57-60.
- [13] 罗素秀, 虞荣喜, 沈一平, 等. 中西医结合治疗急性非淋巴细胞白血病[J]. 中医杂志, 1991, 32(5): 34-35.
- [14] 赵绍琴. 对中医药治疗白血病的再认识[J]. 中医杂志, 1991, 32(4): 10-12.
- [15] 范永升主编. 金匱要略[M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 55.
- [16] Damiens E, Baratte B, Marie D, et al. Anti-mitotic properties of indirubin-30-monoxime, a CDK/GSK-3 inhibitor: induction of endoreplication following prophase arrest[J]. Oncogene, 2001, 20(29): 3786-3797.
- [17] Suzuki K, Adachi R, Hirayama A, et al. Indirubin, a Chinese anti-leukemia drug, promotes neutrophilic differentiation of human myelocytic leukemia HL-60 cells[J]. Br J Haematol, 2005, 130(5): 681-690.
- [18] 姜鹏君, 孙雪梅, 陈敏, 等. 青黛提取物对 HEL 细胞增殖、凋亡和分化的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(3): 190-193.
- [19] 陈敏, 孙雪梅, 姜鹏君, 等. 血复康组方诱导人红白血病细胞分化的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(12): 1266-1273.
- [20] 李东, 欧阳建, 李翠萍, 等. 通关藤诱导白血病细胞 U937, HL60 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(1): 33-37.
- [21] 李东, 欧阳建, 李翠萍, 等. 消癌平注射液对白血病细胞 NB4 作用的初步研究[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 28(4): 247-250.
- [22] 方奕奇, 孙雪梅. 消癌平注射液体外作用于 HEL 细胞株的实验研究[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(6): 1538.
- [23] 李东, 欧阳建, 李翠萍, 等. 通关藤对 U937 细胞凋亡相关基因表达谱的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(4): 240-243.
- [24] 张丽, 包祖晓, 郭巧德, 等. 从阴阳毒论治急性白血病的探讨[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(6): 344-345.
- (收稿: 2014-11-19 修回: 2015-12-17)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》, 通过项目申报, 资格审查及专家评审, 分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项, 学术质量提升项目 120 项, 数字出版建设项目 11 项, 集群(联盟)建设项目 11 项, 出版人才培养项目 2 项, 精品科普期刊项目 5 项, 共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。