

· 临床论著 ·

青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗伴原始细胞增多骨髓增生异常综合征疗效回顾性分析

王德秀¹ 麻 柔² 李 柳² 王洪志² 许勇钢² 杨秀鹏² 郭小青²

摘要 **目的** 分析青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗伴原始细胞增多的骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB)的疗效及安全性。**方法** 回顾分析 124 例首次以青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗的 MDS-RAEB 患者资料,比较治疗前后外周血白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(ANC)计数、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)计数、红细胞输注依赖比例及骨髓原始细胞计数的变化,评估患者的治疗反应,并记录治疗期间发生的不良反应及处理,统计治疗未进展患者外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数随治疗时间的变化。**结果** 青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 MDS-RAEB 6 个月后总改善率达 29.0%,总有效率达 69.4%,不良反应发生率 8.1%,对 RAEB-I 与 RAEB-II 的临床治疗疗效相当($P>0.05$);治疗后未进展患者外周血 WBC、ANC、HGB 和 PLT 计数均升高($P<0.05$),HGB 在治疗期间持续升高($P<0.01$)。**结论** 青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 MDS-RAEB 安全有效,可提高患者外周血 WBC、ANC、HGB 和 PLT 计数,对外周血 HGB 的改善更突出且呈持续性。

关键词 伴原始细胞增多骨髓增生异常综合征;青黄散;补肾健脾方;雄激素;疗效;安全性

Retrospective Analysis on the Effectiveness of Qinghuang Powder Combined with Bushen Jianpi Formula and Androgens for Patients with Myelodysplastic Syndrome of Refractory Anemia with Excess of Blasts WANG De-xiu¹, MA Rou², LI Liu², WANG Hong-zhi², XU Yong-gang², YANG Xiu-peng², and GUO Xiao-qing² 1 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100700); 2 Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100091)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Qinghuang Powder (QHP) combined with Bushen Jianpi Formula (BJF) and androgens to myelodysplastic syndrome of refractory anemia with excess of blasts (MDS-RAEB). **Methods** We retrospectively analyzed 124 MDS-RAEB patients who were treated with QHP combined with BJF and androgens for the first time, the peripheral blood white blood cells (WBC), neutrophils (ANC), hemoglobin (HGB), platelets (PLT), erythrocyte infusion dependency ratio and primitive bone marrow cells were chosen as the main evaluation indexes to analyze the treatment effect. Adverse reactions and corresponding treatment measures during treatment were recorded. The changes of the peripheral blood cells count of patients without progress disease (PD) were analyzed. **Results** The improvement rate of QHP combined with BJF and androgens to MDS-RAEB for 6 months is 29.0% and overall response rate is 69.4%, the incidence of adverse reaction was 8.1%. The effectiveness of QHP to RAEB-I is similar to RAEB-II ($P>0.05$). The number of peripheral blood cells of patients without PD all increased after treatment ($P<0.05$). During the treatment, the number of HGB remained increasing ($P<0.01$). **Conclusions** QHP combined with BJF and androgens may be an appropriate treatment option for MDS-RAEB patients. The protocol can improve the number of peripheral blood cells, especially the number of HGB. The improvement of HGB counts was sustained during treatment.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81273931);国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81503429)

作者单位:1.中国中医科学院研究生院(北京 100700);2.中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091)

通讯作者:麻 柔, Tel: 010-62835627, E-mail: xyxsys@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181113.365

KEYWORDS MDS-RAEB; Qinghuang Powder; Bushen Jianpi Formula; androgens; effectiveness; safety

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是异常造血 (单克隆性造血) 逐步替代正常造血 (多克隆性造血) 的恶性克隆增殖性疾病。对比国内外近年有关的流行病学资料^[1,2], MDS 在各年龄组均可发病, 平均年发病率约 4/10 万, 发病率与年龄呈正相关性, 在 70 ~ 79 岁人群中年发病率可达 29.6/10 万, >80 岁人群中年发病率达到 55.8/10 万, 且近年发病率呈逐渐升高趋势。目前 MDS 西医药还缺乏特效药物, 近年来使用去甲基化药物治疗 MDS, 但随后临床资料显示这类药物总反应率 50% 左右, 且这些反应不持久, 尚无停药指征^[3], 并未使 MDS 的预后出现根本性改变。因此临床有待进一步探索有效的治疗方法, 尤其是针对伴原始细胞增多的骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome of refractory anemia with excess of blasts, MDS-RAEB) 这一高危分型。MDS 的发病机制及病因尚未完全阐明, 目前认为其实质是一组恶性克隆性疾病, MDS-RAEB 转变为白血病的危险性很高, 但患者的自然临床过程和转归差异极大。MDS 的中医学病名为“髓毒劳”, “髓”代表病位, “毒”代表病性, “劳”代表病状, 大多学者认为正虚邪实是该病基本病机, 治疗原则上以扶正祛邪为法, 治疗需健脾益肾兼解毒。中西医结合治疗高危 MDS 文献报道多以西医治疗为主, 中医药治疗为辅, 中医药在缓解 MDS 患者的症状、减轻治疗相关不良反应、提高生活质量方面起到的作用得到认可, 然而仍未发挥中医药在 MDS 治疗上的主导作用^[4,5]。

麻柔主任医师认为 MDS 主要因“毒瘀”所致, 以邪实 (瘀毒) 为本, 以气血阴阳虚损为标, 具有虚实夹杂, 以实为主的特点。治疗当以解毒化瘀为主, “去其所害”; 并以补脾肾为辅, 益生化之源, 促进造血, 使其“气血复生”。前期初步临床总结以青黄散联合补肾健脾方及雄激素的方案治疗 MDS 总疗效可达 50% ~ 70%, 发现其在促进正常造血的恢复、生活质量的提高、生存时间的延长等方面发挥着巨大作用^[6,7]。

本研究旨在前期研究基础上回顾性研究近十年麻柔主任医师治疗的 MDS-RAEB 患者, 根据统计学原则, 采用最差结果填补方法对缺失疗效结果进行填补^[8], 回顾性分析以青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 124 例 MDS-RAEB 患者的疗效及安全性, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断及分型标准 参照文献^[9]。(1) 难治性贫血伴有原始细胞增多 I (RAEB-I): 外周血检查表现为血细胞减少, 原始细胞 <5%, 无 Auer 小体, 单核细胞 <1 × 10⁹/L; 骨髓检查提示一系或多系发育异常, 原始细胞 5% ~ 9%, 无 Auer 小体; (2) 难治性贫血伴有原始细胞增多 II (RAEB-II): 外周血检查表现为血细胞减少, 原始细胞 5% ~ 19%, Auer 小体 (±); 骨髓检查提示一系或多系发育异常, 原始细胞 10% ~ 19%, Auer 小体 (±)。

2 纳入及排除标准 纳入标准: MDS-RAEB 确诊年龄 ≥ 18 岁; 初次应用青黄散联合补肾健脾方及雄激素的治疗方案, 至少规律用药 1 个疗程; 无明显影响生存期的其他疾病, 如严重的心、肝、肾疾患、其他恶性肿瘤等; 签署知情同意书。排除标准: 治疗过程中同时接受与本病相关其他治疗者; 治疗 1 个疗程后出现服药不耐受而改变治疗方案者; 治疗 1 个疗程后未规律服药者。

3 一般资料 选择 2007 年 1 月—2016 年 1 月于中国中医科学院西苑医院血液科门诊就诊、服用青黄散治疗的 MDS-RAEB 患者 151 例。排除治疗过程中同时接受其他药物治疗者 22 例、用药不规律者 3 例、服药不耐受者 2 例, 纳入疗效评价者共 124 例, 其中男性 70 例, 女性 54 例, 年龄 20 ~ 85 岁, 60 岁以上患者 58 例, 平均年龄 (58.1 ± 14.2) 岁; WHO 分型: RAEB-I 69 例, RAEB-II 55 例; 病程 7 天 ~ 76 个月, 多数在 3 个月内就诊; 患者常驻地分布较广, 以华北地区为主, 北京及河北例数最多, 分别为 46 例及 20 例; 治疗前有红细胞输注依赖者 54 例 (43.56%)。本研究通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准 (No. 2012XL032-2, 2016XLA104-2)。

4 治疗方法 治疗方案为青黄散联合补肾健脾方及雄激素。

青黄散: 青黛、雄黄普通粉末 (购自中国药材公司) 按比例 6:4 混匀装入胶囊, 胶囊由中国中医科学院西苑医院药剂科统一制备, 每粒胶囊重 0.4 g。1 粒/次, 每日 1 次, 晚饭后即服。

补肾健脾方: 生地黄 15 g 熟地黄 15 g 山药 10 g 山萸肉 10 g 丹皮 10 g 茯苓 20 g 泽泻 10 g 女贞子 30 g 绵萆薢 20 g 补骨脂 15 g 菟丝子 15 g 制首乌 10 g 桑葚 30 g 枸杞子 20 g

锁阳 20 g 巴戟天 10 g,根据症状表现,阳虚重者加桂枝 10 g 或炮姜 10 g,阴虚火旺重者加蒲公英 30 g,每日 1 剂,水煎服,早、晚各半剂。

雄激素:根据患者体重,司坦唑醇片(2 mg,广西南宁百会药业集团有限公司)6~8 mg/日,配合葡萄糖内酯片(50 mg,天津力生制药股份有限公司)300 mg/日,分 3 次口服。

该方案治疗 3 个月为 1 个疗程,所有患者在治疗期间,必要时予成分血输注及抗感染治疗,对合并其他基础疾病者,原治疗药物继续使用。

5 治疗反应标准 参照 2006 年 MDS 国际工作组修订的 MDS 治疗反应标准^[10]。对于较高危 MDS 患者的治疗,疗效评价完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、血液学改善(hematology improvement, HI)及疾病稳定(stable disease, SD)均视为治疗有效,而 CR、PR 及 HI 视为对疾病有改善;治疗期间死亡或疗效评价病情进展(progression disease, PD)视为治疗无效。

6 观察指标及方法 记录患者疾病确诊年龄、性别、病程、疾病分型、地域,统计治疗前及临床治疗 3、6、9 个月同一患者的疾病相关指标作自身对照,评价治疗 6 个月时临床疗效及骨髓原始细胞计数反应,分析外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(ANC)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)计数在各时间点的变化。因 MDS-RAEB 患者疾病进展时外周血常规变化差异性大,且本研究治疗期间脱落患者比例较高,故仅探索仍在治疗中未进展患者外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 随治疗时间变化的情况。

参考统计学中对缺失数据的处理原则^[8],考虑 MDS-RAEB 患者中位生存期短及中医治疗依从性差等现状,为使研究数据更接近实际临床,采取最差结果填补法,将治疗期间主动退出的患者治疗反应视为 PD。

分析骨髓原始细胞变化时,参考骨髓治疗反应的标准^[9],按骨髓原始细胞计数,分为<5%,5%~9%,10%~19%,≥20%四个等级。

6.1 疗效指标 治疗反应率、总改善率[(CR + PR + HI 例数)/总例数×100%]、总有效率[(CR + PR + HI + SD 例数)/总例数×100%]及未 PD 患者外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数随治疗时间的变化。

6.2 安全指标 腹痛、腹泻,尿、大便常规,肝、肾功能,恶心及皮损的发生率。

7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 M(IQR) 进行统计描述,对于符合正态分布的计量资料采用重复测量方差分析、配对 t

检验进行比较,对于不符合正态分布的变量,均采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较;计数资料采用 χ^2 检验进行比较。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 总体治疗反应(表 1) 124 例患者中,用药 3 个月时 PD 者 1 例,进展为白血病退出治疗;用药 3~6 个月期间主动退出者 26 例,PD 者 11 例,其中转为白血病患者 5 例,后均退出治疗;6 个月时仍在规律服药者 86 例。124 例患者治疗 6 个月总改善率 29.0%,总有效率 69.4%。RAEB-I 与 RAEB-II 总改善率及总有效率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 124 例 MDS-RAEB 患者治疗
6 个月后治疗反应 [例(%)]

MDS 分型	CR	PR	HI	SD	PD
RAEB-I	5(7.2)	1(1.4)	16(23.2)	28(40.6)	19(27.5)
RAEB-II	2(3.6)	1(1.8)	11(20.0)	22(40.0)	19(34.5)
总例数	7(5.6)	2(1.6)	27(21.8)	50(40.3)	38(30.6)

2 123 例治疗 3 个月时未进展患者各时间点外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数比较(表 2) 治疗 3 个月时,有 1 例患者转为白血病。123 例患者治疗 3 个月时较治疗前 WBC、HGB、PLT 计数均升高($P < 0.05$),且红细胞输注依赖患者由 53 例(43.09%)减至 44 例(35.77%)。

表 2 123 例治疗 3 个月时未进展患者各时间点
外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数比较 [M(IQR)]

时间	WBC ($\times 10^9/L$)	ANC ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗前	2.50(1.80)	0.90(1.27)	76.0(65.0)	69.0(81.0)
治疗 3 个月	2.80(2.10)*	1.00(1.24)	82.0(70.0)*	74.0(98.0)*

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

3 86 例治疗 6 个月时未进展患者各时间点外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数比较(表 3) 治疗 6 个月时,用药 3~6 个月期间主动退出者 26 例,PD 11 例。86 例患者治疗 3、6 个月较治疗前 WBC、HGB 计数升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),且红细胞输注依赖患者由 34 例(39.53%)减至 24 例(27.91%),PLT 计数在治疗 3 个月时升高($P < 0.05$)。

4 68 例治疗 9 个月时未进展患者各时间点外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数比较(表 4) 治疗 9 个月时,用药 6~9 个月期间主动退出者 11 例,用药

表 3 86 例治疗 6 个月时未进展患者各时间点
外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数比较 [M(IQR)]

时间	WBC ($\times 10^9/L$)	ANC ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗前	2.55(1.80)	0.89(1.24)	79.0(59.0)	72.0(71.3)
治疗 3 个月	2.85(1.97)*	1.00(1.21)	91.5(56.5)**	83.5(92.5)*
治疗 6 个月	2.70(2.13)*	0.96(1.34)	98.0(59.5)**	81.0(98.8)

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

不规律者 1 例, 不耐受者 2 例, PD 者 4 例。68 例患者治疗 6、9 个月时较治疗前 WBC 计数升高 ($P < 0.05$); 治疗 9 个月较治疗前 ANC 计数升高 ($P < 0.05$); 治疗 3、6、9 个月较治疗前 HGB 计数升高 ($P < 0.01$), 且治疗 9 个月时红细胞输注依赖患者由 27 例 (39.71%) 减至 15 例 (22.06%); 治疗 3、6 个月较治疗前 PLT 计数升高 ($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 4 68 例治疗 9 个月时未进展患者时间点
外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数各比较

时间	WBC [$\times 10^9/L$, M(IQR)]	ANC [$\times 10^9/L$, M(IQR)]	HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT [$\times 10^9/L$, M(IQR)]
治疗前	2.78 $\pm$ 1.58	0.88(1.06)	79.0 $\pm$ 30.6	74.5(70.0)
治疗 3 个月	2.99 $\pm$ 1.43	1.00(1.11)	87.4 $\pm$ 33.1**	88.0(87.5)**
治疗 6 个月	3.20 $\pm$ 1.77*	1.03(1.33)	92.8 $\pm$ 32.8**	92.0(84.0)*
治疗 9 个月	3.27 $\pm$ 1.75*	1.06(1.38)*	95.4 $\pm$ 32.4**	99.5(106.0)

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

5 骨髓原始细胞计数变化(表 5) 治疗 6 个月时, 共 124 例患者纳入疗效评价, 统计骨髓原始细胞计数变化时, 26 例主动退出者骨髓原始细胞计数未知。有 22 例 (17.7%) 患者骨髓原始细胞计数降至 5% 以下, 达到骨髓完全缓解 (mCR); 6 例 (4.8%) 患者骨髓原始细胞计数超过 20%, 进展为 AL。RAEB-I (5% ~ 9%) 组比 RAEB-II (10% ~ 19%) 组治疗后达 mCR 比例高 ($P < 0.05$)。

6 不良反应(表 6) 治疗期间 124 例患者应用青黄散联合补肾健脾方及雄激素的治疗方案后发生的不良反应发生率 11.3%, 其中治疗前 6 个月不良反应发生率 8.1%。新发肝功能异常患者 3 例, 减量康力龙用量后恢复正常, 均为一过性; 新发胃胀、恶心或症

状较前加重者 5 例, 多因服药方式不当(空腹服药者多)所致, 改善服药时间后, 症状好转; 6 例腹痛、腹泻患者, 4 例改变青黄散服用时间后好转, 2 例因服青黄散腹泻严重伴便血而退出治疗。

表 6 各时间段不良反应 [例(%)]

时间	腹痛、 腹泻	肝、肾 功能异常	胃胀、 恶心	尿常规	皮损
治疗 0 ~ 6 个月	2(1.6)	3(2.4)	5(4.0)	0(0)	0(0)
治疗 6 ~ 9 个月	4(3.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

讨 论

MDS 的 FAB 分型和 WHO(2008 年)分型中均对 MDS-RAEB 原始细胞值定义为: 外周血原始细胞 $< 5\%$, 骨髓原始细胞 $5\% \sim 20\%$ 。根据 2007 年基于 MDS WHO 分型的预后积分系统 (WPSS) 和 2012 年 MDS 修订的国际预后积分系统 (R-IPSS), MDS-RAEB 患者疾病危度等级分组基本都在较高危组, 预后不佳。既往国内外研究可见, 去甲基化药物 AZA 或地西他滨提高了高危 MDS 患者的治疗反应和生存期, AZA 与地西他滨临床治疗疗效相近, CR 率 $10\% \sim 30\%$, PR 少见, HI $20\% \sim 40\%$ [10,11]。然有相关病例报道表明在停用去甲基化药物后, 疾病会出现疗效迅速丧失或进展 [3]。标准 AML 诱导方案、预激化疗方案及地西他滨联合预激化疗方案对高危 MDS 患者 CR 率 $15\% \sim 60\%$, 但复发率高, 不良反应明显 [12,13]。Allo-HSCT 是现今唯一可能治愈 MDS 的手段, 除需要合适供者外, 还需要患者较好的体能及昂贵的治疗费用, 移植后 3 年 DFS 率 $30\% \sim 60\%$, 其主要不良反应为移植后抗宿主病 (GVHD), 可影响生存期 [14]。

本研究青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 MDS-RAEB 6 个月后的 CR 率 5.6%, PR 率 1.6%, HI 率 21.8%, 总改善率为 29% (36 例), 总有效率为 69.4% (86 例), 治疗无效率 30.6% (38 例), 期间不良发应发生率 8.1%, 与文献统计 [10,11] 去甲基化药物疗效低值相当, 而不良反应发生率远低于甲基化药物。MDS-RAEB 疾病分期属于中高危阶段, 疾病进展较快, 现今治疗方案的选择多以西医化疗和骨髓移植联合

表 5 124 例患者治疗前后 BM 原始细胞计数变化 [例(%)]

原始细胞计数	治疗前	治疗后				未知
		$< 5\%$	$5\% \sim 9\%$	$10\% \sim 19\%$	$\geq 20\%$	
5% ~ 9%	69(55.6)	17(24.6)	33(47.8)	1(1.4)	3(4.3)	15(21.7)
10% ~ 19%	55(44.4)	5(9.1)*	10(18.2)	26(47.3)	3(5.5)	11(20)
总例数	124(100)	22(17.7)	43(34.7)	27(27.8)	6(4.8)	26(21.0)

注:与治疗前 5% ~ 9% 组比较, * $P < 0.05$

补肾健脾方及雄激素,接受中医药治疗的一般为年龄、体能状态、脏器功能等不能进行化疗以及对化疗抵触、化疗无效的患者,所以本研究纳入患者质量与西医文献中患者质量差距较大。在接受中医药治疗过程中也存在因疾病进展或另寻求其他治疗手段等原因中断及退出者,对此类患者在本研究疗效统计时采取了最差结果填补处理。因本研究纳入患者的质量和统计学方法选择,最终统计结果可能低于青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 MDS-RAEB 的实际疗效。此外,因统计 9 个月疗效时脱落病例达 30% (37 例),本研究未做疗效及生存时间分析,仅分析了未 PD 患者外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数的变化。结果表明,青黄散联合补肾健脾方及雄激素对 MDS-RAEB 患者外周血 WBC、ANC、HGB、PLT 计数的改善多发生在治疗 3 个月后,在治疗 9 个月时可能仍未完全恢复。综上,有待于进一步行前瞻性研究对青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗 MDS-RAEB 的疗效做更精确的分析。

因本研究 124 例 MDS 患者中具有结果可供分析的染色体报告的患者仅 83 例,不能评价者 41 例,其中多数为患者染色体报告丢失或样本太差,无法分析,因此,本研究未做治疗后危度改善方面的分析。中医药对患者生活质量的改善已得到医疗界认可,然现仍未有血液病患者生活质量评价体系,因此,本研究未做生活质量改善方面的分析。

综上,青黄散联合补肾健脾方及雄激素可作为 MDS-RAEB 患者一种安全有效的治疗选择,相对化疗、造血干细胞移植等治疗手段,患者更易耐受;对 RAEB-I 与 RAEB-II 患者的治疗疗效可能相当,但 RAEB-I 可能较 RAEB-II 更易达到骨髓完全缓解;对患者外周血细胞计数均有改善,对外周血 HGB 计数持续改善且更显著。

中医药对血液病的治疗可以起到决定性的作用,且患者的耐受性好。本研究治疗 MDS 的起效时间 3~6 个月,较去甲基化治疗、化疗的反应慢,在治疗 9 个月时疗效反应可能仍不完全,相对疾病的进展风险,患者治疗信心尚不足,而且本方案药物含青黛和雄黄,属有毒中药,患者及临床医生对此药的应用尚有忌讳,但本方案日剂量青黛 0.2 g,雄黄 0.1 g 符合《药典》规定安全剂量。因此,应密切结合中医药理论和临床实践,提高中医药治疗血液病的客观疗效,降低不良反应发生率。

利益冲突:本研究由国家自然科学基金课题面上项目(去甲基化一砷剂治疗 MDS 机理研究)及国家自

然基金课题青年科学基金项目(复方青黄散对 MDS 患者线粒体 DNA 拷贝数变异的影响及分子机理的研究)共同资助,资助者共同参与了本文的选题和设计,知情并同意本文章的发表,无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 姚玉前,戴碧涛. 骨髓增生异常综合征流行病学的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(4): 52-55.
- [2] 王蔚. 成人骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血的发病率和预后研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [3] Voso MT, Breccia M, Lunghi M, et al. Rapid loss of response after withdrawal of treatment with azacitidine: a case series in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia[J]. Eur J Haematol, 2013, 90(4): 345-348.
- [4] 李洁, 陈信义. 骨髓增生异常综合征的中医认识与治疗[J]. 中医学报, 2013, 28(1): 55-56.
- [5] 朱小勤, 邱仲川, 陈珮, 等. 中药联合地西他滨治疗高危型骨髓增生异常综合征临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1240-1243.
- [6] 高飞, 麻柔, 胡晓梅, 等. 青黄散为主治疗伴有原始细胞增多的骨髓增生异常综合征远期疗效的初步观察[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(1): 16-18.
- [7] 周庆兵, 王洪志, 高飞, 等. 小剂量青黄散联合补肾健脾中药治疗低增生性骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1444-1448.
- [8] 张抗, 李文元, 冯硕, 等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
- [9] 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048.
- [10] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome[J]. Haematologica, 2011, 96(10): 1441-1447.
- [11] 许倩, 孙爱宁, 陈苏宁, 等. 多疗程地西他滨治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病患者的回顾性分析[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 198-201, 205.
- [12] 孙乃同, 周荣, 盛薇薇, 等. 国产地西他滨联合 CAG 方案治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(1): 151-152.
- [13] 王芳侠, 白菊, 何爱丽, 等. HAG 与 CAG 预激方案治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效比较[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(3): 277-280.
- [14] 滕琦蓓. 异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的临床分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.

(收稿: 2018-03-19 在线: 2018-12-18)

责任编辑: 赵芳芳