

难治性急性白血病中西医诊疗研究进展

王 珺¹ 陈信义¹ 董 青¹ 倪 磊²

(1 北京中医药大学东直门医院肿瘤血液科, 北京, 100700; 2 北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 难治性急性白血病发病率呈逐年增高趋势, 对其诊疗研究势在必行。目前其主要治疗仍以造血干细胞移植、分子靶向治疗、新药开发及新的化疗方案等方法为主。难治性急性白血病主要临床表现为贫血、出血、感染及肝脾淋巴结肿大。中医对其研究根据其脏腑亏损, 引起患者全身衰弱, 直致死亡的特点, 属中医辨证“虚劳”的范畴。同时, 根据其不同临床表现又归属于不同证型。

关键词 难治性急性白血病; 中西医诊疗

Study on Diagnosis and Treatment of Refractory Acute Leukemia with Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Wang Jun¹, Chen Xinyi¹, Dong Qing¹, Ni Lei²

(1 Department of Hematology and Oncology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract The incidence rate of refractory acute leukemia (RAL) gets higher year by year. At present, the main treatment for the disease are still hematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapy, new drug development and new methods such as chemotherapy regimens. The main symptoms of the disease are anaemia, bleeding, infection and lymphadenectasis in spleen and liver. The disease causes depletion of organs which leads to weakness of the whole body and final death. TCM brings the disease into “consumptive disease” category. Different syndrome types are summed up according to different clinical symptoms.

Key Words RAL; Diagnosis and treatment with Traditional Chinese and western medicine

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.08.044

根据流行病学调查显示, 白血病约占癌症总发病率的 5%, 成人癌症的 2%, 儿童癌症的 30% 以上, 并且近年来发病率逐年增高^[1]。其中, 难治性急性白血病所占比例的增加尤为明显。虽然近年来, 临床以造血干细胞移植、分子靶向治疗、新药开发及新的化疗方案等方法治疗难治性急性白血病 (Refractory Acute Leukemia, RAL), 取得了一定疗效。但是因该病自身特性难以达到完全缓解, 目前仍然是研究的重点和难点。现就中西医诊疗难治性急性白血病的研究进展做综述如下。

1 西医对难治性急性白血病的研究进展

1.1 难治性急性白血病发病机制 RAL 的根本原因是白血病细胞对化疗药物的耐受, 产生耐药主要机制^[2]为: 1) 膜糖蛋白介导的耐药, 主要包括多药耐药相关蛋白 (Multidrug Resistance-associated Protein, MRP)、P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 等, 它们均属于 ATP 结合盒膜转运蛋白超家族的成员, 通过 ATP 供能, 使药物从细胞内排出, 从而使其药物浓度减低, 导致细胞耐药。2) 药物代谢异常, 谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 在谷胱甘肽 S 转移酶同工酶作用下与亲电化疗药物反应, 并与亲电化疗药物结合, 促使药物排

泄, 降低化疗药物的作用。3) 拓扑异构酶介导的耐药, 拓扑异构酶 II 基因的突变可以最终导致化疗药物作用的靶分子减少, 药物诱导白血病细胞的 DNA 断裂和药物的细胞毒作用降低, 从而产生耐药。4) 蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 介导的耐药, PKC 在细胞跨膜信号转导和调节细胞生长分化中起到重要作用, PKC 活化后进一步调节 P-gp 和 MRP 泵功能导致白血病细胞的多药耐药。

1.2 难治性急性白血病的诊断

1.2.1 急性白血病诊断标准 目前, 白血病 (Acute Leukemia, AL) 有世界卫生组织与中华医学会血液病专业委员会学术会议制定的诊断标准可供临床选择。两者相比后, 学者发现后者操作简便, 依从性好, 已被国内众多医疗单位所采用。1987 年中华医学会全国血液病学术会议标准如下^[3-6]: 1) 发病较急, 发热, 贫血, 出血呈进行性加重, 伴有胸骨压痛、淋巴结及肝、脾肿大; 2) 血红蛋白和血小板急剧下降, 外周血中常见白血病细胞, 可超过 30% 以上; 3) 骨髓增生极度活跃, 以白血病细胞为主, 原始细胞 + 早 (幼) 细胞可 ≥ 30%; 红系及巨核细胞减少; 4) 应用细胞形态学、细胞化学、免疫学检查可确定白血病类型 (ALL 包括 L1、L2、L3 三个

亚型;AML 包括 M0、M1、M2、M4、M5、M6、M7 七个亚型)。

1.2.2 难治性急性白血病诊断标准 国内诊断标准:按照 1999 年 10 月第二届全国难治性白血病研讨会(福州会议)关于难治性急性白血病诊断标准建议(草案)执行^[7-8]:1)除了 AML-M3,急性髓性白血病(Acute Myelogenous Leukemia, AML,)用经典方案诱导化疗 2 个疗程未获 CR,急性淋巴细胞性白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)用经典方案诱导化疗 4~5 周末获 CR;2)首次 CR 后 6 个月内复发,或 6 个月后复发经正规诱导化疗失败;3)多次复发。符合上述条件之一者,即可诊断为难治性急性白血病。相关因素有:染色体核型异常,如 $t(9;22)$ 、 $t(4;11)$;初诊时外周血白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$;有骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)病史;杂合(混合)白血病或兼有 2 个或 2 个以上异常抗原表达;多药耐药基因高表达。符合上述两项或两项以上相关因素者,应高度警惕难治性急性白血病。2004 年第四届全国难治性白血病研讨会(海口会议)商讨了该病的诊断标准^[8-9],认为符合下列条件之一者即可诊断难治性急性白血病:1)经典方案诱导化疗 2 个疗程未获完全缓解的初治病例;2)第 1 次完全缓解后 6 个月内复发者(早期复发);3)第 1 次完全缓解后 6 个月后复发者,经正规诱导化疗失败者(晚期复发);4)2 次以上或多次复发者。

1.3 AML 的治疗

1.3.1 AML 的治疗原则 1)加大常规药物的治疗剂量或者使用没有交叉耐药的新药组成的联合化疗方案;2)耐药逆转剂的使用;3)造血干细胞移植;4)其他治疗:例如生物治疗包括免疫治疗和基因治疗。

1.3.2 化疗方案的调整 1)增加常规药物的治疗剂量:AML 以阿糖胞苷(Cytosine Arabinoside, Ara-C)为基础,单用或和二线药物联用,其中不同剂量的阿糖胞苷与不同药物如米托蒽醌(Mitoxantrone, MIT)、足叶乙苷、拓扑替康等联用。Kern 等^[10]比较了不同剂量 Ara-C 与 MIT)联合的差异,具体方案为:大剂量组:Ara-C 3.0 g/m^2 Q12 h,第 1、2、8、9 d, MIT 10 mg/m^2 ,第 3、4、10、11 d。中剂量组:Ara-C 1.0 g/m^2 Q12 h,第 1、2、8、9 d, MIT $10 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$ 第 3、4、10、11 d。结果显示:在难治性白血病组中第一组治疗方案 CR(46%)明显高于第二组治疗方案 CR(26%)。说明前者与后者相比大剂量的 Ara-C 抗白血病作用较强。相关文献示^[11]大剂量的阿糖胞苷与足叶乙苷(Etoposide, VP-16)联合应用治疗复发性急性白血病,共观察急性白

血病患者 80 例,具体方案:Ara-C 2 g/m^2 , Q12 h, VP-16 $100 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$, 1~5 d。结果示:总病例数 80 例,40 例达到 CR,2 例达到部分缓解;其中化疗后复发达到完全缓解者为 33 例,骨髓移植后复发达到完全缓解者为 7 例,中位完全缓解期 130 d。除此以外,还有非 Ara-C 方案治疗 AML:VP-16 和 m-AMSA 联合治疗,Letendre 等^[12]治疗 14 名患者,3 人达到 CR,2 人达到部分缓解。ALL 治疗则是以甲氨蝶呤为主。潘祥林^[13]用甲氨蝶呤 $1.0 \sim 3.0 \text{ g}$ 滴入 24 h 后,加甲酰四氢叶酸治疗成人型 ALL 12 例,4 例获 CR。2)新药的应用:a. 嘌呤核苷酸类似物:氟达拉滨(Fludarabine, FLU)是一种单磷酸盐嘌呤类似物。目前,国内广泛应用于治疗复发及难治性白血病患者的经典方案为 FLAG 方案:FLU + Ara-C + G-CSF,这是因为 FLU 与 Ara-C 合用具有协同作用。Gandhi 等^[14]证实,在 Ara-C 之前应用 Flu 可以显著提高细胞对阿糖胞苷的摄入量,同时还能使 Arc-CTP 在细胞内的浓度提高 2 倍左右。FLAG 方案还可加蒽环类药物,杨天楹等^[15]应用 FLAG + IDA 方案治疗难治性白血病,其中 CR 率达到 42%~67%。Tsinberidou 等^[16]将 FLU, Ara-C 与美罗他格(Mylovalg)及环孢素联合,组成 MFAC 方案,治疗原发耐药或复发 AML 患者 32 例,结果显示:11 例达 CR。随后,于 2004 年第二代嘌呤核苷酸类似物氯法拉滨(Clofarabine Clolar)问世,增强了抗癌活性,降低了毒性^[17]。Kantarjian^[18]等治疗难治性或复发性 AL 患者 62 例,其中,AML 39 例, MDS 8 例, CML 11 例, ALL 12 例,静脉滴注氯法拉滨 $40 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$, 连续 5 d, 治疗结果显示, CR 20 例, CRp 9 例, PR 1 例。Karp 等^[19]氯法拉滨联合环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)治疗 18 例成年难治性急性白血病患者,具体方案为:CTX 200 mg/m^2 , CTX 加氯法拉滨第 1 天(6 例用氯法拉滨 20 mg/m^2 , 12 例用 10 mg/m^2)。结果:总有效率分别为 50% 和 30%。b. 脱氧胞苷类似物:吉西他滨(GCB, dFdC)属嘧啶类抗代谢肿瘤药物,在细胞内经核苷激酶转化为具有活性的二氟二磷酸脱氧核苷及二氟三磷酸脱氧核苷,其中前者具有抑制核苷酸还原酶的活性,导致合成 DNA 所必需的三磷酸脱氧核苷,尤其是三磷酸脱氧核苷的产生受抑制;另外其还可与三磷酸脱氧核苷竞争掺入 DNA 链,从而完全抑制 DNA 链延伸, DNA 聚合酶不能识别、去除掺入的吉西他滨(dFdC), 发生细胞凋亡^[2]。Rizzieri 等^[20]用 dFdC 联合 FLU 的方案,治疗难治性和复发 AML 8 例,总有效率为 28%。Apostolidou^[21]等采用 MIT + dFdC 即 MG 方案治疗难治性急性髓系白血病 12 例,3 例达 CR。c. 拓扑替康:拓

扑替康是细胞核拓扑异构酶 I 抑制剂,通过与 DNA/拓扑异构酶 I 聚合物形成复合物,使该复合物不能分离,阻断新的子代 DNA 合成和拓扑异构酶 I 的循环利用,最终导致细胞死亡。拓扑替康单药治疗复发难治性 AML,疗效欠佳^[22]。d. 胞苷类似物:地西他滨(5DC):5DC,DNA 甲基化与众多恶性血液疾病进展和耐药相关,Kihlslinger 等^[23]用 5DC 联合 5-阿扎胞苷治疗 MDS 和难治白血病,结果治疗总反应率(OS)达 40%~50%。3)预激方案:大剂量 Ara-C 不良反应多,尤其是对老年患者,应用受到明显的限制。有研究表明,造血生长因子 G-CSF 能增强小剂量 Ara-C 对髓系白血病的诱导凋亡作用^[24]。吴德沛等^[25]应用 Ara-C + Acla 或 HHT 联合 G-CSF 治疗 24 例白血病患者,疗效优于当前常用的治疗方法。4)多药耐药逆转剂:难治性白血病大多数存在多药耐药。常用的逆转剂有环孢素酶 A、奎宁、他莫昔芬、钙通道阻滞剂(异搏定)、氨氯地平、激素及其相关药物、PSC-833 等^[26],然而仅有环孢素酶 A、奎宁等已用于临床且效果尚肯定^[27]。Solary^[28]等对奎宁进行临床研究,病例总数为 315 例,随机分为两组。一组给予 MIT 12 mg/m²·d, d1-5, Ara-C 1 g/m² 每 12 h, d1-5。联合奎宁 30 mg/kg·d, d1-5;另一组不用奎宁,余治疗方案同前。结果显示:用奎宁的治疗组 CR 达 52.8%,未用奎宁的对照组 CR 达 45.5%。

1.3.3 分子靶向治疗 a. 法尼酰转移酶抑制剂:RAS 基因突变、RAS 蛋白表达水平增高与白血病发生有关。FTI 以法尼基转移酶为作用靶点,通过干扰 RAS 在细胞膜的定位,从而干扰 RAS 信号的传导,对正常的细胞无明显毒性。其中 Tipifamib (R115777) 为代表药物。Lancet 等^[29]给予 AML 患者 30 例,给予 R115777 600 mg, po, Bid, 4 周 1 个疗程。结果显示:CR10 例, PR2 例。b. FLT3 抑制剂:FLT3 抑制剂主要包括 PKC-412, SU5416, CEP-701 等。Stone 等^[30]应用 PKC-412 治疗 AML 患者,其中 6 例 FLT3 阳性达到 CR。Fiedler 等^[31]用 SU5416 治疗 43 例难治性 AML 患者,结果 1 例患者达 CR, 7 例达患者达 PR。c. c-Kit 抑制剂:用于临床研究最多的 c-Kit 抑制剂为格列卫(伊马替尼)。研究发现,格列卫对 Ph(+) 的急性白血病有效。曾有研究报道^[32]20 例 A 伴 Ph(+) 的 AL 患者应用阿糖胞苷、三尖杉和格列卫,其中有效率达到 65%, CR 率 40%。d. CD33 单抗:目前认为急性白血病靶点治疗的理想靶点是 CD33,其原因为 80% 的急性白血病细胞表达 CD33, APL 细胞上的表达可高达 95% 以上,而正常造血细胞只有少数 CD33 阳性。现在临

床上应用的为 CD33 单抗 CMA-676,商品名是 Mylotarg^[33](简称 GO)。Chevallier 等^[34]采用 GO + MA 方案治疗难治或复发 AML 患者 17 例, 70% 达 CR。e. CD52 单抗:CD52 抗原在正常或者恶性 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞表面的表达为 67%~76%,但在造血干细胞则没有表达^[35]。阿仑单抗是近十年来制成的人源化抗 CD52 单抗 CAMPATH-1H,针对 CD52 表面抗原阳性的细胞,现已证实 CD52 单抗对慢性淋巴细胞性白血病及其他 CD52(+) 的淋巴增生性障碍性疾病有一定疗效。Tibes 等^[36]用阿仑单抗治疗 15 例 CD52 阳性的难治性白血病患者,其中 AML9 例、ALL6 例,接受中位 3(1~5)个疗程的治疗,只有 20% 患者达 PR, 无 CR 病例。说明对于难治性急性白血病的治疗,阿仑单抗的疗效有限,需要进一步研究。

1.3.4 干细胞移植治疗 鉴于难治性白血病自身特点,如有条件者,AML 应争取在第一次达到 CR, ALL 在第二次达 CR 行干细胞移植。Oyekunle 等^[37]通过总结难治性急性白血病患者 44 例,其中 ALL28 例, AML25 例,经过骨髓移植,结果显示:五年总生存数占 28%,无进展生存占 26%。

1.3.5 基因治疗 随着科技的发展,基因治疗已经受到各方学者的关注,基因治疗已经发展到通过基因操作来调控某些与疾病相关的基因表达使之正常化或者导入细胞因子及功能基因,从而发挥抗肿瘤的作用。

2 中医对难治性急性白血病诊疗的研究进展

2.1 中医对难治性急性白血病的相关论述 难治性白血病主要临床表现为贫血、出血、感染及肝脾淋巴结肿大。中医学文献尚无相应的病名。根据其脏腑亏损,引起患者全身衰弱,直致死亡的特点,属中医辨证“虚劳”的范畴出血症状明显者辨为“血证”;肝脾肿大严重者辨为“症瘕”“积聚”;浅表淋巴结肿大者则辨证为“痰核”“瘰癧”;急性白血病患者发热和贫血症状往往同时出现,与中医中所论述的“热劳”“急劳”的症候相似。《圣济总录》中记载:“热劳之证,心神烦躁,面赤、头疼、眼涩、唇焦,身体状热,烦渴不止,口舌生疮,饮食无味,肢节酸疼,多卧少起,或时盗汗,日渐羸瘦者是也。”且又有“急劳之病,其症与热劳相似,而得之差暴也。缘禀受不足,忧思气结,荣卫俱虚,心肺壅热,金火相刑,脏器传克,或感受外邪,故烦躁体热,颊赤心忪,头痛盗汗,咳嗽咽干,骨节酸痛,久则肌肤销铄咯涎唾血者”,说明急劳与热劳的临床表现相似,并且起病急,发展快。其中有高热、汗多、进行性消瘦、口舌糜烂等表现的疾患,与急性白血病的临床表现甚是相似。

2.2 难治性急性白血病的病因病机 急性白血病在

中医诸多证候中可归于“虚劳”“血证”“症瘕”“积聚”“热劳”“急劳”等范畴,难治性急性白血病的发病多因先天禀赋不足、饮食、劳倦等因素影响,导致正气虚损,外邪内侵或毒自内发,导致脏腑功能失调。或伤及营血,热胜而至高热不退;或伤及血脉,迫血妄行,或瘀血内阻,瘀热相搏,血不循经,均可导致出血;或因热胜而炼液成痰,痰凝气滞,阻滞脉络,妨碍气血运行,气滞血瘀痰阻,遂后结于胁下而形成肿块。综上所述,难治性急性白血病的发病总以先天禀赋不足,脏腑亏虚为本,导致正气虚弱,防御能力低下,无力抗邪,邪毒入侵导致气血紊乱,瘀毒互结。

2.3 中医对难治性急性白血病的辨证论治

2.3.1 单用中药的辨证论治 李立^[38-39]根据中医辨证将 59 例白血病患者,分为 5 型,以清骨散为基本方,5 种类型分别为邪毒肝火型,方药基础方合黄连解毒汤加减;血热妄行型,方药为基础方合犀角地黄汤加减;阴虚火旺型,方药为基础合青蒿鳖甲汤;气阴两虚型,方药为基础方合参芪地黄汤或两方交替使用;正虚瘀血阻滞型,方药为基础方合血府逐瘀汤,总有效率 84.6%。康永等^[39-40]治疗 24 例白血病患者,包括 13 例急性白血病,11 例慢性白血病。入组病例根据辨证论治,共分 5 型,分别是:1)热毒炽盛型,以清热解毒为主,方药为犀角散、黄连解毒汤、白虎汤加减;2)肝火痰热型,以清肝泻火,化痰散结为主,方药用夏枯草、当归、浙贝母、昆布、龙胆草、半枝莲、白花蛇舌草等治疗为主;3)瘀血痰核型,以活血化瘀,除痰通络为主,方药以桃红四物汤加减为主;4)气阴两虚型,以益气养阴为主,方药用生脉饮加减;5)脾胃虚寒型,以温阳益气,补益脾肾为主,方药用归脾丸加味。结果显示:痊愈 11 例,显效 6 例,好转 5 例。说明在治疗白血病中,单用中药可以收到一定的疗效。张亭栋等^[41]应用癌灵 I 号共治疗急性白血病 81 例,其中完全缓解 22 例(27.2%);3 例维持治疗,已存活 6 年以上。

2.3.2 中西医结合治疗 郭良跃^[42]对 50 例 AL 患者进行中医辨证论治,分别为:1)热毒炽盛型,以清热解毒,佐益气养阴法;2)气阴两虚型,以益气养阴,佐清热解毒法;3)气血两虚型,以益气补血,佐温肾法;4)肝肾阴虚型,以滋阴补肾,佐凉血法,在此过程中联合化疗。结果显示:完全缓解及部分缓解均为 20 例,未缓解为 10 例,总缓解率为 80%。唐由军等^[43]中医的辨证论治联合化疗对 152 例急性非淋巴细胞白血病患者的临床观察,结果显示:CR109 例(71.71%),PR28 例(18.2%)。朱万寿等^[44]治疗急性白血病 202 例,常规化疗方案配合自制的扶正固本生血汤治疗,以单纯化

疗组为对照,结果显示:中西医组总有效率为 87.1%,单纯化疗组为 61.6%,两组差异有显著性,且中西医组缓解所需的时间、复发率、不良反应明显优于化疗组。张亭栋^[45]以 AOAP 化疗方案为基础,将 27 例急性非淋巴细胞性白血病患者分为以下几组:1)气血两虚型:方药组成为黄芪、当归、人参、赤芍、丹参、川芎、生地黄、陈皮、阿胶、生牡蛎、女贞子、菟丝子;2)阴虚内热型:方药组成为黄芪、当归、玄参、石斛、牡丹皮、麦冬、沙参、花粉、生地黄;3)热毒炽盛型:方药组成为大黄、黄连、黄柏、地骨皮、生石膏、知母、金银花、连翘、蒲公英。最后结果显示:完全缓解 10 例,部分缓解 9 例,未缓解 8 例,总缓解率为 70.4%。黄艳梅等^[46]治疗急性白血病 102 例,在应用常规化疗方案基础上,均服用中药白消汤(白花蛇舌草、青黛、黄药子、三棱等),同时若表现为邪入营血者则加用羚羊角研末冲服;高热不退者则加人中黄;化疗中如果出现消化道反应者则加砂仁、佩兰、百合等;病情转入缓解者,白消汤中加养阴益气之品。观察结果显示,急淋、急非淋、慢粒急变期、慢粒恢复期缓解率分别为 85.3%、75.6%、50%、100%。

2.4 中医药治疗急性白血病化疗的不良反应 化疗过程中急性白血病出现的不良反应:如血液学毒性反应、消化系统的毒性反应、骨髓抑制导致的粒细胞缺乏而出现的感染等表现,采用相应的中药治疗,亦会收到了很好的疗效,为下一周期的化疗做准备,从而总体上提高了化疗的疗效。单丽娟^[47-48]研究发现,在化疗过程中,应用健脾和胃药,可以有效缓解化疗过程中所导致的胃肠道反应,同时也对造血系统及全身脏器起到有效的保护作用,经对所治的 35 例白血病患者临床观察显示,所有患者均没有出现骨髓抑制及胃肠道的不良反应且顺利完成了化疗。刘建宏等^[49]观察白血病化疗期感染患者 28 例,其中单用抗生素组 14 例,以中药(清热解毒、泻火凉血)和抗生素联合治疗组 14 例。最后结果显示:患者平均发热天数及平均最高体温持续的时间,中西结合组均明显低于单用西药组($P < 0.01$),且中药没有加重骨髓抑制反应,同时亦对造血器官及全身脏器有保护作用。张海莲等^[50]用白虎汤合黄连解毒汤为主,治疗急性白血病并霉菌感染 21 例,结果显示:痊愈 20 例(95.2%),无效 1 例(4.8%)。综上所述,近年来中医药在治疗难治性急性白血病方面取得了极大的进步,从辨证论治治疗的基础上恰当的选用一些具有抗肿瘤作用的中药或验方,极大的提高白血病的缓解率,并且没有消化道反应、骨髓抑制等不良反应。除此之外在中药对抗白血病的机

理研究方面也取得了一定程度的进步,例如有报道指出中药能诱导白血病细胞凋亡,其作用主要从多靶点、多器官综合综合考虑。尽管中医药在治疗难治性急性白血病的过程中已经取得了不少的进步,但有一点必须清楚就是单用中药治疗急性白血病比较困难,而必须采用中西医结合疗法。

3 展望

伴随着科学技术的发展,化疗方案的日益完善,分子生物水平的提高、基因技术、造血干细胞移植的广泛应用,以及靶向药物的不断涌现,为难治性急性白血病的治疗提供了多种方法,但因化疗过程中所产生的不良作用及化疗药昂贵的费用等,给难治性急性白血病患者带来了巨大的经济负担和生理负担。中西医结合为我们今后的治疗提供了新的思路,但是仍然存在有许多需要解决的问题,例如如何将中医和西医在整个治疗过程中有机的结合;如何提高完全缓解率、延长生存期;以及如何准确的评估中药在治疗中的作用等,都值得进一步探讨,我们有理由相信今后对于难治性急性白血病的治疗会更加完善与有效。

参考文献

- [1] 马薇. 复方浙贝颗粒辅助化疗改善难治性急性白血病中医症状疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [2] 王季石,卢英豪. 难治性白血病诊疗进展[J]. 白血病淋巴瘤,2009,18(6):367-371.
- [3] 全国白血病分类分型讨论会. 关于白血病分类分型建议[J]. 中华血液学杂志,1980,1(6):383.
- [4] 杨天楹. 急性白血病的诊断与分型[J]. 中华血液学杂志,1986,7(5):305.
- [5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京:北京科学出版社,1998:184.
- [6] 全国白血病分类分型讨论会. 急性非淋巴细胞白血病分型修改建议[J]. 中华血液学杂志,1987,8(3):181.
- [7] 第二届全国难治性白血病研讨会. 关于难治性白血病诊断标准的建议草案[C]. 白血病,2000,9(1):63.
- [8] 李冬云,陈信义,许亚梅. 难治性急性白血病研究现状与进展[J]. 现代生物医学进展,2007,7(8):1239-1245.
- [9] 第四届全国难治性白血病研讨会. 关于难治性急性白血病诊断标准的商讨纪要[C]. 白血病淋巴瘤,2004,13(2):70.
- [10] Kern W, Aul C, Maschmeyer G, et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age adjusted prospective randomized comparison[J]. Leukemia, 1998, 12:1049-1055.
- [11] Kulkarni S, Powles R, Eisen T, et al. High-dose cytarabine and VP16 with or without idarubicin for relapsed acute leukemia[J]. Blood, 1996, 88(suppl. 2):174b.
- [12] Letendre L, et al. Med Pediatr Oncol[M]. 1985, 13:232.
- [13] 潘祥林. 难治/复发急性白血病的化疗现状与进展[J]. 白血病, 2000, 9(1):4-6.
- [14] Gandhi V, Estey E, Keating MJ, et al. The effect of G-CSF on the in vitro cytotoxicity of cytarabine and fludarabine in the FLAG combination in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Int Oncol, 2004, 25:1823-1829.
- [15] 杨天楹, 郡宗鸿. 急性白血病治疗进展[J]. 中华血液杂志, 2000, 21

- (13):158-160.
- [16] Tsimberidou A, Cortes J, Thomas D, et al. Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33⁺ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2003, 27:893-897.
- [17] Bonate PL, Anhaud L, William R. Discovery and development of clofarabine: a nucleosides analogue for treating cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5:855-863.
- [18] Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical laboratory study of clofarabine in patients with refractory in patients with refractory or relapsed leukemia[J]. Blood, 2003, 102:2379-2386.
- [19] Karp JE, Ricklis RM, Balakrishnan K, et al. A phase 1 clinical-laboratory study of clofarabine followed by cyclophosphamide for adults with refractory acute leukemias[J]. Blood, 2007, 110(6):1762-1769.
- [20] Rizzieri DA, Bom VK, Moore JO, et al. Phase I evaluation of prolonged infusion gemcitabine with fludarabine for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(2):663-668.
- [21] Apostolidou E, Estey E, Cortes J, et al. Mitoxantrone and prolonged infusion gemcitabine as salvage therapy in patients with acute myelogenous leukemia[J]. Leuk Res, 2003, 27(4):301-304.
- [22] 白桦. 复方浙贝颗粒辅助化疗治疗难治性急性白血病临床有效性及安全性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [23] Kihlslinger JE, Godley LA. The use of hypomethylating agents in the treatment of hematologic malignancies[J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48:1676-1695.
- [24] Bai A, Kojima H, Hori M, et al. Priming with G-CSF effectively enhances low-dose Ara-C induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells[J]. Exp Hematol, 1999, 27:259-265.
- [25] 吴德沛, 吴小津, 石培民, 等. 含 G-CSF 的预激方案用于治疗难治性或复发性急性髓系白血病治疗的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(1):51-52.
- [26] Bauer KS, Karp JE, Garimella TS, et al. A phase I and pharmacologic study of idarubicin cytarabine, etoposide, and the multidrug resistance protein (MDR1/Pgp) inhibitor PSC-833 in patients with refractory leukemia[J]. Leuk Res, 2005, 29(3):263-271.
- [27] List AF, Spier C, Greet J, et al. Phase I/II trial of cyclosporine as a chemotherapy-resistance modifier in acute leukemia[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(9):1652-1660.
- [28] Solary E, Witz B, Caillot D, et al. Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemia: a randomized multicenter study[J]. Blood, 1996, 88(4):1198-1205.
- [29] Lancet JE, Karp JE, Gotlib J, et al. Zarnestra (R115777) in previously untreated poor-risk AML and MDS: preliminary results of a Phase II trial[J]. Blood, 2002, 100:560a.
- [30] Stone RM, DeAngelo KJ, Klimek V, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412[J]. Blood, 2005, 105(1):54-60.
- [31] Fiedler W, Mesters R, Tinnefeld H, et al. A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2003, 102:2763-2767.
- [32] Meng FY, Zhang WY, Liu XL, et al. Glivec in combination with HA regimen for treatment of 20 patients with Ph chromosome positive acute leukemia[J]. Ai Zheng, 2003, 22:840-843.
- [33] Leone G, Rutella S, Voso MT, et al. In vivo priming with granulocyte colony-stimulating factor possibly enhances the effect of gemtuzumab-ozogamicin in acute myeloid leukemia: results of a pilot study[J]. Hematologica, 2004, 89(5):634-636.
- [34] Chevallier P, Roland V, Mahe B, et al. Administration of mylotarg 4 days

- after beginning of a chemotherapy including intermediate - dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33⁺ primary esistant or relapsed acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2005, 29(9): 1003 - 1007.
- [35] Golay J, Cortiana C, Mangnini M, et al. The sensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells carrying the t(12;21) translocation to campath - 1H - mediated cell lysis[J]. Haematologica, 2006, 91(3): 322 - 330.
- [36] Tibes R, Keating MJ, Ferrajoli A, et al. Activity of alemtuzumab in patients with CD52 - positive acute leukemia[J]. Cancer, 2006, 106: 2645 - 2651.
- [37] Oyekunle AA, Kroger N, Zabelina T, et al. Allogeneic stem - cell transplantation in patients with refractory acute leukemia; a long - term follow - up[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37(1): 45 - 50.
- [38] 李立, 刘玺珍. 辨证治疗白血病 59 例疗效观察[J]. 河北中医, 1995, 17(2): 10.
- [39] 黄振东. 中医药治疗急性白血病集萃[J]. 中医药学刊, 2003, 21(2): 292 - 294.
- [40] 康永, 韩雪梅. 辨证治疗白血病 24 例临床体会[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(7): 62.
- [41] 张亭栋. 癌灵 I 治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(1): 19.
- [42] 郭良跃. 中西医结合治疗急性白血病 50 例临床分析[J]. 福建中医药杂志, 1987, (3): 228.
- [43] 唐由君. 200 例急性白血病的中医分型与客观指标关系初探[J]. 上海中医杂志, 1991, 3(8): 4.
- [44] 朱万寿, 刘小莲, 任卓, 等. 中西医结合治疗急性白血病 202 例[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(7): 49.
- [45] 张亭栋. AOAP 方案治疗急性非淋巴细胞白血病临床观察[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 6024.
- [46] 黄艳梅, 肖中平, 王新丽. 中西医结合治疗 102 例白血病临床分析[J]. 吉林中医药, 1999, 19(9): 40.
- [47] 单丽娟. 健脾和胃法在白血病化疗中的应用[J]. 新疆中医药, 1990, 8(3): 52 - 53.
- [48] 彭素娟, 蒋文明. 中医药治疗急性白血病的研究进展[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(10): 51 - 52.
- [49] 刘建宏, 贾凤兰, 张师传. 白血病化疗期感染的中西医结合治疗的疗效观察[J]. 中西医结合实用临床急救, 1995, 2(3): 102.
- [50] 张海莲, 陈乃耀, 刘桂荣, 等. 黄连解毒汤合白虎汤为主治疗急性白血病合并霉菌感染 21 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 120 - 121.

(2013 - 02 - 28 收稿)

中医药治疗失眠进展综述

滕飞燕¹ 蒋钦云² 黄艳娜¹

(1 广西柳州市中医院, 柳州, 545001; 2 来宾市中医院, 来宾, 546100)

摘要 文章综述了近年来中医对失眠的病因病机和治则治法的认识, 从失眠的辨证论治和基本方治疗(经方应用、经验方加减)等方面系统回顾近年来中医治疗失眠的临床研究, 对今后中医治疗失眠的临床研究提出建议。

关键词 失眠/中医药疗法; 综述

Progress of Treatment for Insomnia with Chinese Medicine

Teng Feiyan¹, Jiang Qinyun², Huang Yanna¹

(1 Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545001, China;

2 Laibin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Laibin 546100, China)

Abstract This paper summarized the understanding of Chinese medicine for etiology, pathogenesis, therapeutic principles and methods of insomnia in recent years. The authors systematically reviewed clinical researches of treatment for insomnia with Chinese medicine based on syndrome differentiation and basic prescriptions (application of classical prescription and experienced prescription). The authors also put forward advices on the clinical research of treatment for insomnia with Chinese medicine in the future.

Key Words Insomnia/ Chinese medical therapy; Review

doi: 10. 3969/j. issn. 1673 - 7202. 2013. 08. 045

失眠在《内经》中称为“不得卧”“目不瞑”, 在《难经》中称为“不寐”。中医治疗失眠长期以来积累了丰富的经验, 现将近年来对失眠的中医临床经验综述如下。

1 失眠的病因病机和治则治法

中医学认为正常生理状态下人的睡眠有赖于卫气的正常运行, 卫气“昼日常行于阳, 夜行于阴, 故阳气尽得卧, 阴气尽得寤”。自然界昼夜交替, 人则寤寐轮换,

倘若人体由于某种原因使得卫气运行失常而不得交于阴, 就可致寤寐失调, 导致失眠。多由情志失常、饮食不节、劳倦、思虑过度及病后、年迈体虚等因素导致心神不安, 神不守舍, 阳不入于阴, 而致不寐。其病机总属阳盛阴衰, 阴阳失交, 一为阴虚不能纳阳, 一为阳盛不能入于阴。

卢世秀等^[1]总结路志正经验, 主要从五脏藏神的