

骨髓增生异常综合征的中医辨证论治

赵攀^{1,2} 邓中阳^{1,2} 王明镜^{1,2} 宋敏敏³ 胡晓梅¹

(1 中国中医科学院西苑医院血液科,北京,100091; 2 中国中医科学院研究生院,北京,100700;

3 北京市昌平区南口铁路医院,北京,102202)

摘要 目的:探讨骨髓增生异常综合征(MDS)辨证论治的临床意义。方法:选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月中国中医科学院西苑医院血液科门诊 MDS 患者 43 例,辨证分为肝肾阴虚与脾肾阳虚 2 个证型,接受复方青黄散治疗 2 个疗程,分析 2 个证型患者在遗传学、危度分层、基因突变等精准指标下的客观化差异以及对复方青黄散的治疗反应。结果:1)2 个证型患者临床特征:a. MDS 亚型:脾肾阳虚组 RAEB 患者(5/31)显著高于肝肾阴虚组(0/12) ($P < 0.05$)。b. 遗传学:脾肾阳虚组预后好的核型(正常核型、+8、-Y)患者比例(22/31,)明显低于肝肾阴虚组(11/12) ($P < 0.05$)。c. 危度分层:脾肾阳虚组低危患者比例(4/31)明显低于肝肾阴虚组(3/12) ($P < 0.05$)。d. 基因测序:脾肾阳虚组合并突变者(11/14)较肝肾阴虚组(1/4)多见 ($P < 0.05$)。2)患者对复方青黄散的治疗反应:患者总有效率为 90.69%。a. 有效率:脾肾阳虚组(30/31)显著高于肝肾阴虚组(9/12) ($P < 0.05$)。b. 外周血细胞计数:脾肾阳虚组 HB、NEUT 显著升高 ($P < 0.05$)。输血量:48% 患者摆脱输血(12/25)。2 组患者人均月输血量显著下降 ($P < 0.05$)。结论:在遗传学、危度分层以及基因测序等层面上,脾肾阳虚型 MDS 较肝肾阴虚型更容易伴随预后较差的客观指标,但脾肾阳虚型患者对复方青黄散的治疗反应好于肝肾阴虚型。辨证分型有利于提供精准治疗方案。

关键词 骨髓增生异常综合征;细胞遗传学;二代基因测序;雄黄;砷;辨证论治

Traditional Chinese Medicine Differential Treatment of Myelodysplastic Syndrome

Zhao Pan^{1,2}, Deng Zhongyang^{1,2}, Wang Mingjing^{1,2}, Song Minmin³, Hu Xiaomei¹

(1 Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3 NankouRailway Hospital of Changping District, Beijing 102202, China)

Abstract Objective: To explore the clinical significance of traditional Chinese medicine (TCM) differential treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) in accurate age. **Methods:** A total of 43 patients with MDS from the outpatient in hematology department of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences during 2014 to 2016 were selected and differentiated as liver-kidney yin deficiency syndrome and spleen-kidney yang deficiency syndrome. They were treated with Compound Qinghuang Powder (CQHP) for 2 courses, and the objective differences under accurate indicators of patients with two syndromes in chromosomal karyotypes, IPSS risk stratification and gene mutation, as well as the therapeutic response to the treatment with CQHP were analyzed. **Results:** 1) The clinical characteristics of two syndrome types: a. MDS subtype: The number of RAEB patients in spleen-kidney yang deficiency group (5/31) was significantly larger than that in liver-kidney yin deficiency group (0/12) ($P < 0.05$). b. Chromosomalkaryo types: The proportion of patients with sound karyotypes (normal karyotype, +8, -Y) in spleen-kidney yang deficiency group (22/31) was significantly lower than that in liver-kidney yin deficiency group (3/12) ($P < 0.05$). c. IPSS risk stratification: The proportion of low-risk patients in spleen-kidney yang deficiency group (4/31) was significantly lower than that in liver-kidney yin deficiency group (3/12) ($P < 0.05$). d. Gene sequencing: The number of patients with combined mutation in spleen-kidney yang deficiency group (11/14) was larger than that in liver-kidney yin deficiency group (1/4) ($P < 0.05$). 2) For the patients' responds to the treatment with CQHP, the overall effective rate was 90.69%. a. Efficient rate of spleen-kidney yang deficiency group (30/31) was significantly higher than that of liver-kidney yin deficiency group (9/12) ($P < 0.05$). b. Peripheral blood count: HB and NEUT in spleen-kidney yang deficiency group were significantly increased ($P < 0.05$). c. Blood transfusion: 48% patients did not receive blood transfusion after treatment (12/25). Blood transfusion volume per capital in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** From the perspective of chromosomal karyotypes, IPSS risk stratification and gene sequencing, patients with MDS of spleen-kidney yang deficiency syndrome is more likely to have objective indicators with poor prognosis, but have a better response to treatment of CQHP. TCM differential treatment is conducive to providing accurate treatment.

Key Words Myelodysplastic syndrome; Cytogenetics; Second generation gene sequencing; Realgar; Arsenic; Syndrome differ-

基金项目:国家自然科学基金项目(81673821)

作者简介:赵攀(1991.08—),女,研究生,硕士研究生,研究方向:中西医结合血液病防治,E-mail:576189155@qq.com

通信作者:胡晓梅(1964.05—),女,博士,主任医师,研究方向:中西医结合血液病防治,E-mail:huxiaomei_2@163.com

entiation and treatment

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.017

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndromes, MDS), 是一组起源于造血干/祖细胞的异质性疾病。是因各种原因导致的骨髓造血细胞成熟障碍, 而引起无效造血, 并且高风险向急性髓系白血病 (AML) 转化^[1]。

辨证论治是运用中医理论来观察、分析、诊断疾病, 治疗处理疾病的原则和方法, 包含辨证和论治 2 个方面。辨证是指运用四诊 (望、闻、问、切) 收集的症状、体征以及其他临床资料, 而后分析、综合, 辨清疾病的原因、性质、部位, 以及邪正之间的关系。论治是指是根据辨证的结论, 确立相应的治疗方法, 并选方用药。辨证论治是理法方药在临床上的具体运用, 是中医临床的基本思维方式。

MDS 中医病名髓毒劳。患者外周血象表现为一、二系或全血细胞的减少, 中医辨证属虚 (先后天亏损)。骨髓像多表现为增生活跃, 部分患者或伴有肝、脾、淋巴结肿大, 中医辨证属实 (瘀毒互阻)。故而 MDS 属本虚标实之证。病机为正气虚损, 因虚致瘀, 瘀毒互阻。本虚之证又分肝肾阴虚与脾肾阳虚两端。本文观察了 MDS 的 2 种常见本虚证型与其他临床指标之间的关系及不同证型的辨证论治疗效反应, 探讨 MDS 患者是否有必要进行辨证论治, 辨证论治是否有利于为患者提供精确的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月期间中国中医科学院西苑医院血液科门诊患者 43 例 MDS 患者 43 例, 其中男 24 例, 女 19 例。年龄 24 ~ 78 岁。病程 4 ~ 240 个月。按亚型分类: 难治性贫血 (RA) 4 例, 难治性贫血伴有环状铁幼粒细胞 (RARS) 6 例, 难治性血细胞减少伴有多系发育异常 (RCMD) 26 例, 难治性贫血伴有原始细胞过多 (RAEB) 者 5 例, MDS 不能分类 (MDS-U) 2 例。按照核型分类: 预后较好核型 33 例, 正常核型 25 例, +87 例, -Y 1 例。预后较差核型 10 例, t(5;7;20) 1 例, +del(1P) 1 例, 21P+1 例, 22P+1 例, -X 1 例, t(1;9) 1 例, 复杂核型 2 例。+Y 核型 1 例, +16 1 例。按照 IPSS 分级: 低危 7 例, 中危-1 31 例, 中危-2 5 例。按辨证分型, 肝肾阴虚组 12 例, 年龄 25 ~ 72 岁, 病程 7 ~ 240 个月, 其中男 3 例, 女 9 例。脾肾阳虚组 31 例, 年龄 24 ~ 78 岁, 病程 4 ~ 110 个月, 其中男 21 例, 女 10 例。见表 1。

表 1 患者一般资料

变量 (n = 43)	总计 (例)	比率 (%)
性别		
男	24	55.81
女	19	44.19
年龄		
≥60	16	37.21
<60	27	62.79
WHO 分型		
RA	4	9.3
RCMD	26	60.47
RARS	6	13.95
RAEB	5	11.63
U	2	4.65
IPSS 积分		
低危	7	16.27
中危-1	31	72.09
中危-2	5	11.62
高危	0	0
核型		
预后较好核型	33	76.74
预后不良核型	10	23.26
辨证分型		
肝肾阴虚	12	27.91
脾肾阳虚	31	72.09

1.2 诊断标准 诊断标准参照 2007 年维也纳关于 MDS 诊断标准^[2]。分型标准参、照 2008 年 WHO 关于 MDS 分型标准^[3]。中医辨证分型标准参照《当代中西医结合血液病学》, 北京, 中国医药科技出版社。染色体核型分析, 采取骨髓细胞短期 (24 h) 培养法, G-显带, 根据《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN, 2005)》判定核型^[4]。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医 MDS 诊断标准患者。2) 自愿接受中药复方青黄散治疗患者。3) 自愿配合本临床研究患者。4) 患者年龄位于 18 ~ 80 岁之间。

1.4 排除标准 1) 合并有严重心、肝、肾、及其他周围神经病变者; 2) 神智异常, 不能自主配合完成检查、治疗患者; 3) 妊娠、哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1) 虽符合纳入标准但纳入后未治疗的病例。2) 无检测记录患者。3) 使用禁用药物者。4) 研究过程中不能坚持或自动放弃规定的治疗方案者; 5) 研究观察过程中发现资料不全或依从性差等影响疗效判断与安全性评估者; 6) 研究观察过程中出现严重的心脑血管并发症者; 7) 研究观察过程中发生严重不良事件, 不宜继续接受治疗者;

8) 研究观察过程中病情变化或其他原因不能再继续按本方案治疗者。

1.6 治疗方法 1) 辨证属于肝肾阴虚组患者知柏地黄汤(知母、卷柏、生地黄、山药、泽泻、牡丹皮、山茱萸、茯苓)加減,辨证属于脾肾阳虚组患者用六味地黄合四君子汤加減(黄芪、党参、白术、茯苓、炙甘草、山药、泽泻、牡丹皮、山茱萸、熟地黄)。1 剂/d,水煎服 200 mL/次。由西苑医院草药房提供。2) 复方青黄散(雄黄、青黛、白芍、白术、陈皮、防风):0.9 g/次,3 次/d,饭后服用,由西苑医院制剂室加工而成。3 个月为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。43 例患者中,单纯中药散治疗者 38 例,中药联合西药治疗者 5 例,其中 3 例联合司坦唑醇 4 mg/次,2 次/d,1 例联合达那唑 0.4 g/次,2 次/d,1 例联合 EPO,隔天 1 次,10 000 U/次。均为西药治疗 6 个月以上效果不明显,在原有治疗方案不变基础上加用中医辨证治疗。

1.7 观察指标 静脉血常规、基因测序。

1.8 疗效判定标准 参照 2006 年国际工作组对于 MDS 疗效标准的修订建议进行疗效评价^[5]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件,符合正态分布的计量资料用 *t* 检验,其余采用非参数检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 证型与临床特征

2.1.1 证型与年龄 2 组患者中大于 49 岁的肝肾阴虚组 4 例(33.33%),脾肾阳虚组 16 例(51.61%),脾肾阳虚组患者年龄显著大于肝肾阴虚组(*P* < 0.05)。

2.1.2 证型与亚型的关系 肝肾阴虚组 12 例,其中 RA 2 例(16.17%),RCMD 10 例(83.33%),无 RAEB 病例。脾肾阳虚组 31 例,RA 2 例(6.45%),RCMD 16 例(51.61%),RARS 6 例(19.36%),RAEB 5 例(16.13%),MDS-U 2 例(6.45%),比较显示,脾肾阳虚组患者恶性度显著高于肝肾阴虚组(*P* < 0.05)。

2.1.3 证型与核型的关系 肝肾阴虚组患者预后良好核型(正常核型、+8、-Y)11 例(91.67%),预后不良核型 1 例(8.33%)。脾肾阳虚组患者预后良好核型 22 例(70.97%),预后不良核型 9 例(29.03%)。脾肾阳虚组患者预后不良核型量显著高于肝肾阴虚组(*P* < 0.05)。

2.1.4 证型与危度分层 肝肾阴虚组患者 IPSS 分型低危者 3 例(25%),脾肾阳虚组 4 例(12.90%),

比较显示,脾肾阳虚组 IPSS 低危患者明显低于肝肾阴虚组(*P* < 0.05)。

2.1.5 证型与基因突变 肝肾阴虚组患者单基因突变者 3 例(75%),2 个以上者 1 例(25%)。脾肾阳虚组患者单基因突变者 3 例(21.43%)2 个以上基因突变者 11 例(78.57%),肝肾阴虚组患者单基因突变者较多见,脾肾阳虚组合并突变者较多见(*P* < 0.05)。

2.1.6 治疗前外周血象 肝肾阴虚组与脾肾阳虚组患者治疗前 Hb 分别为(68.46 ± 18.65) g/L、(78.32 ± 23.75) g/L,NEUT 分别为(1.41 ± 0.99) × 10⁹/L、(1.26 ± 0.93) × 10⁹/L 治疗前 2 组患者 Hb、NEUT 均无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 2 证型与各因素情况

证型与各因素情况		肝肾阴虚	脾肾阳虚
年龄	>49	4(33.33%)	16(51.61%)*
亚型	RA	2(16.17%)	2(6.45%)
	RARS	0	6(19.36%)
	RCMD	10(83.33%)	16(51.61%)
	U	0	2(6.45%)
核型	RAEB	0	5(16.13%) [△]
	预后良好核型	11(91.67%)	22(70.97%)
核型	预后不良核型	1(8.33%)	9(29.03%) [▲]
危度分层	低危	3(25%)	4(12.90%) [□]
基因突变	合并突变	1(25%)	11(78.57%) [■]
疗效	有效率	9(75%)	30(96.77%)
外周血细胞计数	治疗后 HB	(71.83 ± 22.40) g/L	(94.48 ± 30.53) g/L [#]
	治疗后 NEUT	(1.26 ± 0.93) × 10 ⁹ /L	(1.67 ± 1.39) × 10 ⁹ /L [○]
输血量	治疗前	316.67 mL/人	290.32 mL/人
	治疗后	83.33 mL/人	90.32 mL/人

注: *脾肾阳虚组年龄较大,*P* < 0.05。[△]脾肾阳虚组恶性度较高,*P* < 0.05。[▲]核型在辨证分型中的分布,*P* < 0.05。[□]IPSS 低危在辨证分型中的分布,*P* < 0.05。[■]合并基因突变多发生于脾肾阳虚组,*P* < 0.05。[#]脾肾阳虚组 HB 上升显著高于肝肾阴虚组,*P* < 0.05。[○]2 组患者外周血 NEUT 含量,*P* < 0.05

2.2 证型与疗效

2.2.1 总体疗效 43 例 MDS 患者接受复方青黄散 2 个疗程治疗后,获得完全缓解 1 例(2.3%),获得血液学改善 15 例(34.88%),病情稳定 23 例(53.49%),另外病情进展 4 例(9.3%)。HB 由治疗前(76.51 ± 22.42) g/L 显著上升至治疗后(89.49 ± 29.38) g/L(*P* < 0.05)。治疗前输血依赖者 25 例,治疗后摆脱输血 12 例(48%),输血量减半者 10 例(40%)。

2.2.2 证型与疗效 肝肾阴虚组患者 12 例,有效 9 例(75%),脾肾阳虚组患者 31 例,有效 30 例(96.77%),脾肾阳虚组有效率显著高于肝肾阴虚组(*P* < 0.05)。

2.2.3 证型与外周血细胞计数 治疗后脾肾阳虚组患者血红蛋白(HB)(94.48 ± 30.53) g/L,肝肾阴

虚组(71.83 ± 22.40) g/L,脾肾阳虚组患者外周血 Hb 显著高于肝肾阴虚组($P < 0.05$)。脾肾阳虚组中性粒细胞计数(NEUT)治疗后(1.67 ± 1.39) $\times 10^9$ /L,肝肾阴虚组(1.26 ± 0.93) $\times 10^9$ /L,脾肾阳虚组患者 NEUT 显著高于肝肾阴虚组($P < 0.05$)。

2.2.4 证型与输血量 肝肾阴虚组患者 8 例(66.67%)输血,脾肾阳虚组 17 例(54.83%)输血,2 组患者输血率差异无统计学意义。肝肾阴虚组患者由每月人均 316.67 mL 下降至 83.33 mL,下降 73.68%。脾肾阳虚组患者由每月人均 290.32 mL 下降至 90.32 mL 下降 68.89%,2 组间下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 MDS 的辨证分型 肾为先天之本,藏五脏六腑之精气,肾主骨而生髓,藏精而化血。脾为后天之本,气血生化之源。《灵枢·决气篇》曰:“中焦受气取汁,变化而赤是为血”。脾肾两虚,至生血之源枯竭。邪之所凑,其气必虚。由于患者素体虚弱,易招致外感六淫邪毒侵袭。髓毒劳(MDS)因先天不足,后天饮食失调,脾肾两虚,复外感六淫邪毒,致正虚邪实,正虚又有阴虚阳虚两端。正邪纷争,贯穿疾病的始终。

本试验患者均病情迁延日久,故均以正虚为主,分肝肾阴虚与脾肾阳虚 2 个证型。阴虚则阳气相对亢盛,故体内机能虚性亢盛。由于阴阳互根,阴虚久而及阳,导致阴阳两虚。故阳虚较阴虚病重。《千金翼方》曰:“人年五十以上,阳气日衰,损与日至”,故阳虚组患者较阴虚患者年龄较大($P < 0.05$)。

3.2 中医辨证与 MDS 患者临床资料规律 本文研究了 2 组不同中医证型患者的年龄、亚型、核型、IPSS 分级、基因突变、Hb、NEUT、输血量的差异。结果显示:脾肾阳虚组患者亚型较肝肾阴虚组患者年龄大、亚型危重,预后不良核型较多,IPSS 分型的危度较高,累计突变基因更多,外周血 Hb、NEUT 较肝肾阴虚组更低,且输血量也较肝肾阴虚组多。此结果与中医辨证分型中阳虚证型较阴虚证型病情较重的规律相符,由此可见,中医辨证治疗有利于为患者提供精准医疗,可做为 MDS 精准治疗的一种选择手段。

3.3 复方青黄散对中医证型的选择 按照中医理论,复方青黄散的君药是雄黄,雄黄的主要活性成分是三硫化二砷(As_2S_3)。历代主要本草文献如《名医别录》《开宝本草》等认为雄黄性温、味辛,具有辟邪、消积、杀虫、解毒、化痰等功效,主治腹痛、积聚、

癖气、中恶诸症。且尤以温阳化痰之功为主。如《本草备要》载:“辛温有毒,得正阳之气……又能化血为水……”。MDS 患者病久必虚,病久必瘀,阳虚寒积,寒毒久伏于髓中。服用中药复方青黄散^[6-8],雄黄辛能散其结滞,温而行其气血,温阳化痰,除髓中久积之寒毒。

我们既往的研究结果显示^[9-12],雄黄活性成分 As_2S_3 对 MDS 患者的 F-36p 红细胞分化有显著促进作用。本文中 2 组患者治疗后 Hb 均显著上升($P < 0.05$),在减少输血量与输血率上差异均无统计学意义($P > 0.05$)与既往研究结果相符。而中药复方青黄散对脾肾阳虚证型的疗效显著高于肝肾阴虚组($P < 0.05$)。肝肾阴虚组治疗前后 Hb 有显著上升($P < 0.05$),脾肾阳虚组患者 Hb、NEUT 治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后脾肾阳虚组患者 Hb 较肝肾阴虚组显著升高($P < 0.05$)。提示中药复方青黄散在治疗 MDS 时对中医证型具有选择性,中医辨证有利于精确用药,为患者提供个体化的精确治疗。

4 结论

在遗传学、危度分层以及基因测序等层面上,脾肾阳虚型 MDS 年龄较大且较肝肾阴虚型更容易伴随预后较差的客观指标,与中医辨证治疗脾肾阳虚较肝肾阴虚证型病情较重相符。

脾肾阳虚型患者对复方青黄散的治疗反应好于肝肾阴虚型,与中医辨证用药规律相符。辨证分型有利于为患者提供精准治疗方案。

参考文献

- [1] 胡晓梅,唐旭东,麻柔,等.骨髓生异常综合征发病机制的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2006,29(2):132-136.
- [2] Vanlet P, Horny HP, Bennet JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference[J]. Leuk Res, 2007, 31(6):727-736.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[S]. Lyon, France: IARC, 2008, p88-93.
- [4] Shaffer LG, Tommerup N. An international system for human cytogenetic nomenclature(ISCN, 2005)[M]. Basel: S. Karger Publishers, 2005.
- [5] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia: On behalf of the IWG for myelofibrosis research and treatment(IWG-MRT)[J]. Blood, 2006, 108(5):1497-1503.
- [6] 王月,方苏,宋敏敏,等.“阳虚寒毒”理论在诊治骨髓增生异常综合征中的应用[J].北京中医药,2013,32(11):9-11.

(下接第 2346 页)

患者在治疗期间均未发生严重不良反应,且观察组各项不良反应的发生率均明显低于对照组,提示志苓胶囊可有效缓解化疗所致毒性反应,提高患者的治疗耐受性。综上所述,利用志苓胶囊联合 mFOL-FOX6 方案治疗初治晚期老年直肠癌疗效确切,安全性较好,值得进行深入探讨。然而本研究仍存在着样本量不足及药物具体作用机制探讨不清等缺陷,后期仍需进行进一步研究。

参考文献

- [1] Fernández-Aceñero MJ, Granja M, Sastre J, et al. Prognostic significance of tumor regression in lymph nodes after neoadjuvant therapy for rectal carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(4): 425-430.
- [2] van der Meij W, Rombouts AJ, Rütten H, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma in previously (Chemo) irradiated patients: a review[J]. *Dis colon rectum*, 2016, 59(2): 148-156.
- [3] Junginger T, Goenner U, Hitzler M, et al. Influence of local recurrence and distant metastasis on prognosis after local excision of rectal carcinoma[J]. *Anticancer res*, 2016, 36(2): 763-768.
- [4] Zezulová M, Bartoušková M, Hlídková E, et al. Prognostic significance of serum and urinary neopterin concentrations in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(1): 287-292.
- [5] Zaanen A, Park JM, Tougeron D, et al. Association of beclin 1 expression with response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(6): 1498-1502.
- [6] 潘明继, 潘云苓. 志苓丹胶囊治疗 500 例晚期癌症的疗效观察 [C]. 第九届全国中医药结合肿瘤学术研讨会论文集, 2003, 3: 51-52.
- [7] A. Mamo, J. Easaw, F. Ibnshamsah, et al. Retrospective analysis of the effect of CAPOX and mFOLFOX6 dose intensity on survival in colorectal patients in the adjuvant setting[J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(3): 171-177.
- [8] 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范: 2010 年版 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(11): 865-875.
- [9] Shan JL, Li Q, He ZX, et al. A population-based study elicits a reverse correlation between age and overall survival in elderly patients with rectal carcinoma receiving adjuvant chemotherapy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(7): 752-765.
- [10] Zezulová M, Bartoušková M, Hlídková E, et al. Citrulline as a biomarker of gastrointestinal toxicity in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(2): 305-314.
- [11] Farhan F, Fazeli MS, Samiei F, et al. Morbidity and Mortality Following Short Course Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma[J]. *Acta Med Iran*, 2015, 53(10): 627-632.
- [12] Morimoto M, Miyakura Y, Lefor AT, et al. Reduction in the size of enlarged pelvic lymph nodes after chemoradiation therapy is associated with fewer lymph node metastases in locally advanced rectal carcinoma[J]. *Surg Today*, 2015, 45(7): 834-840.
- [13] Stoffregen CC, Odin EA, Carlsson GU, et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(5): 439-446.
- [14] Wen B, Zhang L, Wang C, et al. Prognostic significance of clinical and pathological stages on locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1): 124.
- [15] Julio Garcia-Aguilar, Oliver S Chow, David D Smith, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 957-966.
- [16] Yuji Toiyama, Yasuhiro Inoue, Takahito Kitajima, et al. Conversion Therapy Using mFOLFOX6 With Panitumumab for Unresectable Liver Metastases From Multiple Colorectal Cancers With Familial Adenomatous [J]. *Polyposis Int Surg*, 2014, 99(6): 795-801.
- [17] J Randolph Hecht, Edith P Mitchell, Takayuki Yoshino, et al. 5-Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) plus sunitinib or bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a randomized Phase IIb study[J]. *Cancer Manag Res*, 2015(7): 165-173.
- [18] 陈英玉, 潘云苓, 刘庭波, 等. 志苓胶囊对大小细胞肺癌细胞系 NCI-H446 增殖抑制和诱导凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(6): 531-534.
- [19] 潘云苓, 潘远志. 志苓胶囊治疗中晚期肺癌的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(7): 604-607.
- [20] 郑志宏, 潘云苓, 陈英玉, 等. 志苓胶囊通过激活 caspase-3 抑制 K562 细胞增殖和诱导细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(9): 1244-1247.

(2016-10-19 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 2342 页)

- [7] 王月, 宋敏敏, 方苏, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床安全性分析[J]. *国际中医中药杂志*, 2014, 36(12): 1074-1077.
- [8] 王月, 方苏, 邓中阳, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效[J]. *国际中医中药杂志*, 2015, 37(12): 1091-1094.
- [9] Hu XM, Tanaka S, Onda K, et al. Arsenic disulfide induced apoptosis and concurrently promoted erythroid differentiation in cytokine-dependent MDS-progressed leukemia cell line F-36p with complex karyotype including monosomy 7[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(5): 387-393.

- [10] Hu XM, Yuan B, Tanaka S, et al. Arsenic disulfide-triggered apoptosis and erythroid differentiation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines[J]. *Hematology*, 2014, 19(6): 352-360.
- [11] Hu XM, Yuan B, Tanaka S, et al. Involvement of oxidative stress associated with glutathione depletion and p38 MAPK activation in arsenic disulfide-induced differentiation in HL-60 cells[J]. *Leuk Lymphom*, 2014, 55(2): 392-404.
- [12] Hu XM, Yuan B, Song MM, et al. Dose-dependent biphasic effects of arsenic disulfide on differentiation and apoptosis of HL-60 cells[J]. *Current Topics in Pharmacology*, 2014, 17(2): 13-25.

(2016-10-26 收稿 责任编辑: 徐颖)