

升麻鳖甲汤治疗急性髓性白血病的疗效及部分机制

田甜 张婷婷 许兰兰

(兖矿集团有限公司总医院,邹城,273500)

摘要 目的:观察升麻鳖甲汤辅助治疗急性髓性白血病的临床疗效,并评估其对患者T淋巴细胞亚群的影响。方法:选取2012年4月至2015年4月兖矿集团有限公司总医院收治的急性髓性白血病患者70例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组35例。将同期健康体检的志愿者35例作为健康对照组。2组患者均接受常规治疗,包括保肝、止吐、营养支持等。对照组在常规治疗基础上予DA、HA或是EA方案诱导治疗,观察组在对照组方案基础上加用升麻鳖甲汤,每日1剂,200 mL煎服,早晚分服温服,连续服用60剂。观察治疗前后2组患者SF-36生命质量量表、造血恢复时间、复发时间及并发症发生情况、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)以及干扰素(IFN- γ)水平以及CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平的变化。结果:2组患者治疗后SF-36生命质量量表评分均较治疗前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中观察组增加幅度优于西药对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);察组患者骨髓有核细胞(ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 恢复时间、血小板 $> 20.0 \times 10^9/L$ 恢复时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$),复发时间较对照组明显延长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前升高,CD8⁺较治疗前降低,其中观察组改善较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后2组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者的IL-2、IFN- γ 均较治疗前升高,IL-4、IL-10均较治疗前下降,其中观察组改善较优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后2组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗过程中出现不良反应主要是咽部感染、尿血、口腔感染及胃肠道反应,观察组不良反应的发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:升麻鳖甲汤可有效辅助治疗急性髓性白血病,降低不良反应的发生率,其作用机制可能与纠正患者T细胞亚群紊乱有关。

关键词 急性髓性白血病;升麻鳖甲汤;辅助治疗;生命质量;不良反应;生存率;T淋巴细胞亚群;细胞因子

Discussion on Effects and Part Mechanism of Shengma Biejia Decoction on Acute Myeloid Leukemia

Tian Tian, Zhang Tingting, Xu Lanlan

(Yankuang Group Co., Ltd. General Hospital, Zoucheng 273500, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Shengma Biejia Decoction in the treatment of acute myeloid leukemia and evaluate its effect on T lymphocyte subsets in patients. **Methods:** A total of 70 cases of acute myeloid leukemia in Yankuang Group Co., Ltd. General Hospital from April 2012 to April 2015 were included in the study. The random number method was used to divide into a control group and an observation group, with 35 cases in each group. 35 healthy people in the same period were used as healthy control group. Two groups of patients received routine treatment, including liver protection, antiemetic, nutritional support, etc. The control group was treated with DA, HA or EA regimen on the basis of routine treatment. On the basis of the control group, the observation group added Shengma Biejia Decoction, 1 dose per day, and 200 mL decoction, and took 60 doses with warm decoction in the morning and evening. The changes of SF-36 quality of life scale, hematopoiesis recovery time, recurrence time and complications, interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10) and interferon (IFN-gamma) concentration in the 2 groups were observed before and after treatment. The changes of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ levels were observed. **Results:** 1) the score of SF-36 quality of life was increased after treatment in the 2 groups than before treatment ($P < 0.05$), and the increase of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). 2) the recovery time of marrow nucleated cells (ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ and recovery time of platelet $> 20.0 \times 10^9/L$ in the observation group were obviously shortened than that of the control group ($P < 0.05$), and the recurrence time was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). 3) After treatment, the CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of the 2 groups were all higher than those before the treatment, and CD8⁺ was lower than that before the treatment. Among them, the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The difference between the 2 groups after the treatment and the healthy control group was still statistically significant ($P < 0.05$). 4) after treatment, the IL-2 and IFN-gamma in the 2 groups were all higher than before the treatment, IL-4 and IL-10 were lower than those before the treatment, and the improvement of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The differ-

ence between the 2 groups after the treatment and the healthy control group was still statistically significant ($P < 0.05$). 5) The main adverse reactions in the 2 groups were pharynx infection, urine blood, oral infection and gastrointestinal reaction. The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shengma Biejia Decoction can effectively assist in the treatment of acute myeloid leukemia and reduce the incidence of ADR, and its mechanism may be related to the correction of the disorder of T cell subgroup in patients.

Key Words Acute myeloid leukemia; Shengma Biejia Decoction; Adjuvant therapy; Quality of life; Adverse reactions; Survival rate; T lymphocyte subsets; Cytokines.

中图分类号: R289.5; R733.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.032

急性髓性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML) 是临床多见于成人的、发病迅速的恶性克隆性血液系统疾病^[1]。化疗仍是目前治疗 AML 的主要临床手段, 虽可延长患者的生存期, 但其面临的不良反应多、复发等仍是亟待解决的问题。随着中药砭剂在急性早幼粒细胞性白血病的有效应用后中医药在逐渐成为治疗血液疾病的研究重点。出血、发热是 AML 起病时的主要临床表现, 是血分热盛之证, 治疗应以“清热解毒散瘀”为主。升麻鳖甲汤源自《金匱要略》, 是治疗阴阳毒的经典药方, 叶天士认为: “入血就恐耗血动血, 直须凉血散血” 贴切地描述了利用清热解毒散瘀之法减轻伏毒内邪的理念, 与升麻鳖甲汤治疗白血病的病机一一对应, 临床亦不乏升麻鳖甲汤有效治疗白血病的报道^[2-3]。本研究使用升麻鳖甲汤辅助治疗 AML, 结果显示该方剂不但可增强化疗方案的疗效, 且可有效降低患者不良反应, 我们还对升麻鳖甲汤的作用机制进行探析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 4 月至 2015 年 4 月兖矿集团有限公司总医院收治的急性髓性白血病患者 70 例纳入研究, 按数字随机法分为对照组和观察组, 每组 35 例。将同期健康体检的 35 例作为健康对照组。对照组中男 19 例, 女 16 例, 年龄 35 ~ 58 岁, 平均年龄 (43 ± 2.3) 岁。观察组中男 18 例, 女 17 例, 年龄 36 ~ 1 岁, 平均年龄 (45 ± 2.9) 岁。健康对照组中男 18 例, 女 17 例, 年龄 35 ~ 60 岁, 平均年龄 (43 ± 3.1) 岁。3 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准 (伦理审批号: 201294839483)。

1.2 诊断标准 诊断符合 2006 年美国国家综合癌症网络颁布的有关 AML 的诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 符合 1.2 诊断标准者。经临床表现、血常规、骨髓细胞形态学以及骨髓细胞学确诊。对本研究方案知情同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 存在免疫系统疾病者; 对中药过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 同时参与多个临床研究者; 依从性差者; 未完成疗程者; 随访脱落者。

1.6 治疗方法 2 组患者均接受常规治疗, 包括保肝、止吐、营养支持等。对照组在常规治疗基础上予 DA、HA 或是 EA 方案诱导治疗。具体方案措施如下: DA 方案-柔红霉素 (DNR, 瀚晖制药有限公司, 国药准字 H33020925), $40 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3 d; 盐酸阿糖胞苷 (Ara-C, 国药一心制药有限公司, 国药准字 H20055127) $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 7 d; HA 方案-高三尖杉酯碱 (HHT5, 西安迪赛生物药业有限责任公司, 国药准字 H20041428) $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 5 d; 盐酸阿糖胞苷 (Ara-C, 国药一心制药有限公司, 国药准字 H20055127) $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 7 d; EA 方案-依托泊苷 (VP-16, 甘肃兰药药业有限公司, 国药准字 H62020944,) $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3 d; 盐酸阿糖胞苷 (Ara-C, 国药一心制药有限公司, 国药准字 H20055127) $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3 d。至少进行 8 个疗程化疗, 期间针对不同不良反应进行对症处理。观察组在对照组方案基础上加用升麻鳖甲汤: 升麻 9 g、当归 6 g、鳖甲 6 g、蜀椒 3 g、雄黄 1 g、甘草 3 g。每日 1 剂, 200 mL 煎服, 早晚分服温服, 连续服用 60 剂。

1.7 观察指标

1.7.1 SF-36 生命质量量表 该量表将躯体功能、疼痛感受、社会角色、情绪变化、活动能力、社交能力、情绪管理、整体健康 8 个维度作为评分标准, 共有 36 项评分条目, 每个条目有 5 个等级, 分别为 1 ~ 5 分, 分数越高代表生命质量越高。

1.7.2 造血恢复时间、复发时间及并发症发生情况 对 2 组患者进行为期 3 年的随访, 对患者造血恢复时间、复发时间、并发症发生率、生存率进行记录。

1.7.3 白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10) 以及干扰素 (IFN- γ) 水平

检查前日晚 22:00 嘱患者禁食, 次日清晨抽取肘静脉血 10 mL, 抽取其中 5 mL 置于无菌 EP 管中,

置于 4 ℃ 环境中静置 30 min,随后将 EP 管放入离心仪中 1 500 r/min 离心 15 min,抽取上清液,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测各组患者 IL-2、IL-4、IL-10 以及 IFN-γ 水平。操作过程严格按照说明书进行。

1.7.4 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平的变化 前日晚 22:00 嘱患者禁食,次日清晨抽取肘静脉血 10 mL,抽取其中 5 mL 置于无菌乙二胺四乙酸二钾(EDTA)抗凝管中,加入磷酸盐缓冲溶液(PBS)将血液稀释至 1:1,加入人淋巴细胞分离液充分分离单核细胞,并利用 DMEM 细胞培养液将分离出的但非细胞调整为密度 2 × 10⁶ 个/mL,抽取细胞悬浊液 100 μL,分别加入 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 抗体,在 4 ℃ 环境中静置 15 min,随后将 EDTA 管放入离心仪中 1 500 r/min 离心 15 min,摒弃上清液,加入 PBS 溶液洗涤 2 次,15 s/次,再次将 EDTA 管放入离心仪中 1 500 r/min 离心 15 min,摒弃上清液,加入染色缓冲液,将标本加入流式细胞仪进行细胞百分比检测,操作过程严格按照说明书进行。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计数资料用百分率表示,行 χ² 检验。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 SF-36 生命质量量表评分比较 2 组患者治疗后 SF-36 生命质量量表评分均较治疗前增加,差异有统计学意义(*P* < 0.05),其中观察组增加幅度优于西药对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 2 组患者造血恢复时间、复发时间及并发症比较 观察组患者骨髓有核细胞(ANC) > 0.5 × 10⁹/L 恢复时间、血小板 > 20.0 × 10⁹/L 恢复时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义(*P* < 0.05),复发时间较对照组明显延长,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。2 组患者治疗过程中出现不良反应主要是咽部感

染、尿血、口腔感染及胃肠道反应,观察组不良反应的发生率低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2、表 3。

2.3 3 组患者 T 淋巴亚群变化 治疗后 2 组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高,CD8⁺ 较治疗前降低,其中观察组改善较对照组明显,差异有统计学意义(*P* < 0.05),治疗后 2 组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

2.4 3 组患者细胞因子比较 治疗后 2 组患者的 IL-2、IFN-γ 均较治疗前升高,IL-4、IL-10 均较治疗前下降,观察组改善优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),治疗后 2 组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 5。

表 1 2 组患者 SF-36 生命质量量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	SF-36 评分
观察组(<i>n</i> = 35)	
治疗前	45.28 ± 5.14
治疗后	78.72 ± 2.02 * Δ
对照组(<i>n</i> = 35)	
治疗前	46.57 ± 4.65
治疗后	59.33 ± 1.09 *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,Δ*P* < 0.05

表 2 2 组患者造血恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	造血恢复时间(d)		复发时间(年)
	(ANC) > 0.5 × 10 ⁹ /L	血小板 > 20.0 × 10 ⁹ /L	
观察组(<i>n</i> = 35)	12.7 ± 2.1 *	16.5 ± 2.7 *	1.4 ± 0.2 *
对照组(<i>n</i> = 35)	20.3 ± 3.2	20.1 ± 3.4	0.8 ± 0.1

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 3 2 组患者不良反应比较

组别	咽部出血 (例)	尿血 (例)	口腔感染 (例)	胃肠道反应 (例)	不良反应 [例(%)]
观察组(<i>n</i> = 35)	0	1	1	8	3(28.57) *
对照组(<i>n</i> = 35)	2	2	2	12	18(51.43)

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 4 3 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(<i>n</i> = 35)				
治疗前	60.23 ± 5.63	31.24 ± 4.56	45.23 ± 4.53	1.02 ± 0.18
治疗后	79.98 ± 6.11 * Δ▲	40.24 ± 6.23 * Δ▲	29.23 ± 2.13 * Δ▲	1.29 ± 0.20 * Δ▲
对照组(<i>n</i> = 35)				
治疗前	59.49 ± 6.01	30.98 ± 5.01	44.75 ± 4.23	1.03 ± 0.17
治疗后	65.34 ± 6.34 * ▲	35.24 ± 6.32 * ▲	40.23 ± 3.48 * ▲	1.14 ± 0.19 * ▲
健康对照组(<i>n</i> = 35)	75.23 ± 6.34	48.14 ± 7.35	27.35 ± 5.23	1.82 ± 0.25

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,Δ*P* < 0.05;与健康对照组比较,▲*P* < 0.05

表 5 3 组 Th1 和 Th2 表达比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	Th1		Th2	
	IL-2	IFN- γ	IL-4	IL-10
观察组($n=35$)				
治疗前	11.43 $\pm$ 2.12	23.52 $\pm$ 3.45	42.38 $\pm$ 5.23	35.63 $\pm$ 1.29
治疗后	26.24 $\pm$ 5.35 * Δ $\blacktriangle$	47.23 $\pm$ 7.11 * Δ $\blacktriangle$	21.35 $\pm$ 2.66 * Δ $\blacktriangle$	20.29 $\pm$ 0.35 * Δ $\blacktriangle$
对照组($n=35$)				
治疗前	10.98 $\pm$ 2.98	22.93 $\pm$ 4.01	42.25 $\pm$ 5.33	36.24 $\pm$ 1.14
治疗后	19.29 $\pm$ 3.23 * $\blacktriangle$	35.24 $\pm$ 6.39 * $\blacktriangle$	35.22 $\pm$ 3.64 *	27.18 $\pm$ 1.03 * $\blacktriangle$
健康对照组($n=35$)				
	36.24 $\pm$ 7.23	55.23 $\pm$ 8.89	7.35 $\pm$ 0.23	10.53 $\pm$ 0.22 $\blacktriangle$

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$;与健康对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$

3 讨论

发热、出血、舌质红绛等是 AML 症状及体征,乃血分热盛的表现,故我们认为 AML 治疗应从温病论^[5-6]。AML 的病机与温病热毒息息相关,但此温病热毒不同于外感时令之温病,正如《素问·金匱真言论》一书中描述:“夫精者,身之本也,故藏于精者,春不病温”“正气存内,邪不可干”。可见“先天禀赋不足、热毒暗伏”乃 AML 之根本,外感、内伤是诱发因素,致死本病由内而发^[7]。AML 发病源自造血干细胞病变,是细胞遗传层面和分子生物层面的病变导致的疾病,这与中医“AML 之伏毒多源自先天,定位于血分”观点一致。而根据“伏毒”发病于微而成于著的特点,我们认为多种病理因素,如湿、热、痰、瘀等病理产物堆积日久不得化解,酝酿成毒,藏匿于机体,性质变化多端,遇外感或内伤而发病,故 AML 多起病隐匿,临床症状不典型,是漏诊、误诊的重要原因。

根据 AML 病机,应以透毒为先,清泄里热以散外邪使得邪有出路紧跟其后。热毒蛰伏于血分,窜营扰血,因此基于叶天士“入血就恐耗血动血,直须凉血散血”的理念,清热解毒散瘀是治疗 AML 的关键^[8]。《金匱要略》中记载:“阳毒之为病,面赤斑斑如锦纹,咽喉痛,吐脓血,五日可治,七日不可治,升麻鳖甲汤主之”。升麻鳖甲汤由升麻、鳖甲、当归、蜀椒、雄黄、甘草等组成,方中升麻以其辛散之性居君药之位,可清热解毒,取其升散透达邪毒之功,正如《神农本草经》中描述:“升麻者,解百毒,辟温疫瘴气,邪气蛊毒”。鳖甲性甘寒,有温润之特质,是养阴清热之良品,《日华子本草》一书中认为“鳖甲可去血气,破癥积、恶血”,鳖甲又可提领诸药入阴分以祛毒。当归可活血养血,此药有“主治一切风,一切血,补一切劳,破恶血,养新血及主癥癖”的作用^[9],在本方中为佐药。雄黄、蜀椒均有毒,使用于本方取以毒攻毒之意^[10],清代医学家尤在泾指出:

“蜀椒、雄黄一物,阳毒用之者以阳从阳散其速效”。可见使用蜀椒、雄黄可因势利导,驱邪外出。此外,现代药理学研究进一步证实了雄黄在治疗 AML 的有效性,该药主要成分是二硫化二砷,砷剂可直击癌蛋白 PML-RAR 而发挥急性早幼粒细胞性白血病(APL)的作用。甘草以调和诸药药性,且可兼以清热解毒,为使药。升麻鳖甲汤虽仅有 6 味中药,但配伍严谨,充分体现“简、便、廉、验”的优势。本研究结果显示,加用升麻鳖甲汤的 AML 患者不论是在改善生命质量,还是缩短造血恢复时间,延长复发时间及减少并发症发生等方面均明显优于单纯对照组,这充分说明了升麻鳖甲汤与化疗药物具有明显的协同效应。

在研究中我们进一步检测了 3 组患者 T 淋巴细胞亚群的变化,T 淋巴细胞是肿瘤发生发展过程中的监测调控执行者,其中 CD3⁺ 是 T 淋巴细胞总数的体现,其数值的高低直接决定免疫应答的能力^[11]。CD4⁺ 乃 T 辅助细胞,是激活其他免疫细胞,调节 B 淋巴细胞分泌抗体的主要因子^[12],CD8⁺ 是 T 杀伤细胞,对细胞有明显的毒害效应,还可抑制 CD4⁺ 激活免疫应答能力,因此 CD8⁺ 是诱发机体免疫紊乱的始动因子^[13-14]。本研究结果显示治疗后 3 组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高,CD8⁺ 较治疗前降低,其中观察组改善较对照组明显,治疗后 2 组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义,这提示 AML 发生后机体产生了免疫紊乱,而经过一定的干预免疫抑制有所改善,加用升麻鳖甲汤可明显抑制肿瘤免疫逃逸现象。本研究我们还发现治疗后 2 组患者的 IL-2、IFN- γ 均较治疗前升高,IL-4、IL-10 均较治疗前下降,其中观察组改善较优于对照组,治疗后 2 组患者与健康对照组比较,差异有统计学意义,其中 IL-2、IFN- γ 是 Th1 的细胞因子,主要参与细胞免疫^[15],IL-4、IL-10 是 Th2 的细胞因子,是体液免疫的主要因子,据目前研究可知

Th1/Th2 细胞因子异常表达是肿瘤免疫逃逸发生的重要原因^[16-17]。本研究结果提示,AML 患者出现免疫平衡向 Th2 漂移,出现了肿瘤免疫逃逸现象,而加用升麻鳖甲汤抑制了这一现象的发生,加强免疫系统对肿瘤的监视。

总之,升麻鳖甲汤可有效辅助治疗急性髓性白血病,降低不良反应的发生率,其作用机制可能与纠正患者 T 细胞亚群紊乱有关。

参考文献

- [1]杨璐璐,刘欣,李庆,等.急性髓系白血病免疫分型特点及与疗效相关性分析[J].中国实验血液学杂志,2014,22(1):1-5.
- [2]代兴斌,孙雪梅,姜鹏君,等.升麻鳖甲汤加减小方联合 CAG 方案治疗阴毒瘰癧老年急性髓系白血病的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):149-154.
- [3]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.
- [4]Karp JE,Blackford A,Visvanathan K,et al. Abstract S3-5: Myelodysplastic syndrome and/or acute myelogenous leukemia (MDS and/or AML) after a breast cancer diagnosis: the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) experience [J]. Cancer Res, 2012, 72 (24 Suppl):S3-5.
- [5]陈健一,周仲瑛.周仲瑛辨治白血病经验[J].上海中医药杂志,2010,44(7):14-15.
- [6]叶吉昆.周仲瑛教授“伏毒”学说初探[J].中国中医药现代远程教育,2006,4(10):4-7.

- [7]代兴斌,孙雪梅.基于“伏毒”理论探讨应用升麻鳖甲汤治疗急性白血病[J].江苏中医药,2015,47(2):7-8.
- [8]罗雪梅,周凯,王燕平,等.探讨《金匮要略》之“阴阳毒”[J].河南中医,2016,36(4):565-567.
- [9]武紫晖,黎辉.再议阴阳毒[J].国医论坛,2016,31(1):4-5.
- [10]王学斌,王兴臣.经方中蜀椒应用内涵考辨[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5288-5290.
- [11]陆春伟,佟海侠,陆美言.急性白血病患者外周血淋巴细胞亚群和调节性 T 细胞的检测及临床意义[J].现代肿瘤医学,2010,18(11):2230-2233.
- [12]贾国荣,李志芹.急性髓系白血病患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群测定的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2011,18(2):76-79.
- [13]张司琪,葛健,夏瑞祥.急性白血病患者外周血 T 细胞亚群、NK 细胞和调节性 T 细胞的检测及临床意义[J].安徽医科大学学报,2016,51(2):218-221.
- [14]张睿,高石磊,王娟,等.化疗联合免疫治疗对急性白血病患者 T 淋巴细胞亚群、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 的影响[J].医学理论与实践,2016,29(20):3499-3500.
- [15]周怡,蒋敬庭.细胞因子在 CIK 细胞抗肿瘤治疗中的作用[J].临床检验杂志,2014,32(2):115-117.
- [16]陈荣伴.急性髓性白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 Th1/Th2 细胞因子的变化及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2015,14(16):1356-1358.
- [17]刘晓,秦兰,李巍,等.血清 Th1、Th2 及 Th17 相关指标水平与老年白血病的诊断价值分析[J].实用癌症杂志,2017,32(7):1088-1090.

(2018-07-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1774 页)

- [13]韩小胜,黄会,魏小斌.重症肺炎链球菌感染患儿血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平及意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(9):1068-1070,1073.
- [14]李飞艳,李辉,刘群群,等.补肾温肺合剂对肺肾阳虚型过敏性鼻炎大鼠血清 IgE 及肺肾组织中 cGMP 的影响[J].中医导报,2015,21(19):38-40.
- [15]陈国栋.苍辛术甘汤结合西药治疗肺气虚型过敏性鼻炎的临床分析[J].中国民间疗法,2016,24(12):78-79.
- [16]张仲林,钟玲,袁明勇,等. Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子在变应性鼻炎发病中的免疫机制研究[J].医学综述,2014,20(16):2906-2909.
- [17]雷丁婷.自拟益气脱敏汤联合氯雷他定治疗小儿过敏性鼻炎肺气虚寒型 49 例临床观察[J].中医儿科杂志,2018,14(6):53-56.
- [18]顾明优,陆艳炜,郑伟洁.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的疗效观察[J].中国基层医药,2014,21(21):3320-3321.
- [19]李文平,邹亚君,吴刚.宣肺通窍汤联合西替利嗪对常年性变应

性鼻炎患者血清 IL-17、IL-10 的影响[J].福建中医药,2014,45(3):12-13.

- [20]李蕾,张激.苍辛术甘汤治疗肺气虚型过敏性鼻炎的疗效观察[J].中国中医药科技,2015,22(5):574-575.
- [21]任传云.宣肺通窍汤联合补中益气丸治疗过敏性鼻炎 45 例[J].河南中医,2015,35(8):1927-1929.
- [22]王顺英,陈志彩.田理教授运用补肺通窍汤治疗变应性鼻炎经验举隅[J].中医临床研究,2015,7(2):82-83.
- [23]喻琦,刘钢,吴飞虎.益肺调血汤治疗变应性鼻炎 30 例临床疗效观察[J].中医药临床杂志,2018,30(4):751-753.
- [24]侯瑞蕊,邵玉锋,杨云峰,等.三九增免贴联合临方炮制膏方干预脾肾阳虚型季节性过敏性鼻炎的疗效[J].广东医学,2017,38(17):2715-2717.
- [25]饶翠莲,郑则广.糖皮质激素联合辅舒良及顺尔宁治疗哮喘合并中重度过敏性鼻炎[J].广州医学院学报,2014,42(1):25-27.
- [26]潘慧蕊,严达明,姚秀,等.过敏性鼻炎与支气管哮喘 212 例临床分析[J].泰山医学院学报,2014,35(4):284-286.

(2018-08-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)