

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.036

减低剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷方案治疗老年急性髓细胞白血病的临床研究

赵晓红 周仲昊 陆时运 王 晨 王 智[△]

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院血液内科 江苏 无锡 214002)

摘要 目的:探讨减低剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷(IA)方案治疗老年急性髓细胞白血病(AML)患者的疗效。**方法:**收集我院老年急性髓细胞白血病患者 62 例,随机分成减低剂量 IA 治疗组和标准剂量 IA 对照组,两组均实施 3+7 治疗方案。治疗 2 个疗程,比较两组不良反应和临床疗效。**结果:**减低剂量 IA 治疗组总 CR 率和 CCR 率分别为 75.0%和 66.7%;标准剂量 IA 对照组总 CR 率和 CCR 率分别为 50.0%和 33.3%。减低剂量 IA 治疗组总生存期 25+ 月较标准剂量 IA 对照组生存期 23+ 月延长。**结论:**对于老年急性髓细胞白血病患者,减低剂量 IA 治疗方案的 CR 率和 CCR 率与标准剂量 IA 治疗方案相比具有明显疗效优势。

关键词:减低剂量;去甲氧柔红霉素;老年患者;急性髓细胞白血病

中图分类号:R733.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)35-6938-05

The Clinical Study of Dose-reduced Idarubicin and Cytarabine as Therapeutic Regimen in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

ZHAO Xiao-hong, ZHOU Zhong-hao, LU Shi-yun, WANG Chen, WANG Zhi[△]

(Department of Internal Medicine, Wuxi Second People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the curative effect of dose-reduced idarubicin and cytarabine (IA) as therapeutic regimen in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 62 cases of elderly patients with acute myeloid leukemia were collected and randomly divided into reduced dose IA therapy group and the standard dose IA control group, and both of the two groups received 3+7 treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared after two courses of treatment. **Results:** The total CR rate and CCR rate of reduced dose IA therapy group were 75% and 66.7%, and in standard dose IA control group, they were 50% and 33.3%, respectively. The overall survival of therapy group (25+ month) had extended when compared with that of the control group (23+ months). **Conclusion:** Reduced dose IA as therapeutic regimen in elderly patients with acute myeloid leukemia has obvious advantage in curative effect when compared with the standard dose IA treatment.

Key words: Reduced dose; Idarubicin; Elderly patients; Acute myeloid leukemia

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)35-6938-05

前言

目前,国际上已将标准剂量去甲氧柔红霉素(idarubicin, IDA)联合阿糖胞苷(Ara-C)组成的 3+7 方案作为 AML 的一线治疗方案^[1-3]。然而,受到年龄、体质、复发性疾病、身体耐受性等因素限制,老年急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)患者在接受标准剂量 IDA 化疗后可能会导致严重的骨髓造血机能抑制、继发感染、出血和胃肠道反应等毒副反应,反而降低了生存率^[4-6]。为了降低化疗过程中存在骨髓抑制时间较

长,感染概率高、并发症多等问题困扰,采用较低剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷方案治疗可获得更好的化疗效果,提高患者生存率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2004 年 5 月至 2011 年 5 月我院收治的急性髓细胞白血病老年患者 62 例,经临床、急性白血病 FAB 分型、细胞化学染色、染色体检查等确诊为 AML。将所有患者随机分为 2 组,其中,减低剂量治疗组(IA, IDA+Ara-C)32 人,男 18 例,女 14 例,年龄 60-74 岁,中位年龄 64.5 岁,初治 28 例,复发治疗 4 例;标准剂量对照组(IA, IDA+Ara-C)30 人,男 16 例,女 14 例,年龄 60-72 岁,中位年龄 64.8 岁,初治 25 例,复发治疗 5 例。各组治疗前均无严重的心、肝、肾功能障碍,无其他恶性肿瘤,见表 1。

作者简介:赵晓红(1971-),女,本科,副主任医师,从事恶性血液病诊治方面的研究, E-mail:99878990@126.com

[△]通讯作者:王智(1965-),男,本科,主任医师,从事血液肿瘤及免疫缺陷患者感染诊断与治疗方面的研究

(收稿日期:2014-06-15 接受日期:2014-07-10)

表 1 不同实验人群的基本特征

Table 1 The basic characteristics of different experimental groups

特征参数 Characteristic parameters	IA 减低剂量治疗组 Reduced dose IA therapy group	IA 标准剂量对照组 Standard dose IA control group
人数 Number	32	30
中位年龄 Median age	64.5	64.8
男:女比例(%)Male: female (%)	56.2:43.8	53.3:46.7
AML 特征(%)AML AML's characteristics (%)		
首次治疗 First treatment	87.5	83.3
复发治疗 Recurrence treatment	12.5	16.7
白细胞数($\times 10^9/L$)leukocyte count($\times 10^9/L$)	17.8	18.2

1.2 治疗方法

IA 减低剂量治疗组采用去甲柔红霉素 IDA 8 mg/($m^2 \cdot d$), d^{1-3} , 静脉注射, 阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/($m^2 \cdot d$), d^{1-7} 。IA 标准剂量对照组采用去甲柔红霉素 IDA 12 mg/($m^2 \cdot d$), d^{1-3} , 静脉注射, 阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/($m^2 \cdot d$), d^{1-7} 。所有患者在净化仓内治疗, 化疗疗程数为 2 个疗程。化疗过程应为了保证疗效, 减少其毒副作用的发生, 医护人员仔细观察其毒副作用, 细心护理, 给予保肝、止吐药物, 并给予口腔及肛周保护, 每日复查血常规及肝肾功能。化疗期间, 当体温大于 $38.5^\circ C$ 进行病原学检查, 包括血培养及分泌物培养、肺部影像学检查, 同时给予抗生素加强支持治疗。血红蛋白 $\leq 60 g/L$ 或感心慌、明显乏力时予以输注红细胞悬液, 血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$ 或有出血表现时予以输注血小板悬液。化疗结束后 24h, 当中性粒细胞小于 $0.5 \times 10^9/L$ 时给予粒系集落刺激因子 $300 \mu g/d$, 当中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 时停用粒系集落刺激因子, 以缩短化疗后骨髓抑制期。

1.3 观察指标

1.3.1 不良反应观察 观察记录患者用药后出现胃肠道反应、脱发、口腔黏膜溃疡、骨关节肌肉疼痛、发热、胸闷、心悸、出血点及注射部位局部反应等不良反应。不良反应评价按 WHO 评价标准。

1.3.2 实验室检查 实验室检查化疗前后每天的血常规, 包括外周血白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板计数; 化疗前及化疗结束后进行骨髓常规检查骨髓像变化; 治疗前后查肝肾功能、电解质、心电图、胸部 X 片、B 超、心功能等。

1.3.3 疗效观察 根据患者的临床表现、外周血象、骨髓象及相应实验室检查, 在患者结束化疗后参考《血液病诊断及疗效标

准》进行疗效评估^[7], 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及未缓解(NR)。所有患者规律随访 2 年, 进行持续完全缓解(CCR)、复发(R)及生存期评估。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13 统计软件进行数据分析, 两组间均数比较用 t 检验, 组间率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应

化疗后最主要的血液学毒性为骨髓抑制, 根据 WHO 毒性分级标准, 两组化疗后均造成了中性粒细胞减少、血小板降低。减低剂量 IA 组 93.75% 的患者出现血液学 3~4 级毒性反应(30 例), 中性粒细胞缺乏(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为 12d(7~22d), 血小板持续降低的中位时间为 16d(10~32d); 29 例患者出现了感染, 其中 5 例发生败血症, 14 例肺部感染, 6 例胃肠道感染, 4 例肛周感染。

标准剂量 IA 对照组 96.67% 的患者出现血液学 3~4 级毒性反应(29 例), 中性粒细胞缺乏的中位时间为 13d(6~23d), 血小板持续降低的中位时间为 16d(11~34d); 28 例患者出现了感染, 其中 6 例发生败血症, 14 例肺部感染, 5 例胃肠道感染, 3 例肛周感染。

在用药过程中, 减低剂量 IA 治疗组和标准剂量 IA 对照组均发生有恶心、呕吐、脱发、口腔黏膜溃疡、胸闷、肝功能损害、肾功能损害等不良反应, 但相关不良反应多较轻, 患者均可耐受, 两组相比并无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者化疗后毒副反应情况比较

Table 2 Comparison of the adverse reactions of patients in two groups after chemotherapy

不良反应 Adverse reactions	减低剂量 IA 治疗组(n=32) Reduced dose IA therapy group(n=32)					标准剂量 IA 治疗组(n=30) Standard dose IA control group(n=30)				
	分级(%)Grade(%)					分级(%)Grade(%)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
恶心/呕吐 Nausea/vomiting	50.0	31.3	12.5	3.1	3.1	43.4	33.3	16.7	3.3	3.3
脱水 Dehydration	21.8	34.4	28.1	15.6		13.3	36.7	33.3	16.7	
感染 Infection	12.5	34.4	37.5	9.4	6.2	13.4	30.0	43.3	10.0	3.3
黏膜炎 Mucositis	40.6	28.1	18.8	9.4	3.1	46.7	26.5	20.0	6.7	
发热 Fever		18.8	59.4	12.5	9.4		16.7	50.7	20.0	12.6
肝脏损伤 Liver injury	15.6	53.1	21.8	9.4		23.3	56.7	13.3	6.7	
肺炎 Pneumonia	56.3	15.6	15.6	9.4	3.1	53.3	13.3	16.7	13.4	3.3
肾损伤 Renal injury	46.9	18.8	28.1	6.2		46.7	16.7	23.3	13.3	

2.2 临床结果

减低剂量 IA 治疗组中,首次治疗的 28 例患者在诱导化疗过程中有 22 例达到完全缓解(CR),3 例部分缓解(PR),3 例未缓解(NR),CR 率 78.6%,有效率 89.3%;复发治疗的 4 例患者诱导化疗后 2 例 CR,1 例 PR,1 例 NR,CR 率 50.0%,有效率 75.0%。标准剂量 IA 对照组,首次治疗的 25 例患者在诱导化疗

过程中有 13 例达到 CR,8 例 PR,4 例 NR,CR 率 52.0%,有效率 84.0%;复发治疗的 5 例患者诱导化疗后 2 例 CR,2 例 PR,1 例 NR,CR 率 40%,有效率 80%。两组实验的 CR 率和总有效率进行 χ^2 检验,结果表明两组 CR 率差异有统计学意义($P < 0.05$),减低剂量 IA 治疗组疗效显著高于标准剂量 IA 对照组,而总有效率两组无显著差异,见表 3。

表 3 治疗组和对照组临床疗效比较[n(%)]

Table 3 Comparison of the clinical efficacy between therapy group and control group[n(%)]

组别 Groups	n	CR(n%)	PR(n%)	NR(n%)	总 CR 率(%) Total rate of CR(%)	总有效率(%) Total efficacy rate(%)
减低剂量 IA 治疗组 Reduced dose IA therapy group					75.0	87.5
初治 First	28	22(78.6)	3(10.7)	3(10.7)		
复发 Recurrence	4	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)		
标准剂量 IA 对照组 Standard dose IA control group					50.0	83.3
初治 First	25	13(52.0)	8(32.0)	4(16.0)		
复发 Recurrence	5	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)		

注:与对照组比较,总 CR 率($\chi^2=4.147, P=0.042$);总有效率($\chi^2=0.217, P=0.642$)。

Note: Compared with the control group, total rate of CR($\chi^2=4.147, P=0.042$); Total efficacy rate($\chi^2=0.217, P=0.642$).

2.3 长期疗效

化疗后对完全缓解部分患者继续接受缓解后化疗,并对所有患者随访至 2013 年 5 月 1 日。减低剂量 IA 治疗组 32 例患者中,1 例失去随访,6 例死于感染,1 例死于肿瘤并发症,2 年后仍生存患者 16 例,复发 8 例。标准剂量 IA 对照组随访 30 例

患者中,10 例死于感染,3 例死于肿瘤并发症,2 例死于颅内出血,2 年后仍生存患者 5 例,复发 10 例。减低剂量 IA 治疗组中 31 例可评估的患者中位总生存期(OS) 25⁺ 月(4-41⁺ 月)高于标准剂量对照组 OS 23⁺(3-38⁺ 月),见表 4。

表 4 治疗组和对照组长期疗效比较

Table 4 Comparison of the long-term curative effect between therapy group and control group

组别 Groups	例数 Cases	CCR[n(%)]	R[n(%)]	OS
减低剂量 IA 治疗组 Reduced dose IA therapy group	24	16(66.7)	8(33.3)	25 ⁺
标准剂量 IA 对照组 Standard dose IA control group	15	5(33.3)	10(66.7)	23 ⁺

注:与对照组比较,CCR 率($\chi^2=4.127, P=0.042$)。

Note: Compared with the control group, rate of CCR($\chi^2=4.127, P=0.042$).

3 讨论

去甲氧柔红霉素(IDA)为柔红霉素的衍生物,属于细胞周期非特异性药物,它是柔红霉素糖苷基 C4 位上去掉了甲氧基而形成的,IDA 的作用机制与蒽环类抗肿瘤药物作用机制类似,可作为 DNA 嵌入剂抑制核酸的合成。去甲氧柔红霉素亲脂性强,易透过细胞膜,提高了细胞毒作用,不受多药耐药基因影响,并能通过血脑屏障,有预防脑膜白血病、持续抗肿瘤作用^[8-10]。IDA 在体内代谢产生的醇式 4- 去甲氧柔红霉素也具有抗肿瘤活性,能透过血脑屏障及胎盘,并且在体内的清除时间远大于 IDA,因而 IDA 具有双重的抗肿瘤效果。阿糖胞苷主要通过三磷酸脱氧胞苷竞争而显著地抑制 DNA 聚合酶的活性,

阻止 DNA 合成。在临床上,去甲柔红霉素和阿糖胞苷联合应用具有协同作用,在治疗急性髓细胞白血病取得了良好的疗效^[11-13]。同时,使用 IDA 可以增强恶性血液系统疾病移植前预处理强度,能降低移植后复发率,提高长期无病存活率^[14]。国内外众多研究报道表明,IDA 联合 Ara-C 治疗 AML 的 CR 率达 80%左右^[15]。国际 ALFA-9801 中心临床研究证实,标准剂量的 IDA 联合 Ara-C 诱导治疗 50-70 岁老年 AML 患者,CR 率为 83%^[16],结果稍好于一般 CR 率。Ohtake^[17] 和 Pautas^[7] 的研究结果都说明了,对于 AML 老年患者,标准剂量 IDA 联合 Ara-C 治疗可使完全缓解率达到 80%。同时,AML 老年患者的身体状态也是影响治疗效果的重要因素。

Gardin 等对 727 例老年 AML 患者(中位年龄 67)分别采

用 IA 和 DA 方法化疗进行预后分析发现,患者的年龄、白细胞数量、是否复发治疗、全身功能状态等均可影响患者的完全缓解率和总生存期,针对于年龄年轻及还有其他有益危险因素 AML 老年患者,IA 治疗方案可以达到一个较好的远期疗效^[8]。这就说明,IDA 的长期治疗效果与 AML 老年患者各方面的身体机能密切相关。本研究将中位年龄 64.5-64.8 岁,治疗前均无严重的心、肝、肾功能障碍,无其他恶性肿瘤的 AML 老年患者作为研究对象,可以取得较好的远期疗效。

姚一芸等统计与标准 3 + 7 IA/MA 方案相比,认为减低剂量 IA 方案对老年患者而言有较好治疗效果,CR 率近似标准剂量 IA 组^[9]。黄耘等对 60 例老年 AML 患者 6mg/(m²·d)的半标准剂量 IDA 联合 Ara-C 治疗,完全缓解 (CR) 率可达 75%,我们对 62 例急性髓细胞白血病老年患者采用减低剂量(6mg/(m²·d))IDA 联合 Ara-C 治疗总持续缓解率达到 71.8%,总有效率达到 87.5%,与黄耘报道基本一致^[10]。经过两年跟踪随访发现,采用减低剂量 IA 治疗组的持续缓解率 CCR 为 65%显著优于标准剂量 IA 对照组 CCR 率 44.4%,并且总生存期延长 2 个月。Pigneux 等对法国 847 例年龄超过 60 岁的 AML 患者采用 IDA 8mg/(m²·d),d¹⁻⁵,阿糖胞苷(Ara-C)100mg/(m²·d),d¹⁻⁷ 的治疗方案,CR 率为 58.0%;而在治疗第一天加入 8mg/(m²·d)洛莫司汀的患者 CR 率为 68%,两组方案 CR 率具有显著性差异(P=0.002),这就表明,较标准 IA 治疗方案而言,减低剂量 IDA 可以促进 AML 老年患者的 CR 率和生存率^[11],与本实验的结果也是相吻合的。

IDA 的主要不良反应是骨髓抑制,IDA 的骨髓抑制作用呈剂量限制性,表现为白细胞和血小板减少,贫血少见。一般在用药 4~10 d 后外周血白细胞数降至最低点。卢英豪等研究发现,采用低于标准注射剂量 IDA(12 mg·d⁻¹,3-4 d)治疗 AML 较柔红霉素(DNR)、米托蒽醌(MTN)、吡柔比星(THP)治疗一般 AML 患者的疗效较好,虽然两组都发生了 I-II 级胃肠道反应,但 IDA 组毒副反应较小,骨髓抑制持续时间较短,并且未见明显的肝肾及心脏毒性。我们实验采用减低剂量 IDA 治疗 AML 老年患者,虽然发生了恶心、呕吐、脱发、口腔黏膜溃疡、胸闷、肝功能损害、肾功能损害等不良反应,但相关不良反应多较轻,患者均可耐受,说明患者的骨髓抑制时间比较短,与卢英豪等报道一致^[12]。

综上所述,在急性髓细胞 AML 老年患者中,减低剂量 IDA 联合 Ara-C 联合化疗较标准剂量 IDA 联合 Ara-C 联合化疗具有较高的缓解率及有效率,而且对整体生存期后续跟踪记录发现,减低剂量 IA 治疗可以延长老年 AML 患者的生存期。另外,本研究中包括的病例数量较少和观察时间较短,需要扩大样本数和延长观察时间进行综合评价。

参考文献(References)

- [1] 杨斌,王彪,钱新瑜,等.去甲氧柔红霉素治疗急性髓细胞白血病 45 例临床疗效分析[J]. 肿瘤学杂志,2011,17(11):860-862
Yang Bin, Wang Biao, Qian Xin-yu, et al. Clinical analysis of idarubicin for 45 patients with acute myeloid leukemia [J]. Journal of Oncology,2011,17(11):860-862
- [2] Ravandi F, Patel K, Luthra R, et al. Prognostic significance of alterations in IDH enzyme isoforms in patients with AML treated with high-dose cytarabine and idarubicin [J]. Cancer.2012,118 (10): 2665-2673
- [3] 叶隽,李静.去甲氧柔红霉素治疗急性髓细胞性白血病临床观察[J]. 蚌埠医学院报,2012,37 (9):1051-1052
Ye Juan, Li Jing. Clinical observation of treatment of acute myeloid leukemia with idarubicin [J]. Journal of Bengbu Medical College, 2012,37(9):1051-1052
- [4] Low M, Lee D, Coutsouvelis J, et al. High-dose cytarabine (24 g/m²) in combination with idarubicin (HiDAC-3) results in high first-cycle response with limited gastrointestinal toxicity in adult acute myeloid leukaemia[J]. Intern Med J,2013,43(3):294-297
- [5] 齐越.去甲氧柔红霉素在急性白血病中的应用[J]. 医学综述,2013,19 (4):696-699
Qi Yue. Clinical Application of Idarubicin in Acute Leukemia [J]. Medical Recapitulate,2013,19(4):696-699
- [6] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004[J]. Blood,2013,122(1):37-43
- [7] Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized Study of Intensified Anthracycline Doses for Induction and Recombinant Interleukin-2 for Maintenance in Patients With Acute Myeloid Leukemia Age 50 to 70 Years:Results of the ALFA-9801 Study [J]. J Clin Oncol,2010,28(5):808-814
- [8] Gardin C, Chevret S, Pautas C, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older [J]. J Clin Oncol. 2013,31(3):321-327
- [9] Li XY, Wang X, Li Y. Analysis on clinical response of IA and DA regimens in the treatment of 74 newly diagnosed acute myeloid leukemia patients [J]. Chinese Journal of Hematology,2013,34 (1): 67-68
- [10] Erba HP, Sayar H, Juckett M, et al. Safety and pharmacokinetics of the antisense oligonucleotide (ASO) LY2181308 as a single-agent or in combination with idarubicin and cytarabine in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. Invest New Drugs,2013,31(4):1023-1034
- [11] Shi P, Zha J, Guo X, et al. Idarubicin is superior to daunorubicin in remission induction of de novo acute myeloid leukemia patients with high MDR1 expression[J]. Pharmacogenomics,2013,14(1):17-23
- [12] Kim H, Lee JH, Joo YD, et al. Prospective, Multicenter, Phase II Study on Reducing the Dosage of Idarubicin and FLAG for Patients Younger than 65 Years with Resistant Acute Myeloid Leukemia:A Comparison with a Higher Dosage Trial [J]. Acta Haematol,2014,132 (1):87-96
- [13] Récher C, Béné MC, Lioure B, et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia[J]. Leukemia,2014,28 (2):440-443
- [14] Gao L, Gao L, Gong Y, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine, idarubicin, busulfan and cytarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Leuk Res,2013,37(11):1482-1487

- [15] Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, et al. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2013,43(10):1047-1051
- [16] Nazha A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Clofarabine, idarubicin, and cytarabine (CIA) as frontline therapy for patients ≤ 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*,2013 ,88 (11):961-966
- [17] Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study [J]. *Int J Hematol*,2010,91 (2): 276-277
- [18] 姚一芸,朱琦,邹丽芳,等.减低剂量IA方案治疗老年急性髓细胞白血病患者疗效观察[J]. *临床血液学杂志*,2011,24:9-15
- Yao Yi-yun, Zhu Qi, Zou Li-fang, et al. Clinical study on reduced dose idarubicin combined with cytarabine regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Clinical Hematology*,2011,24:9-15
- [19] 黄耘,王思力,于永洋,等.去甲氧柔红霉素与柔红霉素治疗老年髓系白血病患者疗效对比[J]. *中华临床医师杂志*,2011,5 (17):5110-5112
- Huang Yun, Wang Si-li, Yu Yong-yang, et al. Curative effect contrast of Idarubicin and daunorubicin in treatment of elderly patients with myeloid leukemia [J]. *Chinese Journal of Clinicians (electronic edition)*,2011,5 (17):5110-5112
- [20] Pigneux A, Harousseau JL, Witz F, et al. Addition of lomustine to idarubicin and cytarabine improves the outcome of elderly patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from the GOELAMS [J]. *J Clin Oncol*,2010,28(18):3028-3034
- [21] 卢英豪,王季石,方琴.去甲氧柔红霉素治疗急性髓系白血病的临床观察[J]. *中国药房*,2010,21(32):3012-3013
- Lu Ying-hao, Wang Ji-shi, Fang Qin. Clinical observation of idarubicin in the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *China Pharmacy*,2010,21 (32):3012-3013

(上接第 6933 页)

- level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients[J]. *Clinical Toxicol(Phila)*,2008,46(6):515-518
- [9] Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, et al. Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate [J]. *Free Radic Biol Med*,2007,42(7):1017-1028
- [10] 谢皓空.SOD、NO及TGF- β 1在急性百草枯中毒致肺损伤患者血清中的水平研究[J]. *贵阳医学院学报*,2012,37(4):376-378
- Xie Hao-kong. Changes of Serum SOD, NO and TGF- β 1 Levels in Patients with Lung Injury Caused by Acute Paraquat Poisoning [J]. *Journal of Guiyang Medical College*, 2012,37(4):376-378
- [11] 贾俊海,陈素仙,张志坚,等.肾脏缺血预处理对心肌缺血再灌注粘附分子表达的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*,2005,15:384-386
- Jia Jun-hai, Chen Su-xian, Zhang Zhi-jian, et al. Effects of Renal Ischemic Preconditioning on Intercellular Adhesion Molecule-1 Expressions in Ischemic Reperfusion Myocardium [J]. *Journal of Jiangsu University(Medicine Edition)*, 2005,15:384-386
- [12] Yu HM, Liu YF, Cheng YF, et al. Effects of rhubarb extract on radiation induced lung toxicity via decreasing transforming growth factor-beta-1 and interleukin-6 in lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2008,59(2):219-226
- [13] A Mohammadi-Bardbori, M Ghazi-Khansari. Alternative electron acceptors: Proposed mechanism of paraquat mitochondrial toxicity[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*,2008,26(1):1-5
- [14] Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, et al. Mouse model of paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile [J]. *Toxicol*, 2007,231:200-209
- [15] 武新安. 大黄泻下的大肠靶向给药之我见 [J]. *中国中药杂志*, 2002,27(1):72
- Wu Xin-an. Opinion of Colon-targeting Delivery about Rhubarb Extract as a Purgative [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2002,27(1):72
- [16] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sá nchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008,38(1):13-71
- [17] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等.大黄对肠黏膜屏障保护作用的机制探讨[J]. *中国危重病急救医学*,1998,8(7):449-451
- Chen De-chang, Jing Bing-wen, Yang Xing-yi, et al. protective effect of Rhubarb on intestinal barrier mechanisms [J]. *Chinese Critical care medicine*, 1998,8(7):449-451
- [18] 李新宇,景炳文,陈德昌,等.大黄对大鼠肠缺血——再灌注所致肺损伤防治作用的实验研究 [J]. *中国急救医学*,2002,22(4): 190-192
- Li Xin-yu, Jing Bing-wen, Chen De-chang, et al. Studies on prophylactic-therapeutic effects of Rhubarb on pulmonary microvascular injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*,2002,22 (4): 190-192
- [19] Yu HM, Liu YF, Cheng YF, et al. Effects of rhubarb extract on radiation induced lung toxicity via decreasing transforming growth factor-beta-1 and interleukin-6 in lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2008,59(2):219-226
- [20] 路小光,战丽彬,康新,等.中性粒细胞弹性蛋白酶在重症胰腺炎急性肺损伤中的表达及大黄附子汤的干预作用[J]. *中华实验外科杂志*,2010,27(12):1901-1904
- Lu Xiao-guang, Zhan Li-bin, Kang Xin, et al. Intervention effects of Dahuangfuzi decoction on expression of neutrophil elastase in rats with severe pancreatitis-acute lung injury [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*,2010,27(12):1901-1904