



## 青黄散治疗髓系肿瘤的临床研究进展

邓来军<sup>1</sup>,董杨<sup>1</sup>,刘丽娟<sup>1</sup>,周超<sup>1</sup>,孙伟国<sup>2</sup>,孙长岗<sup>1</sup>

(1.潍坊市中医院,山东 潍坊 261000;2.安丘海吉亚医院,山东 安丘 262124)

**摘要:**髓系肿瘤(Myeloid neoplasms)是一组异质性疾病,肿瘤细胞起源于骨髓中具有多向分化潜能的造血干细胞,并出现克隆性增殖。从20世纪70年代中期开始,诸多经典中药方剂,临床运用效果明显,而青黄散作为代表,通过大量临床数据证实该方治疗髓系肿瘤有效,为古方中药的发掘与研究提供指引,然而如何将中医的研究成果科学化、全球化,是机遇也是挑战。

**关键词:**青黄散;髓系肿瘤;传承;发展

**中图分类号:**R273

**文献标志码:**A

**文章编号:**1671-7813(2024)04-0030-04

### Clinical Research Progress of Qinghuang Powder in the Treatment of Myeloid Tumors

DENG Laijun<sup>1</sup>, DONG Yang<sup>1</sup>, LIU Lijuan<sup>1</sup>, ZHOU Chao<sup>1</sup>, SUN Weiguo<sup>2</sup>, SUN Changgang<sup>1</sup>

(1. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261000, Shandong, China;

2. Anqiu Hygeia Hospital, Weifang 261000, Shandong, China)

**Abstract:** Myeloid neoplasms are heterogeneous diseases in which myeloid neoplasms are derived from hematopoietic stem cells with the potential for multidifferentiation and clonal proliferation in the bone marrow. Since the mid-1970s, many classical Chinese medicine prescriptions have shown obvious clinical application effects, and Qinghuang SAN, as a representative, has proved its effectiveness in the treatment of myeloid tumors through a large number of clinical data, providing guidance for the discovery and research of ancient Chinese medicine. However, how to scientize and globalize the research results of Chinese medicine is both an opportunity and a challenge.

**Keywords:** qinghuang san; myeloid tumor; inheritance; development

髓系肿瘤(Myeloid neoplasms)是一组异质性疾病,肿瘤细胞起源于骨髓中具有多向分化潜能的造血干细胞,并出现克隆性增殖。按照2016世界卫生组织(WHO)分类,主要包括急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、骨髓增生异常综合征(MDS)等。髓系肿瘤多发生于中老年人,在我国,由于人口的老龄化,此类疾病发病率有逐年增加趋势。

#### 1 髓系肿瘤治疗的发展

在上个世纪大部分时间里,髓系肿瘤的治疗并没有发生太多改变。进入新世纪以来,髓系肿瘤的研究进展加快,主要包括以下两个方面:一是靶向药物的问世,比如自2000年以来,小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的问世使CML的治疗发生巨大改变,该药可有效干扰BCR-ABL1靶基因,阻止恶性克隆细胞增殖,并将患者10年生存率从大约20%提高到80%~90%,年病死率从10%~20%下降到1%~2%<sup>[1-2]</sup>。大多数CML患者目前已进入“慢性病”的管理时代,寻求无治疗缓解(TFR)已成为新的目标。但是CML仍面临诸多挑战,最大的挑战是TKIs获得性耐药,其重要的机制之一是BCR-ABL激酶区突变,尤其是伴有T315I突变的CML对所有一、二代TKI均耐药。我国CML基数较大,治疗不及时或临床管理规范化

程度不高,导致治疗效果不好或耐药的患者数量居多,对于此类患者今后该如何治疗?髓系肿瘤的发展另一方面是精准地诊断及预后分层,2016 WHO根据基因分子生物学、细胞遗传学等的进展更新了髓系肿瘤的分类,比如AML摒弃了传统形态学分类方法,依据二代测序等,把更多分子改变应用在分型上,从发病机制上对肿瘤细胞重新分类,并出现多种预后分层,包括初诊及检测微小残留病灶(MRD)的预后分层,依据上述更精准的诊断和预后分层帮助患者实施精准/个体化治疗<sup>[3]</sup>。

2016年WHO将MPN的诊断标准进行了修改,其中一项是在JAK2、MPL和CALR等驱动基因突变的基础上,纳入ASXL1、EZH2、TET2、IDH1/IDH2、SRSF2、SF3B1等非驱动基因突变<sup>[4]</sup>,因此该病的诊断已从传统“临床-病理”模式进入“临床-病理-分子”新模式。治疗上,有别于传统口服化疗药物羟基脲,干扰素可降低,甚至可能清除MPN起始克隆的JAK2-V617F突变<sup>[5-6]</sup>。靶向药物中,目前国内仅有芦可替尼可用于部分MPN二线治疗<sup>[7]</sup>,且仅能控制症状和体征,无法改变疾病自然病程,因此仍需要不断的开发新药。

MDS极具异质性,精准诊断和分层尤为重要。强调二代测序(NGS)分子图谱对体细胞突变进行检测是精准诊断的标准方法<sup>[3]</sup>。治疗上,较低危MDS患者以改善生活质量、延长生存期为主要治疗目标,以支持治疗为主。较高危MDS患者治疗效果差,符合移植条件并可接受的首选考虑是异基因造血干细胞移植,但这部分患者仅占约10%<sup>[8]</sup>。对于不适合移植的患者则首选去甲基化药物(阿扎胞苷、地西他滨)或者临床试

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82174222);山东省中医药科技项目(2021M088)

**作者简介:**邓来军(1982-),男,山东肥城人,副主任中医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗血液病。



验<sup>[9]</sup>,对于这部分患者,真实世界是绝大多数患者会面临复发或者耐药,因此较高危患者整体预后较差,尚需新药开发。

以上髓系肿瘤面临的治疗困境,短期仍无法解决,中医药通过辨证论治,多成分、多靶点治疗,特别是诸多经典中药方剂,组方严谨,临床运用效果明显,值得科学地深入研究,而青黄散作为代表,近年来通过开展名医经验总结、试验、系统研究,在髓系肿瘤中得到广泛运用,并取得许多突破性进展,现综述如下。

## 2 青黄散在髓系肿瘤中的应用

在20世纪70年代中期,从传统中成药当归龙荟丸中发现青黛主要成分靛玉红及其衍生物具有抗肿瘤作用,临床观察发现靛玉红及其衍生物治疗CML临床疗效可靠,不良反应小,对骨髓无明显抑制作用。同样在70年代,中国学者用砒霜(砷)治疗急性白血病有效。基于这些研究,全日城等<sup>[10]</sup>在《世医得效方》与《奇效良方》中发现青黄散,并应用于临床治疗CML,有一定的疗效。该方剂仅有青黛、雄黄两味药,雄黄首载于《神农本草经》,主治积聚、癖气等症,具有解毒、化痰、辟邪功效;青黛具有清热解毒凉血功效,该药咸寒入血分,可引雄黄入血增强其解毒功效,并可除雄黄温热之性,两药一寒一温,使整方药性趋于平和。髓系肿瘤多为邪毒日久盘踞骨髓,毒瘀互阻,耗精伤髓,病性为邪实正虚,正虚为邪实所致,因此在治疗中首要辟邪解毒化痰,使邪毒去正自安,邪毒瘀阻的基本病机贯穿髓毒始终<sup>[11]</sup>。青黄散与髓毒“瘀毒互结于髓”的病机相契合,药证相合,疗效明显。青黛化学成分主要含靛玉红、靛蓝等;雄黄化学成分主要含二硫化二砷( $As_2S_2$ )及少量三氧化二砷( $As_2O_3$ )等。青黛与雄黄的配比不同,在多种髓系肿瘤的经验治疗中均取得一定疗效,如周霭祥等<sup>[12-13]</sup>报道按9:1或8:2治疗CML。郑春梅等<sup>[14]</sup>报道按6:4治疗MDS。郭小青等<sup>[15]</sup>及孟咸中等<sup>[16]</sup>分别报道按7:3、8:2治疗AML,王德秀等<sup>[17]</sup>报道按5:3治疗MPN。长期应用青黄散很多患者会出现不同程度的不良反应,因此研究者也进行了方剂优化,如王月等<sup>[18]</sup>报道应用复方青黄散(青黄散联合防风、防己、黄芪等)治疗MDS,疗效可靠,不良反应明显下降。青黄散联合复方也在不断探索,疗效显著,如周庆兵等<sup>[19]</sup>报道应用减低剂量青黄散,并联合补肾健脾中药治疗MDS(低增生型)疗效率在80%以上。刘锋等<sup>[20]</sup>报道单用青黄胶囊联合红参胶囊治疗MDS,总有效率达83.33%。总之,通过大量临床数据证实青黄散治疗髓系肿瘤有效,为古方中药的发掘与研究提供指引。

## 3 青黄散治疗髓系肿瘤的研究与创新

### 3.1 青黄散治疗白血病

80年代,中国学者以青黄散为基础方研制出“复方黄黛片”(雄黄、青黛、党参、丹参),主治急性早幼粒细胞白血病,完全缓解率(CR)达95%以上,90%以上的患者可获得长期无病生存,乃至根治<sup>[21]</sup>。2008年陈竺院士领导的系统生物医学研究团队在《美国国家科学院院刊》(PNAS)在线发表论文,从分子、细胞、生物水平阐明了复方黄黛片治疗白血病的多成分、多靶点作用机制,明确提出复方黄黛片中的雄黄(砷剂)可以作用于APL的特殊分子靶点,即PML-RARA融合基因的PML基因,可促进细胞凋亡,提供探索传统医学的一种很好的策略<sup>[22]</sup>。复方黄黛片治疗APL的研究仍在持续,XIANXIE ZHANG等<sup>[23]</sup>以三氧化二砷( $As_2O_3$ :A)、丹参酮IIA(T)和靛玉红(I)分别作为雄黄、青黛和丹参的代表性活性化合物,从造血微环境的整体角度阐述了ATI调节骨髓间充质干细胞的潜在机制,阐明ATI组合具有维持造血微环境稳定、促进造血辅

助治疗APL的潜在机制。

青黄散在APL治疗中取得成功,中国学者也在探索在其他髓系白血病中的应用,包括AML、CML、MDS转化的AML患者<sup>[24-27]</sup>,但对比性样本研究较少,最近FAN TENG等<sup>[28]</sup>报道,在老年AML患者中对比青黄散与低剂量化疗疗效,在总生存率(OS),1年、2年、3年OS均无统计学意义,在功能状态评分 $>2$ 、 $>75$ 岁、造血干细胞合并症指数 $>2$ 、细胞遗传学较差、继发AML等亚组分析中,两组均无统计学意义,表明青黄散可作为拒绝低剂量化疗患者的替代治疗。刘存等<sup>[29]</sup>通过网络药理学研究,构建CML蛋白质相互作用网络,进一步分析得出wnt与PI3K-AKT等关键信号通路,并选择共有靶基因c-myc,通过体外实验发现青黄散能有效的降低c-myc的表达从而抑制CML K562细胞增殖。单药研究中。张磊等<sup>[30]</sup>选用青黛主要有效成分靛玉红,设计合成多种靛玉红衍生物,证实一种化合物 $N^1-(2-二甲氨基乙基)$ 靛玉红(5a)具有显著的抗急性髓系白细胞HL-60细胞增殖的活性,诱导细胞周期阻滞和凋亡,影响相关蛋白的表达。纳米技术在中药领域应用越来越广泛,纳米雄黄较传统雄黄具有疗效增加,服用方便等优势。周思彤等<sup>[31]</sup>制备纳米雄黄,与雄黄分别作用于白血病K562细胞,结果显示纳米雄黄和雄黄均可抑制K562细胞增殖,诱导白血病干细胞凋亡,疗效纳米雄黄优于雄黄。

### 3.2 青黄散治疗MPN

目前青黄散治疗MPN多为各家临床经验,如王德秀等<sup>[17]</sup>报道在治疗MPN过程中,多选用青黄散配合膈下逐瘀汤、四君子汤、泽泻汤等。单药研究中,杨丁友<sup>[32]</sup>报道以青黛为主要药物治疗多例真性红细胞增多症疗效俱佳。临床对照研究较少,刘存<sup>[33]</sup>报道青黄散联合羟基脲与单用羟基脲对比治疗MPN,结果显示联合青黄散能够改善真性红细胞增多症和原发性血小板增多症的临床检验指标,提高患者生活质量,并使JAK2-V617F突变负荷下降。基础研究中,刘奎等<sup>[34]</sup>应用MPN HEL细胞开展体外培养试验,研究显示雄黄可明显抑制HEL细胞的增殖,其剂量增加,抑制作用增强,且JAK2 mRNA的表达下降,结果与时间相关。

### 3.3 青黄散治疗MDS

2008年在“常见血液病中医命名规范化研讨会”上,确定“髓毒劳”为MDS中医病名<sup>[35]</sup>。青黄散在MDS的临床治疗中取得明确疗效,唐旭东等<sup>[36]</sup>多次报道青黄散为主治疗MDS患者共655例,统计总有效率79.5%~82.3%,缓解率24.3%~26.5%。目前地西他滨为高危以上MDS的首选药物,ZHU等<sup>[37]</sup>小样本单中心对比了青黄散与地西他滨在高危/极高危患者中的临床疗效,R-IPSS评价结果显示青黄散更有利于延长生存时间,降低进展为AML的发生率。二代测序的广泛应用极大的阐明了MDS的基因图谱,ZHAO等<sup>[38]</sup>应用复方青黄散治疗MDS,采用超深度靶向测序方法对43例MDS患者进行基因分析,发现大约88%的患者不再需要输血,或者只需要之前输血的一半,且对SF3B1、DNMT3A、U2AF1和/或ASXL1基因突变患者有更好的治疗作用。ZHOU等<sup>[39]</sup>应用Affymetrix基因芯片启动子1.0阵列评估MDS-RCMD患者的甲基化水平,结果发现,经青黄散治疗后,异常甲基化基因从7724个减少到3467个,而低甲基化基因从32个增加到107个,提示青黄散在异常甲基化中存在双向调节作用。青黄散能够降低mtDNA拷贝数,可能为治疗MDS的作用机制之一。杨秀鹏等<sup>[40]</sup>研究证实MDS mtDNA拷贝数明显升高,经青黄散为主治疗后拷贝数明显下降,分析与砷制剂作用导致的氧化应激有关。青黄散联合复方治疗MDS也取得很好疗效,并开展了甲



基化水平研究。高飞等<sup>[41]</sup>收集 30 例 MDS 患者,检测治疗前后 DACT1 基因甲基化状态,并应用反转录酶聚合酶链反应法(RT-PCR)检测治疗前后 DACT1 mRNA/ $\beta$ -catenin mRNA 变化,证实青黄散联合健脾补肾方具有 DACT1 基因去甲基化的作用,但可能与下游其他通路有关,与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路无关。

#### 4 砷浓度与配伍比例研究

青黄散的主要活性成分为 As<sub>2</sub>S<sub>2</sub>,体内血砷浓度与 MDS 疗效相关。DENG 等<sup>[42]</sup>应用青黄散治疗 163 例 MDS 患者,3 个月 1 疗程,并检测血砷浓度,2 个疗程治疗后总有效率为 89.6%,临床有效患者的血砷浓度显著高于治疗失败患者。青黄散不同配伍比例应用在不同的髓系肿瘤中,目前多数为临床经验报道。近年有 2 项关于配伍比例的基础研究,一项实验通过固定青黛剂量,以不同剂量的雄黄进行配伍,采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析不同配比青黄散中青黛在体内代谢成分的变化,并将含药血清作用于 HL-60 细胞,结果显示伴随雄黄剂量的增加,含药血清移行成分逐渐增多,对 HL-60 细胞的抑制作用也增强,提示雄黄有助于青黛有效成分在体内吸收,并增强其药效<sup>[43]</sup>。另一项是以骨髓增生异常综合征细胞(MUTZ-1)为对象,给予青黄散(明雄黄和靛玉红)治疗,应用 PCR 法检测肿瘤坏死因子受体相关因子 3(TRAF3)通路基因。结果显示较高浓度青黛组 IFN- $\gamma$ 、RIP 基因表达增加,而 IRF3、IL-10、TRAF3 等基因表达减低。青黛浓度增加后 IFN- $\gamma$  基因继续上调,IL-10 基因继续下调,并持续增强 NK 细胞对癌性细胞的杀伤能力<sup>[36]</sup>。

#### 5 青黄散对髓系肿瘤传承与创新中的机遇与挑战

砒霜提取物(三氧化二砷)在急性髓系白血病(M3)治疗中取得了巨大成功,为我国中医药学走向世界提供了机遇。目前含砷中药是血液学研究的热门课题。代表方剂青黄散作为古老方剂,承载着古人的智慧和经验,它是古人与今人交流的纽带,为临床积累了大量的真实世界数据,基于大数据的真实世界研究可作为未来评价青黄散疗效和安全性的主要研究方法之一。坚持中西医并重,优势互补,在中西医结合思想的指导下,进一步明确青黄散治疗髓系肿瘤的优势病种,依辨病、辨证理论明确证型相关性,借鉴西医疗效评价标准,逐渐形成从预防、治疗、预后、疗效评价等完整的诊疗体系,并提供系统的临床及实验数据。几十年来的研究证实青黄散治疗髓系肿瘤具有独特优势,然而如何将中医的研究成果科学化、全球化,是机遇也是挑战。

#### 参考文献

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019[M]. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- [2] HUANG X, CORTES J, KANTARJIAN H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Cancer, 2012, 118(12): 3123-3127.
- [3] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [4] BARBUI T, THIELE J, GISSLINGER H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(2): 15.
- [5] QUINTAS - CARDAMA A, KANTARJIAN H, MANSHOURI T, et al. Pegylated interferon alfa - 2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (8):

- 5418 - 5424.
- [6] GISSLINGER H, ZAGRIJTSCHUK O, BUXHOFER - AUSCH V, et al. Ropoginterferon alfa - 2b, a novel IFN $\alpha$  - 2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera [J]. Blood, 2015, 126(5): 1762-1769.
- [7] 肖志坚. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 265-268.
- [8] 吴凌云, 常春康. 骨髓增生异常综合征的诊治最新进展[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(6): 623-629.
- [9] FENAUX P, MUFTI GJ, HELLSTROM - LINDBERG E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher - risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open - label, phase III study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(3): 223-232.
- [10] 全日城, 郭小青, 吕妍, 等. 周霁祥治疗血液病思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4507-4509.
- [11] 王文儒, 丁宇斌, 唐旭东. 青黄散为主复方治疗骨髓增生异常综合征综述[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2757-2761.
- [12] 周霁祥, 姚宝森, 郑金福. 青黄散治疗慢性粒细胞白血病 25 例近期疗效观察[J]. 中西医结合杂志, 1981(1): 16-18, 62.
- [13] 周霁祥, 陈志伟, 杨经敏, 等. 青黄散治疗慢性粒细胞白血病 86 例临床观察[C]//北京: 世界中西医结合大会论文摘要集, 1997: 144.
- [14] 郑春梅, 麻柔. 麻柔诊治骨髓增生异常综合征经验[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(10): 86-87.
- [15] 郭小青, 刘峰. 青黄散治疗急性红白血病 2 例[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 757-758.
- [16] 孟咸中, 缪文雄. 青黄散联合化疗治疗急性髓性白血病临床研究[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1454-1456.
- [17] 王德秀, 麻柔, 唐旭东. 麻柔治疗骨髓增殖性肿瘤的临床经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1341-1344.
- [18] 王月, 方苏, 宋敏敏, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征安全性分析[J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(12): 1074-1077.
- [19] 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.
- [20] 刘锋, 郭小青, 胡晓梅, 等. 益髓青黄散治疗骨髓增生异常综合征 36 例[J]. 中医杂志, 2011, 52(3): 241-242.
- [21] 向阳, 陈楠楠, 孙淑君, 等. 黄世林教授研制复方黄黛片治疗白血病经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1141-1143.
- [22] WENG AP, FERRANDO AA, LEE W, et al. Activating mutations of Notch1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Science, 2004, 306: 269-271.
- [23] ZHANG X, CHEN H, HUANG X, et al. Single - cell transcriptomics profiling the compatibility mechanism of As2O3 - indigo naturalis formula based on bone marrow stroma cells [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113182.
- [24] HU X M, LIU F, MA R. Application and assessment of Chinese arsenic drugs in treating malignant hematopathy in China [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(4): 368-377.
- [25] HU X M, MA R, XU Y G, et al. Treatment of hematologic malignancies with Qinghuang Powder [J]. Int J Tradit Chin Med (Chin), 2011, 33: 568-570.
- [26] ZHOU A X, YAO B S, WANG K, WANG TE. Effect observation of Qinghuang Powder in treating acute non - lymphocytic leukemia [J]. Shanghai J Tradit Chin Med (Chin), 1986, 2: 15-16.
- [27] ZHOU A, CHEN Z, MA R, et al. Clinical investigation of treatment with Qinghuang Powder in 86 patients with chronic myelogenous leukemia [J]. J Leukemia Lymphoma (Chin), 2010, 19: 655-657.



省级项目路演

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20230425

## 中医外治法治疗膝骨性关节炎研究进展

张斌<sup>1</sup>, 杨永菊<sup>2</sup>, 关雪峰<sup>1</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要:**膝关节炎(KOA)是一种以疼痛、肿胀、活动受限和致残性为特征的骨性关节炎,是常见的退行性骨科病。膝骨性关节炎常随着患病年限的增加而进展,导致患者生活质量显著降低。目前临床上 KOA 常用的保守治疗方式主要为中医外治法、口服药物治疗以及现代物理疗法。而中医外治法拥有数千年的历史,又可以根据患者的病情特点,辨证施治,以达到最好的治疗效果。在 KOA 的治疗过程中,中医外治法又因为操作简单,费用低廉,临床疗效好等特点,得到广大患者的支持和认可,有成为 KOA 主要治疗方式的趋势。随着现代医疗的发展,KOA 的中医外治法也有了更深远的创新和发展,通过阅读近年来的文献,更新汇总了最新 KOA 中医外治法的研究进展,期待能够在 KOA 患者实际治疗上提供一定的参考与借鉴。

**关键词:**膝骨关节炎;中医外治;针灸;综述

**中图分类号:**R274

**文献标志码:**A

**文章编号:**1671-7813(2024)04-0033-04

### Research Progress on TCM External Treatment for Knee Osteoarthritis

ZHANG Bin<sup>1</sup>, YANG Yongju<sup>2</sup>, GUAN Xuefeng<sup>1</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

**基金项目:**辽宁省中医康复学学科建设项目(10010239A00175)

**作者简介:**张斌(1997-),男,吉林长春人,硕士在读,研究方向:中医药防治骨关节病。

**通讯作者:**关雪峰(1972-),男,辽宁辽阳人,教授、主任医师,博士,研究方向:中医药防治骨关节病。E-mail:lnzygxf@yeah.net。

- [28] FAN TENG, QUAN RI - CHENG, LIU WEI - YI, et al. Arsenic - Containing Qinghuang Powder (青黄散) Is An Alternative Treatment for Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients Refusing Low - Intensity Chemotherapy [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2020, 26 (5) : 339 - 344.
- [29] 刘存, 刘丽娟, 周超, 等. 蛋白质相互作用网络指导下青黄散治疗慢性粒细胞白血病的机制探究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (7) : 1629 - 1633, 1805.
- [30] 张磊, 刘来, 郑诚月, 等. 新型髓玉红衍生物的合成及其对急性髓系白血病 HL - 60 细胞增殖、周期和凋亡的影响[J]. 有机化学, 2017, 37 (6) : 1523 - 1529.
- [31] 周思彤, 王永胜, 易娟, 等. 纳米雄黄对白血病 K562 细胞及其干细胞的凋亡诱导作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29 (2) : 105 - 108.
- [32] 杨丁友. 青黛治疗真性红细胞增多症[J]. 中医杂志, 2005 (12) : 893.
- [33] 刘存. 青黄散联合羟基脲干预骨髓增殖性肿瘤的临床疗效观察及对 JAK2V617F 的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [34] 刘奎, 张兰红, 徐瑞荣. 雄黄干预骨髓增殖性肿瘤 HEL 细胞的研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (11) : 5450 - 5453.
- [35] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29 (11) : 1040 - 1041.
- [36] 唐旭东, 张路, 杨秀鹏, 等. 定量 PCR 检测 TRAF3 通路基因变化在青黄散治疗骨髓增生异常综合征中的机制[J]. 天津中医药, 2019, 36 (11) : 1121 - 1125.
- [37] ZHU QZ, XIAO HY, LIU WY, et al. More benefits of oral administration of arsenic - containing Qinghuang Powder compared with decitabine for high/very - high risk myelodysplastic syndrome [J]. World J Integr Tradit West Med (Chin), 2019, 5 : 11 - 19.
- [38] ZHAO P, LIANG JB, DENG ZY, et al. Association of gene mutations with response to arsenic - containing Compound Qinghuang Powder in patients with myelodysplastic syndromes [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25 (6) : 409 - 415.
- [39] ZHOU QB, YANG XH, WANG HZ, et al. Effect of Qinghuang Powder combined with Bupi Yishen Decoction in treating patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia through regulating DNA methylation [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25 (5) : 354 - 359.
- [40] 杨秀鹏, 麻柔, 王洪志, 等. 含砷中药青黄散对骨髓增生异常综合征患者线粒体 DNA 拷贝数的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14 (9) : 1185 - 1187, 1202.
- [41] 高飞, 许勇钢, 王洪志, 等. 青黄散联合健脾补肾方对骨髓增生异常综合征患者 DACT1 基因甲基化及 Wnt/ $\beta$  - catenin 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (7) : 3362 - 3366.
- [42] DENG ZY, ZHU SR, WANG MJ, et al. Relation of Blood Arsenic Concentration with Effect and Safety of Arsenic - Containing Qinghuang Powder (青黄散) in Patients with Myelodysplastic Syndrome [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2019, 25 (7) : 497 - 501.
- [43] 张敏, 吴青青, 李晨辉, 等. 基于 UPLC - Q - TOF - MS/MS 技术分析不同配伍比例雄黄对青黛入血成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (13) : 79 - 86.