

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0128-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.028



榄香烯治疗老年难治 / 复发性急性髓系白血病个案报道 并文献分析

张建新^{1,2}, 文孝男^{1,2}, 黄泳立², 林波², 李宏良^{2△}

(1. 广州中医药大学附属佛山中医院, 广东 佛山 528000; 2. 广东省佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 为榄香烯治疗白血病的深入研究提供参考。方法 回顾1例老年(65岁)难治/复发性急性髓系白血病(AML)患者复发后用榄香烯治疗获得骨髓完全缓解的过程, 结合文献分析探索该方案的有效性及其可能的作用机制。结果 该患者确诊后曾使用多种化学药物治疗(简称化疗)方案治疗, 有一定疗效, 但多次出现IV度骨髓抑制等不良反应, 且疾病出现复发。使用榄香烯治疗后, 原始细胞消失, 微小残留病变持续阴性, 生活质量明显提高。既往研究表明, 榄香烯可通过直接的细胞毒作用, 促进肿瘤细胞凋亡, 逆转多药耐药性等机制抑制白血病细胞生长。结论 榄香烯可能通过调节多种关键信号通路治疗白血病, 但具体机制和相关靶点尚未明晰。

关键词: 榄香烯; 老年; 难治性急性髓系白血病; 复发性急性髓系白血病; 病例分析; 文献分析; 药学监护

Elemene in the Treatment of Elderly Refractory / Recurrent Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Analysis

ZHANG Jianxin^{1,2}, WEN Xiaonan^{1,2}, HUANG Yongli², LIN Bo², LI Hongliang²

(1. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, China 528000;

2. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, China 528000)

Abstract: Objective To provide a reference for further research of elemene in the treatment of leukemia. **Methods** The treatment process of an elderly (65 years) patient with refractory / recurrent acute myeloid leukemia (AML) who achieved complete bone marrow remission after receiving elemene when the disease recurred was retrospectively analyzed, the effectiveness of the regimen and the possible mechanism of elemene were analyzed and explored based on the literature. **Results** After diagnosis, the patient had received multiple chemotherapy regimens with a certain efficacy, but she experienced multiple adverse reactions such as bone marrow suppression of grade IV and recurrent disease. After treatment with elemene, the patient's primitive cells disappeared, minimal residual disease remained negative, and her quality of life significantly improved. Previous studies showed that elemene could inhibit the growth of leukemia cells through mechanisms such as direct cytotoxic effects, promotion of tumor cell apoptosis and reversal of multi-drug resistance. **Conclusion** Elemene may treat leukemia by regulating multiple key signaling pathways, but the specific mechanism and related targets are not yet clear.

Key words: elemene; elderly; refractory acute myeloid leukemia; recurrent acute myeloid leukemia; case analysis; literature analysis; pharmaceutical care

急性髓系白血病(AML)是指由于外周血、骨髓或其他组织中髓系原始细胞克隆性增生所致常见异质性肿瘤, 其治疗方式包括化学药物治疗(简称化疗)、干细胞移植及免疫治疗和靶向治疗, 目前有50%~55%的年轻患者和80%~90%的老年患者不能通过标准化疗治愈^[1]。研究显示, 难治/复发性AML的预后极差, 挽救性化疗使患者再次获得完全缓解(CR)的总有效率(ORR)仅为16%~21%, 1年总生存(OS)率低于10%^[2-3]。多药耐药(MDR)及微小残留病变(MRD)^[4]是白血病复发的主要原因。其中MDR是指当白血病细

胞对一种药物耐药时也可能对其他多种药物耐药, MRD是指白血病患者经诱导化疗或造血干细胞移植达到CR后体内残留的微量白血病细胞。由于器官退化, 对化疗药耐受性差且多伴有基础疾病, 加之疾病本身因素(如高不良细胞遗传学频率、分子学改变、白血病细胞MDR等), 老年AML患者的治疗更棘手, 整体预后较差。榄香烯为中药莪术的有效成分, 广泛用于肺癌、胃癌、大肠癌等恶性肿瘤的对症治疗及维持治疗^[5]。体内外研究均显示榄香烯可提高白血病的缓解率^[6-7], 且可逆转MDR^[8]。但榄香烯单药治疗白血

第一作者: 张建新, 男, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向为中西医结合治疗肿瘤, (电子信箱)zhangjianxin@163.com。

△通信作者: 李宏良, 男, 博士研究生, 主任中医师, 研究方向为中西医结合治疗血液肿瘤, (电子信箱)ok-lhl@163.com。

病的文献报道较罕见,早期的临床研究也多为榄香烯联合化疗治疗白血病,尚缺乏榄香烯单药有效治疗难治/复发性AML的充分证据。在此,报道1例老年难治/复发性AML经榄香烯治疗后获得CR且持续MRD检测结果为阴性的病例,为榄香烯治疗白血病的深入研究提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,65岁,2020年1月3日因“头晕头痛并发热3 d”就诊。患者入院前3 d因受凉后出现头痛、发热,以左侧颞部针刺样、牵拉样疼痛为主,左侧肢体乏力,双膝部疼痛,恶寒,无汗,无恶心、呕吐、胸闷、心悸、气促,精神差,轮椅代步。患者既往有脑动脉重度狭窄、颈动脉多发斑块、高血压2级(中危)、甲状腺结节、多发性肝囊肿、中度均匀性脂肪肝病史,无过敏史。体格检查示,体温39.6℃,心率111次/分,呼吸频率21次/分,血压125/65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。双肺可闻及湿罗音,左侧肢体肌力IV级,左侧巴氏征阳性,余无异常。为排除感染性疾病,查血常规示,白细胞计数(WBC) $64.44 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 84 g/L,血小板计数(PLT) $20 \times 10^9/L$ 。考虑急性白血病可能,行骨髓穿刺检查,确诊为AML(FAB分型为M1型)。流式细胞检查显示CD₄₅弱阳性细胞(肿瘤细胞)占有核细胞总数的93.0%。基因检测结果显示IDH1, NPM1, FLT3, DNMT3A, KIT基因突变。染色体核型正常。提示该AML患者预后不良。

入院诊断:AML(FAB分型为M1型);AML预后不良。

2 治疗经过

2.1 第1阶段(诱导缓解治疗及维持治疗)

该患者初诊时一般情况差,体力状况(PS)评分为3分,伴感染。于2020年1月9日行第1周期D-HAG方案(地西他滨20 mg/m², d1-d5;高三尖杉酯碱1.0~2.0 mg, d3-d16;阿糖胞苷30~50 mg, d3-d16;粒细胞刺激因子200 μg, d1-d14)治疗,化疗后患者出现IV度骨髓抑制、高热、再发脑梗死等不良反应。给予抗感染、溶栓、调血脂、输血、止血等对症治疗后病情好转。2月11日,骨髓穿刺涂片示仍有34.6%的原始细胞,2月13日,行HAG方案化疗(高三尖杉酯碱2.0 mg, d1-d11;阿糖胞苷30 mg, d1-d11;粒细胞刺激因子200 μg, d1-d14),再次出现IV度骨髓抑制,经输血、升白细胞、抗感染等对症治疗后好转。3月14日,行骨髓穿刺涂片,结果未见原始细胞,流式细胞检查示MRD(-)。3月17日,给予HAG方案(视WBC情况调整用量)巩固治疗。4月16日,行骨髓穿刺涂片,结果同3月14日,建议患者行造血干

细胞移植,患者及其家属拒绝。4月20日至26日,患者行IA方案(伊达比星45 mg, d1-d3;阿糖胞苷100 mg, q12 h, d1-d7),结果骨髓抑制IV级,于6月10日至13日及7月10日至13日给予中剂量阿糖胞苷[2 g, 12 h 1次(q12 h), d1-d3]巩固强化治疗,均再次出现IV度骨髓抑制。

2.2 第2阶段(MRD首次阳性后治疗)

8月17日,患者使用阿糖胞苷治疗后骨髓穿刺涂片示有1.9%的原始细胞,流式细胞检查示CD₁₁₇⁺, HLA-DR, CD₃₄⁺细胞比例1.9%, MRD(+),考虑有复发倾向,行HA方案(高三尖杉酯碱3 mg, d1-d6;阿糖胞苷2 g, q12 h, d1, d3, d5)治疗,仍出现IV度骨髓抑制,给予升白细胞、升血小板、输血等治疗后病情缓解。9月24日,再次行骨髓穿刺,骨髓原始粒细胞小于1%,流式细胞检查示MRD(-),继续于10月12日、11月19日行2周期的HA方案巩固治疗。2020年11月18日、2021年1月23日复查骨髓穿刺涂片未见原始细胞,流式细胞检查示MRD(-)。患者每次治疗后均出现IV度骨髓抑制,偶有重症感染、出血等症状。

2.3 第3阶段(首次复发后治疗)

2021年2月25日,骨髓穿刺涂片示有6.1%的髓系原始细胞, IDH2基因(+),根据指南及患者自身情况,加用标准剂量去甲基化药物阿扎胞苷(100 mg, d1-d8) + 高三尖杉酯碱(3 mg, d1-d14)方案治疗。4月6日复查骨髓穿刺涂片可见2%的原始粒细胞,流式细胞检查示约残留1.3%的AML肿瘤细胞, MRD(+),治疗有效,但病情未完全缓解。4月10日至16日,减量行阿扎胞苷(100 mg, d1-d7) + 高三尖杉酯碱(3 mg, d1-d7)方案治疗,患者出现IV度骨髓抑制。

2.4 第4阶段(二次复发后治疗)

2021年5月22日,骨髓穿刺涂片可见7%的原始粒细胞,流式细胞检查可见约8.2%的AML肿瘤细胞。再次复发,结合之前的治疗过程,阿扎胞苷及高三尖杉酯碱疗效不佳,经患者及家属同意后予榄香烯单药治疗。6月16日,复查骨髓穿刺涂片示原始细胞小于1%,流式细胞检查示MRD(-)。结合之前的化疗过程,发现榄香烯对此患者有效,故继续给予榄香烯抗肿瘤治疗。7月14日,骨髓穿刺涂片示原始细胞小于1%, MRD(-),继续予榄香烯治疗,为加强疗效,加用维奈托克[400 mg, 每日1次(qd)]。8月4日,骨髓穿刺涂片检查未见原始细胞,流式细胞检查示MRD(-),评价骨髓形态学CR。8月20日,该患者因PLT低($28 \times 10^9/L$)入院治疗,考虑为维奈托克不良反应,将其减量(300 mg, qd),继续予

榄香烯抗肿瘤治疗。9月12日,骨髓穿刺涂片未见原始细胞,流式细胞检查示MRD(-),评价骨髓完全缓解。患者入院行榄香烯治疗,此时PLT为 $29 \times 10^9/L$,维奈托克继续减量至100 mg, qd。10月至12月,每月行榄香烯+维奈托克治疗,12月3日,复查骨髓穿刺涂片示原始细胞 $< 1\%$,流式细胞学检查示MRD(-),评价骨髓形态学CR。为进一步加强疗效,使用阿扎胞苷(100 mg, d1-d8)+维奈托克(100 mg, qd),同时予榄香烯治疗。12月24日,患者再次出现IV度骨髓抑制,中性粒细胞 $0.36 \times 10^9/L$,且有口腔感染,给予抗感染、升白细胞后缓解。2022年2月至5月,使用榄香烯和维奈托克(200 mg, qd)治疗,2022年3月复查骨髓穿刺涂片示原始细胞 $< 0.5\%$,流式细胞检查示MRD(-),患者持续出现三系(红细胞、白细胞、血小板)减少,偶有出血、感染等症状。患者因经济困难未能按规定疗程及每日用量使用维奈托克。

2.5 第5阶段(单用榄香烯治疗)

2022年6月22日,患者再次出现上呼吸道感染,停用维奈托克,从2022年7月起单用榄香烯治疗。期间骨髓穿刺涂片均未见原始细胞,且流式细胞检查示MRD(-)。患者Hb维持在100 g/L左右,PLT维持在(60~80) $\times 10^9/L$,治疗前后基因检测结果均无明显变化。

3 文献分析

临床常用的榄香烯注射液为非细胞毒性的广谱抗肿瘤药,主要成分为 β -榄香烯。现代药理学研究表明,榄香烯可通过调节多种关键信号通路而发挥抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等作用^[9]。 β -榄香烯化学名称为1-甲基-1-乙炔基-2,4-二异丙基环己烷^[10],以 β -榄香烯为主要成分的榄香烯乳注射液在1995年被国家批准为二类抗癌新药^[9]。由于 β -榄香烯分子的亲脂性,更易分散至多个器官中,其小分子量使其更易通过血脑屏障^[11]。因此, β -榄香烯广泛用于包括肠癌、脑胶质瘤在内的多种癌症的对症治疗及各种癌症的维持治疗。

榄香烯有广谱抗肿瘤作用,如杨群英等^[12]的研究显示,榄香烯注射液维持治疗可改善新诊断高级别胶质瘤患者的生存状况,且耐受性良好。杨婧等^[13]的研究指出, β -榄香烯可能通过抑制肺癌模型小鼠的胰岛素样生长因子结合蛋白1(IGFBP1)与血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制肺肿瘤生长,并增强脾脏和胸腺功能。王一喆等^[14]的研究表明,榄香烯可改善非小细胞肺癌患者的临床症状,提高其生存质量。ZHAI等^[15]的研究发现, β -榄香烯可提高肿瘤细胞对放射治疗和化

学药物治疗(简称放化疗)的敏感性,并能逆转癌细胞MDR,调节肿瘤相关免疫反应。

关于榄香烯抗肿瘤的机制研究也多种多样。多项研究表明,榄香烯可直接抑制肿瘤细胞增殖,还可诱导肿瘤细胞凋亡和分化、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、调节免疫、抑制新生血管生成、促进细胞自噬、逆转肿瘤细胞MDR及拥有放化疗增敏剂的作用^[11,16]。CHEN等^[17]的研究发现, β -榄香烯联合西妥昔单抗可通过诱导铁下垂的方式抑制KRAS突变肿瘤生长,并通过调节上皮-间充质转化(EMT)抑制肿瘤侵袭和迁移。SHI等^[18]的研究显示,榄香烯通过下调uPA, uPAR, MMP-2, MMP-9蛋白的表达来抑制B16F10黑色素瘤细胞的转移。LEE等^[19]的研究表明, β -榄香烯可显著抑制顺铂敏感的卵巢癌细胞系A2780及其顺铂耐药对应物A2780/CP的增殖,增加化疗敏感性。且榄香烯能逆转人乳腺癌MCF-7/ADM细胞对阿霉素的耐药性。LIU等^[20]的体内外研究结果表明, β -榄香烯可通过与氯喹相同的机制抑制细胞自噬过程,逆转非小细胞肺癌细胞对吉非替尼的耐药性。SHAO等^[21]的研究显示, β -榄香烯处理的大鼠心肌细胞H9C2中白细胞介素6(IL-6)和促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的下调,也可证明榄香烯可调节相关免疫能力。

榄香烯不仅对实体肿瘤有良好的杀灭作用,其对白血病等血液系统肿瘤也有较好疗效。冯爱梅等^[22]的研究证明,榄香烯乳联合CHOPE方案(环磷酰胺0.75 g/m², d1;去甲氧基柔红霉素12 mg/m², d1,长春地辛4 mg, d1;地塞米松15 mg d1-d5;依托泊苷0.1 g, d1-d3)对治疗难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤疗效肯定,比单用常规化疗效果好,且不良反应少。张英辉等^[23]研究发现,HAG联合榄香烯乳方案治疗初治老年AML的临床疗效显著;同时发现,榄香烯注射液辅助VAD化疗(长春新碱1.4 mg/m², d1;阿霉素9 mg/m², d1-d4;地塞米松40 mg, d1-d4)能提高化疗缓解率、改善免疫功能、减少不良反应^[24]。郑翠苹等^[25]的研究证明,榄香烯乳联合化疗对难治性急性非淋巴细胞白血病的疗效比单纯联用化疗好。

临床对于榄香烯治疗血液系统疾病的机制仍有争议。如施广霞等^[26]的研究显示, β -榄香烯对L615白血病细胞有直接细胞毒作用。邹丽娟等^[27]的研究显示,榄香烯可通过抑制肿瘤细胞内凋亡抑制基因Bcl2的表达来促进K562白血病细胞凋亡。高宪琴等^[28]的研究显示,榄香烯可通过抑制增殖周期来抑制白血病细胞增

殖。陈浩等^[29]认为,榄香烯可激活骨髓瘤细胞 Bcl-2 和 Caspase-3 介导的细胞内凋亡通路,与 DR-3 介导的细胞外凋亡通路来抑制细胞抗凋亡机制,导致体外培养的细胞凋亡。ALAFNAN 等^[30]的细胞实验研究证明, β -榄香烯可通过调节细胞周期诱导 FLT3-ITD 突变 AML 的细胞凋亡。

榄香烯也可逆转血液系统肿瘤的 MDR。冯爱梅等^[31]的研究显示,榄香烯可能通过对环氧合酶 2 (COX-2) 和核因子(NF)- κ B 的调控影响恶性淋巴瘤细胞 MDR。张晔等^[32]研究发现,榄香烯能逆转人白血病耐药 K562/DNR 细胞对柔红霉素的耐药性,与诱导 PARP 裂解和降低 P-gp 表达相关。AMERIGOS DADDY 等^[8]对榄香烯逆转耐药性的研究发现,对比其他米托蒽醌制剂,米托蒽醌与 β -榄香烯封装制剂的细胞毒性、细胞摄取均显著改善,且逆转了 K562/DOX 细胞的耐药性,表现出更好的抗白血病作用。

莪术为破血行气之药,故《药性通考》言其“乃攻坚之药,可为佐使,而不可久用”。 β -榄香烯口服乳在服用时可能有轻度消化道不良反应,如恶心、呕吐、腹泻等^[10],故不可长期使用。榄香烯注射液静脉注射可能引起静脉炎、局部发热、局部疼痛等不良反应^[9]。改为深静脉置管给药可有效减少以上不良反应的发生^[33]。研究表明,未发现榄香烯有明显的肝肾毒性^[34-38]。且多项研究证明,榄香烯联合化疗相较单纯化疗毒性减弱^[14,39-40]。

综上所述,文献分析结果显示,榄香烯注射液具有抗癌谱广、不良反应相对小、可规避免疫检测、调节机体免疫力、对造血功能影响小的优势。但榄香烯作用于白血病的相关机制尚未完全明晰,仍需深入研究。

4 讨论

4.1 诊断

本例患者初诊时查血常规出现明显的 WBC 增多,PLT 减少及贫血,结合骨髓穿刺涂片及流式细胞检查结果可确诊为 AML(FAB 分型为 M1 型)。结合基因检查结果并根据世界卫生组织分型可诊断为 AML 伴 NPM1 突变。同时因基因型显示有 FLT3-ITD 突变,提示预后不良^[41]。

4.2 老年(≥ 60 岁)白血病的治疗策略

其诱导治疗分 2 种情况:1)对于体力情况良好(PS 评分 < 2 分)的患者,如有预后良好的临床指标且无骨髓增生异常综合征(MDS)或治疗相关的 AML 病史,可给予标准诱导化疗方案诱导化疗——蒽环类[常用柔红霉素、去甲氧柔红霉素或米托蒽醌 3 d + 阿糖胞苷 7 d

(3 + 7 方案)];或给予减低剂量化疗(小剂量阿糖胞苷、阿扎胞苷、地西他滨等)及药物临床试验;对于有不良预后指标、MDS 病史或 AML 治疗相关者,则首选临床试验及减低剂量化疗(阿扎胞苷、地西他滨),或标准剂量 3 + 7 方案。2)对于体力状况较差(PS 评分 ≥ 2 分)者,首先推荐临床试验,或减低剂量化疗(阿扎胞苷、地西他滨及小剂量阿糖胞苷)和最佳支持治疗^[42]。

4.3 老年难治/复发性 AML 的治疗策略

也可分为 2 种情况:1)早期复发者(复发时间 ≤ 12 个月)首先建议临床试验;其次为最佳支持治疗及挽救性化疗,体能状况佳仍推荐造血干细胞移植。2)晚期复发者(> 12 个月)首先推荐临床试验;其次为重复初始有效的诱导化疗方案;再次为挽救化疗和造血干细胞移植,最后为最佳支持治疗^[43]。随着科学技术及医学知识的进一步发展,一些新药如 FLT3 抑制剂, IDH1 和 IDH2 抑制剂等也可选择。另外还有免疫治疗,主要包括 CAR-T 细胞治疗和双靶点抗体治疗。尽管如此,难治/复发性 AML 的治疗仍面临巨大挑战。多项临床试验表明,不接受干细胞移植的难治/复发性 AML 患者的中位生存期多短于 1 年^[44-46]。

4.4 本例患者诊疗过程分析

《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南》(2017 年版)对于年龄大、耐受能力差的患者推荐方案为:地西他滨治疗,小剂量化疗或地西他滨联合小剂量化疗等^[41]。结合患者初诊时体力情况差及伴感染的情况,选择进行了 2 次化疗,2020 年 3 月 14 日骨髓穿刺涂片示骨髓形态学 CR,但治疗后出现 IV 度骨髓抑制,且有严重感染及出血症状,对症治疗后病情好转。指南推荐该病情缓解后可使用标准剂量的化疗巩固治疗^[41],并考虑该患者治疗后骨髓抑制时间较长,风险较大,继续予减量 HAG 方案巩固治疗。并于 2020 年 6 月、7 月分别行中剂量阿糖胞苷化疗,化疗后仍出现 IV 度骨髓抑制,8 月复查骨髓穿刺涂片示 MRD(+),提示有复发倾向,结合既往化疗方案,高三尖杉酯碱有效,故给予 HA 方案治疗,治疗有效,但患者每次化疗结束后均出现 IV 度骨髓抑制,偶有感染。2021 年 2 月骨髓穿刺涂片发现疾病复发,根据《复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017 年版)》^[43],该患者诊断为难治/复发性 AML。予标准剂量高三尖杉酯碱联合阿扎胞苷治疗后未获得 CR,由于出现 IV 度骨髓抑制,有感染、出血症状,考虑患者不能耐受标准剂量化疗,遂使用减量高三尖杉酯碱 + 阿扎胞苷治疗。

2021 年 5 月骨髓穿刺涂片提示再次复发,结合既往

治疗过程,考虑高三尖杉脂碱+阿扎胞苷方案治疗无效,征得患者及家属同意后使用榄香烯单药治疗,2021年6月16日,骨髓穿刺涂片示CR。因担心榄香烯抗肿瘤效果不足,加用维奈托克治疗。研究表明,维奈托克首次应答的中位时间为4周^[47],即患者5月至7月骨髓病变完全缓解与维奈托克的使用关联性不大。2021年7月至2022年6月患者使用榄香烯合并维奈托克(100~400 mg, qd)治疗,但因出现骨髓抑制,致使维奈托克不断减量,且因患者经济困难未能按规定疗程使用维奈托克。国外有研究表明,维奈托克(800 mg, qd)单药治疗难治/复发性AML疗效有限(ORR为19%)且易产生耐药^[47]。根据该患者维奈托克间断使用及剂量不足等原因并结合文献分析,维奈托克在此治疗过程中并未取得明显效果。故从2022年7月起再次单用榄香烯治疗,多次复查骨髓穿刺涂片示CR,骨髓情况相对稳定,未见病情明显复发,MRD(-)。且单用榄香烯治疗后骨髓抑制情况明显缓解,患者无明显不适,血常规较稳定,患者生活质量明显提高,体能状态良好(PS为1分)。截至2024年3月,患者生命体征稳定,疾病已33个月未复发,MRD(-)。由整个疗程可见,该患者于2021年AML复发后使用榄香烯单药治疗有效,且在维奈托克未按剂量、疗程服用的情况下,榄香烯能保持该CR,MRD(-),表明榄香烯单药对该患者骨髓影响较小,其生活质量明显提高。

4.5 小结

通过对病例和国内外文献的分析,推测榄香烯可能具有杀伤白血病细胞的功能,亦可通过促进细胞凋亡来抑制白血病细胞生长,同时可调节患者的免疫功能以发挥抗肿瘤作用。在基因层面,榄香烯可能对FLT3-ITD, BCL2, IDH1的基因突变的AML有一定疗效,但具体机制仍需进一步验证。为找出榄香烯治疗白血病的最佳适应人群,实现精准治疗,尚需进一步开展大规模、高质量的基础和临床研究取得高级别的循证医学证据以指导临床实践。榄香烯作为天然中草药的有效提取成分,其抗癌谱广,未发现明显肝肾毒性,不良反应较轻微并可通过深静脉给药得到缓解,其在治疗老年复发/难治性白血病方面前景良好。

参考文献

[1] BOSE P, VACHHANI P, CORTES JE. Treatment of Relapsed / Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18:3.
[2] ROBOZ GJ, ROSENBLAT T, ARELLANO M, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed / refractory acute

myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18):1919-1926.
[3] RAVANDI F, RITCHIE EK, SAYAR H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):1025-1036.
[4] DEL PRINCIPE MI, BUCCISANO F, MAURILLO L, et al. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia of Adults: Determination, Prognostic Impact and Clinical Applications [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1): e2016052.
[5] 花文峰,蔡绍晖. β -榄香烯抗肿瘤作用的基础与临床研究[J]. *中药材*, 2006, 29(1):93-97.
[6] YU Z, WANG R, XU L, et al. beta-Elementene piperazine derivatives induce apoptosis in human leukemia cells through downregulation of c-FLIP and generation of ROS [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e15843.
[7] ZHENG C, CAI X, WU S, et al. Enhancing effect of beta-elementene emulsion on chemotherapy with harringtonine, aclacinomycin, and Ara-c in treatment of refractory / relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(6):1270-1272.
[8] AMERIGOS DADDY JCK, CHEN ML, RAZA F, et al. Co-Encapsulation of Mitoxantrone and beta-Elementene in Solid Lipid Nanoparticles to Overcome Multidrug Resistance in Leukemia[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2):191.
[9] 莫俊敏. 抗癌新药 β -榄香烯衍生物[J]. *医学信息*, 2010, 23(5):1478-1479.
[10] WU XS, XIE T, LIN J, et al. An investigation of the ability of elementene to pass through the blood-brain barrier and its effect on brain carcinomas [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(12):1653-1656.
[11] JIANG S, LING C, LI W, et al. Molecular Mechanisms of Anti-cancer Activities of β -elementene: Targeting Hallmarks of Cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(11):1426-1434.
[12] 杨群英,山常国,郭琤琤,等. 榄香烯维持治疗新诊断高级别胶质瘤临床研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(24):90-93.
[13] 杨婧,赵鹏,刘冬,等. β -榄香烯对肺癌小鼠模型肿瘤生长及组织IGFBP1和VEGF表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(23):2465-2468.
[14] 王一喆,胡雪君. β -榄香烯治疗晚期非小细胞肺癌的临床应用现状及研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(10):1643-1646.
[15] ZHAI B, ZHANG N, HAN X, et al. Molecular targets of beta-elementene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108812.
[16] 胥瑞婷,马音,朱炜炜. 榄香烯抗肿瘤作用的机制研究现状[J]. *西部中医药*, 2022, 35(5):152-156.

- [17] CHEN P, LI X, ZHANG R, et al. Combinative treatment of beta - elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial - mesenchymal transformation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(11):5107 - 5119.
- [18] SHI H, LIU L, LIU L, et al. beta - Elemene inhibits the metastasis of B16F10 melanoma cells by downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP - 2, and MMP - 9 [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(2):99 - 107.
- [19] LEE RX, LI QQ, REED E. beta - elemene effectively suppresses the growth and survival of both platinum - sensitive and - resistant ovarian tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8):3103 - 3113.
- [20] LIU S, LI Q, LI G, et al. The mechanism of m (6) A methyltransferase METTL3 - mediated autophagy in reversing gefitinib resistance in NSCLC cells by beta - elemene [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):969.
- [21] SHAO M, WANG M, MA L, et al. beta - elemene blocks lipid - induced inflammatory pathways via PPARbeta activation in heart failure[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910:174450.
- [22] 冯爱梅, 赵朴. 榄香烯乳联合 CHOPE 化疗方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤临床疗效观察[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 28(3):320 - 322.
- [23] 张英辉, 孟杰, 何二霞, 等. 高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子方案联合榄香烯乳治疗初治老年急性髓系白血病的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24):6138 - 6139.
- [24] 张英辉, 张诚胜, 孟杰. 榄香烯注射液辅助 VAD 化疗治疗多发性骨髓瘤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(23):313 - 316.
- [25] 郑翠苹, 范玉芳, 吴圣豪, 等. 榄香烯乳联合化疗治疗急性难治性白血病 120 例疗效观察[J]. *中国地方病防治杂志*, 2014, 29(S1):213 - 214.
- [26] 施广霞, 于丽华, 刘金友, 等. β - 榄香烯抗肿瘤作用的实验研究——I β - 榄香烯体外对 L615 白血病细胞直接作用的实验研究[J]. *大连医学院学报*, 1994, 16(2):137 - 140.
- [27] 邹丽娟, 刘伟先, 于丽敏, 等. β - 榄香烯诱导 K562 白血病细胞凋亡[J]. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23(3):20 - 22.
- [28] 高宪琴, 王永才, 苗小艳, 等. 榄香烯抗白血病作用的临床观察[J]. *大连医科大学学报*, 1999, 21(1):27 - 28.
- [29] 陈浩, 师亮, 成志勇, 等. β - 榄香烯对人骨髓瘤细胞 RPMI - 8226 增殖与凋亡的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(2):368 - 371.
- [30] ALAFNAN A, DOGAN R, BENDER O, et al. Beta Elemene induces cytotoxic effects in FLT3 ITD - mutated acute myeloid leukemia by modulating apoptosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(8):3270 - 3287.
- [31] 冯爱梅, 赵朴, 郭海飞, 等. 榄香烯对恶性淋巴瘤细胞多药耐药性影响及机制的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(15):1149 - 1152.
- [32] 张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 等. β - 榄香烯增强柔红霉素杀伤人类白血病细胞的作用及机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 32(6):664 - 667.
- [33] 张丽萍, 谢春霞, 冯惠霞. 应用榄香烯化疗的临床观察和护理[J]. *全科护理*, 2010, 8(35):3226 - 3227.
- [34] 杜莹, 赵晓晓, 谢雁鸣, 等. 基于真实世界使用榄香烯乳状注射液影响肝功能的倾向性评分分析[J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(2):191 - 195.
- [35] 雷超, 赵晓晓, 余小康, 等. 榄香烯乳状注射液合并用药对肾功能影响的真实世界研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(18):1393 - 1397.
- [36] 李丹, 杨英, 郝志晔. 中药提取物榄香烯治疗原发性肝癌的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(2):185 - 188.
- [37] 杨帆, 杨军, 濮忠建. 肝动脉灌注榄香烯治疗原发性肝癌的应用价值分析[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(6):1 - 7.
- [38] 赵晓晓, 谢雁鸣, 王连心. 真实世界榄香烯乳状注射液治疗肺癌临床应用特征研究[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(9):940 - 946.
- [39] 曹振东, 周贤梅, 王谦, 等. 榄香烯注射液联合化疗治疗 NSCLC 临床疗效的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(6):1237 - 1242.
- [40] 张芷毓. 榄香烯乳注射液治疗恶性浆膜腔积液临床研究的系统评价[D]. 南京:南京中医药大学, 2013.
- [41] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177 - 182.
- [42] 魏辉, 杨秒, 李寿芸. 老年急性髓系白血病的整体治疗策略[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(5):297 - 301.
- [43] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):183 - 184.
- [44] ZHAO H, XU L, YANG Y, et al. Successful Management of Decitabine prior to Full - Dose Idarubicin and Cytarabine in the Treatment of Refractory / Recurrent Acute Myeloid Leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2017, 137(4):195 - 200.
- [45] KANTARJIAN HM, JABBOUR EJ, GARCIA - MANERO G, et al. Phase 1 / 2 study of DFP - 10917 administered by continuous intravenous infusion in patients with recurrent or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2019, 125(10):1665 - 1673.
- [46] 卜声楠, 陈江明, 蔡宁, 等. 复发难治性急性髓系白血病的治疗现状及进展[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(12):186 - 168.
- [47] KONOPLEVA M, POLLYEA DA, POTLURI J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10):1106 - 1117.

(收稿日期:2023 - 06 - 12;修回日期:2023 - 11 - 17)