

Research Article

Hedyotis diffusa and Indigo naturalis lack of clinical evidences for the anti-leukemia efficacy but possess gastrointestinal, hepatic, and kidney toxicity

白花蛇舌草和青黛缺乏抗白血病的临床证据且有胃肠道和肝肾毒性

罗保安¹, 杨白纯, 徐尚志^{2*}

Baoan Luo¹, Baichun Yang, Shangzhi Xu^{2*}

¹中国安徽省合肥市庐江县人民医院东区血液科

²湖北省武汉市纽福斯生物科技有限公司

¹Department of Hematology, Lujiang County People's Hospital, Hefei, Anhui, China

²Neurophth Biological Technology Limited Company, Wuhan, Hubei, China

*通信作者: 徐尚志, 博士; 地址: 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号光谷生物城B1栋3楼C270-C271

*Corresponding author: Shangzhi Xu, MD, PhD, DABT, Building 1 - 3rd Floor, 666 High-Tech Avenue, Wuhan, City, Hubei province, China; E-mail: xushzh@hotmail.com; Tel: 011-027-65524119

Received: September 09, 2019; Accepted: September 15, 2019; Published: October 09, 2019;

Abstract

Although modern evidence-based medicine provides relatively effective medicines or therapies for cancer treatment, there are still many cancer patients in China who are treated with Chinese herbal medicine. Many formulas of the traditional Chinese medicines used to treat leukemia contain *Hedyotis diffusa* and *Indigo naturalis*, but their efficacy and side effects are quite vague. The authors have systematically searched and reviewed the relevant Chinese and English literatures of the past 40 years. The relevant research information has demonstrated that, although *Hedyotis diffusa* and *Indigo naturalis* can inhibit cancer or leukemia in vitro and in limited animal experiments, there were no clinical evidences to support the therapeutic efficacy of *Hedyotis diffusa* and *Indigo naturalis* in treating leukemia. Moreover, *Indigo naturalis* and *Hedyotis diffusa* showed gastrointestinal, hepatic, and kidney toxicity in clinical applications and are of allergic risk. Therefore, the net benefit of using *Hedyotis diffusa* and *Indigo naturalis* in the treatment of leukemia cannot be ascertained. Clinicians cannot use *Hedyotis diffusa* and *Indigo naturalis* as placebo, patients should not take risk to try them out.

Keywords: *Indigo naturalis*, *Hedyotis diffusa*, *Indirubin*, *Leukemia*, *Cancer*, *Side effects*

摘要

尽管现代循证医学为癌症的治疗提供了相对有效的治疗药物或方法,目前在中国仍有许多癌症病人用中草药治疗。用于治疗白血病的中药方剂中很多都含有白花蛇舌草和青黛,但其疗效和毒副作用都很模糊。笔者比较系统地查阅了相关的近40年的中外文献资料,所得研究信息表明,尽管白花蛇舌草和青黛在体外实验和有限的动物实验中有抑制癌症或白血病的作用,但没有临床证据支持白花蛇舌草和青黛有治疗白血病的功效。而且,青黛和白花蛇舌草在临床应用显示有胃肠道和肝肾毒性,有过敏的风险。因此,白花蛇舌草和青黛在白血病治疗上的净效益无法确定,医生不能把它们当作安慰剂,患者不要冒险试用。

关键词: 青黛, 白花蛇舌草, 靛玉红, 白血病, 癌症, 毒副作用

引言

自从靶向治疗[1]和免疫治疗[2]成功用于临床,癌症治疗有了巨大的进步,有些癌症变成了可治疗的慢性病[3, 4]。尽管现代循证医学为癌症的治疗提供了相对有效的治疗药物或方法,目前在中国仍有许多癌症病人使用疗效和毒副作用都很模糊中草药治疗[5-8]。其原因是多方面的,主要包括经济承受能力,病情轻重(如病急乱投医),医生的习惯,大众对中医中药的盲目信赖等等[9]。这些信赖和习惯的背后,是大众或社会对中医中药在癌症治疗中的作用缺乏全面、正确的认识。普通病人及病人家属认为中医中药是中国几千年流传下来的,应该有效且几乎没有副作用[9]。中医药界基本上没有系统地研究和更新中药的疗效和毒副作用信息,盲从中药治病之本的宣称,套用祖传的中药配伍禁忌,忽略了或者无视了中草药的毒副作用。长期以来,中药的临床应用缺乏疗效和毒副作用评估。医患双方对中药临床应用的态度经常趋向于懈怠,病情轻时不在乎结果,试试中医中药无所谓;病重没有别的办法时或病重负担不起费用时,试试中医中药也是一线希望。但寻医问药的最终目的是治愈疾病或减轻病痛,一个药物或一种办法能否治病,不能靠信心或传说,必须有事实依据。中草药在癌症治疗中的疗效和毒副作用必须认真梳理、总结、和更新。

很多宣称能治疗白血病的中药处方都包含有青黛和**白花蛇舌草**[5-8],它们常作为其药方中治疗白血病的“君药”或“臣药”[8]。治疗“热毒炽盛型”白血病的常用中药包括青黛、大青叶、和**白花蛇舌草**等[5-7],青黛被报道为改善白血病的解毒良药[7]。一个题为“一种治疗白血病的中药”的专利(CN103272054B)[8]包含青黛和**白花蛇舌草**等十几味中药。**白花蛇舌草**和青黛是否确实有治疗白血病的疗效、有何毒性和副作用?笔者比较系统地查阅了相关信息,并将相关信息整理归纳如本文,以其为医生和患者提供参考,并引起医药界的警示。

白花蛇舌草的功效 - 缺乏抗白血病的临床证据

白花蛇舌草(*Hedyotis diffusa*, or *Oldenlandia diffusa*)为茜草科一年生草本植物。**白花蛇舌草**的成分复杂,有效成分不确切,不稳定,含量少[10-13]。其记录在《中国药典》,《中药大辞典》,及《中华本草》上的功效包括清热解毒、消痛散结、利尿除湿。主治肺热喘咳、咽喉肿痛、肠痈、疔疮疔毒、毒蛇咬伤、热淋涩痛、水肿、痢疾、肠炎、湿热黄疸[11, 14, 15]。

体外和动物实验显示**白花蛇舌草**有细胞毒性和抗炎抗肿瘤作用[11-17],在中国使用的抗癌草药配方中,约15%含有**白花蛇舌草**[16]。文献宣称**白花蛇舌草**能治疗多种癌症(包括白血病),能增强常规化疗的功效并减少化疗的不良反应[5, 6, 16, 18]。这些文献中,**白花蛇舌草**作为方剂中的一味,加入常规化疗中,一起用于白血病人,一般无对照组[5, 16, 18]。这些文献报道的**白花蛇舌草**在临床上的应用和结果都是模糊的[5, 6, 11, 16, 18],没有对照组,因此缺乏有效的临床数据。

山东中医药大学学报1998年报道了中西医结合治疗急性非淋巴细胞白血病152例的情况[18],病人按中医分成四型,治疗方案是联合化疗加中药。不同中医型的急性非淋巴细胞白血病用了不同的中药方剂,其中的热毒炽盛型的方剂不含**白花蛇舌草**,其余三型的中药方剂包含**白花蛇舌草**。没有对照组。结果是完全缓解109例(72%),部分缓解28例(18%),总缓解率90%。完全缓解的患者生存期122-5475天,平均634天[18]。因为常规化

疗是已经被证实的治疗白血病的有效方法,这个回顾性报道中的化疗加中药且无对照组的结果是不能说明中药或**白花蛇舌草**有效的。

中医杂志1998年报道了中药配合化疗治疗急性白血病的疗效的回顾性观察[6]。试验组采用中药辨证配合化疗,对照组接受常规化疗,试验组与对照组均为38例。试验组按中医分为三型,不同的中药方剂用于不同的中医型白血病,只有用于热毒炽盛型的方剂含有**白花蛇舌草**。治疗结果是试验组的总缓解率及1, 3, 5, 和5年以上生存率均明显高于对照组,而且试验组的恶心呕吐,胸闷心慌,肝功能异常等毒副反应发生率及感染,出血,弥散性血管内凝血发生率明显明显低于对照组[6]。除了样本小以外,这是一个成功的中药有利于白血病治疗的报告。但**白花蛇舌草**只出现在三个方剂中的一个,这个含**白花蛇舌草**的方剂用于热毒炽盛型白血病,**白花蛇舌草**在此报告中的作用不确定。而且前面提到的152例急性非淋巴细胞白血病的报道中,用于热毒炽盛型白血病的方剂不含**白花蛇舌草**[18],**白花蛇舌草**是否用于中药辨证型的同一型白血病或是否进入一个方剂似乎是随机的,这就否定了用**白花蛇舌草**的必要性。这样的文献[6, 18]也就不能提供**白花蛇舌草**有利于白血病治疗的证据。

2015年获批的题为“一种治疗白血病的中药”的专利(CN103272054B)[8]说明书上陈叙,白血病人接受常规化疗或接受常规化疗加上此“发明”配方制成的水丸剂,口服,一次15g,一日3次。每组60名病人,一个疗程为3个月。从临床疗效,西医医疗效,中医医疗效,及安全性评价/不良事件的角度对两组进行了比较,认为常规化疗加此发明中药组的临床疗效优于常规化疗组。但是这个专利说明书[8]中列出的结果表明,常规化疗及常规化疗加此发明中药配方在白血病治疗的疗效和不良反应方面没有区别。所列数字之间的差异没有统计学和生物学意义。换句话说,此发明中药对白血病治疗无效。此发明中药配方中包含青黛和**白花蛇舌草**等十几味中药。这是一个很好的否定青黛和**白花蛇舌草**治疗白血病的案例。出现这样一个无疗效的中药配方专利说明专利申请人和专利审批人都缺乏临床试验数据分析和统计学常识。

因为这些**白花蛇舌草**治疗白血病的宣称缺乏有效的临床数据支持,故未得到一般医院的认同。Memorial Sloan Kettering癌症中心的网站上明确指出,**白花蛇舌草**的抗癌作用缺乏人的数据[19]。

从中文医学文献,中国的专利,百度,和美国Memorial Sloan Kettering的网站上的信息来分析,**白花蛇舌草**的抗癌/白血病作用仍处于试验阶段,它在人体内很可能是无效的。

青黛的功效 - 缺乏抗白血病的临床证据

青黛为爵床科植物马蓝、蓼科植物蓼蓝、十字花科植物菘蓝的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒[20, 21]。中医认为青黛具清热解毒,凉血消斑,泻火定惊等功效[20]。青黛的主要成分是靛蓝(5-8%),靛玉红(0.05-0.4%),异靛蓝,色胺酮,青黛酮,青黛素及大量无机盐等。现代研究宣称青黛有抗肿瘤作用[22-31]。靛玉红临床治疗协作组[23]于1980年在中华血液学杂志上发表了靛玉红用于治疗慢性粒细胞白血病的消息,第一次有效地报告了与青黛有关的临床试验结果:314例慢性粒细胞白血病患者,口服青黛有效成分靛玉红片剂150-200毫克(少数达300-400毫克),每天两次,持续1-6个月。82例(26%)完全缓解,106例(33%)部分缓解,87例(28%)改善,40例(13%)无效。除了

体重增加外,大多数患者在服药开始一周后主观症状改善。其中靛玉红最低口服剂量“150毫克,每天两次”相当于青黛粉至少每天75克,这是临床上不可能达到的青黛粉剂量。此报道不能证明临床常用剂量(1.5–6 g) [32]的青黛或青黛粉有治疗白血病的疗效。

随后,多篇文章报道了复方青黛片 [24, 25] 和黄黛片 [26–28] 应用于急性早幼粒细胞白血病的治疗。黄世林等 [24] 1995年报道了复方青黛片对60例急性早幼粒细胞白血病患者的治疗情况。60例患者分为三组:复方青黛片组10人,复方青黛片+泼尼松组34人,及复方青黛片+小剂量化疗组16人。疗程30–60天。此三组完全缓解率分别为100, 100, 和93.8%;达完全缓解所需时间分别为28–55, 30–57, 和36–60天。三个组的疗效无显著差异,复方青黛片+泼尼松组的肝损伤和肠道副作用较轻[24]。十多年后,潘登等[25]报道了复方青黛片联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床观察结果。全反式维甲酸组(22例),复方青黛片(21例),全反式维甲酸加复方青黛片组(18例)的缓解率及达缓解所需时间分别是86, 90, 94%及29–42, 35–50, 24–35天。三个组的缓解率相近,全反式维甲酸加复方青黛片组达缓解的时间似乎较短,但肝肾功能损害及胃肠道反应发生率显著增高[25]。复方青黛片含雄黄,青黛,太子参,和丹参等,其中的含氧化砷的雄黄是治疗白血病的必须成分“君药”,氧化砷联合全反式维甲酸可能缩短治疗白血病的起效时间,但增加肝肾功能损害及胃肠道反应发生率却会影响病人的耐受力而降低治疗依从性。青黛等可能是此复方青黛片的“佐或使药”,但其减轻氧化砷毒性的作用不如泼尼松 [24],反式维甲酸加复方青黛片的肝肾及胃肠道毒性也没有因为有青黛的存在而减轻 [25]。

向阳等[26]2003年报道了复方黄黛片与化疗交替应用于62例急性早幼粒细胞白血病患者的长期生存情况,尽管没有对照组,此文认为复方黄黛片与化疗交替应用是有效可行的缓解后的治疗方案。2006年,中华血液学杂志发表了复方黄黛片II期临床试验协作组的试验结果 [27]。120名急性早幼粒细胞白血病患者随机分组入试验组口服复方黄黛片或对照组口服全反式维甲酸。用药达到完全缓解后停药,用药时间最长到60天。黄黛片(最高剂量每天7.5克)组的疗效为49±9天达到81%缓解 (59/73),副作用反应率40%包括胃肠道反应,皮疹,和肝功能异常等;全反式维甲酸 (30毫克,每天三次)组的疗效为42±9天达到76%缓解 (56/74),副作用反应率33%包括胃肠道反应,肌肉关节疼痛,骨骼疼痛,皮疹,和发热等 [27]。因此,此II期临床试验的结论是黄黛片和全反式维甲酸在急性早幼粒细胞白血病的治疗中的疗效和副作用相当。

上述报道中,尽管黄黛片和复方青黛片有治疗白血病的疗效 [24–27],但这些报道并不能证明青黛或青黛粉有治疗白血病的疗效。黄黛片和复方青黛片的主要成分是雄黄和青黛。雄黄和青黛的有效成分分别是二硫化二砷[28]和靛玉红[29]。砷剂有抗白血病作用,这是中国70年代开始研究用砷霜精制成三氧化二砷制剂治疗白血病的基础 [28]。在复方青黛片或黄黛片中,雄黄是治疗白血病的“主药”。青黛的有效成分靛玉红对慢性粒细胞白血病有效[23],但靛玉红在复方青黛片或黄黛片中无法达到治疗白血病的有效剂量,青黛在复方青黛片或黄黛片中的作用并不清楚。青黛被认为是黄黛片中的“佐药”,即协助主药(砷剂)治疗兼症或消减主药(砷剂)的烈性、毒性 [30, 31],但其减轻砷剂毒性的作用不如泼尼松[24]。如果不是复方青黛片或黄黛片,或方剂

里不含烈性毒药砷剂,常规剂量青黛就失去了应用的基础,也就很难起效。

前面已经提到的“一种治疗白血病的中药”(CN103272054B)的专利[8]证实了那个包括青黛(“君药”)的中药配方对白血病无效。Memorial Sloan Kettering 癌症中心网站上明确指出,尽管大青叶和靛玉红多年来在中国被用于治疗白血病,但没有临床证据显示它们能防癌或治疗癌症[33, 34]。

由此,中外文献资料所涉及的近40年的研究表明,中药方剂中的白花蛇舌草和青黛没有被证明有治疗白血病的功效。

白花蛇舌草和青黛的毒副作用

中草药在中国的应用历史悠久,人们多数想当然地认可中草药的有效性和安全性。但近些年中草药引起毒副作用的报道越来越多,众多文献表明中草药是中国导致药物性肝肾损害的重要因素甚至是首要因素[9,35–37]。白花蛇舌草和青黛在中国医药界和民间应用较广泛,对其临床应用的安全性应予以重视。关注常用中草药的安全使用,是医药界不容忽视的课题。

近年的文献中有关于白花蛇舌草和青黛毒副作用的报道。医药导报前不久报道了1例白花蛇舌草致急性肾损伤 [38]。社交网站上也有抱怨或指控白花蛇舌草导致肝肾毒副作用的帖子[39, 40]。陶志广2015年在浸大中医药上强调,“癌症病人不宜轻易自用半枝莲白花蛇舌草”[41]。认为“寒底人”经常饮用半枝莲白花蛇舌草可能受其寒凉之害[41]。中国以外的网站上列出的白花蛇舌草毒副作用包括呼吸困难,皮疹,剧烈瘙痒[42],这些可能与过敏有关。此文还指出了白花蛇舌草的可能的抑制精子生成影响生育作用,药物相互作用,及潜在肝损伤风险[42]。

闵志强的小组对单味青黛的急性胃肠道作用和亚慢性毒副作用做了可靠的临床前研究[43, 44]。急性胃肠道实验中[43],小鼠单次灌胃给予青黛饮片加水配制成的混悬液,青黛1 g/kg促进小鼠的肠推进及排便,对小鼠胃排空有促进趋势。因此青黛可能存在一定的胃肠毒性[43]。小鼠青黛灌胃剂量1 g/kg等于按体表面积计算的人类的等效剂量 [45, 46] 4.9 g (按人的体重60 kg计算),这个等效剂量4.9 g青黛是在临床常用剂量范围内 (1.5–6 g) [32]。

在90天的亚慢性毒副作用实验中[44],大鼠每日灌胃给予青黛饮片加水配制成的混悬液。所用青黛剂量0.6, 1.2, 2.4 g生药/kg/天分别等于人类等效剂量5.8、11.6、23.2 g/天。实验中的剂量相关性毒副作用包括高、中、低剂量组大鼠大便变软,排便量均较对照组多,高剂量组个别动物出现稀便;各给药组体重增加明显低于对照组;各给药组动物摄食量均小于对照组 [44]。因此,正常大鼠亚长期灌胃给予青黛≥0.6g/kg/day的主要毒性反应为胃肠道反应,导致摄食量下降,体重增长缓慢。大鼠灌胃剂量0.6g/kg/day的人类等效剂量是5.8 g/天。这个等效剂量5.8 g青黛接近临床常用剂量范围 (1.5–6 g) [32]。

青黛在临床应用中常是复方制剂中的一味,因此青黛在临床应用中的毒副作用常列在复方制剂下 [9, 27, 47–54]。张莉等[47]报道,6例口服含青黛成分的中药1个月内发生消化道出血。首发症状为下腹痛,随后出现血便,早期有白血细胞升高。内镜下直结肠黏膜充血、水肿,点片状糜烂,纵形或不规则形溃疡。病理显示有黏膜萎缩、退行性变,和小血管内纤维蛋白性血栓形成 [47]。索宝军等[48]也报道了13例患者口服含青黛成分中成药后出

现缺血性结肠黏膜损伤。临床表现为腹痛及血便, 肠镜下病变形态及病理活检符合缺血性损伤的表现, 病变较重, 呈慢性炎表现 [48]。

2013年4月12日, 中国国家食品药品监督管理局发布第54期《药品不良反应信息通报》, 通报了复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)引起的消化系统不良反应, 严重者表现为药物性肝损害和消化道出血 [54]。该通报中的复方青黛丸由青黛、乌梅、蒲公英等14味中药组成, 不含雄黄。此通报例举了典型药物性肝炎病例和典型胃肠出血病例, 并报告, 2004年至2012年6月, 中国国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)病例报告344例, 不良反应/事件主要累及消化系统、皮肤及其附件、精神系统等, 临床主要表现为腹泻、腹痛、肝炎、肝功能异常、头晕等; 严重病例报告23例, 临床主要表现为药物性肝损害和胃肠出血 [54]。

尽管青黛作为复方制剂中的一味, 复方青黛制剂的毒副反应不能全部归咎于青黛, 但大鼠小鼠实验显示灌胃给人类等效剂量的青黛引起胃肠道不良反应, 导致摄食量下降, 体重增长缓慢 [43, 44]。因此口服青黛的胃肠道毒性是不能否认的。

也有报道, 口服青黛能有效治疗中度溃疡性结肠炎[55, 56]。青黛在胃肠道无明显消化代谢, 出现在大便中的青黛可能为已损伤的粘膜提供保护层, 可能促进结肠黏膜愈合 [56]。但不同疾病情况下青黛的疗效[55, 56]不能否定青黛对胃肠道的刺激作用以及由此导致的毒副作用[43, 44]。

综上所述, 白花蛇舌草和青黛具有胃肠道及肝肾毒性, 口服常规剂量的白花蛇舌草和/或青黛是可能导致胃肠道、肝、和/或肾毒副反应的。

白花蛇舌草和青黛在白血病治疗中的效益/风险比

考虑药物在疾病治疗中的效益/风险比是药物研发和批准的原则, 也是临床用药的原则。去除药品中可疑、无效、甚至也害的成分是减少风险、增加治疗效果的有效手段。近代中药的研究中, 抗疟疾的青蒿素和治疗白血病的三氧化二砷(砒霜)的发现和两个剔除无关成分、提高效益/风险比的典范[28, 57]。从中药中发现的青蒿素的抗疟疾作用和三氧化二砷(砒霜)治疗白血病的效应并不需要“臣佐使”。用于治疗白血病的中药也应该尽量去除方剂中可疑、无效、甚至也害的成分。

黄黛片和复方青黛有治疗白血病的疗效[24–27], 但药片中的靛玉红无法达到有效剂量[26], 二硫化二砷是其治疗白血病的有效成分。复方青黛片或黄黛片中的青黛在的治疗白血病中的作用并不清楚, 但其毒副作用不能排除[34, 47, 48]。在2018年版“中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南”中, 静脉滴注三氧化二砷 0.16 mg/kg/day与口服复方黄黛片(主要含四硫化四砷的复方制剂) 60 mg/kg/day是可以互相替代的[58], 显然没有考虑青黛的胃肠道毒副作用[43, 44, 54], 没有考虑最大化效益/风险比。尽管青黛对胃肠道的影响可能依病情而不同, 对于患白血病的病人, 由于他们抵抗力极低, 在没有疗效的情况下, 青黛导致腹痛腹泻, 恶心呕吐是有害的。如急性胃肠道炎症增加菌血症/败血症的风险; 呕吐可能增加体弱病人吸入性肺炎的风险。白花蛇舌草也可能导致过敏和肝肾损伤 [19, 38]。从效益/风险比来看, 用含白花蛇舌草和青黛的中药治疗白血病是有害无益的#。

众所周知, 用于白血病的化疗、靶向治疗、和免疫治疗都有毒副作用, 有些毒副作用还很严重。但是这些用于白血病的化疗、靶向治疗、和免疫治疗已经被证明有明确的临床疗效, 能延长病人的生命。在考虑效益/风险比之后, 相关的化疗、靶向治疗、和免疫治疗成为循证医学对白血病的治疗手段 [1–4, 58]。目前, 白花蛇舌草和青黛治疗白血病的疗效不肯定。对急、重病人用不明疗效的治疗方法很可能延后有效的治疗手段, 危及病人生命。最近发表的一项研究使用了美国国家癌症数据库的数据, 一共研究了近200万名癌症患者, 结果是使用补充治疗 [包括中医(中药、针灸、指压、气功)、印度医学、食疗、芳香治疗、维生素治疗、精神或心理治疗、温泉治疗、氧气治疗等等]的癌症患者死亡率是常规癌症治疗的2倍 [59, 60]。其背后的原因, 是接受补充治疗的癌症病人更倾向于拒绝进一步的常规癌症治疗 [59, 60]。这是用白花蛇舌草和青黛治疗白血病另一个风险, 医生、患者、及患者家属都应该考虑。

结语

根据搜索查阅到的资料, 经思考、分析、整理, 总结如下: 1) 没有临床证据显示白花蛇舌草和青黛在白血病治疗上有效; 2) 白花蛇舌草和青黛在临床应用中显示有胃肠道和肝肾毒性, 有过敏的风险; 3) 白花蛇舌草和青黛在白血病的治疗上的净效益无法确定, 医生不能把它们当作安慰剂, 白血病患者不要冒险试用。

致谢

作者感谢Xuan Chi博士和Norman L Stockbridge博士的评论和建议。谨以本文纪念因患白血病于2018年11月8日离世的钟政强先生。

免责声明

Disclaimer

本文反映了作者的观点, 不应该被解释为代表食品药品监督管理局(FDA)的观点或政策。

参考文献

1. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet> (updated: September 23, 2019) (accessed Sept 23, 2019).
2. National Cancer Institute. Immunotherapy to Treat Cancer. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy> (updated: November 28, 2018) (accessed Sept 23, 2019)
3. 2009 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award - Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. Available: <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> (accessed Sept 23, 2019)
4. WebMD. Cancer as a Manageable Disease. Available: <https://www.webmd.com/cancer/cancer-manageable-disease#1> (accessed Sept 23, 2019)
5. 郝晶, 崔永春, 王伟涛, 孙伟正. 中医药治疗白血病的研究进展. 天津中医药. 2003; 20: 84–86.
Hao J, Ciu YC, Wang WT, Sun WZ. *Research Progress of traditional Chinese medicine in treating leukemia [J]. Tianjin Traditional Chinese Medicine.* 2003; 20: 84–86.
6. 肖倩. 中药配合化疗治疗急性白血病38例疗效观察. 中医杂志. 1998; 39: 283–285
Xiao Q. *Clinical observation on the treatment of acute leukemia with traditional Chinese medicine combined with chemotherapy. Journal of Traditional Chinese Medicine.* 1998; 39: 283–285.
7. 施仁潮. 解毒良药青黛改善白血病. 中时电子报2017年5月27日. Available: <https://www.chinatimes.com/cn/newspapers/20170527000891-260307> (accessed Sept 23, 2019)

- Shi RC. *Good detoxifying medicine Qingdai improves leukemia*. *Chinatimes*. May 27, 2017. Available: <https://www.chinatimes.com/cn/newspapers/20170527000891-260307> (accessed Sept 23, 2019)
8. 袁军清, 袁六妮. 一种治疗白血病的中药. Available: <https://patents.google.com/patent/CN103272054B/zh> and <https://patentimages.storage.googleapis.com/86/56/d8/cf85fccfb3e41/CN103272054B.pdf> (accessed Sept 23, 2019)
- Yuan JQ, Yuan LN. *A traditional Chinese medicine for the treatment of leukemia*. Available: <https://patents.google.com/patent/CN103272054B/zh> and <https://patentimages.storage.googleapis.com/86/56/d8/cf85fccfb3e41/CN103272054B.pdf> (accessed Sept 23, 2019)
9. 杨景林, 王敏, 周素芳. 中(草)药与药物性肝病. 《2013年贵州省医学会消化及内镜学术年会暨贵州省中西医结合消化学术年会论文汇编》2013: 435-440
- Yang JL, Wang M, Zhou SF. *Chinese (herbal) medicine and drug-induced liver disease*. "Document Compilation for 2013 Digestive and Endoscopic Academic conference of Guizhou Medical Association and digestion Academic Conference of Guizhou province integrated Chinese and Western medicine". 2013: 435-440.
10. 朱大诚, 高永涛, 马晓鹏. 白花蛇舌草化学成分的研究进展. *江西中医药大学学报*. 2011; 23: 84-88.
- Zhu DC, Gao YT, Ma XP. *Research progress on chemical components of Hedyotis Diffusa [J]*. *Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine*. 2011; 23:84-88.
11. 方晓立, 龙晓英. 白花蛇舌草成分、药理和临床应用研究概况. *中药材*. 1996; (3): 152-153.
- Fang XL, Long XY. Overview of research on the composition, pharmacology, and clinical application of Hedyotis Diffusa. *Chinese herbal medicine*. 1996; (3): 152-153.
12. 纪宝玉, 范崇庆, 裴莉昕, 马瑜等. 白花蛇舌草的化学成分与药理作用研究进展. *中国实验方剂学杂志*. 2014; 20: 235-240.
- Ji BQ, Fan CQ, Pei LX, Ma Y, et al. *Research progress on chemical components and pharmacology of Hedyotis Diffusa*. *Chinese Journal of Experimental Formulation*. 2014; 20: 235-240.
13. 李波. 白花蛇舌草的化学成分和药理作用研究进展. *天津药学*. 2016; 28: 75-78.
- Li B. *Research progress on chemical components and pharmacology of Hedyotis Diffusa*. *Tianjin Pharmacy*. 2016, 28: 75-78.
14. 白花蛇舌草. Available: <https://baike.baidu.com/m/%E7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%88%8C%E8%8D%89/500604> (accessed Sept 23, 2019)
- Hedyotis Diffusa. Available: <https://baike.baidu.com/item/%E7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%88%8C%E8%8D%89/500604> (accessed Sept 23, 2019)
15. 白花蛇舌草. 《中国药典》, 《中药大辞典》, 《中华本草》在线阅读. Available: <http://zhongyaoai360.com/b/baihuasheshcao.html#733> (accessed Sept 23, 2019)
- Hedyotis Diffusa. "Chinese Pharmacopoeia", "Dictionary of Traditional Chinese Medicine", "Chinese Herbal" online. Available: <http://zhongyaoai360.com/b/baihuasheshcao.html#733> (accessed Sept 23, 2019)
16. Shao J, Gong G, and Trombetta L. *An Evidence-based Perspective of Hedyotis Diffusa or Oldenlandia Diffusa (Spreading Hedyotis) for Cancer Patients*. In: Cho W. (eds) *Evidence-based Anticancer Materia Medica*. Springer, Dordrecht. 2011: 179-192. Available: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-0526-5_9 (accessed Sept 23, 2019)
17. 李文婷, 戴紫函, 程海波, 周红光等. 白花蛇舌草活性成分及其协同抗肿瘤机制研究进展. *世界科学技术—中药现代化*. 2015; 17: 670-674.
- Li WT, Dai ZH, Cheng HB, Zhou HG, et al. *Research progress on active ingredients and cooperative antitumor mechanism of Hedyotis Diffusa*. *World Science and technology - modernization of traditional Chinese medicine*. 2015; 17: 670-674.
18. 唐由君, 顾振东, 焦中华, 宋茂茂等. 中西医结合治疗急性非淋巴细胞白血病 152 例. *山东中医药大学学报*. 1998; 22: 436.
- Tang YJ, Gu ZD, Jiao ZH, Song MM, et al. *Treatment of 152 cases of acute non-lymphoblastic leukemia by combination of traditional Chinese and western medicine*. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese medicine*. 1998; 22: 436.
19. Oldenlandia diffusa. Available: <https://www.msccc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/oldenlandia-diffusa> (Updated: February 13, 2018) (accessed Sept 23, 2019)
20. 青黛 (中药). Available: <https://baike.baidu.com/item/%E9%9D%92%E9%BB%9B/9829339#5> (accessed Sept 23, 2019)
- Indigo Naturalis (Chinese medicine). Available: <https://baike.baidu.com/item/%E9%9D%92%E9%BB%9B/9829339#5> (accessed Sept 23, 2019)
21. Indigo Naturalis. Available: <https://temwiki.com/wiki/indigo-naturalis> (accessed Sept 23, 2019)
22. Zhu Y. *Qing Dai. Chinese Materia Medica - Chemistry, Pharmacology and Applications*. USA: CRC Press LLC, 1998: 187-189. Available: <https://books.google.com/books?id=Ht9X7ElgAG8C&pg=PA189&lpg=PA189&dq=Qingdai+toxicity&source=bl&ots=7YrpnzjL53&sig=4IyuShxGR4zU-bKFLsgMjSQYdsA&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEWigtra-TotLfAhWytVkkKhdhFD1c4ChDoATAHegQIAxAB#v=onepage&q=Qingdai%20toxicity&f=false> (accessed Sept 23, 2019)
23. 靛玉红临床治疗协作组. 靛玉红治疗 314 例慢性粒细胞白血病的临床研究. *中华血液学杂志*. 1980; 1: 132-135.
- Collaboration Group for Indirubin Clinical Therapy. *Clinical trial on Indirubin Treatment of 314 patients with chronic myeloid leukemia*. *Chinese Journal of Hematology*. 1980; 1: 132-135.
24. 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 王晓波等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. *中华血液学杂志*. 1995; 16: 26-28.
- Huang SL, Guo AX, Xiang Y, Wang XB, et al. *Clinical study of composite Qingdai tablets in the treatment of acute promyelocytic leukemia*. *Chinese Journal of Hematology*. 1995; 16: 26-28.
25. 潘登, 黄明, 时新颖. 复方青黛片联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的近期临床疗效观察. *临床血液学杂志*. 2007; 20: 344-346.
- Pang D, Huang M, Shi XY. *Short term clinical efficacy of composite Qingdai tablets combined with all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia*. *Journal of Clinical Hematology*. 2007; 20: 344-346.
26. 向阳, 黄世林, 郭爱霞, 魏艾红等. 复方黄黛片与化疗交替应用对急性早幼粒细胞白血病患者长期生存的影响. *临床血液学杂志*. 2003; 16: 204-206.
- Xiang Y, Huang SL, Guo AX, Wei AH, et al. Effects of application of composite huangdai tablets and chemotherapy in turns on long-term survival in patients with acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Hematology*. 2003; 16: 204-206.
27. 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验. *中华血液学杂志*. 2006; 27: 801-804.
- Collaboration Group for Phase II Clinical Trial with Composite Huangdai Tablets. Phase II clinical trial of composite huangdai tablets in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Chinese Journal of Hematology*. 2006; 27: 801-804.
28. 专题笔谈. 含砷中药治疗白血病研究. *中国中西医结合杂志*. 1998; 18: 581-584.
- Special issue. *Research on the treatment of leukemia with arsenic-containing traditional Chinese herbal medicine*. *Chinese Journal of integrated Chinese and Western medicine*. 1998; 18: 581-584.
29. Hoessel R, Leclerc S, Endicott JA, Nobel ME, et al. *Indirubin, the active constituent of a Chinese antileukaemia medicine, inhibits cyclin-dependent kinases*. *Nat Cell Biol*. 1999; 1: 60-67.
30. Wang L, Zhou GB, Liu P, Song JH, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *PNAS*, 2008; 105: 4826-4831. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712365105>
31. 科学网. 首次用现代方法阐明中药复方治疗白血病机理. 2008-3-12. Available: <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/2008312134447441404.html> (accessed Sept 23, 2019)
- Science Network. *The mechanism of treating leukemia with composite traditional Chinese medicine was elucidate by modern method for the first time*. March 12, 2008. Available: <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/2008312134447441404.html> (accessed Sept 23, 2019)
32. 中华康网. 青黛的用法用量是多少呢. 2018-6-19. Available: <http://www.cnkang.com/cm/201806/1610214.html> (accessed Sept 23, 2019)
- China Kang Net. *What is the dosage of Qingdai?* June 19, 2018. Available: <http://www.cnkang.com/cm/201806/1610214.html> (accessed Sept 23, 2019)
33. Indirubin. Available: <https://www.msccc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/indirubin> (updated: May 9, 2013) (accessed Sept 23, 2019)
34. Isatis Leaf. Available: <https://www.msccc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/isatis-leaf> (updated: February 7, 2019) (accessed Sept 23, 2019)
35. 肖小河, 唐健元, 茅益民, 李秀惠等. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则 (国家药品监督管理局发布). *药学学报*. 2018; 53: 1931-1942.
- Xiao XH, Tang JY, Mao YM, Li XH, et al. *Technical guidelines for clinical evaluation of drug-induced liver injury of Traditional Chinese medicine (issued by the State Drug and Food Administration)*. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2018; 53: 1931-1942.
36. 令红艳. 中草药肾毒性及防治. *四川生理科学杂志*. 2004; 26: 155-157.
- Ling HY. *Chinese herbal medicine-induced renal toxicity and related prevention and treatment*. *Sichuan Journal of Physiology and Science*. 2004; 26: 155-157.

37. 郭晓, 王萌, 朱彦, 刘洋等. 中药肾毒性机制研究现状及评价方法研究进展. *中草药*. 2015; 46: 3581-3591.
Guo X, Wang M, Zhu Y, Liu Y, et al. *Current status of mechanistic research on traditional chinese medicine-induced renal toxicity and Research progress of the relevant evaluation methods. Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2015; 46: 3581-3591.
38. 胡梦云, 黄德红, 付焯, 莫天翔. 白花蛇舌草致急性肾损伤1例. *医药导报*. 2018, 37: 1424-1425.
Hu MY, Huang DH, Fu Y, Mo TX. *One case of acute renal injury caused by Hedyotis Diffusa. Herald of Medicine*. 2018; 37: 1424-1425.
39. 御守相遇. 骗人的白花蛇舌草半枝莲, 毒性超强送患者快速死亡. 2016-12-20. Available: <http://bbs.tianya.cn/post-100-2024400-1.shtml> (accessed Sept 23, 2019)
Yu shou xiang yu. *Deceiving Hedyotis Diffusa Scutellaria barbata, super toxic and accelerate patient death*. 2016-12-20. Available: <http://bbs.tianya.cn/post-100-2024400-1.shtml> (accessed Sept 23, 2019)
40. 博谈网. 恨他, 就逼他喝白花蛇草水. 2019-2-14. Available: <https://botanwang.com/articles/201902/%E6%81%A8%E4%BB%96%E5%BC%8C%E5%B0%B1%E9%80%BC%E4%BB%96%E5%96%9D%E7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%D%89%E6%B0%B4.html> (accessed Sept 23, 2019)
Botanwang. *If you hate him, force him to drink Hedyotis Diffusa soup*. Feb 14, 2019. Available: <https://botanwang.com/articles/201902/%E6%81%A8%E4%BB%96%E5%BC%8C%E5%B0%B1%E9%80%BC%E4%BB%96%E5%96%9D%E7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%D%89%E6%B0%B4.html> (accessed Sept 23, 2019)
41. 陶志广. 癌症病人不宜轻易自用半枝莲白花蛇舌草. 浸大中医药. 2015-10-7. Available: <https://hk.news.yahoo.com/blogs/hkbu/%E7%99%8C%E7%97%87%E7%97%85%E4%BA%BA%E4%B8%8D%E5%AE%9C%E8%8C%95%E6%98%93%E8%87%AA%E7%94%A8%E5%8D%8A%E6%9E%9D%E8%93%AE%7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%88%8C%E8%8D%89-005753488.html> (accessed Sept 23, 2019)
Tao ZG. *Cancer patients should not readily treat them self with Scutellaria barbata Hedyotis Diffusa*. 2015-10-7. Available: <https://hk.news.yahoo.com/blogs/hkbu/%E7%99%8C%E7%97%87%E7%97%85%E4%BA%BA%E4%B8%8D%E5%AE%9C%E8%8C%95%E6%98%93%E8%87%AA%E7%94%A8%E5%8D%8A%E6%9E%9D%E8%93%AE%7%99%BD%E8%8A%B1%E8%9B%87%E8%88%8C%E8%8D%89-005753488.html> (accessed Sept 23, 2019)
42. Kelli Cooper. *Oldenlandia Diffusa Side Effects*. Available: <https://www.livestrong.com/article/495691-oldenlandia-diffusa-side-effects/> (accessed Sept 23, 2019)
43. 石娅萍, 蒋森, 闵志强. 青黛单次给药胃肠毒性研究. *中药与临床*. 2015; 6: 12-13 (+p42).
Shi YP, Jiang M, Min ZQ. *Study on gastrointestinal toxicity of single dose Qingdai. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica*. 2015; 6: 12-13 (+p42).
44. 朱璋佩, 石娅萍, 闵志强. 青黛大鼠给药90天胃肠毒性研究. *中药与临床*. 2016; 7: 45-47.
Zhu ZP, Shi YP, Min ZQ. *Study on rat gastrointestinal toxicity of 90-day repeat Qingdai dosing. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica*. 2016; 7: 45-47.
45. 霍勇, 陈明. 心血管病实验动物学, 人与动物用量换算. 2017年02月17日. Available: <https://www.lascn.net/Item/25555.aspx> (accessed Sept 23, 2019)
Huo Y and Chen M. *Conversion of human and animal dosage*. In "Experimental zoology of cardiovascular disease". Feb 17, 2017. Available: <https://www.lascn.net/Item/25555.aspx> (accessed Sept 23, 2019)
46. Nair AB and Jacob S. *A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm*. 2016; 7: 27-31.
47. 张莉, 段丽萍, 杨卫红, 吕愈敏等. 含青黛成分中药导致便血的临床特点及可能致病机制. *胃肠病学和肝病学杂志*. 2004; 13: 161-164.
Zhang L, Duan LP, Yang WH, Lu YM, et al. *Clinical characteristics and possible pathological mechanism of blood stool induced by qingdai-containing traditional Chinese medicine. Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 13: 161-164.
48. 索宝军, 周丽雅, 丁士刚, 吕愈敏等. 青黛相关缺血性结肠黏膜损伤的内镜及临床特点分析. *中华内科杂志*. 2011; (8): 646-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.010
Suo BJ, Zhou LY, Ding SG, Lu YM, et al. *Analysis on endoscopic and clinical characteristics of Qingdai related ischemic colon mucosal injury. Chinese Journal of Internal Medicine*. 2011; (8): 646-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.010
49. 李国良, 梁洪彦. 复方青黛丸致便血2例. *中国农村医学*. 1996; 21: 49.
Li GL, Liang HY. *One case of composite Qingdai-induced blood stool. Chinese Rural Medicine*. 1996; 21: 49.
50. 张良胜. 复方青黛丸引起肠道出血1例. *皮肤病与性病*. 1994; 16: 59.
Zhang LS. *One case of intestinal hemorrhage caused by composite Qingdai pill. Dermatology and sexually transmitted diseases*. 1994; 16: 59.
51. 范慧英, 杜玉兰, 栾红. 复方青黛丸致胃出血3例. *中华皮肤科杂志*. 1995; 28: 328.
Fan FY, Du YL, Luan H. *Three cases of gastric hemorrhage caused by composite Qingdai pill. Chinese Journal of Dermatology*. 1995; 28: 328.
52. 李思明, 王道田, 吴彩云. 口服复方青黛丸致消化道出血9例. *中国皮肤性病学杂志*. 2003; 17: 55.
Li SM, Wang DT, Wu CY. *Nine cases of oral composite Qingdai pill-induced Digestive tract hemorrhage. Chinese Journal of Dermatology and venereal diseases*. 2003; 17: 55.
53. 陈子钦, 毛碧芳. 复方青黛丸引起黏液血便. *海峡药学*. 1995; 7: 51.
Chen ZQ, Mao BF. *Composite Qingdai pill caused mucous blood stool. Strait Pharmaceutical J*. 1995; 7: 51.
54. 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第54期), 关注复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)引起的消化系统不良反应. 2013-5-30. Available: http://www.cdr-adr.org.cn/xxbt_255/yplblyxxbt/201305/t20130530_5481.html (accessed Sept 23, 2019)
State Food and Drug Administration. *Information Bulletin on adverse drug reactions (Issue 54), Attention on composite Qingdai pills (Glue pills, capsules, tablets) caused adverse reactions of the digestive system*. May 30, 2013. Available: http://www.cdr-adr.org.cn/xxbt_255/yplblyxxbt/201305/t20130530_5481.html (accessed Sept 23, 2019)
55. Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, et al. *Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. Digestion*. 2016; 93: 193-201
56. Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Narasaka T, et al. *Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. World J Gastroenterol*. 2013; 19: 2718-2722.
57. 张盖伦. 屠呦呦: 铸就青蒿素抗疟传奇. *科技日报*. 2017-01-11. Available: http://www.xinhuanet.com/science/2017-01/11/c_135970102.htm (accessed Sept 23, 2019)
Zhang GL. *Tu YY: Cast the legend of artemisinin antimalarial. Science and Technology daily*. Jan 11, 2017. Available: http://www.xinhuanet.com/science/2017-01/11/c_135970102.htm (accessed Sept 23, 2019)
58. 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版). *中华血液学杂志*. 2018; 39: 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002
Chinese Medical Association Hematology Branch, Chinese Physicians Association hematology Physician Branch. *Guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in China (Edition 2018). Chinese Journal of Hematology*. 2018; 39: 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002
59. Johnson SB, Park HS, Gross CP, and Yu JB. *Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients with Curable Cancers. JAMA Oncol*. 2018; 4: 1375-1381. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2487
60. 瑞得生. 最新研究发现, 中医治疗癌症死亡率升高! 为什么会这样? 2018-08-20. Available: <https://zhuannan.zhihu.com/p/42551108> (accessed Sept 23, 2019)
Rui DS. *Newest research findings, death rate higher in TCM-treated cancer patients! Why would that happen? Aug 20, 2018. Available: https://zhuannan.zhihu.com/p/42551108* (accessed Sept 23, 2019)

Citation:

Baoan Luo, Baichun Yang, Shangzhi Xu (2019) Hedyotis diffusa and Indigo naturalis lack of clinical evidences for the anti-leukemia efficacy but possess gastrointestinal, hepatic, and kidney toxicity *Cancer Stud Ther J* Volume 4 (5): 1-6.