

癌灵 I 号治疗急性粒细胞白血病 临床分析及实验研究

哈尔滨医科大学附属第一医院 张亭栋 李元善

内容提要 本文报告应用自制癌灵 I 号注射液(含砒石、轻粉)配合中药辨证论治,治疗急性粒细胞白血病 81 例,完全缓解 22 例(27.2%)。并讨论了该制剂的毒性及药理作用。

自 1972 年试用本院自制癌灵 I 号注射液治疗急性粒细胞白血病(下称急粒)81 例,其中完全缓解 22 例,完全缓解率 27.2%。现将 22 例临床分析及动物实验研究报告如下。

临床分析

一、病例:急粒达完全缓解 22 例治疗前均经临床及血液学明确诊断;分型标准按 1980 年 9 月苏州全国白血病分类分型会议标准;疗效判定按 1979 年全国白血病防治研究协作会议标准。22 例中,男性 11 例,女性 11 例;年龄 17~30 岁 4 例,31~40 岁 15 例,41~50 岁 2 例,50 岁以上 1 例。原粒细胞性白血病成熟型(M_2) 7 例(31.8%);颗粒增多性粒细胞白血病(M_2) 15 例(68.2%)。

二、用药方法:本剂每毫升内含砒石(三氧化二砷 1 mg)轻粉(氯化低汞 0.01 mg),每支 2.0 ml。用药方法:诱导缓解期,每次 8~10 ml 加 10%葡萄糖 10~20 ml,静脉注射,日 2 次;维持缓解期,2~4 ml,日 2 次,肌肉注射 1~2 个月。此外根据临床症状“辨证施治”:热入营血则清营解毒,凉血止血(金银花、连翘、黄连、黄柏、犀角、生石膏、知母、丹皮、紫花地丁、蒲公英);湿热蕴结则清利湿热(龙胆草、黄芩、槐子、夏枯草、竹叶、柴胡、猪苓、泽泻、木通、半夏、佩兰、茯苓),以上二型用于急粒的诱导缓解期;气血两虚则补气养血(党参、红参、黄芪、生熟地、补骨脂、五味子、龟板、鸡血藤、当归),阴虚内热则滋阴清热(生石膏、知母、白芍、地骨皮、麦冬、玄参),以上二型用于急粒的维持缓解期。

三、治疗结果:自临床和血液学缓解日算起,缓解期 3.3 个月~1.0 年 11 例,1.1 年~2.0 年 3 例,2.1 年~3.0 年 5 例,3.1 年以上 3 例。至今为止仍处于完全缓解 11 例中,已 6 年以上者 3 例。22 例病人自用药到完全缓解最长 12 个月,最短 1 个月,平均 3.8 个月;临床起效时间,最快 5 天,最慢 36 天,平均 14 ± 0.5 天。

实验研究

一、癌灵 I 号注射液动物中毒实验:用家兔 12 只,每公斤体重按成人药量的 10 倍,连续肌注 30 天后处死,取心、肝、脾、肾进行病理切片观察,未见中毒改变。

二、癌灵 I 号注射液作用机理实验:根据细胞动力学原理,制造小鼠肝癌动物模型,采用同位素放射自显影方法,规定进入 DNA 合成期的细胞核含 10 个以下银颗粒者定为阴性,10 个以上定为阳性。结果:小鼠肝癌腹水细胞的标记核,加药组 90 分钟标记核只 2%,1,500 分钟是 29.7%,而未加药组 90 分钟标记 53.6%,1,500 分钟标记 67.3%,加药组明显低于未加药组。小鼠肝癌培养细胞的标记情况类同(加药组 60 分钟标记核为 19.7%,1,440 分钟为 33%;未加药组 60 分钟标记为 33.7%,1,440 分钟为 68%)说明一定量的癌灵 I 号注射液有显著抑制小鼠肝癌细胞核分裂的作用,即抑制细胞从 G_1 期进入 S 期。

三、癌灵 I 号注射液对人肝癌细胞的病理观察:设投药组 20 例与未投药组 22 例比较。病理切片用苏木素—伊红染色,部分作弹力

纤维、网状纤维及脂肪染色,结果发现投药组的癌细胞核内大空泡形成,只有较厚的核膜,其它结构模糊不清;细胞浆及核极淡染呈溶解像,核分裂象呈流产型,染色体缩短,结构不清,正常组织及细胞出现脂肪变性,但无细胞坏死、溶解倾向。

讨 论

1. 癌灵 I 号注射液是砷、汞合剂。《本草纲目》记载,砒石:“烂肉、蚀腐、瘰癧,蚀痈疽败肉。”轻粉:“治痰涎积滞、水肿鼓胀、毒疮。”二药皆具有去腐生新之功能。针对急粒是虚实夹杂之候,且有发病急、病势凶、死亡迅速、预后不良的特点,用癌灵 I 号以祛其“邪实”,结合中医辨证补其“正虚”,标本兼顾,这是符合急性白血病治疗原则的。

2. 本剂有一定毒性,动物实验证明,其对消化道作用,少量使胃肠内血管扩张,改善血液循环,促进分泌吸收,有一定的强壮作用;过量则引起毛细血管极度扩张,甚至损害形成水泡,重则水泻、便血。对肝脏,大量引起脂肪性变,黄疸,肝萎缩、腹水。对肾脏,过量可使肾小管与肾小球产生不同程度的坏死、变性,尿中可见蛋白、红细胞,甚至肾功能衰竭。根据动物实验结果,临床每日 14~20 ml (7~10 支)肌注或静注未发现有毒副作用。

3. 本组 22 例完全缓解,以 M_2 型效果尤为显著,其缓解的特点,从血象观察首先血小板升高,接着白细胞总数上升(白细胞增多者下降),最后血红蛋白上升至正常水平。其中部分病例在周围血中原、早粒比值下降的同时,幼红细胞在血中一过性出现或增多,最后全部消失,这是红细胞系统解除抑制后的暂时性紊乱状态。骨髓象观察发现本剂治疗前,原、早

粒呈多形性改变,胞体大小不一,多有伪足及瘤状突起,染色酸碱不匀,可见分布不均的粗大嗜天青颗粒及 Auer 氏小体,胞核呈明显畸形改变。当使用本剂起效后,白血病细胞首先是核质由粗细分布不匀变成疏松细腻的网状分布,凹凸不平感消失,细胞外形瘤状突起消失,体积与同一阶段的正常细胞相比增大(15~25 μm)继之核质变粗,胞浆色由碱变酸, Auer 氏小体消失,具有向下分化的趋向,最后细胞各阶段比值及“质”的改变均恢复正常而达完全缓解。无一例出现骨髓再抑制的现象。

4. 很多学者根据细胞动力学的理论,认为 G_2 期细胞一般不预重视,注意的焦点集中在 G_1 期阻碍细胞上⁽¹⁾,我们动物实验的结果证实癌灵 I 号注射液抑制和杀伤 G_1 期进入 S 期的细胞,似说明本剂是阻碍 G_1 期细胞的起动点。病理上的观察亦说明癌灵 I 号对肿瘤细胞确有抑制作用,药物作用后的癌细胞呈现灶状水泡样变性→气球样变→网状溶解或灶状脂肪变性→印戒状瘤细胞→大片坏死灶,这种现象从小鼠肝癌细胞单层培养实验中亦得到证实。对正常组织和细胞无影响,说明本剂对肿瘤细胞具有特异性杀伤作用。

本剂临床起效时间平均二周,达完全缓解平均需 115 天左右,与其它联合化疗方案大致相同⁽²⁾。此外,本组 3 例应用本剂维持治疗已存活 6 年以上,是否可完全治愈,尚待随访观察。

参 考 文 献

1. 哈尔滨医科大学组织胚胎教研室:对癌灵 I 号注射液抑制小鼠肝癌细胞分裂作用的研究。哈医大学学报 1:78, 1978
2. 蒲权:成人急性非淋巴细胞白血病化学治疗之进展。资料汇编(内部)2, 1981

热烈欢迎广大农村、厂矿中西医结合工作者

为本刊踊跃投稿!