

· 综述 ·

中医药抗白血病细胞耐药的临床研究探讨

李 达 杨淑莲 梁 冰

急性白血病的复发,最主要的原因是白血病细胞产生的抗药性,现代医学逆转耐药的药物通常选用钙通道阻滞剂,钙调蛋白拮抗剂类药物等,但因毒副作用大,或价格昂贵,不宜长期应用以有效地防治白血病细胞耐药性的产生,从而限制了临床上的广泛应用;我们考虑到某些中药具有钙通道阻滞作用与类钙调蛋白拮抗剂样作用,某些补益药可降低白血病细胞膜的流动性等,故有可能从中筛选出临床抗白血病细胞耐药的有效方药,为中医药抗白血病治疗提供又一有效的途径与方法。

现代医学关于白血病细胞抗药性研究现状

联合化疗至今仍是治疗急性白血病的主要方法,化疗失败是由多种原因造成的,既有宿主方面的原因(如年龄、药代动力学等),也可由于用药不当引起,但主要是白血病细胞本身产生的抗药性;按抗药表型(即对一种或同时对多种药物发生抗药)来分,可分为原药抗药性和多药抗药性两种,后者有着更重要的意义;所谓多药抗药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤(白血病)细胞接触了一种药物以后,不但对该药产生抗药性,对其它结构和作用不同的药物也产生抗药性;MDR产生的机制是由于细胞膜成分发生改变,存在一种跨膜糖蛋白,即分子量在17~18万的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-170),它能主动把细胞内的化疗药物泵出到细胞外,保持细胞内药物的低浓度,使细胞免受药物损伤。为了提高化疗效果,防治复发,需要逆转MDR;从文献中分析,方法不少;临床上常用的有钙通道阻滞剂(如异搏定、硝苯吡啶、奎尼丁等),钙调蛋白拮抗剂类(如环孢菌素A等),拓扑异构酶抑制剂(如喜树碱,放线菌素D等),前二类临床应用较多,能阻断P-170的排药作用,使肿瘤细胞内药物浓度升高,增强药物杀伤效果^[1],临床应用此类药物进行逆转时,由于静脉用药其毒副作用明显,且环孢菌素A价格昂贵,限制了临床的广泛应用,这就需要寻找低毒,副作用小,价格低廉的易于推广应用的药物加以替代。

中医药抗白血病细胞耐药的可行性基础

某些中药具有钙通道阻滞剂、钙调蛋白样作用,

可望筛选出有效的方药,以进行抗白血病细胞耐药的临床研究。

许文林等^[2]应用类钙通道拮抗剂汉防己甲素(TTD)作为耐药的逆转剂,TTD能明显增强某些药物(柔红霉素、长春新碱等)杀伤白血病细胞的能力,且无细胞毒副作用,不直接破坏细胞;耐药细胞中P-170表达明显高于敏感细胞,同样剂量的TTD促杀伤作用的幅度,耐药细胞较敏感细胞高2~3倍,推测TTD化疗增效是间接地阻断膜上P-170的非排泵作用,使细胞内化疗药物浓度增高,致使细胞破坏增加,称此为“促杀伤效应”,TTD是可能替代异搏定逆转白血病细胞耐药的安全药物。

高贤钧^[3]在复习国内外诸多文献后对中草药钙通道阻滞剂进行了综述,许多中草药具有钙通道拮抗作用,如川芎、前胡、丹参、黄芩、赤芍、茵陈、大黄、五味子、当归、泽泻、桃仁、红花、补骨脂、金钱草等。由上述药物组成的方剂如小柴胡汤、四物汤、柴胡桂枝汤等显示了良好的协同钙通道阻断作用。上述药物多为临床上常用的无毒、副作用小的中草药,为中药抗白血病细胞耐药提供了广泛的药源。

如前所述,临床上常用的逆转多药耐药的异搏定,其有效的剂量与中毒量非常接近,尤其是对心脏的毒副作用,限制了临床应用,若对上述众多中草药钙通道拮抗剂进行有效成分的分析,加以提纯,合成新药,用于临床,或结合中医辨证予以加味施治,可能为中医临床防治、逆转白血病细胞耐药提供良好的方药。

雷公藤多甙(T_{II})具有与环孢菌素A(CSA)类似的作用,CSA是免疫抑制剂,可用于肾移植后的抗排斥治疗,对免疫介导的再生障碍性贫血(简称再障)有治疗作用;钱叶勇等^[4]通过动物实验证实T_{II}具有免疫抑制作用,能延长动物器官移植物的存活时间;把T_{II}应用于肾移植的术后治疗,发挥抗排斥反应的效果,获得成功。孙桂珍等^[5]应用T_{II}治疗5例纯红细胞再障(由免疫介导),4例完全缓解(CR),1例明显进步;据此可推测雷公藤具有钙调蛋白拮抗剂样作用,而具有逆转MDR,更有证实其有抗白血病的作用。

唐由君等^[6]对六神丸抗白血病复发进行了观察,

对CR后的白血病患者口服六神丸,成人30~180粒/d,分2~3次口服,小儿酌减,15~21天为1疗程,通过对275例患者的3年观察,认为六神丸有较好的维持治疗白血病的作用,并具有抗白血病复发的作用,推测其可能有防治耐药性产生,进一步杀伤残留白血病细胞的作用,值得临床进一步研究。

白血病产生的MDR,是由于膜成分发生改变,出现了P-170而发生耐药,P-170是一种“溢出泵”,从药物流入和流出的细胞动力学观察而提出它可以把进入细胞内的药物泵出细胞。大量研究表明,细胞膜的能量转换,物质运送、信息传递等重要功能都与膜的流动性密切相关,膜的合适程度的流动性是细胞维持正常生理功能的必要条件,肿瘤细胞(白血病细胞)膜的流动性明显高于正常细胞。

陈泽涛等⁽⁷⁾采用荧光偏振技术测定了中药治疗前后,淋巴细胞白血病小鼠(L₇₂₁₂)淋巴细胞膜、红细胞膜流动性变化,结果显示:补益中药可以通过降低白血病细胞膜的流动性,改善膜结构及功能,调节膜胆固醇/磷脂克分子比值,而发挥治疗白血病的作用;为临床上扶正补虚药有利于白血病患者长期生存,减少复发提供了又一佐证。

由于P-170这一跨膜糖蛋白存在于耐药的细胞膜上,上述研究证实补益中药通过改善膜结构与功能而发挥抗白血病的作用,推测此类药物作用机制之一可能是对白血病细胞膜上的P-170表达起着防治、逆转作用。与中医认为的白血病乃“因虚致病”采用补益药治疗相吻合。

抗白血病细胞耐药性方药的组成

石效平等⁽⁸⁾在综述了近年来中医为主,或中药配合化疗治疗白血病的现状。治疗方法有清热解毒法,扶正补虚法、活血化瘀法等,白血病CR后,长期服用上述中药,有助于防治白血病复发,延长患者的生存期;这是治疗白血病的基础,从上述有效方药中筛选出具有钙通道拮抗作用,钙调蛋白拮抗剂样作用的药物,结合辨证施治,可望组成抗白血病细胞耐药性的临床研究的有效方剂;扶正补虚药因其无明显副作用,长期服用可提高机体免疫力,减轻化疗的毒副作用,能够提高机体对化疗的敏感性,有利于患者长期生存,从实验角度考虑,如上所述,其可降低白血病细胞膜的流动性,在上述方药中侧重应用补益药物,可望为中医药抗白血病细胞耐药性临床研究提供有效的方药。

利用现代医学科学仪器进行耐药基因监测

对白血病细胞MDR的检测,主要有两种方法,一种是测定细胞内药物浓度法;另一种是检测多药抗药性基因(mdr₁基因,多药抗药基因是一个基因族,包括mdr₁、mdr₂、mdr₃与抗药有关的是mdr₁基因)及其表达产物(P-170),后者常用,临床报告较多的采用单克隆抗体方法,多聚酶链反应(PCR)方法检测。对于上述筛选出的方药从实验研究角度利用许文林等⁽²⁾应用的方法,以证实确有抗白血病细胞耐药性,增加化疗药物的疗效;在临床研究方面,随机抽样分组,设立治疗组、对照组。治疗组长期服用上述方药,定期检测mdr₁基因及P-170的表达,以判断有无抗药性的产生,结合临床观察,从而确定其防治白血病细胞耐药性出现及逆转MDR的作用等。

展 望

化疗仍是治疗急性白血病的最主要手段,中药配合化疗可望进一步提高白血病的治疗水平,在这方面确实取得了一定的疗效;在抗白血病复发,防治耐药方面,现代医学应用的一些方法,不是毒副作用大,就是价格昂贵,从而限制了临床上的广泛应用。我们试图从中医药方面探讨出有确实疗效,价格低廉,药源广泛,长期服用无明显毒副作用的方药,进行抗MDR的研究,希望同仁们携起手来,在中医药治疗方面再谱新篇。

参 考 文 献

1. 杨仁池. 逆转白血病耐药的研究进展. 临床血液学杂志 1993; 6(1): 16.
2. 许文林, 敖忠芳, 陈玉心, 等. 汉防己甲素对柔红霉素和长春新碱增效作用的实验研究. 中华血液学杂志 1994; 15(5): 256.
3. 高贤钧. 中草药钙通道阻滞剂的研究与展望. 中西医结合杂志 1990; 10(7): 447.
4. 钱叶勇, 李炎唐, 敖建华, 等. 雷公藤多甙治疗同种肾移植患者的近期疗效观察. 中华器官移植杂志 1993; 14(3): 133.
5. 孙桂珍, 许惠利, 张新华, 等. 雷公藤多甙治疗五例纯红细胞再生障碍性贫血. 中华血液学杂志 1993; 14(8): 427.
6. 唐由君, 顾振东. 六神丸抗急性白血病复发. 中医杂志 1993; 34(2): 110.
7. 陈泽涛, 顾振东. 中药对淋巴细胞白血病小鼠细胞膜流动性的影响. 中西医结合杂志 1991; 11(1): 39.
8. 石效平, 张廷福. 中药配合化疗治疗白血病现状与展望. 中国中西医结合杂志 1994; 14(7): 446.

(收稿: 1995-02-06 修回: 1995-05-30)