

· 学术探讨 ·

试论中医药介导白血病的生物学治疗

李 达

联合化疗是目前治疗白血病最常用的手段,其作用是全身性的,既作用于白血病细胞,又作用于正常细胞,毒副作用较大,且无限制增加剂量与强烈程度,仍不能消灭微量残留白血病细胞(MRLC),仍有复发;生物反应调节剂(BRM)是1975年美国国立癌症研究所首先创造的,通过改善宿主的免疫反应,杀伤肿瘤(白血病)细胞,加速骨髓再生,补充血细胞等;应用BRM治疗白血病是近10年发展较快的一项新型抗白血病的治疗方法,特别是与联合化疗、骨髓移植(BMT)的综合治疗,对清除MRLC及造血细胞、免疫功能的重建,对提高急性白血病的疗效有一定作用;但由于BRM价格昂贵,有的副作用较大,限制了广泛的临床应用,故而试图寻找具有BRM样作用的中药用于临床。

1 现代医学关于白血病生物学治疗的研究现状在某些血液系统肿瘤中,如慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病等,其发病与其细胞内某些特定基因变化,如癌基因等有关,癌基因及其表达产物通过调控细胞的增殖和分化,使正常细胞突变成肿瘤细胞;同时,宿主通过自身系列免疫反应来对抗肿瘤的发生及其对宿主的作用;目前对肿瘤和宿主之间相互作用的各种生物反应步骤和生物物质的认识正逐步深入,从而推动了用生物学方法治疗肿瘤(白血病)的研究,而参与生物学治疗的物质称为BRM,包括(1)干扰素(IFN)、白介素-2(IL-2)、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAKC)等;(2)诱导分化剂;(3)造血集落刺激因子(CSF)等;第1类直接或间接杀伤白血病细胞,改善宿主的免疫反应等,协同联合化疗进一步杀伤肿瘤(白血病)细胞;第2类促进肿瘤(白血病)细胞分化为成熟细胞,与化疗的杀伤效应不同,在临床上已获得良效;第3类包括诸多CSF,尤其是粒系集落刺激因子(G-CSF),粒单系集落刺激因子(GM-CSF),红系集落刺激因子(E-CSF)等在临床上得以广泛应用,可加速骨髓再生,补充血细胞,保证联合化疗、BMT的顺利进行;在联合化疗及BMT治疗同时,配合应用BRM中的某些因子,对清除MRLC,对造血与免疫功能的重建,对急性白血病治愈率的提高等有一定作用^①,从临床发展趋势来看,现代白血病

的治疗是综合治疗,白血病的生物学治疗有着广阔的前景。

2 中医药介导白血病生物学治疗的可行性基础通过实验及临床研究证实,某些中药,尤其是补益类药物可诱发机体产生BRM或具有同样的作用,发挥抗白血病效果。黄海茵等^②分析了中药对自然杀伤细胞(NKC)、IL-2活性与LAKC活性的影响,发现人参、黄芪、冬虫夏草、枸杞子、党参、参三七、刺五加等补益中药的煎剂或其有效提取成分,均有良好的促进IL-2产生,提高NKC、LAKC活性的作用,尤其是补益类复方,可明显增强NKC、LAKC活性,发挥过继性抗肿瘤(白血病)作用。李家琦等^③对中药诱生IFN作用进行了探索,归纳为:(1) α -IFN诱生作用类:党参、灵芝、香菇、茯苓多糖、猪苓多糖等;(2) β -IFN诱生作用类:黄芪、人参、补阳方、养阴方等能提高免疫球蛋白,促进抗体产生,对B细胞可能有激发作用;(3) γ -IFN诱生作用类:能激活T淋巴细胞功能,提高淋巴细胞转化率的中草药有:人参、黄芪、灵芝、黄芩、黄连、生地、金银花、蒲公英、五味子、芍药、山药等。从上文中可以看出,补益类药物确有诱生BRM作用。

赵铁华等^④用³H释放方法检测了生脉散加黄芪对LAKC活性的影响,43例LAKC分别对8例不同型别患者的新鲜急性白血病细胞表现了明显的杀伤活性,以最适浓度(100 μ g/ml)生脉散加黄芪制剂协同IL-2诱生LAKC,其活性明显增强。该研究证实了补益中药介导白血病生物学治疗的可行性。

从上述对中医药的研究分析,对阐明中医学“扶正祛邪”、“清热解毒”等治疗白血病的机理有重要意义,尤其是补益类药物,可调节机体免疫功能,诱生IL-2、IFN,提高NKC、LAKC等抗白血病活性;此为中医药介导生物学治疗提供了广泛药源,易于长期服用,无明显毒副作用,价格低廉,为临床进行研究提供了可行性基础。

诱导分化剂也是BRM之一,对白血病细胞有不同程度的促分化作用,配合化疗,间断使用,有利于患者的长期生存;某些中药成分同样具有良好的诱导分化作用。

焦鹭等^⑤报告了葛根有效成分S₈₆₀₁₉对HL60细

河北省廊坊市血液病研究所(河北 102800)

胞的诱导分化及细胞周期移行的影响,发现 S_{86019} 可抑制 HL-60 细胞增殖,使细胞由早幼粒阶段发育为趋向成熟的细胞;随着药物浓度的增加,上述作用亦趋增强, S_{86019} 确是一个有效的 HL-60 细胞诱导分化剂。

徐建国等⁽⁶⁾通过对 302 种中药对 HL-60 细胞诱导分化及细胞毒实验的基础上,选择其中作用较强的巴豆进行深入研究,实验结果初步证实巴豆具有较显著地诱导白血病细胞向正常方向分化的作用;虽然巴豆毒性大,副作用多,但如果搞清其诱导机制将是很有益处的,该结果提示巴豆中某些成分可望成为治疗白血病的有效药物。

上述诸项实验结果,显示出某些中药确实有促白血病细胞分化的成分,结合临床研究观察,可望找出治疗白血病有效的诱导分化中药,进一步提高疗效。

黄世林等⁽⁷⁾在临床上应用复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 60 例,完全缓解 (CR) 率 98.3%,无明显骨髓抑制,无弥漫性血管内凝血 (DIC) 发生;经实验证实该药除具杀伤白血病细胞作用外,尚有使 HL-60 细胞分化及抑制其增殖作用;我们知道,APL 在早期予以联合化疗常常促使 DIC 发生、加重,导致早期死亡,而以全反式维甲酸 (ATRA) 为代表的诱导分化剂治疗 APL,不同于化疗的杀伤作用,使幼稚细胞分化为成熟细胞,达到 CR,治疗中无 DIC 加重或发生,依据上述复方青黛片治疗过程的特点推测,上药具有良好的分化作用。这为临床进一步开展中医药诱导分化治疗打下了一定的基础。

CSF 是调节血细胞生成和功能的一组糖蛋白,不同的 CSF 作用于不同系的血细胞及同一系血细胞的不同阶段;GM-CSF 与促红细胞生成素 (EPO) 可用于肿瘤 (白血病) 患者化疗后的粒细胞缺乏症及严重贫血,且 GM-CSF 通过刺激白血病细胞内 DNA 合成来促进其增殖,使更多的细胞从 G_0 期进入细胞增殖周期,从而增加对化疗药物的敏感性。

从临床到实验研究,均证实了许多中药能刺激骨髓造血,使血象恢复正常,如补肾、健脾、活血化瘀中药等;上述诸多中药用于再障 (骨髓造血功能减低甚或衰竭) 的治疗,获得良好效果,有类似 CSF 的作用;在急性白血病化疗后,骨髓抑制,可应用上述中药治疗,避免因粒细胞及血小板减少而并发感染、出血等,可望协助化疗药物,提高化疗效果。

3 中西医结合临床研究思路与方法 急性白血病联合化疗的 CR 率达 80%~90%,同种或自身

BMT 治疗后 5 年生存率达 40%~50%,但白血病复发仍是当前白血病治疗的主要障碍,其复发根源主要来自体内 MRLC,应用 BRM 治疗 MRLC 有很大潜能,受到广泛的重视。

现代医学对急性白血病的治疗趋于综合治疗,除 BMT 外,联合化疗是目前白血病治疗的最主要手段,在化疗的不同阶段适时应用 BRM,可协同化疗,提高疗效。由于 BRM 广泛应用有一定的局限性;我们试图寻找具有 BRM 样作用的中草药予以替代,达到中医药介导生物学治疗的目的。

石效平等⁽⁸⁾对中医药治疗白血病的现状进行了分析,认为白血病的治疗有三大治则:清热解毒法,扶正补虚法,活血化瘀法;上述中药尤其是扶正补虚类,可调节脏腑功能,提高机体的免疫功能,减轻化疗药物对机体的损害,且能提高机体对化疗的敏感性,增强与巩固治疗效果,长期服用,可防治白血病的复发,此是治疗白血病的基础。在临床应用联合化疗进行诱导缓解时,辨证地应用上述中药,侧重于具有诱生 IFN、IL-2,提高 NKC、LAKC 活性的补益类药物,协同化疗产生生物学抗白血病作用。在 CR 后,间断应用化疗是为了进一步杀伤残留白血病细胞,争取长期无病生存,配合化疗,长期间断地服用上述具有 BRM 样作用的中药进行治疗,发挥良好的抗 MRLC 作用。

强烈联合化疗是急性白血病治疗的趋势,增加了疗效,但随之而来的化疗后骨髓抑制,使部分患者产生严重的感染与出血并发症,CSF 的应用,确有益于骨髓造血功能的恢复,作为替代,运用具有 CSF 样作用的中草药辨证论治,可起到同样的作用,保证化疗的顺利进行。

急性白血病治疗中应用诱导分化剂的典型例子是全反式维甲酸治疗 APL,获得成功,但随着广泛应用,毒副作用逐渐表现出来,如维甲酸综合征、高颅压综合征等,使治疗失败;在其他类型白血病的治疗中,尚未发现相应的诱导分化剂;前文提及的某些中药具有诱导分化样作用,如葛根、巴豆等,应进一步从中分析出有效成分,加以提纯或人工合成,以进行广泛的临床应用;同时在丰富的中草药中寻找出对其他类型白血病具有诱导分化样作用的药物,也是目前迫切的任务。长期间断服用诱导分化剂,可防止白血病或肿瘤的复发,从中药中获得的诱导分化剂,因其药源丰富,毒副作用低,宜长期服用,深入研究,可望为中医药介导诱导分化治疗提供临床研究的有效药物。在服用上述具有 BRM 样作用的中药前后,进行

定期检测体内 IFN、IL-2、NKC、LAKC 等的含量,以便从临床角度,进一步证实上述中草药确有诱生或提高 BRM 作用的效力;定期检测 MRLC,从而证实其介导生物学治疗的可靠性及有效性。

参 考 文 献

1. 杨天楹, 张之南, 郝玉书. 临床血液学进展. 第 1 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1992: 93—101.
2. 黄海茵, 于尔辛. 中药对 NK、LAK 细胞及 IL-2 活性的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13(4): 253—255.
3. 赵铁华, 栗锦迁. 生脉散加黄芪对 LAK 细胞抗肿瘤活性的正向调节作用. 中国中西医结合杂志 1993; 13(8): 471—472.
4. 李家琦, 夏英. 中药诱导干扰素作用的探索. 上海中医药杂志 1994; (1): 34.
5. 焦鹭, 刘江岩, 韩锐. 葛根有效成分 S_{86019} 对 HL-60 细胞的分化诱导及细胞周期移行性作用的研究. 中华血液学杂志 1990; 11(2): 83—85.
6. 徐建国, 马俊英, 杨贵生, 等. 巴豆煎液对人早幼粒细胞白血病细胞的诱导分化研究. 中华血液学杂志 1990; 11(10): 538—539.
7. 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 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(1): 26—28.
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—448.

(收稿: 1995—06—23 修回: 1995—09—20)

冠心病血瘀型与血小板体积及分布宽度的关系

王玉明 韩纯学

近年来随着血小板自动计数技术的不断发展和进步, 平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)的测定越来越受到国内外学者的重视。我们对 100 例冠心病患者 MPV 和 PDW 对于血瘀型辨证的意义进行了观察, 现将结果报告如下。

资料与方法

1 资料 冠心病组共 100 例, 男 40 例, 女 60 例, 年龄 36~96 岁, 平均 59.6 ± 11.7 岁。均按世界卫生组织制定的“缺血性心脏病诊断的命名及标准”确诊。其中心绞痛 56 例, 陈旧性心肌梗塞 23 例, 急性心肌梗塞 21 例。全部为住院患者。无出血性疾病, 血小板正常。中医辨证分型: 血瘀型 49 例, 非血瘀型 51 例。辨证标准根据高等医药院校教材《中医内科学》及中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会 1987 年制定的“血瘀”证诊断标准[中西医结合杂志 1987; 7(3): 129]。对照组 46 例, 男 15 例, 女 31 例, 年龄 40~64 岁, 平均 51.6 ± 7.4 岁, 均为本院职工, 经体检无心、肝、肺、肾及内分泌系统疾病, 血小板正常的健康人。

2 测定方法 采用美国雅培公司 CD-1600 型全自动血细胞分析仪测定血小板计数, 血小板平均体积, 血小板分布宽度。试剂由该公司提供, 取指末梢血样 100 μ l, 加入盛有 EDTA- K_2 抗凝剂的试管中充分摇匀后上机测定。

结 果 冠心病血瘀型患者 MPV 和 PDW 值均较冠心病非血瘀型患者和正常对照组增高($P <$

0.01~0.001), 而非血瘀型患者与正常对照组比较 MPV 和 PDW 值无显著差异($P > 0.05$)。见附表。

附表 两组 MPV、PDW 结果比较 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	MPV (fl)	PDW (GSD)
冠心病 血瘀型	49	11.25 ± 1.95	18.03 ± 0.08
非血瘀型	51	$10.10 \pm 1.80^*$	$17.49 \pm 1.08^*$
对 照	46	$10.08 \pm 1.40^*$	$17.26 \pm 1.00^{**}$

注: 与冠心病血瘀型比较, $*P < 0.01$, $**P < 0.001$

100 例冠心病患者 MPV(10.62 ± 1.79 fl)和 PDW(17.75 ± 2.08 GSD)与对照组 MPV(10.08 ± 1.40 fl)和 PDW(17.26 ± 1.00 GSD)比较则无显著差异($P > 0.05$)。

讨 论 血小板体积与血小板数一样在决定血小板功能中具有重要意义。血小板分布宽度是表示血小板体积变异系数, 也可反映血小板功能。正常情况下体积较大的血小板为年轻的血小板, 含有较多的蛋白酶和血小板颗粒, 代谢旺盛, 活性强, 聚集性也强。当循环中体积较大的血小板数量增多时 MPV 值增高, 由于血小板体积大小差别增大 PDW 也升高。因此通过这两项指标可以了解血小板的聚集能力。本观察证明冠心病血瘀型患者血小板聚集力增强, 此结果与徐西等的结果一致[中国中西医结合杂志 1993; 13(12): 718]。从而为血瘀型的辨证提供了一个实验指标, 使活血化瘀有了客观依据, 是否还可作为观察活血化瘀疗效的指标有待进一步观察。

(收稿: 1995—09—04 修回: 1995—10—12)