

· 专题笔谈 ·

含砷中药治疗白血病研究

谈谈癌灵 1 号注射液

对白血病的治疗

哈尔滨医科大学附属第一医院(哈尔滨 150001)

张亭栋

癌灵 1 号注射液的主要成分是砒霜,砒霜是一味古老的中药,《本草纲目》早有记载“砒乃大热大毒之药,而砒霜之毒尤烈”,砒石经过升华成为砒霜,而砒霜的主要化学成分为三氧化二砷或亚砷酸。因有剧烈的毒性,历代医家对此药的应用慎之又慎。其治疗疾病的机理常用“以毒攻毒”来解释。至于用静脉注射的方式治疗急性早幼粒细胞白血病,不能不说这是我们的创举。

这个结论是通过 20 多年的实验研究和 2000 余例临床病例的观察总结出来的。工作开始于 1971 年,在采风访贤中发现,民间用于治疗淋巴结核与癌症的有效验方中多含有砒石、砒霜、轻粉、蟾酥等药物,于是用这几种有毒药味,对白血病这种“热毒炽盛”的疾病展开了“以毒攻毒”的系统的继承、发掘、整理研究。为弄清验方各组成成分的疗效,将原方分成两组作了体外抑瘤实验,第一组由砒霜、轻粉组成,命名为癌灵 1 号注射液;第二组由砒霜、蟾酥组成,命名为癌灵 2 号注射液;发现 1 号与 2 号都有疗效,但 1 号连续用药常出现蛋白尿,说明对肾脏有损害,因为轻粉是汞剂,所以去了轻粉;而 2 号注射后会血压立即升高,临床表现剧烈头痛,显然这是蟾酥的作用,故而去掉蟾酥。实际上只保留了砒霜,尽管如此,从实验和临床观察疗效并无降低,依此就确定了砒霜的治疗地位。开始广泛应用于各型白血病,经过统计学分析发现对 M_3 型效果最佳,完全缓解率达 91%,在长期随访的 35 例患者中有 19 例(54.2%)长期存活,其中 13 例已达到临床治愈,最长者已无病存活 24 年;此外对慢粒总缓解率为 72%,对淋巴瘤总缓解率为 70%。使用方法是 10mg 癌灵 1 号注射液加入 500ml 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,4~6 周为 1 个疗程,休息 1 周进行第 2 个疗程,一般 1~2 个疗程就会达到完全缓解,达到完全缓解的时间为 28~84 天,平均 56 天。该药可通过血脑屏障,所以在治疗过程中很少合并脑膜白血病。在治

疗过程中 57.6% 的患者外周血白细胞数增高($>10 \times 10^9/L$),白细胞高峰平均值为 $(41.4 \pm 40) \times 10^9/L$,高峰一般出现在治疗后 17.0 ± 9.8 天;高峰时早幼粒细胞比例下降的有 53%,保持不变的 27%,继续上升的 18%。随着治疗进展早幼粒细胞比例逐渐下降,中、晚幼粒细胞逐渐上升,整个治疗过程中未见骨髓明显抑制。毒性反应不大,皮肤瘙痒、丘疹、色素沉着者占 27.3%,恶心、胃胀等消化道反应占 24%,AST、ALT 上升者占 24%。上述副作用均为可逆性,停药或对症处理后皆可恢复正常。

另外,该药对巨核细胞有促进增殖作用,可使血小板很快上升。依此道理曾观察一批血小板减少性紫癜,也收到了良好的效果。

关于该药对 M_3 型白血病的疗效机理,不同于化疗直接杀死白血病细胞,而是诱导白血病细胞分化和促使凋亡,可谓分化凋亡疗法。正因为有选择性地作用于白血病细胞,所以不会有严重的副作用,对人体正常细胞无大妨碍。详细机理请陈竺院士多谈一些。

癌灵 1 号注射液的发现已引起了国际上的注意,为肿瘤治疗又提示了一种新的疗法——细胞分化、凋亡疗法。为满足社会需要,现已在中国和美国申报专利,并正在申报新药,药名为亚砷酸注射液。白血病细胞分化、凋亡疗法是从中医中药开始的,这是中医学的光荣。只要积极引进现代科学技术加以继承和创新,不仅可以促进中医药理论和实践的发展,更主要的是带来更多的科学发现和医学创造,为人类医学的发展做出更大的贡献。

氧化砷注射液治疗早幼粒细胞性白血病的机制研究及展望

上海第二医科大学附属瑞金医院,

上海血液学研究所(上海 200025)

陈国强 陈赛娟 王振义 陈竺

自 70 年代初期,哈尔滨医科大学(以下简称哈医大)在临床实践中发现三氧化二砷(简称氧化砷)治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL)有效。近两年来,我们与哈医大合作,应用氧化砷注射液治疗对全反式维甲酸(ATRA)和常规化疗药物耐药的 APL 复发病人,

并就其药代动力学进行了初步研究。结果证实了氧化砷治疗 APL 的有效性和安全性。在此基础上,对其药理机制进行了初步探讨。

1 氧化砷诱导 APL 细胞凋亡和部分分化

临床实践显示在氧化砷治疗中,大约 1/3 的病人出现高白细胞血症,并且骨髓内出现大量中幼粒样细胞和缺乏胞质的“退化”细胞。基于这些观察,我们以 APL 细胞株 - NB₄ 细胞为体外模型,发现氧化砷对 APL 具有剂量依赖性双重效应:0.5~2 μmol/L 氧化砷诱导细胞凋亡和低浓度(0.1~0.5 μmol/L)氧化砷长时间(10~14 天)作用诱导细胞部分分化。这一发现也在体外培养的原代 APL 细胞以及通过荧光原位杂交和 TdT 标记反应在体内受药物作用后的 APL 细胞得到证实。此外,APL 细胞对 As₂O₃ 的反应性与其对 ATRA 的敏感性无关,但在相同浓度范围内,氧化砷对 HL60 和 U937 细胞无明显影响,提示其效应具一定选择性。

2 氧化砷的细胞效应可能不仅仅限于 APL,并且机制复杂

最近,我们对氧化砷的作用谱进行了一些探讨。结果显示氧化砷也能在一定程度上诱导慢性粒细胞性白血病细胞株 K562、某些恶性淋巴细胞和多发性骨髓瘤细胞株及其原代细胞凋亡。另一方面,在不同细胞,氧化砷诱导凋亡的机制也可能不完全一致。我们的研究显示,1.0 μmol/L As₂O₃ 诱导 NB₄ 细胞凋亡时,重要的凋亡效应分子 CPP32(Caspase3)被激活,并降解多聚 ADP 核糖多聚酶(PARP),同时存在 Bcl-2 表达下调;As₂O₃ 诱导某些恶性淋巴细胞性白血病(包括淋巴瘤)细胞株凋亡时,Bcl-2 表达无明显改变,其中一些存在 CPP32 的活化和 PARP 的降解,而另一些则未见该现象。新近,有报道显示有机砷 melarsoprol 可诱导 NB₄ 细胞和慢性淋巴细胞性白血病细胞凋亡,并且 Bcl-2 水平呈剂量依赖性下调。

3 PML-RAR α 蛋白可能是氧化砷效应的靶子之一

APL 细胞以存在特异的染色体易位 t(15;17)和表达 PML-RAR α 融合蛋白为特征。新近的转基因小鼠证实该蛋白是 APL 发病的主要分子基础。已知 PML 蛋白与其他几种蛋白(如 Sp100、NDP52 和 PIC-1 等)共同定位于被称之为“PML”核体或 PODs 结构中。在 APL 细胞,由于 PML-RAR α 与 PML 形成异二聚体,POD 结构被解体。我们发现在氧化砷作用 2h 后,PML 蛋白和 Sp100、NDP52 重新定位于 APL 细胞的 POD 结构中。随后,PML-RAR α 蛋白被快速降解,导

致 POD 结构消失。在转染表达 PML-RAR α 的非 APL 细胞,氧化砷也具类似效应。最近,Muller 等认为氧化砷对 PML-RAR α 蛋白在亚细胞定位的调变可能与泛素样蛋白 SUMO-1 与 PML 的交联有关。

4 巯基基团可能是氧化砷的感受器(sensor)

近年来,日益增多的证据表明,线粒体内膜的通透性转运孔开放、跨膜电位($\Delta\Psi_m$)下降是细胞凋亡发生的关键和不同逆性环节。最近,我们发现氧化砷能降低线粒体 $\Delta\Psi_m$ 。究其机制,推测可能与氧化砷对巯基的氧化作用有关,因为巯基保护剂 DTT 能有效抑制氧化砷对 APL 细胞凋亡的诱导效应,同时也能抑制氧化砷诱导的 PML-RAR α 蛋白的降解,而 GSH 合成抑制剂 BSO 则显著加强这些效应。

总之,在我国成功地开展的氧化砷治疗 APL 的临床和基础研究工作,已经引起国际肿瘤学界的浓厚兴趣。相关研究工作被称是“继 ATRA 使每个人感到震惊之后,又一个令人感到惊奇的发现”。目前,已有多个国际著名实验室竞相投入类似研究,并在广泛证实上述工作的基础上已取得一些重要进展。我们期望集中优势力量,加强国际国内合作,继续推动有关研究工作的开展。

青黄散治疗白血病的研究

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

周霁祥

白血病的病因,不外有害的物理、化学、生物学的因素,这些因素中医统称为邪毒。邪毒入血伤髓,产生血瘀,瘀血不去,新血不生,因而出现贫血、发热、骨痛、肝脾淋巴结肿大、骨髓有核细胞及幼稚细胞增多、舌质紫暗、皮肤瘀斑等症状和体征。病因治疗应当解毒化瘀。笔者从《景岳全书》、《世医得效方》、《奇效良方》等古人医籍的解毒章节中,找到用青黛、雄黄组成的青黄散有解毒化瘀功效,自 60 年代开始我科即用青黄散治疗白血病。青黛味咸性寒,入肝经,可消肿散瘀、凉血解毒。成分含靛蓝、靛玉红、蛋白质、鞣酸及无机盐等。雄黄味辛温,可解百毒,消积聚,化腹中瘀血;成分主要含二硫化二砷(As₂S₂),并夹杂少量三氧化二砷(As₂O₃)及其他重金属盐,以 As₂S₂ 计含砷量不少于 90%。因之青黄散有解毒、化瘀、消积聚的作用,适用于治疗白血病。我科先用青黄散治疗慢性粒细胞白血病(慢粒),青黛与雄黄比例有 9:1、8:2、7:3 三种(雄黄比例越大作用越强)制成胶囊或片剂,每胶囊或每片 0.3~0.5g,治疗剂量每日 6~12g,分 3 次饭后服,维持剂量每日 3~6g。70 年代总结治疗慢粒 25 例,完全缓