

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)

周霭祥

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

解 18 例 (72%), 部分缓解 7 例 (28%), 总缓解率 100%, 此后又总结 86 例, 总缓解率 88.4%。服药后白细胞数开始下降平均需 5.3 天, 降至正常平均 39.4 天, 随着白细胞数下降, 血中幼稚细胞也随之减少以至消失; 原有贫血、血小板增多或减少者, 也逐渐接近或恢复正常; 脾脏开始缩小平均需 10.1 天, 缩至最小平均 79.9 天。主要副作用为胃脘不适, 大便溏, 次数增多, 少数患者有便血, 停药后即消失, 此外尚有皮肤色素沉着, 手脚掌角化过度等。从小剂量开始及饭后服用, 可减轻胃肠道的反应。定期使用二巯基丁二酸钠或二巯基丙磺酸钠可防治砷中毒。治疗初期有的患者白细胞继续上升, 坚持治疗白细胞可迅速下降; 由于青黄散对骨髓抑制弱, 缓解后常需用维持量。久服者需注意尿常规、肝肾功能、心电图等, 出现不正常者及时停药并解砷毒。

实验研究表明: 青黄散对 L615、S180 细胞的 DNA、RNA 合成有不同程度的抑制作用, 其抑制特点是: (1) 抑制作用快, 药物与细胞作用 30min 即达高峰。(2) 药物与细胞作用存在量效关系。(3) 对 DNA、RNA 抑制均明显。提示青黄散治疗慢粒作用机制之一是抑制 DNA、RNA 合成 [中西医结合杂志 1981; 1(1): 16—18]。80 年代我们又用电镜对慢粒病人治疗过程中的骨髓细胞作了动态超微结构观察, 发现白血病细胞发生核溶解、固缩、破碎及混合性变性坏死。由于在治疗过程中无一例发生骨髓抑制, 又作了青黄散对正常造血细胞影响的实验研究, 以正常小鼠骨髓 CFU-S、CFU-D、CFU-E、有核细胞计数及 ^3H -TdR 掺入率作为观察指标, 结果发现青黄散对正常造血细胞无明显不良影响, 而马利兰则有明显的抑制作用, 与临床观察一致。提示青黄散对白血病细胞可能有选择性抑制作用 [中华血液学杂志 1984; 5(1): 16—18]。

80 年代我们进一步观察青黄散对急性白血病的疗效, 最早小结治疗 6 例急非淋白血病中, 剂量与治疗慢粒同, 只 1 例用过 VEAP 方案 1 个疗程, 余 5 例未用化疗, 结果其中 2 例急性早幼粒细胞白血病及 1 例急性单核细胞白血病获完全缓解 [上海中医药杂志 1986; (2): 15—16]。1996 年随访, 2 例急性早幼粒细胞白血病患者均获痊愈, 恢复正常工作; 对其中 1 例复查了血象、骨髓象、心电图、肝肾功能均正常, 仅有皮肤色素沉着和手掌皮肤角化过度仍未全消。这为青黄散治疗急性早幼粒细胞白血病提供了可喜的苗头, 以后在我们的工作及其他作者文章中也继续证实了青黄散的疗效。

传统抗癌中成药配合中药复方 治疗白血病的研究

山东中医药大学附属医院 (济南 250011)

唐由君

六神丸、犀黄丸、紫金锭为传统的抗恶性肿瘤的有效中成药, 近几年来, 我们应用于白血病的治疗, 取得了较好疗效, 简述如下。

1 紫金锭配用清热解毒散结方使急性白血病获完全缓解: 紫金锭由山慈姑、红芽大戟、雄黄、朱砂、千金子霜、五倍子、麝香组成; 具清热解毒、活血消肿、辟秽化浊之效。清热解毒散结方由黄连、黄芩、蒲公英、白花蛇舌草、紫草、夏枯草、连翘、赤芍、知母、石膏、甘草等组成。紫金锭每次 1.5~3.0g, 每天 2~3 次口服; 外涂: 用醋调开后外涂, 每天 2~3 次, 外敷湿纱布保持湿润。用上法治疗急性白血病 11 例, 其中急粒 3 例, 急性早幼粒细胞白血病 1 例, 急性单核细胞白血病 2 例, 急性淋巴细胞白血病 5 例, 7 例获完全缓解。

2 六神丸配用益气养阴解毒方或健脾补肾方可避免或延迟白血病复发, 六神丸由珍珠粉、牛黄、麝香、腰黄、蟾酥、冰片组成, 具清热解毒、化痰止痛之功。益气养阴解毒方由黄芪、西洋参、升麻、连翘、白术、白花蛇舌草、紫草、鳖甲、生地、甘草等组成; 健脾补肾方由黄芪、当归、枸杞、砂仁、白术、五味子、黄精、白花蛇舌草、小蓟、甘草等组成; 六神丸成人每天 30~180 粒, 分 2~3 次口服, 小儿酌减; 15~20 天为 1 个疗程, 间歇 10 天, 周而复始。自 1989 年治疗急性白血病 315 例, 1 年生存率达 80% 以上, 2 年生存率 60%~75%, 3 年生存率 27.3%~66.0%。经过 8 年临床观察有如下体会: 六神丸诱导缓解所需剂量较大 (成人每天 60~180 粒), 而维持缓解所需剂量相对较小 (成人每天 30~90 粒), 每疗程以 21 天为宜, 时间过长易出现毒副作用 (肝、肾功能损伤约占 2.5%), 时间过短不足以维持患者持续缓解。本组 1 例连续用六神丸 8 年余, 共用 116 800 粒, 无明显毒副作用。

3 犀黄丸配用益气养阴解毒方使慢性淋巴细胞白血病患者病情长期稳定: 犀黄丸由麝香、牛黄、乳香、没药组成, 具清热解毒、化痰散结、活血化瘀之效。我们以犀黄丸为主治疗 1 例慢性淋巴细胞白血病患者, 犀黄丸每天 4.5g, 分 2~3 次口服, 配用益气养阴解毒方, 连用两个月, 淋巴结明显缩小, 肝脾肿大减轻, 贫血改善。外周血白细胞稳定在 $(23.4 \sim 28.9) \times 10^9/\text{L}$, 出院后连续用犀黄丸 31 个月, 病情持续稳定。

4 实验研究表明: 六神丸、犀黄丸、紫金锭具有明