

雄黄砒霜及其复方 治疗白血病的 现代研究

黄世林 向 阳 编著



人民卫生出版社

雄 砒 及其复方治疗
黄 霜

白血病的现代研究

黄世林 向 阳 编 著

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

雄黄砒霜及其复方治疗白血病的现代研究/黄世林等编著. —北京:人民卫生出版社, 2004.7

ISBN 7-117-06278-9

I. 雄… II. 黄… III. ①雄黄-研究②三氧化二砷-研究③白血病-中药疗法 IV. ①R282.76②R273.37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 055143 号

雄黄砒霜及其复方治疗白血病的 现代研究

编 著: 黄世林 向 阳

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph@pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 8.875

字 数: 214 千字

版 次: 2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06278-9/R·6279

定 价: 45.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



序

21 世纪生物医药备受人类青睐，中医药学“治未病”、“辨证论治”的理念和实践经验越来越受到重视，更加突出自身学科的优势和特色。中医重视临床医学，疗效体现学科的生命力，无论是理论升华还是新药开发均来自临床研究的总结。白血病属现代难治病，黄世林教授牵头的专家群体为寻求有效的治疗方法，攻克难关，在认真继承前贤丰富的诊疗方法的基础上，展开前瞻性的临床疗效观察并引进现代科学手段进行实验研究，探讨疗效机制，而后是推广已取得的科研成果，深化临床与实验研究，为中医药学学科建设和产业进步做了有益的工作。

中药是中医药学宝库中的重要组成部分，中医治病运用方剂，可以说方剂的疗效体现出中药的药效。中药以其药源自然、疗效确切、毒副作用相对较小为世人注目。人们关心生存质量的提高，渴求绿色医药，在中医药学日趋走向世界，融入“回归自然”的大潮流的时候，为了适应潮流，加强国际间协作，促进我国中医药学的发展，国家已制定政策，力争在 2010 年前，将我国的中医药学全面推向世界。

雄黄药出自我国第一部中药专著《神农本草经》；砒石药出自《开宝本草》，其升华精制后为“砒霜”，砒霜见《日华子本草》。雄黄与砒霜均为剧毒药品，长期以来人们多因畏惧其

毒性，故临床用量、应用范围受到了限制。20 世纪 70 年代，我国应用含砷中药治疗肿瘤有了一定的发展，韩云太根据民间验方研制而成的癌灵 1 号（砒石和轻粉）用于白血病与肿瘤的治疗。1984 年张亭栋等首先报道运用癌灵 1 号治疗急性粒细胞白血病 81 例，取得较为显著的疗效。继之，孙鸿德教授用癌灵 1 号结合中医辨证治疗急性早幼粒细胞白血病 32 例，总缓解率为 78.1%。1980 年黄世林教授以雄黄为君药研制出雄黄复方制剂治疗急性白血病，特别是在治疗急性早幼粒细胞白血病中，临床疗效获得了较高的缓解率，CR 率高达 95% 以上，使我国中医药学在白血病治疗上获得重大突破。1996 年，我国著名血液病学家王振义院士与陈竺院士应用三氧化二砷（ As_2O_3 ）进行了人白血病细胞株（NB₄ 细胞）治疗作用机制的研究，而后黄世林教授和他的同事应用雄黄（ As_2S_2 ）与雄黄复方进行的人白血病细胞株（NB₄ 及 HL-60 细胞）抗白血病作用机制的研究等，使含砷中药砒霜的三氧化二砷（ As_2O_3 ）和雄黄的二硫化二砷（ As_2S_2 ）的研究在国内与国际上产生了重要的影响。

黄世林教授是我国著名的中医血液病专家，长期从事中医药诊治血液病的临床研究，并配合临床开展了较为深入的相关的基础实验研究，成果斐然。尤其是他研制的以雄黄为主药的复方黄黛片，在治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究方面获得了巨大的成功，其疗效优于当代国内外通用的治疗方案。黄世林教授与其学生合著的《雄黄砒霜及其复方治疗白血病的现代研究》一书，收集了自己和当今国内对雄黄、砒霜的最新研究成果，对雄黄与砒霜的理化性质、临床应用及作用机制等均有详细的阐述，系国内外第一部有关中药药剂治疗白血病的专著，具有很高的学术与应用价值。相信该书的出版必将受到中医、中西医结合及西医血液病工作者欢迎。

黄世林教授和我于 20 世纪 50 年代就读于北京中医学院医



序

疗系，黄学长历数十载专攻血液病，治学严谨，勇于创新，求实求真，为人师表，现任军队中医学会会长，为中医药事业发展和学科建设尽心尽力，奉献良多，值得我们学习。是书付梓，邀我作序，谨致数语，乐观厥成。

王永炎

2004年2月

前言

1996年,《中国科技报》曾在头版载文——“中国血液工作者获得重大突破”,文中所述的重大突破主要是指含砷中药治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)获得重大突破。含砷中药主要有雄黄、雌黄和砒霜三种。从化学成分看,雄黄含二硫化二砷(As_2S_2)和四硫化四砷(As_4S_4),并夹杂少量砒霜(As_2O_3)。雌黄含三硫化二砷(As_2S_3),砒霜含三氧化二砷(As_2O_3)。近年来,我国学者在应用含砷中药治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL)的临床与基础实验研究方面取得了举世瞩目的进展。

长期以来,雄黄、砒霜都被列为剧毒中药,现代实验化学分析结果也证实雄黄与砒霜原药也确有剧毒。但用法、用量适宜则可使其低毒、小毒甚或基本无毒。如雄黄含有三种含砷化合物,其毒性反应是由其杂质中所含的 As_2O_3 引起的。 As_2O_3 溶于水,雄黄经过水飞方法等处理精制后,即可变为有小毒或基本无毒,因此,中医药学要求雄黄必须经水飞炮制后方可用于临床。

任何药物都有其两面性,中草药也不例外。有毒中草药有其毒性的一面,又有其治疗作用的一面。处理与用药不当可发生毒性反应,损伤人体,甚者致死;但若正确使用,既可治疗常见疾病,又可治疗许多疑难重症。中国人民解放军中医血液

病研究所依据中医学对白血病邪实本虚，骨髓瘀滞的病理基础，以驱邪复正（扶正），解毒清热，益气活血为治疗法则，选用雄黄为主药组方“复方黄黛片”，用于治疗急性早幼粒细胞白血病，完全缓解率（CR）达95%以上。近20年的临床与基础研究表明：经炮制和加工纯化后的雄黄毒性甚小，坚持配合治疗可使85%以上的APL患者长期生存，乃至根治。砒霜（三氧化二砷 As_2O_3 ）也是一个实例，极毒，数十毫克即可致死，但只要剂量控制适宜，临床就会发挥很好的治疗作用。20世纪70年代，我国科学工作者已将其制成注射剂，临床用于治疗各种恶性肿瘤，近代研究治疗APL，CR率达54%~72%，并且对复发病例亦有很好的疗效。再如中草药雷公藤，过去人们因畏惧该药的毒性，将其视之为禁药。然而经过诸多医家发掘研究和大量的临床观察和基础实验研究，结果证实雷公藤有显著的抗炎和免疫抑制作用，并用其治疗类风湿性关节炎、肾炎及系统性红斑狼疮均获得显著的疗效。

中药砷剂的临床应用历史悠久，早在15世纪我国就开创了世界上应用砷剂治疗梅毒的历史。由于砷是一种重金属，长期以来被认为是致癌剂，近年来通过砷剂治疗白血病的分子水平研究发现，雄黄对急性早幼粒细胞白血病 NB_1 细胞及非急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞有诱导凋亡作用。另外，砷剂还作用于慢性粒细胞白血病 K_{562} 细胞，某些恶性淋巴细胞、多发性骨髓瘤细胞 KM_3 、胃癌细胞等均显示有细胞凋亡现象。由于细胞凋亡与很多疾病有关，其意义不仅仅在于癌性疾病，而位于人体染色体 18q^{21} 的 bcl-2 基因在细胞凋亡中是关键一环， bcl-2 基因为细胞凋亡的抑制基因，其表达下调可促进细胞凋亡，由此引发对雄黄、砒霜治疗多种疾病机制的探讨。随着对雄黄、砒霜作用机制研究的不断深入，其临床应用价值也越来越受到重视。本书系在我们长期的临床与实验研究的基础

雄黄霜及其复方治疗白血病 的现代研究

上，参阅国内外诸多学者的研究资料编写而成，期待能供医药学同仁参考，为促进中医学的发展添砖加瓦。

作者

2004 年 5 月于大连

目 录

第一章 雄黄	1
第一节 雄黄的理化特性	1
一、稳定性	1
二、化学成分	2
三、粉晶鉴定	2
四、炮制与纯化	2
五、相似品鉴别	3
六、内服剂量	3
七、毒副作用	4
八、砷中毒的治疗措施	5
第二节 含雄黄传统方剂治疗白血病的研究	5
一、牛黄解毒片	5
二、六神丸	7
第三节 雄黄治疗白血病的近代方剂	15
一、复方黄黛片	15
二、青黄散	32
三、抗白丹	34
四、复方白血宁1号	34
第四节 雄黄的临床研究	36
一、雄黄治疗慢性粒细胞白血病	36



雄黄砒霜及其复方治疗白血病的现代研究

二、雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病	37
三、雄黄治疗骨髓增生异常综合征	38
第五节 雄黄有效成分提取物治疗 APL 的临床研究	39
第六节 雄黄及其有效成分的实验研究	41
一、雄黄及复方黛黄片抗白血病作用的实验研究	41
二、其他实验研究	152
三、六神丸的抗白血病作用的实验研究	174
四、青黄散抗白血病的实验研究	185
第二章 砒霜	189
第一节 砒霜的理化性质	189
第二节 砒霜复方的临床研究	191
第三节 砒霜有效成分三氧化二砷的临床研究	194
一、三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病	194
二、三氧化二砷治疗慢性淋巴细胞白血病	197
三、三氧化二砷治疗骨髓增生异常综合征	197
四、三氧化二砷的致命毒性反应	198
第四节 砒霜复方的实验研究	200
一、癌灵 1 号的毒性及致突变性研究	200
二、癌灵 1 号体外抗人巨核细胞白血病细胞株 作用的研究	203
第五节 砒霜有效成分三氧化二砷的实验研究	206
一、三氧化二砷对 HL-60 白血病细胞株的影响	206
二、三氧化二砷对 NB ₁ 细胞白血病细胞株的影响	210
三、三氧化二砷对 K ₅₆₂ 细胞白血病细胞株的影响	216
四、三氧化二砷对 MBC-1 人 B 细胞性淋巴瘤细胞株 的影响	221
五、三氧化二砷逆转白血病细胞多药耐药的研究	223
六、三氧化二砷诱导血液肿瘤细胞凋亡机制研究	228

七、三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的药动学	234
含雄黄中成药方剂选录	239
参考文献	262
后记	270

第一章

雄黄

第一节 雄黄的理化特性

雄黄 (realgar)，始载于《神农本草经》。别名：黄金石、石黄、天阳石、黄石、鸡冠石、臭雄黄、腰黄、雄精等。雄黄为硫化物类矿物雄黄的矿石，多产于金属矿脉中，常与雌黄 (orpiment) 共生。我国主产于湖南、湖北、云南、贵州、甘肃及四川等。采挖后除去杂质、泥土，研成细粉，内服必须水飞后用。功效有解毒、杀虫、燥湿、去痰和截疟等。

一、稳定性

药材雄黄呈极细腻的粉末状，橘红色，微有特异的臭气，不溶于水，在酸碱中较稳定，但遇热易分解为 As_2O_3 ，故不能水煎加热入汤剂，严禁火煅。内服砷剂经消化道吸收后，转化成三价形式的亚砷酸盐或氧化砷，此种砷化物非常活泼，与血中含巯基的蛋白质或氨基酸结合，形成巯基化合物。

水飞精制的雄黄在常温下暴露在强光下也可能氧化生成微量 As_2O_3 ，临床应用时将增加毒性反应。因此，水飞精制的雄黄也应密闭与避光保存。存放一年以上者最好再检测 As_2O_3 的含量，如大于 0.17% 以上时，仍应再次水飞后应用。

二、化 学 成 分

雄黄的主要成分为二硫化二砷 (As_2S_2)、四硫化四砷 (As_4S_4)，并夹杂少量砒霜 (As_2O_3) 及其他重金属盐。《中国药典》2000 年版一部规定，雄黄所含主要化学成分为二硫化二砷 (As_2S_2)，含量不得少于 90%。

田金改等对雄黄粉末进行 X 射线衍射图谱分析：

1. 湖南雄黄主要成分为 β 雄黄 (As_4S_4) 与 α 雄黄 (AsS)，其中雄黄晶 β 与 α 雄黄含量比约为 3 : 1，雄黄为 2 : 1。雄黄晶与雄黄均含有花岗岩成分，约占 1/10，并含有微量砒霜，但均未见 As_2S_2 成分。

2. 贵州思南雄黄的主要成分为 As_2S_2 ，未见 β 雄黄 (As_4S_4)、 α 雄黄 (AsS) 或砒霜。在自然界暴露后也可含有微量砒霜 (As_2O_3)。

三、粉 晶 鉴 定

二轴晶 (一)。Np = 2.538，Nm = 2.684，Ng = 2.704， $2V=46^\circ42'$ (Na)。呈多色性，Np—几乎无色至橙黄色，Nm = Ng—淡金黄色至朱红色，反射色灰白。反射率 (%)：20.5 (绿光)，26 (橙光)，26.5 (红色)。Rp = 18.9，Rm = 208，Rg = 21.1 (Na)。呈各向异性，但因内反射性很强，只能在部分拉入正交镜时看清，内反射红黄色。X 射线衍射曲线表明，药用雄黄组成近于纯净。主要衍射线为：5.40 (10)，3.19 (9)。热分析曲线表明：雄黄在 200 ~ 250℃ 范围内稳定，300℃ 分解，310℃ 熔化。

四、炮制与纯化

雄黄的主要成分为 As_2S_2 或 As_4S_4 ，大量的临床应用与动物毒性实验表明，经炮制纯化的雄黄毒性较小或基本无毒。三

氧化二砷 (As_2O_3) 是雄黄的毒性来源, 具水溶性, 故中药炮制时常采用水飞法降低毒性。近代精制雄黄在水飞的基础上再加酸水洗, 可使 As_2O_3 的含量减少到最小程度, 含量检测应小于 0.17%。

五、相似品鉴别

雄黄粉末呈橙黄色, 有细小结晶体, 手捻时有颗粒感。置坩埚内加热熔化呈紫红色液体, 产生白色或黄白色火焰, 并伴有白色浓烟, 有很强的蒜味。冷却后呈固体状。雄黄、雌黄与铅丹的鉴别见表 1-1-1。

表 1-1-1 雄黄、雌黄与铅丹鉴别表

品名	色泽	气味	手捻感	化学成分	物理特性
雄黄	橙红色	味辛, 溶解后为蒜臭味	细小晶体, 手捻有颗粒状感	As_2S_2	加热熔化呈紫色液体, 产生白色或黄白色火焰, 以橙黄色和黄色烟雾为主
雌黄	柠檬黄色, 黄色鲜明	味辛, 溶解后为蒜臭味	如树脂样光滑	As_2S_3	加热熔化呈黄黑色液体, 产生青色或黄白色烟雾不如雄黄烟雾浓与持久
铅丹	橙红色或橙黄色	味辛, 无臭	无结晶体, 手捻有细腻感	Pb_3O_4	加热不熔, 无烟, 无臭

六、内服剂量

关于雄黄内服剂量的文献记载较多, 同一文献由于出版年限不同, 内服剂量记载也有显著差异。如《中国药典》1963

雄黄霜及其复方治疗白血病的现代研究

年版内服（入丸散服）剂量为 1~4 分/日（0.3125~1.25g/日），1977 年版为 0.3~1.0g/日，1985、1990 年版为 0.15~0.3g/日，1995 年版则为 0.3g/日；《中医学讲义》1963 年版雄黄内服剂量每次为 0.5~1 分，日服 1~2 次；《中药大辞典》1977、1986 年版日服剂量均为 1~4 分；《现代临床中医学》1998 年版雄黄日服剂量为 0.2~0.4g，用于治疗慢性支气管炎、支气管哮喘日服剂量为 1.5g，但治疗蛇咬伤日服剂量可高达 12.5~25g；《现代实用中医学》每次内服剂量为 0.002~0.004g。

临床报道：中国中医研究院西苑医院周蔼祥教授用青黄散治疗急性非淋巴细胞白血病 6 例，雄黄与青黛比例为 7:3，雄黄的日服剂量为 2.4~5.4g；蚌埠医学院附属医院内科血液组采用单味雄黄治疗慢性粒细胞白血病，雄黄的用量为 9.3~18.6g/d；1998 年，该院高学熙用市售单一雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病日服剂量为 6.0g。

中国人民解放军中医血液病研究所应用雄黄复方治疗急、慢性粒细胞白血病，因病人体重不同，内服雄黄的有效剂量在 0.6~1.8g/d 之间，内服中位剂量为 0.8~1.2g/d。

七、毒副作用

1. 致突变作用 孙恩亭等的研究表明，雄黄具有潜在致突变性。孙氏等用雄性小鼠灌胃服用不同剂量的雄黄共 6 周，同时设立阴性对照（蒸馏水）和阳性对照（环磷酰胺），测定其骨髓嗜多染红细胞微核发生率的变化，结果以剂量 1.0g/kg 诱发雄性小鼠的微核率显著高于阴性对照（ $P < 0.01$ ），而且随着雄黄剂量增加，骨髓嗜多染红细胞微核的微核率升高。

2. 对胃肠道的刺激作用 可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻。当雄黄与食物一起加热进食后，对消化道黏膜有强烈的腐

蚀性，出现口腔黏膜充血、水肿或糜烂出血，剧烈呕吐，吞咽困难，大便呈“米泔水”样。对肝脏可引起脂肪性变，导致中毒性肝炎或急性、亚急性重型肝炎。雄黄经加热后生成 As_2O_3 ，可加重消化道黏膜损伤和毒性反应。

3. 砷角化病 系皮肤长期接触雄黄，砷剂刺激上皮细胞超常增生，引起皮肤过度角化所致。此外，砷剂对皮肤有刺激损害作用，外用常引起皮疹或皮肤炎症。长期内服雄黄，部分病例可出现皮肤潮红或皮肤角化。

八、砷中毒的治疗措施

砷中毒以慢性中毒者多见，可选用巯基丁二钠、二巯丙醇或硫代硫酸钠，以促使砷排泄，防治砷中毒。中药可用防己30g或用绿豆120g、生甘草30g浓煎频服以解毒。

近代大量的临床应用与动物毒性实验表明，经炮制纯化的雄黄毒性较小或基本无毒。雄黄的毒性来源是夹杂于其中的三氧化二砷(As_2O_3)，但随着雄黄在临床上的广泛应用，剂量的增大和/或用药时间的延长，其毒副作用亦会明显增加。因此，在对雄黄的使用时，应密切观察临床应用中的各种反应。及时发现，总结经验，以促进研究与合理应用。

第二节 含雄黄传统方剂治疗白血病的研究

一、牛黄解毒片

1. 处方来源 《中国药典》2000年版一部。
2. 处方组成 雄黄 50g，牛黄 5g，石膏 200g，大黄 200g，黄芩 150g，桔梗 100g，冰片 25g，甘草 50g。
3. 作用与主治 清热解毒。用于火热内盛，咽喉肿痛，牙龈肿痛，口舌生疮，目赤肿痛。