

复方黄黛制剂

临床与作用机理



FUFANG HUANGDAI ZHIJI
LINCHUANG YU ZUOYONGJILI

主编 王晓波 黄世林

 北京科学技术出版社

复方黄黛制剂

临床与作用机理

王晓波 黄世林 主编

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

复方黄黛制剂临床与作用机理/王晓波,黄世林主编. —北京:
北京科学技术出版社,2011. 1

ISBN 978-7-5304-5092-5

I. ①复… II. ①王…②黄… III. ①中药制剂学②白血病—
中药疗法 IV. ①R283②R273. 37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 043353 号

复方黄黛制剂临床与作用机理

主 编:王晓波 黄世林

责任编辑:李金莉

责任印制:张 良

封面设计:康月林

出 版 人:张敬德

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街 16 号

邮政编码:100035

电话传真:0086-10-66161951(总编室)

0086-10-66113227(发行部)

0086-10-66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163. com

网 址:www. bjkjpress. com

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:889mm×1194mm 1/16

字 数:1000 千

印 张:37. 5

版 次:2011 年 1 月第 1 版

印 次:2011 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5304-5092-5/R · 1346

定 价:158. 00 元



京科版图书,版权所有,侵权必究。

京科版图书,印装差错,负责退换。

编者名单

主 编 王晓波 黄世林

副主编 向 阳 袁荣刚 周 琳 吴立军

编写人员 (以姓氏笔画为序)

门敬菊(解放军第 210 医院)

毛忠华(解放军第 210 医院)

王昕楠(解放军第 210 医院)

王晓波(解放军第 210 医院)

王敬国(解放军第 210 医院)

王 舒(解放军第 210 医院)

刘 丹(解放军第 210 医院)

刘美林(沈阳药科大学)

许云高(安徽省天康药业有限公司)

向 阳(解放军第 210 医院)

朱 伟(解放军第 210 医院)

孙佳丹(大连医科大学)

吴立军(沈阳药科大学)

李忠亮(解放军第 210 医院)

张 励(解放军第 210 医院)

张治然(解放军第 210 医院)

何 艳(大连医科大学)

杨晓波(解放军第 210 医院)

宋晓楠(解放军第 210 医院)

张 晨(解放军第 210 医院)

周 琳(解放军第 210 医院)
赵光云(沈阳药科大学)
岳 宏(大连医科大学)
赵 宽(安徽省天康药业有限公司)
郑慧敏(沈阳药科大学)
姚 文(解放军第 210 医院)
姜 爽(解放军第 210 医院)
侯新然(沈阳药科大学)
高慧媛(沈阳药科大学)
黄世林(解放军第 210 医院)
袁荣刚(解放军第 210 医院)
黄 健(沈阳药科大学)
常晓慧(解放军第 210 医院)
隋 森(解放军第 210 医院)
曾 莹(解放军第 210 医院)
韩福英(解放军第 210 医院)
魏艾红(解放军第 210 医院)

前言



PREFACE

随着当今世界工业化、城市化的不断发展,人类的生存环境产生了很大变化。放射性物质、化学物品,有害垃圾和人们的大量接触,造成恶性白血病发病率逐年快速上升,世界各国每年因患白血病死亡人数也日益增多。我国传统中医中药博大精深,已有几千年的应用历史,其中砷剂及其化合物是人类最早用于治疗肿瘤的药物。现代医学表明:中药在诱导肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫功能、对抗放化疗毒副反应方面有着西药所不可替代的优势。

20 世纪 80 年代后,中西药的有机配合,联合化疗的广泛应用,免疫疗法的介入,造血干细胞移植治疗白血病的进一步开展,为白血病的治疗开辟了新的途径。自 1980 年来,我院科研攻关小组以雄黄为君药,青黛为臣药,丹参、太子参佐之研制成复方黄黛片(曾用名复方青黛片、白血康),在白血病治疗方面取得了很好的效果,尤其是对急性早幼粒细胞白血病,完全缓解率达 98.3% 以上,突显了中医药主治白血病方案的特色与优势。

本书系统介绍了复方黄黛制剂的药学和临床研究成果,对各主要成分的药理作用和临床应用以及当前的最新研究成果进行了全面综述。全书共十八章,分为药学篇和临床篇,包括复方黄黛制剂的各单味中药的药剂学、药动学、药效学、药理学、毒理学、白血病病因及发病机制、白血病的临床表现、白血病检查诊断分型、白血病中医常用治法及常用药物、复方黄黛制剂治疗白血病的临床研究等。本书将研究结果结集出版,目的是为复方黄黛制剂治疗白血病合理使用提供理论基础和指导。在本书中难免会有疏漏和不足,敬祈读者指正。

编 者

药学篇

第一章	复方黄黛制剂概论	3
第一节	砷制剂临床应用	3
第二节	复方黄黛制剂研究的历史沿革	13
第三节	复方黄黛制剂的处方来源	16
第二章	复方黄黛制剂中各中药成分药理作用及临床应用	19
第一节	雄黄的药理作用及临床应用	19
第二节	青黛的药理作用及临床应用	34
第三节	丹参的药理作用及临床应用	44
第四节	太子参的药理作用及临床应用	54
第三章	复方黄黛制剂药剂学	65
第一节	雄黄的主要活性成分及其提取分离方法	65
第二节	青黛的主要活性成分及其提取分离方法	79
第三节	丹参的主要活性成分及其提取分离方法	82
第四节	太子参的主要活性成分及其提取分离方法	87
第五节	复方黄黛片制备工艺	97
第六节	复方黄黛片质量标准	101
第七节	复方黄黛片初步稳定性实验	108
第四章	复方黄黛制剂药动学	113
第一节	雄黄中砷的药物动力学	113
第二节	纳米级雄黄粉体药代动力学研究	117
第三节	小鼠经口给予纳米雄黄后砷的药动学特点	123
第四节	复方纳米雄黄中砷在大鼠体内的药代动力学	125

第五节	青黛超临界提取物的药代动力学实验	128
第六节	丹参中有效成分的药代动力学	129
第七节	丹参超临界提取物药代动力学实验	138
第八节	复方黄黛片小鼠体内的毒理学研究	143
第九节	健康志愿者复方黄黛片的药代动力学实验	148

第五章 复方黄黛制剂治疗白血病的药效学 153

第一节	复方黄黛制剂对白血病细胞的直接杀伤作用	153
第二节	复方黄黛制剂对白血病细胞的增殖抑制作用	155
第三节	复方黄黛制剂对 HL-60 细胞多药耐药实验	162
第四节	复方黄黛制剂调节和提高机体免疫功能	170
第五节	复方黄黛制剂对人白血病裸鼠异种移植瘤疗效	173

第六章 复方黄黛制剂治疗白血病的分子作用机制 182

第一节	复方黄黛制剂与细胞凋亡的关系	182
第二节	复方黄黛制剂与细胞坏死的关系	203
第三节	复方黄黛制剂与细胞分化的关系	209

第七章 复方黄黛制剂的毒理学 218

第一节	复方黄黛制剂各成分的毒理学	218
第二节	复方黄黛粉与复方青黛粉急性毒性限量实验	221
第三节	复方黄黛粉大鼠长期毒性实验	222
第四节	复方黄黛粉犬长期毒性实验	243

第八章 复方黄黛制剂的Ⅱ、Ⅲ期临床试验 295

第一节	复方黄黛制剂的Ⅱ期临床试验	295
第二节	复方黄黛片Ⅲ期临床试验	325

——。 临床篇 。——

第九章 白血病病因及发病机制 359

第一节	中医对病因及发病机制的认识	359
第二节	现代医学对病因及发病机制的认识	360

第十章	白血病理理	365
第一节	白血病中医病理研究	365
第二节	白血病现代病理研究	366
第十一章	白血病临床表现	376
第十二章	白血病相关检查	384
第一节	中医基础检查	384
第二节	血象	395
第三节	骨髓象	396
第四节	血细胞组织化学染色	400
第五节	骨髓病理	416
第六节	白血病细胞超微结构	422
第七节	染色体及相关基因检查	427
第八节	弥散性血管内凝血的诊断	432
第九节	白血病细胞耐药的理论与实验	435
第十节	白血病体外药敏试验	442
第十一节	流式细胞术基础	443
第十二节	白血病影像学改变	451
第十三章	白血病诊断分型	460
第一节	白血病诊断标准	460
第二节	白血病中医辨证分型	480
第十四章	白血病中医常用治法与常用药物	488
第一节	驱邪复正	488
第二节	扶正祛邪	495
第三节	清热解毒	504
第四节	健脾益气	515
第五节	镇痉熄风	523
第六节	凉血止血	525
第七节	活血化痰	527
第十五章	复方黄黛片主治急性早幼粒细胞白血病	531
第一节	临床表现	531
第二节	中医药治疗	534

第三节	诱导缓解治疗	539
第四节	缓解后治疗	542
第五节	并发症的防治	544
第六节	复发与难治性急性早幼粒细胞白血病的治疗	562
第七节	预后	563

第十六章 复方黄黛片治疗其他白血病 565

第一节	复方黄黛片伍用 VP+6MP 方案治疗急性淋巴细胞白血病	565
第二节	复方黄黛片伍用化疗治疗急性髓性细胞白血病	567
第三节	复方黄黛片为主治疗慢性粒细胞白血病	568

第十七章 复方黄黛片的相关临床研究 570

第一节	复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病	570
第二节	复方黄黛片治疗恶性血液病	573

第十八章 疗效标准 575

第一节	急性白血病	575
第二节	慢性粒细胞白血病	577
第三节	慢性淋巴细胞白血病	578
第四节	多毛细胞白血病	578
第五节	幼淋巴细胞白血病	579
第六节	大颗粒淋巴细胞白血病疗效标准	580

药 学 篇



第一章 复方黄黛制剂概论

第一节 砷制剂临床应用

一、前言

砷广泛存在于自然界。在岩石圈中以 As_2O_3 、 As_2S_2 以及硫砷化铁等形式存在^[1],其中多以硫化物的形式存在,化学性质与磷相似。砷元素不溶于水,在潮湿的空气中易被氧化生成三氧化二砷(As_2O_3)。环境中的砷主要来源于铜、铅或锌等有色金属矿石的冶炼。重要含砷矿物有:信石(AsS)、雄磺(As_2S_2)、雌磺(As_2S_3)和磺铁矿(FeAsS)。三氧化二砷可经呼吸道、消化道或完整的皮肤进入体内,吸收率达90%。吸收的砷主要存在于红细胞中,于24小时内随血液分布到全身的组织 and 器官,并在皮肤、毛发、指甲和骨骼中形成贮存库。三价砷进入细胞的能力比五价砷强,而且毒性也比五价砷强^[2]。

砷剂最早的应用形式是雄黄,早在北宋的《开宝本草》中就有记载,在民间有数百年的应用历史。明代的《本草纲目》指出:“砒乃大热大毒之药,而砒霜之毒尤烈”,具有“解毒”功效^[3]。砒霜的主要成分是三氧化二砷(As_2O_3),为雄黄升华后之精制品,味辛、酸,性热,有剧毒,归肺经。外用蚀疮去腐,可治痈疽恶疮、瘰癧、痔疮等;内服祛痰平喘止疟、止痢,可治含痰哮喘、疟疾、痢疾^[4]。雄黄最早收载于《五十二病方》,砒霜自南北朝雷教所著《雷公炮炙论》记载以来,亦有1500余年的应用历史。《神农本草经》把雄黄列为中品药物,对其性味、来源、功效等有了初步的认识。丹家葛洪应用三硫化二砷、二硫化二砷等作为炼丹原料,开创了我国药物化学的先河。宋元时代,砷类中药的临床应用有了很大的进展,砒霜已用于治疗疟疾、痢疾、痔疮、瘰癧等。《普济方》记载之青金散用砒石与铜绿配伍,共研细末外敷,可起蚀疮败毒之效。明代李时珍的《本草纲目》,对含砷中药的名称、产地、采集、形状、色泽、加工、炮制、气味、毒性、归经、功用、主治以及组方、配伍、剂量、剂型、用法、用量等做了全面而详尽的论述,至今仍有广泛的指导意义。《证治准绳》记载:“砒霜散治诸癣,不问干湿,积年不瘥,用砒霜二钱半,硫黄、密陀僧、膩粉各七钱半,研细末和匀,如癣干即用生油调涂,若癣湿即用药掺之。”《外科正宗》所创三品一条枪,药用白砒配明矾、雄黄、乳香,共研细末,制成锭剂,直接插入漏管窦道处,可起祛腐生肌敛疮之效。《许订外科正宗》之白降丹用白砒配水银、净火硝、白矾、朱砂、雄精、硼砂、皂矾、食盐炼制成丹药,可治“肿疡脓成不穿,溃瘍毒根坚硬如石”。《医宗金鉴》之二味拔毒散,药用雄黄、白矾两味,研末茶调化患处,可以治疗风湿诸疮、红肿痒痛、疥、疖,并治蜘蛛螫伤^[5]。临床上一般很少单独使用,常与其他清热解毒药物如牛黄、冰片、蟾酥、麝香等合用,做成丸散剂内服,具有清热解毒、消肿止痛等功效。低浓度的砷化物具有一定的有益的生物学作用,如刺激人体造血,改善微循环,作为人体的强壮剂等。文献已经证明,砷可灭活的是一些重要的巯基依赖酶系,也可以在生化反应中代替磷酸盐而影响磷酸化-去磷酸化过程。微量砷剂可诱导哺乳动物染色体异常,使姊妹染色体交换,DNA-蛋白交联和DNA降解,具有致癌和致畸作用,导致慢性中毒,中毒剂量为10~50mg,致死剂量为60mg。

砷剂在自然界分布非常广泛,很久以来,被人们视为有毒和致癌物质。1960年,流行病学研究提示砷剂可能增加人体皮肤癌、肺癌、膀胱癌等肿瘤的发病率,但是通过动物实验研究,未能发现砷剂致癌依

据。1979 年国际癌症研究机构(IARC)认为,虽然至今还未建立起无机砷致癌的动物模型,但大量的流行病学调查结果已充分证明,无机砷化物是人类皮肤癌和肺癌的致癌物。

中药砷剂主要是指雄黄和砒霜,雄黄的主要成分为二硫化二砷(As_2S_2),并夹杂少量砒霜(As_2O_3)及其他重金属盐,辛温有毒,入肝胃经,具有解毒杀虫,燥湿祛风,化痰消积的作用,内服每次 1~4 分(1.5~2.0g);外用适量。据统计《中国药典》中含雄黄的中药有七珍丸、小儿至宝丹、小儿惊风散、小儿清热片、牙痛一粒丸、牛黄抱龙丸、牛黄清心丸、牛黄解毒片、牛黄解毒丸、牛黄镇惊丸、六应丸、安宫牛黄丸、安宫牛黄散、红灵散、医病丸、局方至宝散、阿魏化痞膏、纯阳正气丸、珠黄吹喉散、梅花点舌丸、紫金锭、暑症片、痧药、小儿化毒散等,约占药典成方总数的 5.3%。还有青黄散(由雄黄、青黛、太子参、丹参等药组成)、复方青黛片(主成分为雄黄、青黛)、复方白血宁(由雄黄、黄芪、当归、苦参等药组成)等。

二、砷制剂临床应用

(一)治疗血液病的临床应用

血液病包括急性白血病、慢性白血病、骨髓增生异常综合征、缺铁性贫血、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、过敏性紫癜、多发性骨髓瘤、血小板减少性紫癜、骨髓纤维化、白细胞减少症、巨幼细胞性贫血、血友病、地中海贫血、真性红细胞增多症等。其中白血病是造血系统的恶性肿瘤,俗称“血癌”。白血病有急慢性之分,急慢性之比为 3.8:1,在急性白血病中,急性粒细胞白血病占 55.9%,急性淋巴细胞白血病占 23.9%。其发病与吸烟、饮食、免疫能力、营养缺乏等因素有关。粒细胞性白血病多见于成人,淋巴细胞性白血病常见于儿童和青少年。急性淋巴细胞性白血病以侵犯 3~4 岁幼童为常见。男性多于女性。临床表现为发热、出血、贫血及其他症状,如患者可出现肝脾肿大,肌肉、骨关节疼痛,胸骨有压痛,牙龈肿胀、糜烂、经久不愈等症。经查阅大量文献很多含砷制剂对白血病有显著疗效。砷治疗白血病的特点:APL 疗效较好,复发与难治性 APL 仍有效,与化疗药物和维 A 酸无交叉耐药;无明显的骨髓抑制,在治疗中无严重的出血与感染,不易并发 DIC;可透过血脑屏障,长期存活的病例中无脑膜白血病发生;可与其他化疗药物联合或交替使用;对其他血液病如慢粒、淋巴瘤等也有一定疗效^[6]。1865 年 Lissauer 应用亚砷酸溶液治疗慢性白血病,这被认为是第一次使用抗癌药物治疗恶性肿瘤,本疗法在 20 世纪 30 年代仍被报道用以治疗慢性髓细胞性白血病。20 世纪 50、60 年代,东北、上海、北京等地有人观察到用雄黄治疗白血病有一定的疗效,70 年代韩太云据验方砒石(As_2O_3)制成“癌灵 1 号”注射液作内部制剂用来治疗白血病和肿瘤。孙鸿德等应用癌灵 1 号结合中医辨证治疗 APL 32 例,完全缓解(CR)率达 65.6%,部分缓解(PR)率 12.5%,28.2%存活 10 年以上。汤孝优等报道口服 As_2O_3 治疗 APL,每日服用 10mg 或 7.5mg,服用后,CR 率分别为 77.8%和 62.5%,且毒副反应不明显^[4]。

1. 急性慢性粒细胞白血病

白血病发病的四字规律“湿”、“热”、“毒”、“虚”,据此认识急性白血病属于中医学的“虚癆”、“血证”、“瘟病”等范畴。经过反复验证,采用燥湿、利湿、清热、解毒、排毒之中草药,砷剂应首当其冲属于此种中药。近年来砒霜和雄黄作为砷剂在治疗恶性血液病中取得了突出、可喜的临床疗效。三氧化二砷(arsenic trioxide, As_2O_3)是中药砒霜的主要有效成分,具有强烈的毒性,长期以来被认为是一种致癌剂,用之十分谨慎。但在祖国医学中,早就有用砷剂治疗牛皮癣、风湿病及梅毒等疾病的历史,据南北朝所著《雷公炮炙论》记载,至今已有 1500 余年的应用历史,作为抗肿瘤药在我国至少有百年的历史^[7]。早在 18 世纪,Thoms Fowler 博士就用亚砷酸钾制成 Fowler's 液治疗慢性粒细胞性白血病,根据当时的临床资料显示,10 例慢性粒细胞性白血病,9 例完全缓解,1 例死亡。可是由于砷剂的毒性作用以及随后化疗药物的快速发展,其逐渐被淘汰。1970 年国内许多学者开始对砷剂深入探讨。经过多年对三氧化二砷临床研究发现,该药不仅在体外可抑制多种肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡,而且可有效地治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)。20 世纪 70 年代,我国学者首先使用砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病(APL),并获得极大成功^[8]。1972 年哈尔滨医科大学的张亭栋医师从治疗淋巴结核的民间验方中得到启发,发明了

癌灵 1 号(1%As₂O₃ 与痕量的 Hg₂Cl₂ 合剂)。1992 年,孙鸿德应用癌灵 1 号治疗急性早幼粒白血病(APL)32 例。完全缓解率(CR)达 65%,其中 50%的患者存活 5 年以上 18.8%患者存活 10 年以上^[9]。张鹏报道 1992~1998 年 6 月,应用三氧化二砷(As₂O₃)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)患者 428 例。初治组 CR 率 87.9%,有效率 94.4%,成人高于儿童,复发组 79 例中 20 例在用 As₂O₃ 巩固治疗中复发,CR 率 60.0%,有效率 65.0%;59 例用其他药物巩固治疗复发,CR 率 69.5%,有效率 84.8%。难治组 CR 率 48.7%,有效率 64.1%。初治组 CR 后,86 例用 As₂O₃ 巩固治疗,3 年复发 26.7%。随访 136 例,5 年及 7 年生存率分别为 92.0%及 76.7%。As₂O₃ 治疗 APL 的 CR 率、长期生存率高,复发率低,不良反应轻,与 ATRA 和其他化疗药物无交叉耐药,其耐药发生率低,并可用于巩固治疗,As₂O₃ 是目前治 APL 较理想的药物。研究显示 As₂O₃ 能降解 BCR/ABL 蛋白,诱导 CML 细胞凋亡,且维生素 C 能够加强 As₂O₃ 的作用。赵朴对 30 例 CML 采用 As₂O₃ 治疗,其中初治 16 例,难治复发 14 例,结果获完全缓解(CR)19 例(63.3%),部分缓解(PR)6 例(20.0%),无效 5 例(16.7%),总缓解率(有效率)为 83.3%,不良反应主要是肝功能的损害,提示 As₂O₃ 为治疗 CML 的一种有效药物,且不良反应较小。张日等报道用亚砷酸钠治疗 7 例加速 CML,3 例 CR,4 例 PR,其中 1 例是在用亚砷酸钠治疗后 CR 复发进入加速期后再次给予 As₂O₃ 治疗,又一次达到 CR 的病例。而花京剩等则采用 As₂O₃ + 化疗治疗 CML 急变期,发现效果较好,能一定程度延长缓解期^[10]。总之,As₂O₃ 对血液病治疗效果明显,在临床上应用较多。

经查阅大量资料砷和其他药物联合应用对急慢性白血病的治疗效果也很好。林武强^[11]等 2003 年 6 月至 2008 年 5 月用全反式维甲酸(ATRA)、三氧化二砷(As₂O₃)及高三尖杉酯碱(HHT)联合治疗初发急性早幼粒细胞白血病(APL)31 例,初治 APL 患者 32 例,男 13 例,女 18 例,年龄 14~58 岁,中位年龄 32 岁,诱导缓解治疗、巩固强化治疗,结果 1 例患者因入院第 1 天并发颅内出血死亡之外,其余 30 例均获 CR,CR 率 100%,获得 CR 的时间(28.3±4.2)天,4 例患者 CR 后因经济困难只单服用维甲酸 30mg/d,持续至今约 2~4 年,其余 26 例均有行巩固强化治疗,除失访 2 例外,其他病例至今均未复发。表明三联联合治疗疗效较好,CR 率为 100%。刘东芳^[12]等对全反式维甲酸(ATRA)+三氧化二砷(As₂O₃)或两者交替、单用 ATRA 诱导方案的疗效比较,应用 ATRA+As₂O₃ 或者两者交替组获得 CR 中位时间明显缩短;含中剂量阿糖胞苷方案+ATRA+砷剂组 3 年复发率低,6 年持续缓解率高,治疗相关不良反应轻。刘元芳等报道全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗 APL 均取得满意疗效。钟灼等对单纯应用 ATRA 加 As₂O₃ 诱导、巩固治疗 APL 与 ATRA 加 As₂O₃ 加化疗治疗 APL 进行比较,认为单纯 ATRA 加 As₂O₃ 诱导缓解率高、复发率低、治疗相关不良反应少、治疗相关死亡率低,未见耐药性产生。李尊昌^[13]等对联合应用 ATRA 和 As₂O₃,治疗的 55 例 APL 患者的完全缓解(CR)率、达 CR 所需时间、早期病死率和不良反应进行观察,并与单独应用 ATRA 组 31 例和 As₂O₃ 组 26 例进行比较,结果为联合用药诱导初发 APL 缓解的疗效优于单用药组,不良反应少,是一种值得推广应用的方案。冯雅清等^[14]于 2000 年 7 月~2003 年 11 月以三氧化二砷(As₂O₃)联合全反式维甲酸(ATRA)治疗 21 例初治急性早幼粒细胞白血病(APL)患者,取得了较好疗效。患者 21 例,其中男 9 例,女 12 例,年龄 9~56 岁,中位年龄 32 岁,ATRA 25mg/(m²·d)。分 2~3 次口服,直至完全缓解(CR),0.1%As₂O₃ 10ml 加入 50g/L 葡萄糖溶液中 500ml 静脉点滴,连续 28 天,儿童适当减量。21 例初治 APL 患者,20 例取得 CR,总 CR 率为 95.2%,获得 CR 的时间为(27.2±4.2)天。患者两药合用后 WBC 数增高,说明两药合用后效果明显。席亚明^[15]等用 As₂O₃ 联合 ATRA 治疗初治 APL 患者 16 例,As₂O₃ 注射液 10ml 加入 5%葡萄糖溶液 500ml 静脉点滴,持续 4~5 小时,1 次/日;ATRA 25mg/(m²·d),分 3 次口服,观察 CR 率、获得 CR 所需时间、不良反应。结果为 15 例患者获得完全缓解(CR),CR 率 93.8%,获得缓解时间(27.3±3.6)天,没有发现明显的不良反应。Gianni^[16]等研究显示 As₂O₃ 和 ATRA 联合应用对 APL 具有协同促进分化的作用。Guo^[17]等研究则显示 ATRA 和 As₂O₃ 均能下调 APL 细胞溶解产生的组织因子 mRNA 的表达,大大降低 APL 的早期出血致死率。国内多数专家认为初发的 APL CR 患者巩固治疗后,接受 ATRA+As₂O₃+化疗序贯治疗的患者长期生存率最高^[18]。

大量研究表明以含砷为主药的复方制剂对血液病的治疗有明显效果。以 As_2S_2 为主要成分的雄黄,是目前砷剂研究的另一热点。中药砷剂在恶性血液病的应用已多年,砷剂中的砒霜——亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病取得良好疗效;砷剂中的雄黄——硫化砷在我国应用治疗恶性血液病已有多年的历史。由其组成的方剂——青黄散最初治疗慢性粒细胞白血病取得了较好的疗效,后扩大应用范围用于治疗急性早幼粒细胞白血病,亦取得了不错的疗效^[19]。具有代表性的方药是由雄黄等组成的复方黄黛片,其疗效优于化疗、ATRA 和 As_2O_3 ,对复发及化疗耐药的 APL 仍有较高的缓解率。另外,徐述等运用青黄散(主要为雄黄)+健脾补肾中药+雄激素治疗 MDS 也取得了较好的疗效,提示了青黄散在治疗 MDS 的广阔前景。现已有四硫化四砷(As_4S_4)的药品问世,已进入我国 2 级临床研究,且抗肿瘤作用 $\text{As}_4\text{S}_4 > \text{As}_2\text{O}_3 > \text{As}_2\text{S}_2$ 。除了临床上常用的 As_2O_3 氯化钠注射液外,尚有复方 As_2O_3 注射液,杜绝了小针剂配成大输液过程中的二次污染。还有静脉注射用 As_2O_3 乳剂,其稳定性好、不良反应小。 As_2O_3 固体脂质纳米粒在制备抗肿瘤用的固体或液体药物制剂中的应用,可进一步制备成适合临床应用的固体制剂或液体制剂,尤其是口服制剂^[10]。天津中医学院在 20 世纪 60 年代曾用六神丸,上海市白血病防治研究组曾用牛黄解毒片,周霭祥等用青黄散等治疗各种白血病均表现出一定疗效^[6]。向阳等报道 18 例 APL 患者接受了系统的单用复方黄黛片治疗。结果:CR 率 100%,获 CR 所需的中位时间 42.5 天。疗程中未出现严重的感染、出血及 DIC。研究表明,复方黄黛片具有特异性缓解作用,且无严重不良反应。治疗 APL 的关键成分是雄黄、青黛,其中雄黄诱导与促进 NB₄、HL-60 及 K₅₆₂ 白血病细胞株凋亡,加用青黛则有协同作用。雄黄属于砷剂,与 As_2O_3 的不同之处在于其化学成分为二硫化二砷(As_2S_2)且为复方,故与 As_2O_3 在疗效上仍有不同。本组病例 CR 率达 100%,初、复治(发)和各亚型患者均可获得 CR,且中位 CR 时间基本相近。表明复方黄黛片与 A11 及细胞毒药无交叉耐药,且不受 APL 细胞形态学特点的影响,对各种类型的 APL 均有 CR 作用。周霭祥等使用青黄散治疗慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)发现组方中雄黄比例越大,治疗作用越强,总结治 CML86 例,总缓解率 88.4%,白月辉等证实雄黄是复方青黛片治疗 APL 取得高缓解率的重要成分。杨新中等应用复方白血宁 1 号治疗急慢性白血病,疗效良好。唐由君应用含有雄黄的中成药六神丸、西黄丸、紫金锭治疗急慢性白血病也获得一定疗效。高学熙等用雄黄治疗骨髓增生异常综合征,发现对难治性贫血伴原始细胞增多型效果明显优于难治性贫血,认为雄黄对恶性克隆增殖性疾病疗效良好^[4]。

2. 多发性骨髓瘤

三氧化二砷(As_2O_3)在早幼粒细胞白血病中的应用已为人们所熟知,近年来还发现它对 MM 细胞也有作用。临床主要用于治疗晚期或耐药 MM 患者,单用 As_2O_3 或联合其他药物治疗 MM 均有一定疗效^[20]。MM 细胞系及其原代细胞对 $1\sim 2\mu\text{mol/L}$ 的 As_2O_3 敏感是近两年人们另一个兴趣所在。目前研究表明, As_2O_3 抑制骨髓瘤细胞增殖的机制可能与其能直接或间接抑制肿瘤新生血管形成、下调 VEGF 的表达,并诱导细胞凋亡有关。由于血管新生过度在 MM 发病机制中起着关键的作用,而活体研究证实, As_2O_3 可抑制纤维瘤小鼠模型的血管新生,促使其肿瘤组织血供终止,从而导致肿瘤组织坏死。此外,还有人观察到 As_2O_3 抑制骨髓瘤细胞增殖并诱导凋亡的效应强于对 AML 原代细胞效应的现象,这是否意味着 As_2O_3 对骨髓瘤细胞更具特异性尚难断言。Park 等从分子水平对 As_2O_3 影响骨髓瘤细胞增殖的机制进行了深入探讨,发现 As_2O_3 可使骨髓瘤细胞 P₂₁、CDK₆、cdc2、cyclinE 和 cyclin A 表达水平明显升高、CDK6 依赖激酶活性下调、Rb 蛋白去磷酸化。同时还见到细胞内线粒体跨膜电位($\Delta\psi_m$)丧失、caspase 3 活性增加和 Bcl-2 下调等与凋亡活化相关的分子改变,即使加入外源性 IL-6 也难以逆转 As_2O_3 的抑制增殖作用,提示 As_2O_3 的效应途径与 IL-6 配体/受体无关。通过免疫机制的介导也是 As_2O_3 发挥抗肿瘤作用的机制之一。Deaglio 等用 $0.5\sim 1.0\mu\text{mol/L}$ 的 As_2O_3 作用于骨髓瘤细胞系及原代细胞 72 小时后,观察到 LAK 细胞介导的杀伤作用明显增强,这可能是 As_2O_3 能选择性上调 MM 细胞表面的黏附分子 CD₅₄、CD₃₈ 及 LAK 细胞表面的相应配体 CD11a/CD₅₄、CD₃₁/CD₃₈,从而增强了其识别、黏附及溶解作用所致。

MM 患者 As_2O_3 的体内应用同样取得了满意的疗效。Munshi 等试用 $0.15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的 As_2O_3 治疗 9 例进展期难治性 MM, 结果显示有效率为 22%, 其中疗程 ≥ 30 天的 4 例中, 2 例 M 蛋白下降超过 50%, 而疗程 < 30 天的 5 例中, 2 例病情保持稳定, 3 例病情较前加重。另一研究小组也获得类似结果, 他们采用 As_2O_3 治疗 17 例(8 例复发、9 例难治)MM 患者, 具体用法为 $0.25\text{mg}/\text{kg}$, 2 小时内静滴完毕, 每周用药 5 天, 两周为一疗程, 4 疗程后统计疗效, 结果在 10 例可评估疗效的患者中, 4 例复发者中 1 例病情稳定, M 蛋白下降 25%; 6 例难治性患者中, 有 3 例的 M 蛋白分别下调 32%、39% 和 40%, 提示 As_2O_3 对难治性 MM 患者的疗效优于对复发 MM 患者。最近, 美国 NCI 通过 As_2O_3 治疗 MM 的 I/II 临床研究也证实。以 $0.15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $0.25\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 两种剂量的 As_2O_3 联合 Vit C(抗坏血酸)各治疗 3 例难治/复发病例, 结果 2 例的 M 蛋白较前下降 25% 以上, 病情获得部分缓解; 另 4 例病情稳定, M 蛋白较前下降 $\leq 25\%$ 。练诗梅等对 32 例复发/难治性多发性骨髓瘤患者分为 3 组, 分别采用亚砷酸联合 VBMCP、VAD、MOD 方案。其中, 亚砷酸 $10\text{mg}/\text{d}$ 静脉滴注, 连续 10 天, 判断治疗效果及毒副作用结果亚砷酸联合化疗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的总有效率为 81.30%, 其中显效 34.4%, 进步 46.9%; 亚砷酸 + VBMCP 方案有效率 90%; 亚砷酸 + VAD 方案有效率 71.4%; 亚砷酸 + MOD 方案有效率 87.5%。长期随访 10 例, 7 例保持持续缓解状态达 1 年以上。主要不良反应为消化道反应, 其次为肝功能损害, 不需停药, 说明砷剂联合化疗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤总有效率较高, 很有临床应用前景^[21]。姜文华^[22]等采用亚砷酸联合化疗治疗难治性多发性骨髓瘤(MM)30 例, 取得了良好效果, 其中男性 18 例, 女性 12 例, 年龄 45~77 岁, 中位年龄 59 岁。治疗后 M 蛋白下降 25% 以上为显效, 下降 20%~25% 为进步, 下降 $< 20\%$ 为疗效不佳, 有效率为显效与进步之和, 提示亚砷酸联合 VitC 治疗难治复发性多发性骨髓瘤前景良好。 As_2O_3 有治疗复发、耐药 MM 的潜力, 郝艳梅证实用 AA 与 As_2O_3 联合治疗 MM, AA 增加细胞对 As_2O_3 的敏感性, 降低 As_2O_3 的毒性, 起到增效减毒的作用。张雄等报道将化疗复发的 22 例 MM 患者, 给予沙利度胺 + As_2O_3 + 地塞米松的治疗, 总有效率达 95.5%(21/22), 其中 PR 45%(10/22), 50%(11/22)获得进步^[10]。目前, As_2O_3 与作用机制不同的其他药物联用以发挥最大效应的临床研究正在探索中。

3. 骨髓增生异常综合征(MDS)

很多证据表明, MDS 的病程进展与凋亡相关。MDS 早期常表现为细胞凋亡指数增高, 细胞增殖明显增强, 当凋亡效应超过骨髓增生所能代偿的程度时, 可导致骨髓无效造血及外周血细胞减少; MDS 进展至晚期时, 又表现为细胞凋亡指数下降, 并伴有细胞分化能力受损; MDS 发展到白血病阶段时则出现凋亡受阻; 因此诱导细胞凋亡已成为晚期 MDS 的治疗策略。国外有人发现, 低浓度 As_2O_3 可诱导晚期 MDS(包括 RAEB-t, CMML, AML-MDS)患者原代细胞凋亡。国内也有人报道, 7 例 MDS(RAEB3 例、RAEB-t 4 例)经 0.1% As_2O_3 治疗 1 疗程(30 天)后, 结果 CR3 例, PR2 例, 进展 1 例, 转化为白血病 1 例, 总有效缓解率 85.7%。Dutcher 观察了 1 例 56 岁女性 RAEB-t 患者 As_2O_3 的治疗反应, 该患者治疗前红系、粒系发育异常、巨核细胞减少合并反复感染而依赖输注红细胞、血小板悬液支持及应用抗生素抗感染, 经 As_2O_3 治疗 3 周后, 患者的粒缺得以恢复, 感染控制, 也不再需要输血维持, 复查骨髓示增生活跃, 三系造血与细胞集落培养均恢复至正常, 患者获得 CR, 8 个月后复查仍处于缓解期。治疗中出现的唯一副作用即外周神经炎。以上表明 As_2O_3 是晚期 MDS 治疗时可供选择的另一有效药物。

据报道目前对 MDS 的治疗多为砷剂联合其他药物综合治疗或雄黄复方, 雄黄为主的中药制剂对 MDS-RA、MDS-RAEB、MDS-RAEBt 均有效。雄黄为主的中药制剂治疗 MDS 缓解率为 16.8%~56.2%, 总有效率 58.4%~87.5%。青黄胶囊 $0.4\text{g}/\text{次}$, 饭后服用, 1 次/天; 康力龙 2mg , 或安特尔 40mg , 3 次/天; 肝泰乐 0.1mg , 3 次/天, 结果 MDS 患者完全缓解率为 20%^[21]。有实验推测 As_2O_3 能通过抑制甲基转移酶 DNMT3A, DNMT3B 和(或)直接对 PI51NK4b 基因去甲基化, 使 p15 基因表达上调, 恢复其活性, 提示 As_2O_3 作为一种去甲基化药物或许可以用于高危 MDS 的治疗。马清君收集 21 例高危 MDS 患者, 应用 As_2O_3 + ATRA + 小剂量化疗, 总有效率达 76.2%。优于单纯的化疗 + ATRA 治