

益气养阴法治疗恶性血液病研究进展

★ 胡丰菊 (南京中医药大学 南京 210029)

关键词: 益气养阴法; 恶性血液病; 综述

中图分类号: R 552 文献标识码: A

恶性血液病属中医学“血症”“虚劳”“血虚”“血枯”“痰核”“急劳”等范畴,其初期一般以邪毒及血瘀之实证为主,表现为骨痛、高热、肝脾淋巴结肿大或皮肤粘膜出血。目前其主要治疗方法化疗去邪亦伤正,恶性血液病化疗后或完全缓解 CR 进入微小残留白血病(minimal residual leukemia, MRL)阶段,则表现为“邪去正衰”“邪少虚多”“气阴两虚”的特点,临床表现有乏力、头晕、腰膝酸软、易汗出、舌红有齿痕、脉细数等气阴两虚之征象。近年来用益气养阴法治疗恶性血液病,临床证明有维持缓解,延缓复发,清除体内微小残留病灶,促进长期生存,提高生存质量等作用。随着现代科学技术的发展,采用先进的实验方法对益气养阴法治疗恶性血液病进行了研究,并取得了可喜的成果。本文对近年来益气养阴法治疗恶性血液病作用机制的研究及成果进行综述。

1 提高患者机体免疫功能

恶性血液病化疗后及 MRL 的免疫功能状态与预后密切相关。相关研究^[1]表明其免疫功能状态是低下的,包括 NK 细胞活性降低、淋巴细胞亚群异常、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)功能受损,细胞因子异常等。多人临床及实验研究证实益气养阴法能调整机体紊乱的免疫状态,有免疫增强和免疫调节作用。

如何有效地清除残留白血病细胞是治疗和防止白血病复发的关键,史氏等^[2]观察扶正解毒冲剂(首乌、黄芪、枸杞子、当归、生地、川芎、女贞子、藤梨根、青黛、雄黄等)结合中等剂量 Ara-C 治疗 20 例 MRL 患者进行了临床观察,并与 20 例单纯化疗组进行了对照研究,研究表明,该方确可提高患者的免疫功能,促进某些生物反应效应,增强机体免疫监视和免疫杀伤功能,本方能显著降低化疗药物的毒副作用,提高患者对化疗药物的敏感度和耐受力,充分发挥化疗药物的功能,提高患者的完全缓解率和延长生存期,且通过电镜对患者骨细胞的动态超微结构观察研究,提示本方具有诱导白血病细胞分化凋亡的功效。

于氏等^[3]研究表明扶正解毒方(党参、黄芪、女贞子、当归和六神丸)可延长微小残留白血病小鼠的平均生存期,改

善外周血象,调整紊乱的 T 细胞亚群,促进 IL-2、IL-6、IFN- γ 等多种细胞因子的分泌水平,提高 NK 细胞的杀伤活性,有较显著的免疫增强和免疫调节作用。通过恢复自身的免疫功能,提供恢复机体杀伤白血病细胞的可能性,这正是中药不同于化疗药的所在,也是中药治疗微小残留白血病的优势所在。

许氏等^[4]实验表明扶正抗白冲剂(人参、黄芪、首乌、女贞子、炒白术等)能明显延长 MRL 模型小鼠存活期,其机理可能是通过提高 MRL 模型小鼠的免疫功能,抑制体内白血病细胞而实现的。

2 改善化疗后骨髓抑制,促进骨髓造血

绝大多数化疗药物在抑制生长或杀伤癌细胞的同时,对机体内继续繁殖的正常细胞同样有毒害作用,尤其是骨髓造血细胞受其毒害致白细胞减少等血象改变,常为化疗药物提高疗程的主要障碍。

朱氏等^[5]用益气养阴法(黄芪 30 g,党参 15 g,熟地 20 g,黄精 15 g,女贞子 15 g,旱莲草 30 g,补骨脂 20 g,菟丝子 20 g,何首乌 15 g,虎杖 15 g,鸡内金 10 g 等)治疗化疗后白细胞减少 32 例,总有效率 93.75% 与对照组比较具有非常显著性差异($P < 0.01$)。张氏^[6]采用益气养阴冲剂治疗肿瘤患者化疗后白细胞减少症 40 例,并与单纯用西药治疗的 40 例作对照观察,结果表明本冲剂有较好的临床疗效,可改善临床症状,升高白细胞。疗效优于单用西药的常规治疗,可进一步推广运用。徐氏等^[7]实验研究通过细胞培养结果表明三种中药复方均能提高白血病小鼠粒单系祖细胞 CFU-GM 集落产率。结果为:清热解毒方组 72.84 ± 17.81 ,补气养血方组 74.85 ± 19.15 ,益气养阴方组 98.25 ± 27.92 ,对照组 51.05 ± 17.4 。益气养阴方组又高于另两方($P < 0.05$)。李氏等^[8]通过实验研究消毒饮和养正片对环磷酰胺所致的造血抑制小鼠粒系造血的影响结果表明两方均能提高外周血白细胞数,骨髓有核细胞数,养正片还能提高中性粒细胞百分数及粒单系造血祖细胞数表明两方辅助化疗治疗白血病取效的机理可能分别是通过减轻化疗造成的骨髓抑制,改

善粒系造血功能两个方面而实现的。

3 诱导肿瘤细胞凋亡(APO)

通过 APO, 机体能及时地消除过多的、受损的或“危险的”细胞, 介导肿瘤细胞发生“自杀”死亡。李氏、臧氏^[9,10]等实验证实益气养阴方能 K562 细胞阻滞于 S 期, 诱导 K562 细胞凋亡, 与羟基脲、砒霜的作用相似。并证实: 益气养阴方可使 K562 细胞 bcl2 和突变型 p53 基因表达减少。由此推测, 益气养阴方治疗白血病的机制可能是诱导了白血病细胞凋亡, 并减弱了突变型 p53 蛋白的促细胞恶化作用。于氏等^[11]实验表明益气养阴清热解毒中药可延长微小残留白血病小鼠的平均生存期, 改善外周血象, 并可诱导白血病细胞凋亡。并揭示其作用机理主要是作用于细胞的 DNA 合成后期以及有丝分裂期, 抑制白血病细胞的生长代谢, 并可使受影响的白血病细胞快速凋亡。认为在急性白血病化疗完全缓解后的微小残留白血病阶段, 有针对性的应用益气养阴清热解毒中药有助于延缓白血病的复发。

徐氏等^[12]实验结果益气养阴方组与对照组比较, 白血病细胞 Caspase-3 表达阳性率增加 ($P < 0.01$); Bcl-2 表达积分下降 ($P < 0.01$)。得出结论益气养阴方上调白血病细胞 Caspase-3 表达、下调 Bcl-2 表达是其诱导白血病细胞凋亡的重要途径。

4 促进肿瘤细胞分化

恶性肿瘤细胞在形态、功能、代谢方面都类似于胚胎细胞, 运用分化诱导剂可使肿瘤细胞向正常细胞方向分化, 表现为形态、生物学及生化等诸多因素接近于正常细胞或完全转变为正常细胞。中药作为分化诱导剂治疗肿瘤越来越受到重视。董氏等^[13]观察益气养阴方(黄芪、白花蛇舌草、小蓟、太子参、半枝莲、蒲公英、黄精、女贞子、旱莲草、天冬、麦冬、白术、茯苓、甘草)诱导癌细胞分化的细胞形态学变化。镜下静脉血益气养阴组有核细胞数较造型组明显减少, 有核细胞多为成熟的分叶核粒细胞。骨髓象示骨髓增生大致正常, 原始及早幼粒细胞显著减少, 中晚幼比例趋向正常。血象比较: 益气养阴组白细胞数及瘤细胞数百分比比较造型组有核细胞数下降明显 ($P < 0.01$), 其中瘤细胞百分比下降十分明显。作者认为益气养阴组促分化机制是通过调节 Bcl-2 等基因的表达诱导凋亡而发挥作用。

5 逆转肿瘤细胞多药耐药

肿瘤细胞产生的多药耐药性(MDR)是导致化疗失败和死亡的重要因素, 逆转肿瘤耐药已成为当今肿瘤治疗研究的热点。MDR 的发生机制很复杂, 主要涉及细胞内 P 糖蛋白、多药耐药相关性蛋白、拓朴异构酶 II、肺耐药相关蛋白、谷胱甘肽 S 转移酶等表达水平和活性的变化。其中多药耐药基因编码的 P-糖蛋白(P-gp)高表达为其主要机制。P-gp 可与抗肿瘤药物结合将化疗药物由细胞内泵出细胞外, 降低细胞内药物浓度, 使化疗药物的细胞毒作用减弱甚至降低, 导致化疗失败。体外被证明有逆转 MDR 活性的西药很多, 可是能进入临床研究的只有少数几个, 而且效果不佳, 毒副反应比较明显, 生物制剂在体内又不稳定, 难以作用到靶细胞, 单一作用机制的逆转剂对多种机制共同参与的 MDR 难以发挥

显著作用。目前, 国内外学者正积极寻找高效、低毒作用靶点广泛的肿瘤 MDR 逆转剂。中药资源丰富, 药理作用广泛, 毒副反应少, 许多中药本身就有抗癌作用, 在中医药中筛选 MDR 逆转剂具有很大的优势。杨氏^[14]体外培养研究结果显示天佛参口服液能通过抑制 K562/ADM 细胞膜上 P-gp 高表达逆转人红白血病耐药株 K562/ADM 耐药性。有关益气养阴法在这方面的研究尚在起步阶段, 有待于进一步研究探讨。

6 结语

综上所述, 益气养阴法治疗恶性血液病, 尤其是化疗后及微小残留白血病临床疗效确切, 至今为至, 关于其治疗恶性血液病的作用机制的研究表明其作用为全方位、多靶点作用, 并且相对于西药, 某些方面具有无法取代的优势, 结合辨证论治, 用于化疗后及微小残留病灶, 有治愈恶性血液病的可能。进一步深入研究其作用机理, 有望成为很有前途的新型抗肿瘤药物。

参考文献

- [1] 张姗姗, 廖军鲜. 微小残留白血病患者的免疫功能状态[J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(1): 38-41.
- [2] 史亦谦, 邓灵. 扶正解毒冲剂配合中等剂量 Ara-C 治疗微小残留白血病 20 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(1): 48-49.
- [3] 于志峰, 戴锡珍, 郝志强, 等. 扶正解毒方治疗微小残留白血病的疗效及其免疫机制的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(11): 29-30.
- [4] 许勇钢, 麻柔, 胡乃平, 等. 扶正抗白冲剂对微小残留白血病模型小鼠免疫功能及生存期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(2): 123-125.
- [5] 朱俐俐, 郭立新. 益气养阴法治疗化疗后白细胞减少 32 例[J]. 江苏中医药, 2002, 23(1): 22-23.
- [6] 张席云. 益气养阴冲剂治疗肿瘤化疗后白细胞减少症 40 例[J]. 湖南中医药导报, 2000, 6(8): 32-33.
- [7] 徐瑞荣, 黄文玉, 顾振东, 等. 中药复方对白血病小鼠 CFU-GM 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 1994, 10.
- [8] 李振波, 丘和明. 清毒饮和养正片对环磷酰胺所致的造血抑制小鼠粒系造血的影响[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(1): 34-37.
- [9] 李震, 臧运华, 李洁, 等. 益气养阴方对白血病 K562 细胞周期和凋亡率及细胞膜流动性的影响[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(1): 55-57.
- [10] 臧运华, 李震, 李洁, 等. 益气养阴方对 K562 细胞 bcl 2 及 p53 基因表达的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(3): 234-235.
- [11] 于志峰, 戴锡珍, 郝志强, 等. 益气养阴清热解毒法治疗微小残留白血病的凋亡机制研究[J]. 天津中医, 2001, 18(4): 29-30.
- [12] 徐瑞荣, 罗忻, 赵钧铭, 等. 益气养阴方对白血病细胞 Caspase-3 及 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(8): 686-689.
- [13] 董军, 李哲, 李军山, 等. 益气养阴方诱导癌细胞分化的细胞形态学观察[J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(3): 222-224.
- [14] 杨国武, 党琦, 李新民. 天佛参逆转 K562/ADM 耐药性作用及机制探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 19(10): 1865.

(收稿日期: 2007-08-29)