

中医药治疗急性白血病研究进展

★ 刘永华¹ 指导:高瑞兰² (1. 浙江中医药大学 2006 级硕士研究生 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词:白血病;中医药疗法;综述

中图分类号:R 557 文献标识码:A

1 临床研究

1.1 辨证论治 周氏^[1]指出,白血病的治疗原则有三:即扶正与祛邪相结合,辨证与辨病相结合及中西医结合。主要法则:(1)解毒抗癌:在疾病的初发或复发时,可重点使用解毒抗癌的中草药作为诱导缓解。常用药有:白花蛇舌草、龙葵、半枝莲、山豆根、黄药子、山慈菇、青黛、雄黄、重楼、猪殃殃、干蟾等。(2)活血化瘀:瘀血是本病的主要病理变化,此法除用于瘀血症状明显者外,还可与解毒抗癌药合用,作为诱导缓解。常用活血化瘀药有:桃仁、红花、当归、赤芍、川芎、丹参、三棱、莪术、乳香、没药等。(3)补养气血:气血两虚是本病常见的临床表现,在此基础上容易招致感染,因此补养气血很重要。此法用于贫血较重者,或用于巩固和维持治疗阶段,配合化疗药使用。补气药有人参、党参、黄芪、黄精、甘草、白术等,补血药有当归、熟地黄、白芍、丹参、阿胶、紫河车等。(4)调理阴阳:调理阴阳对促使机体健康状况的恢复。补阴主要补肝肾之阴,补阳主要补脾肾之阳。此法常用于巩固或维持治疗阶段,也可配合化疗。补阴药有熟地黄、何首乌、枸杞子、女贞子、天冬、麦冬、玄参、龟甲等,补阳药有菟丝子、补骨脂、巴戟天、仙茅、淫羊藿、肉苁蓉,少数可用附子、肉桂。杨氏^[2]等本着辨证、辨病相结合的原则,在发病期,可分为热毒炽盛、血热妄行;热毒内盛、瘀血阻滞;热毒内壅、痰阻血瘀;毒热未清、气阴两虚等类型,治疗以清热解毒为主,配合凉血止血、活血化瘀、化痰散结、益气养阴诸法。缓解期多见热毒内蕴、痰瘀阻滞、湿热蕴结、气阴两虚、脾胃虚弱、脾肾两虚等类型,治疗以解毒、化痰活血、清利湿热、益气养阴、健脾和胃、补脾益肾等。李氏^[3]等将白血病分为五型:热毒炽盛型,治以清热解毒、凉血止

血,常用方有清瘟败毒饮、黄连解毒汤、犀角地黄汤;痰热壅滞型,治以清热化痰软坚,常用方如青蒿鳖甲汤、桃红四物汤;热极生风型,治以清热平肝熄风,常用方羚角钩藤汤、镇肝熄风汤、紫雪丹、安宫牛黄丸;气血不足型,治以健脾养心、补益气血,常用方有归脾汤、人参养荣汤等;阴虚火旺型,治以滋补肝肾,养阴清火,常用方有大补阴丸、三才封髓丹、知柏地黄丸、二至丸。

唐氏^[4]用中药复方与化疗相结合的方法治疗 700 余例白血病患者,按中医理论将之分为 4 型:气阴两虚型,用黄芪、当归、党参、白术、茯苓、生地黄、麦冬、小蓟、白花蛇舌草、牡丹皮、砂仁、黄精、甘草治疗;气血双亏型,用黄芪、当归、熟地黄、生地黄、白芍、枸杞子、阿胶、党参、砂仁、白花蛇舌草、小蓟、旱莲草治疗;热毒炽盛型,用生地黄、牡丹皮、石膏、金银花、白茅根、陈皮、甘草治疗;脾肾两虚型,用党参、白术、黄芪、砂仁、菟丝子、枸杞子、女贞子治疗。以上各型酌情配服六神丸、犀角丸、紫金锭、人参健脾丸、六味地黄丸,结果存活 5 年以上者 13 例,其中 5 例存活期在 10 年以上。肖氏^[5]采用中药辨证配合化疗治疗,辨证分 3 型:热毒炽盛型,药用黄连、黄芩、黄柏、栀子、连翘、玄参、当归、赤芍、大黄、紫草、青黛、仙鹤草、白花蛇舌草等;气阴两虚型,药用党参、黄芪、当归、白芍、熟地、黄精、何首乌、枸杞子、紫河车、阿胶、五味子、丹参等;脾肾两虚型,药用党参、白术、茯苓、黄芪、陈皮、法半夏、熟地、当归、白芍、牛膝、仙茅、淫羊藿、益母草、阿胶等。西医采用联合化疗,诱导缓解。结果,治疗组总缓解率为 86.1%,对照组为 60.5%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。吴氏^[6]以 HA 方案配合中药治疗急性非淋巴细胞白血病及慢粒急粒变 30 例。辨证为热毒炽盛型与气

阴两虚型。热毒炽盛型治以金银花、连翘、丹皮、栀子、板蓝根、大青叶、生地、土茯苓或用犀角地黄汤，清瘟败毒散加减；气阴两虚型治以黄芪、当归、黄精、女贞子、芍药、生地、玄参、何首乌、阿胶。各型均加用白花蛇舌草、半边莲、半枝莲三味具有解毒、抗肿瘤作用的中草药。结果，完全缓解 18 例，其中 1 个疗程完全缓解 (CR) 8 例，2 个疗程 CR 8 例，3 个疗程 CR 2 例。苏氏^[7]等将急性白血病分为五个证型：气血两虚型、气阴两虚型、温毒瘀血型、痰核瘰癧型、癥瘕瘀血型进行了分析总结。结果表明：气血两虚型患者 P170 表达较低，临床缓解率较高，而气阴两虚型与温毒瘀血型患者 P170 表达较高，临床缓解率较差。此研究为今后通过辨证论治改善与多药耐药相关的中医证候提供了理论依据。

1.2 专病专方 李氏^[8]等用调血方 (由黄芪、白芍、生地、当归等药物组成) 配合化疗治疗急性白血病 70 例，初治组病例临床完全缓解率、部分缓解率 (PR)、未缓解率 (NR) 的病例数分别为 19、8、7 例；复治组病例数分别为 17、7、12 例；临床总显效率分别为 79.41% (初治) 与 66.67% (复治)。梁氏^[9]观察中药制剂血美安胶囊 (主要由赤芍、猪蹄甲、枸杞子、生地等组成) 联合西药治疗 86 例急性白血病化疗后间歇期患者血中血红蛋白、血小板、白细胞的变化后骨髓增生的程度。结果血美安胶囊联合治疗组总有效率达 93%，而基础治疗对照组有效率仅为 54%。两组对比有明显差异。麻氏^[10]等以扶正抗白冲剂 (人参、黄芪、首乌、仙灵脾、天门冬、补骨脂、女贞子、炒白术等中药组成) 治疗完全缓解期的急性白血病患者 90 例，3、5 年持续缓解率分别为 72.4%、64.2%；3、5 年生存率分别为 82.2%、77.2%。马氏^[11]将 CR 后 60 例 AL 患者随机分为两组，单纯化疗者为对照组，化疗加蟾黄丸 (将北黄芪、当归、党参、仙鹤草、茯苓、泽泻、全蝎、蜈蚣、金钱白花蛇、补骨脂、红花、甘草、蟾酥和雄黄按比例等份组成) 者为治疗组。结果治疗组生存率 5 年 52.9%，10 年 29.4%；对照组分别为 38.6%，7.7%，两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。宋氏^[12]等联合化疗，配合自拟的扶正固本生血汤 (熟地、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、阿胶、鸡血藤、龟板胶、鹿角胶、首乌、黄芪、党参、连翘、甘草) 作为治疗组，单纯用西药联合化疗的为对照组。结果中西医组 CR 率为 78.7%，总有效 87.1%；西医组 CR 率 53.4%，总有效率 61.6%。两组 CR 率及总有效率比较， $P < 0.01$ 。

2 实验研究

2.1 复方药效学研究 清热养阴药能使造血细胞增殖能力下降而分化能力加强，造血调控因子发生重新调整与组合。陈氏^[13]等让人脐血造血细胞在清热养阴药作用下发育，建造与 AL 细胞表型相反的细胞，再以其胞浆逆转 AL 细胞表型，结果显示中药作用后的脐血细胞浆能够逆转 HL-60 细胞表型，表现为向成单核巨噬细胞分化，分裂能力下降，增殖抑制，出现凋亡。活血化瘀药能加强白血病细胞对化疗的敏感性和直接杀伤白血病细胞。王氏^[14]等观察到 1~10 mg/ml 的补肾化瘀药 (丹参、坤草、枸杞子、淫羊藿、黄芪、白术、甘草) 对 HL-60 细胞无明显的细胞毒性作用，但可抑制 HL-60 细胞增殖，诱导其凋亡。戴氏^[15]等的研究表明，梅花点舌丹可恢复实验性 L7212 白血病小鼠多种细胞因子的分泌水平，从而提供恢复机体杀伤白血病细胞的可能性，并且该药又能提高实验性 L7212 白血病小鼠 NK 细胞的杀伤活性，从而表明梅花点舌丹既有一定的抗白血病作用，又能兼顾机体的免疫功能。研究表明，参麦注射液 (系红参、麦冬提取物组成的注射液) 可减轻 AL 化疗毒副反应、能减轻白血病蒽环类药物的化疗毒性，是一种安全、有效的化疗减毒增效药物^[16]。段氏^[17]等报道癌灵 I 号对人巨核细胞白血病细胞 I-Meg 在细胞整体水平、DNA 合成抑制及克隆增值能力方面均有一定作用。

2.2 单药药效学研究 俞氏^[18]应用 DNA 断裂点标记法、DNA 凝胶、电以及光镜等技术探讨大蒜素诱导人急性白血病 T 淋巴细胞株 (6T-CEM 细胞) 凋亡的规律，结果显示大蒜素在 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 剂量时即明显诱导 6T-CEM 细胞凋亡，50 $\mu\text{g/ml}$ 达到高峰，凋亡率为 36.4%，15 $\mu\text{g/ml}$ 大蒜素作用 6T-CEM 细胞 2 小时，出现明显凋亡 24 小时达到高峰，凋亡率为 56.9%。高氏^[19]等从人参中提取人参皂苷 (GS)，再从 GS 中分离出有效成分人参三醇 (GPT) 应用 MTT 试验、流式细胞仪术、DNA 片段电泳分析及药敏试验等法观察白血病细胞株 K562，结果 GPT 20 mg/L 能显著刺激细胞的增殖，50 mg/L 则抑制细胞株增殖，且作用于 HL-60 细胞 3 天能诱导其凋亡。凌氏^[20]、陈氏^[21]等通过诱导淋巴细胞白血病细胞株凋亡的研究进一步证实了 GS 对白血病细胞的诱导凋亡作用。氧化砷通过诱导 APL 细胞凋亡来治疗白血病可能是单一无机化合物经诱导细胞凋亡途径有效地治疗恶性肿瘤的第一个成功范例。沈氏^[22]等报道氧化砷对 APL 细胞 (NB4) 存在双重作用，高浓度氧化砷选择性诱导 NB4 细胞凋亡，低浓度氧化砷诱导新鲜 NB4 细胞部分分化。不

同浓度氧化砷均能快速调变和降解 PML-RAR α 蛋白。陈氏等^[23]、白氏^[24]报道体外实验时特定剂量 As₂O₃(0.5~2 μ mol/L)能显著诱导 NB4 细胞凋亡而未能使其出现分化特征,但 HL-60、U937 细胞生长、存活不受影响,同时发现 As₂O₃ 能有效降低 NB4 细胞中 BCL-2 基因的表达而其他几种凋亡相关基因(P53、C-MYC 等)mRNA 水平不受影响。

从中药中提取出来的去甲斑蝥素、高三尖杉酯碱、川芎嗪等体外实验表明对白血病细胞诱导凋亡的作用^[25~27]。

3 展望

当今白血病治疗放化疗已较成熟,但是对机体严重的毒害和耐药性阻碍了它的普遍使用,白血病临床症状的改善可能为一时性或者是一种表面现象,微小残留病灶是其复发的重要原因。中药通过整体调节患者机体免疫机制,增加抗病能力及直接抗肿瘤作用可望成为急性白血病治疗的又一重要途径。然而,现阶段由于中药作用机制缺乏现代医学的客观理论的支撑及起效慢的特点,决定了我们不能单纯依靠中医药来达到白血病的缓解,而要中西医结合以保证确切疗效,同时,加强中医药的基础研究,以更好的指导临床,为中医药事业打开新的局面。

参考文献

- [1]胡乃平,王展.周霁祥治疗白血病经验[J].中医杂志,2000,41(6):433-434.
- [2]杨嘉萍,苏凤哲.中医药治疗急性白血病临床探讨[J].中华实用中西医杂志,2006,19(8):860-861.
- [3]李敬花,瞿东升.中医辨证治疗白血病的临床体会[J].中国中医药信息杂志,1999,6(2):62.
- [4]曹方,李彦,贾斌.唐由君治疗急性白血病的经验[J].国医论坛,2001,16(2):11.
- [5]肖倩.中药配合化疗治疗急性白血病 38 例疗效观察[J].中医杂志,1998,39(5):283.
- [6]吴登峰,吴登蛟.HA 方案加中药治疗急性非淋巴细胞白血病 30 例[J].黑龙江中医药,1998(5):19.
- [7]苏伟,李伟.急性白血病中医证候分型与 P170 表达及临床疗效关系的研究[J].北京中医药大学学报,2001,24(2):55-57.
- [8]李冬云,陈信义,胡凯文,等.调血方配合化疗治疗急性白血病临

- 床研究[J].北京中医药大学学报,1998,21(2):47-48.
- [9]梁永生.血美安胶囊在急性白血病化疗后间歇期的临床应用[J].广州中医药大学学报,2001,18(4):498-500.
- [10]麻柔,刘锋,杨经敏,等.扶正抗白冲剂对急性白血病患者长期存活影响的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(5):276-278.
- [11]马琳,朱春山.蟾黄丸用于白血病维持治疗的临床分析[J].山东中医药大学学报,2000,26(2):127-128.
- [12]宋万寿,刘小莲,任卓文,等.中西医结合治疗急性白血病 202 例[J].中国中医药信息杂志,1999,6(7):49-50.
- [13]张洪钧,陈信义,孙颖立.清热养阴药作用后的脐血细胞浆逆转白血病细胞表型研究[J].北京中医药大学学报,2000(5):42-44.
- [14]王蓉蓉,殷玉志,胡米宾.补肾化淤药对 HL-60 细胞凋亡的诱导作用[J].中国中医药信息杂志,1998,5(5):24-25.
- [15]戴锡孟,柯富扬.戴锡珍,等.梅花点舌丹抗 L7212 小鼠白血病的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1997;17 增刊:120.
- [16]黎劲,张冷星,叶红,等.参麦注射液在急性白血病化疗时应用的临床观察[J].华西药杂志,1999,14(4):285.
- [17]段绣锦,徐敬肃,辛晓敏,等.癌灵 1 号体外抗人巨核细胞白血病细胞株作用的研究[J].中国中西医结合杂志,1997,17(2):97.
- [18]俞超芹,凌昌全,潘瑞萍.大蒜素诱导人 T 淋巴细胞白血病细胞株凋亡的实验研究[J].中医杂志,1999,40(5):307-308.
- [19]高瑞兰,林筱洁,钱煦岱,等.人参皂苷及其三醇对白血病细胞的增殖抑制、凋亡和药敏的研究[J].中华医学研究杂志,2004,4(2):97-100.
- [20]凌昌全,俞超芹,潘瑞萍,等.人参皂苷对人 T 淋巴细胞白血病细胞株凋亡基因的影响[J].中医杂志,2004,41(13):176-177.
- [21]陈小红,高瑞兰,钱煦岱,等.人参皂苷诱导人 T 淋巴细胞白血病细胞株凋亡的研究[J].白血病.淋巴瘤,2005,14(4):217-219.
- [22]唐璋,陈国强,沈志详,等.三氧化二砷诱导早幼粒白血病细胞凋亡的体外研究[J].中华血液学杂志,1997,18(12):623-626.
- [23]陈国强,朱军.氧化砷诱导幼粒白血病细胞凋亡及其分子机制的初步研究[J].中华血液学杂志,1997,18(1):25.
- [24]白月辉,黄世林.雄黄对 NB4 及 HL-60 细胞的促凋亡作用[J].中华血液学杂志,1998,19(9):477.
- [25]刘晓兰,陈家旭,刘燕,等.去甲斑蝥素诱导 HL60 细胞凋亡的研究[J].北京中医药大学学报,2000,23(4):35-36.
- [26]麦文渊,林茂芳.高三尖杉酯碱诱导 K562 细胞凋亡的实验研究[J].中华血液学杂志,1998,19(7):375-376.
- [27]李建华,杨佩满.川芎嗪逆转 K562/ADM 细胞多耐药性的研究[J].现代中西医结合杂志,2001,10(15):1405-1407.

(收稿日期:2007-06-28)

专题征稿

《江西中医药》为中医药核心期刊,新设重点栏目《明医心鉴》,以介绍名老中医经验和中医临证心得为主,重点刊载中医关于疑难病的诊疗经验,要求观点、方法新,经验独到。涉及的病种主要有:小儿麻疹后遗症、红斑狼疮、类风湿性关节炎、慢性肾炎、哮喘、糖尿病、老年痴呆、高血压、中风、盆腔炎、萎缩性胃炎、癌症疼痛。欢迎广大中西医临床工作者不吝赐稿。