

竹红菌甲素光敏作用的哲学思考

★ 黄建敏 (广东省珠海市人民医院 珠海 519000)

★ 虞金宝 (江西省中医药研究院 南昌 330077)

关键词:竹红菌甲素;光敏作用;哲学

中图分类号:R 962 文献标识码:A

竹黄 *Shiraia bambusicola* Henn 又名竹花、赤团子、竹赤团子等,为肉座菌科真菌竹黄的子座。民间用于治疗中风、小儿惊风、胃气痛、风湿性关节炎、跌打损伤和气管炎等症。50 年代,人们即已发现服食竹枝寄生菌易引起剧烈光感性皮炎。其后,科研人员对竹黄进行了研究,证实竹红菌(竹黄)内含光敏物质,并将其命名为竹红菌甲素(Hypocrellin A, HA),其属于醌类光敏色素,光敏活性与氧密切相关。竹红菌甲素属于光动力学物质,由于色素分子吸收了一定量有效光而处于激发状态,将能量传递给氧分子,然后攻击基质——细胞和组织而起作用^[1]。于是,科研人员在临床上巧妙利用其对皮肤的光敏毒性作用用于治疗某些疾病,取得了显著效果。

1 竹红菌甲素光敏作用的临床应用及实验研究

1.1 竹红菌甲素对肥厚性瘢痕和妇女外阴白色病变的治疗 我国首次报道临床应用竹红菌素(HA)制成的药膏,在光照下治疗肥厚性瘢痕和妇女外阴白色病变 62 例^[2,3],有效率分别为 98.4% 和 97.12%。将 HA、竹红菌乙素(HB)混合制成喷雾剂局部喷雾治疗烧伤 35 例,治愈 33 例,总有效率 94.3%。对浅Ⅱ度烧伤创面早期应用该喷雾剂具有成膜性快、透气性好、创面愈合快的优点,平均住院天数仅为 15.1 天。用药后水肿反应轻、消退快、渗出减少、外周无红肿和炎症反应,成痂后对创面呈现较好的保护作用。将 HA、HB 混合物制成 10% 的植物油制剂,采用外涂药物结合光照法治疗外阴白色病变 124 例,有效率为 100%。

1.2 对肥厚性瘢痕和妇女外阴白色病变的光疗机理研究 程龙生等^[4]人在发现 HA 经光照后可引起红细胞膜类脂过氧化、膜蛋白形成交联、氨基酸光氧化等一系列光损伤现象后;又采用化学修饰的方法等对光敏反应机理进行了进一步研究^[5~7],结果表明其机理可能是 HA 在光的激发下与氧结合,在组织中发生剧烈的氧化而产生氧自由基(O_2^-),对细胞膜产生光损伤,从而影响细胞的活动与功能,直至

死亡,因此细胞膜是 HA 光敏作用的一个靶部位;且 HA 的光敏作用引起膜蛋白交联,氨基起着很重要的作用,由肽链间与肽链内的氨基参与引起,膜类脂上的氨基对光敏交联贡献不大;同时 HA 光敏所致膜类脂过氧化不参与膜蛋白交联。

1.3 HA 对癌细胞的光动力治疗作用 傅乃武等^[8]在研究 HA 对 HeLa 细胞和小鼠 S-180 实体瘤的光动力治疗效果时发现,HA 对培养的人癌细胞和小鼠移植性实体肿瘤有显著的光动力治疗作用。在 HA 对肿瘤细胞光动力作用和体内代谢的研究中,认为 HA 合并照光,可使肝癌细胞 DNA 断链, DNA 修复缓慢,对 HeLa 细胞有明显的杀伤作用^[9]。HA 以 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时,合并照光 10 分钟,光照强度 105 Mw/cm^2 ,明显抑制肝癌细胞线粒体 ATP 酶和微粒体葡萄糖-6-磷酸酶,线粒体和微粒体膜蛋白疏基含量显著减少,并破坏其结构和功能,因此 HA 对癌细胞的光动力作用敏感靶部位是细胞内的线粒体和微粒体^[10]。王景祥等^[11]对 HB 进行了小鼠肝癌 H₂₂的抑制作用研究,结果小鼠灌胃 HB 150 mg/kg ,连续 7 天,在光照下对小鼠移植瘤株 H₂₂有明显的抑制作用,抑瘤率为 34.0%~41.6%。

2 哲学启示

2.1 医学工作者的逆向思维 长期以来,人们对事物的认识方法已经习惯于顺势思维、定向思维。如真菌竹黄的光敏毒性作用,人们总是只沿着毒性、毒副作用、减毒和抗毒的思路去发展。而反向思维(逆向思维)则可以启发人们去思考如何利用其毒副作用,“以毒攻毒”,利用否定之中的肯定因素。其实当人的思路局限在一个方面而跳不出常规的思维定式时,逆向思维会使人豁然开朗,在山穷水尽疑无路时忽见柳暗花明又一村。伽利略也曾说过,科学总是在不断改变思维角度和思维方式的探索中前进。临床上利用竹红菌甲素的光敏毒性作用治疗妇女外阴白色病变和疤痕疙瘩就是医疗工作者运用思维能力和思维方法的综合获得新理论的具体体现。正是因为临床医生观察到竹红菌素能引起剧烈光感性皮

炎,而逆向思维正是利用其对皮肤的光敏毒性作用来治疗妇女外阴白色病变和疤痕疙瘩,使瘢痕内增生的纤维组织中胶原纤维变性和原纤维排列疏松,使外阴病变部位的皮肤组织细胞变性,从而使肥厚性瘢痕组织变软、变平和外阴病变部位的皮肤色素沉着,达到消除肥厚性瘢痕和外阴白色病变的目的。这种逆向思维方法的效应,就是从事物的正向与反向,从事物的对立统一中去思考,充分发挥了人的思维能动性,丰富了对真菌竹黄光敏毒性作用的更进一步认识,并使竹红菌素治疗肥厚性瘢痕、外阴白色病变和肿瘤的方法得到了认识和发展。

2.2 实践是认识发展的动力 利用光动力治疗肿瘤的方法早就有人提出,而且在 20 世纪 80 年代,血卟啉衍生物(HPD)治疗肿瘤的效果已经得到了人们的肯定,但 HPD 还存在一些缺点:(1)HPD 是一个混和物,其有效成份尚未提纯,每一批号的 HPD 各组分都有一定差别;(2)HPD 对红光吸收弱,临床应用红光为主要光源;(3)HPD 在不同环境中可形成集聚体,影响其光敏效力;(4)HPD 对病人产生皮肤光敏反应^[8]。因而 HPD 不是理想的光敏剂,寻找和研究新的更为完善的光敏剂是各国有关学者面临的迫切任务。竹红菌甲素是我国学者首先发现的一种新型光敏剂,临床应用其合并光照治疗妇女外阴斑和肥厚性瘢痕,取得显著效果;且有实验结果证明,HA 的作用光谱较宽,从长波紫外线至近红外线均有激活 HA 光敏作用。根据 HA 的这一特点,医学工作者就其对肿瘤细胞的作用进行了必要的基础研究和临床观察,并使人们对 HA 治疗肿瘤的认识不断深入,直到目前已认识到 HA 对人癌细胞和动物肿瘤有明显的光杀伤效力,且其作用的敏感靶部位是细胞内的线粒体和微粒体膜,是一种新型对治疗皮肤病、癌症等有较好疗效的光敏药物。

2.3 反向思维在医药研究中的作用 长期以来,尽管人们习惯于顺势思维、定向思维,但在医药研究中,有不少医药工作者运用了反向思维,往往取得了可喜的成绩。

砒霜是剧毒中药,虽小剂量的砒霜是一种以毒攻毒的良药,也曾被古人用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣和梅毒等疾病,但在古今文人笔下一直扮演着“杀人”的角色,而且还是一种能导致人类患皮肤癌和肺癌的致癌剂,人们无不谈“砒”色变。然而,哈尔滨医科大学第一附属医院中医科的医务工作者,利用反向思维方法,大胆地运用“以毒攻毒”原理,在临床上应用砒霜治疗白血病取得良效;急性早幼粒细胞性白血病的缓解率高达 91%,5 年存活率达 54%,13 例 10 年无病存活,最长存活已达 26 年。

最近,《健康报》报道了哈医大一院普外科博士刘连新的最新研究成果《肝癌组织基因表达概况分析》显示:较低浓度的砒霜即可明显诱导肝癌细胞凋亡,并筛选出治疗的可能最佳剂量,同时还揭示了砒霜“毒杀”肝癌细胞的基因作用位点是在肝癌基因半胱氨酸蛋白酶-3 的酶前水平而非转录水平^[12]。

目前在国际上都有轰动作用的治疗“阳痿”的药物——伟哥,也是一个很好的例子。伟哥是美国辉瑞公司投巨资研制的治疗心血管药物,但在临床研究中,发现其对心血管的作用很一般,而绝大部分受试者都有性欲提高的现象。这一结果的出现,对治疗心血管无疑是一副作用,且伟哥作为治疗心血管药物无疑是没有多大市场前景的;但辉瑞公司的研究人员和管理阶层通过反向思维,很好地运用伟哥的这一副作用,将其用于治疗阳痿取得了意想不到的效应。这一反向思维的结果,给广大阳痿患者带来了福音,更给辉瑞公司带来了巨大的经济效益。同时,这一反向思维的结果,也使中医治疗阳痿在治疗原则上发生了改变,从原来的单纯性“壮阳”到“壮阳活血并用”,且在临床上取得了很好的疗效。

笔者认为,广大医药工作者在从事临床和医药研究时,都要走出“顺势思维、定向思维”的圈子,大胆地、正确地应用反向思维,将给医药的发展带来巨大的推动作用。

参考文献

- [1]万象义,陈远腾.一种新的光化学疗法药物——竹红菌甲素[J].科学通报,1980,25(24):1 149
- [2]于兰馥,罗子华,张胜泉.竹红菌软膏加光疗治疗外阴白色病变与其组织变化的研究[J].中国妇产科杂志,1984,19(1):29
- [3]梁霄媛,梅国栋,朱文英,等.竹红菌光化治疗治疗肥厚性瘢痕 62 例报告[J].中华皮肤科杂志,1982,15(2):87
- [4]程龙生,王家珍.竹红菌甲素对红细胞膜的光损伤[J].实验生物学报,1985,18(1):89
- [5]郑建华,程龙生.竹红菌甲素引起红细胞膜蛋白的光敏交联[J].实验生物学报,1986,19(4):445
- [6]程龙生,刘萱.类脂过氧化对竹红菌甲素引起膜蛋白光敏交联的影响[J].实验生物学报,1987,20(3):373
- [7]傅乃武,黄磊,全兰萍,等.竹红菌甲素对小鼠红细胞膜的光氧化作用[J].中国药理学与毒理学杂志,1990,4(1):75
- [8]傅乃武,褚衍信,燕利学,等.竹红菌甲素对人癌细胞和动物实体肿瘤光动力治疗的研究[J].中华肿瘤杂志,1988,10(1):80
- [9]傅乃武,褚衍信,黄磊,等.竹红菌甲素对肿瘤细胞光动力作用和体内代谢的研究[J].癌症,1989,8(6):450
- [11]傅乃武,褚衍信,安静仪.竹红菌甲素对肝癌细胞线粒体和微粒体的光动力效应[J].中国药理学报,1989,10(4):371
- [12]王景祥,何祖泽,朱丽青,等.竹红菌乙素对小鼠肝癌 H₂₂ 的抑制作用[J].中国药理学通报,1997,13(2):188
- [13]史凤芝,聂松义.“毒药”挑战“癌中王”砒霜可使肝癌细胞“自杀”[J].时珍国医国药,2000,11(7):595

(收稿日期:2002-01-07)