

## ·生药学·

## 中药及天然药物抗白血病研究现状

秦路平 辛海量\*

(第二军医大学药学院生药教研室 上海 200433)

白血病是一种造血系统的恶性肿瘤,其特征是造血系统中以白细胞系统为主的异常增生,并广泛浸润全身各种组织和脏器,引起结构和功能的损害,临床上常见感染、发热、贫血、出血、肝、脾及淋巴结肿大等表现。迄今用于治疗白血病的化疗药物包括烷化剂、抗代谢药、抗生素等,都因毒副作用较强而制约了其应用。本世纪 60 年代以来,应用传统中医药治疗白血病取得了一定进展。80 年代以来,中外学者以细胞培养、动物实验与临床相结合的方法对中药及天然药物的抗白血病作用进行了深入的研究。因这方面的资料较多,本文拟就中药复方、单味中药、中药提取有效成分抗白血病的临床及试验研究作一较全面的综述。

## 一、复方中药为主治疗白血病

祖国医学虽无“白血病”病名,但据其临床表现,属“温病”、“血症”、“痰积”、“痰核”等范畴。在中医辨证分型的基础上,目前临床应用治疗白血病的复方中药主要有清热解毒、扶正补虚、活血化瘀三大类。在实际应用中或佐以其他方药,或中西医结合,都获得了较高的缓解率。

## (一)清热解毒法

清热解毒法多用于白血病尚未进行系统化疗或化疗的诱导缓解阶段,临床表现邪实为主,正气为衰。研究表明,许多清热解毒药都具有抗癌细胞作用,可与化疗药物发挥协同作用,同时尚能增强机体的抗感染能力,防治化疗中常易出现的感染倾向。

中国医学科学院血液病组单用当归芦荟丸(由当归、龙胆草、芦荟、黄芩、山栀、黄连、黄柏、大黄、青黛、木香、麝香组成)治疗慢性粒细胞白血病 28 例,缓解 16 例,进步 6 例。彭光斌报道以该方配合化疗治疗慢性粒细胞白血病 39 例,设对照组 41 例,结果中西医结合组生存期 57.5mo,中数缓解期为 10mo,而化疗组分别为 28mo 和 3mo。霍俊明<sup>[1]</sup>认为急性白血病初期多属邪实正盛的阶段,骨髓增生极度活跃,治疗以清热解毒之法,方用抗白解毒汤,该方由金银花、连翘、蒲公英、桑叶、生地、生石膏、大青叶、白花蛇舌草等组成。郑金福<sup>[2]</sup>等以雄黄为主,配伍巴豆、生川乌、乳香、郁金、槟榔、朱砂、大枣制成抗白丹,单用本方治疗急性白血病患者 6 例,2 例有效(急粒及红白血病各 1 例);本法合并化疗治疗 4 例中,3 例有效(均为急粒)。于家明<sup>[3]</sup>报道,应用蟾蜍酒治疗以急粒和急淋为主的各型白血病共 32 例,完全缓解率 25%,总缓解率 75%。周蔼祥<sup>[4]</sup>用青黄散(由青黛和雄黄组成)配合杀癌七号方(由龙葵、薏苡仁、黄药子、乌梅、白花蛇舌草等组成),共治疗急性粒细胞白血病 6 例,完全缓解 3 例,其中 2 例已存活 4 年以上。黄世林<sup>[5]</sup>以复方青黛片(由青黛、太子参、丹参、雄黄组成)为主治疗急性早幼粒细胞白血病,获得较高的完全缓解率。戴锡孟<sup>[6]</sup>报道用梅花点舌丹治疗白血病 16 例,完全缓解 3 例,部分缓解 10 例,总有效率 81%。高月<sup>[7]</sup>研究表明,梅花点舌丹能延长 L<sub>7212</sub>白血病小鼠生存期,提高 L<sub>7212</sub>白血病小鼠及正常昆明种小鼠 GM-CFU 生长,对含有 41 条标记染色体的白血

\* 第二军医大学药学院本科 94 级

病细胞有抑制作用。临床上应用六神丸治疗急性白血病也多见报道,刘秀文<sup>[8]</sup>应用六神丸配合 HOAP 方案治疗急性白血病,完全缓解率 80.96%。唐由君<sup>[9]</sup>研究发现六神丸、紫金锭、犀黄丸有抑制和杀伤 L<sub>7212</sub> 白血病细胞的作用,该类药物主要作用于细胞周期的 S 期。上海市白血病防治研究协作组曾用牛黄解毒片治疗慢性粒细胞白血病 15 例,有效率 86%。另外有些学者报道用银翘犀角地黄汤治疗热毒型白血病。

### (二)扶正补虚法

扶正中药不仅能够扶助正气,调整脏腑功能,提高机体免疫力,减轻化疗药物对机体的损害,而且能够提高机体对化疗的敏感性,增强和巩固疗效,在白血病化疗中应用得较为广泛。

吴世华<sup>[10]</sup>等用滋阴助阳中药熟地、茯苓、黄芪、白花蛇舌草、龙葵子、山豆根、紫草、山药、山萸肉、肉苁蓉、巴戟天、补骨脂、人参、麦冬、五味子、当归,随症加减,联合化疗共治急性非淋巴细胞白血病 54 例,完全缓解 30 例。单丽娟<sup>[11]</sup>应用化疗配以健脾和胃中药,如黄芪、党参、白术、陈皮、茯苓、当归、山药、薏苡仁、砂仁等,所治 35 例均未见明显胃肠道反应及骨髓抑制。兰州医学院附属第一医院对临床表现虚症的白血病患者给以扶正培本方剂“兰州方”(由人参须、北沙参、潞党参、淮山药、山萸肉、生白芍、炙甘草、生牡蛎、大麦冬、北五味子等组成),获得较单化疗组为高的缓解率,中医组 78 例,缓解率 78.9%,化疗组 58 例,缓解率 50%。霍俊明通过对 11 例存活 5 年以上的急白患者的临床观察,发现本病缓解后,长期服用人参黄芪汤(由人参、黄芪、补骨脂、龟板等组成),可增强机体抵抗力,延长缓解期。温敬中<sup>[12]</sup>应用八珍汤、十全大补汤,治疗心悸、乏力、食欲减退等化疗反应,并联合化疗治疗儿童急性淋巴细胞白血病 44 例,完全缓解 43 例。陈信义<sup>[13]</sup>等对 24 例第一化疗疗程后白细胞减少

者应用炙黄芪、党参、当归、熟地、菟丝子、何首乌、补骨脂、女贞子、旱莲草、仙灵脾等中药治疗后,继续化疗,未见白细胞减少。黄世林<sup>[14]</sup>以白血康(由青黛、太子参等组成)为主药,对气阴两虚型佐以黄芪、党参、生地、麦冬、何首乌、紫苏、茵陈、赤芍、板蓝根,同时以泼尼松口服治疗急性非淋巴细胞白血病 6 例,均于短期内获完全缓解。孙玉桃<sup>[15]</sup>等应用 VDCCP 方案并中药治疗急性淋巴细胞白血病,化疗中出现胃肠道反应者和骨髓抑制者,分别应用生脉二陈汤和人参养荣汤,14 例中完全缓解 11 例。张国敏以六味地黄汤为主联合 HOAP 方案,治疗急性白血病 90 例,总缓解率达 75.55%。李琰临床研究表明,中药补气养血方和益气养阴方均有不同程度促进造血和杀灭肿瘤细胞的作用。

### (三)活血化瘀法

活血化瘀药能够改善机体微循环,促进骨髓造血功能,调节免疫机能,有些活血化瘀药还对肿瘤细胞有直接抑杀作用,同时也能使化疗药物容易到达病灶所在,增强化疗药物的疗效。

张珑英报道,用云南白药同时加服六味地黄汤等多种补阴之剂,治疗急性髓性白血病,约 3wk 后缓解,减少剂量仍合用补阴之剂,3mo 后恢复工作。邓有安<sup>[16]</sup>等应用活血化瘀基本方:当归、川芎、鸡血藤、赤芍、红花、三七,联合化疗治疗急性白血病 8 例,完全缓解 4 例,总有效率 87.5%,疗效明显好于单化疗对照组(10 例总有效率 60%)。陈兆孝应用大黄廬虫丸(由大黄、地鳖虫、干漆、水蛭、白芍、桃仁等组成),配合马利兰治疗慢粒白血病 16 例,完全缓解 8 例,部分缓解 6 例,而单用化疗组 20 例,完全缓解 4 例,部分缓解 6 例,两组疗效差异非常显著。朱海洪应用复方丹参注射液,同时服用益气养阴方剂,治疗复发性难治白血病,缓解率明显高于对照组。焦中华认为莪术、丹参、当归、三七等活血化瘀药,有利于改善急性白血病人的血

液高粘滞状态,使化疗药物易于到达病灶所在。

## 二、单味中药的抗白血病作用

虽然中医辨证和中西医结合诱导白血病缓解,获得了可喜进展,但中医辨证分型尚缺乏统一的标准,临床应用难以掌握。近十几年来,很多学者纷纷把目光转向单味中药及天然药物中有效成分的寻找上。因时间较短,大部分研究尚处于试验阶段。

### (一)细胞毒性药物

绿舒筋、大黄、茯苓、人参、乌梅<sup>[17]</sup>的抗白血病作用均与抑制细胞的 DNA、RNA 的合成有关,而红草根对 P<sub>388</sub>、L<sub>1210</sub> 白血病细胞株的细胞毒作用,是通过抑制 DNA、RNA 的合成而发挥的,对蛋白质合成并无影响。它们均可作用于有丝分裂不同周期白血病细胞而抑制其增殖。乌梅能抑制 HL-60 细胞的 DNA 合成,使之停滞于 G<sub>2</sub>/M 期。冬凌草可引起 G<sub>2</sub> + M 细胞堆积,茯苓可使肿瘤细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 增多, S 和 G<sub>2</sub> + M 期细胞减少,而藤黄抑制细胞 G<sub>1</sub> → M 期的进行,破坏 S 期细胞。苏木可抑制通过培养增加的 GS(谷氨酰胺合成酶)的活性值,而发挥抑制白血病细胞增值的作用。国内外也有文献报道,美登木属、云南红豆杉、小红参、雷公藤、墓头回、豆薯种子对白血病细胞株均有一定抑制作用。另外,兰科植物石斛的地上部分乙醇提取物对 HL-60 细胞具显著细胞毒作用。茵陈花蒿、诃子酸果、泽兰、香加皮和茜草根甲醇提取物、黄连的水提取物均有显著抑制 L<sub>1210</sub>、P<sub>388</sub> 细胞生长的作用。王来慈报道,苦参注射液(主要由苦参组成)对 CFU - Mix 集落产率有显著的抑制作用。冯威建<sup>[18]</sup>发现中药瑞香狼毒对白血病小鼠 L<sub>1210</sub> 细胞增殖及克隆形成呈浓度依赖性抑制作用。

### (二)提高机体免疫力的药物

这类药物的抗白血病作用不是直接杀伤肿瘤细胞,而是通过提高机体的免疫力而达到抗癌目的。人参可刺激单核 - 巨噬细胞系

统的吞噬功能,增加补体和抗体含量,在细胞免疫和体液免疫上增强机体免疫功能,达到抗癌目的。绿舒筋和茯苓可增强巨噬细胞的活性。芦荟可增加 NK 细胞活性。此外,黄芪可全部逆转因环磷酰胺造成的免疫抑制现象。郁利平<sup>[19]</sup>报道沙棘汁具抑制肿瘤生长和提高免疫功能的作用,这种作用与沙棘汁富含多种营养成分有直接关系,沙棘总黄酮可能是其有效成分。

### (三)诱导肿瘤细胞分化的药物

苦参、熊胆、巴豆可诱导 HL-60 细胞向单核巨噬细胞系分化,土贝母可诱导 HL-60 细胞向类似成熟中性粒细胞分化。单味中药诱导肿瘤细胞分化的研究尚少。

## 三、天然药物中抗白血病活性成分

### (一)呈细胞毒作用的活性成分

三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱可抑制白血病细胞的 DNA 生物合成,靛玉红也是通过抑制 DNA、RNA 的合成而发挥抗白血病作用。大黄蒽醌衍生物如大黄素、大黄酸等,可抑制 P<sub>388</sub> 细胞的 DNA、RNA 的生物合成,可能是其抗癌机制之一。王庆瑞发现冬凌草甲素、乙素对 P<sub>388</sub>、L<sub>1210</sub>、L<sub>615</sub> 白血病有抑制作用,其机理是阻断脱氧核苷酸底物聚合形成 DNA。此外,东北贯众素可导致 DNA 单链断裂。大豆皂甙、三七皂甙可抑制 DNA、RNA 及蛋白质合成。表鬼臼毒类药物可与细胞微管蛋白结合而抑制其聚合,使细胞不能进入有丝分裂,细胞被阻断 G<sub>2</sub> 期。金丝马尾连碱甲则可阻断癌细胞由 G<sub>1</sub> → S 的进行。海藻多糖能减少 L<sub>615</sub> 小鼠全血、肝、脾中 LPO(脂质过氧化物)的含量而增加 CAT(过氧化氢酶)、SOD(超氧化物歧化酶)的活性,从而减少或防止原初氢氧自由基和单线态氧的产生,使细胞分裂发生抑制。

槲皮素是较强的钙调素抑制剂,其对 P<sub>388</sub>、L<sub>1210</sub>、L<sub>7212</sub> 的作用与抑制琥珀酸氧化酶有关。更深入的研究表明,槲皮素不仅可作用于癌细胞的 II 型雌激素结合部位,诱导转

化生长因子  $\beta$ ( $TGF\beta_1$ )水平升高,还可影响蛋白激酶 C(PKC)、酪氨酸蛋白激酶(PTKS)、CAMP等信号传导分子,特异性的影响  $P_{53}$ 基因而诱导细胞凋亡。粉防己碱(Tet)和蝙蝠葛碱(Dau)可能抑制依赖磷脂及  $C_a^{2+}$ 的蛋白激酶 C(PKC)而起抗肿瘤作用。薛惟建<sup>[20]</sup>发现东北贯众(其有效成分贯众 B)可抑制  $P_{388}$ 细胞耗氧,干扰其能量代谢。国外有人发现甘松细胞毒性倍半萜类、绞股蓝人参二醇和原人参二醇、绞股蓝皂甙 XV、XX I、XX II、XXX III、XXX IV等均有抗白血病作用。国内见于报道的还有高玉民发现大蒜素除对白血病细胞有直接杀伤作用外,还有免疫调节作用。最近见于报道野梧桐属的化学成分 mallotojaponin 及其类似物,鸦胆子中的类苦木素葡萄糖甙 D、E、F 等对白血病细胞呈细胞毒作用。有人从热砂浴烘烤的马钱子中分离出土的宁、布鲁生、土的宁氮氧化物等 9 种生物碱也呈类似作用。

#### (二)提高机体免疫力的活性成分

云芝多糖、香菇多糖、虫草多糖对肿瘤细胞的杀伤作用是通过促进机体的免疫功能而实现的。它们能增加淋巴细胞激活因子(LAF)的产生,LAF可使多种未成熟的前 T 细胞成熟,促进多种细胞因子如 IL-1(白介素 1)、IL-2(白介素 2)等的产生;它们也是有效的  $T_H$  激活剂。它们还可提高血浆蛋白水平,促进抗体生成,增强体液免疫。补骨脂素注射液对白血病患者原代细胞的杀伤作用主要与其促进单核-巨噬系统的吞噬功能、促进淋巴细胞转化有关。刺五加皂甙、多糖成分均有诱生干扰素的作用。有人发现中国商陆皂甙能诱生  $\gamma$ -IFN、IL-2 及淋巴毒素(LT),对  $MoIT_4$ (人 T 淋巴细胞白血病细胞株)呈细胞毒作用。有人从云芝菌丝体中分离到一种云芝糖肽(polysotoharibapptide, PSP),对 SLY(人单核细胞白血病株)等 4 种瘤株具抑制作用。内蒙古田国才<sup>[21]</sup>报道蒙药那如注射液(由草乌总碱和萜萜挥发油组

成)能有效刺激活化的  $M_\phi$  产生细胞因子,并显示出显著的促进小鼠胸腺细胞增生和抗  $L_{615}$  白血病活性,体外试验证实那如注射液激活  $M_\phi$  杀伤靶细胞具有选择性。最近巴西学者用白坚木碱和马的异体血清治愈  $L_{1210}$  小鼠,存活达 120 天以上,可能与增强小鼠免疫功能有关。

#### (三)诱导肿瘤细胞分化的活性成分

人参皂甙不仅可诱导 HL-60 向单核巨噬系统分化,还可诱导  $K_{562}$  生成 Hb,使  $U_{937}$  向成熟单核-巨噬系分化。而葛根有效成分( $S_{86019}$ )、三七皂甙则可使 HL-60 向成熟中性细胞分化。猪胆汁酸钠既可诱导 HL-60 向单核-巨噬细胞系分化,又可向中性粒细胞分化。黑菇多糖可诱导  $U_{937}$  细胞向终末方向分化。

#### 四、一个治疗白血病很有前途的药物-砒霜( $As_2O_3$ )

目前用于白血病化疗的药物全反式维甲酸(ATRA)诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病(APL),缓解率可达 85~90%,但可引起白细胞过高、维甲酸综合征及快速发展的耐药性,严重影响患者的长期存活。1992 年孙鸿德<sup>[22]</sup>等首先报道应用癌灵 I 号结合中医辨证治疗 APL,完全缓解率达 65.6%(21/32),50% 存活 5 年以上,18.8% 存活 10 年以上。张鹏<sup>[23]</sup>等用  $As_2O_3$  注射液治疗 APL 72 例,初治患者 30 例,完全缓解率 73.3%,有效率 90.0%,复发难治 42 例,完全缓解率 52.3%,有效率 64.2%。观察表明, $As_2O_3$  与 ATRA 药物无交叉耐药性。治疗初期,轻度消化道症状和手足麻木,肝肾功能改变,颜面及下肢水肿以及胸腹水等毒副作用,停药后即可消失;皮肤色素沉着,停药后可逐渐消退。

上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液病研究所<sup>[24]</sup>等研究表明, $As_2O_3$  能显著诱导  $NB_4$  细胞凋亡,而不影响 HL-60 和  $U_{937}$  的生长和存活。氧化砷能有效降低  $NB_4$  细

胞中 bcl-2 基因表达,而对其它凋亡相关基因(包括 P<sub>53</sub>、C-myc 和 bcl-XL)的 mRNA 水平无影响。这可能是 A<sub>52</sub>O<sub>3</sub> 诱导 NB<sub>4</sub> 细胞凋亡的分子机制之一。研究还表明<sup>[25]</sup>A<sub>52</sub>O<sub>3</sub> 诱导细胞凋亡过程不依赖维甲酸信号途径,可能是通过对 PML/PML-RAR<sub>α</sub> 及其它相关基因或蛋白的调控来实现。

细胞凋亡是当前肿瘤研究中的热点之一。有些学者试用凋亡受阻来解释有些恶性肿瘤的成因,如慢性粒细胞白血病的成因之一是细胞凋亡减少。也有的学者企图借助促进凋亡来治疗某些癌肿。砷剂是有毒之品,长期应用会在人体有一定的蓄积作用,在应用过程中会出现上述的毒副反应。因此有必要加强砷制剂的药代动力学和新剂型的研究,做到用药的个体化。

总之,中药及天然药物的抗白血病研究虽然取得了可喜的进展,但也存在着很多亟待解决的问题。为此我们广大医务工作者和科研人员应积极协作,联合攻关,加强作用机理的探讨,充分挖掘中药的潜能,以求早日取得白血病治疗学上的突破。

#### 参考文献

- [1] 霍俊明,等. 急性白血病临床治疗体会与分析. 中医杂志, 1987;28(8):591
- [2] 郑金福,等. 抗白丹治疗急性白血病10例的初步报告. 中医杂志, 1983;4(6):37
- [3] 于家明,等. 中药蟾蜍酒治疗白血病—附 32 例疗效观察. 辽宁中医杂志, 1984;(4):18
- [4] 周蔼祥,等. 急性非淋巴细胞白血病的治疗体会. 上海中医药杂志, 1986;(2):15
- [5] 黄世林,等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. 中华血液学杂志, 1995;16(1):26
- [6] 戴锡孟,等. 梅花点舌丹治疗白血病及其实验研究. 天津中医, 1988;(6):14
- [7] 高月,等. 梅花点舌丹对白血病作用机理的研究. 中西医结合杂志, 1990;10(2):103
- [8] 刘秀文,等. 六神丸并 HOAP 方案治疗急性非淋巴细胞白血病 21 例. 临床医学, 1986;6(3):146
- [9] 唐由君,等. 传统抗癌中成药抗急性白血病(L<sub>7212</sub>)的实验研究. 中西医结合杂志, 1990;10(12):734
- [10] 吴世华. 中西医结合治疗急性非淋巴细胞型白血病 54 例分析. 中西医结合杂志, 1985;5(9):542
- [11] 单丽娟. 健脾和胃法在白血病化疗中的应用. 新疆中医药, 1990;(3):52
- [12] 温敬中. 中西医结合治疗儿童急性淋巴细胞白血病 44 例. 浙江中医学院学报, 1989;(4):26
- [13] 陈信义,等. 白血病化疗常见毒副作用的中医治疗. 北京中医, 1990;(1):35
- [14] 黄世林,等. 中药为主治疗急性非淋巴细胞白血病. 中医杂志, 1991;32(11):662
- [15] 孙玉桃,等. VDC(L)P 并中药治疗成人急性淋巴细胞白血病 14 例, 1993;6(2):68
- [16] 邓友安,等. 活血化瘀中药加抗癌药治疗急性白血病近期疗效观察. 中西医结合杂志, 1988;8(11):683
- [17] 沈红梅,等. 乌梅的体外抗肿瘤活性及免疫调节作用初探. 中国中药杂志, 1995;20(6):365
- [18] 冯威建. 瑞香狼毒提取物尼地吗啉与长春新碱和阿霉素体外抗癌活性比较. 癌症, 1994;13(4):503
- [19] 郁利平,等. 沙棘汁对白血病细胞的杀伤作用. 白求恩医科大学学报, 1994;20(1):39
- [20] 薛惟建,等. 贯众抗肿瘤有效成分对 P<sub>388</sub> 细胞超微结构及细胞呼吸的影响. 中国药理学通报, 1987;(5):291
- [21] 田国才,等. 蒙药那如注射液对 L<sub>615</sub> 白血病的治疗作用. 中华微生物和免疫学杂志, 1996;15(1):62
- [22] 孙鸿德,等. 癌灵 I 号结合中医辨证治疗急性早幼粒细胞白血病 32 例. 中国中西医结合杂志, 1992;12(3):170
- [23] 张鹏,等. 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病. 中华血液学杂志, 1996;17(2):58
- [24] 陈国强,等. 氧化砷诱导早幼粒细胞白血病细胞凋亡及其分子机制的初步研究. 中华血液学杂志, 1997;18(1):25
- [25] 倪建华,等. 氧化砷对白血病内 PML/PML-RAR 蛋白的影响. 中华血液学杂志, 1997;18(1):32

#### 《中国药学杂志》1998 年征订

本刊(中国药学杂志)为中国药学会主办的药学科技期刊之一,1953 年创刊,距今已 40 余年,历史较长,读者面较广,享有较高声誉。本刊内容包括药剂学、临床药学、药理学、药品检验学、药物化学、生化药学、中药学、天然药物学等。辟有专题笔谈、药品生产、中药及天然药物、药理、药剂、临床药学、药品检验、生物技术、知识介绍、药物与临床、新药评价、新药研究、药学史、药人物、学术讨论、科研简报等栏目。本刊在 1997 年由中宣部等主办的第二届全国优秀科技期刊评比中再获一等奖。本刊为月刊,16 开 64 页,每期定价 6.00 元。请在当地邮局订阅,邮发代号 2-232。