

• 专家经验 •

黄世林教授研制复方黄黛片治疗白血病经验

向 阳 陈楠楠 孙淑君 李海霞 常晓慧 黄世林

黄世林教授是著名的中医血液病专家,从医七十载,获军队“国医名师”的称号。复方黄黛片是由黄世林教授研制的纯中药复方制剂,主要成分为雄黄、青黛、太子参和丹参,已于 2009 年获国家食品药品监督管理局的新药证书(国药证字 Z20090053)。由中国医学科学院血液学研究所血液病医院牵头组成的临床试验协作组进行的临床 II 期研究结果显示:复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL) 患者的完全缓解(complete remission, CR) 率达 96.7%^[1];2009 年本课题组报告应用复方黄黛片治疗 APL 193 例,均获 CR^[2]。可见,复方黄黛片治疗 APL 有特异性疗效。因此笔者从复方黄黛片的组方研究入手,以总结黄世林教授治疗白血病的学术思想,为中医药治疗白血病的研究提供有益的经验。

1 组方 复方黄黛片(曾用名:白血康、复方青黛片)由雄黄、青黛、太子参、丹参四味药组成。雄黄主含二硫化二砷(As_2S_2),具有解毒杀虫、燥湿祛痰之功效,用于痈肿疔疮、蛇虫咬伤、虫积腹痛、惊痫、疟疾^[3]。青黛主含靛蓝 5%~8%、靛玉红 0.1% 以及靛棕、靛黄、鞣酸、 β -谷甾醇、蛋白质和大量无机盐,具有清热解毒、凉血消斑、清肝泻火、定惊之功效,用于温毒发斑、血热吐衄、胸痛咳血、口疮、疔腮、喉痹、小儿惊痫^[3]。太子参主含太子参环肽 A、B 及氨基酸、皂苷、淀粉、果糖、脂肪酸等,具有益气健脾、生津润肺之功效,用于脾虚体倦、食欲不振、病后体弱、气阴不足、心悸、口干、肺燥干咳^[3]。丹参主含丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B、丹参酮 III、隐丹参酮、羟基丹参酮等脂溶性成分和丹参素、丹参酸甲、乙、丙、原儿茶酸等,具有活血祛瘀、消肿止痛、养血安神之功效,用于月经不调、痛经、闭经、癥瘕、产后瘀阻、胸腹或肢体瘀血疼痛、痈肿疮毒、心烦失眠^[3]。

2 治则治法

2.1 治疗原则

黄世林教授认为白血病的病因为正气不足,气滞血瘀,化生毒邪;病理基础为邪毒内蕴,积久生变。

目前单纯采用抗肿瘤中药治疗白血病并取得明确疗效的临床研究甚少,与化学药物治疗相结合、辨证分型施治、提高疗效、降低化疗药物的不良反应是现代中医治疗白血病的特点。古代著名医学家张从正在《儒门事亲》曾云“夫邪之中人,轻则传久而自尽,颇甚则传久而难已,更甚则暴死。若先论固元气,以补剂补之,真气未胜,而邪气已交驰横鹜而不可制矣。有邪积之人而议补者,皆鯨湮洪水之徒也。先论攻其邪,邪气去则元气自复也”^[4]。据此并结合临床经验,黄世林教授提出白血病的治疗原则为驱邪复正。驱邪是指有效地清除体内白血病细胞;复正是指维护与恢复机体组织器官的正常功能,尤其是骨髓的造血功能。故驱除白血病细胞之毒邪,但不损伤造血组织与机体器官正常功能之正气是驱邪复正的核心。

2.2 治法 白血病的临床表现为贫血、感染、出血和浸润,主因邪毒内蕴,伤阴血损骨髓,骨髓瘀滞,新血难生,气血双亏而致血虚贫血;邪毒蕴而化热或(和)复感外邪、入里化热而发热;热伤脉络,气不摄血,血溢脉外而出血;气滞血凝,瘀血内结而致肝脾及淋巴结肿大,可见本虚邪实是白血病之本,热毒瘀结、气血双亏是白血病之标。因此,黄世林教授以雄黄、青黛、太子参、丹参四味药组方复方黄黛片,其中雄黄解毒祛邪,为君药;青黛清热、解毒、凉血,以助雄黄,为臣药;丹参活血祛瘀,太子参益气生血,同为佐使,诸药合用,具有清热解毒、凉血止血、补气益阴、祛瘀生血的功能。

3 复方黄黛片的临床研究

3.1 治疗方案 以复方黄黛片为主,包含诱导缓解和缓解后治疗以及并发症的处理^[5-6]。(1) 诱导缓解治疗:复方黄黛片 0.25 g/片,初服量 1.25 g,3 次/d,饭后服;3 d 后逐渐增量至 7.5 g/d。(2) 缓解后治疗:复方黄黛片 6.0~7.5 g/d,分 3 次饭后服。联合化疗可选用 HACP、HADP、HAMP、HAEP,其中高三尖杉酯碱(H) 3~6 mg/d×3 d,阿糖胞苷(A) 150~200 mg/d×3 d,环磷酰胺(C) 800~1 000 mg/d×1 d,柔红霉

基金项目:国家科技支撑计划课题(No. 2007BAI10B01-099)

作者单位:中国人民解放军第 210 医院中医血液科(大连 116021)

通讯作者:向阳, Tel: 0411-80841093, E-mail: tcm210dl@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170519.156

素(D) 40~80 mg/d × 1 d, 米托蒽醌(M) 10 mg/d × 1 d, 足叶乙甙(E) 100 mg × 3 d, 醋酸泼尼松(P) 30 mg/d × 3 d。服用复方黄黛片 30 d, 间歇期 30 d, 应用联合化疗 2 周, 间歇期 30 d 为 1 个疗程。10 个疗程后 2 次化疗间的疗程间歇期延长为 3~4 个月, 其间服用复方黄黛片 1 个疗程, 共 30 d; 4 年后化疗间的疗程间歇期为 8~10 个月, 其间服用复方黄黛片共 2 个疗程, 每疗程 30 d; 缓解后治疗时间为 6 年。

3.2 并发症的处理

3.2.1 中枢神经系统白血病 患者入院后均常规腰穿取脑脊液检查, 同时鞘内注射氨甲喋呤(MTX) 10 mg, 氟美松 5 mg, 1 次/周, 共 4 次; 脑脊液检查异常或/和有临床症状者, 鞘内注射 1~2 次/周, 直至临床缓解、脑脊液检查恢复正常。CR 后, 中枢神经系统白血病防治与 CR 后治疗同步, 每疗程予 MTX 10 mg, 氟美松 5 mg, 鞘内注射 1 次。若脑脊液检查异常或/和有临床症状者, 鞘内注射 1~2 次/周, 直至临床缓解、脑脊液检查恢复正常; 鞘内注射 6 周未能缓解者应及时进行放射治疗^[2,5,6]。

3.2.2 弥散性血管内凝血 临床观察表明应用复方黄黛片诱导治疗 APL 过程中不诱导与加重弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC), 但对入院时有凝血功能异常或确诊为 DIC 的患者则应积极给予肝素抗凝治疗、输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀等血液制品^[7-9]。

3.2.3 高白细胞血症 入院时白细胞 $< 10 \times 10^9/L$ 的患者, 经复方黄黛片治疗后 20.3% 的患者白细胞超过 $10 \times 10^9/L$; 另有 2.54% 患者入院时白细胞 $> 10 \times 10^9/L$ 。无论是治疗前或治疗中白细胞 $> 10 \times 10^9/L$ 的患者, 均应继续服用复方黄黛片治疗, 最大用量可至 30 片/d; 对于部分白细胞 $> 50 \times 10^9/L$ 的患者, 可分别采用羟基脲、小剂量 HA、治疗性白细胞单采术等降细胞治疗^[2,5,6]。

3.2.4 肝功能异常 9.1% 的患者入院时即有肝功能异常, 主要表现为 ALT 增高; 部分患者为病毒性肝炎所致, 部分无明确病因, 但随着病情的缓解 ALT 可恢复正常, 故多考虑为白血病浸润所致。9.32% 的患者诱导治疗过程中肝功能异常, 其中 7.25% 为 ALT 增高, 2.07% 为轻度黄疸, 分析原因为药物性肝损害。无论是治疗前或治疗中出现的肝功能异常, 复方黄黛片都无需减量或停药, 但需伍用保肝药物^[2,5,7,10]。

3.2.5 消化道症状 少数患者入院时即有恶心、呕吐等不适, 服用复方黄黛片后消化道症状可加重, 影响复方黄黛片的服用。故予在对症治疗的同时, 可伍用

醋酸泼尼松 30 mg/d 缓解复方黄黛片所致消化道反应, 复方黄黛片可维持原量或酌情减量; 若症状不能改善, 则可暂停复方黄黛片, 予小剂量 HA 方案治疗, 待消化道症状缓解后则立即服用复方黄黛片^[2,5,7]。

3.2.6 其他 有感染、发热者, 采取积极的抗感染治疗, 重视患者的隔离及病房消毒, 加强护理, 口腔及会阴部护理尤为重要; 出血倾向明显者, 给予止血治疗, 并伍用化瘀止血类中药, 酌情输注单供体血小板; 贫血严重者输注红细胞悬液。

3.3 安全性 对复方黄黛片的主要不良反应、治疗前后心、肝、肾功能进行了观察。主要不良反应为腹部胀痛、腹泻、ALT 增高及黄疸, 发生率分别为 27.46%、21.24%、7.25%、2.07%^[2]。

观察了应用复方黄黛片治疗前后心、肝、肾功能, 结果显示: (1) 复方黄黛片对 QTc 间期影响不大, 治疗后较治疗前略有延长($P=0.043$)。 (2) 治疗前 ALT 增高的患者仍可接受正常剂量的复方黄黛片治疗; 治疗过程中少数患者可见 ALT 增高, 但多在治疗 30 d 后出现, 复方黄黛片无需减量。 (3) 复方黄黛片对 BUN 和 Cr 无明显影响, 增高的患者仍可接受正常剂量的复方黄黛片治疗。 (4) 随访 3 年以上, 肝肾功能仍在正常范围内^[2]。

3.4 疗效 疗效分析表明复方黄黛片对 APL 具有特异性疗效^[5,6,11]。 (1) CR 率。应用复方黄黛片诱导治疗的 APL 患者均获 CR, 达 CR 的时间为 (44.3 ± 12.8) d, 其中 16% 的患者 30 d 内获 CR, 78.8% 的患者 31~60 d 内获 CR, 5.2% 的患者 > 60 d 获 CR, 最长者为 104 天获 CR。 (2) 复发率。经用复方黄黛片与联合化疗交替治疗的 CR 后患者, 复发率为 14.29%, 中位复发时间为 12.5(4~67) 月。 (3) 无复发生存(relapse free survival, RFS) 率。缓解后 APL 患者的 1、2、3、4、5、6 年的 RFS 率分别为 92.86%、89.29%、88.29%、87.50%、86.61% 和 85.71%。 (4) PML/RARα 融合基因检测。CR 后 1 个月内融合基因转阴率为 92.3%, 1 年内转阴率达 100%。

4 复方黄黛片的实验研究 在黄老的指导下, 课题组于 1994 年始进行了复方黄黛片抗白血病的基础实验研究。 (1) 复方黄黛对 HL-60 细胞的体外杀伤作用结果显示随着复方黄黛片的浓度增加, HL-60 细胞增殖受到抑制, 活力下降, 呈现不同程度的细胞核毒性改变^[12]。 (2) 雄黄诱导白血病细胞株的凋亡作用结果表明雄黄可诱导 NB4、HL-60、K562、CEM、Raji 等人白血病细胞凋亡^[13-17]。 (3) 复方黄黛片诱导急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡的研究结果表明复方黄黛片对

APL 细胞具有促进分化的作用,且可通过上调 FAS 蛋白、APO2.7 蛋白的表达诱导 APL 细胞凋亡^[18]。(4) 复方黄黛片含药血清对 NB4 细胞的作用结果证实复方黄黛片含药血清对 NB4 细胞的生长有抑制作用,并可促进其凋亡,且药物的作用随着含药血清浓度的增加、作用时间的延长而增加^[19-21]。(5) 复方黄黛片对正常动物免疫功能的影响结果表明复方黄黛片对实验动物的免疫功能即无激活作用,也无明显的抑制作用,但剂量过大对 NK 细胞有一定的抑制作用^[22]。(6) 复方黄黛片对人白血病细胞裸鼠异种移植瘤的疗效实验结果显示服用 1 000 mg/kg 复方黄黛片后,裸鼠的平均瘤体积、平均瘤重量均低于空白对照组、维甲酸对照组和同等剂量的雄黄对照组^[22]。(7) 复方黄黛片急性毒性限量实验结果显示 $LD_{50} > 213.1 \text{ g/m}^2$ (65 g/kg, 小鼠平均体重以 20 g 折算) 相当于 46 倍推荐临床剂量^[22]。(8) 复方黄黛粉大鼠、犬长期毒性实验结果显示复方黄黛粉对肠道有明显的刺激作用,对肝脏有一定的毒性作用^[22]。

5 小结 黄世林教授在长期诊治白血病的临床实践中,形成了较为系统和完整的治疗白血病的学术思想,以驱邪复正为核心,以复方黄黛片为代表。临床研究与实验研究均表明复方黄黛片中雄黄为君药,可诱导白血病细胞凋亡;青黛加强雄黄诱导白血病细胞凋亡的作用,为臣药;丹参、太子参共为佐使,对驱邪复正作用的发挥具有促进与协同作用,这也是复方黄黛片高缓解率的基础。

参 考 文 献

- [1] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(12): 801-804.
- [2] 向阳, 王晓波, 孙淑君, 等. 复方黄黛片诱导治疗急性早幼粒细胞白血病 193 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(7): 440-444.
- [3] 刘永新主编. 国家药典中药实用手册[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2011: 546, 119, 449, 333.
- [4] 金·张从正著. 余瀛鳌, 林青, 田思胜等选编. 儒门事亲集要[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 40.
- [5] 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 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[J]. 中华血液学杂志, 1995, 16(1): 26-28.
- [6] 向阳, 常晓慧, 成玉斌, 等. 复方黄黛片为主的缓解后治疗对急性早幼粒细胞白血病长期生存的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1253-1255.
- [7] 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 等. 急性早幼粒细胞白血病诱导缓解期并发症的防治对策[J]. 中华临床医学杂志, 2008, 9(8): 42-44.
- [8] 方永光, 黄世林, 成玉斌, 等. 复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病并发 DIC 的临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(9): 742-744.
- [9] 成玉斌, 黄世林, 向阳, 等. 化瘀止血防治急性早幼粒细胞白血病出血和弥散性血管内凝血[J]. 中国中医急症, 2008: 17(1): 29-30.
- [10] 成玉斌, 向阳, 徐学新, 等. 复方黄黛片治疗 APL 过程中肝肾毒性的临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(7): 429-431.
- [11] 成玉斌, 黄世林, 向阳, 等. 复方黄黛片及其与化疗序贯应用清除 APL-PML/RAR α 融合基因的临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(3): 154-156.
- [12] 白月辉, 黄世林, 季梅琴, 等. 复方黄黛对 HL-60 细胞的体外杀伤作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, S1: 336-339.
- [13] 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): 477-480.
- [14] 张晨, 黄世林, 卢步峰, 等. 雄黄诱导 K562 细胞凋亡的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(3): 30-31.
- [15] 张晨, 黄世林, 向阳, 等. 低剂量雄黄诱导 NB4 细胞凋亡的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(2): 11-12.
- [16] 张晨, 黄世林, 向阳, 等. 雄黄对 T 淋巴细胞白血病细胞系 CEM 的促凋亡作用[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1): 42-43.
- [17] 张晨, 黄世林, 向阳. 雄黄对 Raji 细胞的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2003, 2(2): 50-51.
- [18] 张晨, 黄世林, 向阳, 等. 复方黄黛片诱导急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡的研究[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(6): 556-557.
- [19] 向阳, 陈楠楠, 张德杰, 等. 复方黄黛片中药血清药理学研究方法的建立[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(17): 1594-1597.
- [20] 陈楠楠, 黄世林, 向阳, 等. 复方黄黛片含药灭活兔血清对 NB4 细胞株作用的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(1): 65-69.
- [21] 陈楠楠, 向阳, 张德杰, 等. 复方黄黛片含药兔血清对 NB4 细胞株作用的研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(7): 844-848.
- [22] 王晓波, 黄世林主编. 复方黄黛制剂临床与作用机理[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2011: 170-171, 175-181, 221-293.

(收稿: 2016-05-29 修回: 2017-05-06)

责任编辑: 赵芳芳