

# 急性白血病中医专方专药临床应用概述

俞方泉<sup>1</sup>, 庄海峰<sup>2</sup>, 罗秀素<sup>2</sup>, 高瑞兰<sup>3</sup>

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006

3. 浙江省中医院血液病研究所, 浙江 杭州 310006

**[摘要]** 化疗和造血干细胞移植是目前西医治疗急性白血病(AL)的主要方法,但由此可带来诸多不良反应。中医药协同治疗AL具有明显的增效减毒效果。笔者就中医专药专方治疗AL进行文献分析,为进一步优化中西医结合治疗AL提供参考。

**[关键词]** 急性白血病; 专方; 专药; 文献综述

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 01-0147-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.040

## Clinical Application Summary of Specific Prescription and Medicine of Chinese Medicine for Acute Leukemia

YU Fangquan, ZHUANG Haifeng, LUO Xiusu, GAO Ruilan

**Abstract:** At present, chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are the main methods of western medicine in the treatment of acute leukemia(AL), but this treatment can cause many adverse reactions. The synergistic treatment of Chinese medicine for AL has significant effect on enhancing efficacy and reducing toxicity. The authors analyzed the literature of specific medicine and prescription of Chinese medicine for AL, and provided references for the improvement of integrated Chinese and western medicine for AL.

**Keywords:** Acute Leukemia; Specific prescription; Specific medicine; Literature review

急性白血病(AL)是造血干细胞恶性克隆性疾病,发病时骨髓中异常原始细胞以及幼稚细胞大量增殖并抑制正常造血,广泛浸润淋巴结、肝、脾等脏器,表现为贫血、感染、出血和浸润等征象<sup>[1]</sup>。目前,AL的治疗仍以西医化疗和造血干细胞移植为主<sup>[2]</sup>。然而移植相当于超大剂量的化疗联合免疫重造,其中的成功关键手段仍是化疗。化疗作为治疗AL的主要手段,它能迅速消灭尽量多的白血病细胞,使骨髓的造血功能恢复正常,从而达到完全缓解。但另一方面又会强烈抑制机体免疫,导致机体免疫监视功能低下,加之化疗后的微小残留白血病细胞产生多药耐药,从而易复发,难以根治疾病<sup>[3]</sup>。且治疗中还有部分患者难以耐受化疗,化疗相关的胃肠道反应,以及骨髓抑制、感染、出血、贫血、药物性肝肾功能损伤等不良反

应,严重影响了治疗效果,降低了生活质量<sup>[4]</sup>。20世纪60年代以来,中医药治疗白血病的专方专药不断被研制应用,临床效果斐然。众多临床研究亦发现,中医药不仅可以减轻化疗的毒副作用,而且具有刺激骨髓正常细胞增殖与分化、消除残留白血病细胞、逆转白血病多药耐药、延长或阻止白血病复发和预防白血病相关并发症的优势<sup>[5]</sup>。笔者中医专药专方治疗AL的临床应用概述如下。

### 1 病因与病机

AL是一类造血干细胞的恶性克隆性肿瘤,现代中医学亦称其为白血病,根据其临床特点,如贫血、发热和感染、出血、淋巴结或肝脾肿大等<sup>[6]</sup>,多可将其归属于温病、急劳、虚劳、血证、癥瘕、瘵病等范畴<sup>[7]</sup>。AL的病因病机至今未明,且存有争议。历代医

**[收稿日期]** 2017-06-04

**[基金项目]** 浙江省中医药管理局科研项目(2017ZB030)

**[作者简介]** 俞方泉(1990-),男,硕士研究生,研究方向:中西医结合临床血液病。

**[通信作者]** 高瑞兰, E-mail: gaoruilan@126.com。

家观点不一,但大体言之,AL的发病多因先天禀赋不足、胎毒内伏,后天饮食劳倦、七情内伤、有毒环境或疾病失治、误治、药毒等因素影响,导致正气虚损,瘟毒外侵或胎毒内发,正邪交争而发病<sup>[8-10]</sup>。本病病位主要在血分、骨髓,可涉及五脏六腑,四肢百骸,病变多为因虚致实、因实致虚、虚实夹杂。其病机特点为脾肾亏虚为本,邪毒内蕴为标,毒、瘀、虚互为因果,形成虚实夹杂之证,可出现在疾病发展中的各个阶段。

## 2 专方专药

### 2.1 专方

**2.1.1 白消汤** 黄艳梅等<sup>[11]</sup>治疗AL 102例,在应用常规化疗方案基础上,均服用中药白消汤(白花蛇舌草、青黛、黄药子、三棱等),观察结果显示,急淋、急非淋、慢粒急变期、慢粒恢复期缓解率分别为85.3%、75.6%、50%、100%。

**2.1.2 扶正抗白冲剂** 麻柔等<sup>[12]</sup>以扶正抗白冲剂(人参、黄芪、何首乌、淫羊藿、天冬、补骨脂、女贞子、炒白术等)治疗完全缓解期的AL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%。

**2.1.3 保元抗白方** 李凤珍等<sup>[13]</sup>运用保元抗白方(白花蛇舌草、龙葵、半枝莲、马齿苋、解毒草、夏枯草、浙贝母、水牛角、牡丹皮、三棱、莪术、黄芪、当归藤、红参)联合化疗治疗33例AL患者,与单用化疗治疗30例作对照比较,结果显示保元抗白方加化疗治疗AL的完全缓解率及生存时间均有提高,患者耐受性较好。

**2.1.4 复方青黛片** 复方青黛片为含砷中药,主要成分为青黛、雄黄、太子参和丹参等,具有祛邪扶正之功效。毕玲玲等<sup>[14]</sup>用复方青黛片治疗难治性复发性急性早幼粒细胞白血病患者32例,2年持续完全缓解率达75%。

**2.1.5 癌灵一号** 20世纪70年代,我国学者研制以砷剂作为主要成分的癌灵一号应用于多种血液病并不断改进,最终实践证明其对急性早幼粒细胞白血病疗效最佳,并且能够获得较为满意的CR率<sup>[15-16]</sup>。

**2.1.6 复方浙贝颗粒** 白桦<sup>[17]</sup>将238例难治性AL患者随机分对照(化疗方案加安慰剂)与治疗(化疗方案联合复方浙贝颗粒)2组进行治疗,结果治疗组CR为33.67%,较对照组的24.24%提高了9.43%;CR+PR

治疗组52.04%,较对照组的37.37%提高了14.67%。

**2.1.7 回生汤** 夏小军<sup>[18]</sup>临证时将AL分为邪毒炽盛、痰瘀互结,邪毒渐退、气阴两虚,气血不足、阴阳两虚3型,治疗主用回生汤系列方(天蓝苜蓿、墓头回、龙葵、紫河车粉)加减,并给予适宜防护,可达清热败毒、宁血祛瘀、益肾填髓,收到较佳临床疗效。

**2.1.8 青黄散** 胡晓梅等<sup>[18]</sup>报道应用周霁祥教授研制的青黄散治疗AL,可长时间缓解病情,副作用小,延长生存期。

**2.1.9 兰州方** 裴正学教授<sup>[19]</sup>提出“西医诊断,中医辨证,中药为主,西药为辅”十六字AL治疗指导方针,临床上擅用扶正固本兰州方(生地黄、山药、山萸肉、麦冬、五味子、太子参、北沙参、党参、人参须、白芍、桂枝、甘草、大枣、生姜、浮小麦)加味治疗白血病,起到了增敏减毒的效果。

### 2.2 专药

目前发现不少具有抗白血病作用的中药,其主要以中药有效成分及提取物制剂应用。常见的药物包括砒霜、雄黄、青黛、红豆杉、莪术、汉防己、补骨脂、冬凌草、通关藤等;其中药有效成分包括三氧化二砷、亚砷酸、硫化砷、靛玉红、紫杉醇类、榄香烯类、汉防己甲素、补骨脂素和冬凌草甲素等。

**2.2.1 砒霜** 砒霜的主要成分为三氧化二砷,现代药理研究发现,其具有直接的细胞毒作用,能够与细胞组织中的巯基进行结合,以达到使含巯基酶失活的目的,进而抑制白血病细胞过多的增殖<sup>[20]</sup>。另外,三氧化二砷还具有破坏细胞包膜的作用,从而抑制肿瘤细胞DNA、RNA等的合成以及克隆、增殖<sup>[21]</sup>。亦有实验证明,砷剂具有诱导白血病细胞分化和凋亡的双重药理作用<sup>[22]</sup>。近年来,有研究发现,全反式维甲酸联合砒霜治疗急性早幼粒细胞白血病具有较好的临床效果,90%左右的患者能够达到5年无病生存<sup>[23]</sup>。

**2.2.2 雄黄** 雄黄的主要成分包括三氧化二砷、亚砷酸以及硫化砷等。有研究表明雄黄有降解PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白、调节与细胞信号传递、蛋白翻译合成、DNA转录等相关基因的表达、降低端粒酶的活性、进而抑制白血病细胞增殖、诱导细胞分化和凋亡等作用<sup>[24]</sup>。

**2.2.3 青黛** 青黛的主要成分是靛玉红,现代药理学研究表明靛玉红是具代表性的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)的强效抑制剂,主要是通过抑制白血病细

胞增殖,使细胞停滞在细胞周期的G2/M期,在细胞分裂周期和基因转录中发挥作用<sup>[25-26]</sup>。

**2.2.4 红豆杉** 红豆杉的活性成分和衍生物主要为紫杉醇类,其中含氟多烯紫杉醇衍生物对急性早幼粒白血病细胞的活性具有超强抑制力,并且可降低白血病细胞的多药耐药性<sup>[27-28]</sup>。

**2.2.5 莪术** 莪术提取物为榄香烯类,具有选择性抑制白血病细胞增殖和提高免疫功能的双重效应,其主要成分为 $\beta$ -榄香烯<sup>[29]</sup>。抗白血病作用机制研究表明, $\beta$ -榄香烯的色氨酸甲酯衍生物的凋亡诱导作用与细胞内 $H_2O_2$ 蓄积密切相关,该作用是通过使细胞内 $H_2O_2$ 蓄积增加,进而降低线粒体膜电位,从而激活Capase-3活性,发挥细胞凋亡作用而实现的<sup>[30]</sup>。

**2.2.6 汉防己** 汉防己甲素是汉防己抗肿瘤的主要有效成分。研究表明,汉防己甲素能够显著逆转P-gp介导的肿瘤多药耐药<sup>[31]</sup>。体外研究发现,汉防己甲素能够下调K562/ADM多药耐药株MDR1/P-gpmRNA的表达,从而造成白血病细胞内抗癌药物的聚积,显著逆转K562对肿瘤药物的多药耐药<sup>[32]</sup>。

**2.2.7 补骨脂** 补骨脂的主要有效成分为补骨脂素和异补骨脂素,研究表明补骨脂素加长波紫外线能诱导NB4细胞凋亡<sup>[33]</sup>,异补骨脂素可抑制人急性髓系白血病HL-60细胞增殖,并诱导其凋亡,其机制与促进Bax蛋白表达和抑制Bcl-2蛋白表达相关<sup>[34]</sup>。

**2.2.8 冬凌草** 有药理研究表明,冬凌草中的冬凌草甲素具有较强的抗肿瘤活性作用,对多种恶性肿瘤均有一定的治疗效果,其中尤以对白血病的治疗疗效最佳<sup>[35]</sup>。细胞试验证实,冬凌草甲素能够通过Fas/FasL信号分子调控细胞色素C的释放,从而激活线粒体凋亡途径引起U937细胞发生凋亡<sup>[36]</sup>。体内研究发现,冬凌草甲素能够显著延长AML-M2b移植小鼠的生存时间,且无明显毒副作用<sup>[37]</sup>。

**2.2.9 通关藤** 是近年来临床研究发现具有抗肿瘤效果的中药,研究发现其提取物具有较好的抗白血病作用,对K562细胞以及HL-60细胞均有不同程度的抑制作用<sup>[38]</sup>。赵晓民等<sup>[39]</sup>取其解毒抗癌之性,在疾病早、中期热邪偏盛时使用,尤其适用于难以耐受化疗的老年性、低增生性的白血病患者,并且部分病例可经由单药治疗而达完全缓解。

### 3 结语

AL经治疗获完全缓解后(包括造血干细胞移植后)

体内仍然可能残留有10<sup>9</sup>以下的白血病细胞,常规检测手段难以查出,这是白血病复发的根源,也是影响AL患者长期存活的主要因素<sup>[40]</sup>。而中医药可以纠正化疗药物的不良反应,刺激骨髓正常细胞增殖与分化,消除残留白血病细胞,延长化疗缓解期。而对于一些无法耐受化疗或者因经济问题无法进行化疗的患者,中医药治疗替代化疗,亦能有部分患者达到无病生存。中医专方专药协同西医治疗AL可取长补短、相辅相成,从而提高临床疗效,改善病人的生存质量。

### [参考文献]

- [1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 381-428.
- [2] 王珺, 陈信义, 董青, 等. 难治性急性白血病中西医诊疗研究进展[J]. 世界中医药, 2013(8): 979-984.
- [3] 冯全管. 中医药治疗微小残留白血病研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(7): 789-792.
- [4] 杨淑莲. 中医药干预急性白血病治疗策略[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 818-821.
- [5] 黄衍强. 治疗白血病中药不是“预备役”[N]. 健康报, 2007-01-04(004).
- [6] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [7] 夏小军, 段赟. 中医药治疗急性白血病的思路与方法[J]. 西部中医药, 2016, 29(4): 41-43.
- [8] 赵绍琴. 中医中药治疗白血病的新认识[J]. 中医药研究, 1992, 9(2): 11-12.
- [9] 陈其文, 鲍计章. 周永明治疗围化疗期急性白血病的经验[J]. 上海中医药杂志, 2010(3): 23-25.
- [10] 苏凤哲. 中医药治疗急性白血病临床探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(8): 435-437.
- [11] 黄艳梅, 肖中平. 中西医结合治疗102例白血病临床分析[J]. 吉林中医药, 1999, 19(6): 40.
- [12] 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.
- [13] 李凤珍, 陈永红, 王小平, 等. 保元抗白方加化疗治疗急性白血病33例临床观察[J]. 四川中医, 2005, 23(1): 40-41.
- [14] 毕玲玲, 马琴, 王树庆, 等. 复方青黛片治疗复发性急性早幼粒细胞白血病32例[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(9): 702-703.
- [15] Chen SJ. From an old remedy to a magic bullet: molecular

- mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(24): 6425-6437.
- [16] Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2): 217-222.
- [17] 白桦. 复方浙贝颗粒辅助化疗治疗难治性急性白血病临床有效性及安全性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [18] 胡晓梅, 刘锋, 麻柔, 等. 周霭祥运用青黄散治疗白血病的经验[J]. *中医杂志*, 2011, 52(14): 1187-1189.
- [19] 董琴琴, 齐雪婷. 裴正学教授治疗急性白血病的经验[J]. *甘肃医药*, 2012, 31(8): 592-594.
- [20] 宋灿, 黄亚男, 朱友文, 等. 砒霜的临床应用研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2013, 35(3): 277-279.
- [21] 华正祥, 刘启明, 姜子斌, 王等. 三氧化二砷诱导肿瘤细胞分化及抑制增生研究进展[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(Z2): 22-23.
- [22] 祝洪明, 李军民. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的进展[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(4): 277-284.
- [23] 牛一民, 樱井徹郎, 孙晖, 等. 三氧化二砷的代谢途径及毒理机制综述[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2011, 13(2): 367-373.
- [24] 刘奎, 张兰红, 徐瑞荣, 等. 雄黄在血液病中应用进展及机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(1): 199-201.
- [25] Xingi E, Smirlis D, Myrianthopoulos V, et al. 6-Br-5-methylindirubin-3'-oxime (5-Me-6-BIO) targeting the leishmanial glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) short form affects cell-cycle progression and induces apoptosis-like death: exploitation of GSK-3 for treating leishmaniasis [J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39: 1289-1303.
- [26] 赖金伦, 刘玉辉, 刘畅, 等. 中药璇玉红作用机理及其临床应用研究进展[J]. *中兽医医药杂志*, 2017, 36(1): 76-79.
- [27] Yan C, Yin Y, Zhang D, et al. Structural characterization and in vitro antitumor activity of a novel polysaccharide from *Taxus yunnanensis*[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 96: 389-395.
- [28] Lu HF, Xie C, Chang J, et al. Synthesis, cytotoxicity, metabolic stability and pharmacokinetic evaluation of fluorinated docetaxel analogs[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 1743-1748.
- [29] 袁静, 王平全. 榄香烯的药理与临床应用进展[J]. *中国药房*, 1998, 9(5): 230-231.
- [30] Yu ZY, Wang R, Xu LY, et al. N-( $\beta$ -elemene-13-yl) tryptophan methyl ester induces apoptosis and synergizes with arsenic trioxide through a hydrogen peroxide dependent pathway in human leukemia cells[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(1): 165-173.
- [31] 师铎轩, 马梁明, 鹿育晋, 等. 汉防己甲素联合伊马替尼对 K562/G01 细胞诱导凋亡作用及其相关机制[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(3): 723-728.
- [32] 曹渊, 方悦, 秦蓉, 等. 汉防己甲素预防裸鼠白血病多药耐药性形成的研究[J]. *杭州医学高等专科学校学报*, 2013, 33(5): 335-338.
- [33] 向阳, 黄世林, 陈楠楠, 等. 补骨脂素加长波紫外线诱导 NB4 细胞凋亡及对 Fas/FasL 基因表达影响的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(1): 45-47.
- [34] 袁小芬, 孙亚梅, 等. 异补骨脂素对 HL-60 细胞增殖和凋亡影响及其机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(21): 1675-1679, 1687.
- [35] 刘家云, 魏敏. 冬凌草甲素抗肿瘤的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(2): 81-84.
- [36] 郭勇, 单卿卿, 龚玉萍, 等. 冬凌草甲素抗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病效应的实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6): 439-443.
- [37] 刘加军, 李桥, 潘祥林, 等. 冬凌草甲素对白血病 NB4 细胞的诱导凋亡作用及其机制[J]. *中草药*, 2005, 36(8): 1188-1193.
- [38] 李东, 欧阳建, 李翠萍, 等. 通关藤诱导白血病细胞 U937, HL60 细胞凋亡的实验研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2008, 29(1): 33-37.
- [39] 赵晓民, 侯伟, 闫金玉, 等. 消癌平注射液治疗急性白血病 6 例[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(1): 105.
- [40] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. *血液病学*[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 803.

(责任编辑: 冯天保)