

周霭祥运用青黄散治疗白血病的经验

胡晓梅 刘 锋* 麻 柔 邓成珊

(中国中医科学院西苑医院血液科,北京市海淀区西苑操场 1 号,100091)

基金项目:国家中医药管理局 2011 年度全国名老中医药专家周霭祥传承工作室建设项目

* 通讯作者:liufengdoctor@126.com,(010)62835361

[关键词] 青黄散;白血病;名医经验;周霭祥

周霭祥名老中医从事血液病研究 50 余年,从 20 世纪 60 年代开始,研制青黄散治疗白血病,在单纯使用中药复方治疗白血病方面,取得了开创性成就,给后人留下了宝贵的经验。尤其国内最早报道单纯使用含砷中药复方——青黄散治疗急性早幼粒细胞白血病取得完全缓解,并长期生存 20 年以上,为后来含砷雄黄制剂广泛用于恶性血液病尤其急性早幼粒细胞白血病的治疗打下了基础。本文将周霭祥名老中医运用青黄散治疗白血病的经验进行总结。

1 对白血病病因病机的认识

周老师认为,白血病的病因,不外有害的物理、化学、生物学的因素,这些因素中医统称为邪毒。邪毒入血伤髓,产生血瘀,瘀血不去,新血不生,因而出现贫血、发热、骨痛、肝脾淋巴结肿大、骨髓有核细胞及幼稚细胞增多、舌质紫暗、皮肤瘀斑等症状和体征。毒和瘀是白血病主要的病理因素,治疗应当解毒化瘀^[1]。

2 青黄散的研制过程

青黄散在《世医得效方》和《奇效良方》中均有记载,其中青黛味咸、性寒,入肝经,可消肿散瘀、凉血解毒。青黛成分含靛蓝、靛玉红、蛋白质、鞣酸及无机盐等。雄黄味辛温,可解百毒,消积聚,化腹中瘀血。雄黄成分主要含二硫化二砷(As_2S_2),并夹杂少量三氧化二砷(As_2O_3)及其他重金属盐。周老师认为,青黛与雄黄两药组成的青黄散具有解毒凉血、散瘀消积之功效,适用于治疗白血病。根据病情及患者个体差异,将青黛与雄黄分别按 9:1、8:2、7:3 三种比例,研末后混匀装胶囊,制成青黄散胶囊,每个胶囊重 0.3g。选择性治疗剂量:每日 6~12g,分 3 次饭后服;维持剂量:每日 3~6g。

3 青黄散治疗白血病的临床应用

3.1 青黄散治疗慢性粒细胞白血病(慢粒)

3.1.1 临床应用 周老师从 20 世纪 60 年代开始,

应用青黄散治疗慢粒,1981 年报道 25 例,除 4 例为复治病例外,其余 21 例均为初治病例,其中 1 例合并骨髓纤维化^[2]。青黛、雄黄比例为 9:1,研末后混匀装胶囊。青黄散诱导缓解剂量:每日 6~14g,多为每日 10g,分 3 次饭后口服。维持缓解剂量,每日 3~6g,分 3 次口服。服药过程中根据外周血象调节剂量。全部病例均未加用治白血病西药。25 例中完全缓解者 18 例,占 72%,部分缓解 7 例,占 28%,总缓解率为 100%。用药后平均 11.4d(3~29d),自觉症状明显好转或消失。平均 10.1d(3~33d)脾脏开始缩小,脾脏缩至最小平均需 79.9d(16~241d)。白细胞数在治疗后平均 5.3d(2~12d)开始下降,平均 12.6d(4~30d)降至原水平的一半或以下,平均 39.4d(6~74d)降至 $10 \times 10^9/L$ 以下。随着白细胞数的下降,幼稚细胞也随之减少以至消失。原有贫血、血小板增高或减低患者,也逐渐接近或恢复正常,骨髓恢复的时间与血象的恢复基本一致。将青黄散与当归芦荟丸、青黛、靛玉红、雄黄、马利兰等作了疗效对比,缓解率以青黄散最高,白细胞下降、脾脏缩小以及起效时间均以青黄散为最快。在服用青黄散过程中,部分患者出现副作用,其中恶心、胃脘不适 8 例,大便稀溏者 12 例,便血 2 例,色素沉着 5 例,皮疹 1 例。2 例出现足底压痛,其中 1 例皮肤干燥、粗糙、增厚,1 例转氨酶升高,经治疗后肝功能恢复正常,余者均未见肝肾功能及心电图异常。以上副作用,严重胃部不适、便血、皮疹等须暂时停药,对症处理,症状即可消失,以后可减量继续服药,不影响治疗。减轻药物对胃的刺激,可同时服胃复康、胃舒平等药,每 2~3 个月用二巯丁二钠 1.0g 加入 5% 葡萄糖 40ml 中缓慢静脉注射,每日 1 次,连用 3d,促进砷的排泄,防止中毒^[3]。在使用青黄散治疗的患者中,未出现有骨髓抑制者,也未见有血小板明显减少的情况,较马利兰安全。为了证实青黄散不影响正常造血细胞,周老师进行了青黄散对正常造血细胞影响的实验研究^[4],观察

青黄散对正常小鼠血象、骨髓 CFU-S、CFU-D、CFU-E、有核细胞总数及其 3H-TdR 掺入率的影响,发现青黄散对正常造血无明显不良影响,而马利兰对照组则呈明显的抑制作用,证实了临床观察的结果,也提示青黄散对白血病细胞可能有选择性抑制作用。

1985~1999年,周老师用青黛与雄黄 8:2 比例制成的青黄散胶囊治疗慢粒 86 例^[5],治疗剂量 3~6g,结果:完全缓解 62 例(72.09%),部分缓解 14 例(16.28%),进步 8 例(9.3%),无效 2 例((2.33%)。总有效率 97.67%。本组病例服药 1 周自觉症状改善,治疗前肝肿大者 44 例,用药后 39 例缩小或缩至正常;脾肿大者 70 例,治疗后 60 例脾脏完全消退,其余 9 例亦见缩小,仅 1 例治疗前后无改变;脾开始缩小时间平均 15.5d,缩至最小平均 62.9d;白细胞数治疗后平均 10.4d 开始下降,降至正常范围平均 54.8d。青黄散的有效率及缓解率均高于异靛甲及靛玉红,尤其青黄散完全缓解率(72.09%),明显优于靛玉红(26.11%)和异靛甲(32.09%)。服青黄散白细胞下降和脾脏缩小,在发生时间及最佳疗效上均优于靛玉红,异靛甲及马利兰,青黄散和马利兰相似,白细胞开始下降所需时间早于脾脏开始缩小时间。青黄散不但可以改善临床症状,而且有消除白血病细胞的浸润作用,对异常增生的白细胞作用非常显著,对血红蛋白及血小板无显著影响。青黄散主要副作用是药物对胃肠黏膜刺激所引起的消化道反应,表现为恶心、纳呆、胃脘不适及腹痛、腹泻,个别发生便血。这种反应与个体对药物的敏感性有关,在开始服药时容易发生,由小剂量逐渐加量反应轻微或短暂,一般不影响治疗。其次是药物吸收所产生的副作用,表现为皮肤色素沉着,手、足皮肤角化,如加大活动量和多饮水者,程度一般较轻。青黄散中雄黄为含砷药物,由于用量较少,一般患者在缓解后开始进行定期排砷治疗,未发现对心、肝、肾功能有明显的损害。尽管雄黄是硫化砷,毒性低,疗效好,但长期服用仍需注意慢性砷中毒。

1998年,周老师指导研究生对接受青黄散治疗的慢粒患者进行了随访^[6],6例存活10年以上,其中2例分别于10.5年、12.2年后急粒变;2例分别于15年、18年后死于脑血管病和心脏骤停,死亡时仍处于慢粒期;1例已维持慢粒期12年,仍在维持治疗中;1例已健康存活20年,停药10年。

3.1.2 作用机理 为研究青黄散治疗慢粒的机理,

周老师研究了青黛与雄黄按 9:1 比例制成的醇提液对 L₆₁₅ 和 S₁₈₀ 细胞的 DNA 和 RNA 合成影响^[2],实验结果证实,它们对 L₆₁₅ 和 S₁₈₀ 细胞 DNA、RNA 合成均有不同程度的抑制作用。其抑制特点是:①随药物浓度的增加而抑制作用增强;②抑制作用较快,在药物作用细胞 30min 时即达高峰;③对 DNA、RNA 的抑制均明显。提示青黄散治疗慢粒的机制之一,可能是由于抑制细胞 DNA、RNA 的合成。周老师还认为,雄黄中含三硫化二砷(As₂S₃),砷化合物与组织(蛋白质)中的巯基(-SH)结合,使蛋白质失去活性,因而抑制了白血病细胞过多增殖,起到治疗白血病的作用。

20世纪80年代末,周老师指导研究生应用电子显微镜对慢粒患者的骨髓细胞作了动态超微结构观察^[7],结果发现,患者服用青黄散治疗过程中,白血病细胞发生核溶解、固缩、破碎及混合性变性坏死等凋亡现象。提示青黄散治疗慢粒的疗效与其能使慢粒白血病细胞变性坏死的作用有关,即通过核的变性,最终导致白血病细胞凋亡。

3.2 青黄散治疗急性非淋巴细胞白血病

周老师早在 20 世纪 80 年代,即开始应用青黄散治疗急性非淋巴细胞白血病^[8],6 例中,急性粒细胞性白血病(M₂)1 例,急性早幼粒细胞性白血病(M₃)2 例,急性单核细胞性白血病(M₅)3 例;初治 4 例,复治 2 例。青黄散中青黛与雄黄之比为 7:3 或 8:2,诱导剂量为每日 8~18g,分 3 次服;维持剂量为每日 4~6g,分两次服。只 1 例用 VEAP 方案(长春新碱、环磷酰胺、阿糖胞苷、强的松)1 个疗程,其余 5 例均未用化疗。完全缓解 3 例,其中 2 例为 M₃,1 例为 M₅;2 例为初治患者,1 例为复治患者。3 例患者服青黄散后取得完全缓解所需时间分别为 33d、46d、180d。服青黄散后,部分病例有恶心,腹痛,腹泻,皮肤色素沉着,手掌、足底皮肤增厚、疼痛,个别有便血及皮疹。血便、皮疹及消化道症状明显者,须暂时停药。至 1996 年随访时,2 例 M₃ 患者均获痊愈,恢复正常工作;对其中 1 例复查了血象、骨髓象、心电图、肝肾功能均正常,仅有皮肤色素沉着和手掌皮肤角化过度仍未全消。这一结果为青黄散治疗 M₃ 提供了可喜的苗头。

1999年,周老师指导学生对应用青黄散治疗的急性非淋巴细胞白血病 7 例患者进行了总结^[9],按 1986 年天津白血病分型会议标准^[10]¹⁷¹,7 例患者中,M_{2a}2 例(绿色瘤 1 例),M_{2b}1 例,M₃2 例,M₅2

例。青黄散中青黛与雄黄之比为7:3或8:2,诱导剂量为每日8~18g,分3次服;维持量每日4~6g,分两次服。5例单纯用青黄散治疗,2例(M₂)诊断后分别应用HOAP方案,6疗程后改用青黄散维持。按1987年全国白血病化疗讨论会制定的疗效标准^{[10][17]},5例完全缓解,2例部分缓解。4例患者长期存活,分别为9年(M_{2a},绿色瘤)、17年(M₅)、18年(M₃)、20年(M₃)。达到缓解时间为1~2个月。副作用主要为腹泻、腹胀等消化道反应和皮肤色素沉着。

4 青黄散治疗白血病的体会

周老师认为,青黄散治疗慢粒效果好,发生疗效快,副作用较轻,尚未发现有骨髓抑制者,而且价廉,药源广,适用于广大农村和基层;对血小板抑制不明显,可使慢粒血小板低者上升,多者下降。青黛的副作用主要为恶心、呕吐、腹痛、腹泻,甚至便血。但雄黄与青黛配合,利用雄黄之辛温,可对抗青黛之咸寒,以减轻上述副作用。

青黄散对慢粒、急非淋M₃、M_{2b}和分化好的M_{2a}疗效肯定,对M₅有一定疗效。这些白血病细胞中都含有颗粒,分化程度高,提示青黄散对粒细胞白血病的疗效好,电镜观察发现,青黄散在治疗慢粒过程中首先破坏早幼粒细胞,成熟粒细胞受抑轻微,作用机制可能与细胞内的特异颗粒有一定关系。

青黄散的毒副作用,主要为消化道反应和皮肤色素沉着;而三氧化二砷除上述副作用外,还有周围及中枢神经毒性和心脏毒性等,青黄散不出现这些毒副作用,可能雄黄须经细胞颗粒中酶的作用后方能引起细胞的凋亡,故对其他不含颗粒的细胞毒性作用低,而三氧化二砷可直接对各种细胞起杀伤作用,因而毒副作用广泛。应用青黄散应注意,从小剂

量开始及饭后服用,可减轻胃肠道的反应。定期使用二巯基丁二酸钠或二巯基丙磺酸钠可防治砷中毒。治疗初期有的患者白细胞继续上升,坚持治疗白细胞可迅速下降;由于青黄散对骨髓抑制弱,缓解后常需用维持量。久服者需注意尿常规、肝肾功能、心电图等,出现不正常者及时停药并解砷毒。

参考文献

- [1]周霭祥.白血病证治[J].中医杂志,1985,26(10):13-16.
- [2]周霭祥,姚宝森,郑金福.青黄散治疗慢性粒细胞白血病25例近期疗效观察[J].中西医结合杂志,1981,1(1):16-18.
- [3]周霭祥.慢性粒细胞白血病证治[J].中西医结合杂志,1985,12:714-715.
- [4]周霭祥,王奎,吕恩,等.青黄散对正常造血细胞影响的实验研究[J].中华血液学杂志,1984,5(1):16-19.
- [5]周霭祥,陈志伟,杨经敏,等.青黄散治疗慢性粒细胞白血病86例临床观察[C].世界中西医结合大会论文摘要集,1997:144.
- [6]王展翔,周霭祥,杨留,等.青黄散为主治疗慢性粒细胞白血病存活10年以上6例报告[J].白血病,1998,7(2):93-94.
- [7]陈志伟,周霭祥,傅湘琦.青黄散治疗慢性粒细胞性白血病的临床和超微结构研究[J].中国中西医结合杂志,1994,(增刊):56-59.
- [8]周霭祥,姚宝森,王奎,等.急性非淋巴细胞白血病的治疗体会[J].上海中医药杂志,1986,1:15-16.
- [9]王展翔,周霭祥,杨留,等.青黄散为主治疗急性非淋巴细胞白血病7例[J].白血病,1999,8(5):297-299.
- [10]张之南.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,1998.
- [11]周霭祥.青黄散治疗白血病的研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(10):582-583.

(收稿日期:2010-10-09;修回日期:2011-01-19)

[编辑:黄健]

欢迎邮购《中医杂志》

1997年2、4、6、8~12期,每册3.50元;1998年3~8、10~12期,每册4元;1999年4~12期,每册4元,合订本65元;2000年2~12期,每册5.80元,合订本85元;2001年2~12期,每册6.50元,合订本95元;2002年1~12期,每册6.80元,合订本105元;2003年1~12期,每册6.80元,合订本105元;2004年1、2、4~12期,每册6.80元,合订本115元;2005年1~7、9、11、12期,每册6.80元,合订本125元;2006年1~12期,每册7.30元,合订本135元;2007年2~12期,每册8.80元;2008年2~12期,每册9.80元;2009年、2010年每册9.80元。2007年~2010年合订本每年140元。《中医杂志》2006~2009年增刊每册40元。以上免费

邮寄,如需挂号每件另加3元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街16号中医杂志社读者服务部,邮编:100700,电话:(010)64013164。

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~1986年(4张光盘)480元;1987~1994年(1张光盘)260元;1995~2004年(1张光盘)280元。光盘合订本为计算机用数据光盘,收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容,可对所有文章进行任意字检索,方便实用。

汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志社北京林海音像书店,邮政编码:100700,电话:(010)64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。