

于对照组,差异有显著性意义 ($P < 0.05$)

表 3 成人组疗效比较

Table 3 Comparison of curative effects of adults

组别	总例数	痊愈	显效	有效	无效	总显效率	总有效率
	例	例	例	例	例	%	%
治疗	33	10	11	10	2	63.64	93.94
对照	18	3	4	9	2	38.89	88.89

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 中医分型疗效比较: (1)儿童组和成人组中医分型疗效比较发现,虚汗停颗粒对于气虚证的疗效与对照组相近,差异无显著性意义 ($P > 0.05$);对于气阴两虚证的疗效明显优于对照组,差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。 (2)虚汗停颗粒对于自汗、盗汗、五心烦热、潮热、形体消瘦等症状的改善均明显优于对照组 ($P < 0.05, 0.01$);而对神疲乏力、少气懒言的疗效,两组相比,差异无显著性 ($P > 0.05$)。 (3)两组对病理舌、脉象疗效比较中,除了对脉象异常的疗效相近 ($P > 0.05$),虚汗停颗粒对于舌质及舌苔异常的疗效均明显优于对照组

2.5 实验室检查结果:儿童组各实验室检查结果两组比较,差异均无显著性意义 ($P > 0.05$);成人组实验室结果比较,虚汗停颗粒对于血红蛋白水平下降

的疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$),而对于红细胞及 T 细胞异常疗效两组相近

3 讨论

汗证是不正常出汗的一种病证,通常在安静情况下全身或局部出汗过多,甚则大汗淋漓。小儿生理特点为脏腑娇嫩,形气未充,腠理不密,又为纯阳之体,故较成人易出汗,此为生理现象。如无原因汗出过多,或因虚致汗,即所谓“流虚汗”。中医谓“血汗同源”,“汗乃心之液”,如流汗过多,可致气阴损耗,临床上常表现出面色苍白无华,形体消瘦,精神疲惫,少气懒言,纳呆等一系列症状。

自汗和盗汗皆因虚而致,一般盗汗为睡中汗出,醒时汗止;自汗为清醒状态下,无故汗出,前者多属阴虚,后者属阳虚,但《景岳全书·汗证》:“自汗,盗汗亦各有阴阳之证,不得谓自汗必属阳虚,盗汗必属阴虚也。”小儿汗证,亦不能截然分为自汗、盗汗或阳虚、阴虚,故以气虚、气阴两虚为其分型。

本临床研究结果表明,虚汗停颗粒治疗自汗、盗汗总有效率为 94.44%,虚汗停颗粒由黄芪、大枣、浮小麦、糯稻根、甘草组成,黄芪益气固表止汗,浮小麦、糯稻根收涩止汗,大枣养血安神,甘草补中益气,诸药合用,共奏益气养阴,固表止汗之作用。

全蝎解毒液治疗急性早幼粒细胞白血病机制初探

汤毅,杨文华,史哲新,高宏,姚芳,张蕾*
(天津中医学院第一附属医院 血液科,天津 300193)

白血病是一组造血干细胞及祖细胞的克隆性疾病,目前联合化疗虽然是主要的治疗方法,但是由于强烈频繁化疗引起的严重不良反应,常常导致病人正气受损,发生多种并发症,迫使化疗中断影响疗效,甚至危及生命。近年来,中医药治疗白血病取得了极大进步,许多研究结果证实了一些中药治疗白血病的功效和作用机制。我们从中医传统理论出发,在查阅了大量临床和实验研究文献的基础上,开展了以全蝎为主药治疗白血病的临床研究,取得满意疗效,现将全蝎解毒液治疗急性早幼粒细胞白血病 (M_3) 临床观察及机制探讨报道如下。

1 临床资料

病例 20例,全部符合全国白血病化学治疗讨

论会制定的急性早幼粒细胞性白血病诊断标准^[1],即:骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主, > 30% (非红系细胞),其胞核大小不一,胞浆中有大小不等的颗粒。本组病例中,男性 12例,女性 8例;年龄 24~66岁。初治患者 11例,其中经维甲酸诱导缓解 7例,经联合化疗诱导缓解 4例;复发 (首次缓解 < 6个月) 患者 9例,其中以维甲酸初治的 7例,经联合化疗初治的 2例。以上患者均因化疗期间不良反应严重,缓解后不愿意接受化疗及维甲酸巩固治疗,或复发后不愿意再使用化疗或维甲酸治疗,因而改用中药继续治疗。入院时血象:血红蛋白 24~110 g/L,其中 < 60 g/L 10例,60~100 g/L 6例, > 100 g/L 4例;白细胞为 $(1.10 \sim 60.4) \times 10^9 /$

* 收稿日期: 2003-04-25

L,其中 $<4.0 \times 10^9 / L$ 11例, $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9 / L$ 3例; $>10.0 \times 10^9 / L$ 6例,血小板为 $(2 \sim 220) \times 10^9 / L$,其中 $<100 \times 10^9 / L$ 12例, $>100 \times 10^9 / L$ 8例

2 治疗方法

2.1 全蝎解毒液的组成:全蝎、蒲公英、败酱草、黄芪、党参。

2.2 全蝎解毒液的制备:由本院杏林制药厂提供

①取全蝎干燥全体捣碎,以蒸馏水提取,提取上清液,离心,浓缩至 20% 浓度,滤过灭菌。②蒲公英、败酱草、黄芪、党参水煎浓缩至 20% 浓度,滤过灭菌。③将两液体按 1:1 的比例制成每瓶 100 mL 的口服液待用。

2.3 全蝎解毒液的使用:初治病例,每次服全蝎解毒液 50 mL (其中全蝎相当于生药 5 g),每日 2次,连续服用 60 d 复发病例,每次服用全蝎解毒液 100 mL,每日 2次,连续服用 30 d 全部病例在使用全蝎解毒液期间不使用任何化疗药物

2.4 支持疗法:治疗初期严重贫血者间断给予输血或成分输血,出血者配合止血药物,合并严重感染者加用广谱抗生素,或以细菌培养及药敏试验结果选择抗生素。肝肾功能损伤者,酌情予以保肝药,心肌损伤者加用保护心肌药。

3 结果

3.1 疗效标准:采用全国白血病化学治疗讨论会制定的急性白血病疗效标准^[1]。该标准包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)两部分,本组病例均按 CR 标准衡量:①临床无白血病细胞浸润所致的症状和体征,生活正常或接近正常。②血象:血红蛋白 >100 g/L (男),或 ≥ 90 g/L (女及儿童),中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9 / L$ 。外周血白细胞分类中无白血病细胞。③骨髓象:原粒细胞 I 型+ II 型 $\leq 5\%$,且原粒细胞+早幼粒细胞 $\leq 5\%$ 。

3.2 初治 11例在使用全蝎解毒液巩固治疗结束后均获得较长缓解期,缓解期最短 10个月(1例),超过 18个月 2例,超过 24个月 3例,超过 36个月 5例(其中最长的 1例达 4年)。其中经维甲酸诱导缓解的 7例在治疗后缓解期 10个月的 1例 ≥ 18 个月的 1例 ≥ 24 个月的 2例 ≥ 36 个月的 2例,有 1例达 4年;联合化疗诱导缓解的 4例在治疗后缓解期 ≥ 18 个月的 1例 ≥ 24 个月的 1例 ≥ 36 个月的 2例。

3.3 复发的 9例经全蝎解毒液治疗后,再次完全缓解(CR)的 6例,部分缓解(PR)的 3例。初治用维甲酸的再次 CR者 4例,PR者 3例,初治用联合

化疗的 2例在治疗后均获得再次 CR

3.4 治疗期间无明显骨髓抑制作用,贫血和出血现象逐步得到纠正,治疗后期不再输血,未见明显消化道不良反应和肝肾功能损伤

4 讨论

4.1 近年来中医药治疗白血病取得了很大的进步,研究^[2,3]表明中药通过不同的途径达到治疗白血病的目的。我们在临床中发现^[4]全蝎可以通过诱导白血病细胞凋亡起到治疗白血病的作用,为此以全蝎为主药,配以解毒、扶正的中药组成了全蝎解毒液。临床观察显示全蝎解毒液能有效治疗急性早幼粒细胞白血病,与维甲酸或联合化疗相比具有不良反应少、缓解率高、并发症少、费用低廉等优点,不仅对初治患者有效,而且对复发病例也有较高疗效。这与全蝎独特的作用机制密切相关。

4.2 方中全蝎为钳蝎科动物钳蝎 *Buthus matensi* Karsch 的干燥全虫,其性辛、平,有毒,具有清热解毒、息风止痉、祛风除湿等功效。基础实验^[5]表明:①全蝎对 HL-60 细胞增殖有显著的抑制作用,且有一定的量效关系。全蝎可以将 HL-60 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,减少 S 期细胞,降低 PI (细胞增殖指数),从而抑制 DNA 的合成和细胞增殖。②全蝎可诱导典型的髓系白血病细胞 HL-60 细胞凋亡,细胞形态学上出现细胞增大,核膜皱缩,核固缩或破裂,胞核完整,符合凋亡细胞的形态学改变。③全蝎可以显著提高抑癌基因 P₅₃ 的表达水平,降低细胞凋亡抑制基因 bcl-2 的表达水平。另外,方中党参、黄芪益气扶正,使骨髓造血功能恢复。蒲公英、败酱草清热解毒,能有效控制感染,协助全蝎进一步提高缓解率。四药合用,解毒而不伤正,扶正而不恋邪,共同达到扶正固本、解毒祛邪的治疗目的。

4.3 M₃ 的治疗以前主要依靠联合化疗^[6],全反式维甲酸的推广使用使 M₃ 的治疗效果得到极大的提高,但是维甲酸与联合化疗的疗效虽高,但不良反应较多,常见肝肾功能损害、颅内压升高、皮炎、骨痛、口唇干燥、高热、肺部浸润、呼吸困难、胸腔或心包积液等,部分病例还可见到骨髓抑制现象,使不少患者难以坚持治疗。全蝎解毒液是纯中药制剂,具有较高的诱导白血病细胞凋亡的功效,且无任何不良反应。

本组观察提示:无论是诱导缓解后的巩固治疗还是复发后的再缓解治疗,全蝎解毒液均有较强的治疗作用,两者之间无明显差别;诱导缓解时无论是使用维甲酸还是使用联合化疗,当使用全蝎解毒液

(下转第 1145 页)

回收率 99.7%, RSD= 3.4% (n= 4)

2.8 样品分析: 称取各种干燥的杏仁适量, 精密称定, 粉碎, 分别用甲醇浸泡 0.5 h, 用索氏提取器提取 2.5 h, 滤过, 定容至 100 mL, 用微孔滤膜滤过, 进样分析, 每次进样 10 μ L 杏仁及苦杏仁苷对照品的色谱图见图 1 各种杏仁中苦杏仁苷的含量见表 1

3 讨论

3.1 离核杏仁较黏核杏仁苦杏仁苷含量高, 且差异显著 (经 *t* 检验, $P < 0.01$)。涿鹿县和蔚县产的两种杏仁都验证了这一结论; 不同产地的同种杏仁, 苦杏仁苷的含量也不同。涿鹿县产的苦杏仁苷含量高于蔚县产的 ($P < 0.01$); 本实验所用样品中, 离核杏仁

表 1 各种杏仁中苦杏仁苷的含量 (n= 4)

Table 1 Content of amygdalin in variety of *Semen Armeniaca Amarum* (n= 4)

样品	产地	苦杏仁苷 %	RSD %
大杏仁	涿鹿县	0.317	1.40
离核杏仁	涿鹿县	3.140	0.87
黏核杏仁	涿鹿县	0.260	1.40
离核杏仁	蔚县	2.870	0.95
黏核杏仁	蔚县	0.249	1.50
苦杏仁	—	1.520	1.30

苦杏仁苷的含量高于苦杏仁。建议用离核杏仁入药。

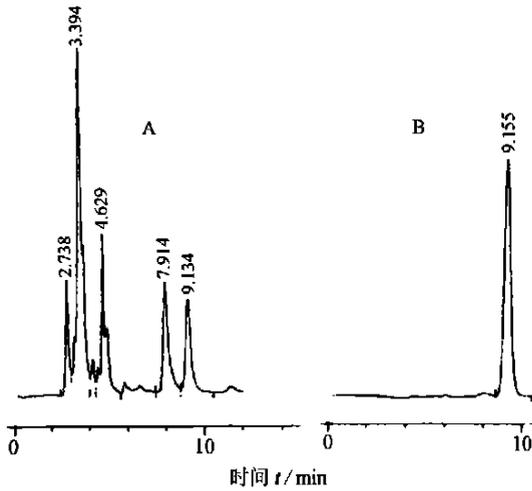
3.2 色谱图显示, 不同产地不同品种的杏仁中所含化学成分不尽相同。

3.3 在实验过程中, 曾按照文献^[1-3], 用各种比例的甲醇-水作流动相, 系统的稳定性太差, 无法检测; 用各种比例的乙腈-水作流动相, 稳定性仍然很差。改用水-甲醇-乙腈 (70: 25: 5) 作流动相后, 稳定性得到了明显的改善, 且灵敏度也有所提高, 苦杏仁苷色谱峰达到了基线分离。

致谢: 本文得到张家口医学院实验中心张功、王德宝、贾天军、白雪梅老师帮助。

References

- [1] Ma C. Assay of amygdalin in *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学), 2000, 6(2): 16.
- [2] Deng Y, Zhang Y P. Extraction and determination of amygdalin in *Prunus armeniaca* L. produced in Zhenyuan, Gansu Province [J]. *Gansu J Tradit Chin Med* (甘肃中医), 2000, 13(1): 51.
- [3] Li Q Y, Hong X K, Wang Z H, et al. Content determination of amygdalin in Ru ning Granules by HPLC [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1998, 20(9): 12.



A-杏仁 B-苦杏仁苷对照品

A-Amarum B-amygdalin reference substance

图 1 杏仁及苦杏仁苷对照品色谱图

Fig. 1 Chromatograms of *Semen Armeniaca Amarum* and amygdalin reference substance

(上接第 1126 页)

治疗后, 两者的疗效也是基本相同的。说明全蝎解毒液的作用不仅仅是减毒增效, 而且具有确切的抗白血病功效。复发一直是白血病治疗的难点和重点, 本组 9 例复发患者经全蝎解毒液治疗后均获得缓解, 为白血病复发的治疗提供了新的途径。

4.4 全蝎及含全蝎的制剂治疗急性白血病已经显示出良好的前景, 相关的报道逐渐增多, 但由于全蝎所含成分复杂, 有效作用部位及作用机制尚不十分清楚, 临床观察规模也较小, 如何与现行的化疗药物配合使用并筛选出最佳治疗方案, 还有待今后进一步研究与探讨。

References

- [1] Zhang Z N. *Diagnose and Remedy Criterion of Hematology* (血液病诊断及疗效标准) [M]. Beijing: Science Press, 1998.
- [2] Zhang S Y. The clinical remedy development of scorpion [J]. *J New Chin Med* (新中医), 1991, 6: 45.
- [3] Kong T H. The researching development of scorpion and scorpion venom δ antineoplasia [J]. *J Henan Cancer* (河南肿瘤杂志), 1994, 7(3): 244.
- [4] Yang W H. The clinical observation of Fuzheng jiedufang that reducing toxin function to chemical of AL patient [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 2000, 41(10): 611.
- [5] Wang Z Z. Programmed cell death of HL-60 induced by scorpion [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(1): 20.
- [6] Dun J D. *Clinical Hematology* (临床血液学) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publisher, 2000.