

Oral realgar in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome

Zhong-yang Deng, Ming-jing Wang, Xiao-mei Hu

National Therapeutic Center of Hematology of Traditional Chinese Medicine, XiYuan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

Received: Jun 9, 2015

Accepted: Jul 16, 2015

Published: Dec 30, 2015

DOI:10.14725/gjtm.v3n1a1224

URL:http://dx.doi.org/10.14725/gjtm.v3n1a1224

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Chinese arsenic drugs have been applied in Chinese medicine for several centuries. Active ingredients of realgar is As_2S_2 . Oral realgar has been widely used in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) with obvious Chinese characteristics, and the good clinical outcomes have been achieved. Decreasing the gastrointestinal adverse reactions of realgar can not only increase tolerance of patient to realgar, but improve the clinical efficacy, which will ensure the safety of oral realgar for clinical use, as well as open a new vision for the treatment of MDS.

Key Words

Realgar; arsenic; Chinese medicine; Myelodysplastic syndrome

口服雄黄治疗骨髓增生异常综合征概况

邓中阳, 王明镜, 胡晓梅

中国中医科学院西苑医院血液科, 北京, 中国

通讯作者: 胡晓梅 Email: huxiaomei_2@163.com

【摘要】 含砷中药在祖国传统医学中有悠久的历史。雄黄的活性成分是二硫化二砷 (As_2S_2)。口服雄黄在骨髓增生异常综合征 (MDS) 的临床治疗中越来越广泛, 具有明显的中医特色, 也取得了很好的临床效果。控制雄黄的消化道不良反应, 不仅增加患者对口服雄黄的耐受性, 而且可以提高临床疗效, 为口服雄黄的临床应用提供了安全性, 也为 MDS 的治疗领域开辟了新途径。

【关键词】 雄黄; 砷; 中医药; 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常 (MDS) 是一组非常异质的骨髓造血紊乱, 特征是外周血细胞减少以及向急性骨髓性白血病 (AML) 转化的风险增加^[1]。MDS 更频繁地发生在老年男性以及既往曾暴露于细胞毒药物治疗的个体。MDS 治疗方法的选择通常根据危险度、输血需要、骨髓原始细胞比例以及细胞遗传学方式。低危患者治疗的目标是减少输血量、降低向高危或 AML 转化风险以及改善生存期; 高危患者治疗的目标是延长生存期。目前, 应用的治疗方法包括生长因子的支持、来那度胺、去甲基化药物、强烈化疗和异基因造血干细胞移植^[2]。造血干细胞移植受供体、年龄等诸多条件的限制; 强烈化疗早期死亡率高, 来那度胺仅对那些低危、贫血以及 5q- 异常的患者具有好的临床行为, 5-阿扎胞苷和地西他滨虽然显示对那些高危 MDS 患者可以提高生存率, 但仍没有显示出令人满意的临床状况。

含砷类中药在祖国传统医学中有悠久的历史。砷剂中药主要包括砒霜和雄黄，砒霜的主要成分是氧化砷 (As_2O_3)，雄黄的主要成分为硫化砷 (As_2S_2)。目前，砷剂中药被广泛用来治疗恶性血液病^[3]。静脉注射 As_2O_3 成功应用于急性早幼粒细胞白血病的治疗^[4]，也被作为联合用药治疗 MDS^[5]。近年来，口服砷剂雄黄在 MDS 的临床治疗中越来越广泛，雄黄治疗 MDS 的临床有效性显著，其疗效机理不断被揭示。由于雄黄属于有毒中药，雄黄的临床安全应用方法显得更为重要。

1 雄黄治疗 MDS 疗效

1.1 单味雄黄 高学熙等^[6]应用单味雄黄(每日 3g)治疗 MDS 14 例，总有效率 71.4%。其中难治性贫血伴原始细胞增多型 (RAEB) 10 例，完全缓解率 60% (6/10)，部分缓解率 40% (4/10)；难治性贫血 (RA) 4 例，均无效 (0/4)。6 例完全缓解的患者中，5 例口服雄黄总量超过 300g，3 例随访 8~10 个月仍处于完全缓解 (另外 3 例失访)。4 例部分缓解的患者中，3 例维持部分缓解状态达 12 个月，1 例 4 个月后转化为难治性贫血伴原始细胞增多转变型 (RAEB-t)。

1.2 雄黄为主联合中药治疗 MDS 刘学永等^[7]给与 11 例 MDS 患者 (RAEB-I 5 例，RAEB-II 6 例) 每日雄黄 2g，并依照中医辨证分型予扶正祛邪中药随证加减(基本方：太子参、黄芪、天冬、五味子、黄精、生地、白花蛇舌草、黄药子、半枝莲、大黄、甘草)，服药 3 周，停一周，3 个月后评价，结果：有效率 81.8%，其中完全缓解 2 例，部分缓解 2 例，骨髓完全缓解伴血液学进步 5 例，稳定 1 例，失败 1 例。

1.3 专病专方 益髓青黄汤 彭波等^[8]应用益髓青黄汤(每日雄黄 0.12g，配伍青黛、太子参、黄芪、当归、女贞子、卷柏、茜草、鸡血藤等中药)治疗 MDS 32 例，其中 RA 20 例，难治性贫血伴铁幼粒细胞增多 (RAS) 8 例，RAEB 3 例，RAEB-t 1 例。同时给予全反式维甲酸 (ATRA，20~30mg 日两次口服) 与雄激素 2mg 日 3 次治疗，完全缓解 18 例，部分缓解 8 例，血液学进步 2 例，总有效率 87.5%。

复方蟾黄胶囊 陈庆伟等^[9]自拟中药复方蟾黄胶囊(每日雄黄 8 mg)，配伍人参、黄芪、当归、鸡血藤、生地、仙鹤草、全蝎等)治疗 MDS 患者 30 例，其中 RA/RAS 14 例，RAEB/RAEB-t 12 例，(慢性粒细胞单核细胞白血病) CMML 4 例，治疗过程中部分输血，28 天为 1 个疗程，3 疗程后评价，总有效率 53.3%，RAEB 型效果最好，有效率 83.3% (5/6)，RAEB-t 完全无效 (0/6)。其余各型：RA/RAS 有效率 64.2%，CMML 有效率 75.0%。

复方蟾黄冲剂 马琳等^[10]用中药复方蟾黄冲剂(主要成分为雄黄、蟾酥，配伍黄芪、当归、仙鹤草、鸡血藤、茯苓、泽泻、全蝎、蜈蚣、白花蛇舌草、补骨脂、阿胶等中药)治疗 MDS 患者 24 例，其中 RA 10 例，RAEB 6 例，RAEB-t 4 例，CMML 4 例。初期雄黄剂量每日 6 mg，无不良反应增至每日 18mg，3 个月后评价，总有效率为 58.3%，完全缓解率 16.7% (4/24)。

青黄散 徐述等^[11]予以青黄散(每日雄黄 0.12g)配伍熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、牡丹皮、党参、何首乌等中药治疗 MDS 患者 124 例，其中 RA 91 例，RAEB 33 例，3 个月后评价，总有效率 72.6%，其中 RA 型比 RAEB 型效果更好 (80.2% vs 51.5%)。周庆兵等^[12]予以青黄散胶囊(每日雄黄 0.12g)治疗 MDS 患者 107 例，联合补肾健脾中药(生地、熟地黄、山药、山萸肉、茯苓、泽泻、补骨脂、菟丝子、桑葚、制何首乌、太子参、炒白术等)，107 例患者中血细胞减少伴多系发育异常 (RCMD) 75 例，RAEB-I 13 例，RAEB-II 5 例，RA/RAS 14 例。西药：司坦唑醇 2mg，3 次/日，或十一酸睾酮胶丸 40mg，3 次/日，血红蛋白 Hb 低于 50 g/L 者输血支持治疗，3 个月后评价，结果：总有效率 94.3% (101/107)，RAEB 型疗效最好，为 100%，RA 型有效率 85.7%，RCMD 型有效率 94.7%。

益髓青黄散 刘锋等^[13]应用益髓青黄散(每日雄黄 2.4g, 配伍红参、青黛)治疗雄激素、环孢菌素 A 应用无效的 MDS 患者 36 例, 其中 RA 21 例, RAS 2 例, RAEB-I 10 例, RAEB-II 3 例, 必要时给予成分输血, 4 个月后评价疗效。结果: 总有效率 83.3%, 完全缓解率 5.6%。RA/RAS 型有效率 78.2%, RAEB 型有效率 92.31%。治疗后患者血红蛋白数与白细胞数较前均明显提高, 骨髓增生度无明显差异。

1.4 雄黄对 MDS 克隆类型的选择性 徐述等^[14]应用青黄散(每日雄黄 0.12g)治疗 55 例 MDS 患者(正常核型者 33 例, 染色体异常者 16 例, 未查 6 例)配伍熟地、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、补骨脂、菟丝子、桑葚、制首乌、党参等中药, 联合雄激素治疗, 6 个月后评定, 总缓解率与总有效率分别为 9.7% 和 74.1%, 伴随正常核型与三体 8(+8)核型患者的疗效好于伴随其它核型的患者(72.7% vs 81.8%)。马俊丽等^[15]研究发现, 使用青黄散(每日雄黄 0.12g)治疗 MDS 患者 32 例, 伴随正常与+8 核型者 22 例(RA 8 例, RCMD 11 例, RAEB 4 例), 伴随其它核型者 10 例(RA 2 例, RCMD 6 例, RAEB 2 例), 结果显示: MDS 伴随正常与+8 核型患者的有效率为 81.8%, 而伴随其它异常核型者有效率为 70%, 提示了雄黄治疗 MDS 具有克隆选择性。

2 雄黄治疗 MDS 机理

2.1 中医论治 2008 年的“常见血液病中医病名研讨会”将骨髓增生异常综合征的中医病名定为“髓毒劳”^[16]。胡晓梅等^[17]认为, 髓毒劳多见于老年男性患者, 阳气已衰, 阴寒不化, 内积成毒, 伏于髓内, 表现为骨髓细胞分化成熟障碍或原始细胞比例增加。毒邪伤正, 五脏气血阴阳俱损, 出现头晕, 纳差, 乏力, 心悸等虚证, 日久成劳。《素问·阴阳应象大论》言“劳者温之”。雄黄性辛温, 历代本草已有记载, 如《本草备要》云“辛温有毒, 得正阳之气”, 《本草经疏》云“辛能散结滞, 温能通行气血”。雄黄、砒霜等辛热之品治疗恶性血液病取得良效的报道, 也从侧面证实了“温化寒毒”是恶性血液病的重要治则^[18]。

2.2 机制研究

2.2.1 促进凋亡和诱导分化 有学者^[19,20]体外研究了雄黄活性成分 As₂S₂ 对 MDS 来源的 MDS-L 细胞株以及 MDS 转化白血病的 F-36p 细胞株的影响, MDS-L 伴有 del(5q)核型, F-36p 细胞伴有包括单体 7 在内的复杂核型。结果显示: As₂S₂ 对 MDS-L 以及 F-36p 细胞增殖均有显著抑制作用, As₂S₂ 在诱导 F-36p 细胞凋亡的同时诱导红系分化。研究还发现, 与来源于原发急性白血病的细胞株(HL-60)相比, 无论诱导红系分化还是诱导细胞凋亡, MDS 来源的 MDS-L 以及 F-36p 对 As₂S₂ 的反应均较原发急性白血病细胞来源的 HL-60 细胞更为敏感。这些发现为雄黄治疗 MDS 或白血病的临床应用提供了新见解。

2.2.2 去甲基化 徐述等^[11]采用 Pyrosequencing 技术检测了 MDS 患者 p15INK4b 基因启动子转录起始点下 6 个位点的甲基化频率, 发现 MDS 患者治疗前 p15INK4b 因子甲基化频率显著增高, 应用青黄散治疗后, 异常增高的基因甲基化可恢复正常。孙淑贞等^[21]采用甲基化芯片技术(Chip-on-chip)检测发现, MDS 患者全组基因甲基化状态异常, 应用青黄散治疗后, MDS 患者异常升高的 DNA 甲基化明显降低。

3 口服雄黄治疗 MDS 的体内效应

马俊丽等^[15]采用高效液相色谱(HPLC)与电耦合等离子体质谱(ICP-MS)联用技术, 测定了口服青黄散(每日雄黄 0.12g)治疗前后患者的血砷浓度, 结果显示, 口服青黄散治疗后的 MDS 患者, 雄黄中的砷可被人体少量吸收, 青黄散的治疗反应与血砷浓度具有正相关性, 提示血砷浓度是发挥疗效的基础。

4 口服雄黄治疗 MDS 的临床安全性

口服雄黄的常见临床不良反应主要表现为胃脘不适、腹痛腹泻等消化道症状^[3], 不仅使患者的生活质量下降, 同时影响胃肠道对雄黄中砷的吸收。胡晓梅等^[22]将青黄散与防风、白术、防己等药同时使用, 不仅雄黄的不良反应下降, 而且临床疗效得到提高。

5 总结

雄黄在 MDS 的治疗中广泛应用, 并已收到良好的效果。雄黄属于含砷有毒中药, 临床应用应注意安全性, 根据国家药典规范使用, 如需增加剂量, 应监测血砷浓度; 防治严重胃肠道反应, 保证雄黄被持续少量吸收; 雄黄属于大辛大热之品, 宜根据体质性差异, 适当配伍寒凉之品, 调和雄黄的辛热偏性。

【参考文献】

- [1] 胡晓梅,许勇钢,全日城,等.骨髓增生异常综合征 T 淋巴细胞异常与克隆造血.白血病与淋巴瘤,2011,20(1):71-75.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2011.02.004>
- [2] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology, 2014, 89(1): 97-108.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23642>
- [3] XM Hu, Liu F, Ma R. Application and assessment of Chinese arsenic drugs in treating malignant hematopathy in China. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010,16(4): 368-477.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11655-010-0506-0>
- [4] 胡晓梅,马玲,王洪志,等.癌灵 1 号 (As₂O₃ 注射液)治疗急性早幼粒细胞白血病 62 例.中国中西医结合杂志, 1999, 19(8):473-476.
- [5] 马俊丽,曲文闻,胡晓梅.砷制剂在骨髓增生异常综合征治疗中的应用.中华临床医师杂志,2012,6(16):149-150.
<http://dx.doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.16.054>
- [6] 高学熙,王信琪,马建军,等.雄黄治疗 MDS 14 例.临床内科杂志,1998,13(3):125.
- [7] 刘学永,王剑鹏,袁雪梅,等.雄黄为主治疗中高危骨髓增生异常综合征疗效观察.中国中医急症,2014,23(1):158-160.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1004-745X.2014.01.084>
- [8] 彭波,马丽君.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征.内蒙古中医药,2001,4:17-18.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1006-0979.2001.04.013>
- [9] 陈庆伟,吴红.蟾黄胶囊治疗骨髓增生异常综合征 30 例.河北医学,2002,8(5):454-455.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2002.05.042>
- [10] 马琳.复方蟾黄冲剂治疗骨髓增生异常综合征 24 例.中国中西医结合杂志,2001,21(9):701-702.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1003-5370.2001.09.019>
- [11] Xu S, Ma R, Hu XM, et al.Clinical observation of the treatment of myelodysplastic syndrome mainly with Qinghuang Powder. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011,17(11): 834-839.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11655-011-0894-9>
- [12] 周庆兵,王洪志,杨秀鹏,等.青黄散及健脾补肾方药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 107 例临床观察.中医杂志, 2014, 55(10):838-841.
- [13] 刘锋,郭小青,胡晓梅,等.益髓青黄散治疗骨髓增生异常综合征 36 例.中医杂志,2011,52(3):241-242.
- [14] 徐述,胡晓梅,许勇钢,等.青黄散加补肾健脾中药治疗骨髓增生异常综合征的临床观察.中国中西医结合杂志,2008, 28(3): 216-218.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1003-5370.2008.03.008>
- [15] 马俊丽,曲文闻.含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的克隆选择性与砷体内效应的相关性研究.中国中医药信息杂志,2013,20(6):5-8.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-5304.2013.06.004>
- [16] 陈信义,麻柔,李冬云.规范常见血液病中医病名建议.中国中西医结合杂志,2009,29(11):1040-1041.
- [17] 马俊丽,周庆兵,胡晓梅.“劳者温之”对髓劳证治的指导.上海中医药杂志,2012,46(3):31-33.

- [18] 周庆兵,胡晓梅.论恶性血液病的中药治法-温化寒毒法.中华中医药杂志,2012,27(9):2383-2386.
- [19] XM Hu,Sachiko Tanaka,Kenji Onda,et al. Arsenic Disulfide Induced Apoptosis and Concurrently Promoted Erythroid Differentiation in Cytokine-Dependent Myelodysplastic Syndrome-progressed Leukemia Cell Line F-36p with Complex Karyotype Including Monosomy 7. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2014, 5:387-393.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11655-013-1514-7>
- [20] XM Hu, Bo Yuan, Sachiko Tanaka,et al. Arsenic disulfide-triggered apoptosis and erythroid differentiation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines. Hematology. 2014 ,19(6):352-360.
<http://dx.doi.org/10.1179/1607845413Y.0000000138>
- [21] Shuzhen S, Rou M, XM Hu, et al. Karyotype and DNA-Methylation Responses in Myelodysplastic Syndromes following Treatment with Traditional Chinese Formula Containing Arsenic. Evid Based Complement Alternat Med. 2012, 2012: 969476.
- [22] 王月,宋敏敏,方苏,等.复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床安全性分析.国际中医中药杂志,2014,36(12): 1074-1077.