

• 我与中西医结合事业 •

开 发 砒 霜

张亭栋



作者简介 张亭栋, 1932 年 11 月生于河北省吴桥县, 毕业于哈尔滨医科大学, 现任哈尔滨医科大学附属第一医院中医教研室主任、教授。重点研究血液病, 承担白血病的中西医结合治疗与疗效的机理研究, 曾发表有关癌灵 1 号治疗 M₃ 型白血病及其他学术论文 102 篇, 著书 3 册。荣获有关白血病治疗科技成果进步省及部级二等奖, 国家自然科学基金二等奖, 美国杜邦科学技术创新奖, 世界尤里卡金奖。任中国中西医结合学会副会长, 黑龙江省中西医结合医药学会理事长, 中国中西医结合学会血液病专业委员会顾问, 肾病专业委员会副主任委员。

我科自 1972 年以来从民间验方砒霜治疗皮肤癌有良好效果中得到启示, 经过 1200 多例各类白血病的临床与实验研究发现治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 最为有效。由复方简化至单味砒霜乃至改变给药途径成为亚砷酸静脉注射液。进一步得到分子水平的解释, 而被国际诸多学者所公认。

砒霜是由“砒石”经过升华而成, 其化学成分为 As₂O₃。《本草纲目》记载:“砒霜能除烂肉、蚀癩腐瘰疬”, “性辛、大热、有大毒”。因而医生对此慎之又慎, 不愿轻易使用, 即使用于临床也只限于口服或外用, 制成静脉注射液治疗白血病, 我们是首创。近代研究证实砒霜长期吸收少量可使同化作用增强, 促进蛋白合成, 脂肪组织增厚, 皮肤营养改善, 加速骨骼生长, 刺激骨髓造血活跃, 促进红细胞和血色素新生, 上述作用可能是抑制氧化作用而引起同化作用加强有关, 而大量的 As₂O₃ 可引起显著缺氧则造成机体脏器功能障碍。这是因为 As₂O₃ 具有原浆毒作用, 能麻痹毛细血管, 抑制含巯基酶的活性, 可使肝脏脂肪变性, 肝小叶中心坏死, 心、肝、肾、肠充血, 上皮细胞坏死。临床表现致人腹泻、血尿、眩晕、头痛、紫绀、晕厥、昏睡、惊厥、麻痹以至死亡。

APL 的特点是: 发病急骤、病势凶险、病程短暂、易出血、易感染、病死率极高, 化疗效果不理想。在治疗方面上海血液病研究所王振义院士首先用全反式维甲酸获得成功, 为肿瘤的诱导分化提供了一个成功的范例, 被誉为肿瘤治疗学上的一次革命。全反式维甲酸治疗 APL 80% 的患者可得到缓解, 但仍有 30% 的

患者复发, 一旦复发, 绝大多数患者失去对全反式维甲酸和化疗药物的敏感性, 成为“不治之症”, 尚有部分患者产生“维甲酸综合征”, 而宣告治疗失败。30 年来, 我们从“以毒攻毒”中得到启示, 用砒霜治疗众多的病例中发现特别有效的疾病是 APL, 于是与上海血液学研究所进行合作, 开始理论研究。

亚砷酸注射液治疗 APL 临床疗效显著, 对初发病例有疗效, 治疗 281 例 APL 初发患者, 完全缓解 (CR) 81.4%、部分缓解 (PR) 4.09%、总缓解率为 86.3%, 5 年以上存活率 54% (尚在缓解中), 有 19 例已无病生存 10 年以上, 最长者已达 27 年, 并结婚生子。达到 CR 时间为 28~84 天, 平均 56 天。对复发病例也有效, 上海血液学研究所近 5 年用亚砷酸注射液治疗 67 例曾用全反式维甲酸或化疗得到缓解而又复发的病例, 结果 CR 88%, 2 年生存率达 44.6% (尚在缓解中)。亚砷酸注射液克服了全反式维甲酸的不足。全反式维甲酸只能诱导细胞分化, As₂O₃ 不但诱导细胞分化, 并诱导凋亡。亚砷酸注射液治疗机制: 实验证实 As₂O₃ 可诱导 APL 细胞分化、凋亡, 用不同浓度的 As₂O₃ 进行体外实验, 发现高浓度 (0.5~2 μmol/L) 可选择性地使新鲜的 APL 细胞凋亡, 而低浓度 (0.1~0.5 μmol/L) 则诱导 APL 细胞分化。进一步表明 As₂O₃ 诱导凋亡的主要机制是导致线粒体跨膜电位 (ΦΔm) 下降和 caspase-3 激活; 此外, 在国际上首次发现 APL 是易位的 t(15:17) 染色体所产生的融合蛋白 PML-RARα 有阻于癌细胞的凋亡, 经 As₂O₃ 作用后则发生降解, 使 APL 细胞重新进入生理凋亡之路。

亚砷酸注射液是治疗 APL 的最佳选择; 对初发与复发患者有同样良好疗效; 对骨髓无抑制作用; 可通过

血脑屏障对脑膜白血病有防治作用;亚砷酸注射液可使 APL 患者高凝和高纤溶状态得到改善,使出血状态得到迅速控制;与全反式维甲酸及化疗药物无交叉耐药,可结合使用或交替使用,无抗药性;毒副反应轻微,可以耐受,而在停药后皆为可逆性。其适应症为:(1)对 APL 无论初发或曾用全反式维甲酸、化疗等治疗失败或不能接受者。(2)用于 APL 完全缓解后的巩固治疗。(3)也可用于急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓异常增生综合征、恶性淋巴瘤。(4)除血液病外,近两年来国内外有不少科研单位进行了实验研究。证实对肝癌、胃癌、食道癌、胰腺癌、宫颈癌等癌细胞也有促使“凋亡”作用,提示这些病症也可以用亚砷酸注射液治疗。

回顾砒霜开发的始末,有深刻的体会。采风访贤、收集验方、整理验证、推广应用是中西医结合事业内容之一。对一个验方的处理首先是确定它的使用范围、疗效程度是否有潜力可挖,开发前景如何等事先要调查研究,认真评估。砒霜治疗白血病是从乡村医生用它治疗皮肤癌有效而得到启示。原始是砒石、轻粉、蟾酥 3 味药,最终确定为砒石,由砒石进一步升华为砒霜,而砒霜的化学成分是 As_2O_3 ,即现在的亚砷酸注射液。为此曾将砒石、轻粉为一组名为癌灵 I 号;砒石与蟾酥为一组,名为癌灵 II 号,在观察中发现两者效果相同,不同者是癌灵 I 号因有轻粉(氯化亚汞)对肾脏有损害常产生蛋白尿。癌灵 II 号有蟾酥易使血压快速升高而剧烈头痛,待将上述二味去掉仅剩砒石一味时效果未减,后经证实 As_2O_3 对癌细胞有诱导凋亡、分化作用。

新药开发,是将科研成果向生产力转化的转折点:在获得一期临床效果满意的条件下即可向国家医药监督管理局提交申报,以期发给新药证书成为商品。这一过程至少要 2~3 年的时间,因为要在指定的医院进行二期临床观察,临床观察有例数要求,并且要设对照组。除此之外,在实验方面要做药理、药代、毒理……等实验。最后通过国家药监局组织的专家评审,达到要求后方有可能发给“新药证书”试生产。

申报专利是为了用法律保护自己的成果:专利法是为了保护发明创造的专利权,鼓励发明创造,有利于发明创造的推广应用,促进科学技术的创新。专利不一定要成为正式产品之后才去申报,而要捷足先登,只要在实践中产生了可靠的正面效应,估计已有成功的可能,这时就可申报,专利保护要通过检索查新后才能初步确认,确认后还要通过实质审查,合格后才能发予专利证书。但从接受申报后就会起到保护作用。专利的种类分为发明专利、实用新型、外观设计 3 种。

当前的科研工作需要大协作:进行中西医结合学术研究难度大,需要中医、西医两方面的知识,而且从基础到临床,甚而跨学科,仅靠临床医生的努力是难以完成的。在确定砒霜治疗 APL 的临床疗效之后,因当时本单位不具备分子水平的研究条件,于是与上海第二医科大学上海血液学研究所进行合作,开展机制研究,最后从分子水平解释了“以毒攻毒”的实质是什么,如此才能走出国门,不仅得到了国际上的认同,而且在国际间掀起了一个研究 As_2O_3 治疗癌症的热潮,检索世界有关研究论文有 500 余篇。1996 年美国《BLOOD》杂志发表了我们的论文,并将文中插图作为该期的封面,同时在《SCIENCE》杂志以“古老的中药又放出新的光彩”为标题,赞扬了中医学,称用砒霜治疗 APL 的成功是“令人震惊的发现”。

如果不是中西医结合道路的指引,不去挖掘“宝库”;如果不去验证求得最佳适应症;如果不将砒霜经过科学处理成为静脉注射剂;如果不用现代科学手段——分子生物学理论去揭示砒霜“以毒攻毒”的实质;如果不走出国门走向世界展示祖国医学的成果;如果没抓住与国际合作的机遇共同开发,就不会推出国际公认的治疗 APL 的特效药——亚砷酸注射液;就不会在 2000 年 12 月全美血液病大会上宣布 20 世纪血液病治疗新进展大记事中榜上有名;也不会得到美国杜邦科技创新奖与中国自然科学二等奖乃至中国药监局和美国 FDA 批准的新药证书和中国专利证书,国家优秀专利奖及世界尤里卡金奖。

(收稿:2001-10-25)