

三氧化二砷对肝癌治疗 及剂型研究新进展

□刘希娟 (长春市高新技术产业开发区中药办公室 长春 130000)
李超英* 李春雨 (长春中医学院药学院 长春 130117)

摘要: 通过查阅近几年国内外有关三氧化砷(As_2O_3)研究资料,对 As_2O_3 治疗肝癌的体内体外实验研究、临床试验及新剂型研究进行了综述。临床试验表明静脉注射给药治疗原发性肝癌,在规定的药物剂量范围内毒副作用较小,且疗效确切,可以用于肝癌预防和治疗,显示出可喜的前景; As_2O_3 抗肝癌机制研究已逐步深入,还开展了联合用药研究等;但是新剂型研究很少。因而应加强高效、低毒、定向的新型给药系统的研究,使 As_2O_3 成为更理想的治疗肝癌药物。

关键词: 三氧化二砷 肝癌 新剂型

As_2O_3 是中药砒霜的主要有效成分,据南北朝所著《雷公炮炙论》记载,至今已有 1500 余年的应用历史。我国学者首先发现其治疗急性早幼粒细胞白血病(AML)效果显著,随后国内外学者对其治疗实体瘤如肝癌、胃癌、肺癌、肠癌、卵巢癌等进行了大量的基础性和临床研究。近几年来,医药工作者研究 As_2O_3 对实体肿瘤的作用和机制,试图扩大 As_2O_3 临床应用范围。 As_2O_3 的抗癌作用机制主要有^[1]:降解早幼粒细胞白血病融合基因(PML-RAR α)蛋白;调

节凋亡相关基因 Fas/Fas-L, Bcl-2, P53 等的表达;通过线粒体依赖途径诱导细胞凋亡;诱导肿瘤细胞分化成熟;通过原浆毒与过氧化自由基发挥抗肿瘤作用;直接损害 DNA;下调端粒酶的活性和影响血管生成等作用。近年来抗肝癌体内外机制及临床试验研究又取得新进展,并出现了有关新剂型的研究。这些都为进一步推动其抗肝癌作用的研究和开发提供依据。

一、基础研究

1. 体外研究

收稿日期:2004-07-19

修回日期:2004-07-26

* 联系人:李超英,教授,研究方向:药物新剂型,新制剂的研究与开发, Tel: 010-81976978, E-mail: chaoying-li@21cn.com。

56 [World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

体外实验研究主要从分子水平, 基因水平研究 As_2O_3 抗肝癌作用机制。关于肝癌细胞株是否耐受 As_2O_3 已开始研究。为增强 As_2O_3 抗癌疗效, 已探索应用联合用药手段。

(1) 对端粒酶活性的影响。

任玮玮等^[2]应用不同浓度 As_2O_3 作用于肝癌细胞系 BEL-7402, 在不同时间观察肝癌细胞的存活; 用端粒酶检测试剂盒检测端粒酶活性的变化。结果 As_2O_3 可显著抑制 BEL-7402 的生长; 经 As_2O_3 作用后肝癌细胞端粒酶活性下降; 抑制作用与时间、剂量有关。认为 As_2O_3 抑制 BEL-7402 的生长, 其机理可能是降低细胞端粒酶活性和其它的机制。

(2) 诱导癌细胞凋亡与浓度、时间的关系。

苏颖等^[3]应用体外培养的肝癌细胞株 SMMC-7721, 采用四唑蓝比色法 (MTT 法), DNA 电泳及流式细胞仪检测, 观察 As_2O_3 的凋亡诱导作用。结果 As_2O_3 抑制肝癌细胞的增殖并具有剂量-时效关系; As_2O_3 可使肝癌细胞周期改变, 与浓度有关, 与作用时间未见明显关系; As_2O_3 诱导肝癌细胞发生凋亡, 并与浓度、时间有关。刘湘国等^[4]进一步在分子水平上探讨 As_2O_3 诱导肝癌细胞凋亡的作用机制。采用 MTT 法、琼脂糖凝胶电泳、原位末端转移酶技术 (TUNEL)、透射电镜及流式细胞仪等方法观察细胞凋亡。结果 As_2O_3 在体外对 BEL-7402 细胞生长具有显著抑制作用, 随着作用时间的延长和 As_2O_3 剂量的增加, 抑制作用随之增强。 As_2O_3 诱导 50% 以上 BEL-7402 细胞发生凋亡的浓度为 $2\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经 As_2O_3 作用后的 BEL-7402 细胞, 在琼脂糖电泳中出现了典型的 DNA 凋亡条带, 用流式细胞仪检测出了典型的凋亡峰, 电镜下观察到了典型的凋亡细胞形态学改变: 如细胞核仁消失, 染色质浓缩、碎裂, 聚于核膜边缘并形成凋亡小体。

(3) 对肝癌细胞凋亡基因的影响。

李江涛等^[5]采用电镜、流式细胞仪、电泳及半定量反转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 方法检测不同剂量 As_2O_3 诱导人肝癌细胞株 BEL-7402 后凋亡的出现及抗凋亡基因 (或称凋亡抑制基因)、一氧化氮合成酶 (bcl-2 mRNA)、促使细胞凋亡的基因

之一 (bax) mRNA 的表达。结果 $0.5\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} As_2O_3$ 处理肝癌细胞未见凋亡, $8\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 诱导肝癌细胞出现明显凋亡。对照组和药物组未检测到 bcl-2 mRNA 的表达, 随浓度增加, bax mRNA 的表达上调。认为其诱导人肝癌细胞株 BEL-7402 凋亡且存在浓度差异, 其可能应用于临床肝癌的化疗。以 bcl-2 为中心的凋亡调控系统与此无关, bax 基因表达的上调对 As_2O_3 诱导人肝癌细胞株凋亡起重要作用。

(4) 细胞内 Ca^{2+} 浓度上升是诱导凋亡的一个重要环节。

韩继武等^[6]应用 MTT 法, 流式细胞仪和电子显微镜观察 As_2O_3 对肝癌细胞株 (HLE) 细胞株的诱导凋亡作用和形态学改变。结果 As_2O_3 对 HLE 具有诱导凋亡作用, 应用共聚焦激光扫描显微镜 (CLSM) 测试肝癌细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 变化。CLSM 检测肝癌细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 高浓度 As_2O_3 作用下 48h 达最高峰; 在低浓度下 96h 达高峰。得出 As_2O_3 对肝癌细胞具有较强的细胞毒和诱导细胞凋亡的作用。 Ca^{2+} 在信号传导中起重要作用, 是各条信号途径的枢纽。因此, 把 Ca^{2+} 作为研究肝癌细胞凋亡信号传导机制是一个突破点。

(5) 抗癌药物发挥细胞毒作用的一个重要机制是药物诱导细胞核损伤。

药物在核基质水平上发挥其抗癌作用可能是这些药物诱导细胞分化、促使细胞死亡是关键环节。于鼎等^[7]用 $1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} As_2O_3$ 处理人肝细胞癌细胞株 (HepG₂) 细胞 5d, 倒置显微镜观察细胞形态; 提取并纯化核基质蛋白, 应用双向电泳分析核基质蛋白的改变; 蛋白杂交 (Western) 分析肝细胞核因子 4 (HNF4) 的表达。结果与未处理对照组相比, $1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} As_2O_3$ 可诱导 HepG₂ 细胞分化, 改变 HepG₂ 细胞核基质蛋白的分布, 下调 HNF4 在核基质蛋白中的表达。故认为低浓度 As_2O_3 可诱导 HepG₂ 细胞分化过程并改变核基质蛋白的分布。核基质相关蛋白 HNF4 是 As_2O_3 发挥其抗癌作用的靶蛋白。

(6) ASP 特异半胱氨酸蛋白酶 (caspase-3)。

它是 ICE/CED3 蛋白酶家族的重要成员, 是细胞

凋亡调控的重要因子,当细胞进入凋亡时被激活,并可促进 ICE 家族的其他成员一起进行细胞凋亡。Katy PY 等^[8]研究显示,临床获得的 $2\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 As_2O_3 , 抑制 HepG₂ 的细胞增殖,呈时间依赖方式。T 机制研究显示 $2\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 As_2O_3 起诱导凋亡作用,其中 caspase⁻³ 是激活的。结果也表明线粒体没有参加 As_2O_3 诱导的凋亡。Mariko K^[9]等研究表明 As_2O_3 在低剂量 ($1 - 3\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 抑制 HLE、人胚肺成纤维细胞 (HLF) 和人肝癌细胞系之一 (HuH7) 细胞生长,并诱导凋亡,呈浓度依赖性。 $2\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 诱导 HLE 细胞凋亡是由 caspase - 3 通过线粒体途径活化完成的,此路径是由 caspase - 8 激活和 Bid 截断介导的。吴辉文等^[10]研究表明,亚砷酸(AT)作用肝癌细胞 72h 能明显抑制肝癌细胞的恶性生长,诱导胞内 caspase - 3 激活;抗坏血酸对肝癌细胞恶性生长无明显的抑制作用,但能显著地增强 AT 的杀伤效应,促进 caspase - 3 激活诱导肝癌细胞凋亡。

(7) 耐药性研究。

多药耐药相关蛋白基因 mrpmRNA 表达的上调可能参与人肝癌细胞株 BEL - 7402 耐受 As_2O_3 的过程。李江涛等^[11]观察 As_2O_3 是否可以引起人肝癌细胞株 BEL - 7402 耐药,探讨 mrpmRNA 在此过程中表达的意义。应用低浓度至高浓度 As_2O_3 诱导法,建立耐受 As_2O_3 的人肝癌细胞株亚系 BEL - 7402 / As, RT - PCR 检测 mrpmRNA 的表达,并回收 PCR 产物,双脱氧末端终止法测序检测扩增片段的正确性。结果 mrpmRNA 在 BEL - 7402 / As 中表达明显增强,灰度比为 1.49 ± 0.1 , 同 BEL - 7402 细胞相比 (1.1 ± 0.21), $P < 0.01$, mrpmRNA 在 BEL - 7402 细胞株的表达同 As_2O_3 的浓度和作用时间无相关性。测序结果表明,所扩增 mrp 的 RT - PCR 产物序列同目的片段一致,未见基因突变。mrp 表达上调的肝癌患者可能在应用 As_2O_3 时受到限制。

(8) 联合用药研究。

采用联合用药治疗肝脏肿瘤可增强 As_2O_3 的药效。

诱导细胞凋亡是其杀灭肿瘤细胞的主要机制,肿瘤坏死因子也是主要通过诱导凋亡作用实现的。

宋铁芳等^[12]将 As_2O_3 和肿瘤坏死因子(TNF - α)联合应用,以人肝癌细胞 HepG₂ 为模式肿瘤细胞,观察两种药物对它的协同作用,实验结果表明,二者具有协同作用。比单用 As_2O_3 或 rhTNF - α 作用更强。

尿多酸肽是从人尿中分离提纯的活性成分,其药靶是癌细胞的异常甲基转移复合酶。刘建伟等^[13]探讨 As_2O_3 和尿多酸肽诱导肝癌细胞凋亡的协同效应。肝癌细胞株 BEL - 7402、HepG₂ 经不同浓度的 As_2O_3 和尿多酸肽处理后,用 MTT 法检测细胞存活率;活细胞荧光染色观测细胞凋亡及形态学变化、流式细胞术分析细胞周期变化及凋亡率。并将不同剂量用于肝癌荷瘤裸鼠,观察两药对荷瘤鼠的作用。结果 As_2O_3 诱导肝癌细胞凋亡的敏感剂量是 $5.0\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而与尿多酸肽共同应用的凋亡敏感剂量是 $1.0\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}\text{As}_2\text{O}_3 + 1.0\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 尿多酸肽。联合用药的实体型癌鼠皮下肿瘤生长的抑瘤率 40.44%, 较单用 As_2O_3 的抑瘤率 31.32% 提高了近 30%。故尿多酸肽可增强 As_2O_3 诱导肝癌细胞的凋亡效应,两药具有协同作用。

张霞等^[14]采用 MTT 法观察 As_2O_3 与奥曲肽联用对人肝癌细胞株 SMMC - 7721 的抗肿瘤活性,检测两药协同作用。用流式细胞术检测细胞周期变化,透射电镜观察细胞形态变化及细胞凋亡情况。结果表明,联用可明显抑制 SMMC - 7721 的生长,中效浓度分别为 $2.022\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $8.088\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 而单用时, As_2O_3 为 $3.707\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 奥曲肽为 $22.637\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。且两药合用可将肝癌细胞阻滞于 S 期并可诱导细胞凋亡。

2. 体内研究

唐印华等^[15]建立小鼠 H₂₂ 肝癌实体型移植瘤模型,腹腔应用 As_2O_3 治疗后,通过增殖细胞核抗原(PCNA)及细胞周期素 D₁(CyclinD₁)免疫组化检测细胞增殖改变。研究发现,对照组 PCNA 及 CyclinD₁ 阳性表达率分别为 57.88%、49.18%; As_2O_3 低剂量组二者的阳性表达率下降,分别为 49.02%、42.80%; As_2O_3 高剂量组二者的阳性表达率下降得更明显,分别为 43.97%、37.62%。结果表明, As_2O_3 通过下调 PCNA 及 CyclinD₁ 蛋白的表达来抑

制肿瘤细胞的增殖,从而达到抗肿瘤的目的。

毕莉等^[16]探讨亚砷酸体内对人肝癌细胞的作用、毒副作用及机制。方法是体外培养人肝癌细胞 BEL-7402,于指数生长期细胞裸鼠皮下接种,成瘤后腹腔分别连续注射不同浓度亚砷酸、5-氟尿嘧啶(5-Fu)及生理盐水,观察不同浓度亚砷酸治疗组及对照组瘤块大小、抑癌率和裸鼠一般状态的变化,光镜下观察肝肾结构的改变,并进行血常规检测。结果亚砷酸可明显抑制瘤块增长,浓度为 $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 之亚砷酸 10d 的抑瘤率为 53.42%, $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 之亚砷酸 5d、10d 的抑瘤率分别为 79.28%、96.58%,而且无明显肝肾损害,对造血系统无影响。此研究为进一步进行临床试验研究和推广试用提供了理论依据。

二、临床试验研究

在 As_2O_3 体内外基础实验研究的基础上,人们同时致力于临床试验和应用研究,试图寻找临床应用方法。项颖等^[17]于 2000 年 10 月~2001 年 12 月应用 As_2O_3 注射液治疗原发性肝癌 16 例。结果,部分缓解(PR) 3 例,稳定(显效率)(NC) 21(原文如此)例,肿瘤体积增大(PD) 4 例,有效率为 18.6%;主要不良反应为轻度白细胞下降和肝功受损。

肝动脉化疗栓塞术(TACE)是不能手术的首选治疗方法,近期疗效令人满意,但远期疗效不理想。戚晓军等^[18]从 1998 年 10 月~2002 年 6 月采用肝 TACE 联合 B 超引导下瘤内 As_2O_3 注射治疗 64 例中晚期患者,其中 TACE 联合瘤内注射 As_2O_3 组(A 组) 34 例,TACE 组(B 组)30 例。结果联合治疗组 1、2、3 年生存率分别为 88.2%、63.3%、42.1%,近期有效率 73.5%。TACE 组 1、2、3 年生存率分别为 60.0%、44.4%、25.0%,近期有效率 43.3%。两组间在生存率和近期有效率上差异均有显著意义($P < 0.01$)。两组间肝功能变化未见明显差异,说明联合治疗组并未加重肝功能损害,而且在甲胎蛋白(AFP)下降率、肿瘤缩小率、累计生存率方面均优于 TACE 治疗组。以上结果说明,联合治疗组无论在近期疗效还是远期疗效方面均优于 TACE 组,且未增加副作用发生率。

崔书钟等^[19]在 2002 年 10 月~2003 年 8 月应用 As_2O_3 治疗原发性肝癌 22 例,连续全身或经肝动脉区域灌注化疗,均给药 2 个周期。结果 5 例肿瘤体积缩小 50% 以上,无新病灶出现,11 例无变化,6 例有进展;20 例食欲改善,15 例体重增加;14 例 AFP 下降或降至正常;10 例伴有肝区疼痛或不适者减轻或消失;10 例发热($37.5^\circ\text{C} \sim 38.5^\circ\text{C}$),2 例出现药疹,停药后消失;21 例出现双下肢浮肿、颜面部轻度浮肿、腹胀和纳差。

朱安龙等^[20]研究 As_2O_3 对于原发性肝癌的化疗价值及其最佳给药方法。对 17 例不适合手术治疗的肝癌病人做经股或腋动脉穿刺,肝动脉造影(DSA)后明确肿瘤的位置和范围,分别在肝左、肝右、肝固有动脉留置皮下埋藏式灌注装置(微泵),然后将微泵与微量注射泵连接,给予 As_2O_3 连续区域化疗($20\text{mg}/\text{d}$ 、连续 5d),4 个疗程。结果 6 例肿瘤体积缩小 50% 以上,无新病灶出现($\text{PR} = 35.2\%$),8 例缩小 10%~49%(显效率 41.1%),1 例无变化,2 例肿瘤体积增大 25% 以上;15 例食欲改善,10 例体重增加;7 例 AFP 下降或降至正常;14 例伴有肝区疼痛或不适者减轻或消失;10 例发热($37.5^\circ\text{C} \sim 38.4^\circ\text{C}$),停药后消失。认为应用 As_2O_3 连续区域化疗对肝癌(PHC)具有一定治疗价值,毒副反应低,疗效确切。

由上可见, As_2O_3 虽为剧毒物质,但通过静脉注射,发现其在规定的剂量范围内毒副作用较小,疗效确切,在治疗原发性肝癌上显示出可喜的前景。并针对临床治疗中出现的具体问题,人们一直在寻找最佳治疗方案,如采用适宜的肝动脉化疗栓塞术方法,或者联合用药等。但现在 As_2O_3 剂型仅有静脉注射一种,虽然疗效较好,但毒副作用依然存在,所以高效、低毒的新剂型开发显得尤为重要。

三、剂型研究

对给药途径研究表明, As_2O_3 经胃肠道口服毒性较大,可采用非胃肠道给药。现已探索了静脉注射、肌肉注射、局部注射、动脉介入、腔内给药和药泵给药等多种方法。目前临床使用的是精制纯化的

注射液,即 0.1% As_2O_3 注射液。另外还开展了脂质体和磁性纳米微球的研究。

脂质体研究 鞘磷脂脂质体是一种新型的含砷脂质体的传递系统。Fatouros D 等^[21]单一鞘磷脂或磷脂-鞘磷脂制成的脂质体研究表明,非超声处理制备的脂质体的结构和稳定性取决于鞘磷脂酰基链长度。当其膜中含有磷脂类,尤其是胆固醇,会生成更稳定的小囊泡。这些鞘磷脂小囊泡显负电荷,且可以通过磷脂与鞘磷脂调整。超声处理的小囊泡粒径较小,具有高稳定性。研究表明用鞘磷脂;磷脂与胆固醇采用超声方法制备的小囊泡,具有高稳定性,可作为鞘磷脂传递系统。且小囊泡也可以用作其它在水相中药物分子的传递。Gortzi O^[22]等进一步研究表明鞘磷脂脂质体抑制 HL-60、C6 和 GH3 3 种恶性癌细胞株,且与剂量、时间成正相关性。

砒霜磁性纳米微球的研究 张东生等^[23]用明胶、液态石蜡、司盘 85、甲醛、异丙醇,采用加交联剂固化法制备砒霜磁性纳米微球。采用透射电镜、X 射线粉末衍射等对磁性纳米粒子和砒霜磁性纳米微球进行了评价。

四、结 语

As_2O_3 是我国传统中药,它作为细胞凋亡诱导剂,更具有疗效高而副作用低的优点。目前, As_2O_3 在治疗肝癌方面已进行了体内体外实验和临床试验研究,虽然仅是针对某一单一细胞株及少量人群,但已取得可喜进展,且相对其它实体瘤而言研究较迅速和全面,这些研究将使 As_2O_3 成为治疗肝癌药及扩大其临床应用提供了更有利的理论依据。另外这些研究主要集中在治疗谱和作用机制方面,关于新剂型方面研究很少,且 As_2O_3 剂型还不理想,存在一定的毒副作用。因此我们应该加强将这些研究与高效、低毒、定向给药系统——靶向给药系统的研究相结合。使 As_2O_3 成为疗效更理想应用更安全的药物。

参考文献

1 熊慧瑜,符立梧. 三氧化二砷抗肿瘤作用机制研究进展. 中国新药

杂志,2003,12(8):599-603.

- 2 任玮玮,李弘,张涓. 三氧化二砷对肝癌 BEL-7402 细胞生长及端粒酶活性的影响[J]. 暨南大学学报(医学版),2003,4(2):25-27.
- 3 苏颖,陈增,邹长木炎等. 三氧化二砷对人肝癌细胞作用的研究. 肿瘤防治杂志,2003,10(10):1069-1071.
- 4 刘湘国,方建珍,苏先狮. 三氧化二砷诱导人肝癌细胞凋亡的实验研究. 医学临床研究,2003,20(4):252-255.
- 5 李江涛,区庆嘉,刘颖斌. Bcl-2 mRNA、bax mRNA 表达在三氧化二砷诱导肝癌细胞凋亡中的意义. 中华肝胆外科杂志,2003,9(4):214-217.
- 6 韩继武,刘铁夫,徐洪雨等. 三氧化二砷对肝癌细胞株 HLE 的细胞毒和诱导凋亡作用. 中国误诊学杂志,2003,3(5):645-647.
- 7 于鼎,王子慧,蔡广玲. 三氧化二砷对人肝母细胞瘤细胞系(HepG2)的作用. 中华实验外科杂志,2003,20(5):421-422.
- 8 Katy PY, Judy YW, Chan KP. Fung. Effect of arsenic trioxide on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells: Inhibition of proliferation and induction of apoptosis[J]. Life Sciences 71 (2002) 275-285.
- 9 Mariko K, Yukihiko A, Nobuko O, et al. Arsenic Trioxide-Induced Apoptosis and Its Enhancement by Buthionine Sulfoximine in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 9(291): 861-867.
- 10 吴辉文,吴向阳,时开网. 抗坏血酸对亚砷酸诱导肝癌细胞凋亡的协同效应[J]. 徐州医学院学报,2003,23(6):538-541.
- 11 李江涛,区庆嘉,刘颖斌等. 人肝癌细胞耐受 As_2O_3 分子机制的初步研究[J]. 实用肿瘤杂志,2003,18(1):33-35.
- 12 宋铁芳,刘冰熔. 三氧化二砷与肿瘤坏死因子联合对人肝癌细胞系 HepG2 抑制作用的研究. 中华肿瘤杂志,2003,25(3):237.
- 13 刘建伟,唐毅,沈雁等. 三氧化二砷和尿多酸肽抗肝癌作用的协同效应. 中华普通外科杂志,2003,18(2):114-116.
- 14 张震,陶小红,汤为学等. 三氧化二砷与奥曲肽联用抑制人肝癌细胞株的增殖和诱导凋亡的作用. 重庆医科大学学报,2004,29(2):162-165.
- 15 唐印华,刘铁夫,庄丽维等. 三氧化二砷抑制肝癌细胞增殖的体内实验研究. 哈尔滨医药,2003,23(1):3-4.
- 16 毕莉,徐洪雨,杨幼林等. 亚砷酸抗裸鼠人肝癌作用及机制研究. 哈尔滨医科大学学报,2003,37(3):198-200.
- 17 项颖,黄凤鸣. 三氧化二砷注射液治疗中晚期原发性肝癌 16 例报告[J]. 临床肿瘤学杂志,2003,8(1):36-38.
- 18 戚晓军,赵海东,高文斌等. 三氧化二砷瘤内注射联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌. 肿瘤学杂志,2003,9(3):147-149.
- 19 崔书钟,宋涛唐,云强汤等. 三氧化二砷治疗原发性肝癌的探讨,国际医药卫生导报,2003,9(11):7-8.

(下转第 75 页)

60 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

人才, 如果国家不加强中药材栽培教育经费投入, 未来几年就没有搞栽培的后备力量了, 这是一个多么紧迫和可怕的事实。

3. 加强和建设好国家级 17 个中药材专业交易市场, 为种植户建立一条绿色通道

中药材栽培的特性决定中药材生产必须分配到千家万户, 不可能被某一个企业或某一个商家所垄断。药材种植户经过 1~3 年的栽培, 生产出的药材产品要在交易市场完成货币的回笼, 收回资金进行下一年的农业生产, 国家主管部门及地方政府应为种植户建立一条种植、加工、销售一条龙的绿色通道, 在这个过程中加强监督, 只有当大部分的种植户种植的药材能赢利的前提下, 中药材产业才能稳步发展, 如果种植户既要承担天灾风险, 市场风险, 还要承担政策风险的话, 中药材产业是难以发展起来的。

以上是我们提出的三点建议, 供上级有关部门参考, 希望组织一些有实践经验和有责任心的人认真讨论调查研究, 尽早提出更加合理的和切合我国国情的药材生产方案, 付诸实施。

注: 文中数据因难以准确统计, 均为不完全统计数据。

参考文献

- 1 广知. 天士力丹参基地首家通过国家 GAP 认证. 中国中医药报, 2004 年 4 月 21 日.
- 2 周颖. 宛西制药山茱萸基地通过 GAP 认证. 中国中医药报, 2004 年 5 月 26 日.
- 3 中华人民共和国行政许可法, 2003 年 8 月 27 日.
- 4 中药材生产质量管理规范认证管理办法, 2003 年 11 月 1 日.
- 5 中华人民共和国反不正当竞争法, 1993 年 12 月 1 日.
- 6 马小军, 陈士林, 宋经元等. 实施 GAP 几个困难问题的探讨. GAP 研究与实践, 2002, VOL. 2(4): 3~6.
- 7 周成明. 中药材基地建设应考虑的问题. 现代中药研究与实践, 2003, 17(2): 8~10.
- 8 Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants, Vol. 10(3) 2003: 109~125.

(责任编辑: 丁镡新)

《中国老年学杂志》征订启事

《中国老年学杂志》(ISSN1005-9202, CN22-1241/R)为中国老年学学会会刊, 创刊于 1981 年, 是中国创刊较早, 唯一囊括老年医学、老年生物学、老年心理学和老年社会学的老年学综合性学术期刊。主要刊载老年医药学(基础与临床医学研究、流行病学、药学、中西医结合、护理等)方面的最新成果, 并兼顾老年社会学(人口老化、健康老龄化、老年教育、养老及社区服务、老年保健等)、老年心理学、衰老生物学及抗衰老研究等方面的文章。辟有论著、基础研究、经验交流、综述与述评、学术动态等栏目。本刊被中国自然科学核心期刊研究课题组列为中国自然科学核心期刊、北大图书馆·北京高校图书馆期刊工作研究会列为中文核心期刊, 并被中国科学引文数据库、中国生物学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中文科技期刊数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等列为统计源期刊。并被《中国医学文摘·老年学分册》、《中国生物学文摘》等检索性期刊摘录。面向老年学及相关学科的科研、教学和医疗的科研人员、医务工作者及广大师生。本刊为月刊, 国际大 16 开, 每月 20 日出版, 定价 8.00 元, 全年定价 96.00 元, 邮发代号 12-74, 全国邮局均可订阅。同时以印刷版、光盘版及网络版发行, 信息容量大且报道时效性强。并竭诚欢迎医药、医疗器械等相关厂家刊登广告。地址: 长春市建设路 971 号, 《中国老年学杂志》编辑部, 邮编: 130061, 电话: 0431-8923384, 传真: 0431-8923384, Email: zhglx@public.cc.jl.cn。

(上接第 60 页)

- 20 朱安龙, 刘连新. 应用三氧化二砷连续区域化疗治疗肝癌[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(4): 205-206.
- 21 Fatouros D, Gortzi O, Klepetsanis P, et al. Preparation and properties of arsonolipid containing liposomes[J]. Chemistry and Physics of Lipids. 2001, 8 (109): 75-89.
- 22 Gortzi O, Papadimitriou E, Kontoyannis CG. et al. Arsonoliposomes, a novel class of arsenic-containing liposomes: effect of palmitoyl-arsonolipid-containing liposomes on the viability of cancer and normal cells in culture[J]. Pharmaceutical Research, 2002, 19(1): 79-86.
- 23 张东生, 贾秀鹏, 樊祥山等. 砷霜磁性纳米微球的研制及表征[J]. 电子显微学报, 2002, 21(5): 507-508.

(责任编辑: 丁镡新)

original areas, the patents of special medicinal materials, and brand strategy.

Key words: region south of Five Ridges, special medicinal material, sustainable development

Progress in Study on Screening Forms and Technology of Activity of Compound Chinese Medicines

Wang Zhong (Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091)

Xiao Shiyong

(Centre for Management of the 21st Century Agenda, Ministry of Science and Technology, Beijing 100091)

Wang Yongyan (China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700)

The discovery of medicines is an important process in the study of new medicines, in which the screening of the activity of medicines constitute the master key to the success of the study on a new medicine. This article analyzes the eight forms used in the screening of the activity of compound Chinese medicines at present; divides screening technology into the traditional and modern ones; generally presents the characteristics of such modern screening technologies as the technology for the optimization of pre-clinical active medicines, the technology for the selection of medicines to be screened, the separation technology, the technology for molecule design, the technology for screening at molecular level, the technology for bio-chips, science of medicine genomes, analytical technology for the interreaction of medicines, the technology for the combination of chemistry and bio-information and the MBAS; and explores the impact of the change in the strategy for the discovery of new medicines and the application of new technologies on the progress in the study on the screening of the activity of compound Chinese medicines.

Key Words: discovery of new medicine, screening of activity, modernization of traditional Chinese medicine and materia medica, medicine to be screened, screening at molecular level, bio-chip, science of functional genomes of Chinese medicine, MBAS

New Progress in Studies on Treatment of Liver cancer by As₂O₃ and Form of This Drug

Liu Xijuan (Office of Traditional Chinese Medicine, High and New Technology

Development Zone of Changchun Municipality, Changchun 130000, Jilin Province, China)

Li Chaoying and Li Chunyu

(School of Materia Medica, Changchun Institute of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117)

This article summarizes the *in vivo* and *in vitro* experimental studies on the treatment of the cancer of the liver by As₂O₃ and on the clinical experiment and form of this drug by the way of consulting literatures about the study of As₂O₃ in China and abroad recent years. Clinical experiments show that in the treatment of primary cancer of the liver by intravenous injection of As₂O₃ and within the fixed doses the toxicity and side effects of this drug are relatively small and definite effectiveness can be acquired. Therefore it is able to be used for the prevention and treatment of the cancer of the liver, demonstrating encouraging prospects. The study on the mechanisms of As₂O₃ against the cancer of the liver has gone deeply and combined administration in the treatment is being studied; nevertheless, the study of new forms of the

92 [*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*]

drug is very short. In view of this, studies on systems of new administration with high effectiveness but low toxicity and set direction should be strengthened in order that As_2O_3 may become an ideal drug in the treatment of the cancer of the liver.

Key Words: As_2O_3 , cancer of the liver, new form of preparation

Judging Development Trend of Raw Pharmacognosy from Progress in Study on Medicinal Herb Dendrobii

Fan Jun'an and Xia Yongpeng

(Administration of Food and Drug Supervision and Control of Chongqing Municipality, Chongqing 400800)

Qiu Zongying (Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400042)

The study in the raw pharmacognosy of Herba Dendrobii has gone through the development process of traditional organic level, tissue level, cellular level and molecular level. This process shows that social demand has produced the intrinsic power of the development of raw pharmacognosy and the application of new technologies and methods has strongly propelled the development of raw pharmacognosy. Raw pharmacognosy will undergo deep development microscopically and macroscopically and make its contributions to the modernization of traditional Chinese medicine.

Key Words: Herba Dendrobii, raw pharmacognosy, progress

Considerations and Proposals in GAP Identification and Industry of Chinese Medicinal Plants

Zhou Chengming and Zhou Fenghua (Shizhen Research Institute of Chinese

Herb Medicine Technology in Daxing District of Beijing Municipality, Beijing 102609)

Jin Guangqian (Shandong Academy of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000)

Fu Jianguo and Yang Shihai (Jilin University of Agriculture, Changchun 130018)

Li Gang (Jilin Advanced Junior College of Special Products, Jilin 132109)

Dong Xuehui (China University of Agriculture, Beijing 100094)

Wang Kangcai (Nanjing University of Agriculture, Nanjing 210095)

Han Jianyu (Guizhou Center for Cultivation Guidance of Chinese Medicinal Plants, Guiyang 450000)

Yang Shengya (Henan Research Institute of Chinese Materia Medica, Zhengzhou 450000)

Pen Fei (Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410000)

This article expounds the characteristics of the industry of Chinese medicinal plants and the importance in the inheritance of traditional cultivation technology of Chinese medicinal plants and points out that problems in the quality of Chinese medicinal plants mainly occur not in the process of their cultivation but in the processing of their prepared pieces and from adulteration in them. It also maintains that the production of Chinese medicinal plants is of a problem concerning agriculture, village and peasants, thus putting forward the proposals that the government should give its aid to every cultivation household of Chinese medicinal plants just as its subsidies to grain-producing households in the spring of 2004 instead of implementing the present measures and system of management and that a governmental agency for the

[*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*] 93