

· 综述 ·

纳米雄黄抗肿瘤的药理毒理研究及临床应用

裴可¹, 冯慧超¹, 郑文利¹, 李慧杰^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 雄黄, 辛温, 有毒, 归肝、大肠经, 属于以毒攻毒的药物, 具有解疔抗癌、解毒杀虫、燥湿祛痰的作用。古代医家常应用雄黄治疗痈肿疔疮, 聚积腹痛等, 近现代医家用以治疗恶性肿瘤及血液病, 由古到今为临床所用。雄黄的毒性导致其用药安全范围小, 现代学者将传统中药与纳米科技手段相结合, 将雄黄研磨成为纳米雄黄, 相比较雄黄而言, 提高了生物利用度, 降低了雄黄的体内毒性, 将雄黄的临床应用推动到了新的高度。现代药理研究通过运用纳米雄黄干预肺癌细胞、卵巢癌细胞、皮肤癌细胞、宫颈癌细胞和白白血病细胞等实验, 证实纳米雄黄具有抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡、诱导细胞分化、抑制核酸合成、抑制新生血管生成等功能, 还具有抗病毒、杀菌镇痛的功效。现代毒理研究通过应用不同浓度的纳米雄黄制剂给予小鼠灌胃治疗, 记录各时间段小鼠的症状体征及各项辅助检查指标, 得出安全剂量下纳米雄黄对血液生化指标等影响均处于正常范围内。临床试验应用纳米雄黄外敷治疗恶性肿瘤破溃创面, 发现纳米雄黄有促进患者肿瘤破溃创面愈合, 减轻疼痛, 缓解渗血、流脓、散发恶臭味等临床症状, 提高患者生活质量的作用。并且用药简易, 患者依从性好, 无需住院治疗, 节约医疗资源, 值得临床推广应用。

[关键词] 雄黄; 纳米雄黄; 药理研究; 毒理研究; 临床应用

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)05-0214-06

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20190520

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181116.1432.002.html>

[网络出版时间] 2018-11-19 11:49

Modern Pharmacological Toxicology and Clinical Application of Antitumor Nanometer Realgar

PEI Ke¹, FENG Hui-chao¹, ZHENG Wen-li¹, LI Hui-jie^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

[Abstract] Realgar is toxic and belongs to drug of poison attack, with anti-cancer, anti-pest, dry wet and expectorant effects. Ancient doctors often used realgar to treat carbuncle, boil, abdominal pain and other diseases. Modern doctors use it to treat malignant tumors and blood diseases. The toxicity of realgar results in a small range of safety in its drug use. Modern scholars combine traditional Chinese medicine with nano-technology means to grind realgar into nano-realgar. Compared with realgar, nano-realgar has an improved bioavailability and reduced toxicity *in vivo*. Modern pharmacological researches use nano-realgar to intervene lung cancer cells, skin cancer cells, cervical cancer cells, ovarian cancer cells and leukemia cells in experiments, which confirmed that nano-realgar has effects in inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis and cell differentiation, inhibiting nucleic acid synthesis and angiogenesis, but with antiviral, sterilization of analgesic effects. Modern toxicological studies have been conducted in mice through intragastric treatment with different concentrations of nano-realgar preparation. The

[收稿日期] 20180801(019)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503542); 国家科技支撑计划项目(2015BA104B00)

[第一作者] 裴可, 在读博士, 从事中西医结合治疗疾病研究, E-mail: 397427591@qq.com

[通信作者] *李慧杰, 博士, 主治医师, 从事中西医结合肿瘤防治研究, Tel: 0531-68616031, E-mail: 2008lihuijie@163.com

symptoms and signs of mice and various auxiliary examination indexes were recorded at different time periods. It was concluded that nano-realgar has regular effects on blood biochemical indexes at safe doses. In clinical trials, nano-realgar was applied to treat damaged wound surface of malignant tumor. It was found that nano-realgar can promote healing of wound surface of tumor, alleviate pain, relieve clinical symptoms, such as bleeding, purulence and odor, and improve quality of life of patients. In addition, with a simple usage and good patient compliance, administration with nano-realgar requires no hospitalization, can save medical resources, and is worthy of clinical promotion and application.

[**Key words**] realgar; nano-realgar; pharmacological researches; toxicological studies; clinical application

恶性肿瘤转移到体表往往久不愈合,局部破溃后流脓渗血,散发恶臭味,严重者局部坏死组织遭各种细菌微生物侵袭,甚至引发脓毒血症,这从生理上和心理上给予病患沉重的打击。现代医学治疗手段有手术、化疗、靶向治疗、生物免疫治疗、放疗、微波热疗、冷冻治疗等^[1-14],但都有其局限性,临床疗效有限。国内曾报道甘磷酰芥、尿素等外敷治疗肿瘤破溃创面,但结果显示疗效一般,毒性作用大^[15],因此治疗上不能单纯依靠西医治疗手段,还应结合中药进行局部控制,达到增效减毒的目的。雄黄自古以来就是治疮杀毒的要药,古书多有记载,传统方剂中也多见雄黄入药,但因其生物利用率低,毒性较大,临床应用受限。现代学者运用纳米技术研磨制备的纳米雄黄,平均粒径达到了纳米药物的要求,具有增效减毒的功效。大量的细胞学、动物学实验证实了纳米雄黄的抗肿瘤功效和安全性,并且已有一些临床试验证实纳米雄黄外用治疗肿瘤破溃创面的疗效可观,无明显毒副作用。本文总结雄黄抗肿瘤的应用、纳米雄黄的相关药理毒理实验及临床试验研究,全面系统地讲述纳米雄黄抗肿瘤的必要性和可行性,为中医药治疗恶性肿瘤体表破溃创面提供新的方向,也为中医药治疗肿瘤并发症,进一步走进国际市场增砖添瓦。

1 雄黄的古今应用

雄黄,别名金黄石、鸡冠石、石黄,呈橙黄色粉末或颗粒状固体,古埃及用雄黄作为绘画颜料。雄黄熔点比价低,中国古代用以烧制砒霜,作为四大发明之一火药的配料,广泛应用于军事以及冶炼工业。雄黄作为药物始见于《神农本草经》,书中称之为“黄食石”,记载“主治寒热,鼠瘻,恶疮,疽痔,死肌……邪气,百虫,毒肿,胜五兵。”《淮南万毕术》曰:“水虫闻烯雄黄臭气,皆趣火。”两汉时期已认识到雄黄的药性和主治,《药性论》云:“味辛,有大毒。能治尸疰”,《名医别录》曰:“味甘,有毒。主治匿疮,疥虫……鼻中息肉,及绝筋,破骨,百节中大风,

积聚,癖气,中恶,腹痛,鬼疰,杀诸蛇虺毒。”《本草纲目》曰:“治疮杀毒要药也……积聚诸病,用之有殊功”,雄黄外用治疗痈肿疔疮,虫积腹痛等病。传统方剂中多见雄黄入药,如《雷允上涌芬堂方》中提到的六神丸、《太平惠民和剂局方》的至宝丹、《重楼玉钥》的雄黄解毒丸、《外科正宗》中的三品一条枪、《外科十法》的蟾酥饼、《医宗金鉴》的水澄膏等。

随着现代医学的发展,越来越多的学者认识到雄黄口服治疗血液病的疗效^[16-19],并做大量实验证实了雄黄的抗肿瘤作用。蚌埠医学院内科血液组配方雄黄研磨装胶囊,治疗慢性粒细胞白血病(CML)患者7例,结果显示完全缓解(CR)4例,部分缓解(PR)2例,未见明显毒性反应^[20]。高学熙等^[21]将雄黄研成细沫装入胶囊口服治疗,在10例难治性贫血伴原始细胞增多患者中6例达完全缓解,4例获部分缓解;运用同样方法治疗9例急性早幼粒细胞性白血病(APL),7例达到完全缓解,2例部分缓解^[22]。陆道培等^[23]应用雄黄联合柏子仁装胶囊口服给药治疗急性髓细胞白血病M3型患者66例,CR率高达100%。贾彦民等^[24]观察瑞尔康(雄黄,Realgar)治疗30例APL患者,CR28例,经平均46个月的巩固治疗后,28例患者中复发3例,持续缓解者25例,证明雄黄具有诱导缓解率及较高的长期生存率。关键平等^[25]应用雄黄治疗对耐维甲酸(ATRA)的20例APL患者,结果CR17例,PR1例,总有效率90%。

同时,不乏雄黄复方制剂的临床研究,黄世林等^[26]以复方青黛片为主治疗APL60例,坚持用药1个月以上,完全缓解率达98.3%,无明显的骨髓抑制。南虎松等^[27]将延边大学附属医院118例APL患儿分为接受常规化疗的对照组以及接受全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗的观察组,得出全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗可以缩短APL患儿的治疗起效时间、提高完全缓解率、延长生存时间,同时具有良好的治疗安全性。含雄黄的中药制

剂走进临床,如牛黄解毒片、六神丸、青黄散、抗白灵等中成药治疗恶性血液病临床缓解率较高,且不发生骨髓抑制。

雄黄外用治疗恶性肿瘤破溃创面的临床疗效也十分可观。叶富英^[28]外用亚砷酸注射液治疗 19 例肿瘤破溃创面患者,总有效率达 94.74%,且观察病例均未见不良反应。而亚砷酸化学名为三氧化二砷,也属于砷剂,俗称砒石、砒霜,常用于治疗恶性肿瘤。马吉福^[29]运用雄黄、蟾酥为主要成分制取栓剂纳肛配合中药内服治疗晚期直肠癌 47 例,3,5 年生存率分别为 74.47%,40.43%。张飞春等^[30]采用以蟾酥锭为主方的油膏制剂外敷于肿瘤破溃创面,观察结果显示蟾酥锭可以提高患者生存质量并降低疼痛评分。而蟾酥锭的成分包括蟾酥、雄黄、麝香等药物,也证实了雄黄可以外用于体表破溃创面。高佑芬等^[31]运用雄黄复方外用制剂治疗皮肤瘢痕癌 7 例,均 CR,随访 5 年以上者 4 例,4 年者 3 例。2005 年版《中国药典》收录雄黄属硫化物类矿物,规定雄黄内服剂量为 0.05 ~ 0.1 g · d⁻¹,丸散口服,外敷适量。

2 纳米雄黄与传统雄黄相比较的优势

雄黄属于砷硫化物,主要成分为二硫化二砷(As₂S₂),也含有少部分三氧化二砷(As₂O₃),有毒,不溶于水,口服吸收率低^[32-35]。梁爱华等^[36]对雄黄的毒性特点进行研究,采用小鼠灌胃给药的方式,得出只有在安全剂量用药的情况下,在一定时间内用药才会相对安全。这是由于雄黄的溶解度低,电离难,且杂质中含有砒石等成分,所以用药安全范围小,毒副作用大^[37]。

目前,纳米技术在医疗领域的应用越来越广泛,纳米探针、纳米机器人及纳米传感器帮助大家更好的诊断和检测疾病,纳米药物控释、靶向给药系统更加精准高效,大大促进了医学的发展。近些年来,纳米技术应用于中药的加工领域,改良了传统的中药煎煮法,中药加工方法层出不穷,比如免煎颗粒、高压密封式中药煎煮器等,为患者带来了便利。药物经纳米技术加工后,生物活性和理化性质发生改变,药物的溶出率及生物利用度提高,提高了中药疗效。并且煎药时间和用药量相应减少,节约了中药资源。中国加入 WTO 后,中药进一步迈出国门,全球中药销售额年年递增,但是远远落后于韩国和日本。纳米技术有助于推动中药更加标准化,更好地走向世界,达到国际的认可,为更多的患者排忧解难。而纳米雄黄的制备方法主要有超音速气流粉碎法、细珠

研磨法、微射流法、温度可控真空或惰性气氛高能球磨法等,部分制备方法已经获得相关的专利^[38]。

3 纳米雄黄的现代药理研究

3.1 纳米雄黄对肺癌细胞的研究 杨玥等^[39]予雄黄和纳米雄黄作用于肺癌 A549 细胞株,采用流式细胞术双标记检测凋亡细胞,噻唑蓝(MTT)比色法检测细胞的增殖活性,流式细胞术检测半胱天冬酶-3(Caspase-3),兔抗人单克隆抗体 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和肿瘤抑制基因 p53 表达水平。结果表明纳米雄黄激活 Caspase-3,促进 p53 蛋白, Bax 蛋白表达,并且就 A549 细胞株凋亡率而言,雄黄组低于纳米雄黄组,说明纳米雄黄能有效抑制肺癌 A549 细胞增殖,并且治疗效果优于雄黄。齐元富等^[40]制备纳米雄黄体外干预肺癌 A549 细胞株,运用免疫组化法测定 β-连环蛋白(β-catenin)表达情况,逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测原癌基因 C-myc RNA 表达。结果随着纳米雄黄药物浓度的增加,β-catenin 蛋白和 C-myc RNA 表达量逐渐降低,通过阻断 Wnt 信号转导通路,抑制肿瘤细胞增殖。

3.2 纳米雄黄对卵巢癌细胞的研究 马淑云等^[41]为探讨纳米雄黄对卵巢癌 COC1 细胞的作用,RT-PCR 结合蛋白免疫印迹法检测 Caspase-3, Bcl-2, Bax mRNA 表达水平。结果显示随着时间延长,纳米雄黄通过降低凋亡抑制蛋白 Bcl-2 mRNA 表达水平,上调 Bax, Caspase-3 mRNA 水平,从而促进卵巢癌 COC1 细胞的凋亡。以体外培养的卵巢癌 Skov3 细胞作为靶细胞,经流式细胞仪检测细胞凋亡率,纳米雄黄可以促进卵巢癌 Skov3 细胞凋亡,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测证实,纳米雄黄可以通过上调 Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达而抑制细胞增殖、促进凋亡,进而抑制卵巢癌进展^[42]。秦艳等^[43]以不同浓度的纳米雄黄混悬液作用于 SKOV3 细胞,显微镜观察细胞形态,MTT 比色法测定细胞生长状况,实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测 Bcl-2/Bax 表达,流式细胞仪检测细胞凋亡率,得出发现纳米雄黄对 SKOV3 细胞有抑制作用,在一定范围内呈时间剂量依赖关系,并且 Bcl-2 表达降低, Bax 表达上调,有诱导凋亡作用。

3.3 纳米雄黄对皮肤癌的研究 在齐元富等^[44-45]对人皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞的研究中,通过设立各浓度雄黄组、顺铂组、联合用药组及高糖培养基对照组,采用 MTT 比色法、流式细胞术观察细胞增殖和凋亡,免疫组化检测 Bcl-2 表达水平, RT-PCR

检测 p53 介导的 Wipl mRNA 表达以及生存素 Survivin, Caspase-3 mRNA 的表达, 研究发现各浓度雄黄组、顺铂组、联合用药组 Bcl-2 阳性率均低于对照组。各组明显抑制 Survivin 的表达, 促进 Caspase-3 的表达。随着纳米雄黄浓度升高, Bcl-2 阳性率逐渐降低, Survivin 的表达降低, Caspase-3 的表达升高, 并且联合用药干预组对 Bcl-2, Survivin 抑制作用高于单用纳米雄黄或单用顺铂组。实验证实, 纳米雄黄可通过下调 Bcl-2, 上调 p53, 下调 Survivin, 上调 Caspase-3 表达诱导细胞凋亡, 并且与顺铂联合有协同作用。

3.4 纳米雄黄对宫颈癌细胞的研究 李立杰等^[46] 培养宫颈癌 Hela 细胞株, 人类乳头瘤病毒 (HPV) 18 阳性, 宫颈鳞癌 Caski 细胞株 (HPV16 阳性), 宫颈腺癌 C33A 细胞株 (HPV 阴性), 采用不同浓度的纳米雄黄于不同时间段干扰宫颈癌细胞, 在显微镜下观察不同浓度的纳米雄黄组与对照组细胞形态学变化, 采用 MTT 比色法、流式细胞术观察细胞生长、细胞周期和细胞凋亡。实验表明不同浓度纳米雄黄混悬液, 呈时间依赖性的抑制细胞增殖, 且随着纳米雄黄浓度的增加, 各时间段细胞凋亡均有所增加。纳米雄黄对 Caski 细胞, HeLa 细胞, C33A 细胞的作用呈递减趋势, 说明纳米雄黄对 HPV 阳性的宫颈鳞癌作用更好。在 Caski, Hela 细胞中, 纳米雄黄呈细胞周期特异性, 表现为 G₂/M 期阻滞, 而在 C33A 细胞中, 仅表现为 S 期略有增加。

3.5 纳米雄黄对白血病细胞的研究 周思彤等^[47] 制备纳米雄黄作用于白血病 K562 细胞, MTT 比色法检测 K562 细胞增殖活性, 流式细胞术检测 P-糖蛋白 (P-gp), 乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的表达水平、细胞凋亡率, 以及白血病干细胞 (LSC) 含量变化及其凋亡。研究结果显示, 纳米雄黄和雄黄均对于 K562 细胞具有抑制细胞增殖, 对 LSC 具有诱导细胞凋亡的作用, 但是雄黄效果差于纳米雄黄。随着时间延长和药物浓度增加, P-gp 和 BCRP 的表达水平上调, 证实了纳米雄黄可以诱导白血病及其干细胞发生凋亡。王永胜^[48] 同样以白血病 K562 细胞作为靶细胞, 采用 MTT 比色法和 AnnexinV/PI 双染色法检测细胞增殖与凋亡, 检测 P-gp, BCRP, p53, Bax, Bcl-2 蛋白表达水平, Caspase-3 活性。结果证实纳米雄黄作用于靶细胞后, P-gp, BCRP, p53, Bax, Bcl-2 蛋白表达均有所上调, 激活 Caspase-3, 诱导 K562 细胞凋亡。

3.6 纳米雄黄对乳腺癌细胞的研究 李秀荣等^[49]

采用划痕实验, transwell 侵袭实验, 观察不同浓度的纳米雄黄对乳腺癌 MCF-7 细胞迁移的影响, 得出纳米雄黄剂量越高, 侵袭抑制率越高, 由此可见纳米雄黄有抑制乳腺癌肿瘤细胞迁移的作用。相关研究纳米雄黄对乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化的影响, 通过用不同浓度纳米雄黄溶液、胎牛血清和阿霉素干预体外培养的乳腺癌 MCF-7 细胞, 运用 RT-PCR 检测 Snail mRNA 表达情况, 免疫组化检测缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 及上皮钙依赖黏附蛋白 (E-cadherin) 的表达情况。得出纳米雄黄 + 阿霉素组 E-cadherin 阳性率最高, HIF-1 α 阳性率最低, 而各纳米雄黄组 E-cadherin 阳性率均高于对照组, HIF-1 α 阳性率均低于对照组, 并且纳米雄黄剂量越高, E-cadherin 阳性率越高, HIF-1 α 阳性率越低, Snail mRNA 表达越低, 即纳米雄黄可上调 E-cadherin 表达, 降低 HIF-1 α 表达, 抑制 Snail mRNA 表达, 逆转乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化, 起到抗肿瘤的作用^[50]。

4 纳米雄黄的毒性药理研究

雄黄含有有毒矿物质, 如砒石等, 民间多有因饮用雄黄酒不当而出现中毒反应的病例报道。我国的复方黄黛片对各种类型急性早幼粒细胞性白血病的疗效非常可观, 但是因为含有重金属等有毒物质出口国外并不顺利, 严重影响了它的应用范围和普及度。

因此虽然大量的体内外实验证实了纳米雄黄的抗肿瘤功效, 但是临床应用需充分考虑其毒性, 掌握安全剂量至关重要, 所以很多学者进行了对纳米雄黄的毒理研究^[51]。成竹等^[52] 研究纳米雄黄在小鼠体内的蓄积毒性, 将小鼠组给予不同剂量的纳米雄黄灌胃, 研究结果显示当纳米雄黄为 31 mg·kg⁻¹ 时, 小鼠的临床症状和血液生化指标均无明显异常; 但是药物浓度达到 105 mg·kg⁻¹ 时, 小鼠进食量减少, 体质量降低, 检验指标中总胆固醇、丙氨酸氨基转移酶升高, 总蛋白、白蛋白、球蛋白降低, 观察第 15 天 33.33% 小鼠死亡。解剖死亡小鼠进行病理组织学观察, 发现实验组小鼠心肌断裂, 心肌间质呈纤维化, 肺泡结构损伤, 肝细胞广泛变性, 肝功能衰竭导致死亡。提示纳米雄黄具有肝肾毒性, 但是在安全范围剂量内, 纳米雄黄未见明显毒副作用。徐懿乔^[53] 为观测复方黄黛片和纳米雄黄的亚急性毒性, 将小鼠分为两组, 分别予 140 mg·kg⁻¹ 复方黄黛片, 7 mg·kg⁻¹ 纳米雄黄灌胃治疗 20 d, 结果显示纳米雄黄组未见异常生化指标, 复方黄黛片组的血尿素氮

轻度升高。

5 纳米雄黄的临床应用

汪自清^[54]运用纳米雄黄外敷治疗癌性体表溃破患者 10 例,2 例治愈,4 例显效,2 例有效,总有效率 80%。王海媚等^[55]以纳米雄黄外用乳腺癌皮肤溃破 30 例,总有效率 76.67%。王海媚等^[56]以纳米雄黄外敷联合康复新液口服治疗肠癌溃破 26 例,总有效率 46.15%。刘寨东等^[57]应用纳米雄黄联合顺铂外敷皮肤癌性溃疡 25 例,总有效率 84%。这些研究均证实纳米雄黄外敷治疗肿瘤破溃创面,可以促进肿瘤破溃创面愈合,减轻疼痛,缓解临床症状,提高患者生活质量,疗效十分可观,并且患者的血常规、尿常规、尿神含量、肝肾功能均未见明显异常,无明显药物不良反应发生,用药安全。并且纳米雄黄外敷操作简易,易于推广,患者依从性好。

6 小结

通过复习近年来有关纳米雄黄的文献报道,证实纳米雄黄具有抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞分化、抑制新生肿瘤血管生成、诱导细胞凋亡的作用,并且毒理实验也证实,治疗剂量下的纳米雄黄对血液生化指标等影响均处于正常范围内。目前已有学者临床试验证明,纳米雄黄可以促进肿瘤破溃创面愈合,疗效值得肯定。相信今后会有越来越多的关于纳米雄黄外用的临床研究大幅开展。现代中医学家利用先进的科学技术,与传统中医中药相结合,治疗肿瘤相关并发症,为癌症患者提供了新的治疗思路和方向。

[参考文献]

[1] 邵哲人. 皮肤软组织肿瘤侵袭性与外科手术式的选择[D]. 杭州:浙江大学,2011.

[2] Pule M A, Sawoldo B, Myers G D, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11):1264-1270.

[3] 张焱,郭伟. 免疫检查点阻滞剂治疗恶性黑色素瘤进展[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2017, 15(4):377-381.

[4] Weizman E, Cohen C J. Engineering T-cell specificity genetically to generate anti-melanoma reactivity[J]. *Methods Mol Biol*, 2016;20.

[5] Morgan R A, Dudley M E, Wunderlich J R, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[J]. *Science*, 2006, 314(5796):126-129.

[6] Riley J L. PD-1 signaling in primary T cells[J].

Immunol Rev, 2009, 229(1):114-125.

[7] Ghaemina H, Perry J, Nienhuijs M E, et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 31(8):51-55.

[8] QIU Y Y, QIU J. Prevention and treatment of post-radiotherapy dental implant complications: a review of the literature[J]. *Stomatology*, 2016, 36(7):641-644.

[9] Christina E C, Cornelia C, Edgar S. Neoadjuvant radiotherapy plus radical surgery for locally advanced stage III/IV oral cancer: analysis of prognostic factors affecting overall survival[J]. *Oral Oncol*, 2016, 9(60):1-7.

[10] 韩建军,李传行,丁娅,等. CT 导向下 125 I 粒子植入治疗手术后复发/转移恶性黑色素瘤的近期疗效和安全性观察[J]. *当代医学*, 2011, 17(5):33-38.

[11] 张素欣,陈彦平,刘哲敏,等. 125I 放射性粒子植入在口腔颌面部恶性肿瘤治疗中的应用. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(23):1943-1945.

[12] 方红. UHR2000 型深部微波热疗机联合化疗治疗皮肤转移癌的近期疗效分析[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(2):390-391.

[13] 石钿印,彭歆,蔡志刚,等. 术中液氮冷冻加术后放疗在治疗腮腺癌保留面神经中的应用[J]. *现代口腔医学杂志*, 2011, 25(1):7-11.

[14] 曾毅,何汉. 5-氟尿嘧啶联合胰岛素、庆大霉素、rhEGF 换药治疗转移癌性皮肤溃疡效果观察[J]. *临床血液学杂志:输血与检验版*, 2009, 22(6):671-672.

[15] 程佩佩,方玉,夏叶,等. 纳米雄黄炮制方法的探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(22):22-25.

[16] AN Y L, NIE F, WANG Z Y, et al. Preparation and characterization of realgar nanoparticles and their inhibitory effect on rat glioma cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6:3187-3194.

[17] CHENG Y X, LIU R, WANG Q, et al. Realgar-induced apoptosis of cervical cancer cell line Siha via cytochrome c release and Caspase-3 and Caspase-9 activation [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(5):359-365.

[18] CHEN S, FANG Y, MA L, et al. Realgar-induced apoptosis and differentiation in all-trans retinoic acid (ATRA)-sensitive NB4 and ATRA-resistant MR2 cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4):1089-1096.

[19] 王永胜,周思彤,魏虎来. 纳米雄黄对药物敏感性白血病细胞的凋亡诱导作用[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(13):2202-2205.

[20] 傅承彬,王信琪,纪淑仪. 雄黄治疗慢性粒细胞型白血病的近期疗效观察[J]. *蚌埠医学院学报*, 1978, 3(1):11-19,10.

[21] 高学熙,王信琪,马建军. 雄黄治疗骨髓异常增生综

- 合症 14 例[J]. 临床内科杂志, 1998, 15(3): 125.
- [22] 高学熙, 马建军, 宁红程. 雄黄治疗急性早幼粒细胞性白血病的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 1998, 3(2): 30-32.
- [23] 陆道培, 王勤, 刘延芳, 等. 中国急性早幼粒细胞白血病的诊疗进展[J]. 北京大学学报: 医学版, 2002, 34(5): 427-430.
- [24] 贾彦民, 刘陕西. 雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. 中国基层医药, 2004, 11(2): 138-139.
- [25] 关键平, 袁炜, 杨浩, 等. 雄黄治疗维甲酸耐药急性早幼粒细胞白血病临床研究[J]. 陕西肿瘤医学, 2002, 10(4): 281-282.
- [26] 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 1995(1): 26-28, 53-54.
- [27] 南虎松, 金春姬, 刘红. 全反式维甲酸联合复方黄黛片序贯治疗小儿急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(36): 105-108.
- [28] 叶富英. 亚砷酸注射液外用治疗肿瘤破溃创面 19 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 76.
- [29] 马吉福. 47 例晚期直肠癌证治小结[J]. 上海中医药杂志, 1988, 3(9): 9.
- [30] 张飞春, 高晓玲, 石玫, 等. 蟾酥锭外用改善晚期体表恶性肿瘤生存质量临床研究[J]. 河北中医, 2012, 34(2): 188-189.
- [31] 高佑芬, 杨学志, 张莉萍. 三品一条枪粉治愈皮肤瘢痕癌 17 例[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(8): 493.
- [32] 高双荣, 梁爱华, 戴宝强, 等. 雄黄肾脏毒性的病理形态学特征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 297-301.
- [33] 高双荣, 梁爱华, 戴宝强, 等. 雄黄肝脏毒性的病理形态学特征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 295-299.
- [34] 高双荣, 梁爱华, 易艳, 等. 雄黄中砷的不同形态及其毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 243-247.
- [35] 顾晶晶, 黄珍祯, 谷颖敏, 等. 雄黄可溶性砷和价态砷与小鼠急性毒性关系的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 230-233.
- [36] 梁爱华, 李春英, 王金华, 等. 雄黄的毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14): 1889-1894.
- [37] LIU J, LU YF, WU Q, et al. Mineral arsenicals in traditional medicines: orpiment, realgar, and arsenolite [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 326(2): 363-368.
- [38] 程佩佩, 方玉, 夏叶, 等. 纳米雄黄炮制方法的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 22-25.
- [39] 杨玥, 易娟, 陈静, 等. 纳米雄黄对肺癌 A549 细胞的凋亡诱导作用[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(6): 8-11.
- [40] 齐元富, 李慧杰, 刘寨东. 纳米雄黄对肺癌 A549 细胞增殖影响及其机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(1): 27-30.
- [41] 马淑云, 高尚风, 吴胜军, 等. 纳米雄黄对卵巢癌细胞 COC1 凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(29): 4041-4043.
- [42] 马淑云, 高尚风, 吴胜军, 等. 纳米雄黄混悬液对卵巢癌 SKOV3 细胞抑制增殖及诱导凋亡机制探讨[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(25): 4382-4384.
- [43] 秦艳, 赵建武, 刘彩虹, 等. 纳米雄黄混悬液诱导卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡及其对 Bcl-2/Bax 表达的影响[J]. 贵州医药, 2017, 41(9): 905-908.
- [44] 齐元富, 李慧杰, 颜芹. 纳米雄黄对皮肤鳞癌 A431 细胞 p53、Bcl-2 表达的影响及相关机制探讨[J]. 河北中医, 2014, 36(1): 109-111.
- [45] 齐元富, 李慧杰, 聂奔. 纳米雄黄对人皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞株增殖抑制及诱导凋亡作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 187-191.
- [46] 李立杰, 王陆颖, 肖松舒, 等. 纳米雄黄对人宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(10): 1068-1075.
- [47] 周思彤, 王永胜, 易娟, 等. 纳米雄黄对白血病 K562 细胞及其干细胞的凋亡诱导作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 105-108.
- [48] 王永胜. 纳米雄黄对药物敏感和耐药的白血病细胞及其白血病干细胞的凋亡诱导作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2010.
- [49] 李秀荣, 李慧杰, 许艳艳. 纳米雄黄对乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭转移恶性行为的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(5): 453-455.
- [50] 李秀荣, 李慧杰, 许艳艳. 纳米雄黄抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化的机制探讨[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 495-497.
- [51] ZHAO W, LU X, YUAN Y, et al. Effect of size and processing method on the cytotoxicity of realgar nanoparticles in cancer cell lines [J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 1569-1577.
- [52] 成竹, 赵宇, 王晓波, 等. 纳米雄黄在小鼠体内的蓄积毒性研究[J]. 解放军药理学学报, 2016, 32(2): 111-114.
- [53] 徐懿乔. 复方黄黛片、雄黄的毒性及其抗肿瘤作用研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2012.
- [54] 汪自清. 金黄散外敷治疗恶性体表肿瘤溃破的 10 例临床病例分析[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [55] 王海媚, 刘寨东. 纳米雄黄外用治疗肠癌溃破创面的临床观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(16): 61-63.
- [56] 王海媚, 刘寨东. 纳米雄黄外用治疗乳腺癌破溃创面的临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(8): 1427-1429.
- [57] 刘寨东, 王海媚. 纳米雄黄外用治疗癌性溃疡疗效观察[J]. 西部中医药, 2018, 31(3): 75-77.

[责任编辑 张丰丰]