

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.01.008

亚砷酸注射液应用于急性早幼粒细胞白血病治疗的历程

白云龙¹, 单宏丽¹, 周晋^{2*}

(1. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 194 号, 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院)

摘要 20 世纪 70 年代开始, 哈尔滨医科大学附属第一医院张亭栋团队经过充分研究, 将亚砷酸 (三氧化二砷) 为主要成分的癌灵注射液应用于白血病患者治疗, 发现其尤其适用于急性早幼粒细胞白血病。鉴于其存在的副作用, 又于 1995 年开始, 联合上海瑞金医院陈竺教授开展了三氧化二砷毒性反应发生机制研究。根据研究结果创立了亚砷酸持续缓慢静脉输注法, 基本解决了砷剂治疗急性早幼粒细胞性白血病中的高白细胞血症和长 QT 间期综合征等临床医学中的疑难问题。该系列研究极大地提高了急性早幼粒细胞白血病的临床疗效与安全性。

关键词 白血病; 急性早幼粒细胞白血病; 三氧化二砷; 亚砷酸注射液; 持续缓慢静脉输注法

1 研究背景——曾让医生无奈的急性早幼粒细胞白血病

白血病对人类健康危害极大, 深受社会各界广泛关注。我国白血病发病率约为 3~4/10 万, 在恶性肿瘤所致的死亡率中居第 6 位 (男) 和第 7 位 (女), 儿童及 35 岁以下成人中则居第 1 位, 对年轻人群健康的威胁巨大^[1]。

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 曾经是各型白血病中最凶险的一型。急性早幼粒细胞白血病也称急性髓系细胞白血病 M3 型, 其重要的细胞遗传学特征是 t (15; 17) 染色体易位, 即 15 号染色体上早幼粒细胞性白血病基因 (PML) 和 17 号染色体上的维甲酸受体基因 (RAR α), 产生异常的 PML-RAR α 融合基因。颗粒增多的异常早幼粒细胞大量增殖, 分化阻滞, 抑制正常造血功能, 红细胞和血小板的产生受到抑制, 产生贫血、出血、感染等临床表现。因其导致的凝血功能异常和纤溶亢进, 患者常伴有弥散性血管内凝血 (DIC), 可以导致皮肤出现瘀斑, 严重者可发生脑等重要器官出血而迅速死亡^[2]。

化疗药物对急性早幼粒细胞白血病疗效不佳, 可杀伤多种细胞, 针对性差, 副作用多。且此型白血病进展迅速, 在诊断后并无有效治疗方案。众多

血液病学专家和药学专家感到, 找到一种有效的治疗药物, 改变对急性早幼粒细胞白血病的治疗无奈, 已经迫在眉睫。

2 应运而生——亚砷酸注射液的发明

20 世纪 70 年代初, 黑龙江省卫生厅、黑龙江省肿瘤防治研究办公室指派哈尔滨医科大学附属第一医院张亭栋主任为组长, 带领临床医师和药剂师组成专家团队, 调查林甸县民主公社卫生院应用含砷、氯化低汞和蟾酥等的复方药物治疗淋巴结核和多种癌症的情况是否属实。当时该药物的毒性较大, 适应症并不明确, 但张亭栋对这个传统的“以毒攻毒”的民间疗法有极大兴趣, 开始了系统研究。

张亭栋等对药物的多种成分进行了详细研究, 认为氯化低汞和蟾酥治疗效果轻微, 并导致了许多的副作用, 而砷则是发挥主要治疗作用的药物。因此他们将亚砷酸作为药物的主要成分, 去除了蟾酥, 仅保留了少量的氯化低汞。经过充分研究后, 张亭栋等认为此药物可能对白血病有较好的治疗效果, 而接下来的尝试为白血病的治疗领域带来了重大的革新。

1973 年张亭栋等发表了第一篇应用以亚砷酸 (三氧化二砷) 为主要成分的“癌灵注射液”治疗白血病患者临床观察研究, 是最早的应用亚砷酸治疗白血病的文献^[3]。这篇文献中详细介绍了该

* 通讯作者: zhoujin1111@126.com

药的组成和使用方法,记载了癌灵注射液中仅包含“亚砷酸(三氧化二砷)、轻粉(氯化低汞)、注射用氯化钠、注射用水”4种成分,已经不是复杂的复方。用法用量为每日肌肉注射1或2次,每次1~2支,亦可加入5%~10%葡萄糖500ml静脉滴注,一般10天为1个疗程。研究评价了患者用药前后临床表现及外周血细胞学的变化,6例患者白细胞总数及幼稚粒细胞均有不同程度下降,取得了初步的效果。

为深入了解亚砷酸的毒性,1975年张亭栋委托哈尔滨医科大学药理教研室李文汉教授的研究组进行了亚砷酸毒性分析,为进一步的研究和推广应用打下了基础。经过总结和分析,张亭栋等将研究重点倾向于急性粒细胞白血病的研 究。1973年至1974年以该方法治疗急性粒细胞型白血病23例,1975年至1978年采用癌灵一号注射液结合辨证论治加用小量化疗治疗急性粒细胞型白血病32例。1979年张亭栋等再次发表论文,总结了治疗急性粒细胞型白血病55例的效果,患者骨髓象、外周血象、临床表现都有不同程度的好转,总缓解率为70%,其中有12例达到完全缓解^[4]。文中提出,“本疗法对白血病细胞似有选择性的破坏作用,并且对白细胞数较少的病例也可使用,对骨髓全无抑制作用”。这正是多年来医学和药学专家所苦苦追寻的对白血病细胞有特异杀伤作用功能而对骨髓中其他细胞成分(红细胞、血小板等)杀伤较小的药物。而且以往最为凶险的急性早幼粒细胞白血病中有大量患者正是“白细胞数较少的病例”,而且文中提到“在急粒中较敏感的是早幼粒型”,这些已经使最终亚砷酸广泛应用于急性早幼粒细胞白血病的成果初露端倪。

1984年,张亭栋总结了经癌灵一号治疗的81例急性粒细胞白血病患者中达到完全缓解的为22例,完全缓解率为27.2%。其中颗粒增多性粒细胞白血病(M3)有15例,占68.2%,此FAB分型方法中的M3即为急性早幼粒细胞白血病,在多种白血病中完全缓解的患者大多数为此型^[5]。

鉴于亚砷酸的非凡疗效,哈尔滨医科大学附属第一医院建立了生产亚砷酸氯化钠注射液的专门药厂,称“伊达药业”,即今天的哈尔滨医科大学“医大药业”。1999年,新药获批。自此,亚砷酸开始走向市场,并被推广应用。

3 改进推广——探索亚砷酸毒性机制并提出有效防治策略

1995年间,上海瑞金医院陈竺与张亭栋就亚砷酸建立了基础和临床研究的合作。陈竺带领团队在细胞和分子生物学方面进行了大量研究,发现砷剂在较高剂量时诱导急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡,而在较低剂量但较长时程作用下则诱导其分化,为砷剂作为治疗急性早幼粒细胞白血病的有效药物提供了分子细胞药理学和临床药效学的证据。Blood杂志于1996年8月1日刊登了陈竺、张亭栋等有关砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病作用机制的封面文章^[6]。

亚砷酸注射液存在着严重毒副作用,例如治疗中容易发生高白细胞血症和心脏毒性,并可导致部分患者死亡。针对这些问题,哈尔滨医科大学杨宝峰组织团队,基础与临床联合攻关,开展三氧化二砷毒性反应发生机制研究并积极探寻有效解决措施,揭示了三氧化二砷心脏等毒性反应的发生机制。研究首次发现三氧化二砷抑制心肌细胞膜上的延迟整流钾电流(I_{Kr}/HERG),延长动作电位时程,导致QT间期过度延长,是致死性心律失常发生的重要原因;揭示了胞浆内钙离子浓度持续升高是三氧化二砷最终导致细胞凋亡的重要原因之一;揭示了三氧化二砷使细胞膜上离子通道的失衡,进而产生心脏毒性的机制;首次将钙通道阻断剂和抗氧化剂与三氧化二砷配伍用于治疗白血病,并提出激动心肌M3受体有望成为防治三氧化二砷心脏毒副作用的新靶点^[7-12]。

哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科周晋等通过创建“体外砷变化浓度干预体系”,对不同砷干预方式下白血病细胞的凋亡和分化比率与细胞内砷浓度的关系进行了原创性研究,在不改变亚砷酸总量的前提下,通过调整给药速度减少毒性而不减弱疗效。根据研究结果创立了“亚砷酸持续缓慢静脉输注法”。该方法延长了促凋亡有效浓度时间,提高了白血病细胞的凋亡率,减少了分化作用,进而减轻了高白细胞血症^[13-14]。通过对患者进行临床观察和随访,证实了亚砷酸持续缓慢静脉输注法的优势。该方法基本解决了砷剂治疗急性早幼粒细胞性白血病中的高白细胞血症和长QT间期综合征等临床医学中的疑难问题。

参考文献

[1] 林凤茹,郭晓楠,任金海.恶性血液病诊治和疗效标准

- [M]. 北京:人民军医出版社, 2009:8,175.
- [J] 王杰松,陈志哲. 急性早幼粒细胞白血病的治疗现状 [J]. 医学综述, 2007, 13(11): 839-840.
- [J] 张亨栋,张鹏飞,王守仁,等. “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察 [J]. 黑龙江医药, 1973(3): 66-67.
- [J] 张亨栋,荣福祥. 癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病 [J]. 黑龙江医药, 1979(4): 7-11.
- [J] 张亨栋,李元善. 癌灵 I 号治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究 [J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(1): 19-20.
- [J] CHEN GQ, ZHU J, SHI XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/ PML proteins [J]. Blood, 1996, 88(3): 1052-1061.
- [J] 周晋,孟然,吕成芳,等. 三氧化二砷心脏不良反应机制的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(11): 809-815.
- [J] 周晋,孟然,王巍,等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病心脏毒性的研究 [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(11): 785-788.
- [J] 周晋,孟然,刘影,等. 常规剂量三氧化二砷对心脏功能影响的临床和实验研究 [J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(1): 31-34.
- [J] 周晋,孟然,孙宏利,等. 三氧化二砷对豚鼠心肌细胞内游离钙离子浓度的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(11): 831-834.
- [J] 周晋,孟然,孟路,等. 三氧化二砷对心肌细胞蛋白激酶 C 及胞内游离钙的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2004, 18(6): 449-452.
- [J] 孙宏丽,王赫,孟然,等. 三氧化二砷诱导 QT 间期延长及其离子靶点的实验研究 [J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(5): 488-490.
- [J] ZHOU J, MENG R, YANG BF. Comparing two arsenic trioxide administration methods in APL therapy [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(9): 1411-1413.
- [J] ZHOU J, MENG R, SUI X, et al. Effects of administration styles of arsenic trioxide on intracellular arsenic concentration, cell differentiation and apoptosis [J]. haematologica, 2005, 90(9): 1277-1279.

History of Application of Arsenious Acid Injection in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia

BAI Yunlong¹, SHAN Hongli¹, ZHOU Jin²

(1. School of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081; 2. First Clinical Medical College Affiliated to Harbin Medical University)

ABSTRACT Since the 1970s, the team of ZHANG Tingdong of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University has fully studied the application of *Ailing Injection* (癌灵注射液) with the main component of arsenic trioxide in the treatment of leukemia patients, and found that it is especially suitable for acute promyelocytic leukemia. In view of its side effects, they conducted research on the mechanism of arsenic trioxide toxicity together with Professor CHEN Zhu from Shanghai Ruijin Hospital in 1995. According to the research results, the continuous slow intravenous infusion of arsenic acid was established, which basically solved the difficult problems in the clinical medicine such as hyperleukocytosis and long QT syndrome in arsenic treatment of acute promyelocytic leukemia. This series of studies have greatly improved the clinical efficacy and safety of acute promyelocytic leukemia.

Keywords leukemia; acute promyelocytic leukemia; arsenic trioxide; arsenious acid injection; continuous slow intravenous infusion

(收稿日期: 2018-12-05; 修回日期: 2018-12-15)

编辑: 焦 爽

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1985、1987、1988、1989、1990、1992、1993、1994、1995、1996、1998、1999、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期)每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。2018 年上半年合订本, 300 元(共 2 本)。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgz) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。