

亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病的不良反应及防治*

张茗文 杨明丽 周晋**

哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科 (哈尔滨 150001)

【摘要】急性早幼粒细胞性白血病 (APL) 常因严重出血等症状导致患者死亡, 曾是各型白血病中最凶险的一型。1971 年初哈尔滨医科大学附属第一医院在世界上首次采用亚砷酸 (ATO) 治疗急性早幼粒细胞白血病, 使之成为各型白血病中治疗效果最好的一型。然而砷剂的毒副作用一直很受人们关注, 这也是亚砷酸在欧美一些国家应用受限制的重要原因之一。

【关键词】急性早幼粒细胞白血病; 亚砷酸; 分化综合征

【中图分类号】R733.71;R979.1

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.014

Adverse Reactions and Management of Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia Zhang Ming-wen, Yang Ming-li, Zhou Jin. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Province Hematology and Oncology Institute, Harbin 150001, China

【Abstract】Acute promyelocytic leukemia (APL) is the most dangerous subgroup in leukemia because of the severe haemorrhage and other complications, which usually resulted in the high mortality in patients. In 1971, arsenic trioxide (ATO) proved to be significantly effective for APL in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University for the first time all over the world. Therefore, ATO gained a more encouraging efficacy for APL than for other subgroups. However, we focus on its side effects and toxicities, which restrict the use of ATO in some countries of Europe and America.

【Key words】acute promyelocytic leukemia; arsenic trioxide; differentiation syndromet

亚砷酸 (ATO) 应用于急性早幼粒细胞白血病的治疗已经有 40 余年历史, 取得了非凡的疗效, 至今仍是学者们研究的热点^[1-3]。但其毒副作用一直为人们所关注, 近年来各种毒副作用的防治研究层出不穷。

1 高白细胞血症和分化综合征

在应用 ATO 治疗急性早幼粒细胞白血病的过程中, 约一半发病时白细胞数量不高的患者在 ATO 应用 1 ~ 2 周后出现白细胞数量的大幅升高, 并可导致少数患者死亡。这种高白细胞血症的患者较易发生分化综合征^[4]。目前所描述的分化综合

征的临床症状与维甲酸 (ATRA) 综合征相似, 又可称之为“类维甲酸综合征”; 可表现为呼吸困难、发热、全身性水肿及体重增加、肺浸润、胸膜和心包积液等。对于有“类维甲酸反应”表现的患者, 可以用地塞米松来控制。有报道认为 APL 的分化综合征是导致诱导治疗阶段死亡的重要原因之一。APL 的分化综合征通常与白细胞过多相关^[4]。白细胞数量过多, 细胞变形性差, 可能导致血液黏度升高, 细胞在管腔内聚集, 产生机械性梗阻, 造成微循环阻滞。并且细胞在肺内大量淤积, 可浸润肺局部微血管, 与肺泡细胞竞争性耗氧, 造成氧张力降低, 严重低氧血症, 由此引起血管内皮损伤。严重

*基金项目: 黑龙江省高等学校科技创新团队建设计划项目 (2010td07); 黑龙江省哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目 (2001RFQYS082); 哈医大一院科研基金 (2012B07)

**通信作者: 周晋 E-mail: zhoujin1111@126.com

者甚至可致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[5-6]。

虽然这种白细胞水平升高有自发缓解的趋势,但是在临床工作中,对 $WBC > 10 \times 10^9 L^{-1}$ 的患者可进行降细胞数的预防性治疗。有报道显示 23% 的复发患者和 85% 的初发患者需要加用化疗^[7]。为预防高白细胞综合征的发生,应严密监测白细胞计数的变化,每日检查 1 ~ 2 次血常规,当 $WBC > 10 \times 10^9 L^{-1}$ 时,可适当应用羟基脲口服或阿糖胞苷或小剂量高三尖杉酯碱静脉滴注来降低白细胞数量;如 $WBC > 50 \times 10^9 L^{-1}$ 时,可考虑应用 WBC 单采分离术,以防栓塞发生^[8]。

陈国强等^[9]的研究发现:诱导白血病细胞分化的细胞外环境砷浓度是 $0.1 \sim 0.5 \mu mol \cdot L^{-1}$,而诱导白血病细胞凋亡浓度则应 $> 1.0 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。为探索减轻 ATO 导致的高白细胞血症的方法,周晋等^[10-11]分析常规应用 ATO 治疗的方法 ($10 mg \cdot d^{-1}$, 5% 葡萄糖溶液 250mL 稀释后,常规速度静滴,大约 2h 完成),循环血液达到并维持 $> 1.0 \mu mol \cdot L^{-1}$ 促凋亡有效砷浓度持续时间较短,高峰浓度高达 $5 \sim 7 \mu mol \cdot L^{-1}$,持续约 1h,远远超过促凋亡所需浓度,对正常组织细胞的不良影响较大,而对白血病细胞的促凋亡效率不高。若通过增加 ATO 的总用量来提高其促凋亡有效浓度,极可能会加重砷剂不良反应,增加对患者重要脏器的毒性。因此考虑在 ATO 总用量不变的情况下,通过适当调控血砷稳态浓度,延长促凋亡最低有效浓度在循环血液中的持续时间,缩短促分化浓度在血循环中的持续时间来达到抑制分化、增进促凋亡作用,避免或减轻高白细胞血症的发生。根据体内砷剂的药代动力学特点建立的体外砷变化浓度干预体系,模拟当时常规的临床输注方法后药物浓度的变化。并通过对同一时间内在变化浓度与恒定浓度两种体系中干预的细胞的凋亡与分化比例的差异研究,发现在促凋亡最低有效浓度中长时间持续干预的细胞凋亡率高于高浓度中短时间干预的细胞凋亡率^[10],即恒定浓度干预体系是临床应用的理想化模型,据此建立了 ATO 持续缓慢静脉输注法,其核心思想是将传统常规方法的短时间(约 2h)内完成 1 日全部亚砷酸输注,造成的瞬时血药浓度峰值及此后 1d 内长时间的促分化血药浓度,改为特定较长时间输注,形成的在 1d 内较稳定的促凋亡浓度^[11]。将亚砷酸

持续缓慢静脉输注法与常规输注法对比,以未经亚砷酸治疗时患者自身的原代白血病细胞为阴性对照,分别检测这两种输注法治疗组患者一次用药后 24h 外周血白血病细胞的 $CD33^{-}/CD11b^{+}$ 比率、细胞内砷浓度和凋亡率。应用 ATO 持续缓慢静脉给药法治疗的试验组与应用常规速度静脉输注的对照组比较,细胞内砷浓度高,凋亡率高, $CD33^{-}/CD11b^{+}$ 细胞少,说明 ATO 持续缓慢静脉给药法可以提高细胞内砷浓度,减少分化,促进凋亡,提高抗白血病的疗效,抑制高白细胞血症的发生。该方法是通过延长具有抗肿瘤活性的游离砷在循环血液中存留的时间,从而维持了促白血病细胞凋亡所需要最低的有效血砷浓度,在 ATO 总剂量不增加的前提下,提高了促白血病细胞凋亡的作用,继而增强了抗白血病的疗效。通过降低传统 ATO 给药方法的体内血药峰值浓度,减弱了 ATO 对正常组织细胞的毒性损伤,降低了 ATO 治疗不良反应,包括心脏不良反应等^[10-11]。

2 出血

严重的出血仍然是 APL 患者早期死亡的最常见原因(占 70%)。这种致命出血约 80% 发生在中枢神经系统,其中一半在治疗 $< 7d$,在大约 11d 后明显的凝血异常会迅速缓解^[12]。砷剂本身虽然是我国中医传统的毒药,大量服用时可造成消化道、呼吸道出血。但是在治疗急性早幼粒细胞白血病时的这种中枢神经系统出血是由于疾病本身造成还是 ATO 所引起尚无确切证据。组织因子被认为可能在 APL 出血中发挥重要作用。近年来的研究表明,应用 ATO 相关的急性早幼粒细胞白血病患者出血发生风险远远低于柔红霉素等蒽环类药物导致的出血,这种差异可能与不同药物导致细胞凋亡时细胞膜磷脂酰丝氨酸外翻的程度不同有关^[13-16]。

3 心脏毒性

应用三氧化二砷期间可出现与心血管系统相关的一些不良反应,如心悸、胸闷等,个别甚至有心前区疼痛,偶见早期心肌损伤,一般也是可逆性的。相应的心电图变化包括窦性心动过速、ST 段下移、

T 波倒置或低平、PR 间期延长或完全性房室传导阻滞，但大多数是可逆的，比较严重和报道较多的心律失常是 QT 间期延长及在此基础上产生的室性心律失常。美国一项多中心的研究报道了 40 例患者中的 63% 因 ATO 导致了 QT 间期延长，1 例患者发展成为可能威胁生命的心律失常^[12]。伊朗一项研究，197 例患者中有 3 例死于心跳骤停和心律失常^[17]。

大部分研究认为心脏的毒性与血药浓度直接相关，即浓度越大，受到的损害越明显^[18]，其机制目前尚无定论。为探索这种心脏毒性的机制和作用靶点，应用膜片钳技术，在多种活体细胞膜上证实了 ATO 对 IKr/HERG 钾离子通道和 L 型钙离子通道的影响，明确了砷剂的细胞类型非特异性细胞膜离子通道作用靶点，不同种类的细胞内砷浓度存在差异^[19-21]。ATO 治疗期间的电解质平衡紊乱及与能够导致 QT 间期延长的药物合用可以增加心律失常的概率，应通过严密的监测电解质和心电图来预防这些不良反应。

4 肝脏损害

印度的一项研究详细分析了 ATO 导致的肝脏毒性，33% 的患者发生了肝脏毒性，7% 的患者因为发生了 3/4 度肝脏毒性而需要停用 ATO^[22]。在应用 ATO 和全反式维甲酸的双诱导治疗中，对肝脏损害的发生率报道不一。有研究 37 例中 32% 出现丙氨酸转氨酶升高^[23]，而另一组研究在 38 例患者中只有 5 例发生肝功能损害^[24]。目前临床应用 ATO 时是否预防性应用保肝药物尚有争议。

5 水肿

部分患者在用药后可出现轻度的水肿和体重增加。用药后 1 周左右患者出现不同程度水钠潴留，严重者甚至可出现胸腹积液，甚至心包积液。但多数患者无须停药，加用利尿药后即可消失^[8]。

6 皮肤及黏膜损害

皮肤色素沉着是使用砷剂一段时间后的常见表现。此外也可出现皮疹、皮肤干燥、角化等。常见的皮疹有丘疹、红斑及荨麻疹，可用氯苯那敏或阿司咪唑来控制，重者可应用醋酸泼尼松等

治疗。皮肤干燥、角化一般不需处理，严重者可外用二巯基丙醇软膏。

7 其它不良反应

此外，在用药后 1 ~ 2d 可能出现消化道反应，一般症状较轻，主要表现为厌食、恶心、呕吐和腹胀。为改善症状可让患者少食多餐、进食高蛋白、低脂肪、易消化食物，并口服多潘立酮等胃动力药物^[8]。ATO 治疗可能导致的其它不良反应还包括低钾血症、高血糖、轻度的外周神经病变、中性粒细胞减少、血小板减少等^[25]。

总之，相比于急性髓细胞白血病的常用化疗药物，ATO 导致的不良反应轻微，且对于其中的大多数不良反应有相应的治疗措施或无需治疗，加之其治疗急性早幼粒细胞白血病的独特疗效，可认为 ATO 是 APL 治疗的首选药物。

【参考文献】

- [1] Pei R, Cao J, Ma J, et al. Long term curative effects of sequential therapy with all-trans retinoic acid, arsenious oxide and chemotherapy on patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Hematology, 2012, 17(6): 311-316.
- [2] Huang H, Qin Y, Xu R, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients with various relapse risks [J]. Leuk Res, 2012, 36(7): 841-845.
- [3] Breccia M, Lo-Coco F. Arsenic trioxide for management of acute promyelocytic leukemia: current evidence on its role in front-line therapy and recurrent disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(7): 1031-1043.
- [4] Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. The 'retinoic acid syndrome' in acute promyelocytic leukemia [J]. Ann Intern Med, 1992, 117(4): 292-296.
- [5] Eiguren JM, Schell MJ, Cristw M, et al. Complications and outcome in child-hood acute lymphoblastic leukemia with hyper leukocytosis [J]. Blood, 1992, 79(4): 871-875.
- [6] 赵智刚, 黎纬明, 李箐媛, 等. 45 例初治高白细胞性急性白血病的疗效与预后分析 [J]. 临床血液学杂志, 2006, 19(2): 92-94.
- [7] Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity [J]. Blood, 2006, 107(7): 2627-2632.
- [8] 李钢, 徐戡, 孙桂珍. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病及不良反应的处理 [J]. 实用医药杂志, 2008, 25(6): 673-675.
- [9] Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide (As2O3)

- in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As2O3 exerts dose-dependent dual effects on APL cells [J]. Blood, 1997, 89(9): 3345-3353.
- [10] 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.
- [11] Zhou J, Meng R, Yang BF. Comparing two arsenic trioxide administration methods in APL therapy [J]. Chinese Medical Journal, 2004, 117(9): 1411-1413.
- [12] Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(18): 3852-3860.
- [13] Zhou J, Li H, Fu Y, et al. Arsenic trioxide induces procoagulant activity through phosphatidylserine exposure and microparticle generation in endothelial cells [J]. Thromb Res, 2011, 127(5): 466-472.
- [14] Zhou J, Shi J, Hou J, et al. Phosphatidylserine exposure and procoagulant activity in acute promyelocytic leukemia [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(4): 773-782.
- [15] Zhou J, Zheng Y, Shi J, et al. Daunorubicin induces procoagulant response through phosphatidylserine exposure in red blood cells [J]. Thromb Res, 2010, 125(2): 178-183.
- [16] Fu Y, Zhou J, Li H, et al. Daunorubicin induces procoagulant activity of cultured endothelial cells through phosphatidylserine exposure and microparticles release [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(6): 1235-1241.
- [17] Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20): 2753-2757.
- [18] Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications [J]. Cardiovasc Res, 2000, 47(2): 219-233.
- [19] Meng R, Zhou J, Sui M, et al. Arsenic trioxide promotes mitochondrial DNA mutation and cell apoptosis in primary APL cells and NB4 cell line [J]. Sci China Life Sci, 2010, 53(1): 87-93.
- [20] Zhou Jin, Wang Wei, Wei QF, et al. Effects of arsenic trioxide on voltage-dependent potassium channels and on cell proliferation of human multiple myeloma cells [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(14): 1266-1269.
- [21] Li BX, Yang BF, Zhou J, et al. Inhibitory effects of berberine on IK1, IK and HERG channels of cardiac myocytes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(2): 125-131.
- [22] Mathews V, George B, Chendamarai E, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: longterm follow-up data [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24): 3866-3871.
- [23] 刁连君. 三氧化二砷与维甲酸双诱导序贯治疗急性早幼粒细胞白血病远期疗效以及不良反应观察 [J]. 实用医技杂志, 2008, 15(29): 4117-4117.
- [24] 邓春晓, 梁桂珍. 单纯亚砷酸联合维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病不良反应6年观察及对策 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(12): 1411-1412.
- [25] Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Leukemia [J]. 2012, 26(3): 433-442.

传统中药在双心诊疗中异军突起

—中西医结合双心医疗模式研究会呼吁中西医结合治疗冠心病

“顺应新的‘生物-心理-社会’医学模式转变，推行‘双心医学’服务新模式，对患者进行个性化的心脏以及心理治疗，控制过度医疗，改善患者的生活质量，减轻家庭与社会的负担，实现心脏与心理和谐势在必行。”这是中国康复医学会心血管病专业委员会主任委员、中西医结合双心医疗模式学术研究会的发起人胡大一教授在2013年2月2日举办的中西医结合双心医疗模式研究会上的呼吁。

王显教授指出：研究发现非心源性胸痛与心理障碍关系密切，采用中西医结合方式来治疗可作为一种选择。陈可冀院士曾撰文：中西医两种医学各有所长，也各有所短，两种医学的优势互补，会更有效地提高疗效，促进机体康。

冠心静由九味纯植物药组成，在组方上融合了复方丹参制剂、速效救心丸等传统冠心病用药物的优势，并特别增加了具有心理舒缓功能的成分，能够调节血脂，有效控制动脉粥样硬化、冠心病等疾病的进程，符合冠心病二级防治指南提出的ABCDE原则。吴印生教授谈冠心静治疗冠心病的同时，具有镇静抗焦虑的疗效，能够做到“心脏好，心情也好”的双重功效，是治疗“双心病”的理想药物。