

## 砷剂毒性反应奥秘被揭示

2014年03月05日

据中国医药报黑龙江讯 由哈尔滨医科大学周晋、张亭栋、杨宝峰等学者领衔的科研项目“三氧化二砷毒性反应发生机制及防治策略”，从理论上首次揭示了三氧化二砷毒性反应的奥秘所在；在国际上首创“亚砷酸持续缓慢静脉输注法”，成功解决了砷剂治疗白血病中毒性反应的世界性难题，确保了临床用药安全。近日，该成果获得2013年度中华医学科技奖一等奖。

我国每年新发白血病例约4万多人，尤以青少年发病率为最高。其中，急性早幼粒细胞性白血病（APL）为各型白血病中最为凶险的一型，患者死亡率高，5年生存率只有23%~35%。国际上众多的血液病学、药学专家，一直致力于寻找针对白血病的高效低毒的药物。哈医大张亭栋教授曾在国际上首先发现三氧化二砷可有效医治APL。上世纪90年代，亚砷酸注射液（成分为三氧化二砷）在我国获批国家二类新药，于临床大规模应用数十年，取得满意疗效。1996年，世界著名期刊《科学》高度评价了三氧化二砷的临床使用；路甬祥院士在2000年《科学发展报告》中将三氧化二砷的发现评为中国百年十大发明之一。

但一个不争的事实是，如此疗效非凡的砷剂也有缺憾之处，即存在较大的毒副作用，可产生心血管系统毒性，亦能引起患者高白细胞血症，这些不良反应限制了其临床应用。对此现状，在周晋、杨宝峰等人的指导下，哈医大药学与临床科研团队结合，开展了10多年的艰辛攻关。课题组首次发现，三氧化二砷抑制心肌细胞膜延迟整流钾电流，引发心脏QT间期过度延长，是致死性心律失常发生的重大“祸首”。研究首次揭示，胞浆内钙浓度持续升高可致心肌细胞凋亡并引起心脏毒性。课题组还首次揭示了三氧化二砷使细胞膜上离子通道失衡，进而产生心脏毒性等的机制。

课题组积极探求解决上述问题的途径。经过反复的临床与基础研究，他们发现，在不改变三氧化二砷总量的前提下，调整给药速度可减少毒性而不减弱疗效。课题组首先进行了“体外砷变化浓度干预体系”的建立和分析，在此基础上创立了“亚砷酸持续缓慢静脉输注法”，即将传统的亚砷酸注射方法（约两小时内完成一天的亚砷酸输注，结果造成瞬时血药浓度峰值及此后一天内长时间的促分化血药浓度），改变为在首次输注时血砷达到促凋亡有效浓度后长时间缓慢输注，一般维持18小时左右；在几个小时的休息后，即血药浓度尚未降低到促分化浓度时，开始第二天的缓慢输注，以长期维持较稳定的促凋亡血药浓度。这一给药新法延长了促凋亡有效浓度时间，提升了白血病细胞的凋亡率，切实减轻了高白细胞血症，并使长QT间期综合征及恶性心律失常明显缓解。

该法自临床应用以来，未见三氧化二砷心脏毒性所致猝死的病例，目前已在国内多家大型医疗机构血液专科推广应用。

来源：中国医药报

作者：衣晓峰

责编：kthh

地址：北京市海淀区文慧园南路甲2号 邮编：100082  
电话：(010)62265202  
京ICP备 09082713号