

文章编号:1000-582X(2005)01-0157-05

亚砷酸制剂研究进展*

辛娟,王远亮,郭莉霞,朱久进

(重庆大学生物工程学院生物力学与组织工程教育部重点实验室,重庆 400030)

摘要:针对近年来世界上许多国家或地区相继报道长期暴露于含砷饮用水中的个体出现不同程度的砷中毒症状,或因砷而引起的多种疾病等状况;而我国中医却应用砷剂治疗多种血液肿瘤和实体瘤,特别是治疗急性早幼粒白血病(APL)已取得了较好疗效。从治病性和致病性两个角度分别讨论了主要包括亚砷酸在内的多种含砷化物的生物学毒性,对人体各系统的损害和抗肿瘤作用,为临床应用含砷制剂治疗癌症提供借鉴,同时展望了砷制剂的临床应用前景。

关键词:亚砷酸制剂;生物学毒性;致病性;临床应用;抗肿瘤

中图分类号:RQ599;R962;R73

文献标识码:A

“水能载舟,也能覆舟”,“药能治病,也能致病”,砷剂亦如此。砷及其化合物一直以来被认为是剧毒物质,具有致癌、致畸、致突变作用,但其特有的药用价值在临床上的应用却有着相当长的历史。《内科新说》“信石有大毒,服之令胃热剧,骤生大炎,甚至溃烂”,“信石虽有毒,些微入药,则有大功”。《本草纲目》中明确记载“砒石解毒治壅、烂肉、蚀瘀腐、瘰疬”。国内外学者对砷剂的生物学毒性和生物学转化机制,以及抗实体瘤研究较多,笔者就近年来亚砷酸制剂的致病和治病双刃性进行综述。

1 生物学毒性

砷是一种细胞原浆毒,三价无机砷和有机砷是一种主要的巯基试剂,对蛋白质巯基有巨大的亲和力,与含巯基的酶结合形成稳定的螯合物,从而抑制组织中大量依赖酶系(如:丙酮酸氧化酶,丙酮酸脱氢酶,磷酸脂酶,细胞色素氧化酶,脱氧核糖核酸聚合酶等)的正常生理功能、结构和代谢,并直接影响细胞的代谢、氧化过程、染色体结构、核分裂等等。近年来,对砷与谷胱甘肽(GSH)的关系研究得较多。GSH是巯基酶,通过与砷结合,一定程度上抑制了砷的细胞毒性,特别是细胞内GSH依赖的氧化还原状态密切关系到砷在

体内的还原与甲基化后的排泄情况。故GSH缺乏时,会大大增强砷的毒性,但GSH并不能减少砷的蓄积。

2 致病性

肿瘤学研究发现长期饮用含砷水与皮肤、肾、膀胱、前列腺、肺和肝等部位癌死亡率有着剂量-效应关系,且患者染色体畸变,姐妹染色体互换和微核的发病率明显增高^[1],口腔粘膜和膀胱上皮脱落细胞中微核率增加,外周血淋巴细胞染色单体和等位染色单体缺失明显增多^[2]。无机砷在体内主要代谢产物一甲基砷酸(MMA)和二甲基砷酸(DMA),可诱导若干遗传毒性和基因单链断裂、AP位点的形成、DNA碱基损坏和碱基氧化损坏、DNA蛋白交联、蛋白相关性DNA链断裂、信号传导中断、并影响DNA的合成与修复、染色体畸变和非整倍体形成等^[3],因此认为砷是断裂致癌物或非整倍体致癌物。过量砷对性机能方面的影响表现为性发育延迟,月经初潮推迟,月经紊乱及两性均可出现性功能减退;对生殖细胞直接的损伤作用可造成染色体的破坏。并且对不同阶段胚胎的影响也是多种多样的,如造成多种器官的发育障碍以至畸胎。砷中毒将导致色素过度、皮肤角化症、贫血症、眼睛灼烧感、腿部实体水肿、肝纤维症、慢性肺部疾病,足趾坏疽

* 收稿日期:2004-09-23

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30270395);国家高技术研究发展计划(863计划)资助项目(2003AA32X210)

作者简介:辛娟(1976-),女,重庆人,重庆大学硕士研究生,从事肿瘤医学工程研究。

(脚背疾病)和神经障碍等^[4]。

2.1 内分泌系统

砷似乎是一种新的干扰内分泌的毒物。研究人员发现低剂量的砷会阻断肾上腺皮质激素受体(GR)对正常荷尔蒙信号刺激的反应。由于GR对维持血管正常功能有重要作用,并在血糖浓度调节中起着关键作用,因此,阻断血管中GR的功能可能是砷引起血管疾病和影响糖尿病病程的原因。

2.2 免疫系统

较高浓度的砷能抑制机体免疫功能,使砷中毒患者血清补体C₃含量显著降低,从而使机体抗感染能力下降,吞噬作用减弱,热不稳定性的调理作用将明显受到抑制,增加机体对病毒和细菌的感染性^[5]。

2.3 神经系统

对于神经系统的损伤主要表现在脑损伤方面。慢性接触无机砷可引起周围神经系统的损伤,起初表现为感觉丧失,麻痹和肌肉痉挛,随后可有肌力迅速减退,出现垂腕,垂足和肌萎缩等表现^[6];慢性中毒者,可发生周围神经炎,甚至波及脊髓;也有病人出现短暂的脑缺血,偏瘫和多种精神障碍,出现相应的脑电图异常;也可引起中枢神经系统缺氧和功能紊乱,出现头晕、头痛、全身乏力、四肢疼痛、出冷汗、严重时抽搐、昏迷、惊厥以及死亡。

2.4 消化系统

砷剂对消化道粘膜有强烈的腐蚀性,出现口腔粘膜充血,水肿或糜烂出血,吞咽困难,可引起恶心,剧烈呕吐,腹痛,腹泻甚至伴有血色样便等。

2.5 心血管系统

As₂O₃可加强蛋白C的活性,后者是潜在的抗凝血与纤溶酶原因子,可影响肌浆网状小管内ATP合成与Ca²⁺内流,使心肌收缩力受损^[7];长期饮用砷污染水的病人心脏有脂肪浸润,加速动脉硬化进程,引起外周动脉疾病,高血压心脏病^[8],脑血栓,缺血性心脏病,发病过程可出现心慌,胸闷,紫绀,血压下降,最终可引起心力衰竭,心电图示窦性心动过速,方式传导阻滞,心肌缺血^[9];另外,砷还可导致四肢微血管循环异常,引起末梢血管病变(乌脚病和雷诺氏症)。

2.6 泌尿系统

砷对肾脏有直接的影响。砷化合物可引起肾细胞及其蛋白质的改变,引起免疫复合型或血管炎型变态反应,造成过敏性肾病综合征;严重时可引起急性肾功能衰竭,出现少尿、无尿、血尿、蛋白尿、颜面浮肿、高血

钾、二氧化碳结合力降低,病人可死于肾功能衰竭,甚至引起肾癌,膀胱癌,以及生殖系统的癌。

2.7 其它

砷化合物能诱导迟发型变态反应,导致皮肤效应,如色素沉着过度,低色素沉着,角化症。由于砷刺激,上皮细胞过度增生,引起皮肤过度角化;躯干可有多发性角化性疣皮损,呈弥漫性小米至黄豆大小的色素沉着,间以色素脱失,褐色,呈“花皮肤”改变;皮肤接触可发生接触性皮炎,暴露部位呈密集成片的深红色米粒大小的丘疹;砷能影响骨髓系统,改变血液中细胞的成分,长期服用砷剂药物可引起贫血,严重时发生再生障碍性贫血;对内部器官的影响表现为砷中毒早期可出现黄疸,肝脏肿大,呼吸困难,肺水肿等;对肝脏还可引起脂肪性变,导致中毒性肝炎或亚急性黄疸性肝萎缩,甚至使许多脏器组织退变及坏死。

3 治病性

在医药方面,砷类中药为细胞原浆毒,能沉淀和影响原浆蛋白的性质,或使这些蛋白质分解等;砷能与病原微生物或虫体呼吸酶上巯基结合,抑制其呼吸而起杀灭作用;体外试验含雄黄类砷剂药物对化脓性球菌,肠道致病菌,人型结核杆菌,耻垢杆菌,几萘色杆菌等致病性皮肤真菌等有抑制作用^[10]。《有毒中药临床精要》指出少量的砒石可促进蛋白质合成,改善皮肤营养,活跃骨髓造血功能;外用治溃疡,腐肉不脱,癣疥,牙疳,痔疮,内服治寒痰,哮喘,疟疾。《中国药典》也提到雄黄具有解毒杀虫,燥湿祛痰,截疟,用于痈肿疔疮,蛇虫咬伤,虫积腹痛,惊痫,疟疾。

3.1 抗肿瘤作用

砷与蛋白质或氨基酸分子中的巯基具有强亲和性,能影响巯基酶活性或直接与蛋白质的巯基结合使蛋白质灭活,引起细胞代谢异常而发生细胞凋亡;下调致癌基因表达如bcl-2、p53、bcl-XL等或抑癌基因表达上升如bax、bcl-xs等,也可调节细胞周期依赖基因的表达,促进细胞凋亡;增加细胞内活性氧水平,影响线粒体膜电位及细胞代谢,造成线粒体内膜电位差破坏,使ATP合成异常,不能为细胞提供充足能量而引起凋亡;影响微管的结构和功能,抑制细胞的有丝分裂,或抑制细胞缝隙连接间通讯功能,使细胞增殖能力减弱而凋亡或分化,且可抑制肿瘤细胞端粒酶的活性,从而发挥抗癌效应。通过研究发现,As₂O₃不仅诱导血液肿瘤细胞凋亡,而且在体外对其他实体瘤细胞,

如肺癌细胞、肝癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、食道癌细胞、胃癌细胞、舌癌细胞、宫颈癌细胞、恶性淋巴瘤细胞、骨髓瘤细胞、神经母细胞瘤细胞均存在不同机制的诱导凋亡作用,因此预测砷剂将成为一种广谱抗癌药。

3.1.1 治疗急性早幼粒细胞白血病

向阳^[11]等认为复方黄黛片对 APL 具有特异性缓解作用,且无严重毒副作用。复方黄黛片主要由雄黄、青黛、丹参、太子参等组成。作者对 18 例 APL 患者进行了系统的复方黄黛片治疗。结果:完全缓解率 100%。

3.1.2 治疗慢性粒细胞白血病

李敬东^[12]应用 As_2O_3 治疗加速期 CML9 例中完全缓解 2 例,部分缓解 6 例,无效 1 例(治疗 2 周死于颅内出血),总有效率 88.9%,提示 As_2O_3 对恶性血液病由越来越宽的治疗谱。

3.1.3 治疗真性红细胞增多症

对确诊的 3 例真性红细胞增多症患者应用 0.1% As_2O_3 注射液加生理盐水或 5% 葡萄糖水 500 mL 静滴 1 次/d,至达到完全缓解时停药并继续随访。临床观察显示 2 例病人的血红蛋白从 6 周起开始稳定下降,在 8 周停药时为 160 g/L 和 147 g/L 的红细胞比积(Hct)分别为 45% 和 41%。停药 1 周时血红蛋白(Hb)分别降至 154 g/L 和 141 g/L, Hct 44% 和 40%。另 1 例 Hb 从 1 周后即开始稳定下降,4 周后降至 153 g/L, Hct 降至 44%,根据疗效判定后停药,3 例病人的外周血白细胞自用药第 1 周起即开始明显下降,外周血小板水平较用药前有所降低,但均在正常范围内^[13]。

3.1.4 治疗恶性淋巴瘤

As_2O_3 治疗恶性淋巴瘤 12 例,均治疗 1 个疗程,完全缓解 1 例、部分缓解 2 例、稳定 6 例、进展 3 例,有效率为 75.0%。12 例患者仅 4 例在用药初期有轻度腹胀,在用药过程中自然缓解均无骨髓抑制及其它副作用^[14]。

3.1.5 治疗晚期胃癌

雄黄 6 g,白术、法半夏、瓦楞子各 30 g,血竭、木香各 9 g。上药研细末分 30 份,每次 1 份,3 次/d,开水冲服,并同服蛋白吸附斑蝥素。治疗 5 例晚期胃癌 30 例,总有效率 76.7%^[15]。

3.1.6 治疗晚期肝癌

患者 22 例,肝细胞癌 19 例,胆管细胞癌 3 例;2

期 4 例,3 期 18 例。将亚砷酸注射液 100 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中,缓慢静滴 3 h 以上,1 次/d; α -干扰素 300 万单位,皮下注射,1 次/d。以上药物连用 28 d 为 1 周期,间歇 2 周重复,连用 2 个周期为 1 疗程。结果:全组有效率为 13.6% (3/22),其中部分缓解 3 例,稳定 15 例,恶化 4 例。所有患者治疗后均有不同程度的全身症状改善,通常用药 1 周后普遍肝区疼痛减轻,治疗后卡二氏评分平均上升 20 分。从治疗首日开始算起,半年生存率为 72.7% (16/22),1 年生存率为 54.05% (12/22)^[16]。

3.1.7 治疗皮肤腺癌

大枣 10 枚、去核,将信石(0.2 g 为宜)置于大枣内,与恒温箱内烤干,研细混匀,密封于瓶中备用。第 1 次,用 0.2~0.3 g 外敷;过 2~3 周,第 2 次,0.25~0.3 g,药痂脱落,外敷 3 次,0.1~0.25 g 量。共计 22 例患者外敷,20 例有效,2 例无效^[17]。

3.2 抗菌及抗病毒作用

3.2.1 治疗小儿腮腺炎

杜安民^[18]应用硫磺散外贴治疗小儿腮腺炎 116 例,临床疗效满意。将雄黄散干研磨成粉,加入生理盐水调成糊状,摊于 2 mm 厚的纱布,贴于治疗组病人患处,间日换药 1 次,重者换药 1 次/d,同时常规使用抗病毒药物。对照组仅常规用抗病毒类药物。治疗结果表明,雄黄具有明显的抗病毒作用。

3.2.2 治疗慢性胆囊炎

马宁等^[19]应用由雄黄、海马、肉桂、干姜等药物组成的温通膏敷于治疗组患者同侧胆俞和日月穴上,每穴涂药面积为 30 mm × 30 mm,约含生药 5 g,每晚贴敷 8 h,换药 1 次/d,两侧穴位交替使用,2 周为 1 疗程。对照组口服利胆片,4 片/次,3 次/d,2 周为 1 疗程。两组治疗前 3 d 均停用其它中西药物。两组治疗结果比较,温通膏可明显提高胆囊收缩能力,差异明显 ($P < 0.05$)。

3.2.3 治疗慢性牙髓炎

刘长民^[20]将六神丸临时浸泡于樟脑酚醇液中,或六神丸 1~2 粒用蘸有樟脑酚醇的小棉絮包裹,放于患牙龋洞中,并用氧化锌丁香油糊剂暂封。结果:40 例患者中,有效 36 例,牙髓失活率 90%,无效 4 例。六神丸失活牙髓的主要成分为雄黄和蟾酥,蟾酥渗入牙髓腔和牙髓接触后产生麻醉作用,进而使牙髓充血,出血而坏死。雄黄则解毒杀虫,二者在其它药的辅佐下发挥失活牙髓,消炎镇痛之功效。

3.2.4 治疗骨及关节结核

拉不登等^[21]利用蒙西医结合治疗骨及关节结核50例,疗效满意。患者口服自制的雄黄-12味散及加味水银-18味丸,根据年龄分别冲服1.5~3g散剂和口服10~15丸,1次/d,疗程3~6个月,结果:治愈率96%,总有效率98%。

4 结论与展望

综上所述,砷剂对人体健康有利有弊,其与巯基结合即可致毒,也可阻止肿瘤细胞代谢而达到治毒的作用,二者如何选择是关键,这还有待于在探索。但其治疗癌症或导致癌症的机理包括两个方面^[22]:

其一,砷剂通过部分或选择性抑制S-腺苷甲硫氨酸依赖的甲基转移酶,从而降低S-腺苷甲硫氨酸的利用率,使其浓度增高,未受抑制的甲基转移酶使DNA中的胞嘧啶发生超甲基化。如果癌基因发生超甲基化,会起到治疗癌症的作用;如果抑癌基因发生超甲基化,则会导致癌症。

其二,砷剂需要在肝脏内分解为MMA和DMA,其毒性才能被解除。这个过程需要消耗S-腺苷甲硫氨酸的甲基,引起细胞内缺甲基状态,使甲基化模式不稳定,导致去甲基化。这时,若抑癌基因过分表达,可起到治疗癌症的作用;若癌基因过分表达,则可导致癌症。

近年来,关于砷剂抗肿瘤作用机制的研究取得了不少新的进展,Kong等^[23]比较了美拉肿醇(Melarsoprol)与As₂O₃的作用,发现Melarsoprol在体外能够诱导多种肿瘤细胞凋亡,对NB4,HL-60细胞作用比As₂O₃更显著,而毒性要明显小得多;Rousselot等^[24]报道As₂O₃和Melarsoprol(10⁻⁸~10⁻⁶mol/L)能抑制骨髓瘤细胞及其衍生的细胞系的生长,两者都能抑制(美洲)商陆有丝分裂原(PWM)所诱导的正常B细胞向浆细胞的分化,提示这两种药物可用于治疗多发性骨髓瘤;黄凤玲等^[25]比较As₂O₃和砷酸基乙酸对肝癌细胞的抑制作用及诱导凋亡作用,发现两者都明显抑制细胞增殖,抑制作用呈时间和浓度依赖性,且后者的抑制作用明显强于As₂O₃,这为应用低毒的有机砷代替无机砷以减小毒性应用于临床提供了又一条思路。

鉴于亚砷酸制剂的毒副作用对人体的致病途径主要经过消化系统、呼吸系统、皮肤接触等,因此在临床应用中应尽量采用非肠道给药,如静脉注射、肌肉注射、瘤体注射、动脉介入、腔内给药、经药泵给药等,这

样可在其诱导细胞凋亡的基础上,不仅提高机体的免疫功能,抑制肿瘤的生长,而且为手术创造机会。

参考文献:

- [1] MAHATA J, BASU A, GHOSHAL S, et al. Chromosomal Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Individuals Exposed to Arsenic Through Drinking Water in West Bengal, India[J]. Mutation Research, 2003, 534: 133-143.
- [2] BASU A, MAHATA J, ROY A K, et al. Enhanced Frequency of Micronuclei in Individuals Exposed to Arsenic Through Drinking Water in West Bengal, India[J]. Mutation Research, 2002, 516: 29-40.
- [3] KIRK T, KITCHIN. Recent Advances in Arsenic Carcinogenesis: Modes of Action, Animal Model Systems, and Methylated Arsenic Metabolites[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2001, 172: 249-261.
- [4] GUHA MAZUMDER D N, DE B K, SANTRA A, et al. Randomized Placebo-controlled Trial of 2,3-Dimercapto-1-Propanesulfonate (DMPS) in Therapy of Chronic Arsenicosis Due to Drinking Arsenic-contaminated Water [J]. Clin Toxicol, 2001, 39: 665-674.
- [5] 任先云,周振荣,张阁有,等.富砷饮对居民免疫功能的影响[J].中国地方病防治杂志,2000,15(6):347.
- [6] 毕伟东,王成艳,王成贤,等.砷及砷化物与人类疾病[J].微量元素与健康研究,2002,19(2):76-79.
- [7] 倪建化,陈国强,陈竺,等.砷的生物学作用及其在临床上的应用前景[J].国外医学输血及血液学分册,1997,20(4):210-213.
- [8] BUNDERSON M, DOUGLAS COFFIN J, BEALL H D, et al. Arsenic Induces Peroxynitrite Generation and Cyclooxygenase-2 Protein Expression in Aortic Endothelial Cells: Possible Role in Atherosclerosis[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2002, 184: 11-18.
- [9] OHNISHI K, YOSHIDA H, SHIGANO K, et al. Prolongation of the QT Interval and Ventricular Tachycardia in Patients Treated with Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia[J]. Ann Intern Med, 2000, 133: 881-885.
- [10] 李仪奎,姜名瑛.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,1991.219-221.
- [11] 向阳,黄世林.复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病疗效分析[J].临床血液学杂志,2000,13(1):11.
- [12] 李敬东,贺立山,李志英,等.三氧化二砷治疗慢粒加速期9例[J].新乡医学院学报,2003,20(5):347-348.
- [13] 周宇红,袁弥满.三氧化二砷治疗真性红细胞增多症的初步研究[J].癌症,2000,19(8):817-820.
- [14] 陈德福,李睿,梁彦,等.三氧化二砷对恶性淋巴瘤细胞

- 株的作用及临床研究初探[J]. 天津医药, 2003, 31(4): 210 - 212.
- [15] 陈孝明. 抑瘤散治疗晚期胃癌的近期疗效观察[J]. 福建中医药, 1996, 17(5): 311.
- [16] 杨义明, 张水兰, 宋华勇, 等. 亚砷酸联合干扰素治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤学杂志, 2002, 7(5): 355 - 358.
- [17] 张建梅. 大枣的药用探讨[J]. 新疆中医药, 1998, 16(3): 40 - 41.
- [18] 杜安民. 雄黄散外贴治疗小儿腮腺炎 116 例[J]. 陕西中医, 1995, 16(12): 545.
- [19] 马宁, 戚宏. 温痛膏穴位外敷治疗慢性胆囊炎临床研究[J]. 山东中医杂志, 1997, 16(10): 442 - 443.
- [20] 刘长民. 六神丸治疗小儿急性牙髓炎 40 例[J]. 陕西中医, 1998, 15(11): 497.
- [21] 拉不登, 晓春, 刘玉玲, 等. 蒙西医结合治疗骨及关节结核 50 例临床观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 2000, (42): 22.
- [22] MARIE VAHTER. Mechanisms of Arsenic Biotransformation[J]. Toxicology, 2002, 181 - 182: 211 - 217.
- [23] KONG A, WRAZEL L, WARRELL J R, et al. Comparative Activity of Melarsoprol and Arsenic Trioxide in Chronic B-cell Leuke Mia Lines[J]. Blood, 1997, 90(2): 562.
- [24] ROUSSELOT P, LAHAUME S, MAROLLEAU J P, et al. Arsenic Trioxide and Melarsoprol Induce Apoptosis in Plasma Cell lines and in Plasma Cells from Myeloma Patients [J]. Cancer Res, 1999, 59(5): 1 041 - 1 048.
- [25] 黄凤玲, 王远亮, 陈春晓, 等. 三氧化二砷贺脾酸基乙酸体外抗癌作用的比较[J]. 癌症, 2002, 20(4): 395 - 400.

Recent Development of Scientific Researches on Arsenics

XIN Juan, WANG Yuan-liang, GUO Li-xia, ZHU Jiu-jin

(Key Laboratory for Biomechanics and Tissue Engineering Under the State Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: In recent years, environmental arsenic contamination is a major problem in many parts of the world. There are many reports from many nations on human exposure to arsenic in drinking water has been linked to various diseases and chronic arsenic poisoning symptoms. Though arsenic has been known as a poison for thousands of years, there have long been reports of beneficial effects. Chinese medicine has used arsenic as a medicinal for thousands of years, especially studies have identified arsenic trioxide as a powerful and dramatic therapy for acute promyelocytic leukaemia (APL), which suggested many scholars use this drug to cure various tumors.

Key words: arsenic; biology toxicity; pathogenicity; clinic using; antitumor

(编辑 李胜春)