药学实践与服务
Journal of Pharmaceutical Practice and Service
中国科技核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中国知网、万方、维普数据库统计源期刊
CA, EBSCO, WPRIM, UPD, CMCC等收录

三氧化二砷口服溶液治疗急性早幼粒细胞白血病1例的临床药学实践

刘松吉，卓羽波，谢华丽，丘妙玲

Pharmaceutical practice of oral arsenic trioxide solution for acute promyelocytic leukemia: A case report

LIU Songji, ZHUO Yubo, XIE Huali, QIU Miaoling

在线阅读 View online: http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202606033

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202401073

不同使用条件下固相萃取柱对复方甘草口服溶液吗啡含量测定的影响

Effect of different conditions of solid phase extraction column on determination of morphine in compound liquorice oral solution

药学实践与服务. 2025, 43(12): 599-602 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311012

临床药师参与人粒细胞刺激因子致弥漫性肺泡出血的病例分析

Participation of clinical pharmacists in patient of diffuse alveolar hemorrhage induced by human granulocyte colony-stimulating factor

药学实践与服务. 2025, 43(11): 567-571 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202506021

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309050

消风止痒颗粒通过降低白三烯水平对小鼠特应性皮炎急性瘙痒的治疗作用研究

Therapeutic effect of Xiaofeng Zhiyang granules on acute itching in mice with atopic dermatitis by decreasing leukotriene

药学实践与服务. 2024, 42(5): 211-216 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306031

硫酸镁钠钾口服液在内镜肠道清洁准备中的效果

The efficacy of oral solution of magnesium sodium potassium sulfate in bowel preparation before colonoscopy

药学实践与服务. 2026, 44(2): 85-87, 102 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311049

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·个案报道·

三氧化二砷口服溶液治疗急性早幼粒细胞白血病 1 例的临床药学实践

刘松吉[a], 卓羽波[a], 谢华丽[a], 丘妙玲[b]（香港大学深圳医院: a. 药学部, b. 血液内科, 广东 深圳 518000）

［摘要］ **目的**　探讨临床药师参与口服三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的药学实践重点和模式。**方法**　借助粤港澳大湾区港澳药械通政策, 引进香港大学研发的口服三氧化二砷制剂, 用于治疗 1 例低危的急性早幼粒细胞白血病患者。治疗期间患者出现恶心、肝酶升高及分化综合征等不良反应, 临床药师从药物角度切入, 严格按照循证医学证据将药学理论与临床实践相结合, 为药物选择、剂量调整、不良反应处理等方面提供全程药学监护, 协助医生制定用药方案。**结果**　患者在治疗的第 27 天原发疾病达到完全缓解(complete remission, CR)。三氧化二砷口服溶液展现出与静脉制剂相当的有效性, 且耐受性更佳, 患者可居家治疗, 显著提升生活质量。**结论**　该案例为口服三氧化二砷在国内的推广应用及药学监护提供了临床依据, 提示其作为静脉三氧化二砷的替代方案具有明显潜力。

［关键词］ 急性早幼粒细胞白血病; 三氧化二砷口服溶液; 临床药学
［文章编号］ 2097-2024(2026)00-0001-04　［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202606033

急性早幼粒细胞白血病(APL)在临床和生物学上是急性髓系白血病(AML)的一种独特变异型。在不治疗的情况下, 患者早期死亡率较高, 中位生存期不到 1 个月[1]。然而, 通过支持治疗以及使用全反式维 A 酸(all-trans retinoic acid, ATRA)+三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO), APL 成为目前治愈率最高的 AML[2]。但由于目前国内外 ATO 供应主要为静脉制剂, 患者需要频繁并较长时间住院, 容易导致院内感染、静脉炎等, 并影响日常工作和生活。三氧化二砷口服溶液是香港大学自主研发的口服三氧化二砷制剂, 在香港地区已经成功应用于临床十多年, 本院经粤港澳大湾区港澳药械通政策将该药首次引进中国大陆地区, 并成功应用于一名 APL 患者。本文作者以“三氧化二砷/砷剂”“口服”“急性早幼粒细胞白血病”为关键字, 在中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网、万方医学网等中国文献数据库上查询了 2000 年 1 月至 2024 年 12 月的数据, 尚未发现有口服的三氧化二砷制剂应用于中国大陆患者的报道或者相关研究, 该例患者应为中国大陆首次应用口服三氧化二砷制剂者, 现予报道, 以为将来该药在国内的广泛应用提供临床经验和参考。

［基金项目］ 2024 年广东省医院药学研究基金——肿瘤支持治疗研究基金(复星基金)(2024A02031)
［作者简介］ 刘松吉, 学士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: 287415390@qq.com
［通信作者］ 卓羽波, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: wxsd_688@163.com

1　病例资料

患者女, 52 岁, 体重 64kg, 因“腹股沟疖肿 10 天, 发现三系减少 1 天”于 2023 年 10 月 06 日入住我院血液内科。患者约 10 天前出现腹股沟疖肿, 1 周前出现发热, 体温约 38.5℃, 于外院治疗后好转。3 天前出现皮肤散在淤斑, 外院查血常规提示三系减少, D-二聚体 23.5mg/L, 血浆纤维蛋白原 1.72g/L。患者至我院门诊查血常规+镜检: 白细胞 1.01×10^{-9}/L, 中性粒细胞绝对值 0.11×10^{-9}/L, 血红蛋白 93×10^{-9}g/L, 血小板 81×10^{-9}/L, 血涂片示异常早幼粒样细胞 2%。入院后完善骨髓穿刺活检示骨髓增生极度活跃, 异常早幼粒细胞占 84.6%, POX 染色强阳性, 形态特征符合急性早幼粒细胞白血病; 流式细胞术结果示 CD45 弱阳性细胞占有核细胞 74.9%, 免疫表型符合急性早幼粒细胞白血病; 染色体核型 46, XX, t(15;17)(q24;q21)[20]; FISH 检测 PML-RARα 阳性, 骨髓 RQ-PCR 检测 PML::RARA 分型定量示 bcr-3(S 型)阳性, 拷贝数 174000copies, PML::RARα/ABL116.111%; 确诊为急性早幼粒细胞白血病(低危组)。

2　主要治疗经过

考虑患者目前仍在工作, 为减少患者住院时间, 提高患者生活质量, 经与患者充分沟通, 同意使用三氧化二砷口服溶液代替三氧化二砷静脉制剂。10 月 8 日患者开始行 AAA 方案诱导治疗: 维 A 酸片 45 mg/m^2·d(每周一至周五, 40 mg bid, 周六至周日, 40 mg qd, 20mg qn); 三氧化二砷口服液 10 mg

qd; 维生素 C 片 1g qd, 同时给予甲氧氯普胺片预防呕吐。在治疗的第 27 天(住院第 29 天)行骨髓穿刺检查, 骨髓形态未见异常早幼粒细胞, 骨髓流式细胞学检测未见明显免疫表型异常早幼粒细胞, RQ-PCR 定量 bcr-3(S 型)阳性, 拷贝数 3160copies, 提示达完全缓解。随后患者接受 AAA 方案巩固(三氧化二砷口服溶液 10mg/d D1-14, 维 A 酸片 45mg/m^2·d D1-14, 维生素 C 片 1g/d D1-14, 每 28 天给药 14 天, 共进行 2 个周期)2 疗程序贯 AAA 方案维持(三氧化二砷口服溶液 10mg/d D1-14, 维 A 酸片 45mg/m^2·d D1-14, 维生素 C 片 1g/d D1-14, 每 8 周给药 14 天, 共维持 2 年, 即共 12 个周期), 患者于 2024 年 1 月 17 日复查外周血 RQ-PCR 定量 bcr-3(S 型)阴性, 达分子生物学缓解。整个治疗过程详见图 1。

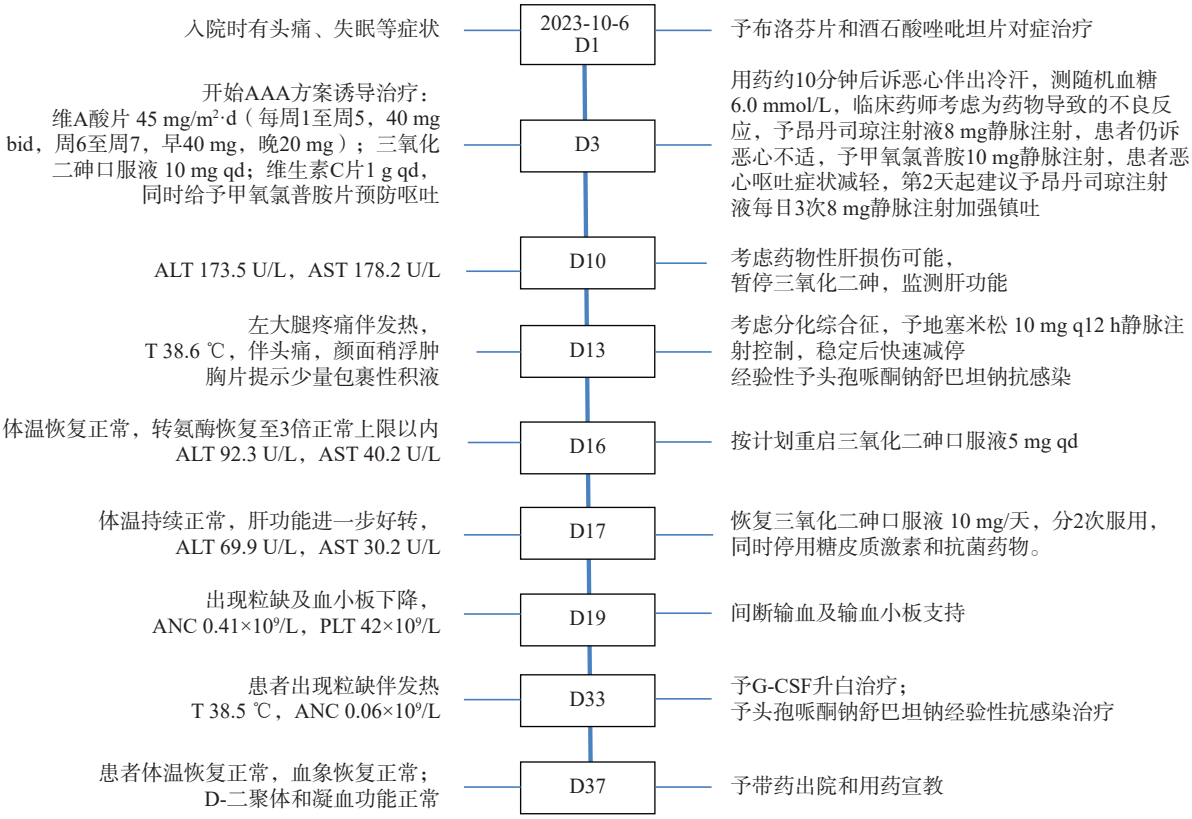


图 1　患者住院期间的重要临床信息与治疗时间轴

3　分析与讨论

3.1　三氧化二砷口服液治疗 APL 的有效性

药动学研究显示, 口服三氧化二砷具有非常高的生物利用度, 与静脉给药几乎相同, 且血液细胞中的砷浓度显著高于血浆中的砷浓度[3]。口服三氧化二砷被用于治疗首次复发的 APL 患者, 取得了与静脉三氧化二砷相当的缓解率[4], 随着治疗时间的延长, 患者表现出了良好的结局[5]。进一步的研究显示, 将口服三氧化二砷推进至首次完全缓解的 APL 患者的维持治疗, 同样取得了良好的总生存率(OS)和无白血病生存率(leukemia-free survival, LFS)[6]。随后, 口服三氧化二砷开始进入新诊断的 APL 患者的一线诱导治疗, 一项为期 5 年的前瞻性研究结果表明, 口服三氧化二砷诱导组的 LFS 显著优于对照组, 且长期的复发率更低[7]。

本案例中的患者在确诊 APL 后马上给予了 AAA 方案诱导治疗, 该方案中加入了大剂量维生素 C, 由于维生素 C 可消耗 APL 细胞中的谷胱甘肽, 使它们更容易发生氧化剂介导的细胞死亡, 从而起到协同作用[8]。患者在治疗期间因药物性肝损伤停药 5 天, 好转后重新开始以小剂量逐渐恢复到全剂量(分次使用)并完成规定的疗程, 在治疗第 27 天时复查骨髓提示 CR, 表明该诱导治疗是成功的。患者后续接受了为期 2 个月的巩固治疗期, 随后进入为期 2 年的维持治疗期, 患者维持治疗期间, 定期监测治疗效果均为持续缓解状态, 符合治疗的预期, 且患者仅需每两至三个月门诊复诊, 无需住院, 极大的方便了日常的工作和生活。截止至 2026 年 7 月, 患者结束所有周期的治疗, 经全面评估原发疾病完全缓解, 目前状态良好, 已恢复健

康人的生活。

3.2　三氧化二砷口服液治疗 APL 的药学监护

3.2.1　诱导治疗的常见不良反应及处理措施

三氧化二砷口服溶液在诱导治疗期间常见的不良反应包括血液学毒性和肝毒性，其中血小板减少和转氨酶升高最为常见，但通过积极的支持治疗和药物剂量调整，这些不良反应均可控。值得注意的是，口服三氧化二砷的心脏毒性似乎较低，本案例中的患者在院诱导治疗期间每周两次监测心电图，QT 间期在 407 ~ 434 ms 之间，治疗期间未观察到 QT 间期延长等心脏不良反应，与文献报道的口服制剂血浆峰浓度较低、心脏毒性风险小于静脉制剂的特点相符[3]，静脉三氧化二砷的心脏毒性主要体现在 QT 间期延长，出现 QT 间期延长（>500 ms）的病例高达 65%，而口服三氧化二砷仅极少部分患者出现短暂的 QT 间期延长（中位最大 QTc 为 490 ms），没有 1 例患者因出现 QT 间期延长>500 ms 而中断治疗，相比之下，静脉三氧化二砷的 QT 间期延长发生率更高，且部分患者需暂停治疗[7]。

尽管如此，在诱导治疗期间，临床药师仍建议将常规预防用的泊沙康唑改为米卡芬净钠，泊沙康唑是一种三唑类的抗真菌药，常用于重度免疫缺陷的血液病患者真菌感染的预防，心律失常和 QT 间期延长是该药的常见不良反应之一，而米卡芬净钠是一种棘白菌素类抗真菌药，心脏不良反应发生率低，对 QT 间期无不良影响。在患者整个诱导治疗期间，均应避免使用其他可以导致 QT 间期延长的药物如胺碘酮、氟喹诺酮类药物等[9]，减少该不良反应的发生。

3.2.2　肝毒性

患者在诱导治疗的第 3 天（入院第 5 天），即出现了转氨酶轻度升高，ALT=41.8U/L，AST=33.8U/L，考虑为药物三氧化二砷口服溶液导致可能，之后每日监测肝功能，转氨酶持续升高，在诱导治疗的第 8 天（入院第 10 天），查转氨酶 ALT=173.5U/L，AST=178.2U/L，升高超过 5 倍正常值上限，根据 CTCAE6.0 分级，已达 3 级严重肝损伤标准，临床药师建议暂停患者的用药。在诱导治疗的第 10 天（入院第 12 天），患者转氨酶升至最高值 ALT=257.5U/L，AST=239.2U/L，随后开始逐渐下降。在停药的第 7 天，患者转氨酶下降至 ALT=92.3U/L，AST=40.2U/L，低于正常值上限 3 倍，开始恢复三氧化二砷口服溶液 5 mg qd 口服治疗，恢复给药第 2 天患者转氨酶下降至低于正常值上限 2 倍，恢复全剂量给药，但将每日剂量分两次给药，即 5 mg bid 口服，之后患者未再出现明显的转氨酶异常。肝脏毒性是三氧化二砷溶液口服溶液最常见的非血液学毒性反应之一，通常出现在诱导治疗的早期阶段，根据既往的研究以及香港的临床经验[7]，当出现 3 级或以上肝脏不良反应时，建议暂停三氧化二砷溶液口服溶液，当转氨酶 ALT<3 倍正常值上限时，恢复口服三氧化二砷 5 mg/d，当转氨酶 ALT<2 倍正常值上限时，将口服三氧化二砷增加至 5 mg，每日两次，直至诱导期结束。

3.2.3　G-CSF 和抗菌药物的启动时机

在诱导治疗的后期患者以血细胞减少的骨髓抑制不良反应为主，但对于粒细胞缺乏的髓系白血病患者，由于存在复发的风险，需要谨慎使用 G-CSF[10]，因此本案例患者经骨髓穿刺确定已达缓解状态之后，才启动了 G-CSF 的升白治疗，同时也在患者有发热症状时及时使用了抗菌药物治疗，避免了严重感染的发生。

3.2.4　呕吐预防方案

静脉三氧化二砷在抗肿瘤药物中属于低致吐风险药物[11]，故在最初的镇吐方案中仅给予了口服的甲氧氯普胺，然而患者服药后的消化道症状明显，故临床药师建议加强镇吐方案，患者呕吐的症状逐渐好转，提示在最初用药时可考虑联合用药预防呕吐，避免患者将药物呕出，同时提高患者的用药依从性。

3.2.5　分化综合征的识别和处理

患者在住院的第 11 天时出现左大腿疼痛，在住院的第 13 天出现发热，Tmax 38.6℃，伴头痛，颜面肿胀，心率 84 bpm，血压 120/80 mm/Hg，指脉氧 98%，体重 63 kg，前一日 24 h 出入量分别为 1 646/6050 ml，胸片未见双侧胸腔积液或肺部渗出或感染灶，但查白细胞 WBC 7.09×10^{-9}/L 较前升高，临床医生考虑分化综合征可能，临床药师建议尽快给予地塞米松治疗，患者当天接受了地塞米松 10 mg，一天两次静脉注射的治疗，患者体温逐渐恢复正常，下肢疼痛缓解，用药第 3 天地塞米松减量至 10 mg 每日一次，继续使用 3 天后停药。分化综合征是 APL 患者诱导治疗过程中可能发生的一种严重的并发症，其临床主要表现为不明原因发热、呼吸困难、胸腔或心包积液、肺部浸润、肾脏衰竭、低血压、体重增加 5 kg 等[12]，在新诊断的 APL 和首次复发的 APL 患者中，分化综合征的发生率分别为 26% 和 12%，经过早期识别和地塞米松的使用，无需中断口服三氧化二砷和 ATRA 的治疗[3]。由于分化综合征缺乏特异性诊断指标，根据 Frankel 对

分化综合征的定义[13]，上述临床表现符合 4 项或更多的症状可诊断为严重的分化综合征，符合 2～3 项以上症状可诊断为轻度分化综合征，然而分化综合征的诊断是有难度的，本案例中我们密切监测分化综合征的相关临床表现，根据 Frankel 标准，患者仅符合“不明原因发热”一项症状，但因分化综合征的快速发展和致死性不允许治疗上的延误，应采用更积极的"怀疑即治疗"的策略，即在怀疑分化综合征的第一时间予地塞米松治疗，我们结合患者白细胞升高的危险因素[14]，考虑分化综合征可能性大，及时给患者使用地塞米松治疗，取得了良好的效果。

3.2.6　维持治疗的安全性

维持治疗期间最常见的不良反应为轻度头痛和恶心呕吐，肝毒性和白细胞减少发生率较低，提示长期使用口服三氧化二砷的总体安全性良好[15]。本案例中患者进入维持治疗期后主要不良反应为头痛和失眠，然而，患者在开始治疗前已经有头痛和失眠的症状，尚不能明确这些症状为 AAA 方案治疗带来的不良影响。尽管如此，经过药物对症处理，患者的症状能得到基本缓解，对后续治疗的影响不大，总体而言，患者维持治疗期间可正常工作和生活，治疗依从性良好。

4　小结

本文介绍了 1 例口服的三氧化二砷成功应用于急性早幼粒细胞白血病的患者，口服三氧化二砷制剂相比静脉给药具有显著的临床优势：其通过缓慢的肠道吸收特性降低了血浆砷浓度峰值，从而有效减少了 QT 间期延长等心脏毒性风险，在 APL 治疗中表现出良好的安全性特征——不仅血液学毒性和肝毒性可控，更显著降低了心脏毒性，尤其适合老年患者和长期维持治疗。此外，口服方案避免了住院和静脉通路的需求，在提高患者治疗便利性的同时显著增强了用药依从性，整体上展现出比静脉制剂更优的便利性和耐受性优势。尽管如此，与静脉制剂相比，口服制剂在胃肠道毒性和中枢神经系统反应较为明显，在进行药学监护时，需特别关注这两方面的不良反应，做出及时有效的处理。未来尚需更大样本的临床研究进一步验证口服 ATO 在中国 APL 患者中的长期疗效与安全性，并探索其在不同危险分层患者中的给药策略。

【参考文献】

[1] TALLMAN M S, NABHAN C, FEUSNER J H, et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies[J]. Blood, 2002, 99(3): 759-767.

[2] PLATZBECKER U, AVVISATI G, CICCONI L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non–high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(6): 605-612.

[3] KUMANA C R, MAK R, KWONG Y L, et al. Resurrection of oral arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia: a historical account from bedside to bench to bedside[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1294.

[4] AU W Y, KUMANA C R, KOU M, et al. Oral arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2003, 102(1): 407-408.

[5] GILL H, YIM R, LEE H K K, et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: a 15-year prospective study[J]. Cancer, 2018, 124(11): 2316-2326.

[6] GILL H, AU W Y, KWONG Y L. Oral arsenic trioxide - based maintenance without hematopoietic stem cell transplantation At second remission in acute promyelocytic leukemia - a prospective follow-up study of 65 patients[J]. Blood, 2013, 122(21): 2678.

[7] GILL H, KUMANA C R, YIM R, et al. Oral arsenic trioxide incorporation into frontline treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a 5-year prospective study[J]. Cancer, 2019, 125(17): 3001-3012.

[8] GRAD J M, BAHLIS N J, REIS I, et al. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide–induced cytotoxicity in multiple myeloma cells[J]. Blood, 2001, 98(3): 805-813.

[9] TISDALE J E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management[J]. Can Pharm J, 2016, 149(3): 139-152.

[10] MAEDA T, NAJIMA Y, KAMIYAMA Y, et al. Effectiveness and safety of primary prophylaxis with G-CSF after induction therapy for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of the clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022 from the Japan society of clinical oncology[J]. Int J Clin Oncol, 2024, 29(5): 535-544.

[11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis Version 2.2026 [EB/OL]. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415 [Z].

[12] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华血液学杂志. 2018, 39(3): 179-183.

[13] Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell R. The ‘retinoic acid syndrome’ in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med[J]. 1992;117: 292.

[14] Shuang Han, Yiqun Zhao, et al. Advances in differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: From mechanisms to management. Blood reviews[J]. 2026 Aug 26;: 101419.

[15] GILL H S, YIM R, KUMANA C R, et al. Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia: Long-term results and unique prognostic indicators[J]. Cancer, 2020, 126(14): 3244-3254.

［收稿日期］ 2026-06-10　［修回日期］ 2026-09-04
［本文编辑］ 陈盛新