



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.020  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3766.shtml

· 文献综述 ·

# 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展

王纪渊 综述 丁国善 审校

(中国人民解放军第二军医大学附属长征医院 肝移植科, 上海 200003)

**摘要** 近年来研究证实, 三氧化二砷 ( $As_2O_3$ ) 不仅对急性早幼粒细胞白血病 (APL) 具有明显的疗效, 其抗癌效应也在许多实体肿瘤包括肝癌中体现。笔者收集和整理国内外文献, 就  $As_2O_3$  对肝癌的作用机制及临床应用方面的研究进展进行综述。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(1):102-105]

**关键词** 肝肿瘤; 三氧化二砷; 综述文献  
中图分类号: R735.7

## Arsenic Trioxide in treatment of liver cancer: recent advances

WANG Jiyuan, DING Guoshan

(Department of Liver Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Corresponding author: DING Guoshan, Email: dingguoshanmail@163.com

**ABSTRACT** Recent studies have demonstrated that arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ) exerts antitumor effects not only on acute promyelocytic leukemia (APL) but also on a variety of solid tumors that include liver cancer. In this paper, the authors, after retrieval and extraction of domestic and foreign literature, address the research progress on the mechanism of arsenic trioxide action on liver cancer and its clinical application.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(1):102-105]

**KEYWORDS** Liver Neoplasms; Arsenic Trioxide; Review  
**CLC number:** R735.7

原发性肝癌是世界第五大最常见的癌症。每年, 全球有 70 万多新发病例确诊为肝癌, 且约 60 万人死于其病<sup>[1-3]</sup>。手术切除是治疗原发性肝癌最佳方法, 然而, 许多患者在发现症状时, 往往已经失去手术机会, 因此, 加强抗肝癌药物研究, 对预防肝癌复发及延缓肿瘤进展具有重要意义。

三氧化二砷 ( $As_2O_3$ ) 是中药砒霜有效成分, 有强毒性, 然而,  $As_2O_3$  作为治疗溃疡, 鼠疫,

疟疾等疾病的药物已经有 2400 多年<sup>[4]</sup>。20 世纪 70 年代我国学者首先提出  $As_2O_3$  具有诱导细胞凋亡和分化作用, 可有效治疗急性早幼粒细胞性白血病 (APL)<sup>[5]</sup>。之后大量研究发现  $As_2O_3$  对多种实体肿瘤也有明显的抗癌作用<sup>[6-9]</sup>, 而且其对肝癌的作用也进行了较多的研究。

### 1 $As_2O_3$ 抗肝癌机制

#### 1.1 诱导凋亡

目前研究<sup>[10]</sup>表明,  $As_2O_3$  可能通过剂量依赖性的激活 caspase 级联的反应、诱导活性氧产生氧化应激和肝细胞 DNA 损伤等发挥抗肝癌作用。

收稿日期: 2013-07-11; 修订日期: 2013-12-21。

作者简介: 王纪渊, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院住院医师, 主要从事肝癌和肝移植方面的研究。

通信作者: 丁国善, Email: dingguoshanmail@163.com

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>也能通过通过下调 Bcl-2 表达,上调 Bax 表达,从而下调 Bcl-2/Bax 比值来驱动细胞凋亡通路顺利进行<sup>[11]</sup>,还可经 TGF-β 信号通路,增加 P21 表达,诱导凋亡<sup>[12]</sup>。As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用肝癌细胞,也可增加 miR-29a 表达,抑制野生型 p53 诱导的磷酸酯酶 1 (PPM1D) 表达,减少 WIP 表达,从而通过抑癌基因 p53 通路抑制肿瘤生长及凋亡<sup>[13]</sup>。

### 1.2 抑制肿瘤细胞的增殖

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用于肝癌细胞后,PTEN 表达增高,导致 Akt 和磷酸化 Wee1 (Ser642) 表达减少,同时促进磷酸化 cdc2 (Thr15) 表达,从而使细胞停滞于 G<sub>2</sub>/M,抑制肝癌细胞增殖<sup>[14]</sup>。As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 也可以诱导 FOXO3a 表达,使细胞停滞于 G<sub>2</sub>/M,抑制肝癌细胞增殖<sup>[15]</sup>。

### 1.3 抑制 VEGF 的生成

VEGF 在肝癌细胞中的高表达<sup>[16]</sup>,且与肝癌组织分期及预后密切相关<sup>[17]</sup>。因此,抑制血管生成可以抑制肝癌进展。研究表明,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用肝细胞肝癌后,通过下调 VEGF 的表达,抑制 VEGF 的信号通路来控制肿瘤血管形成,从而延缓肿瘤增殖和进展<sup>[18-19]</sup>。

### 1.4 抑制肝细胞侵袭

李海燕等<sup>[20]</sup>通过划痕愈合实验、Transwell 小室细胞侵袭实验,表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能够抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的迁移和侵袭能力,该作用可能与下调 CD147 引发的 MMP-2 下调有关。

## 2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 抗肝癌作用的实验研究

Li 等<sup>[21]</sup>在兔 VX2 肝癌模型中,通过超液态碘油和 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 行肝动脉栓塞,可明显抑制肿瘤生长,促进肝癌细胞凋亡,进一步研究表明,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 通过下调存活素,诱导肝癌细胞凋亡。Seong 等<sup>[22]</sup>在兔 VX2 肝癌模型中,在射频消融 30 min 前,通过肝动脉和静脉分别将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用肝癌,可使射频消融杀伤肿瘤面积增大,且肝动脉给药效果比静脉好。通过测量消融肿瘤面积/消融总面积比值,表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可诱导射频消融选择性杀伤肿瘤组织。Diepart 等<sup>[23]</sup>在两种小鼠肝癌模型中,在放疗 90 min 前,腹腔内注射 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,可增加放疗杀伤肿瘤面积,延长小鼠存活时间,进一步研究表明,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 通过减少肝癌细胞氧化作用,减少谷胱甘肽合成,使得细胞内活性氧聚集,这种活性氧聚集作用于线粒体呼吸链,抑制呼吸链上游复合体 IV,

这种氧化效应,可显著提高肿瘤放疗反应。Wang 等<sup>[24]</sup>在裸小鼠肝癌模型中,联合肝动脉注射 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和热疗,可提高热疗作用,延缓肿瘤增长,抑制血管生长,生存时间延长,副作用可耐受。机制是 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 抑制肿瘤血液流动,减少肿瘤灌注,减少散热,进而增强热疗效果,抑制血管再生。Yu 等<sup>[25]</sup>在兔 VX2 肝癌模型中,在肝动脉热疗前 3 d,将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 纳米颗粒通过兔肝动脉给药,可明显提高热疗抗肝癌生长,且不良反应可耐受,进一步研究表明,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 通过下调 VEGF 的表达,抑制肝癌血管生成,这种抗肿瘤血管生成效应,从而提高热疗抗肝癌作用。

以上实验表明,在射频消融、放疗、热疗等治疗前使用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,可提高这些放、化治疗抗肝癌作用。

## 3 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合其他化疗药抗肝癌研究

肝癌是涉及多因素、多基因改变的复杂性疾病,单一用药效果往往不佳,所以很多实验尝试将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合其他化疗药治疗肝癌。Chen 等<sup>[26]</sup>在荷瘤小鼠中,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合齐多夫定比单用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 显著抑制肝癌细胞生长,并且在 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 mg/kg) 联合齐多夫定 (50 mg/kg) 对 H22 细胞生长的抑制率为 56.35%,进一步研究表明,联合用药可抑制端粒酶和激活凋亡体 3,从而抑制肝癌增殖和诱导凋亡。Ma 等<sup>[26]</sup>在小鼠肝癌模型,染色木素可促进 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 抑制 AKT 和 NF-κB 活性,进而抑制调节 NF-κB 相关蛋白,如 cyclin D1、Bcl-xL、Bcl-2、c-myc、COX-2、VEGF 等,表明染色木素可加强 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的抗肿瘤作用<sup>[27]</sup>。张华等<sup>[28]</sup>在 HepG2 肝癌细胞,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合索拉非尼治疗肝癌,比单用药 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 或索拉非尼,明显抑制肝癌细胞增加和诱导凋亡。两药联合的效应机制与 ERK 细胞信号转导通路有关。左怀全等<sup>[29]</sup>研究发现,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合姜黄素治疗大鼠移植性肝癌,比单用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 或姜黄素,瘤体缩小最为显著,生存时间明显延长。

## 4 临床应用研究

### 4.1 单用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗肝癌 II 期临床研究

2000 年 8 月—2002 年 1 月,中国医学科学院肿瘤医院<sup>[30]</sup>组织了单用亚砷酸注射液治疗不能手术的中晚期原发性肝癌患者 111 例,其中完成治疗且可评价疗效的患者共 102 例,其中治疗后部

分缓解 7 例, 稳定 71 例, 进展 24 例; 客观有效率为 6.9%, 临床获益率为 76.5%; 生活质量改善率为 22.5%, 镇痛有效率为 71.7%。102 例患者的中位疾病进展时间 (TTP) 为 97 d, 中位生存时间 (MST) 为 195 d。不良反应主要为可逆性的 I~II 度胃肠道反应和骨髓抑制。

#### 4.2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合肝动脉介入栓塞治疗 (TACE) 临床研究

肝动脉栓塞化疗是巴塞罗那 (BCLC) 分期不能切除肝癌非手术治疗首先方法<sup>[31]</sup>。此外, TACE 可用于早期肝癌、有放疗禁忌证患者。还有在肝癌患者等待肝移植期间, 行肝癌 TACE 延缓和控制肿瘤进展<sup>[32-34]</sup>。临床人们尝试 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗肝癌患者。来评估患者疗效和耐受性。

张新保等<sup>[35]</sup> 尝试将常规 TACE 化疗药 (卡铂 300 mg+ 丝裂霉素 10 mg+ 超液态碘油) 加上 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 行肝动脉栓塞治疗手术不能切除肝癌患者, 来评估患者疗效和不良反应。研究发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗肝癌患者, 客观有效率 (CR+PR) 达 60% (18/30), 获益率 (CR+PR+NC) 达 93.3% (28/30) 相比单纯用 TACE 术患者客观有效率达 46.7% (14/30), 获益率为 76.7% (23/30) 明显提高。试验组和对照组出现不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、疼痛、发热, 两组病例均无肾功能、心脏损害, 无皮肤及周围神经改变, 两组均无 IV 度不良反应, 且经升高白血球白细胞、止吐、护肝对症处理后均恢复正常, 两组不良反应可耐受, 差异无统计学意义, 无治疗相关性死亡。表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合化疗药及超液化碘油行 TACE 治疗原发性肝癌有较好疗效, 不良反应较小, 是肝癌介入治疗用药的较佳选择, 值得临床推广。

查国华等<sup>[36]</sup> 尝试将不能手术切除肝癌患者给予 TACE 术, 术后当天给予静脉 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗, 疗程 14 d, 研究发现患者中位生存期 13 个月, 1 年生存率为 62.50%。相比单用肝癌 TACE 术 (中位生存期 9.5 个月, 1 年生存率为 43.33%), 生存率明显提高。主要毒副反应为血细胞减少和恶心、呕吐胃肠道反应、肝功能损害等。以 I~II 度为主, 其中白细胞减少和肝功能损害经过及时有效的处理后均未发生严重的并发症, 可以耐受。

#### 4.3 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合其他中药的临床研究

临床还有人尝试 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合其他中药化疗药 (艾迪、中人氟安、华蟾素、人参皂甙) 治疗晚期

肝癌, 表明联合用药比单用化疗药明显抑制肿瘤进展, 延长存活率, 且不良反应小, 可耐受<sup>[37-40]</sup>。

总之, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 用于治疗原发性肝癌, 可能具有广阔的前景, 就目前其药物最佳浓度和最佳给药途径等诸多方面有待进一步研究。期待不久的将来, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在肝癌治疗中的应用, 能使更多的患者受益。

#### 参考文献

- [1] Saika K, Sobue T. Cancer statistics in the world[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(13):2475-2480.
- [2] Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics[J]. Hepat Med, 2012, 4:19-37.
- [3] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Ann Surg, 2009, 249(1):20-25.
- [4] Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy[J]. Oncologist, 2001, 6(Suppl 2):3-10.
- [5] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable[J]. Blood, 2008, 111(5):2505-2515.
- [6] Liu H, Tao X, Ma F, et al. Radiosensitizing effects of arsenic trioxide on MCF-7 human breast cancer cells exposed to 89 strontium chloride[J]. Oncol Rep, 2012, 28(5):1894-1902.
- [7] You BR, Park WH. Arsenic trioxide induces human pulmonary fibroblast cell death via increasing ROS levels and GSH depletion[J]. Oncol Rep, 2012, 28(2):749-757.
- [8] Wen X, Li D, Zhang Y, et al. Arsenic trioxide induces cervical cancer apoptosis, but specifically targets human papillomavirus-infected cell populations[J]. Anticancer Drugs, 2012, 23(3):280-287.
- [9] Wang T, Cui H, Ma N, et al. Nicotinamide-mediated inhibition of SIRT1 deacetylase is associated with the viability of cancer cells exposed to antitumor agents and apoptosis[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2):600-604.
- [10] Alarifi S, Ali D, Alkahtani S, et al. Arsenic trioxide-mediated oxidative stress and genotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6:75-84.
- [11] 邵立龙, 黄志平, 蒋萍莉, 等. 三氧化二砷对肝癌 HepG2 细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(5):490-493.
- [12] Liu ZM, Tseng JT, Hong DY, et al. Suppression of TG-interacting factor sensitizes arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Biochem J, 2011, 438(2):349-358.
- [13] Meng XZ, Zheng TS, Chen X, et al. microRNA expression alteration after arsenic trioxide treatment in HepG-2 cells[J]. J Gastroenterol

- Hepatol, 2011, 26(1):186–193.
- [14] Zhang X, Jia S, Yang S, et al. Arsenic trioxide induces G2/M arrest in hepatocellular carcinoma cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(11):3528–3535.
- [15] Fei M, Lu M, Wang Y, et al. Arsenic trioxide-induced growth arrest of human hepatocellular carcinoma cells involving FOXO3a expression and localization[J]. Med Oncol, 2009, 26(2):178–185.
- [16] Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Effects of PI3K and p42/p44 MAPK on overexpression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(6):809–812.
- [17] Kanda M, Nomoto S, Nishikawa Y, et al. Correlations of the expression of vascular endothelial growth factor B and its isoforms in hepatocellular carcinoma with clinico-pathological parameters[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(3):190–196.
- [18] 崔永安, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷对肝癌诱导血管内皮细胞相关基因蛋白表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(9):1142–1144.
- [19] 段建华, 陈鉴, 钱燕敏, 等. 三氧化二砷对肝癌细胞表达 PTTG1 和 VEGF 的影响及其意义 [J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(2):114–117.
- [20] 李海燕, 曹励民. 三氧化二砷抑制人肝癌 SMMC-772 细胞侵袭及其机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(12):1254–1257.
- [21] Li H, Gong J, Jiang X, et al. Arsenic trioxide treatment of rabbit liver VX-2 carcinoma via hepatic arterial cannulation-induced apoptosis and decreased levels of survivin in the tumor tissue[J]. Croat Med J, 2013, 54(1):12–16.
- [22] Seong NJ, Yoon CJ, Kang SG, et al. Effects of arsenic trioxide on radiofrequency ablation of VX2 liver tumor: intraarterial versus intravenous administration[J]. Korean J Radiol, 2012, 13(2):195–201.
- [23] Diepart C, Karroum O, Magat J, et al. Arsenic trioxide treatment decreases the oxygen consumption rate of tumor cells and radiosensitizes solid tumors[J]. Cancer Res, 2012, 72(2):482–490.
- [24] Wang ZY, Song J, Zhang DS. Nanosized As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> complexes combined with magnetic fluid hyperthermia selectively target liver cancer cells[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(24):2995–3002.
- [25] Yu H, Zhu GY, Xu RZ, et al. Arterial embolization hyperthermia using As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles in VX2 carcinoma-induced liver tumors[J]. PloS One, 2011, 6(3):e17926.
- [26] Chen C, Zhang Y, Wang Y, et al. Synergic effect of 3'-azido-3'-deoxythymidine and arsenic trioxide in suppressing hepatoma cells[J]. Anticancer Drugs, 2011, 22(5):435–443.
- [27] Ma Y, Wang J, Liu L, et al. Genistein potentiates the effect of arsenic trioxide against human hepatocellular carcinoma: role of Akt and nuclear factor- $\kappa$  B[J]. Cancer Lett, 2011, 301(1):75–84.
- [28] 张华, 罗荣城, 伍婧. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞移植瘤和血管生成抑制作用的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(8):578–582.
- [29] 左怀全, 叶念, 付华, 等. 三氧化二砷联合姜黄素治疗大鼠移植性肝癌的实验研究 [J]. 四川中医, 2010, 28(6):12–14.
- [30] 屈凤莲, 郝志, 秦逵, 等. 亚硝酸注射液治疗原发性肝癌的 II 期多中心临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(9):697–701.
- [31] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2003, 362(9399):1907–1917.
- [32] Chang HC, Lin YM, Yen AM, et al. Predictors of long-term survival in hepatocellular carcinomas: a longitudinal follow-up of 108 patients with small tumors[J]. Anticancer Res, 2013, 33(11):5171–5178.
- [33] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5 Suppl 1):S179–188.
- [34] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(12):3389–3396.
- [35] 张新保, 谢建功, 于永忠, 等. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 经肝动脉介入栓塞治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 当代医学, 2010, 16(34):112–113.
- [36] 查国华, 龙剑, 梅浪华, 等. 三氧化二砷联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. 江西医药, 2010, 45(6):534–536.
- [37] 陈美. 三氧化二砷联合艾迪注射液治疗晚期原发性肝癌的临床观察 [J]. 河北医药, 2010, 32(15):2027–2028.
- [38] 潘岐作, 陈昌南, 苏铭俊, 等. 中人氟安联合亚硝酸治疗晚期肝癌 42 例临床分析 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(5):682–683.
- [39] 姚耀, 张俊荣, 李春红, 等. 三氧化二砷联合华蟾素治疗晚期肝癌的近期疗效观察 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(9):269–270.
- [40] 罗祖炎, 李博, 唐红红, 等. 三氧化二砷与人参皂甙 Rg<sub>3</sub> 联合治疗肝癌介入治疗后 AFP 阳性患者 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(5):375–378.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 王纪渊, 丁国善. 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(1):102–105. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.020

Cite this article as: WANG JY, DING GS. Arsenic Trioxide in treatment of liver cancer: recent advances [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(1):102–105. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.020