

不同剂型三氧化二砷增效减毒作用的研究进展

朱新悦, 袁一超, 许杭俊, 郑杭生*, 朱志红*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311400

摘要: 三氧化二砷 (As_2O_3) 已有两千多年的药用历史, 其药性猛烈, 中医经典方剂中常作以毒攻毒之用, 主要将 As_2O_3 用于各类疑难杂症的治疗。现代医学研究发现, As_2O_3 在治疗血液系统恶性疾病和抗肿瘤方面效果显著, 但其安全剂量小, 不良反应强, 限制了 As_2O_3 的临床使用与疗效。随着新型给药系统研究与发展, 以及制剂材料、设备技术日渐丰富成熟, 各种 As_2O_3 新剂型应运而生, 为推进实现 As_2O_3 类药物制剂减毒增效这一核心目标提供了强大助力。归纳了 As_2O_3 古今各种剂型, 总结 As_2O_3 的药用特性、已有制剂类型及其相关临床适应证, 并以此为基础探讨 As_2O_3 制剂的未来发展方向和应用前景, 以期深入发掘 As_2O_3 临床价值和其新剂型的研发提供参考。

关键词: 三氧化二砷; 剂型; 增效减毒; 经典名方; 纳米制剂

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)08-2698-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.035

Research progress on synergistic and attenuation effects of different dosage forms of arsenic trioxide

ZHU Xin-yue, YUAN Yi-chao, XU Hang-jun, ZHENG Hang-sheng, ZHU Zhi-hong

School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311400, China

Abstract: Arsenic trioxide (As_2O_3) has a long medicinal history of more than two thousand years, and its medicinal properties are strong. It is recorded in the classical prescriptions of traditional Chinese medicine that As_2O_3 is mainly used as an antidote for poison in the treatment of difficult and miscellaneous diseases. Modern medical research found that As_2O_3 has significant effect in the treatment of blood system malignant diseases and tumor. However, the small safe dose and strong toxic and side effects limit the clinical application and curative effect of As_2O_3 . With the research and development of new drug delivery system, as well as preparation materials and equipment technology becoming more and more mature, various new dosage forms of As_2O_3 came into being. It has provided a powerful boost to the core goal of reducing toxicity and increasing efficiency of As_2O_3 pharmaceutical preparations. In this paper, the ancient and modern preparations and pharmaceutical characteristics of As_2O_3 , the types of existing preparations, and the related clinical indications were summarized, on the basis of which the future development direction and application prospect of As_2O_3 preparations were explored, in order to provide reference for the research and development of new preparations of As_2O_3 and in-depth exploration of its clinical value.

Key words: arsenic trioxide; dosage form; enhancing efficacy and reducing toxicity; classic prescription; nano preparation

三氧化二砷 (As_2O_3), 是一种偏酸性的两性氧化物, 呈白色霜状粉末或结晶, 微溶于水生成亚砷酸, 可溶于酸、碱, 其无定形体不溶于乙醇。 As_2O_3 的相对分子质量为 197.84, 熔点为 315 °C, 沸点为 457.2 °C, 饱和蒸气压为 13.33 kPa, 具有遇热易升

华的特性^[1]。 As_2O_3 又名砒霜, 作为一味中药在临床治疗上的应用由来已久, 早在东晋葛洪所著的《肘后备急方》^[2]就已提到了砒霜及其用法。后有《本经逢原》^[3]记载“砒霜疔家常用”, 《本草纲目》^[4]记载砒霜具有“蚀痈疽败肉, 枯痔, 杀虫”之功效,

收稿日期: 2022-11-18

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003954); 浙江省自然科学基金探索项目 (Y23H280030); 浙江中医药大学校级科研基金项目 (2020ZZ08)

作者简介: 朱新悦 (2000—), 女, 本科生, 研究方向为药剂学。E-mail: 2139806326@qq.com

*通信作者: 朱志红 (1991—), 女, 研究方向为中药制药学和药剂学。E-mail: zzhjanny@163.com

郑杭生, 男, 研究方向为中药制药学、药剂学。

是治病救人的良药。然《本草经疏》^[5]中记载砒霜为“大热大毒之物”，《本草衍义》^[6]中记载砒霜“才过剂，则吐泻兼作”。现代研究亦表明，As₂O₃致死量仅为60~200 mg^[7]。As₂O₃峻烈的毒性、狭窄的治疗窗限制了其临床使用的频率和范围。当代张亭栋等^[8]首创亚砷酸注射液，使急性早幼粒细胞白血病患者生存率得到极大提高，引起医药界对As₂O₃的广泛关注与深入研究。现有研究表明As₂O₃除有效治疗血液系统恶性疾病外，还可显著促进肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤耐药性，在治疗实体肿瘤方面表现出其独特的优势效用^[9]。然而在As₂O₃长期的临床应用中也暴露出不小的全身不良反应^[10]，如引起中度和重度分化综合征^[11]、肝脏疾病^[12]、室性心律失常^[13]等。此外，肾脏对As₂O₃具有快速清除作用，难以在病灶部位维持有效药物浓度^[14]。制药工业和新型给药系统的发展为优化As₂O₃的剂型，实现As₂O₃增效减毒带来新的变革和机遇，近些年来涌现出大量As₂O₃制剂的创新研究。现将As₂O₃古今各种剂型及其特点综述如下。

1 中医经典名方中As₂O₃的剂型

As₂O₃的口服用量小，药性凶猛，故经典名方中将其制成丸、丹、散、膏等再佐以其他协同增效或引导调和的药物入方使用^[15]。见表1。

表1 中医经典名方中As₂O₃的剂型

Table 1 Dosage form of arsenic in traditional Chinese medicine classic prescription

剂型	药品名	用量	主治	文献
丸剂	砒霜大枣丸、 治胃癌丸	20%~25%	胃癌	16-18
散剂	雄黄散	150 g	解毒收湿祛腐	19-21
膏剂	瘰疬膏	1.5 g	痰瘤	22-23
丹剂	白降丹	50 g	溃疡脓肿	24-25
熏剂	红砒		骨关节炎和腺结核	26

1.1 丸剂

丸剂指原料药物与适宜的辅料制成的球形或类球形的固体制剂，具有便于储存、药效持久、服用方便的特点^[16]。As₂O₃ 毒性强，制成丸剂可以达到缓释作用，减轻毒性和刺激性，延长药效。As₂O₃ 在古时主以砒石形式存在，属于矿物类药物，难溶于水，制成丸剂可增大比表面积和分散度，改善其溶解度。As₂O₃ 的处方中若有冰片等不耐高热的物料，制成丸剂无需煎煮，可减少其损失。《中华肿瘤治疗大成》^[17]

中记载有砒霜大枣丸，即将As₂O₃、青黛、冰片研细末，加入大枣肉泥混合均匀，制成如绿豆大小的药丸，可起到活血止痛、攻毒散结之用，适用于晚期胃癌。其中青黛清热解毒，冰片消肿止痛，加之As₂O₃缓慢释放，可提高其运用安全性。田中山^[18]发明一种治胃癌药丸，主药为20%~25%As₂O₃，加以大枣、葱白、槟榔改善其药性，填充成形，增效减毒，在临床78例病例中有效率100%，治愈率达97%以上。

1.2 散剂

散剂是指原料药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。将As₂O₃制成散剂，制作简便，分散度大，吸收起效快，外用具有保护和收敛作用^[19]，且无需煎煮，可减少处方中易挥发或热解成分的损失。胡爱国^[20]利用雄黄散中As₂O₃的作用使胫肉收缩分离，再配合手术剪除，疗效显著，复发率仅占8%左右，使用时用棉棒蘸取涂于患处，操作简便，亦便于按症状实时调整剂量，有效减少As₂O₃的不良反应。

青黄散对治疗骨髓增生异常综合征有效，疗效与血砷浓度有关，但其腹痛腹泻的副作用阻碍肠道对砷吸收。邓中阳、方苏等^[21]加以白芍、白术、陈皮等组成复方给药，并增加雄黄用量，既能减轻消化道不良反应，又能提高砷有效血药浓度，从而使疗效显著增强，减少患者用药痛苦。

1.3 膏剂

中医指膏状制剂，用水或植物油将药物煎熬浓缩而成，分为内服和外用两类。As₂O₃一般制成外用的膏剂，加以辅料改善其难溶性与渗透性，对皮肤或粘膜起局部治疗作用^[22]。《疡科遗编》^[23]记载有瘰疬膏，由白砒、甘遂、大戟、芫花制成，甘遂利水消肿，大戟消肿散结，芫花泻水逐饮，有助于提高As₂O₃疗效，减少As₂O₃用量，减轻毒性，可用于治疗一切痰瘤。

1.4 丹剂

丹剂是汞、铅等一些矿物药，在高温条件下烧炼而成的不同结晶形状的无机化合物制品^[24]。As₂O₃制成丹剂可直接撒敷于疮面，也可制成药条、软膏等使用，具有用量小、药效确切、价廉易得的特点。丹剂一般供中医外科治疗疮疡，与As₂O₃消肿祛腐的功能相适。《外科正宗》^[25]中的白降丹由白砒、水银、白矾、朱砂、雄精、皂矾等经炼制而得，主治肿疡脓成不穿，溃疡毒根坚硬如石。

1.5 其他

王幕鉴等^[26]利用红砒气薰治疗骨关节炎和腺结核, 具有局部定位作用, 能有效减少全身毒副作用, 增强局部疗效。其中 46 例骨关节结核痊愈 40 例, 有效 5 例; 淋巴腺结核 23 例, 痊愈 20 例, 有效 3 例, 效果显著。此外, As_2O_3 对梅毒有特殊的疗效, 陈司成在《霉疮秘录》^[27]中记载自己用含 As_2O_3 的矿物高温烧炼提纯制成的生乳治疗梅毒患者, 提高了 As_2O_3 疗效, 29 例病案中治愈者 28 例。

2 新型给药系统中 As_2O_3 的剂型

随着制药工业的发展以及中医药的现代化, As_2O_3 的剂型和给药方式逐渐多样化, 比如亚砷酸注射剂, 多经静脉滴注、动脉介入、瘤体注射等^[15]。此外还有缓控释制剂、纳米制剂、口服制剂、外用制剂、多晶型产品^[28]、栓塞微球、雾化吸入给药制剂、药物涂层支架等, 本文主要选择其中较为典型且发展形势良好的缓控释制剂和纳米制剂进行归纳整理如下, 其余不做重点阐述。

2.1 缓控释制剂

As_2O_3 具有浓度、时间依赖性, 且在体内易被肾清除, 半衰期短, 但增加剂量会增强其全身毒副作用。缓控释制剂能够使 As_2O_3 在患者体内长时间释放, 维持稳定的血药浓度, 增加 As_2O_3 的治疗稳定性, 减少给药次数, 提高患者顺应性^[29]。王文等^[30]研究制备的砒霜-泊洛沙姆 407 缓释剂所具的缓释性使其能延长 As_2O_3 作用时间, 对裸鼠肝癌移植瘤的疗效较亚砷酸注射液更优异。Zhao 等^[31]制备 As_2O_3 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 缓释片, 并将其植入神经胶质细胞瘤裸鼠模型的肿瘤中心, 具有显著抑瘤作用。Liu 等^[32]研发了一种可口服的 As_2O_3 包衣微丸缓释剂, 显著提高了 As_2O_3 的口服生物利用度, 延长了给药间隔。

2.2 纳米制剂

缓控释制剂虽然能维持较长时间的血药浓度, 但是不能优化 As_2O_3 的体内分布。对于 As_2O_3 这种剧毒中药而言, 利用制剂手段改变其体内分布, 提高靶向部位的药物浓度, 降低全身不良反应至关重要。梁桃等^[33]发现载有 As_2O_3 的纳米胶束对肝癌细胞靶向性增强的同时自身稳定性也得到提高。因此, As_2O_3 纳米制剂近年来备受关注。

2.2.1 脂质体纳米粒 脂质体的脂双层结构既可以包载亲水性药物又可以包载亲脂性药物且具有较好的生物相容性, 因此, 脂质体是难溶性药物 As_2O_3

较好的体内载体。静脉注射脂质体进入体内后可被单核巨噬细胞丰富的肝、脾器官吸收, 起到被动靶向作用, 浓集于肿瘤组织, 增强肿瘤组织药物浓度, 减轻全身不良作用, 到达增效减毒的目的。但 As_2O_3 在水溶液中形成的亚砷酸能自由穿过脂质膜, 易引起泄漏^[34]。提高 As_2O_3 在脂质体中的稳定性成为了众多学者研究的重点。Wang 等^[35]用醋酸铜梯度负载法制备 As_2O_3 脂质体, 利用铜与砷共沉淀来增加其稳定性并提高脂质体的包封率至 80% 以上。Jin 等^[36]利用锰来稳定砷, 制备成砷锰复合物脂质体以提高其稳定性。Akhtar 等^[37]研究发现 100 nm 的中性脂质体装载 As_2O_3 的效率最高, 能特异性促进人类乳头瘤病毒阳性宫颈癌细胞的凋亡, 展现出良好的应用前景。

2.2.2 人血清白蛋白纳米粒 人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA) 具有肿瘤靶向性与较好的生物相容性, 可将 As_2O_3 选择性地递送到肿瘤组织。张梦^[38]制备的亚砷酸锰 HSA 纳米粒在体外释放和细胞学评价中展现出良好的靶向性和缓释作用, 既能增高靶部位 As_2O_3 浓度, 又能维持其较长的作用时间。Peng 等^[39]利用叶酸修饰的 HSA 包载 As_2O_3 , 结合主动靶向作用, 提高了其在肿瘤组织的浓度, 降低了全身不良反应, 为慢性髓系白血病的治疗提供了新策略。

2.2.3 金属纳米粒 金属有机框架由金属离子和有机配体链接组成, 具有高比表面积以及高孔隙率, 可以提高 As_2O_3 的载药量, 增强疗效, 是 As_2O_3 的有效递送载体。Ettlinger 等^[40]利用 MFU-4l 与三价砷形成配位键从而装载 As_2O_3 , 研究表明其在肿瘤部位能加速 As_2O_3 的释放, 增强 As_2O_3 对肿瘤细胞的诱导凋亡作用。Ettlinger 等^[41]后来又研制出的锌基金属有机框架 ZIF-8 以及 Schnabel 等^[42]合成的 Zn-MOF-74, 均具有 pH 敏感性, 利用肿瘤间质液 pH 比周围正常组织低, 可用于实现 As_2O_3 智能化给药。

2.2.4 介孔二氧化硅纳米粒 介孔二氧化硅纳米 (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 材料是种无机材料, 具有高比表面积、孔容和可调的孔径, 在 As_2O_3 纳米给药系统中占据一定优势, 但由其制成的 MSNs 存在爆发式释药的风险。Xiao 等^[43]在所制得的 MSNs 外包覆一层聚丙烯酸控制 As_2O_3 的释放, 维持肿瘤部位稳定的药物浓度, 增强疗效。Fei 等^[44]用脂质膜包裹 MSN 既减少了药物的突释又改善了其生物相容性, 显著提高了 As_2O_3 体内外抗肿

瘤效果。

2.2.5 多聚体包封纳米粒 多聚体大都具有良好的生物可降解性和生物相容性，由其包载递送 As_2O_3 安全高效。徐骏军等^[45]制备包载 As_2O_3 的聚乙二醇-聚己内酯-聚乙烯亚胺纳米粒，表面所带的正电荷可增强肿瘤细胞特异性摄取，所具溶酶体逃逸的功能能延长 As_2O_3 的半衰期。Song 等^[46]用聚乙二醇和乳糖酸修饰壳聚糖，并将其包覆在 PLGA 纳米颗粒上用以装载 As_2O_3 ，增强了该制剂的水溶性、血液相容性和肝细胞靶向性，且显著降低了其不良反应。

2.3 其他

此外，雷艳等^[47]将小剂量 As_2O_3 与艾叶油联合雾化，利用其协同作用有效减少嗜酸细胞浸润，在豚鼠模型中表现出良好的平喘效果。Ravandi 等^[48]研究表明由微米级药物颗粒组成的 As_2O_3 口服新制剂 ORH-2014 对晚期血液恶性肿瘤患者展现出较好

的疗效。沈剑耀等^[49]研究随访发现 As_2O_3 涂层支架能通过显著抑制血管内膜增生达到预防再狭窄的目的，对急性心肌梗死具有较好的短期疗效。凯马斯株式会社^[50]发明一种包含 99% 以上 As_4O_6 的多晶型物，能有效预防或治疗肺癌、食道癌、乳腺癌、卵巢癌等实体肿瘤。王文辉等^[51]研究发现 As_2O_3 微球在肝动脉插管化疗栓塞术治疗肝癌上的使用，既能阻断对靶区的供血和营养， As_2O_3 又能起化学治疗作用，能减少患者手术次数和住院时间，改善患者的生存质量，且术后并发症少。此外，磁性材料等也都在 As_2O_3 剂型方面扮演着重要角色，可赋予制剂磁靶向作用。

As_2O_3 的各种剂型各具优缺点和特色，极大地丰富了 As_2O_3 的给药策略和途径，同时也互有交叉融合，不断朝着综合化、多功能化方向发展。具体剂型见表 2。

表 2 新型给药系统中 As_2O_3 的剂型
Table 2 Dosage form of As_2O_3 in novel drug delivery system

剂型	药品名	主治	优势
缓控释制剂	聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释片 ^[31]	抗癌抑瘤	维持血药浓度，减少药物浓度波动，提供安全性
脂质体纳米粒	100 nm 中性脂质体装载 As_2O_3 ^[37]	促进人乳头瘤病毒凋亡	增溶；具有被动靶向性，改善体内分布，提高疗效，降低毒性
人血清白蛋白纳米粒	叶酸修饰的人血清白蛋白纳米粒包载 As_2O_3 ^[39]	抗癌	较好肿瘤靶向性及较好的生物相容性，改善体内分布
金属纳米粒	Zn-MOF-74 ^[42]	抗癌	As_2O_3 智能化给药
介孔二氧化硅纳米粒	聚丙烯酸包覆介孔二氧化硅纳米颗粒 ^[43]	靶向治疗肝癌	维持稳定的药物浓度，增强疗效
多聚体包封纳米粒	聚乙二醇-聚己内酯-聚乙烯亚胺纳米粒 ^[45]	抗癌	生物可降解性和生物相容性

3 总结与展望

As_2O_3 的特性、临床应用和药物剂型都已经有了很多记载和阐述，纵然是剧毒之物，但制成适宜的制剂正确给药后无论是对哮喘、梅毒、甲状腺肿大、恶疮等杂症，还是对白血病、恶性肿瘤等难症都有其独到的效用。 As_2O_3 的疗效具有时间和剂量依赖性，是以如何针对病变处靶向给药，如何维持长时间稳定有效血砷浓度，以及在此基础上如何增效减毒^[52]等都是一个个急需攻克的难关。

As_2O_3 新制剂研究的发展虽然稳步前进，取得了一定研究成果的同时也存在一些不足。如纳米制

剂虽然为 As_2O_3 提供了一个良好的递药途径，但其载药率低，存在突然释药的风险，甚至在到达靶部位前就已失效。纳米粒进入人体后易被肝脾中的单核吞噬细胞系统当作异物吞噬，既会引起 As_2O_3 在脏器中积蓄，损害正常器官，又会降低制剂疗效。 As_2O_3 新制剂的研发大都停留在细胞、动物模型实验层面，从实验室转到临床还有很长的一段路要走^[53]。

又如 As_2O_3 制剂的研究主要集中于注射制剂和纳米制剂，诸如口服制剂、透皮给药制剂及黏膜给药制剂等外用制剂也有诸多递药优势，但近年来相关研发和专利较少见。尤其是口服制剂值得投入更

多关注与研究。一方面,长期使用 As₂O₃ 注射剂对资源配置提出更高的要求,另一方面,已有实验证明 As₂O₃ 口服的疗效与静脉给药相同^[54],可见口服给药更具有优势,并且 As₂O₃ 口服制剂的专利数量较少^[28],故加强 As₂O₃ 口服剂型的研发力度,结合新型药用高分子材料,研制等效便捷、还能增强患者服药依从性的口服制剂有着广阔的研发空间和发展前景。

古籍医典中的 As₂O₃ 复方制剂中不乏真正经过岁月考验和临床验证才流传至今者,其安全性和实用性有所保障。故除创新 As₂O₃ 的给药制剂外,也当回顾古籍医典中的 As₂O₃ 复方制剂,去芜存菁,延承革新,“旧方新用”或联合用药,着眼于中药复方制剂的综合疗效,从而实现 As₂O₃ 制剂增效减毒。如复方黄黛片^[55]运用好君臣佐使制方原则,增益补缺,进一步完善了通过驱邪复正治疗白血病的学术思想,为白血病患者提供更好的治疗。丹参酮^[56]与 As₂O₃ 联合用药可协同抗肝癌,丹参酮也能一定程度减轻 As₂O₃ 的不良反应。

此外,开发新工艺、新设备,拓展已有材料的使用方法,也是很好的思路。虽然 As₂O₃ 的使用及其新剂型的开发面对着许多挑战,但随着检验诊断技术的精细发展,人类对各种疾病发病机制的深入了解,以及越来越多药用高分子材料的研发,可以期待 As₂O₃ 在癌症以及其他疾病治疗中发挥更强大的作用,惠及广大深受病痛之苦的患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郝颖,姜红.砒霜中毒检验在侦查破案中的应用[J].四川化工,2020,23(5):31-33.
- [2] 晋·葛洪撰.汪剑,邹运国,罗思航,整理.肘后备急方[M].北京:中国中医药出版社,2016:46.
- [3] 清·张璐.本经逢原[M].北京:中国中医药出版社,1996:21.
- [4] 明·李时珍撰.本草纲目[M].太原:山西科学技术出版社,2014:274.
- [5] 明·缪希雍撰.夏魁周,赵瑗,校注.神农本草经疏[M].北京:中国中医药出版社,1997:73.
- [6] 颜正华等点校.本草衍义[M].北京:人民卫生出版社,1990:44.
- [7] 杨子东,孙响波,于妮娜,等.砒霜的临床应用述要[J].山东中医杂志,2014,33(8):707-709.
- [8] 陈士奎.我国开创的中西医结合科研及其启示(九):张亨栋教授等与中药砒霜治疗急性早幼粒细胞白血病的中西医结合研究[J].中国中西医结合杂志,2017,37(11):1292-1296.
- [9] 黄剑宇,梁启凡,李俊松,等.三氧化二砷抗肿瘤作用机制及其药物递送系统的研究进展[J].中草药,2020,51(23):6102-6111.
- [10] 黄剑宇,王永明,王若宁,等.载三氧化二砷 pH 敏感型脂质体的制备及体内外评价[J].南京中医药大学学报,2021,37(3):404-410.
- [11] 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.
- [12] Zheng Y, Mao Y F, Zhao H J, et al. Importance of monitoring arsenic methylation metabolism in acute promyelocytic leukemia patients receiving the treatment of arsenic trioxide [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 10.
- [13] Vineetha V P, Raghu K G. An overview on arsenic trioxide-induced cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(2): 105-119.
- [14] 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.
- [15] 华海清,王锦鸿,秦叔逵.砒霜古今应用探讨[J].中国中药杂志,2003,28(2):186-189.
- [16] 刘立伟,董毅智,李玉坤,等.传统丸剂历史沿革、科学内涵及丸剂二次开发的发展构想[J].北京中医药大学学报,2022,45(6):571-577.
- [17] 潘敏求.中华肿瘤治疗大成[M].石家庄:河北科学技术出版社,1996:455.
- [18] 田中山.一种治疗胃癌药及其生产方法:中国,CN1196253A[P].2001-03-07.
- [19] 刘永昌,李喜香,高丽霞,等.传统中药制剂丸、散、汤剂的研究现状[J].基层中医药,2022,1(5):67-73.
- [20] 胡爱国.复方“雄黄散”治疗翼状胬肉[J].眼科新进展,1992,12(2):38.
- [21] 邓中阳,方苏,王洪志,等.含砷中药复方青黄散安全有效治疗骨髓增生异常综合征方法研究[J].中国中医药信息杂志,2017,24(10):22-26.
- [22] 杨涵翔,陈秋雨,李林峰,等.论传统汤、丸、膏剂与其改革剂型的比较[J].大众科技,2020,22(3):95-97.
- [23] 彭怀仁主编.中医方剂大辞典(第10册)[M].北京:人民卫生出版社,1997:1466.
- [24] 吴国英.明代方剂剂型的历史研究[D].北京:中国中

- 医科学院, 2022.
- [25] 明·陈实功著. 清·徐大椿评批, 清·许楣订, 马琳, 林晶整理. 徐评外科正宗 徐大椿评点陈实功 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 49-50.
- [26] 王慕鉴, 马明祥. 红砒气薰疗法治疗骨、颈淋巴结核69例 [J]. 河南中医, 1995(1): 45.
- [27] 明·陈司成著. 高丹枫注释, 陈辉译文. 霉疮秘录 [M]. 北京: 学苑出版社, 1994: 32-43.
- [28] 康琪, 曾洁, 黄倩倩, 等. 基于专利视角探讨三氧化二砷类抗癌制剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1566-1571.
- [29] 董玉洁, 蒋沅岐, 陈金鹏, 等. 中药缓控释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2465-2472.
- [30] 王文, 张金洲, 张鹏, 等. 三氧化二砷-泊洛沙姆407缓释剂治疗裸鼠肝癌移植瘤的作用与机制 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(6): 350-352, 391.
- [31] Zhao H B, Sun Q X, Chen X F, *et al.* Efficacy of intratumoral chemotherapy using arsenic trioxide (As_2O_3) sustained release tablets for the treatment of neurogliocytoma in nude mice [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2453-2459.
- [32] Liu X, Zhou P, Yang Y Y, *et al.* Development of arsenic trioxide sustained-release pellets for reducing toxicity and improving compliance [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(11): 1809-1818.
- [33] 梁桃, 姚礼庆, 刘铁梅, 等. 三氧化二砷及表阿霉素等抗肿瘤药物靶向纳米胶束制剂对人肝癌干细胞作用的研究 [EB/OL]. [2016-12-08]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbname=SNAD&filename=SNAD000001808343>.
- [34] Akhtar A, Wang S X, Ghali L, *et al.* Recent advances in arsenic trioxide encapsulated nanoparticles as drug delivery agents to solid cancers [J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(3): 177-188.
- [35] Wang S N, Liu C X, Wang C Y, *et al.* Arsenic trioxide encapsulated liposomes prepared via copper acetate gradient loading method and its antitumor efficiency [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(3): 365-373.
- [36] Jin Z X, Yi X, Yang J J, *et al.* Liposome-coated arsenic-manganese complex for magnetic resonance imaging-guided synergistic therapy against carcinoma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3775-3788.
- [37] Akhtar A, Wang S X, Ghali L, *et al.* Effective delivery of arsenic trioxide to HPV-positive cervical cancer cells using optimised liposomes: A size and charge study [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1081.
- [38] 张梦. 神剂蛋白纳米粒的制备及抗肿瘤研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [39] Peng Y, Zhao Z, Liu T, *et al.* Smart human-serum-albumin- As_2O_3 nanodrug with self-amplified folate receptor-targeting ability for chronic myeloid leukemia treatment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(36): 10845-10849.
- [40] Ettliger R, Sönksen M, Graf M, *et al.* Metal-organic framework nanoparticles for arsenic trioxide drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(40): 6481-6489.
- [41] Ettliger R, Moreno N, Volkmer D, *et al.* Zeolitic imidazolate framework-8 as pH-sensitive nanocarrier for “arsenic trioxide” drug delivery [J]. *Chemistry*, 2019, 25(57): 13189-13196.
- [42] Schnabel J, Ettliger R, Bunzen H. Zn-MOF-74 as pH-responsive drug-delivery system of arsenic trioxide [J]. *Chem Nano Mat*, 2020, 6(8): 1229-1236.
- [43] Xiao X C, Liu Y Y, Guo M M, *et al.* pH-triggered sustained release of arsenic trioxide by polyacrylic acid capped mesoporous silica nanoparticles for solid tumor treatment *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biomater Appl*, 2016, 31(1): 23-35.
- [44] Fei W D, Zhang Y, Han S P, *et al.* RGD conjugated liposome-hollow silica hybrid nanovehicles for targeted and controlled delivery of arsenic trioxide against hepatic carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 250-262.
- [45] 徐骏军, 陈丹飞, 宋倩倩, 等. pH值响应释药 As_2O_3 聚乙二醇-聚己内酯-聚乙烯亚胺纳米粒的制备及体外评价 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5532-5540.
- [46] Song X L, Wang J, Xu Y, *et al.* Surface-modified PLGA nanoparticles with PEG/LA-chitosan for targeted delivery of arsenic trioxide for liver cancer treatment: Inhibition effects enhanced and side effects reduced [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 180: 110-117.
- [47] 雷艳, 张孔, 王华. 雾化吸入三氧化二砷及艾叶油对哮喘豚鼠嗜酸粒细胞的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(4): 325-329.
- [48] Ravandi F, Koumenis I, Johri A, *et al.* Oral arsenic trioxide ORH-2014 pharmacokinetic and safety profile in patients with advanced hematologic disorders [J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1567-1574.
- [49] 沈剑耀, 任品芳, 张志诚, 等. 三氧化二砷药物涂层支架治疗急性心肌梗死的疗效和安全性研究 [J]. 心电与循环, 2019, 38(6): 494-497.

- [50] 裴日周, 连增林. 包含六氧化四砷的多晶型物的用于预防或治疗癌的药物组合物: 中国, CN108606979A [P]. 2018-10-02.
- [51] 王文辉, 段旭华, 李浩, 等. 经肝动脉化疗栓塞术中应用三氧化二砷载药微球与三氧化二砷碘化油治疗不可切除原发性肝癌的成本效益分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2125-2129.
- [52] Sönksen M, Kerl K, Bunzen H. Current status and future prospects of nanomedicine for arsenic trioxide delivery to solid tumors [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 374-398.
- [53] Fu X, Li Y S, Zhao J, *et al*. Will arsenic trioxide benefit treatment of solid tumor by nano-encapsulation? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(3): 239-251.
- [54] 史巧莉, 孟子云, 窦桂芳. 砒霜主要成分三氧化二砷口服与静脉给药后动物体内的砷形态差异分析 [A] // 2019 中国中西医结合学会临床药理与毒理专业委员会第三届学术研讨会摘要集 [C]. 合肥: 中国中西医结合学会临床药理与毒理专业委员会, 2019: 13-14.
- [55] 向阳, 陈楠楠, 孙淑君, 等. 黄世林教授研制复方黄黛片治疗白血病经验 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1141-1143.
- [56] 廖广辉, 张广顺, 楼招欢, 等. 三氧化二砷联合丹参酮对肝癌的作用效果与机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(1): 15-23.

[责任编辑 王文倩]