

再生障碍性贫血治疗的研究进展

张 研^{1,2}, 张 茜¹, 哈小琴^{2,3}, 吴 涛², 李 刚²

- (1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000;
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃 兰州, 730050;
3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州, 730050)

摘 要: 再生障碍性贫血(AA)以全血细胞减少和无效造血为特征,主要表现为贫血、感染、出血,具有起病急、病情重、进展快等特点。现阶段AA治疗的研究热点以促进造血功能恢复、免疫重建以及改善预后生存为主。本研究结合国内外文献对AA治疗的新进展进行综述。

关键词: 再生障碍性贫血; 免疫抑制剂; 造血干细胞移植; 间充质干细胞; 自然杀伤细胞; 中医药

中图分类号: R 459.9; R 556.5; R 392.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)23-144-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231714

Research progress on treatments of aplastic anemia

ZHANG Yan^{1,2}, ZHANG Qian¹, HA Xiaoqin^{2,3}, WU Tao², LI Gang²

- (1. the First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000;
2. the 940th Hospital of Joint Service and Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730050; 3. Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cell and Gene Medicine, Lanzhou, Gansu, 730050)

Abstract: Aplastic anemia (AA) is characterized by decreased blood cell count and ineffective hematopoiesis, mainly manifested as anemia, infection and bleeding, with the features of rapid onset, severe disease condition, and fast progression. At present, the research hotspots of AA treatment are mainly focused on promotion of hematopoietic function recovery, immune reconstruction, and improvement of prognosis and survival. This study provided an overview of the new advances in the treatment of AA based on domestic and foreign literatures.

Key words: aplastic anemia; immune inhibitor; hematopoietic stem cell transplantation; mesenchymal stem cells; natural killer cells; traditional Chinese medicine

再生障碍性贫血(AA)是一种以全血细胞减少和骨髓功能低下为特征的血液系统疾病,根据疾病严重程度分为非重型再生障碍性贫血(NSAA)、重型再生障碍性贫血(SAA)和极重型再生障碍性贫血(VSAA)^[1-2]。SAA、VSAA患者的病情更加凶险,危害性极大,具有随时发生严重性出血、重型感染等并发症风险,需要及时诊治。AA发病机制虽未明确,但大部分学者认为造血干细胞增殖分化异常、免疫紊乱、造血紊乱、骨髓基质细胞、微环境异常等为发病原因^[3]。本研究结合国内外相关文献对AA患者治疗新进展进行相关综述。

1 免疫抑制剂与AA

1.1 传统免疫抑制治疗

免疫抑制疗法(IST)是老年患者和缺乏血缘匹配患者的一线治疗,抗胸腺球蛋白(ATG)和环孢素(CsA)的组合(即经典免疫抑制疗法)适用于有输血依赖、感染、复发性出血或改善NSAA患者的生活质量,没有合适供者或35~50岁的SAA、VSAA患者。兔抗胸腺球蛋白(rATG)较马胸腺球蛋白(hATG)治疗效果差,在使用rATG后CD4细胞和T调节细胞被严重消耗^[4]。经典免疫抑制疗法对SAA患者的有效率(RR)为60%~

收稿日期: 2023-05-28 修回日期: 2023-07-16

基金项目: 江苏省重大专项合作项目(SBA2016020050); 甘肃省自然科学基金(21JR1RA183);

甘肃省卫生健康委员会项目(GSWSKY2021-044); 中央高校基本科研业务费专项资金项目资助(31920220110)

通信作者: 张茜, E-mail: zhangqianxyk2006@163.com

80%^[5]。在一项关于180例2岁或以上的SAA患者使用IST(hATG+CSA)联合血小板生成素受体激动剂艾曲波帕(EPAG)治疗SAA的前瞻性研究显示,SAA患者6个月时完全缓解率(CR)为44.0%,总缓解率(ORR)为80.0%,4年总生存期(OS)92.5%,约50%的患者在最后一次随访时无不良事件发生^[6]。这表明IST(hATG+CSA)联合EPAG可改善SAA患者的血象并提高RR及CR^[7],而且经典免疫抑制疗法加用EPAG不会增加AA向骨髓恶性肿瘤克隆演变的风险。

1.2 处于探索阶段的免疫抑制治疗

处于探索阶段的免疫抑制西罗莫司又叫雷帕霉素(RAPA)、阿仑单抗(ALZ),可提高SAA患者的疗效^[8]。RAPA具有抗真菌、抗肿瘤、抗纤维化及免疫抑制的作用。DING S X等^[9]发现AA小鼠使用RAPA联合EPAG可下调辅助型T细胞1(Th1)免疫应答相关的细胞因子,上调辅助型T细胞2(Th2)免疫应答相关的细胞因子,从而改善全血细胞减少症,同时延长小鼠的存活期,实验证明RAPA联合EPAG治疗AA具有潜在临床价值。此外,研究^[10]表明ALZ治疗SAA有效、安全且无显著不良反应。但目前国内对于ALZ疗效相关文献研究较少见,尚需更多的临床试验证实其疗效及并发症。

虽然IST可有效缓解AA患者的全血细胞减少,但约1/3的患者复发或需要长期使用CsA治疗。而且部分接受IST治疗的患者出现克隆演化导致骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病、溶血性阵发性夜间血红蛋白尿和复发的风险^[11-12]。与年轻患者相比,老年患者通常对IST反应较差^[13],因此IST对于AA患者的治疗依然具有挑战性。

2 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与AA

迄今为止,allo-HSCT仍然是AA最佳治疗手段,治愈率接近90%^[14]。同胞全相合造血干细胞移植作为首选治疗方案,单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)为良好的替代方案,为IST复发、年轻AA患者的一线治疗。但haplo-HSCT存在着植入失败、感染、移植物抗宿主病(GVHD)等诸多并发症的风险^[15],但寻找供体相对容易并且在移植失败的时可再次移植^[16]。脐血造血干细胞移植(UCB-HSCs)在AA治疗中也发挥着重要

作用,由于供体接种细胞数量与受者体质量之间的关系,较多应用于儿童AA,移植后存活率约为90%,且GVHD的发病率较低,但UCB-HSCs存在着植入延迟和中性粒细胞减少时间延长的缺点。与恶性血液系统疾病患者相比,allo-HSCT后AA患者免疫重建的速度相对较慢,易发生严重感染,导致菌血症、脓毒血症甚至休克死亡^[17]。因此,allo-HSCT治疗也存在着一定的弊端,还需不断改进移植相关治疗技术,进一步降低移植后死亡率。

3 间充质干细胞(MSCs)与AA

间充质干细胞(MSCs)是从骨髓、脐带血、胎盘或脂肪组织中分离出来的多能细胞,其中骨髓间充质干细胞是最早被发现的骨髓基质细胞的前体细胞。AA患者存在骨髓造血微环境异常,而且骨髓造血微环境异常可能与MSCs有关。MSCs可能通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)激活Notch信号通路调节造血干细胞(HSCs)的增殖和分化改善骨髓造血微环境,恢复造血功能^[18]。MSCs还通过对特异性转录因子GATA-3/T-bet的调控,调节Th1细胞、Th2细胞分化,维持Th1/Th2免疫平衡来发挥免疫调节作用进而恢复血象,血象恢复与Th17水平也有相关性,MSCs通过改变Th17水平改善SAA预后^[19-20]。研究^[21]发现,在haplo-HSCT中应用MSCs可以降低急性或慢性GVHD的发病率及严重程度,促进HSCs植入延长OS。一项单中心关于HSCs移植联合人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)治疗SAA患儿的安全性和有效性研究^[22]显示,hUC-MSCs联合HSCs移植不但可以提高HSCT的SAA儿童患者的移植成功率,还可以预防和治疗GVHD。MSCs还具有炎症反应、修复组织功能,使得其用于haplo-HSCT后辅助性药物。国内外已有多个中心采用allo-HSCT联合MSCs治疗AA,但目前各中心结果显示的MSCs疗效差异较大^[23-25]。综上所述,MSCs应用于AA移植治疗具有促进造血、改善造血微环境、调节免疫、修复组织等作用,为进一步提高AA疗效提供了理论依据。但目前MSCs治疗AA的机制尚不明确,关于防治GVHD仍需大量的临床试验,关于MSCs对AA及并发症的防治仍需进一步研究。

4 自然杀伤(NK)细胞与AA

Th1/Th2免疫失衡是AA发病的主要免疫因

素。NK 细胞是一组异质性的淋巴细胞,在先天性和适应性免疫系统中具有重要作用,因抗感染、抗肿瘤、调节机体免疫平衡等作用成为近几年研究焦点^[26-27]。CHEN T 等^[28]在骨髓衰竭(BMF)小鼠模型实验中发现输注 NK 细胞通过 NKG2DNK 细胞与 NK 细胞受体相互作用、穿孔素依赖性方式和分泌细胞因子抑制 CD8⁺ T 细胞增殖并减少 IFN- γ 的产生,进而发挥免疫调节作用达到治疗 SAA 的目的。LIU C Y 等^[29]发现 CD56^{bright} NK 细胞在 SAA 中的比例降低。综上所述,证明 AA 患者外周血 NK 细胞、CD56^{bright} NK 细胞降低可能是引起患者免疫耐受被破坏、T 细胞功能亢进而导致造血功能衰竭的发病机制之一^[30]。在健康人群中 Th1 和 Th2 细胞处于动态平衡,AA 患者发生感染时 Th1/Th2 表达失衡,向 Th1 或 Th2 漂移,NK 细胞可以维持 Th1/Th2 细胞稳态。NK 细胞抗感染同时维持 Th1/Th2 细胞动态平衡作用为 AA 治疗及降低 IST、HSCT 后感染的发生提供了新的治疗策略。此外,GVHD 是 AA 患者 HSCT 的主要并发症和死亡原因之一,免疫重建的速度和程度与移植并发症的发生、发展和结局密切相关,并影响 OS^[31-32]。ANDO T 等^[33]发现 NK 细胞是 OS 的独立预测因子,移植后 100 d 快速 NK 细胞重建的患者具有相对较好的 OS 和无病生存期。此外,NKG2ANK 细胞通过抑制活化的 T 细胞,减少 GVHD 的发生^[30]。NK 细胞还参与各种免疫介导疾病如自身免疫性疾病、炎症性疾病、移植排斥反应等的病理过程。因此,NK 细胞可能成为治疗 AA 新的细胞疗法^[27]。

5 中医中药与 AA

中医学认为 AA 主要病机在脾肾,治疗应以温肾益髓、健脾补肾和益气养血的方剂为宜^[34]。补肾生血法治疗 AA 的 RR 优于益气养血法^[35]。对 AA 患者补肾生血方联合西药比单纯西药治疗起效速度快^[36]。肾主骨生髓,乃先天之本,先天肾元亏虚,周身脏腑气血不足,采用温肾益髓法可以促进骨髓的生长,从而促进造血系统的恢复^[37-38]。“脾”居中焦,是气血生化之源,后天之本也,“脾”具有运化抗邪功能。中医脾与机体免疫密切相关,自身免疫异常是 AA 发病机制之一。将脾虚动物被破坏的免疫器官组织使用健脾益气方药治疗有效^[39]。曾清等^[40]将 120 例脾肾阳虚型慢性再生障碍性贫血(CAA)患者随机分为对

照组和治疗组各 60 例,分别给予强的松和参黄补血方治疗 3 个月,对照组、治疗组总有效率分别为 53.33%、70%,治疗组优于对照组,结果表明滋补脾阳可改善 T 细胞免疫功能促进骨髓造血,因而健脾补肾方治疗 CAA 有效。AA 初期多呈现气血不足征象,益气养血法之人参、三七、马齿苋的有效成分具有调控 Th1/Th2 平衡调节免疫作用。此外,补肾健脾化痰中药通过抑制 T 淋巴细胞的异常激活进而改善骨髓造血功能^[41]。而且黄芪、山药等滋补脾阳、升高血细胞数,熟地黄、何首乌、山萸肉、女贞子、茯苓、淫羊藿、仙茅、紫河车、鹿角、当归、鸡血藤、金钱草、夏枯草、雷公藤诸药协同有同补阴阳、补气养血、温肾健脾、填精益髓、祛邪解毒之功效,对治疗 AA 均有一定作用^[42]。因广谱抗生素对症治疗 AA 打破了肠道微生物的原有平衡进而导致造血功能受损,增加感染机会。研究^[43]发现,脾虚证的发生发展与机体肠道菌群失调相关,因此,健脾补肾改善肠道菌群进而治疗 AA。上述研究为中医中药治疗对 IST 无反应或不适合 HSCT 的 AA 患者提供新的治疗方法。

6 小结

本文通过对 AA 近年研究进展予以综述,增加对 AA 更全面、深入的了解,有利于开发新的药物、改善患者的预后、减少克隆进化发生和疾病的进展。由于移植和免疫抑制方案的不断进步,AA 患者的生存率得到了显著提高,AA 治疗已处于较高平台期,但关于不同程度促进 AA 患者的造血功能恢复、免疫重建,改善其生存及预后仍是关注的焦点,传统疗法存在局限性,期待可以从细胞疗法、中医中药等疗法中寻求到解决方案,进一步提高 AA 的治愈率。

参考文献

- [1] LIU Q, DONG H J, LI Y Z, *et al.* Apolipoprotein-a is a potential prognostic biomarker for severe aplastic anemia patients treated with ATG-based immunosuppressive therapy: a single-center retrospective study[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 93.
- [2] ZHU X F, HE H L, WANG S Q, *et al.* Current treatment patterns of aplastic Anemia in China: a prospective cohort registry study[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(3): 162-170.
- [3] BONIG H, KUÇI Z, KUÇI S, *et al.* Children and adults with refractory acute graft-versus-host disease respond to treatment with the mesenchymal stromal cell preparation “MSC-FFM”-outcome report of 92 patients[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1577.

- [4] YOUNG N S. Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17): 1643–1656.
- [5] YANG S W, YUAN X L, MA R J, *et al.* Comparison of outcomes of frontline immunosuppressive therapy and frontline haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic Anemia who lack an HLA-matched sibling donor[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5): 975–980.
- [6] PATEL B A, GROARKE E M, LOTTER J, *et al.* Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study[J]. *Blood*, 2022, 139(1): 34–43.
- [7] PATEL B A, TOWNSLEY D M, SCHEINBERG P. Immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia[J]. *Semin Hematol*, 2022, 59(1): 21–29.
- [8] PIERRI F, DUFOUR C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(10): 809–819.
- [9] DING S X, LIANG X W, ZHANG T, *et al.* The effectiveness of rapamycin combined with eltrombopag in murine models of immune-mediated bone marrow failure[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1798795.
- [10] FÜREDER W, CERNY-REITERER S, SPERR W R, *et al.* Evaluation of efficacy of alemtuzumab in 5 patients with aplastic anemia and/or myelodysplastic neoplasm[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(11/12): 404–410.
- [11] OH S J, PARK H Y, CHOI K U, *et al.* Auricular cartilage regeneration with adipose-derived stem cells in rabbits[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 4267158.
- [12] HASSAN T A, MAHER M A, EL KARMOTY A F, *et al.* Auricular cartilage regeneration using different types of mesenchymal stem cells in rabbits[J]. *Biol Res*, 2022, 55(1): 40.
- [13] GAO Q Y, ZHANG L, ZHAO X, *et al.* Eltrombopag, oral immunosuppressant and androgen combination therapy in twelve patients with refractory severe aplastic anemia[J]. *Hematology*, 2020, 25(1): 341–347.
- [14] WILFRED G, ONG T C, SH SHAHNAZ S A K, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in severe aplastic Anemia: a single centre experience in Malaysia[J]. *Blood Cell Ther*, 2022, 5(2): 45–53.
- [15] BACIGALUPO A, BENINTENDE G. Bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia: what's new[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2021, 34(2): 101284.
- [16] XU Z L, HUANG X J. Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(4): 779–785.
- [17] WANG J Y, YUAN M, ZHU G H, *et al.* Immune reconstitution in pediatric aplastic Anemia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 821–828.
- [18] 邓姝, 项静静, 胡致平, 等. VEGF 与 Notch 信号通路对再生障碍性贫血患者骨髓间充质干细胞的调控机制研究[J]. *浙江医学*, 2018, 40(24): 2628–2632, 2646.
- [19] 肖建红, 张阳春, 刘泽林. 间充质干细胞对原发免疫性血小板减少症患者 CD4⁺ T 细胞分化及 Th1/Th2 因子表达的影响[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2022, 51(3): 375–382.
- [20] 李香影, 刚乔健, 牟力圆, 等. 脐带间充质干细胞外泌体在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(23): 108–112, 118.
- [21] FISHER S A, CUTLER A, DOREE C, *et al.* Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1): CD009768.
- [22] AKÇAY A, ATAY D, ERBEY F, *et al.* Safety and efficacy of co-transplantation of hematopoietic stem cells combined with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in children with severe aplastic Anemia: a single-center experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2022, 20(12): 1114–1121.
- [23] XU L X, LIU Z Y, WU Y M, *et al.* Clinical evaluation of haploidentical hematopoietic combined with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in severe aplastic anemia[J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 12.
- [24] 任娟, 赵娟, 王晓宁. 脐血间充质干细胞联合单倍体造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(33): 5297–5302.
- [25] 郑晓丽, 韩冬梅, 丁丽, 等. 单倍体相合造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗重型再生障碍性贫血并活动性感染的疗效及安全性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(5): 367–370.
- [26] ZHANG W C, ZHANG R, ZHANG J, *et al.* Proteomic analysis reveals distinctive protein profiles involved in CD8⁺ T cell-mediated murine autoimmune cholangitis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(8): 756–767.
- [27] WANG X T, XIONG H B, NING Z C. Implications of NKG2A in immunity and immune-mediated diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 960852.
- [28] CHEN T, ZHANG T, LIU C Y, *et al.* NK cells suppress CD8⁺ T cell immunity via NKG2D in severe aplastic anemia[J]. *Cell Immunol*, 2019, 335: 6–14.
- [29] LIU C Y, LI Z S, SHENG W W, *et al.* Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia[J]. *Immunol Invest*, 2014, 43(5): 491–503.
- [30] HU L J, ZHAO X Y, YU X X, *et al.* Quantity and quality reconstitution of NKG2A⁺ natural killer cells are associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(1): 1–11.
- [31] BHATT S T, BEDNARSKI J J. Immune reconstitution in pediatric patients following hematopoietic cell transplant for non-malignant disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1988.
- [32] MELLGREN K, NIEROP A F M, ABRAHAMSSON J. Use of multivariate immune reconstitution patterns to describe immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25

- (10): 2045–2053.
- [33] ANDO T, TACHIBANA T, TANAKA M, *et al.* Impact of graft sources on immune reconstitution and survival outcomes following allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(2): 408–419.
- [34] 周盾, 于天启. 从“虚”和“瘀”两方面浅论慢性再生障碍性贫血之中医治法[J]. *环球中医药*, 2017, 10(6): 721–723.
- [35] 吕妍, 李芮, 唐旭东. 补肾生血法和益气养血法治疗再生障碍性贫血的血常规变化规律比较及分阶段治疗模式[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 73–79.
- [36] 张朝畅, 刘健, 王文儒, 等. 补肾生血方联合西药治疗再生障碍性贫血早期疗效预测指标[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 64–72.
- [37] 唐洪屈, 刘娜, 刘勇, 等. 从脾肾论治熟地黄在慢性再生障碍性贫血治疗中的应用[J]. *陕西中医*, 2020, 41(6): 780–782.
- [38] 黄莉荣, 薛征. 基于 Th₁/Th₂ 失衡探讨再生障碍性贫血中西医结合治疗研究进展[J]. *陕西中医*, 2021, 42(11): 1644–1647, 1651.
- [39] 刘海涛, 施家希, 黄张杰, 等. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠免疫器官及小肠黏膜转运体蛋白表达的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(2): 466–469.
- [40] 曾清, 程纬民, 何艾. 参黄补血方对脾肾阳虚型慢性再生障碍性贫血患者疗效及其免疫学机制的研究[J]. *广西中医药*, 2018, 41(1): 3–5, 40.
- [41] 李锦, 华海应, 高华强, 等. 补肾健脾化瘀中药对难治/复发再生障碍性贫血患者骨髓 CD3⁺ T 淋巴细胞内 p-mTOR、p-S6、IFN- γ 表达的影响[J]. *西部中医药*, 2022, 35(9): 4–9.
- [42] 徐祖琼, 朱学军, 代兴斌, 等. 养血平燥汤治疗慢性再生障碍性贫血患者的 T 淋巴细胞亚群变化[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(23): 75–76.
- [43] JOSEFSDOTTIR K S, BALDRIDGE M T, KADMON C S, *et al.* Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. *Blood*, 2017, 129(6): 729–739.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)

(上接第 138 面)

- [24] CERVERA A, ESPINOSA G, FONT J, *et al.* Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(3): 301.
- [25] TEIXEIRA R A, MARTINELLI FILHO M, BENVENUTI L A, *et al.* Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2002, 79(1): 85–88.
- [26] BENAVIDES-HARO D E, SÁNCHEZ-CHAPULA J A. Chloroquine blocks the background potassium current in Guinea pig atrial myocytes[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2000, 361(3): 311–318.
- [27] LADIPO G O A, ESSIEN E E, ANDY J J. Complete heart block in chronic chloroquine poisoning[J]. *Int J Cardiol*, 1983, 4(2): 198–200.
- [28] WHITE N J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(8): 549–558.
- [29] CAPEL R A, HERRING N, KALLA M, *et al.* Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated Current If: novel electrophysiological insights and therapeutic potential[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(10): 2186–2194.
- [30] KAMP T J, HAMDAN M H, JANUARY C T. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: is cardiotoxicity a concern[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(12): e016887.
- [31] WAGNER M, RIEPE K G, EBERHARDT E, *et al.* Open channel block of the fast transient outward K⁺ current by primaquine and chloroquine in rat left ventricular cardiomyocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647(1/2/3): 13–20.
- [32] TRAEBERT M, DUMOTIER B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4(3): 421–431.
- [33] ÜNER A K, KAYMAK E, DOĞANYIGIT Z, *et al.* Chloroquine decreased Kir6. 2 immunoreactivity in chronic hypoxic heart[J]. *Bezmialem Sci*, 2022, 10(2): 168–173.
- [34] 薛松维. 第 60 讲 浅谈尖端扭转型室性心动过速[J]. *中国乡村医药*, 2020, 27(13): 26–27.
- [35] BURRELL Z L Jr, MARTINEZ A C. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of cardiac arrhythmias[J]. *N Engl J Med*, 1958, 258(16): 798–800.
- [36] 李林凌, 阮燕菲, 白融, 等. 氯喹和羟氯喹心血管毒副作用研究进展[J]. *中国医药*, 2020, 15(7): 992–995.
- [37] 刘剑锋, 张帆, 马守原, 等. 氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎治疗中的临床研究进展及其心脏毒副作用[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(3): 1–5.
- [38] ABIOSE A K, GROSSMANN M, TANGPHAO O, *et al.* Chloroquine-induced venodilation in human hand veins[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61(6): 677–683.
- [39] 何发忠. KCNH2, TRIB3 和 RGS2 基因多态性与抗高血压药物疗效的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [40] 邵丽静, 赵伟, 陈渊. ATP 敏感性钾通道的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(8): 994–1001.
- [41] VEINOT J P, MAI K T, ZARYCHANSKI R. Chloroquine related cardiac toxicity[J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(6): 1221–1225.
- [42] BAGUET J P, TREMEL F, FABRE M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders[J]. *Heart*, 1999, 81(2): 221–223.
- [43] CHAANINE A H, GORDON R E, NONNENMACHER M, *et al.* High-dose chloroquine is metabolically cardiotoxic by inducing lysosomes and mitochondria dysfunction in a rat model of pressure overload hypertrophy[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(7): e12413.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)