

右丙亚胺联合参麦注射液降低蒽环类药物心脏毒性的临床研究

庄海峰 张宇 蔡皎皓 沈建平

摘要 目的:比较右丙亚胺单用、参麦注射液单用,或者联合使用参麦注射液和右丙亚胺对血液系统肿瘤患者蒽环类药物多疗程化疗所致心脏不良反应的临床意义,进一步探讨降低蒽环类药物心脏毒性的途径。**方法:**本研究入组120例血液系统肿瘤患者,共分为4组,每组30例。A组为参麦组,在化疗基础上单用参麦注射液,50 mL/d连用1w;B组为联合使用参麦注射液和右丙亚胺,在应用蒽环类药物化疗前30 min快速静脉滴入右丙亚胺及阿霉素(剂量10:1),非阿霉素蒽环类药物折合成阿霉素。且在化疗开始之日起,予以参麦注射液50 mL/d,连用1w;C组为右丙亚胺组,应用蒽环类药物化疗前30 min予右丙亚胺及阿霉素快速静脉滴入;A、B、C3组为实验组,D组为空白对照组,予以常规化疗;4组患者均按要求完成2个化疗周期,观察化疗前后4组患者的心电图改变以及超声心动图(左室射血分数LVEF),B型利钠肽(BNP),肌钙蛋白I(TnI)的数值变化。**结果:**通过比较化疗前后4组患者的心电图变化和左室射血分数(LVEF)、肌钙蛋白I(TnI)、B型利钠肽(BNP)的数值变化,实验组心电图异常的发生率、LVEF下降百分比、TnI和BNP的数值升高均小于空白对照组($P<0.05$)。**结论:**右丙亚胺、参麦注射液单用以及二者合用,降低血液系统恶性肿瘤患者接受蒽环类药物多疗程化疗所致心脏毒性,均有一定疗效,其中右丙亚胺及参麦注射液联合疗效最佳,而右丙亚胺单用对心肌细胞保护作用好于参麦注射液单用。在蒽环类药物化疗同时配伍使用参麦注射液及右丙亚胺,可减低心脏毒性,值得临床推广应用。

关键词 蒽环类化疗药 心脏毒性 参麦注射液 右丙亚胺

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.06.013

Clinical Study on Anthracycline Cardiotoxicity Reduction by Dexrazoxane Combined with Shen Mai Injection

Hai Feng ZHUANG, Yu ZHANG, Jiaohao CAI, Jianping SHEN

Correspondence to: Jianping SHEN, E-mail: sjping88@163.com

Department of Medical Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine Hangzhou 310006, China

Abstract Objective: This study aims to compare the effects and determine the clinical significance of a single dose of dexrazoxane or Shen Mai injection and the combined use of Shen Mai injection and dexrazoxane on multiple anthracycline cardiotoxicity in patients with hematological malignancies. This study also aims to explore better alternatives for reducing anthracycline cardiotoxicity. **Methods:** In this study, 120 patients were randomly divided into 4 groups with 30 cases per group. The Chinese medicine group (namely, the Shen Mai group or group A) received chemotherapy through a single-agent Shen Mai injection of 50 mL at the start of each week of treatment. Group B corresponded to the group treated with dexrazoxane and adriamycin at a dosage of 10:1 via a fast intravenous drip (non-anthracycline drug adriamycin outperforms adriamycin under the same conditions) 30 min prior to the application of anthracycline chemotherapy drugs. Chemotherapy was done once a week with 50 mL of Shen Mai injection administered prior to the chemotherapy session. Group C corresponded to the Western medicine group, which only received dexrazoxane. The anthracene ring class drug was administered 30 min before each chemotherapy session. Groups A, B, and C were the experimental groups, whereas group D was designated as the blank control group. All groups received two complete cycles of chemotherapy. The ECG changes, echocardiography (left ventricular ejection fraction, LVEF), and B-type brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin I (cTnI) values of all groups were observed before and after chemotherapy. **Results:** Upon comparing the ECG changes, LVEF, and cTnI and BNP values of the four groups before and after chemotherapy, we observed that the experimental group had lesser incidence rates of abnormal ECG and significantly decreased LVEF and cTnI and BNP values compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** All of the treatments studied in this paper were effective in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline. The combination of Shen Mai injection and dexrazoxane produced the best effect, and dexrazoxane had a better protective effect on myocardial cells than the Shen Mai injection. In anthracycline chemotherapy, the combination of Shen Mai injection and dexrazoxane is expected to reduce cardiotoxicity better and, therefore, worthy of clinical application.

Keywords Anthracycline chemotherapeutics; Cardiotoxicity; Shen Mai injection; Dexrazoxane

作者单位:浙江中医药大学第一附属医院血液内科(杭州市310006)

通信作者:沈建平 sjping88@163.com

化疗是白血病和淋巴瘤的主要治疗方法,蒽环类药物作为最有效的化疗药之一,但由于其骨髓抑制和心脏毒性,尤其是剂量累积性心脏毒性,在一定程度上限制了其在临床上的应用^[1]。蒽环类药物的毒性主要表现为心律失常、低血压及心电图异常,甚至出现心肌病和充血性心力衰竭,严重者可导致患者死亡。蒽环类药物的毒性可分为急性、亚急性和慢性心脏损害等^[2]。右丙亚胺于1970年由Creighton合成,是目前临床唯一上市的预防蒽环类药物心脏毒性的药物,能络合蒽环-铁螯合物中的铁,减轻脂质过氧化物产生的心脏毒性^[3]。参麦注射液具有补肺气、养阴生津、复脉固脱之功效。实验研究表明,参麦注射液能够兴奋心肌,增强心肌收缩力,保护心肌细胞,提高射血分数,增加心搏出量^[4]。本研究将二者联合使用与右丙亚胺单用、参麦注射液单用进行疗效比较,以期能得出降低蒽环类药物化疗心脏毒性较好的临床途径。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 本研究入组120例血液系统肿瘤患者中,淋巴瘤65例,急性白血病41例,多发性骨髓瘤5例,骨髓增生异常综合征9例,年龄17~78岁,中位年龄53岁。

1.1.2 入选标准 1)经明确诊断为血液系统肿瘤(急性白血病,淋巴瘤,多发性骨髓瘤,骨髓增生异常综合征);2)蒽环类化疗药物累计使用量均低于能引发心脏毒性的药物剂量下限(阿霉素累积剂量不超过450~550 mg/m²,吡喃阿霉素累积剂量不超过400~500 mg/m²,表阿霉素累积剂量不超过900~1100 mg/m²,柔红霉素累积剂量不超过700~900 mg/m²);3)无心脏疾病及与本病相冲突的其他严重疾病,如高血压、糖尿病等,心电图检查正常;4)年龄17~78岁;5)体力状态:ECOG评分≤2分;6)无其他恶性肿瘤病史;7)生化检查结果:血常规、肝肾功能正常。本研究通过相关伦理委员会审核。

1.1.3 治疗药物 参麦注射液(正大青春宝药业有限公司生产)规格50 mL;右丙亚胺(江苏奥赛康药业股份有限公司提供)规格250 mg/瓶,本品为粉红色疏松块状物或粉末,配有专用溶剂。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将入组患者分为A、B、C、D四组,每次化疗使用蒽环类药物按照比例折合成阿霉素剂量约为30~60 mg/m²,每3周1次,连续化疗2个周期。A组为中药组(参麦组),在化疗基础上单用参麦注射液,50 mL/d每次化疗开始起,连用1w;B组为联

合组,在应用蒽环类药物化疗前30 min,予右丙亚胺与阿霉素剂量之比为10:1,快速静脉滴入,且在化疗开始之日起,予以参麦注射液50 mL/d,每次化疗开始起,连用1周;C组右丙亚胺组,予单用右丙亚胺,应用蒽环类药物化疗前30 min,予右丙亚胺与阿霉素剂量之比为10:1,快速静脉滴入;D组为空白对照组,予以化疗;4组患者均要求完成2个化疗周期。4组患者治疗期间均可使用格拉司琼止吐,化疗后出现骨髓抑制者可以使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

1.2.2 观察指标 治疗前后4组患者均接受心电图、超声心动图检查、肌钙蛋白I和B型利钠肽检测。对于化疗后出现的窦性心动过缓或过速、心律失常、ST-T段改变和传导阻滞均记录为心电图异常。超声心动图检查主要记录左室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学方法

定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组定量资料之间比较采用 t 检验;定性资料用百分率表示,两组定性资料比较采用卡方检验;检验水准 α 为0.05,全部统计计算由SPSS 17.0完成。

2 结果

共计4组共118例完成2个周期化疗,A组和B组分别有1例患者因使用参麦注射液后出现头晕,恶心呕吐等不适症状退出研究,完成研究的患者在研究过程未出现严重不良事件,无因心力衰竭退出研究病例。

2.1 心电图变化比较

见表1。A组心电图异常率为41.3%,B组为10.3%,C组为13.3%,D组为73.3%;心电图异常率D组>A组>C组>B组,经卡方检验,D组与其他组疗效比较 P 均<0.05,提示差异有统计学意义;AB、AC组疗效比较 P <0.05,差异有统计学意义;BC组疗效比较 P >0.05,无统计学意义差异。

2.2 左室射血分数比较

见表2。A组患者左室射血分数下降值为16.40%,B为9.12%,C组为9.53%,D组为20.06%;治疗前后左室射血分数下降的差值,D组>A组>C组>B组(P <0.01),提示有显著差异,治疗后DA、DB、DC、AB、BC、AC间差值比较为 P <0.05,提示各组下降值差异有统计学意义。

2.3 肌钙蛋白比较

见表3,A组患者肌钙蛋白I(TnI)升高值为1.57 ng/mL,B组为0.55 ng/mL,C组为0.97 ng/mL,D组为2.17 ng/mL。4组患者治疗前后各肌钙蛋白升高值相比较D组>A组>C组>B组(P <0.01);治疗后DA、DB、DC、AB、BC、AC间比较, P 均<0.05。

表1 4组患者化疗前后心电图变化比较 例

Table 1 Electrocardiographic changes comparison after chemotherapy in the four groups

| 分组 | 例数 | 异常例数 | 异常比例/% | 心电图改变 | | | | |
|----|----|------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | | | | ST-T改变 | 房性期前收缩 | 室性期前收缩 | 房室传导阻滞 | 窦速/窦缓 |
| A | 29 | 12 | 41.4 | 3 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| B | 29 | 3 | 10.3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| C | 30 | 4 | 13.3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| D | 30 | 22 | 73.3 | 6 | 3 | 4 | 4 | 5 |

表2 4组患者化疗前后左室射血分数比较

Table 2 Left ventricular ejection fraction before and after chemotherapy in the four groups

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | 差值 |
|----|----|--------------------|--------------------|--------------------|
| A | 29 | 83.844 8 ± 4.867 0 | 67.782 8 ± 7.299 0 | 16.406 9 ± 4.903 7 |
| B | 29 | 83.100 0 ± 4.871 2 | 75.931 0 ± 5.101 5 | 7.169 0 ± 1.641 6 |
| C | 30 | 82.934 3 ± 5.460 0 | 73.523 3 ± 5.616 0 | 9.411 0 ± 3.189 6 |
| D | 30 | 84.150 0 ± 4.531 5 | 64.083 3 ± 5.866 6 | 20.066 7 ± 4.606 0 |

表3 4组患者化疗前后肌钙蛋白比较 (ng/mL)

Table 3 Cardiac troponin levels before and after chemotherapy in the four groups

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | 差值 |
|----|----|---------------------|---------------------|--------------------|
| A | 29 | 0.268 9 ± 0.107 24 | 1.835 5 ± 0.151 95 | 1.572 4 ± 0.106 55 |
| B | 29 | 0.234 4 ± 0.104 45 | 0.786 2 ± 0.209 97 | 0.551 7 ± 0.227 75 |
| C | 30 | 0.256 6 ± 0.097 14 | 1.233 3 ± 0.149 32 | 0.976 6 ± 0.159 05 |
| D | 30 | 0.240 00 ± 0.085 50 | 2.416 67 ± 0.260 28 | 2.176 6 ± 0.268 69 |

3 讨论

蒽环类药物(adriamycin, ADR)是广谱抗癌药物,为细胞周期非特异性药物,具有抗癌作用强,化疗指数较高的特点,临床上广泛应用于治疗各种恶性肿瘤^[5]。ADR最严重的不良反应是剂量相关性心脏毒性,从而导致患者中断化疗,直接影响化疗效果,重者会出现扩张型心肌病甚至心力衰竭,直接威胁患者的生命。目前已经将果糖二磷酸钠、右丙亚胺、氨磷汀等运用于蒽环类化疗药物心脏毒性的预防和治疗。1,6-二磷酸果糖(FDP)可以清除氧自由基ROS。右旋丙亚胺(Dexrazoxane),水解产物右旋丙亚胺活性物ADR-925具有强烈的螯合铁的能力,阻止ADM生成ROS的非酶机制,减少了ROS的生成,已经在临床上用于防治阿霉素心脏毒性^[9],动物实验表明右丙亚胺可减少氧自由基的产生,降低脂质过氧化产物含量和减轻心肌细胞凋亡^[6]。氨磷汀(Amifostine)在体内与细胞膜结合后,变为对细胞起保护作用的活性物质WR1065,能迅速地蓄积在心脏组织中,消除游离基、消耗氧自由基并与细胞毒药物结合直接使其灭活,防止放疗和化疗引起的心肌损伤^[7-8]。蒽环类药物引发心脏毒性的临床表现属中医“心悸”的范畴,中医对于这种药物原因导致的疾病,在临床

症状的归纳、征候的总结以及治未病思想的介入等方面具有其独有的治疗手段。早在先秦时代《素问·平人气象论》就记载“脉绝不至曰死,乍疏乍数曰死”,说明祖国传统医学早在两千多年前就认识到心悸时严重心律失常与疾病预后的关系。

参麦注射液是我国传统医学名方生脉饮的现代注射剂型,主要由红参、麦冬组成,其中红参大补元气为君,麦冬养阴生津为臣,具有益心气,养气阴,生血津之功效,可用于治疗气阴两亏,心悸气短,血亏乏力之症。多年来,将参麦注射液用于冠心病心力衰竭等方面已取得了一定的疗效。

本研究显示,联合使用参麦注射液和右丙亚胺的效果最佳,右丙亚胺可以减少铁离子中介的氧自由基的产生,参麦注射液提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低心肌丙二醛MDA的含量,从而使机体清除氧自由基的能力增强,有效降低蒽环类药物心脏毒性。本研究证实了扶正固本中药联合西药为治疗蒽环类心脏毒性,保护心肌细胞的有效临床途径。

另外,对于因使用参麦注射液产生不适反应而退出研究的2例患者,均出现舌苔红、脉细弦等阴虚阳亢之象,参麦注射液是否适用于此类阴虚阳亢患者,以及中医中药在预防和治疗蒽环类药物心脏毒

性方面是否应采取辨证论治,则有待于进一步研究。

参考文献

- 1 邵维维,邵宗鸿.蒽环类药物的心脏毒性及防治进展[J].中国实用内科杂志,2008,28(9):779-781.
- 2 Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines [J]. Semin Oncol, 2006, 33(3 Suppl 8): S2-S7.
- 3 Cvetkovi RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy [J]. Drugs, 2005, 65 (7): 1005-1024.
- 4 高承贤,丁志山,程东庆,等.参麦注射液对老年大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡的干预作用[J].中医药学刊,2003,21(3):360-366.
- 5 Thomas L, Bellmont S, Christen MO, et al. Cardiovascular and survival effects of sympatho-inhibitors in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18(6): 649-655.
- 6 车菲菲,刘瑜,徐才刚.右丙亚胺对蒽环类药物引起的心脏毒性防治效果及其机制研究[J].四川大学学报(医学版),2010,41(1):24-28.
- 7 Koukourakis MI. Am ifostine in clinical oncology: current use and future Applications [J]. Anticancer Drugs, 2002, 13(3): z181-z209.
- 8 Stolarska M, Mlynarski W, Zalewska-Szewczyk B, et al. Cytoprotective effect of am ifostine in the treatment of childhood neoplastic diseases—a clinical study including the pharmacoeconomic analysis [J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(1): 30-34.

(2011-12-06 收稿)

(2012-01-09 修回)

(贾树明校对)

关于举办第十八届全国肿瘤防治宣传周的通知

第十八届全国肿瘤防治宣传周活动将于2012年4月15~21日在全国范围内开展。宣传周的主题为“科学抗癌,关爱生命”,副标题为“饮食与癌症”。全国肿瘤防治宣传周启动仪式在北京举行,由中国抗癌协会、中国癌症基金会主办,中国医学科学院肿瘤医院承办,航空总医院协办。届时将邀请中国科协、卫生部、北京市卫生局、中国健康教育中心等领导、多家新闻媒体单位出席启动仪式。

全国肿瘤防治宣传周是一项波及全国的大型科普宣传和公益活动,对于传播科学理念、普及抗癌知识、坚定抗癌信心、战胜癌症恶魔具有重要的意义。各专业委员会、省市自治区抗癌协会和省市自治区肿瘤医院要加强对活动的领导,认真制定活动方案,抓好落实;紧密围绕活动的主题,广泛开展各类科普宣教系列活动;积极发挥肿瘤专家和大众传媒的作用,扩大受众面和社会影响力。协会副理事长所在省市举办活动时,应邀请副理事长参与活动。协会机关将向各所属团体印发主题宣传海报,3月下旬将在协会网站专题页面内公布关于“饮食和癌症”相关资料或共识性文件,配合各单位开展活动。

各所属团体要做好活动资料的收集和整理,请于2012年3月26日前将活动的副标题、具体时间、策划方案等报送中国抗癌协会办公室。活动总结于4月30日前通过邮件上报中国抗癌协会办公室(包括文字1000字左右、活动现场照片等资料。请将照片以单独文件形式发送,不要将照片粘贴到Word中,以便协会印刷使用)。

联系方式:中国抗癌协会

电话:022-23359958-819,传真:022-23526512

Email: kpxcb_caca@hotmail.com

地址:天津华苑新技术产业园区兰苑路5号A座10楼(300384)

中国抗癌协会