



右丙亚胺对乳腺癌患者接受表阿霉素化疗心脏保护作用的临床观察

张 珍¹ 蒋振华^{2*} 张晓红¹ 赵丽娟¹ 唐卓威¹ 张 靖¹ 龙 丽¹

1 绵阳市中心医院乳腺外科 四川绵阳 621000 2 绵阳市中心医院耳鼻喉头颈外科 四川绵阳 621000

【摘要】目的 探讨右丙亚胺(dexrazoxane, DEX)对乳腺癌患者接受含表阿霉素(Epirubicin EPI)化疗时的心脏保护作用。**方法** 90例乳腺癌患者,随机分为两组,每组45例,两组患者均采用EPI为主的联合化疗方案,观察组化疗基础上加用DEX(DEX:EPI=10:1),在第1次应用EPI时即给予DEX。两组患者均按要求完成6个化疗周期,分别观察化疗前后两组患者心电图、左心室射血分数(LVEF)的变化及肌钙蛋白T(cTnt)定性检测。**结果** 两组心电图、左心室射血分数(LVEF)异常变化从3周期开始,两组异常差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组cTnt定性检测相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** DEX对(表阿霉素)EPI所致心脏毒性的发生有一定的防护作用,有临床应用价值。

【关键词】 乳腺肿瘤; 右丙亚胺; 表阿霉素

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561(2017)06-023-02

表阿霉素具有抗癌谱广、对乏氧细胞有效的显著特点,临床疗效肯定,目前广泛用于乳腺癌治疗。但因存在剂量累积性心脏毒性严重限制了其临床使用。

右丙亚胺为双内酰胺类化合物,是一种强力的细胞内交联剂,临床上主要与蒽环类抗肿瘤药合用,以减少这类药物对心脏的毒性^[1]。本研究以90例应用含表阿霉素(EPI)方案化疗的乳腺癌患者为研究对象,以心电图、左心室射血分数(LVEF)、心肌钙蛋白T(cTnt)定性测定作为观察指标,观察右丙亚胺对表阿霉素所致心脏毒性的防护作用及临床应用的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集绵阳市中心医院2011年10月至2015年5月间收治的乳腺癌患者90例,病例纳入标准:1)均为首次确诊且均无其他恶性肿瘤病史;2)预计生存期1年以上;3)初诊检查:血常规、肝肾功能、心电图正常;超声心动图检测左心室射血分数(LVEF)均大于55%;4)病理证实为乳腺浸润性导管癌;5)其TNM分期为I期、II期。病例排除标准:合并其他肿瘤病史者;既往有心肌梗塞、心绞痛、充血性心力衰竭、心脏瓣膜病、严重感染者;器官移植史者;同时接受放疗及既往接受过化疗者;其他可能影响患者入组和评估结果的因素。采用随机、单盲、对照试验临床研究方法,所有入选患者随机分为观察组和对照组,其中观察组45例,对照组45例,2组患者人口学特征和疾病状态具有可比性。本研究得到伦理委员会等相关机构的认可,行辅助化疗术前患者签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有患者均接受EPI为主的术后辅助化疗方案,对于加用紫杉醇/多西他赛,或加用曲妥单抗等具有心脏毒性的药物以及加用放疗的均不在此研究范围内。接受EPI化疗患者随机分为观察组(加用DEX)和对照组(不加用DEX)。所有患者均常规给予6个周期的辅助化疗。2组均以3周为1个治疗周期,观察组在第1次应用EPI辅助化疗时,开始应用DEX,给予EPI30分钟之前给予DEX静脉滴注(30分钟内滴完,DEX:EPI=10:1);对照组常规化疗,不加DEX。治疗期间可使用格拉司琼止吐,化疗后出现骨髓抑制者可使用粒细胞集落刺激因子治疗。本组患者2年内检查中无1例脱落,均接受了外

周血和心脏超声的检测。

DEX(商品名奥诺先)由江苏奥赛康公司提供,规格250mg/瓶,配有1瓶25ml 0.167mmol/L乳酸钠专有溶剂,按照制造商说明书应用。

1.3 监测指标

观察指标心电图:治疗前检查1次,治疗期间每周检查1次,出现心脏异常事件,随时检查。心肌钙蛋白(cTnt)定性检测:治疗前及每个化疗周期后均收集血清样本进行测定。超声心动图:治疗前及每个化疗周期后均进行检查,观察左室射血分数(LVEF)的变化。心脏事件定义为LVEF减少 $>10\%$ 或降低到 $<45\%$ 或出现临床心功能不全;心电图异常表现为QT延长、ST-T段改变伴有心律失常。不良事件按照通用毒性标准CTC2.0版进行评估。对所有患者在整个研究过程中均使用相同的检测方法,监测治疗前、治疗后每周、治疗后半年的心脏功能状态。

1.4 统计学方法

使用SPSS18.0统计软件。计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心电图比较

两组从第1周期化疗后即出现心电图异常病例,随着化疗周期数的增加,心电图异常率增加。从第3周期开始,2组心电图异常差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

表1: 2组不同治疗阶段心电图异常比较(n)

组别	n	化疗前	1周期	2周期	3周期	4周期	化疗后半年
观察组	45	0	1	3	2	3	5
对照组	45	0	1	2	10	12	20
合计	90	0	2	5	12	15	25

注:两组从第1周期化疗后即出现心电图异常病例,随着化疗周期数的增加,心电图异常率增加。两组心电图异常比较采用 χ^2 检验,从第3周期开始,观察组明显优于对照组,差异有显著意义($P<0.05$)。

2.2 cTnt 比较

表2: 2组不同治疗阶段cTnt异常比较(n)

组别	n	化疗前	1周期	2周期	3周期	4周期	化疗后半年
观察组	45	0	0	0	0	0	0
对照组	45	0	0	0	0	0	0
合计	90	0	0	0	0	0	0

注:两组在不同治疗阶段cTnt异常比较,差异无显著意义。

* 通讯作者: 蒋振华。



义 ($P>0.05$)。

对照组及观察组在治疗期间 (cTnt) 定性检测未出现一例异常, 即两组 cTnt 定性检测异常比较无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 2)。

表 3: 2 组不同治疗阶段 LVEF 比较 (%)

组别	n	化疗前	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	化疗后半年
观察组	45	87.25±3.45	86.45±3.25	85.24±2.38	83.15±3.21	82.36±2.69	81.24±3.57
对照组	45	86.35±2.75	86.03±2.57	81.34±3.23	77.53±3.57	73.22±3.57	67.52±2.83

注: 从第 3 周期起, 对照组 LVEF 开始明显下降, 而观察组下降不明显, 2 组不同治疗阶段 LVEF 比较采用 t 检验, 两组从第 3 周期后 LVEF 相比差异有显著意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

蒽环类药物 (如阿霉素和表阿霉素) 常用于乳腺癌患者的治疗, 表阿霉素是阿霉素的差向异构体, 在早期乳腺癌和转移性乳腺癌化疗中发挥重要的作用^[2]。蒽环类药物对造血系统肿瘤和实体肿瘤疗效确切, 呈现明显的剂量-效应线性关系^[3]。尤其是 EPI, 剂量越大, 疗效越好^[4]。但蒽环类药物心脏毒性具有剂量累积性, 限制了其临床应用^[5]。蒽环类药物对心脏的损伤是进展的、不可逆的, 并最终导致慢性心衰的发生^[6]。

表阿霉素心脏损害机制最常见的假说之一为自由基和超氧化物的形成, 而 Fe^{3+} 及 Fe^{2+} 蒽环类复合物的形成在其中起到关键作用, Fe^{3+} 被认为是引起组织细胞损伤的主要原因^[7]。右丙亚胺是美国 FDA 批准的唯一可以有效地预防蒽环类药物导致心脏毒性的药物, 其为双内酰胺亚胺类化合物, 是螯合剂 EDTA 的类似物, 容易穿透细胞膜并在细胞内发生酶催化和非酶催化水解反应, 终产物与一些中间体均有铁螯合作用, 不仅可以与游离态铁离子螯合, 而且可以从 Fe^{3+} 蒽环类复合物中夺取 Fe^{3+} , 从而抑制 Fe^{3+} -蒽环类螯合物诱导自由基的产生, 从而减轻表阿霉素对心脏的毒性作用^[8]。亦有研究发现, 右丙亚胺在无铁和酶的情况下, 其本身就具有清除自由基 (超氧自由基、羟基自由基等) 和抗氧化的作用^[8]。

cTnt 是一种调节心肌收缩的蛋白质, 其对心肌损伤诊断的特异性可达 100%, 且其敏感性也在 90% 以上, cTnt 在出现心肌损伤 12~16h 达到峰值浓度并保持升高水平 5~9d 时间, 因此, 黄伟斌等^[9]认为 cTnt 可以作为一个预测接受含蒽环类方案化疗患者心脏毒性作用的早期敏感指标, 但由于我院当时未开展 cTnt 定量检测, 因此本实验采用了 cTnt 定性测定, 但对照组及观察组在治疗期间均未出现 cTnt 定性检测异常, 说明 cTnt 定性检测对于诊断心肌损伤不够灵敏。

综上所述, 右丙亚胺对表阿霉素所致心脏毒性有一定的

2.3 LVEF (%) 比较

从第 3 周期起, 对照组 LVEF 开始明显下降, 而观察组下降不明显, 两组从第 3 周期后 LVEF 相比差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3)。

防治作用, 可降低其心脏不良反应发生率, 使表阿霉素的临床应用更具安全性、有效性, 提高肿瘤患者生活质量。

参考文献:

- [1] 田品英. 常用进口药物手册 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1995: 500-502.83
- [2] Khasmaw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. Breast. 2012; 21: 142-149.
- [3] Moutaigne D, Hurt C, Neviere R. Mitochondria death / survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. Biochem Res Int. 2012; 2012: 951539.
- [4] 江泽飞, 宋三泰. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向. 中华肿瘤杂志, 2005, 27: 193-195.
- [5] Ramfrez-Ramfrez MA, Sobrino-Cossio S, de la Mora-Levy JG, et al. Loss of expression of DNA mismatch repair proteins in aberrant crypt foci identified in vivo by magnifying colonoscopy in subjects with hereditary nonpolyposis and sporadic colon rectal cancer. J Gastrointest Cancer. 2012; 43: 209-214.
- [6] Lipshultz SE, Miller TL, Seu UY, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. J Clin Oncol. 2012; 30: 1042-1049.
- [7] 中国临床肿瘤学会, 中华血液学会, 哈尔滨血液病肿瘤研究所. 防治蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性的中国专家共识 (2011 版) [J]. 中国肿瘤学杂志, 2011, 16(12): 1122-1129.
- [8] 赵先英, 张涛, 刘毅敏. 右丙亚胺对蒽环类抗肿瘤抗生素心脏保护作用的研究进展 [J]. 癌症, 2001, 20(4): 439-440.
- [9] 黄伟斌, 姚广裕, 刘尾锋, 等. 心肌钙蛋白 I 对蒽环类化疗的乳腺癌患者心脏毒性的预测价值 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(6): 1047-1050.

(上接第 22 页)

法舒地尔作用为一种新型的 Rho 激酶抑制激, 作用效果更明显, 能够同时作用于几个诱发 cVs 的蛋白酶中, 法舒地尔还能够拮抗多种酶诱导的磷酸化过程, 可以选择性增加脑部冠状动脉血流量, 改善 cVs 引起的脑缺血情况^[4]。本次研究中, 应用法舒地尔治疗后的观察组 cVs 患者临床疗效明显高于对照组 ($P<0.05$), 而且不良反应表现不明显。

总之, 法舒地尔治疗 sAH 引发的 cVs 中疗效显著, 不良反应较少, 值得推荐。

参考文献:

- [1] 王良卫, 吴楠, 牛光明, 尹先印, 刘展, 李红超. 法

舒地尔联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 963-965.

[2] 樊永岗. 法舒地尔预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的系统性研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(24): 121-122.

[3] 陈志强, 王小卫. 盐酸法舒地尔 (FSD) 注射液治疗蛛网膜下腔出血 (SAH) 所致脑血管痉挛 (CVS) 的临床疗效和安全性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(58): 53-54.

[4] 雷华斌. 舒血宁注射液联合法舒地尔治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(03): 92-94.