

蒽环类药物所致心脏毒性的研究现状

王竹¹ 顾涛²(通讯作者) 刘立杰² 张双² 白立立²

1. 承德医学院 河北 承德 067000

2. 秦皇岛市第一医院 河北 秦皇岛 066000

摘要:蒽环类药物是最有效和最常用的抗肿瘤药物之一,可有效对抗广谱实体瘤和白血病。不幸的是,心脏毒性副作用严重限制了它们的使用。当前,蒽环类药物所致的心脏毒性尚未研究出有效的治疗方法,所以早期监测和预防蒽环类药物所致的心脏毒性的发生十分重要。本文就蒽环类药物心脏毒性的分类、发展机制、心脏监测以及治疗和预防的新概念作一综述。

关键词:蒽环类药物;心脏毒性;发展机制;治疗与预防

1 资料

蒽环类药物家族(即多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星)属于糖苷类药物,柔红霉素和多柔比星是最早用于临床实践的,通过DNA插入、氧化应激产生和拓扑异构酶II中毒起作用^[1]。可将乳腺癌死亡率降低20-30%,因为患者癌症类型不同,益处可能不同^[2]。它的缺点是不具有靶向性,不仅杀伤肿瘤细胞,还杀伤正常细胞,并产生许多毒副作用,其中以心肌损伤最为强烈,降低了抗肿瘤的作用^[3-4]。因此,研究蒽环类药物心脏损害的分类、发展机制和监测手段、治疗与预防至关重要。

2 讨论

2.1 心脏毒性分类

按照发生时间的早晚,蒽环类药物的心脏毒性可分为急性、亚急性和迟发性^[5]。急性心肌中毒通常在静脉注射输液的过程中或给药数小时后可以引起,具体表现为缓慢心律失常和大脑利钠肽和肌钙蛋白的水平增高,心律失常还包括了室上性心跳过速、室性异位节律,可迅速恢复正常。亚急性心脏毒性可在给药数天到数周后出现,急性左心衰、心包炎是主要表现。迟发性心脏毒性多发生在化疗结束后的几年甚至十几年,表现为病理性心肌重塑,典型表现为心肌细胞肥大和纤维化增加,导致功能性心脏功能下降^[6]。

2.2 心脏毒性的发展机制

蒽环类药物引起心脏毒性的确切系统机制是复杂和多因素的,几个分子途径已被牵连在蒽环类药物诱导的心脏毒性的发展,虽然一些分子途径的潜在机制尚未完全阐明,其他可能导致观察到的心脏毒性的机制包括线粒体铁蓄积、脂质过氧化、蛋白质亚硝基化和钙处理异常^[7-8]。现在普遍认为,蒽环类药物诱导的活性氧(ROS)(由蒽环类药物的细胞内代谢产生)和药物诱导的心肌细胞内TOPO-II β 抑制是观察到的心脏毒性的

关键机制^[9]。此外,蒽环类的主要生物转化途径包括通过醛酮还原酶和羰基还原酶的顺序代谢,将C-13羰基双电子还原为仲醇,使极性更强的代谢产物在心肌细胞中大量积累,从而干扰了促进蒽环醌单电子还原为半醌自由基的细胞铁调节,以类似于抗肿瘤机制的方式产生ROS,主要发生在线粒体室,这对正常细胞是一个巨大的损伤。

2.3 蒽环类药物相关心血管疾病

虽然蒽环类药物能有效杀死癌细胞,但许多癌症幸存者在最后一次使用后数月至数年会出现左心室射血分数(LVEF)下降,这将发展为心肌病或充血性心力衰竭^[10]。一项荟萃分析报告称,在对22815例癌症患者(其中大多数为乳腺癌患者)进行中位9年随访后,17.9%的患者发生亚临床心脏毒性,6.3%的患者发生临床明显心脏毒性,10.9%的患者发生总体心脏事件^[11]。在一项包括64名接受包括多柔比星的治疗方案的癌症患者的小型研究中,14名患者发生了心脏毒性^[12],后者的特征是LVEF显著降低和心电图参数变化。

2.4 心脏毒性的监测

目前检测心脏毒性的办法有心电图、超声心动图、心血管标志物、心内膜活检和放射性核素显像^[13]。

2.4.1 心电图 相关研究^[14]指出心电图是可靠及非侵入性的一种检查方式,可以检测心脏毒性方面。它是临床上常用的检查,可以用于发现急性心肌损害、急性心肌梗死及急性心肌炎,尽管它没有特异性,但它可以暂时检测心律失常、ST-T变化和心电图的变化。研究表明,接受蒽环类药物化疗的患者高达40%会出现异常心电图改变,主要表现为非特异性ST-T段改变、一过性心律失常、各型束支传导阻滞,其中最有意义的是ST-T改变、QRS波群低电压^[15]。国内外有学者认为Q-T间期离散度可能提示早期、小面积的心肌损害,Q-T间期离散度可以监测心肌损伤。张英等^[16]研究发现乳腺

癌病人应用蒽环类药物后, Q-T 间期离散度显著大于化疗前, 具有统计学显著性差异。2023 年肿瘤心脏病学指南中新增用蒽环类药物的患者行心电图的监测方案为: 基线; 每个治疗周期前; 治疗结束后 3 个月、12 个月。

2.4.2 超声心动图 超声心动图可以监测心脏结构和功能, 是临床上常规的非侵入性成像方法。左室射血分数是监测左心收缩功能的常用指标, 但在早期范围内没有敏感性和特异性。蒽环类药物化疗的早期并没有导致心脏结构和功能的显著变化。二尖瓣舒张早期最大血流速度 / 二尖瓣舒张晚期最大血流速度 (E/A 比值) 主要监测的是左心室舒张功能, Tassan-mangina 等^[17] 的研究表明, 使用蒽环类药物后 1~3 个月就会出现 E/A 比值降低。Lotrionte 等的研究指出, 左心舒张功能指标比收缩功能指标在早期检测中更具临床意义。然而它易受心脏前后负荷、心率、及年龄等多个因素的影响, 因而用舒张期功能指标来直接评价蒽环类药物的心脏毒性作用也不是一个可靠的方法。斑点追踪显像技术是一项新技术, 能够对早期心脏损害的进行监测。近来美国超声心动图学会著名专家一同强调了二维斑点显像可监测癌症相关的早期阶段亚临床左室收缩功能障碍的实用性, 提出了其参数能够正确的判断心脏风险分层和促进及时的干预治疗。三维 (3DE) 超声心动图可以提供更准确的测量结果^[18]。可以检测到蒽环类药物诱导的心脏毒性的早期迹象。2023 年肿瘤心脏病学指南中新增用蒽环类药物的患者行超声心动图检查的监测方案为: 基线; 第 4 个治疗周期前; 阿霉素累积剂量 $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$ (或其他蒽环类药物达等效剂量); 治疗结束后 12 个月。

2.4.3 心血管标记物 国内外专家陆续指出了蒽环类药物化疗后血清肌钙蛋白和血清 B 型利钠肽 (BNP) 会升高。KOH^[19] 发现血浆中肌钙蛋白浓度能反映阿霉素的早期心脏毒性。BNP 是由心室分泌的, 它可反映急性或慢性心衰及其严重程度, Yeh 等^[20] 提出在使用大剂量药物的蒽环类药物后, BNP 水平的增高要早于左心室功能障碍的发生, 且随着蒽环类药物剂量的增加, 血清 BNP 水平显著上升。然而在预测抗癌药物诱导的左心室功能方面仍存在争议。2023 年肿瘤心脏病学指南中新增用蒽环类药物的患者检查生物标志物 (BNP/NT-Pro BNP) 监测方案: 基线; 每 2 个治疗周期; 阿霉素累积剂量 $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$ (或其他蒽环类药物达等效剂量); 治疗结束后 3 个月、12 个月。

2.4.4 心内膜活检 它是公认评价心脏毒性最灵敏、特异的办法。其在临床应用起来受到一定的限制, 主要

原因是因为它是侵入性检查, 危险性大, 并且设备技术要求高。

2.4.5 放射性核素显像 放射性核素显像在查看存活心肌部位、范围方面具有不可替代的作用, 而且可以评估心脏功能及射血分数情况, 但其也未广泛开展, 主要原因是具有辐射性和缺乏早期敏感性。

2.5 心脏毒性的治疗与预防

2.5.1 铁离子螯合剂: 右丙亚胺是目前唯一被表明具有心脏保护作用的抗蒽环类药物心脏毒性的药物, 已经获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准。它能够显著降低充血性心力衰竭 (CHF) 的发生, 也可以大大减轻蒽环类药物外渗所导致的组织破坏^[19], 所以早期使用能更好地预防心脏毒性的发生。Liesse 等做出了具有和不具有附属右丙亚胺疗法的治疗方案的预测。值得注意的是, 右丙亚胺将心脏毒性的指数上升延迟到超过 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 而在没有右丙亚胺的情况下, 在超过 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量下观察到心脏毒性的指数上升。由于其具有骨髓抑制等的副反应及昂贵的价格导致其在临床的应用受到了极大的限制。

2.5.2 抗氧化剂: 目前尚无临床试验证实传统的抗氧化剂可以降低蒽环类药物心肌毒性的发生^[21]。

2.5.3 新型抗糖尿病药物: 恩格列净已被证明可有效降低血糖水平, 同时挽救心脏功能。然而, 尽管有这些有希望的线索, 但恩格列净心脏保护作用背后的分子机制仍然是神秘的, 因为该药物的推定分子靶点钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 在心肌细胞中不表达。用于治疗代谢紊乱的其他分子, 如罗格列酮, 表现出有争议的临床结果^[22],

2.5.4 血管紧张素转换酶抑制剂: 可通过神经体液系统促进蒽环类药物导致的心脏毒性及 LVEF 异常变为正常, 降低心脏毒性的危害, SACCO^[23] 等表明了佐诺普利能够改善多柔比星造成的心肌伤害。

2.5.5 中药制剂: 目前很多学者都发现了一些中药能有效地减轻蒽环类药物产生的心脏毒性, 从而保护心脏^[24], 其中包括炙甘草汤、中药芪参益气滴丸、生脉散加味等, 它们还可减轻患者因化疗药物造成部分骨髓抑制及消化道反应, 且毒副作用没有增加。四逆汤活性成分去甲乌药碱和^[6]-姜酚通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 / 蛋白肌酶 B 信号通路对多柔比星诱导的心脏毒性发挥心脏保护作用^[25]。

2.5.6 新型靶点: 原型小分子治疗剂如种小分子 Bcl 相关 X 蛋白抑制剂, 它通过阻断细胞凋亡和坏死, 从而减轻蒽环类药物造成患者心肌病的风险, 且不会

影响多柔比星本身抗肿瘤的作用^[26],其他的小R NA-29b、SESN2、微小R NA-378等也都可以防止多柔比星诱导的心脏毒性的发生^[27]。

3 讨论

蒽环类药物对患者造成的心脏毒性与多种病理机制共同作用有关,但目前仍不十分清楚它的具体作用机制,蒽环类药物引起的心脏毒性的最佳治疗是预防。对于心脏损害的监测,目前大多缺乏特异性及诊断的阈值,

由于心脏微血管功能的改变要早于心脏结构及功能的改变,因而,早期全面评估心脏毒性潜在的风险,对心脏毒性的诊断和治疗具有重要意义。只有在临床研究上改进蒽环类药物、开发早期损伤标志物、探究毒性最小化的最佳策略才能对蒽环类抗肿瘤药物的心脏损害早期监测、早期诊断、早期治疗,改善患者的生存预后,并且防止今天的癌症患者成为明天的心脏病患者。

参考文献:

[1] Fujimori A. Cloning and mapping of Np95 gene which encodes a novel nuclear protein associated with cell proliferation [J]. *Mamm Genome*,1998,9(12):1032-1035.

[2] 马韬,朱正纲.DPD及其抑制剂[J].*国外医学肿瘤学分册*,2002,29(1):139-142.

[3] Martins-Teixeira MB, Carvalho I. Antitumour Anthracyclines: Progress and Perspectives [J]. *ChemMedChem*,2020,15(11): 933-948.

[4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet 2012,379,432-444. OLIVEIRA G H, AL-KINDI S G, CAIMI P F, et al. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content[J]. *Blood Reviews*, 2016,30(3):169-178.

[5] Patan è S. Cardiotoxicity: anthracyclines and long term cancer survivors[J].*Int J Cardiol*,2014.176(3):1326-8.

[6] 郑梦颖,陈晓品.化疗药物对重要脏器不良反应的研究进展. *重庆医学*,2012,41(14):1431-1433.

[7] Narezkina A. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity[J].*Clin Sci (Lond)*,2021, 135(10):1311-1332.

[8] Screever EM. Age-related considerations in cardio-oncology[J].*J Cardiovasc Pharmacol Ther*,2021,26(2):103-113.

[9] Sobczuk P. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications[J].*Heart Fail Rev*,2022(27):296 - 319.

[10] Plana JC. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-vascular Imaging[J].*J Am Soc*

Echocardiogr,2014(27):911 - 39.

[11] Lotrionte M. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity[J].*Am J Cardiol*,2013(112):1980.

[12] Kibudde S. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult cancer patients: a prospective cohort study from a specialized oncology treatment centre in Uganda[J].*Afr Health Sci*,2019(19):1647 - 56.

[13] 李晨,孙立斌,邱文生.抗肿瘤治疗所致心脏毒性的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*,2016,21(12):1132-1138.

[14] THEODOULOU M,EIDMAN A D.Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer [J].*Semin Oncol*,2003,30(6):730-739.

[15] 祁川川,陈建中,柴丽君.化疗期间心电图异常对蒽环类药物引起乳腺浸润性导管癌患者慢性心脏毒性的预测价值[J].*中国全科医学*,2017,20(9):1122-1126.

[16] 张英,李青山,吕喜英.Q-T间期离散度在表阿霉素心肌损伤中的早期预测价值[J].*河北医学*,2014,20(3):390-393.

[17] TASSAN -MANGINA S.Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study[J].*Eur J Echocardiogr*,2006,7(2):141-146.

[18] López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A,Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*,2020(41):1720 - 9.

[19] KOH E,NAKAMURA T.Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adria mycin-induced cardiomyopathy in rats[J].*Cric*,2004,68(2):163-167.

- [20] YEH ET, BICKFORD CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(24): 2231-2247.
- [21] Liesse K, Harris J, Chan M, Schmidt ML, Chiu B. Dexrazoxane Significantly Reduces Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Pediatric Solid Tumor Patients: A Systematic Review. Journal of pediatric hematology/oncology, 2018(40): 417-25.
- [22] 王湘, 白春梅, 宁小红. 抗肿瘤药物心脏毒性的监测和治疗进展[J]. 医学与哲学, 2011, 2(32): 10-12.
- [23] SACCO G. ACE inhibition and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat[J]. Vascul pharmacol, 2009, 50(5): 166-170.
- [24] 郝炜, 刘胜. 中医药防治蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 99-102.
- [25] Chen YL. Higenamine combined with [6]-gingerol suppresses doxorubicin-triggered oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes via upregulation of PI3K/Akt pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013 (2013) : 97.
- [26] Amgalan D. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Nat Cancer, 2020, 1 (3) : 315-328.
- [27] Jing X, Yang J, Jiang L, et al. MicroRNA-29b regulates the mitochondria-dependent apoptotic pathway by targeting Bax in doxorubicin cardiotoxicity[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(2) : 692-704.

作者简介: 王竹 (1994-), 女, 汉族, 河北秦皇岛人, 毕业于华北理工大学冀唐学院, 在读研究生, 放射肿瘤学, 研究方向: 放射肿瘤学。