

右丙亚胺对柔红霉素所致早期心脏毒性的保护作用观察

黄毅 覃为理 梁文捷 许文炎 宁春玉 邓斌 陈津晶 黄伟英

(广西医科大学第八附属医院/贵港市人民医院, 贵港市 537100)

【摘要】 目的 观察右丙亚胺降低柔红霉素所致早期心脏毒性的效果。方法 选择符合临床诊断标准的 20 例急性髓细胞白血病患者, 随机分为 2 组, 对照组给予常规柔红霉素化疗, 试验组在对照组基础上加用右丙亚胺, 每个化疗周期结束后检测心电图、肌钙蛋白 I (cTnI)、心脏彩色多普勒 E/A 值。心电图异常包括 QT 间期延长、ST 段改变、心律失常等。结果 两组患者在化疗的第 1、第 2 周期结束后心电图异常差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 第 3 周期化疗结束后试验组心电图异常发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。经 3 个周期的治疗后, 试验组 cTnI 升高幅度低于对照组, 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。第 2、3 个周期化疗结束后两组患者 E/A 值均较治疗前下降, 试验组下降幅度低于对照组, 两组间比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。结论 右丙亚胺可减轻柔红霉素的早期心脏毒性, 提高化疗耐受性。

【关键词】 右丙亚胺; 柔红霉素; 心脏毒性

【中图分类号】 R 551.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-7768(2014)06-0714-02

柔红霉素是一种目前临床常用于急性白血病的诱导缓解及巩固治疗的蒽环类抗肿瘤药物, 但由于其心脏毒性副作用, 限制了该药物的临床使用。近年来, 右丙亚胺作为一种降低蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性的保护剂已逐渐应用于临床治疗中。本文通过在应用柔红霉素常规化疗中加用右丙亚胺治疗, 探讨右丙亚胺对柔红霉素的早期心脏毒性是否有保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 11 月至 2013 年 6 月在我院确诊为急性髓细胞白血病的患者 20 例, 随机分为 2 组, 对照组给予常规柔红霉素化疗, 试验组在对照组基础上加用右丙亚胺。其中试验组 10 例, 男 6 例, 女 4 例, 平均年龄 (42.54 ± 14.49) 岁; 对照组 10 例, 男 5 例, 女 5 例, 平均年龄 (45.41 ± 12.35) 岁。ECOG 评分均 ≤ 2 分, 且所有入选患者心电图、血常规以及肝肾功能正常, 超声心动图检测心射血分数 (EF) 均大于 55%, $E/A \geq 1.2$, 排除心脏疾患病史。两组患者的性别、体表面积、年龄、ECOG 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。患者入组前均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 两组患者均接受以下化疗方案: (1) 急性早幼粒细胞白血病: 全反式维甲酸 $25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服; 柔红霉素 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉注射, 第 1~3 天。(2) 其他型急性髓细胞白血病: (DA 方案) 柔红霉素 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉注射, 第 1~3 天; 阿糖胞苷 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉注射, 第 1~7 天。(3) 两组均按病种使用上述方案化疗累积 3 个周期。试验组在化疗周期中加用右丙亚胺 (右丙亚胺与柔红霉素比例为 15:1), 应用柔红霉素前 30 min 快速静脉滴注, 对照组

行单纯化疗方案。两组患者均进行 3 周期的化疗。

1.3 观察指标 每个化疗周期结束后检查心电图、肌钙蛋白 I (cTnI)、心脏彩色多普勒 E/A 值, 心电图异常包括 QT 间期延长、ST 段改变、心律失常。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 统计学软件包处理数据, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 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 两组患者治疗前后心电图的表现 两组患者治疗前均无心电图异常, 在化疗的第 1、第 2 周期结束后两组患者心电图异常发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 第 3 周期化疗结束后试验组患者心电图异常发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者心电图异常发生例数比较 (n)

组别	n	化疗前	1 周期	2 周期	3 周期
对照组	10	0	1	2	6
试验组	10	0	0	1	2
χ^2 值		1	1.053	0.000	1.875
P 值		1	0.305	1	0.171

2.2 两组患者肌钙蛋白 I (cTnI)、心脏彩色多普勒 E/A 值的比较 治疗前两组患者肌钙蛋白 I (cTnI)、心脏彩色多普勒 E/A 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经 2 个周期化疗后两组患者 cTnI 均较治疗前升高, 但两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 3 个周期后试验组患者 cTnI 升高幅度低于对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在第 1 个周期化疗后 E/A 值较治疗前无明显下降, 经第 2、3 个周期化疗后均较治疗前下降, 试验组下降幅度低于对照组, 两组间比

较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者化疗前后 cTnI、E/A 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cTnI (ng/mL)				E/A			
		化疗前	1 周期	2 周期	3 周期	化疗前	1 周期	2 周期	3 周期
对照组	10	0.22 ± 0.10	0.28 ± 0.07	0.45 ± 0.09*	0.90 ± 0.11*	1.52 ± 0.15	1.45 ± 0.14	1.26 ± 0.09*	1.12 ± 0.13*
试验组	10	0.23 ± 0.08	0.26 ± 0.12	0.43 ± 0.06*	0.61 ± 0.08*	1.50 ± 0.12	1.42 ± 0.08	1.38 ± 0.11*	1.35 ± 0.10*
t 值		0.247	0.455	0.585	6.742	0.329	0.588	2.67	4.435
P 值		0.808	0.654	0.566	0.000	0.746	0.564	0.016	0000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应比较 在化疗过程中,两组患者药物不良反应主要有骨髓抑制(白细胞、红细胞、血小板减少)、消化道症状(恶心、呕吐,上消化道溃疡、出血)、周围神经症状,但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者药物不良反应比较 (n)

组别	n	骨髓抑制	周围神经病变	消化道反应	脱发
对照组	10	10	5	10	10
实验组	10	10	4	9	10
χ^2 值		1	0	0	1
P 值		1	1	1	1

3 讨论

蒽环类药物是目前临床上常用于造血系统肿瘤和实体肿瘤化疗的高效抗肿瘤药物,包括阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、柔红霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌及去甲氧柔红霉素等,但因其突出的心脏毒性作用导致临床应用受限^[1]。如何有效监测并降低蒽环类药物所致的早期心脏毒性受到越来越多学者的关注。用于监测心脏毒性的方法包括心电图、心脏超声多普勒、心肌酶谱、血清肌钙蛋白、心内膜心肌活检、钠尿肽等^[2],最有价值的诊断指标是心内膜心肌活检,但该检查为有创性,因而临床应用受限。

研究结果证实,cTnI 的相对分子质量小于 cTnT,在心肌损伤时 cTnI 更早释放入血,其蛋白水解过程可能与心力衰竭的发生有关,可作为监测蒽环类药物心脏损伤的敏感指标^[3]。研究结果表明,左心室舒张功能发生改变比收缩功能异常发生更早,超声心动图检测的舒张功能指标较收缩功能更有早期监测意义^[4]。

右丙亚胺是1970年由 Creighton 合成的双内酰胺类化合物,易通过细胞膜,是一种有效的细胞内交联剂。蒽环类药物的心脏毒性与自由基形成有关,右丙亚胺在体内可清除 Fe^{3+} -DOX 复合物中的 Fe^{3+} 或直接螯合游离铁,减少超氧化自由基形成,抑制氧化应激反应,避免心肌细胞变性及非程序性死亡^[5]。试验证实,右丙亚胺能降低蒽环类药物的心脏毒性,且不影响化疗的缓解率

和总生存率^[6]。本文研究结果表明,急性髓细胞白血病患者接受柔红霉素化疗过程中,给予右丙亚胺快速静脉滴注,可降低心电图异常发生率及 cTnI 升高的幅度,心室舒张功能得到一定保护。同时加用右丙亚胺未增加骨髓抑制、消化道不适症状的概率。

综上所述,右丙亚胺对蒽环类药物的早期心脏毒性有良好的保护效果,但本文研究例数过少,有待进一步进行大样本量的研究,长期跟踪治疗效果,了解其远期的疗效才能评估其是否值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Ramírez-Ramírez MA, Sobrino-Cossío S, Mora-Levy LJ, et al. Loss of expression of DNA mismatch repair proteins in aberrant crypt foci identified in vivo by magnifying colonoscopy in subjects with hereditary nonpolyposic and sporadic colon rectal cancer [J]. J Gastrointest Cancer, 2012, 42(2):209-214.
- [2] Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2010, 21 suppl 5: v277-v282.
- [3] Adamcová M, Simůnek T, Kaiseroová H, et al. In vitro and in vivo examination of cardiac troponins as biochemical markers of drug-induced cardiotoxicity [J]. Toxicology, 2007, 237(1-3):218-228.
- [4] Tjeerdema GT, Meinardi MT, Graaf WTA, et al. Early detection of an thracycline-induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables [J]. Heart, 1999, 81(4):419-423.
- [5] Cvetkovič RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy [J]. Drugs, 2005, 65(7):1005-1024.
- [6] Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, et al. Late anthracycline cardio-toxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up [J]. Support Care Cancer, 2006, 14(2):128-136.

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-10-22)