

# 蒽环类药物对心肌毒性的早期监测

云俊杰综述 吴士尧审校

**【摘要】** 尽管蒽环类药物在治疗血液系恶性肿瘤以及实体肿瘤方面有了广泛的应用,而心肌毒性成了蒽环类药物使用的主要限制因素。因此对蒽环类药物心肌毒性的监测在恶性肿瘤患者治疗中至关重要。目前常规的检测技术对蒽环类抗肿瘤药物的早期心肌毒性敏感性欠佳,故本文对蒽环类抗肿瘤药物心肌毒性的早期监测指标作一综述。

**【关键词】** 蒽环类药物;心肌毒性;早期监测;化疗

随着蒽环类抗肿瘤药物的问世及应用,许多恶性肿瘤患者的生存率有了显著的提高。然而由于蒽环类药物治疗所引起的并发症逐渐成为肿瘤患者生存重要影响因素,其中尤以心血管系统并发症最为严重,限制了此类药物的应用。蒽环类药物的心肌毒性在治疗结束后短期或长期内即可显现,而且通常为不可逆的心肌损伤。因此,蒽环类药物对心肌毒性的早期监测至关重要。目前常规的检测技术都无法敏感地监测蒽环类药物所引起的早期心肌毒性以及提示预后,因此寻找敏感可靠的监测指标成为研究的热点。

## 1 蒽环类抗肿瘤药物的心肌毒性

### 1.1 蒽环类药物心肌毒性的机制

蒽环类药物的心肌毒性机制主要为活性氧簇(ROS)的产生,抑制了特殊心肌基因的表达如 bax 上调和(或) bcl-2 下调,从而改变了细胞的信号转导;抑制  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活性,使  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换增加而加速  $\text{Ca}^{2+}$  内流,同时刺激线粒体和肌浆网,将  $\text{Ca}^{2+}$  释放至胞质,加重  $\text{Ca}^{2+}$  超载,迅速激活多条  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的细胞损伤途径,引起心肌的损伤<sup>[1,2]</sup>。

### 1.2 蒽环类药物的心肌毒性类型

蒽环类药物的心肌毒性可分为 3 类:(1)急性心肌毒性主要发生于用药过程中或用药后 1 周内,与药物的剂量无关,多为暂时性、可逆性心脏电生理和心脏节律改变,心电图上表现为非特异性 ST-T 改变、QRS 低电压、QT 间期延长以及心

律失常;(2)慢性心肌毒性主要发生于用药后 1 年内,其发生率与药物的累积剂量、用药次数有关,主要表现左室功能的改变而引起的充血性心衰;(3)迟发性心肌毒性主要发生于治疗结束一年后,表现为迟发性心室功能不全、心衰、传导障碍与心律失常。蒽环类药物的心肌毒性不仅与用药剂量、累积剂量、给药途径、用药方案有关,还与接受治疗患者的本身状况相关,其中包括患者的年龄、是否有心脏疾病以及是否接受过纵隔放疗。

## 2 心肌毒性早期监测指标

### 2.1 血清学指标

2.1.1 心肌肌钙蛋白(cTn) 这是一种具有高度特异性和敏感性的监测心肌损伤的血清学指标<sup>[3]</sup>。在蒽环类药物对心肌毒性的监测中,cTn 比肌酸激酶同工酶(CK-MB)有更好的敏感性和特异性。Dolci 等<sup>[4]</sup>指出,患者在接受化疗后,血清 cTn 早在出现心肌病临床症状 3 个月前即可显示高效的诊断效能,其血清水平的增高不仅与疾病的严重程度有关,而且还预示着化疗后重大心脏事件的发生率与死亡率。Kilickap 等<sup>[5]</sup>的研究则表明,血清 cTn 水平的增高在患者接受蒽环类药物治疗的早期即可被查出,而且还与左室舒张功能紊乱有关。

2.1.2 B 型利钠肽和 N 末端 B 型利钠肽原(BNP and NT-proBNP) BNP 是由心房所产生的一种心源性激素,BNP 水平反映了左室充盈压的增高。Urbanova 等<sup>[6]</sup>指出 BNP 在早期监测由蒽环类药物引起的心肌毒性方面有重要作用。Broeyer 等<sup>[7]</sup>的研究指出患者在接受蒽环类药物治疗后,会出现室壁明显压力改变或儿茶酚胺以

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科

及血管紧张素等心脏毒性物质增多,从而导致 pro BNP 分解所产生的血清 NT-proBNP 水平迅速显著升高。Jackowska 等<sup>[8]</sup>指出,由于 NT-proBNP 具有血液半衰期长,样本收集要求低以及保存、检测条件简便等优点,并在心室容量改变的早期其血清水平即可上升。

**2.1.3 血管内皮素 (ET)** ET 是由 20 个氨基酸组成的活性多肽,不仅来源于血管内皮细胞,血管平滑肌细胞也可产生,是迄今为止发现的收缩血管作用最强的物质之一。缺氧、机械性应力、神经内分泌激素、细胞因子等可诱导 ET 表达,使血清 ET 水平增高;而血管内皮活性物质、前列腺素、肝素则可以使血清 ET 水平降低。Zsáry 等<sup>[9,10]</sup>的研究认为蒺苈类药物的心肌毒性直接导致心肌细胞和内皮细胞损伤,导致用药后 ET 水平显著下降( $P < 0.0001$ )。

## 2.2 超声心动图

**2.2.1 多普勒心肌成像 (DMI)** DMI 也称为组织多普勒成像 (TDI) 或者组织追踪 (TT)。Nagy 等<sup>[11]</sup>的研究指出,DMI 在监测由蒺苈类药物引起的单纯性心脏舒张功能紊乱时优于常规心超指标,可成为普遍应用的非侵袭性监测亚临床心肌毒性的监测方法之一。Jurcut 等<sup>[12]</sup>也报道与常规心超参数左室射血分数 (LVEF) 及心肌短轴收缩率 (FS) 相比,DMI 参数与蒺苈类抗肿瘤药物引起的心肌凋亡的血流动力学以及组织学证据有良好相关性,而且预示着蒺苈类药物引起的慢性心衰的发展与死亡率。

**2.2.2 Tei 指数** Tei 指数又称心肌做功指数 (MPI),是由学者 Tei 所提出,是综合评价心脏收缩和舒张功能改变的新检测技术。Santin 等<sup>[13]</sup>在对 70 例接受蒺苈类药物治疗的患者研究中指出,MPI 与 EF 呈负相关( $r = -0.499, P < 0.001$ ),是良好的左室状态的监测指标。Senju 等<sup>[14]</sup>的研究表明,Tei 指数的增长( $\Delta \text{Tei}$ )与蒺苈类药物剂量的增长有显著的相关性,而且  $\Delta \text{Tei}$  与治疗前的 LVEF、Tei 基础水平无相关性,与常规指标 LVEF 的诊断价值相比,更具有敏感性。

**2.2.3 心肌背向散射积分 (IBS)** 这是一种基于超声背向散射原理而产生的一种无创性地评价心肌细微结构及其功能变化的方法。Naqai 等<sup>[15]</sup>

的研究结果表明,当蒺苈类药物累积剂量达到  $300 \text{ mg/m}^2$  时,背向散射积分周期变化幅度即开始下降。

## 2.3 心电图 (ECG)

Broeyer 等<sup>[17]</sup>研究发现,在蒺苈类药物治疗后,将患者心电图 QT 间期通过 Bazett's 公式和 Framingham 公式换算后与治疗前相比,有显著改变( $P < 0.002$  和  $P < 0.001$ )。Gulen 等<sup>[16]</sup>研究表明,当蒺苈类药物的累积剂量达到  $250 \text{ mg/m}^2$  左右时,实验组的校正 QT 间期离散度 (QTcD) 与对照组相比有明显差异( $P < 0.01$ ),而此时试验组与对照组的 MPI 无显著性差异。

## 2.4 核素心室造影 (RVG)

RVG 与单光子发射计算机断层 (ECT) 常被用于监测左室的容量、射血分数,尤其用于女性和儿童等较小的心脏。Jurcut 等<sup>[12]</sup>指出与其他技术相比,由于 RVG 冠状位与腔隙的分辨率较低,且对技术人员的要求较高、价格昂贵,故未被广泛应用于临床。

## 2.5 心内膜心肌活检 (EMB)

EMB 被认为是监测蒺苈类药物心肌毒性的传统金标准。在镜下,心肌细胞改变分为 3 级:I 级为心肌细胞轻度分离,伴部分肌纤维丧失;II 级为心肌细胞成串状,伴明显肌纤维丧失和(或)肌浆融合空泡;III 级为心肌细胞坏死。由于该检查有一定创伤,操作要求高,故在临床上未广泛开展。

## 3 早期指标的比较

### 3.1 血清学指标比较

Horacek 等<sup>[17]</sup>在对 26 例接受蒺苈类药物治疗的患者研究结果显示,NT-proBNP 在第一次、最后一次化疗以及化疗后 6 个月的血清水平与治疗前相比有显著升高,而 cTn 在化疗过程中一直处于阴性,在化疗后 6 个月仅 3 例出现阳性。他们的研究表明即使在高剂量蒺苈类药物治疗下,cTn 无法监测出急性心肌细胞结构的损伤,因此 NT-proBNP 在早期的蒺苈类药物心肌毒性的监测中更为有用。

### 3.2 超声心动图技术的比较

Karakurt 等<sup>[18]</sup>的研究指出,在具有亚临床舒张功能紊乱的患者中,MPI 与监测二尖瓣环运动的 DMI 相比更为有用。Santin 等<sup>[13]</sup>的研究结果也证

实,在接受蒽环类药物治疗的患者中当 DMI 处于正常范围内时, MPI 已出现延长,可见 MPI 在早期监测蒽环类药物的心肌毒性时比 DMI 更为敏感。

### 3.3 血清学指标与超声心动图技术的比较

Daugaard 等<sup>[19]</sup>的研究指出,虽然血清 BNP 水平的改变与射血分数的改变有相关性,但其血清基础水平并不能预示射血分数的改变,因此在对接受蒽环类药物治疗的患者监测中,不能完全取代射血分数的诊断价值。由于血清 NT-pro BNP 浓度受到肾功能影响<sup>[20]</sup>,而 MPI 不依赖心室的几何形态、不受血压、心率、年龄等因素的影响,所受限制较少,因此血清学指标并不能取代超声心动图在早期监测蒽环类药物毒性的地位。

### 4 结语

随着恶性肿瘤发病率的升高,蒽环类药物的使用也越来越广泛,而其引起的心肌毒性也随之增加。寻找新的、敏感的、特异的无创性技术来监测心肌早期细微的异常有助于判断哪些患者应用蒽环类药物后更易发生迟发性心脏损害,对于临床早发现、早停药、早处理,有着重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Sereno M, Brunello A, Chiappori A, et al. Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs[J]. Clin Transl Oncol, 2008, 10(1): 35-46.
- [2] Wallace KB. Adriamycin-induced interference with cardiomyocyte mitochondrial calcium homeostasis[J]. Cardiovasc Toxicol, 2007, 7(2): 101-107.
- [3] Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, et al. Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216km ultra-endurance marathon run in Death Valley[J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96(6): 359-364.
- [4] Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 130(5): 688-695.
- [5] Kilickap S, Barista I, Akgül E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity[J]. Ann Oncol, 2005, 16(5): 798-804.
- [6] Urbanova D, Urban L, Danova K, et al. Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity? [J]. Oncol Res, 2008, 17(2): 51-58.
- [7] Broeyer FJ, Osanto S, Ritsema van Eck HJ, et al. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(9): 961-968.
- [8] Jackowska T, Wasilewski R. Usefulness of determining the blood levels of B-type natriuretic peptide in the evaluation of cardiotoxicity in children treated with anthracyclines [J]. Med Wieku Rozwoj, 2006, 10(3): 767-774.
- [9] Zsáry A, Szűcs S, Schneider T, et al. Role of endothelin-1 in the development of a special type of cardiomyopathy [J]. Clin Sci (Lond), 2002, 103(48): s272-s275.
- [10] Zsáry A, Szűcs S, Keltai K, et al. Endothelins: a possible mechanism of cytostatics-induced cardiomyopathy [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(2): 351-355.
- [11] Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, et al. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue doppler imaging study[J]. Pathol Oncol Res, 2008, 14(1): 69-77.
- [12] Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? [J]. Support Care Cancer, 2008, 16(5): 437-445.
- [13] Santin JC, Deheine D, Junior SP, et al. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29(11): 761-765.
- [14] Senju N, Ikeda S, Koga S, et al. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies [J]. Heart Vessels, 2007, 22(6): 393-397.
- [15] Naqai H, Omi W, Yuasa T, et al. Ultrasonic analysis of anthracycline-induced myocardial damage using cyclic variation of integrated backscatter [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2003, 16(8): 808-813.
- [16] Gulen H, Kazanci E, Mese T, et al. Cardiac functions by myocardial performance index and QT dispersion in survivors of childhood lymphoblastic leukaemia [J]. Minerva Pediatrica, 2007, 59(2): 107-113.
- [17] Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers [J]. Exp Oncol, 2007, 29(4): 309-313.
- [18] Karakurt C, Koçak G, Özgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy [J]. Echocardiography, 2008, 25(8): 880-887.
- [19] Daugaard G, Lassen U, Bie P, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(1): 87-93.
- [20] Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan heart failure (Val-HeFT) data [J]. Clin Chem, 2006, 52(8): 1528-1538.

(收稿: 2008-12-22)

(本文编辑: 金谷英)