

抗肿瘤治疗引发的心功能不全

徐一斌 李若谷综述 方唯一校审

【摘要】 常规肿瘤治疗包含了化疗、放疗和手术治疗等方式。在抗肿瘤治疗的同时,心血管毒副反应,如心肌缺血、心功能不全等日益受到重视。不同的治疗方法有着不同的机理和多种毒副反应,及时有效的监测早期心血管损害和评估心脏收缩、舒张功能,对患者的长期预后和生存显得至关重要。抗肿瘤治疗仍在不断进步中,层出不穷的治疗方式和未知的毒副反应将成为心脏病学家和肿瘤学家需要联合面对的难题。

【关键词】 抗肿瘤治疗;作用机制;心功能不全;监测方法;治疗策略

抗肿瘤治疗将外科手术、化疗及放疗等多种方式联合使用,显著提高了肿瘤患者的 5 年存活率。近年来,抗肿瘤治疗引起的心脏毒副反应成为讨论的焦点。以往的抗肿瘤药物,如蒽环类,近期和远期心脏毒性较为常见,而最新的靶向治疗药物如曲妥单抗、伊马替尼等,虽极大的降低了临床毒副反应的发生,但仍有引起不同心脏功能受损的报道。必须对所有接受抗肿瘤治疗的患者采取治疗前心功能评估和治疗后连续评估,以便及时发现心脏毒副反应的发生,采取积极有效的措施,避免药物长期的损害作用。

本文主要列举了部分化疗和放疗方案引起心功能不全的发生概率和可能机制,以及目前常用的临床心功能监测方法和治疗策略。

1 引起心功能不全的抗肿瘤治疗方案

1.1 蒽环类药物(ANT)

蒽环类药物能通过插入 DNA 碱基对,抑制肿瘤细胞的复制从而发挥抗肿瘤作用^[1]。大量临床数据显示,ANT 引起的心脏毒性主要包括以下四类:(1)急性期心脏毒性:在 ANT 治疗期间或随后发生,与弹丸式注射有关,发生概率在<1%左右;(2)亚慢性期心脏毒性:在早期大剂量使用 ANT 时常见,用药后 1~3 d 出现,一般极少发生;(3)早期慢性心脏毒性:常在用药数周或数月后发生,表现为扩张型心肌病,持续性左室收缩功能下降和充血性心力衰竭,发生概率为 1.6%~2.1%;(4)晚期慢性心脏毒性:表现和早期慢性类

似,以扩张型心肌病为主,心功能下降,在用药数年后出现,有 1.6%~5% 的发生率^[2-4]。

ANT 引起心功能不全机制是否与抗肿瘤机制有关,还不确定。目前有的机制假说主要包括^[3,5]:(1)自由基的产生。是目前认为引起毒副反应的最主要机制。与 ANT 中包含的醌基及心肌细胞内大量线粒体有关,过多的自由基产生易于诱导体内氧化应激的发生,导致心肌细胞损伤,尤其是对细胞骨架的破坏作用,引发心功能不全发生^[6,7]。(2)药物所致的心肌细胞凋亡。主要是毒性底物易于沉积于心肌细胞中,干扰正常代谢途径,影响心肌功能。(3)心肌细胞内蛋白和离子改变。如钙离子稳态受损,信使 RNA 表达下降,谷胱甘肽过氧化物酶活性下降等,以及最新的拓扑异构酶假说,均提示 ANT 所致的心脏毒副反应可能。其他机制还有 ANT 诱导生成一氧化氮合成酶表达增多,也可导致心肌损害^[8]。

1.2 抗代谢类药物

氟尿嘧啶在胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤和乳腺癌中常被应用^[9]。近年来一项汇总分析显示,心脏不良反应事件常在用药 72 h 或第一个疗程中出现。使用 5-氟尿嘧啶(5-FU)后,心绞痛发生率为 45%,心肌梗死发生率为 22%,而急性肺水肿也有 5% 的发生率^[10]。既往的统计分析对此类药物引起的心脏毒副反应发生比率存在较大的争议,因为发生概率范围从 1%~69% 不等,差异较大,但较肯定的是,持续滴注和大剂量使用(>800 mg/m²)5-FU 较弹丸式注射能增加心脏毒副反应发生率(7.6%对 2%)^[11]。

作者单位:200030 上海交通大学附属胸科医院心内科

5-FU 引起的心肌缺血现象最为常见,具体药物机制并不十分明确,冠脉血栓、动脉炎症及血管痉挛均有报道,但在心导管检查中,使用麦角新碱和 5-FU 并没有引起血管痉挛现象出现。因此,有学者提出其他的替代机制,包括直接的心脏毒性、影响凝血系统、引起自身免疫反应等等假说。5-FU 和其代谢产物如枸橼酸盐等累积可导致二氢嘧啶脱氢酶缺陷,增加 5-FU 相关心脏毒性可能。近年来应用模仿心肌毒性机理发现,凋亡的心肌细胞和内皮细胞可进一步引起炎症损伤,造成远期的持续心脏毒性^[12,13]。

1.3 抗体型酪氨酸激酶抑制剂

抗体型酪氨酸激酶抑制剂此类药物以曲妥单抗为代表,于 1998 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床。它能作用于细胞 G1 期,与人表皮生长因子受体-2(HER-2)结合以抑制肿瘤细胞的恶性转化。在心脏毒性中,主要引起慢性心力衰竭和无症状性左室射血分数(LVEF)下降,引起的心脏毒性多为非剂量依赖型,是可逆的^[14]。临床数据显示,单用此类单克隆抗体时,相关心脏毒副作用风险是 2%~7%,和蒽环类合用时相关风险高达 27%。一个研究显示,单用紫杉醇和曲妥单抗联合紫杉醇治疗对比,心脏毒性从 0%~1% 上升至 2%~11%^[15]。正因为如此高风险,临床一般推荐其为辅助用药^[16]。

曲妥单抗引起的心功能不全主要机制依赖于 HER-2 途径。在对小鼠胚胎-胎儿研究中发现,HER-2 激活对心室肌和瓣膜生长有一定帮助^[17]。曲妥单抗可以和 HER-2 结合,抑制 HER 信号的传导,加重氧化应激,使心肌细胞内钙离子上升,直至细胞功能紊乱甚至凋亡。另一方面 HER 途径的抑制,使交感活性增高,引起心肌重构^[18]。

1.4 烷化剂

环磷酰胺等烷化剂也能引起较高心功能不全风险,不同临床统计显示发生比例范围从 7%~28% 不等^[18-20]。多在用药 1~10 d 内出现无症状性心包积液或心肌心包炎,而共同的组织病理学基础为出血性心肌炎。异环磷酰胺的心脏毒性躲在第 6~23 d 出现,急性心力衰竭发生率为 17% 左右^[18]。

具体机制并未明确,目前存在几种假设。包

括代谢毒物外渗直接导致内皮损伤,引起心肌内出血、水肿、毛细血管微栓子形成或冠脉痉挛导致心肌缺血,其他如肾小球功能受损后导致机体内环境紊乱,酸、碱失衡,引起心脏代谢紊乱等^[11,18]。

1.5 抗微血管剂

抗微血管类药物包括紫杉醇和多希紫杉醇等。既往报道中,缺血性心脏病发生概率在紫杉醇使用组中达 5%^[21]。而近年的 CTEPADR 讨论统计了 3 400 例患者心脏缺血事件的发生率,严重心脏病事件只有 0.29%,多发生在用药期间或结束疗程后 14 d。多希紫杉醇类心脏毒性按其说明书,有将近 1.7% 的缺血事件。

紫杉醇类抗肿瘤药物引起的心脏毒性,如缺血事件的发生被认为是多种因素,药物间相互作用,潜在的心脏基础疾病等,其他还包括免疫介导后引起组胺释放引发的心脏损害。紫杉醇类诱发的过敏反应,导致组胺释放,与心脏组胺受体结合,增加心肌氧耗,引起冠脉收缩等一系列反应^[21]。

1.6 放射治疗

心脏毒性是胸部化疗,尤其是纵隔化疗常见的并发症,对心脏疾病和恶性肿瘤的预后有多重影响。胸部放疗引起的心脏毒性呈放射剂量依赖性,在接受放疗 5~10 年后,有 10%~30% 的相关心脏病事件发生。进一步调查显示,其中接受纵隔放疗的存活患者中,出现心功能不全的患者更普遍^[22]。一般在化疗后 6 个月,患者出现心功能不全现象。收缩性和舒张性心功能不全在放疗引起的心脏毒性中常有报道,但更常见的是舒张性心功能不全。常见的放疗相关的心脏毒性包括心包疾病,心内膜和心肌病等,其中心内膜病和心肌病主要包括全炎症、心肌病及心内膜纤维化等,发生概率较心包疾病小,但一旦发生,预后较差^[23]。

放疗引起的心功能不全主要和射线引起的内皮细胞损伤有关,导致心肌缺血和纤维组织增生,干扰正常血管生长分布,最后使心脏重构,心肌细胞损伤,影响心功能。除此外,直接的心肌细胞受损在病变发展中也起到一定作用。而和蒽环类化疗药物合用时,两者可协同加重心脏损伤,并引起长期的心脏毒副作用,发展为收缩功能不良或扩

张型心肌病。此类心肌病模式在组织学上的改变主要是心内膜显著增厚,胶原和纤维蛋白沉积,描述为弥漫性或多发性间质纤维化^[23]。在一个研究中发现,用 3 000 rad 的高剂量化疗 36 个月后,组织解剖可以发现心肌疤痕的形成。

2 监测方法

至今没有指南明确规定抗肿瘤患者心功能评估和随访方案,所以不同的人采用不同监测手段和监测标准,但 LVEF 是最常用的评价心功能的方法。经统计,临床判断心脏毒副反应发生的 LVEF 标准是:(1) LVEF 较基础值降低超过 10%,同时 LVEF 绝对值 > 50%;(2) LVEF 较基础值降低超过 20%,但 LVEF 正常范围内;(3) LVEF 低于 45%^[24]。常用监测心功能的方法主要有门控心血池显像技术(MUGA)、心脏彩色超声检查、生化指标(如 BNP、心肌酶等)、心电图及心脏磁共振等。其中 MUGA 是目前测定 LVEF 的金标准,可重复性高,但对早期心力衰竭变化预测不明显。而心脏超声检查可以提供大量有关心脏结构和功能等方面信息,但依赖操作者经验较多,差异较大。生化指标在监测心肌损伤和心功能不全时作用显著,它的上升和不良预后有一定关系,但无绝对关系。

3 治疗策略

心血管毒副反应是抗肿瘤治疗中常见的并发症,密切随访用药前和用药后的心功能、血压及心电图等,及时发现药物的早期心血管毒副反应对于癌症患者预后和长期存活率改善都有较大帮助。但至今没有专门针对临床化疗药物引起的心脏毒副反应治疗的指南出现。所以,在控制可控因素的前提下,依循各种并发症的治疗指南,考虑药物间相互作用和对癌症患者的特殊作用,选择合适的治疗方案,可以获得良好的预期效果。

明显累积剂量效应的药物引起毒副反应,第一步就是减少累积使用量。对于如蒽环类等药,避免弹丸式的注入,而改为持续输注,对防止因如果高浓度药物引起的心脏毒性有一定的保护作用。同时,换用更好的具有特异性分布效应的抗肿瘤药物,能有效降低相关不良反应的发生。使用心脏保护药物,如地塞米松等,在有效保护心功能的前提下,还不影响抗肿瘤效果^[2,11]。

心力衰竭和缺血并发症,依据相应 ACC/AHA 指南采用积极处理,能有效改善患者症状^[25,26]。其中,没有禁忌证的患者,都应使用血管紧张素受体抑制剂(ACE-I)和倍他受体阻滞剂这两类药物,它们可以抑制心脏重构,有效改善心功能。一些临床数据已经证实,在蒽环类引起的心功能不全患者中应用 ACE-I 能取得一定疗效。与安慰剂相比,ACEI 能降低接受大剂量化疗癌症患者的 LVEF 和心脏病事件的发生概率,但它对进展性心功能下降无明显帮助。对于急性冠脉综合征(ACS)患者的研究显示,阿司匹林和倍他受体阻滞剂均能提高癌症患者 7 d 存活率,而不增加出现事件^[27]。

4 存在问题

心血管毒性是抗肿瘤治疗存在的一个严重并发症。尽管现在使用的 ANT 药物大大降低了其心脏毒副反应,但随着其他治疗方案,如单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂及纵隔放疗等的应用,临床心脏毒性报道仍屡见不鲜。存在的主要问题包括:(1)部分新型化疗药物,如酪氨酸激酶抑制剂等使用经验不足,对其心脏毒性的随访数据,尤其在长期随访上证据不足;(2)很多试验集中于研究心脏毒副反应产生的可能机制,以期对预后评估和危险性筛选上有帮助,但由于治疗方案的多元化和药物治疗的相互作用等影响,具体的机制把握不明确;(3)尽管目前有很多心功能监测手段,但目前仍缺少诊断性高,可方便、准确的用于检测早期心功能不全或心肌损害的方法;(4)如何确定易感人群目前还缺少统计学的调查治疗;(5)尚无法有效防止心脏毒副反应发生的药物和方案。

5 展望

随着治疗技术的发展和研究领域的深入,肿瘤治疗已经取得飞速发展。但肿瘤治疗时带来的心血管毒副反应需要得到更广泛的关注。由于对很多治疗方案的心脏毒性认知不够,作用机制不清,阻碍了提高预后的可能性。所以,早期的心脏功能记录和长期的随访,对于肿瘤患者长期预后及心功能改善有非常重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Ruiz-Ruiz C, Robledo G, Cano E, et al. Characterization

- of p53-mediated up-regulation of CD95 gene expression upon genotoxic treatment in human breast tumor cells[J]. J Biol Chem, 2003, 278(36):31667-31675.
- [2] Simunek T, Sterba M, Popelova O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron[J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(1):154-171.
 - [3] Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. Br J Haematol, 2005, 131(5):561-578.
 - [4] Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention[J]. Arch Dis Child, 1994, 71(5):457-462.
 - [5] Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase II-beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane[J]. Cancer Res, 2007, 67(18):8839-8846.
 - [6] Goodman J, Hochstein P. Generation of free radicals and lipid peroxidation by redox cycling of adriamycin and daunomycin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1977, 77(2):797-803.
 - [7] Handa K, Sato S. Generation of free radicals of quinone group-containing anti-cancer chemicals in NADPHmicrosome system as evidenced by initiation of sulfite oxidation[J]. Gann, 1975, 66(1):43-47.
 - [8] Fogli S, Nieri P, Breschi MC. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage[J]. FASEB J, 2004, 18(6):664-675.
 - [9] Dalzell JR, Samuel LM. The spectrum of 5-fluorouracil cardiotoxicity[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(1):79-80.
 - [10] Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited[J]. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8(2):191-202.
 - [11] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(24):2231-2247.
 - [12] Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(1):75-82.
 - [13] Saif MW, Tomita M, Ledbetter L, et al. Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management[J]. J Support Oncol, 2008, 6(1):41-48.
 - [14] Wonders KY, Reigle BS. Trastuzumab and doxorubicin-related cardiotoxicity and the cardioprotective role of exercise[J]. Integr Cancer Ther, 2009, 8(1):17-21.
 - [15] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11):783-792.
 - [16] de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? [J]. Target Oncol, 2009, 4(2):77-88.
 - [17] Camenisch TD, Schroeder JA, Bradley J, et al. Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors[J]. Nat Med, 2002, 8(8):850-855.
 - [18] Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention[J]. Drug Saf, 2000, 22(4):263-302.
 - [19] Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens[J]. J Clin Oncol, 1991, 9(7):1215-1223.
 - [20] Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor[J]. Blood, 1986, 68(5):1114-1118.
 - [21] Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol[J]. J Clin Oncol, 1991, 9(9):1704-1712.
 - [22] Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1):43-49.
 - [23] Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity [J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(7):630-637.
 - [24] Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention[J]. Drug Saf, 2000, 22(4):263-302.
 - [25] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7):e1-e157.
 - [26] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2):210-247.
 - [27] Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes[J]. Cancer, 2007, 109(3):621-627.

(收稿:2009-11-02)

(本文编辑:朱 映)