

曲妥珠单抗心脏毒性机制与治疗进展

郁丘婷 殷玉莲 胡春蕊 邓兵 陈昕琳

【摘要】 曲妥珠单抗是人表皮生长因子受体 (HER)-2 阳性乳腺癌的一线治疗药物,在靶向作用于肿瘤细胞时可引起心肌细胞线粒体功能及代谢障碍,导致左室射血分数下降,引起心功能不全。神经调节蛋白 1 诱导的 HER-2/HER-4 异二聚体信号受损是心脏毒性发生的关键环节。

【关键词】 乳腺癌;曲妥珠单抗;人表皮生长因子受体 2;心脏毒性

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.012

2021 年世界卫生组织国际癌症研究机构 (IARC) 发布的最新全球癌症数据显示,乳腺癌新增人数为 226 万,已成为全球第一大癌症。研究表明约 20%~25% 的浸润性乳腺癌患者存在人表皮生长因子受体 (HER)-2 过度表达,这也提示患者预后不良^[1]。

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,可以靶向作用于表皮生长因子受体亚基 HER-2 胞外结构域,并通过多种机制触发其肿瘤抑制作用,包括激活抗体依赖性细胞毒性、抑制 HER-2 胞外结构域切割、破坏 HER-2 受体同二聚体和异二聚体^[2]。曲妥珠单抗能有效降低 HER-2 阳性乳腺癌患者的复发风险及死亡风险,延长生存期,已成为 HER-2 阳性乳腺癌的一线治疗药物。

曲妥珠单抗的主要不良反应为心脏毒性作用,表现为无症状性左室射血分数 (LVEF) 下降和充血性心力衰竭,患者可出现心悸、胸闷,甚至胸痛^[3]。曲妥珠单抗治疗期间或治疗结束后,无症状 LVEF 下降患者的比例为 4.1%~30.1%,有症状充血性心力衰竭的发生率为 0.6%~3.8%^[4-6]。在保证乳腺癌患者治疗的同时,减少曲妥珠单抗对心功能的不良影响显得尤为重要。

1 曲妥珠单抗心脏毒性发生机制

曲妥珠单抗诱发心脏毒性的具体机制尚不明确。曲妥珠单抗主要是阻断 HER-2 蛋白活性,诱导癌细胞凋亡。除乳腺肿瘤细胞外,HER-2 也分布在

心肌横小管。研究表明,曲妥珠单抗可通过影响心肌细胞线粒体功能及代谢功能,引起心肌细胞损伤甚至凋亡。曲妥珠单抗干扰由神经调节蛋白 1 诱导的 HER-2/HER-4 异二聚体信号通路,其对心肌细胞功能和心脏损伤修复至关重要。神经调节蛋白 1 通过多种机制保护心脏,包括维持肌原纤维结,促进心肌细胞存活、生长和增殖,平衡 β -肾上腺素能效应和维持钙稳态,改善血管生成和刺激干细胞分化为心肌细胞。因此,这种信号的中断有可能损害心肌性能并导致心力衰竭^[7]。曲妥珠单抗也可通过下调抗凋亡蛋白 (Bcl-xl),上调促凋亡蛋白 (Bcl-xs),导致线粒体膜完整性的丧失,引起电子转运障碍、自由基产生、ATP 生成减少等,使心肌细胞受损^[8]。另外,曲妥珠单抗还可通过影响 HER-2 下游信号包括如磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3k)-蛋白激酶 B (Akt)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)-丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,影响线粒体功能,使心肌细胞受损甚至死亡^[9]。

Mohan 等^[10]通过小鼠实验证实 HER-2 信号受损曲妥珠单抗诱导的心脏毒性有直接联系,其可抑制心肌细胞的自噬,导致心肌细胞中活性氧 (ROS) 的积累,引起心肌代谢障碍。体外小鼠实验表明曲妥珠单抗治疗显著影响心脏的功能和结构特性,改变了涉及心脏功能、对压力的适应性、血管舒张和收缩性的基因表达 (*Myl4*、*Myl7*、*Myl1*、*Rxrp1*、*Tnn*、*Nppa*、*Acta1*),参与钙和钠加工调节的基因表达 (*FGF12* 和 *Sln*),以及调节 DNA 修复、线粒体功能和凋亡的基因表达 (*Fbxl7* 和 *Atf3*)^[11]。

2 曲妥珠单抗心脏毒性的危险因素

卢晓婷等^[12]观察 65 例应用曲妥珠单抗治疗的

基金项目:上海中医药大学附属龙华医院第三批优秀青年人才临床能力提升计划 (RC-2020-01-15);上海市卫生健康委员会科研课题 (20204Y0167)

作者单位:200032, 上海中医药大学附属龙华医院心内科

通信作者:陈昕琳, E-mail: heal7374@163.com

HER-2 阳性乳腺癌患者,发现年龄、有基础病史、表阿霉素累积剂量与心电图异常及 LVEF 下降有关,年龄、高血压、糖尿病及高脂血症等病史、表阿霉素累积剂量是影响心电图异常改变及 LVEF 下降的独立相关因素。该结果与国外研究结论基本一致。Matarro 等^[13]的荟萃分析认为年龄是曲妥珠单抗诱发心脏毒性的预测因素,且合并吸烟史、血脂异常、超重、糖尿病、高血压和既往有心脏病史的患者心脏毒性的发生率较高。这提示对合并有危险因素乳腺癌患者,治疗时要全面监测评估曲妥珠单抗诱发的心脏毒性作用。

3 曲妥珠单抗心脏毒性的观察指标

大部分研究认为曲妥珠单抗诱导的心脏毒性是可逆的。大多数情况下,停用曲妥珠单抗或给予抗心力衰竭药物可有效恢复心脏功能^[14]。然而,也有不同学者提出不同观点,Riccio 等^[15]认为曲妥珠单抗诱发的心脏毒性在治疗结束后多年仍持续存在,曲妥珠单抗对心肌细胞的影响不可逆。

检测肌钙蛋白、脑钠肽前体(pro-BNP)和超声心动图是目前应用最广泛的化疗和(或)放疗后心功能监测方法^[16]。国内外指南都建议在曲妥珠单抗治疗期间以及治疗结束后一段时间内进行超声心动图检查。若发现有症状或无症状的 LVEF 显著下降,应暂停曲妥珠单抗治疗。也有学者认为超声有较大局限性,在大量心肌细胞受损后才会导致 LVEF 下降^[17]。左室整体纵向应变(GLS)可以在 LVEF 出现明显降低之前即检测到心肌损伤。美国超声心动图学会推荐采用 GLS 评估患者的心脏功能,并建议用于监测左室收缩功能的早期亚临床变化^[18]。

心脏磁共振成像也可用于接受曲妥珠单抗治疗患者的补充监测,它观察心内膜边缘处的准确性高,是测量左心室、右心室体积和功能的金标准^[19]。

在 1 项对接受曲妥珠单抗治疗患者的随访研究表明,肌钙蛋白升高预示了后期 LVEF 恢复不良^[20]。然而,肌钙蛋白的是否能够作为曲妥珠单抗致心脏毒性的预测标准尚存争议。1 项回顾性研究指出,肌钙蛋白的升高可能与应用曲妥珠单抗之前患者已接受蒽环类药物有关^[21]。因此,肌钙蛋白是否能够作为曲妥珠单抗致心脏毒性的特异性靶标,仍需要更多的循证医学证据支持。

Demissei 等^[22]提出 pro-BNP 在乳腺癌患者的心脏监测中具有较大的潜在效用,且可根据 pro-

BNP 水平特异性地识别心脏毒性风险增加的癌症患者。

目前还有很多新的生物标志物已用于监测心脏毒性,如高敏 C 反应蛋白、髓过氧化物酶、半乳糖凝集素 3、基质金属蛋白酶和人心脏型脂肪酸结合蛋白等,都具有各自的优势和局限性^[18],在临床工作中可结合这些指标,综合评估药物性心脏功能障碍。

4 治疗

曲妥珠单抗诱导的心脏毒性,尚无特效药,建议早期就诊,及时采用抗心力衰竭药物治疗^[22]。Kimmick 等^[23]认为曲妥珠单抗治疗期间使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体抑制剂(ARB)和 β 受体阻滞剂可能有预防心脏功能障碍的作用,但尚无足够的循证医学证据。有研究表明在曲妥珠单抗治疗时,服用辅酶 Q-10 且血清浓度达到 2 mg/L 可起到心脏保护的作用^[24]。体外实验表明,正在开发的新药 Ranolazine 可通过调节活性氧的产生,减轻曲妥珠单抗引起的心功能障碍^[25-26]。口服补充硒可能有预防曲妥珠单抗心脏毒性的作用^[27],但都无确切的询证医学证据,尚有待进一步研究。

在非药物治疗方面,心脏再同步化治疗^[28]、机械循环支持和原位心脏移植可能对于晚期心力衰竭患者有益。心脏运动康复治疗能够有效降低心衰患者病死率及再住院率,改善运动耐量及生活质量^[29]。传统中医疗法如穴位贴敷、针灸等外治法对慢性心力衰竭治疗有效^[30]。

总之,在使用曲妥珠单抗治疗乳腺癌的过程中,应注意权衡治疗肿瘤的收益与心脏毒性的风险。对合并高危因素的患者,要制定心脏功能监测与治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Leemasawat K, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, et al. Mechanisms and potential interventions associated with the cardiotoxicity of ErbB2-targeted drugs: insights from in vitro, in vivo, and clinical studies in breast cancer patients[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(8):1571-1589.
- [2] Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers[J]. Antib Ther, 2018, 1(1):13-17.
- [3] 张洋, 刘晓菲, 朱晴, 等. 加味生脉饮对 HER-2 阳性乳腺癌赫赛汀所致心脏毒性防治作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(24):2640-2643.
- [4] Dang C, Guo H, Najita J, et al. Cardiac outcomes of patients receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for node-negative, ERBB2-Positive breast cancer[J]. JAMA

- Oncol, 2016, 2(1):29-36.
- [5] Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(6):581-587.
- [6] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (Hera) trial[J]. Lancet, 2017, 389(175):1195-1205.
- [7] Dias A, Claudino W, Sinha R, et al. Human epidermal growth factor antagonists and cardiotoxicity—a short review of the problem and preventative measures[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 104:42-51.
- [8] Albini A, Cesana E, Donatelli F, et al. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: the puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors[J]. Future Cardiol, 2011, 7(5):693-704.
- [9] Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(21):3727-3748.
- [10] Mohan N, Shen Y, Endo Y, et al. Trastuzumab, but not pertuzumab, dysregulates HER2 signaling to mediate inhibition of autophagy and increase in reactive Oxygen species production in human cardiomyocytes[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(6):1321-1331.
- [11] Elzarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e79543.
- [12] 卢晓婷, 齐杰. 赫赛汀治疗乳腺癌的心脏毒性反应及其影响因素[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(10):1463-1466.
- [13] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer[J]. Intern Emerg Med, 2016, 11(1):123-140.
- [14] Nowsheen S, Viscuse PV, O'sullivan CC, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2017, 9(3):173-182.
- [15] Riccio G, Coppola C, Piscopo G, et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline type I from type II cardiomyopathies?[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(5):1124-1131.
- [16] Yi P, Li H, Fang Y, et al. Administration of trastuzumab with heart irradiation induced acute cardiotoxicity in mice[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(2):536-544.
- [17] Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(5):493-498.
- [18] Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity[J]. Heart, 2016, 102(6):425-430.
- [19] Zamorano J. An ESC position paper on cardio-oncology[J]. Eur Heart J, 2016, 37(36):2739-2740.
- [20] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25):3910-3916.
- [21] Witteles RM. Biomarkers as predictors of cardiac toxicity from targeted cancer therapies[J]. J Card Fail, 2016, 22(6):459-464.
- [22] Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(2):e014708.
- [23] Kimmick G, Dent S, Klem I. Risk of cardiomyopathy in breast cancer: How can we attenuate the risk of heart failure from anthracyclines and Anti-HER2 therapies?[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2019, 21(6):30.
- [24] Quagliarillo V, Vecchione R, De Capua A, et al. Nano-encapsulation of coenzyme Q10 in secondary and tertiary nano-emulsions for enhanced cardioprotection and hepatoprotection in human cardiomyocytes and hepatocytes during exposure to anthracyclines and trastuzumab[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:4859-4876.
- [25] Riccio G, Antonucci S, Coppola C, et al. Ranolazine attenuates trastuzumab-induced heart dysfunction by modulating ROS production[J]. Front Physiol, 2018, 9:38.
- [26] De Lorenzo C, Paciello R, Riccio G, et al. Cardiotoxic effects of the novel approved anti-ErbB2 agents and reverse cardioprotective effects of ranolazine[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:2241-2250.
- [27] Laird-Fick HS, Tokala H, Kandola S, et al. Early morphological changes in cardiac mitochondria after subcutaneous administration of trastuzumab in rabbits: possible prevention with oral Selenium supplementation[J]. Cardiovasc Pathol, 2020, 44:107159.
- [28] Inui T, Kohno H, Matsuura K, et al. A case of left ventricular assist device application for chemotherapy-related cardiomyopathy caused by trastuzumab and anthracycline[J]. J Artif Organs, 2020, 23(3):270-274.
- [29] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 法国心脏协会心力衰竭患者体力活动立场声明解读[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(6):646-649.
- [30] 李斯萌, 杨海燕, 金艳蓉, 等. 中医治疗慢性心衰的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(10):53-55.

(收稿:2021-06-20 修回:2021-12-19)

(本文编辑:丁媛媛)