

蒽环类药物心脏毒性及防治进展

陈吉于泓 刘晓利

【摘要】 蒽环类药物以其显著的抗肿瘤作用而在临床广泛应用,但其心脏毒性不容忽视。该类药物治疗心脏毒性为剂量限制性,机制尚不明确,目前尚无规范的治疗方法。该文对蒽环类药物心脏毒性的发生机理、诊疗及预防的新进展作一综述。

【关键词】 蒽环类药物;心脏毒性;阿霉素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.01.013

治疗恶性肿瘤的蒽环类药物不良反应包括临床或亚临床心血管损伤、血脂异常和肥胖等,其中最主要的是心脏毒性,这些不良反应将影响患者一生^[1-3]。因此,积极有效地防治工作十分重要。

1 蒽环类化疗药物心脏毒性的机制

蒽环类化疗药物已经使用 30 余年,然而其心脏毒性产生的机制尚无统一定论,目前学界普遍接受的学说有以下几种。

1.1 氧自由基损伤学说

在还原型辅酶 I(NADH)脱氢酶和多种还原酶的作用下,蒽环类药物的蒽醌基团被还原成半醌自由基,完成电子传递过程后生成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和羟自由基(OH^{\cdot}),导致线粒体及微粒体脂质过氧化,损伤心肌细胞。同时,蒽环类药物降低心肌细胞中抗氧化酶系如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的含量,使自由基、超氧化物不能被及时清除,加重心肌细胞的损伤^[4]。

1.2 铁离子代谢紊乱学说

铁调节蛋白与铁效应元件的结合发生改变,可能也是蒽环类药物心脏毒性的一个重要机制。蒽环类药物进入体内,一方面,引起氧化反应,激活铁调节蛋白,使转铁蛋白受体的表达增加,细胞内铁沉积增加;另一方面,与铁形成复合物,这种复合物不仅催化电子从巯基转移给氧,形成活性氧,而且与心脏磷脂的亲和力很高,结合后导致多种细胞器膜功能的损伤从而产生心脏毒性^[1]。

1.3 钙超载及代谢学说

蒽环类药物进入体内,一方面,可激活肌浆网上的 Ca^{2+} 通道,使胞浆内 Ca^{2+} 增加,此过程称为心

肌细胞钙超载。钙超载通过影响心肌的电活动从而诱发心律失常;另一方面,可抑制肌浆网膜上的钙泵,使肌浆网摄取 Ca^{2+} 能力下降,三磷酸腺苷(ATP)合成障碍导致心脏毒性^[5]。

1.4 细胞凋亡学说

蒽环类药物可直接激活转录因子,上调肿瘤细胞 Fas 基因的表达、下调 Bcl-2 基因表达,增强 p53 蛋白表达启动细胞凋亡程序,使得心肌细胞内铁和过氧化氢(H_2O_2)进一步沉积,最终导致心力衰竭^[4]。

1.5 拓扑异构酶的相关研究

蒽环类药物可与拓扑异构酶(topoisomerase, TOP)的 2 种亚型相结合,其中与 TOP2 β 结合更为常见^[6]。生理条件下,心肌细胞表达 TOP2 β 、而无 TOP2 α ,蒽环类药物可插入 DNA 中,与 TOP2 β 形成复合物,后者抑制拓扑异构酶活动,使 DNA 双链裂解,细胞功能障碍,心肌细胞死亡。

2 蒽环类药物导致心脏毒性的危险因素

(1)累积药物剂量:这是引起心脏损害的独立危险因素,心脏毒性表现为剂量依赖性^[4]。(2)年龄及性别:研究发现女性及儿童较男性及成人更容易产生心脏毒性^[7]。(3)联合化疗及放射治疗:Landy 等^[8]对 130 例接受蒽环类药物治疗的肿瘤幸存者进行心脏超声检测,结果显示接受颅骨照射的患者较未接受者左心室容量下降 12%($P<0.01$),左心室内径降低 3.6%($P=0.03$)。(4)遗传因素:基因改变导致细胞膜通透性、抗氧自由基的能力、代谢等发生改变,易患心脏病^[9]。(5)生活习惯及其他:存在心血管疾病及危险因素,治疗过程中肌钙蛋白及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平升高,吸烟、嗜酒等不良生活方式均可能加重心脏毒性^[2]。

3 蒽环类化疗药物心脏毒性的诊断

目前尚无诊断的金标准,在排除其他引起心脏毒性的原因后,主要依靠病史、症状、体征及辅助

检查。

3.1 临床表现

3.1.1 急性及亚急性心脏毒性 常发生在用药期间或用药后短时间内,一般不超过 1 周,发病率低,与药物剂量和给药方案无关。多表现为心律失常(包括室上性和室性)、心肌梗死、心室功能障碍、心力衰竭及心包炎-心肌炎综合征^[4, 9]。

3.1.2 慢性心脏毒性 此型临床上最常见,起病隐匿,多数症状在化疗结束后 1 年内出现,临床症状与药物的累积量相关。以充血性心力衰竭和(或)心肌病为主要表现,成人多为扩张型心肌病,儿童多为扩张型或限制性心肌病,多不可逆,可进展为心力衰竭,病死率较高^[4, 9]。

3.1.3 迟发性心脏毒性 多发生在结束化疗 1 年以上,以充血性心力衰竭、心律失常及隐匿性心室功能障碍常见,多于感染、手术、妊娠等应激状态下发生^[4]。

3.2 辅助检查 目前无特异性检查方法,普遍使用的检测方法包括:(1)心肌标志物:Lipshultz 等^[10]对白血病患者研究显示,监测 NT-proBNP、肌钙蛋白 T、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)等指标可早期发现心脏毒性。(2)超声心动图:可早期发现心脏功能异常,但其对远期生存率影响尚需进一步研究^[11]。(3)心血管磁共振:对于左心室射血分数正常的早期心脏毒性患者,心肌磁共振可观察到心肌纤维化程度^[12]。此外,结合心内膜心肌活检、多普勒心肌成像、心肌做功指数等方法也可提高诊断率,但常常受到经济及其他条件的限制^[13]。

4 蒽环类化疗药物心脏毒性的防治

临床上尚无有效的治疗药物,因此,有效预防成为关键。

4.1 控制危险因素

(1)限制药物剂量:在达到控制肿瘤的前提下,尽量减少药物的剂量,其中阿霉素的累积剂量 $> 550 \text{ mg/m}^2$ 、表柔比星的累积剂量 $> 900 \text{ mg/m}^2$ 产生心脏毒性的可能性明显增加,低剂量也不能完全避免心脏毒性^[14]。

(2)改变给药途径:缓慢静脉滴注可通过降低药物峰浓度而减轻心脏毒性,但此观点尚存在争议^[1]。

(3)选择心脏毒性较低的药物,表柔比星及米托蒽醌较阿霉素的心脏毒性低^[9]。

4.2 右丙亚胺

右丙亚胺是目前唯一获得美国食品药品监督管理局

批准上市的蒽环类药物心脏毒性的保护剂,该药物是螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)的亲脂性衍生物,进入体内后水解产生一种开环螯合剂 ADR-925,可去除蒽环-铁螯合物中的 Fe^{3+} ,减少半醌自由基及超氧离子的产生,减轻脂质过氧化^[1-2]。Lipshultz 等^[15]的研究纳入 205 例高危急性淋巴细胞白血病患者,随机分为 2 组,结束化疗后 5 年,剔除不合格患者,阿霉素联合右丙亚胺组($n = 68$)与单用阿霉素组($n = 66$)比较,左室短轴缩短率(-0.41 对 -0.82 , $P < 0.05$)、左室收缩末期容积(0.15 对 0.57 , $P < 0.05$)均改善,两组生存率无明显差别(76% 对 77% , $P = 0.99$),但其不良反应有待进一步研究。

Van Dalen 等^[16]的一项 Meta 分析纳入包括 10 项研究的 1 619 例患者,分为右丙亚胺组和对照组,结果显示右丙亚胺可明显减轻心力衰竭($\text{OR} = 0.29$, $95\% \text{ CI}: 0.20 \sim 0.41$),抗肿瘤应答率及死亡率两组之间无显著性差异。此外,既往观点认为当蒽环类药物剂量超过 300 mg/m^2 时,使用右丙亚胺疗效最佳,但 Jirkovsky 等^[17]的研究表明,与延迟使用右丙亚胺相比,早期使用可更好地预防左心室功能障碍。

4.3 脂质体蒽环类药物

聚乙二醇脂质体是一种与肿瘤细胞表面高度表达的蛋白相结合的脂质体。一方面,通过包裹蒽环类化疗药物,使其与肿瘤细胞表面蛋白特异性结合,从而达到增强抗肿瘤作用。另一方面,心肌细胞低表达这种与脂质体相结合的蛋白,能减轻蒽环类药物与心肌细胞接触的概率,降低了心脏毒性作用。Lin 等^[18]通过小鼠 HT-29 肠道肿瘤模型,比较游离蒽环类药物与脂质体蒽环类药物的抗肿瘤作用及心脏毒性。结果显示,脂质体蒽环类药物可增强抗肿瘤效果,减轻心脏毒性,对于原发性及转移性肿瘤均有效。

4.4 血管紧张素转化酶抑制剂及 β 受体阻滞剂

Bosch 等^[19]的研究纳入 90 例接受蒽环类药物化疗的恶性肿瘤患者,其中实验组 45 例接受卡托普利联合卡维地洛治疗,对照组仅使用化疗药物。6 个月后,心脏磁共振检测结果两组无明显差异,心脏超声检测发现实验组左心室射血分数无明显变化,而对照组左室射血分数较前降低(-3.1% , $P = 0.035$),实验组与对照组比较,发生充血性心衰或死亡的风险降低(6.7% 对 22% , $P = 0.036$)。

4.5 其他治疗方法

线粒体保护剂、抗氧化剂、钙离子拮抗剂及生

活方式的改变等可能有助于减轻心脏毒性,但需要更多的临床证据^[1-2]。

5 研究前景

Zhang 等^[6]的研究显示,蒽环类药物与拓扑异构酶的结合可能降低其抗肿瘤作用,右丙亚胺的疗效及安全性仍存在争议。脂质体蒽环类药物成为研究热点,已在卵巢癌和卡波西肉瘤患者中开展Ⅲ期临床试验^[20],但其对患者远期生存率的影响需要进一步研究。Bosch 等^[19]研究表明,卡托普利及卡维地洛可减轻心力衰竭,对蒽环类药物产生的高血压、心肌病、心包炎等可能起到治疗作用,但其具体机制及单药治疗是否有效尚不明确,需要进行大规模临床试验进一步证明。

参 考 文 献

- [1] Stérba M, Popelová O, Vavrová A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(8): 899-929.
- [2] Harake D, Franco VI, Henkel JM, et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management[J]. *Future Cardiol*, 2012, 8(4): 647-670.
- [3] Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (4): 1033-1040.
- [4] Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy[J]. *Med Res Rev*, 2014, 34(1): 106-135.
- [5] Kim SY, Kim SJ, Kim BJ, et al. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca²⁺ increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(5): 535-545.
- [6] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1639-1642.
- [7] Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer[J]. *Heart*, 2008, 94(4): 525-533.
- [8] Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study [J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(4): 826-834.
- [9] Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(3): 342-353.
- [10] Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1042-1049.
- [11] Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, et al. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children[J]. *Hematology*, 2012, 17(3): 151-156.
- [12] Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K, et al. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15: 48.
- [13] Monsuez JJ. Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012, 105(11): 593-604.
- [14] 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.
- [15] Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 950-961.
- [16] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): CD003917.
- [17] Jirkovsky E, Lencova-Popelova O, Hroch M, et al. Early and delayed cardioprotective intervention with dexrazoxane each show different potential for prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity in rabbits[J]. *Toxicology*, 2013, 311(3): 191-204.
- [18] Lin J, Yu Y, Shigdar S, et al. Enhanced antitumor efficacy and reduced systemic toxicity of sulfatide-containing nanoliposomal doxorubicin in a xenograft model of colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49277.
- [19] Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23): 2355-2362.
- [20] Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 185-198.

(收稿:2013-07-11 修回:2013-09-04)

(本文编辑:丁媛媛)