

抗肿瘤药物对心血管损伤的研究进展

马越峰 赵宵翰 张莹 王潞

【摘要】 传统和新型化疗药物均可引起心血管损伤。不同化疗药物引起心血管损伤的机制、表现形式、预后均不相同。新型检测手段可早期发现心血管损伤。早预防、早发现、早治疗可减轻或恢复心血管损伤。

【关键词】 肿瘤;化疗;心血管损伤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.007

恶性肿瘤的发病率逐年增加,患者经过综合治疗,5 年生存率已达到 67%,但有超过 50% 的患者在 5~10 年后存在亚临床心脏和血管损伤^[1]。目前认为恶性肿瘤和化疗是心血管损伤的独立危险因素,抗肿瘤药物的心血管毒性作用部分抵消了抗肿瘤治疗的临床获益。

恶性肿瘤患者化疗相关性心血管损伤多表现为无症状性左室射血分数(LVEF)的降低,也可表现为充血性心力衰竭、高血压、心律失常、心肌缺血、心肌病、高脂血症、心包炎和瓣膜病等,本文介绍抗肿瘤药物对心血管损伤的研究进展。

1 抗肿瘤药物对心血管损伤的机制及表现形式

1.1 心功能不全

蒽环类药物(阿霉素、表阿霉素、柔红霉素等)是使用最广泛的化疗药物。蒽环类药物可导致线粒体生物合成失调、活性氧生成增加和 p53 活化,诱导心肌细胞死亡,引起心力衰竭^[2]。Ichikawa 等^[3]将兔子随机分为 3 组,A 组给予柔红霉素(3 mg/kg)治疗 3 周(评估早期毒性),B 组给予相同剂量柔红霉素治疗 9 周(评估严重毒性),C 组为对照组。结果显示,与 C 组相比,B 组左室功能明显降低,隐窝蛋白-3(Cav-3)、活化 $\beta 1$ 整合素和膜修复蛋白 MG53 表达明显增加,A 组无明显变化;心肌细胞电镜观察发现 B 组心肌细胞隐窝明显增加,线粒体数目和直径明显降低,而 A 组无明显变化。该研究证实,蒽环类药物对心脏的毒性呈剂量依赖性。

一项对 2 625 例使用蒽环类药物的恶性肿瘤患

者的长期随访研究发现,心脏损伤(定义为 LVEF 降低 $> 10\%$, LVEF $< 50\%$)整体发生率为 9% (226 例),最后一次化疗到出现心脏损害的中位时间为 3.5 个月,其中 98% (221 例)的患者心脏损伤发生在治疗的第 1 年^[4]。该研究同时显示,在出现心功能降低时即给予治疗,11% (25 例)的患者心功能可完全恢复,71% (160 例)的患者部分恢复,提示在化疗时既需注意蒽环类药物的累积剂量,也需早期筛查和积极预防其引起的心脏损伤。

与蒽环类药物相比,人类表皮生长因子受体 2 (HER2)单克隆抗体曲妥珠单抗的心脏毒性为非剂量相关性,心脏常无形态学改变,早期预防和治疗常可逆转心脏功能改变^[5]。曲妥珠单抗通过阻断心肌细胞的 HER2 引起活性氧过度生成,导致心肌细胞坏死或者凋亡,进而发生心力衰竭。一项对 120 例乳腺癌患者的研究发现,曲妥珠单抗引起的心脏损伤(LVEF 较基线降低 $\geq 10\%$, LVEF $\leq 50\%$, 出现症状性心功能不全或无症状性心功能不全)的发生率为 21.3% (34 例),明显高于既往随机对照研究的结果,心脏损伤的中位发生时间为曲妥珠单抗治疗的第 28.5 周,约为第 10 次使用曲妥珠单抗的时间,提示治疗时的心脏常规监测必不可少^[6]。

新型小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)可抑制心肌细胞对应力代偿反应的受体的活性,导致左室功能降低或者心力衰竭。舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、帕唑帕尼等常用 TKIs 均可导致充血性心力衰竭,但所报道的发生率差异较大。大样本荟萃分析显示,舒尼替尼致心力衰竭的发生率约为 4.1%^[2]。不同年龄转基因小鼠在进行伊马替尼治疗(200 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 共 5 周)后,年龄越大的小鼠心脏损伤越大,考虑与心肌细胞氧化应激增加有

作者单位:241001 芜湖,皖南医学院第一附属医院弋矶山医院肿瘤内科

通信作者:王潞,Email:lucyyjs@163.com

关。转录因子 GATA4 是心肌细胞存活的重要正向调节因子,小鼠接受伊马替尼治疗后,心肌细胞 GATA4 水平明显降低,促使心肌细胞凋亡^[7]。该研究提示,老年患者使用伊马替尼时心脏损伤可能会更大,需监测心功能。

1.2 心律失常

TKIs 是重要的分子靶向药物,绝大部分可引起 QT 间期延长,存在室性心律失常的风险。虽然 TKIs 并不都会引起尖端扭转性室性心动过速,但目前至少有 9 种 TKIs 被常规警告或被要求添加黑框警告,提示 TKIs 存在室性心动过速风险,其中尼洛替尼、凡德他尼、舒尼替尼 QT 间期延长发生率最高。美国 FDA 数据显示,舒尼替尼 QT 间期延长 > 500 ms 的发生率 ≤ 2.3%,尖端扭转性室性心动过速的发生率 < 0.1%^[8];凡德他尼临床 1~3 期研究表明,有 > 10% 的患者出现 QTc 间期延长。对 9 项关于凡德他尼临床研究的荟萃分析发现,患者 QTc 间期延长发生率为 16%~18%,严重 QTc 间期延长发生率为 3.7%~12%^[9]。黑框警告提示使用凡德他尼加前需对患者进行标准评估。尼洛替尼可使健康志愿者的 QTc 间期最大延长 18 ms;临床使用尼洛替尼治疗时,QTc > 500 ms 的发生率 < 1%。然而,仍有 0.3% 的患者因严重 QT 间期延长而发生猝死^[8],尼洛替尼也因此被要求添加黑框警告。

TKIs 还可引起室上性心动过速,最常见的为心房颤动(房颤)。舒尼替尼、索拉非尼均可诱发房颤,具体发生率不详。接受尼洛替尼治疗的患者房颤发生率 < 1%,接受新型 TKI 依鲁替尼(Ibrutinib)治疗的患者房颤发生率为 3.5%~10.8%^[9-10]。TKIs 在阻断肿瘤细胞异常信号通路的同时,可能会影响正常心肌细胞的离子通道功能,导致心肌细胞复极异常,引发室性心律失常。

另外,顺铂、5-氟尿嘧啶、阿霉素、紫杉醇、环磷酰胺、吉西他滨、米托蒽醌、大剂量激素、奥坦西隆等药物均可引发房颤^[11]。顺铂还可致室上性心动过速、心动过缓、左束支传导阻滞等。

1.3 高血压

高血压是 TKIs 和单克隆抗体治疗常见的不良反应。血管内皮生长因子(VEGF)通过扩张小动脉和小静脉维持血压。抗 VEGF 治疗会降低微血管密度,导致血管收缩,一氧化氮(NO)产生减少降低,引起高血压。不同临床试验发现,接受贝伐单抗治疗的患者高血压发生率为 4%~35%^[12]。索拉

非尼、乐伐替尼(lenvatinib)治疗甲状腺癌时高血压发生率较高,接受乐伐替尼治疗的患者高血压发生率为 67.8%~76%,3 级高血压发生率约为 10%^[13-14];接受索拉非尼治疗的患者通常在治疗开始后的 6 周内出现高血压,建议每周常规监测血压。接受其他 TKIs 如帕唑帕尼、普纳替尼、舒尼替尼、卡博替尼治疗的患者也有较高的高血压发生率^[12]。因此,在 TKIs 治疗时,应严格监测并控制患者血压,以降低心力衰竭的发生率。

1.4 急性冠脉综合征(ACS)

顺铂通过氧化应激对心肌细胞造成直接损伤,诱发冠状动脉痉挛,引起血脂升高和 ACS^[15]。5-氟尿嘧啶、卡培他滨既可诱发冠状动脉痉挛,也可诱发冠状动脉血栓形成,引起不稳定型心绞痛或者急性心肌梗死,心电图表现为 ST 段抬高或非 ST 段抬高型心肌梗死^[16-17]。依托泊苷、卡培他滨、长春新碱、多西紫杉醇均可通过直接或间接作用,引发心绞痛和 ACS。目前认为,化疗药物可产生内皮细胞和线粒体毒性,造成心脏血管内皮细胞的细胞周期阻滞和细胞因子释放,引起冠状动脉痉挛、斑块破裂、血小板活化^[18-19],导致 ACS。

对 456 例癌症化疗并发 ACS 的患者进行回顾性分析,85% 为非 ST 段抬高型心肌梗死,15% 为 ST 段抬高型心肌梗死,临床最常见的症状为呼吸困难,而不是胸痛^[20]。因此,在使用 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、长春新碱等化疗药物时必须密切观察患者症状,早期诊断和及时治疗是改善 ACS 预后的关键。

1.5 心肌病

蒽环类药物和曲珠单抗是最常见的引起心肌病的药物,临床分别表现为 I 型心功能不全和 II 型心功能不全。蒽环类药物和曲珠单抗可引起隐匿性心肌病,即无症状性 LVEF 降低,也可引起症状性心力衰竭。抗代谢药物如氟尿嘧啶、卡培他滨、培美曲塞均可引起心肌病,冠状动脉造影和心肌活检可明确诊断^[21]。培美曲塞引起的心肌病,临床表现为 II 型心功能不全,治疗后可以逆转。

TKIs、单克隆抗体和 5-氟尿嘧啶均可引起心尖球囊综合征,也称应激性心肌病(takotsubo cardiomyopathy, TC),治疗后可以完全逆转。化疗药物引起的心肌直接损伤和微血管功能障碍,癌症导致的精神心理压力可能是发病机制^[22]。

一项对 275 例癌症化疗患者的回顾性分析发

现,在临床表现为 ACS 的患者中,有 10% 最终诊断为应激性心肌病^[23]。TC 和 ACS 的临床表现相似,故在临床中需高度重视并进行鉴别诊断。

2 抗肿瘤药物对心血管损伤的评估

化疗相关心脏损伤通常定义为对于存在心力衰竭症状的患者,LVEF 降低 $>5\%$ 或 $LVEF < 55\%$;对于无症状性心力衰竭患者,LVEF 降低 $>10\%$ 或 $LVEF < 55\%$ ^[24]。超声心动图可以测量心室内径、LVEF,观察心室收缩功能,是最常用的无创检测手段。常规心电图监测可以发现心律失常、QT 间期延长,也是常用的无创手段。

然而,超声心动图在早期检测心脏损伤方面并不敏感。心肌形态学成像即心肌应力成像技术(strain imaging echocardiography, SIE)正逐渐成为检测心脏早期损伤的可靠技术。斑点追踪技术可早期发现静息状态下心室舒张功能异常。Thavendiranathan 等^[25]对 1 504 例癌症化疗患者的研究发现,通过对整个心室径向应力收缩峰值(peak systolic global longitudinal strain, PGLS)进行检测,可以早期发现心脏损伤。在化疗期间,有 10%~15% 的患者经 SIE 测量的 PGLS 会降低,可预测化疗相关心脏损伤。

有研究发现,SIE 结合高敏肌钙蛋白(cTNI)、脑钠肽前体(NT-proBNP)可以更灵敏地地预测心脏损伤^[26]。MRI 在心肌成像上有独特优势,未来可能成为检测心脏损伤的有效手段。

3 抗肿瘤药物相关性心血管损伤的预防

一旦在抗肿瘤药物治疗中发现患者 $LVEF < 50\%$,LVEF 降低 $>10\%$,PGLS 降低 $>15\%$,或肌钙蛋白异常,就要启动治疗^[2],给予改善心肌代谢药物,如维生素 C(VitC)、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体抑制剂(ACEI/ARB)、 β -受体阻滞剂、他汀类药物及螺内酯等,以改善心室功能^[27-28]。右丙亚胺是美国 FDA 唯一批准用于预防蒽环类心脏毒性的药物。另外,在应用化疗药物时,要注意药物累积剂量、给药方式、化疗方案的药物组合以及患者的基础疾病,优化治疗方案,将有助于预防化疗药物对心脏的损伤。

4 小结

抗肿瘤药物在给肿瘤患者带来明确疗效的同时,也不可避免地产生不良反应,其引起的心血管损伤必须引起临床的高度重视。对抗肿瘤药物产生不良反应的机制、临床表现和检查手段进行研

究,将有助于抗肿瘤药物更好地应用。

参 考 文 献

- [1] Abe J, Martin JF, Yeh, et al. The future of oncocardiology: we are not just 'side effect hunters'[J]. Circ Res, 2016, 119(8):896-899.
- [2] Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2536-2551.
- [3] Ichikawa Y, Zemljic-Harpf AE, Zhang Z, et al. Modulation of caveolins, integrins and plasma membrane repair proteins in anthracycline-induced heart failure in rabbits[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0177660.
- [4] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy[J]. Circulation, 2015, 131(22):1981-1988.
- [5] O'hare M, Sharma A, Murphy K, et al. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(5):511-518.
- [6] Tang GH, Acuna SA, Sevic L, et al. Incidence and identification of risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: an audit of a single 'real-world' setting[J]. Med Oncol, 2017, 34(9):154.
- [7] Maharsy W, Aries A, Mansour O, et al. Ageing is a risk factor in imatinib mesylate cardiotoxicity[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(4):367-376.
- [8] Fradley MG, Pinilla-Ibarz J. Arrhythmic complications of tyrosine kinase inhibitors[J]. Future Cardiol, 2015, 11(4):395-399.
- [9] Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e30353.
- [10] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(6):507-516.
- [11] Byrd JC, Brown JR, O'brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3):213-223.
- [12] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2552-2565.
- [13] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(10):945-953.
- [14] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7):621-630.
- [15] Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical

- outcomes and biomarker assessment[J]. *Cancer*, 2015, 121(16):2749-2756.
- [16] Hanchate LP, Sharma SR, Madyalkar S. Cisplatin induced acute myocardial infarction and dyslipidemia[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(6):OD05-OD07.
- [17] a Dzaye OD, Cleator S, Nihoyannopoulos P. Acute coronary artery thrombosis and vasospasm following capecitabine in conjunction with oxaliplatin treatment for cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 22;2014
- [18] Dechant C, Baur M, Böck R, et al. Acute reversible heart failure caused by coronary vasoconstriction due to continuous 5-fluorouracil combination chemotherapy [J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(2):296-301.
- [19] Roy A, Khanna N, Senguttuvan NB. Rituximab-vincristine chemotherapy-induced acute anterior wall myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. *Tex Heart Inst J*, 2014, 41(1):80-82.
- [20] Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(7):443-450.
- [21] Oyakawa T, Iida K, Kusuhara M, et al. Chemotherapy-induced cardiomyopathy caused by Pemetrexed[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1):147-150.
- [22] Coen M, Rigamonti F, Roth A, et al. Chemotherapy-induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):394.
- [23] Munoz E, Iliescu G, Vejpongsa P, et al. Takotsubo stress cardiomyopathy: 'good News' in cancer patients?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10):1143-1144.
- [24] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10):1063-1093.
- [25] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2751-2768.
- [26] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5):596-603.
- [27] Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(3):324-331.
- [28] 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.

(收稿:2017-12-08 修回:2018-02-03)

(本文编辑:胡晓静)