

右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的临床观察

余 炜^{1*}, 郭增清^{2#}, 谢瑞祥¹, 范 芳¹(1.福建省肿瘤医院药剂科, 福州 350014; 2.福建省肿瘤医院肿瘤内科, 福州 350014)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4562-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.35

摘要 目的:观察右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的疗效及安全性。方法:选取女性乳腺癌患者120例,按随机数表法分为A、B、C、D组,各30例。A组患者给予环磷酰胺75 mg/m²+氟尿嘧啶500 mg/m²+阿霉素60 mg/m²(CAF)方案化疗,ivgtt;B组患者在CAF方案基础上给予参麦注射液50 ml,qd,ivgtt;C组患者在CAF方案基础上给予右丙亚胺60 mg/m²,化疗前30 min快速ivgtt;D组患者在CAF方案基础上给予等剂量右丙亚胺联合参麦注射液治疗。3周为1个周期,共化疗4个周期。观察化疗前后患者心电图变化、左室射血分数(LVEF)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、B型利钠肽(BNP)及骨髓抑制反应发生率情况。结果:治疗后,B、C、D组患者心电图异常率、LVEF值、cTnT值、BNP值较A组均有显著性改善,差异有统计学意义($P<0.05$);D组患者与B、C组比较,上述指标均有显著性改善,差异有统计学意义($P<0.05$);患者骨髓抑制反应发生率D组<C组<B组<A组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性有良好的效果且安全性较好。

关键词 右丙亚胺;参麦注射液;乳腺癌;心脏毒性

Clinical Observation of the Reduction of Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer by Dexrazoxane Combined with Shenmai Injection

YU Wei¹, GUO Zeng-qing², XIE Rui-xiang¹, FAN Fang¹(1.Dept. of Pharmacy, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of dexrazoxane combined with Shenmai injection in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. METHODS: 120 female breast cancer patients were randomly divided into group A, B, C and D with 30 cases in each group. Group A was given CAF chemotherapy plan (cyclophosphamide 75 mg/m²+fluorouracil 500 mg/m²+ doxorubicin 60 mg/m²), ivgtt; group B was additionally given Shenmai injection 50 ml, qd, ivgtt, on the basis of CAF plan; group C was additionally given rapid intravenous of dexrazoxane 60 mg/m² 30 min before chemotherapy, on the basis of CAF; group D was additionally given constant dose of dexrazoxane combine with Shenmai injection on the basis of CAF plan. A treatment course lasted for 3 weeks, they were given 4 courses in total. The change of ECG, LVEF, cTnT and BNP and the incidence of bone marrow suppression were observed before and after chemotherapy. RESULTS: After treatment, the rate of abnormal ECG, LVEF value, cTnT value and BNP value of groups B, C and D were all decreased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with group D, above index of groups B and C were decreased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of bone marrow suppression was in ascending order, group D<group C<group B<group A, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Dexrazoxane combined with Shenmai injection is effective and safe in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer.

KEYWORDS Dexrazoxane; Shenmai injection; Breast cancer; Cardiotoxicity

chemotherapy for esophageal cancer by administration of nedaplatin alone[J]. *Gan To Kagaku Rynho*, 2000, 27(2): 221.

[9] 詹宏杰. 肿瘤热疗研究[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2005, 32(1): 35.

[10] Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, et al. Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus - A prospective randomized trial[J]. *Int J Hyperthermia*, 1992, 8(3): 289.

[11] Takashi Y, Mitsukazu S, Yoshinobu Y, et al. Combined

use of hyperthermia and irradiation cause antiproliferative activity and cell death to human esophageal cell carcinoma cells--mainly cell cycle examination [J]. *Human Cell*, 2002, 15(1): 33.

[12] 段宏燕, 祝沈冬, 于清蕊, 等. 探讨热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床疗效[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(12): 1 831.

[13] 尤传文, 温林春, 陆锡燕, 等. 射频热疗联合同步放化疗治疗局部中晚期食管癌效果分析[J]. *临床合理用药*, 2011, 4(9B): 12.

[14] 曾守群, 陈远航, 何平, 等. 热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(30): 3 175.

(收稿日期: 2015-06-24 修回日期: 2015-08-26)

(编辑: 黄 欢)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 肿瘤药理。电话: 0591-83660063。E-mail: fishtailbaba@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 肿瘤内科。电话: 0591-83660063。E-mail: gzzq_005@126.com

目前,癌症已经成为人类死亡的主要疾病之一,且致死率近年来都保持上升趋势,属于医学界亟待解决的难点之一。关于癌症的治疗手段有多种,其中化疗是最常见也是较为重要的一种手段。Fisher B^[1]等的研究表明,化疗能够延长癌症患者的生存时间,有效阻止癌细胞的增殖、浸润、转移并降低癌症的复发率。但是,由于化疗药物的选择性不强,在杀灭癌细胞的同时也会不可避免地损伤人体正常的细胞,从而出现药品不良反应。Fisher B等^[2]的研究还表明,早期乳腺癌患者术后必须加以辅助化疗来延长其生存时间,降低复发率。由于蒽环类药物是乳腺癌辅助治疗中最常用的药物,因此笔者以环磷酰胺 75 mg/m²+氟尿嘧啶 500 mg/m²+阿霉素 60 mg/m² (CAF)为辅助化疗方案^[3],观察右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年9月—2014年9月我院女性乳腺癌患者120例,年龄18~65岁,平均年龄为45.2岁;经病理学和细胞学证实的乳腺癌患者,疾病分期均为II~III期。所有患者按随机数表法分为A、B、C、D组,各30例。4组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次确诊为乳腺癌者;(2)经评估患者阿霉素累计使用量均低于能够引发心脏毒性的药物剂量下限(不超过450~550 mg/m²);(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 2 分者;(4)经心电图检测正常,无心脏病以及其他严重性疾病者;(5)经生化检查血常规、肝及肾功能正常者。排除标准:(1)患有心脏病、心肌病合并心绞痛者;(2)有恶性肿瘤病史者;(3)孕妇;(4)主要器官功能衰竭现象者。

1.3 治疗方法

A组患者给予CAF方案化疗;B组患者在CAF方案化疗基础上,给予参麦注射液(雅安三九药业有限公司,批准文号:国药准字Z51020665,规格:5 ml/支)50 ml, qd, ivgtt;C组患者在CAF方案化疗基础上,给予右丙亚胺(江苏奥赛康药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20061157,规格:250 mg)60 mg/m²,化疗前30 min快速 ivgtt;D组患者在CAF方案化疗基础上,给予同等剂量右丙亚胺联合参麦注射液治疗。3周为1个周期,4组患者均治疗4个周期。

1.4 观测指标

化疗前和第4个周期化疗结束后分别进行相关指标的检测。观察心电图、左室射血分数(LVEF)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)和B型利钠肽(BNP)4个指标,作为药物对患者心脏毒性大小的评价。化疗后出现的房性期前收缩、窦性心动过缓或过速、传导阻滞以及ST-T段改变均判定为心电图异常情况。cTnT与BNP测定采用酶联免疫法(ELISA),具体步骤严

格按试剂盒说明书进行。观察化疗后4组患者骨髓抑制反应的发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。计量资料组间比较采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以%表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者心电图变化比较

4组患者心电图异常率,A组>B组>C组>D组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。4组患者心电图变化比较见表1。

表1 4组患者心电图变化比较(例)

Tab 1 Comparison of the change of ECG among 4 groups (case)

组别	n	异常	异常率, %	心电图改变			ST-T段改变
				房性期前收缩	窦速/窦缓	传导阻滞	
A组	30	20	66.67	7	5	3	5
B组	30	13	43.33	4	2	3	4
C组	30	3	10.00	1	1	0	1
D组	30	2	6.67	1	0	0	1

2.2 4组患者治疗前后LVEF、cTnT、BNP水平比较

治疗后,4组患者LVEF水平均降低,且A组<B组<C组<D组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,4组患者cTnT和BNP水平均升高,且A组>B组>C组>D组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。4组患者治疗前后LVEF、cTnT、BNP水平比较见表2。

表2 4组患者治疗前后LVEF、cTnT、BNP水平比较

Tab 2 Comparison of the levels of LVEF, cTnT and BNP among 4 groups before and after treatment

组别	n	LVEF, %		cTnT, 10 ⁻³ μg/ml		BNP, 10 ⁻⁶ μg/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	30	73.32	54.94	12.87	32.96	106.54	187.27
B组	30	74.58	60.84	13.04	27.63	107.86	163.96
C组	30	72.95	64.32	12.67	21.04	104.86	117.94
D组	30	73.74	68.27	13.52	17.63	104.96	109.38

2.3 4组患者的骨髓抑制反应发生率比较

A组患者共出现了25例不同程度的骨髓抑制反应,发生率为83.33%;B组患者共出现了20例不同程度的骨髓抑制反应,发生率为66.67%;C组患者共出现了15例不同程度的骨髓抑制反应,发生率为50%;D组患者共出现了9例不同程度的骨髓抑制反应,发生率为30%。骨髓抑制反应发生率D组<C组<B组<A组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

蒽环类药物是一类来源于波赛链霉菌青灰变种的化疗药物,能够治疗的癌症种类比其他任何类型的化疗药物都要多,是目前最有效的抗癌药物之一,可用于治疗的癌症包括白血病、淋巴瘤、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和肺癌等^[4]。有研究报道,采用蒽环类药物的多药联合辅助化疗方案对于早期转移性乳

腺癌总有效率可达60%^[5],远远优于单一的蒽环类药物治疗,其中CAF方案是较为常用的治疗方案。

蒽环类药物所致心脏毒性可能有许多因素,包括对心肌细胞肌质网上兰尼碱受体的影响、心脏中自由基的产生及药物代谢产物的蓄积,通常表现为心电图变化,尤其是磁共振血管造影(QRS)复合波的频率变化和心律不齐;心肌病及其引发的心力衰竭也时有发生。毒性主要与患者终生累积剂量有关。因此,在临床治疗中,应该注意该类药物的使用剂量上限,防止累积效应^[6]。

评估蒽环类药物在治疗期间及治疗后对患者心脏结构和功能影响,常规方法有心电图、磁共振成像技术、超声心动图和病理活检等。近年来开始采用与蒽环类药物有关的血液生化参数来评估治疗反应,包括cTnT和BNP。cTnT是心肌肌肉收缩的主要调节蛋白质,分子质量为37 kD,是原肌球蛋白结合亚基,其大部分是以C-T-I的复合物形式存在于细丝上,6%~8%以游离的形式存在于心肌细胞浆中。正常人外周血中cTnT的水平低,但在心肌受到可逆性伤害发生变性坏死,细胞膜破损时,cTnT会弥散进入细胞间质,出现在外周血中。因此,在诸多诊断急性心肌梗死(AMI)的临床生化指标中,cTnT因其对心肌的特异性及诊断敏感性,已经逐渐替代血清心肌酶而成为AMI的主要诊断指标^[7]。BNP是主要由心室肌细胞分泌的一种神经激素,在心室出现容量扩张和压力负荷时分泌。心力衰竭患者的体内存在神经激素激活,不仅包括肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统的激活;还有BNP的合成与释放增加,使血浆BNP水平升高。目前,BNP已成为国际上公认的心力衰竭的血浆标志物,已经成为判定心力衰竭及其严重程度的客观指标,可依次评价心脏功能^[8]。因此,本研究选取心电图、LVEF、cTnT及BNP 4个指标来评估蒽环类药物对患者心脏结构和功能的影响。

参麦注射液作为我国传统中医经方生脉饮的现代注射剂型,主要由红参和麦冬组成,其中红参作为君药具有益气固脱的作用,麦冬为臣药具有养阴生津的功效,二者相辅相成,用于治疗气阴两虚型之休克、冠心病等症状。且有研究报道,参麦注射液能提高肿瘤患者的免疫功能,当与化疗药物合用时,有一定增效作用,并能减少化疗药物所引起的毒副作用^[9]。而右丙亚胺用于蒽环类药物对癌症患者心脏毒性防护的良好疗效早已有报道^[10]。

4组患者的心电图异常率比较发现,在预防化疗后心电图异常功效方面,参麦注射液联合右丙亚胺>右丙亚胺>参麦注射液。对4组患者的化疗前后LVEF、cTnT、BNP水平比较发现,在降低心脏毒性功效方面,参麦注射液联合右丙亚胺>右丙亚胺>参麦注射液。骨髓抑制反应发生率参麦注射液>右丙亚胺>参麦注射液联合右丙亚胺。

综上所述,参麦注射液联合右丙亚胺用于蒽环类药物致心脏毒性有良好的效果,且骨髓抑制反应发生率低。在条件

允许情况下可考虑扩大样本量,延长观察时间,以使本结论更加客观、全面。

参考文献

- [1] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 567.
- [2] Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 [J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(9): 1483.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687.
- [4] Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(6): 791.
- [5] Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer A clinical review[J]. *Breast*, 2012, 21(2): 142.
- [6] 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, 1(30): 1042.
- [7] 文业华. cTnT及hs-cTnT检测在急性心肌梗死早期诊断中的临床价值评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(6): 700.
- [8] Fazlinezhad A, Hadem Rezaeian MK, Yousefzadeh H, et al. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) as an indicator of left ventricular function, early outcome and mechanical complications after acute myocardial infarction[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2011, 5: 77.
- [9] 庄海峰, 张宇, 蔡皎皓, 等. 右丙亚胺联合参麦注射液降低蒽环类药物心脏毒性的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(6): 348.
- [10] 侯雅竹, 毛静远, 王贤良, 等. 参麦注射液治疗心力衰竭疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(8): 939.

(收稿日期:2015-06-15 修回日期:2015-09-14)

(编辑:黄欢)