

乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害的早期监测分析^Δ

齐宇新^{1*}, 刘 姣^{2#}, 何颖娜², 任艳青²(1.唐山市迁西县人民医院功能科, 河北唐山 064300; 2.河北中医学院药学院, 石家庄 050200)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2356-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.14

摘要 目的:考察乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害患者的心电图(ECG)、血清心肌钙蛋白 I (cTn I)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)和肌酸激酶同工酶(CKMB)的早期变化情况,探讨其在心脏损害早期诊断中的意义。方法:回顾性分析我院2015年1月—2016年6月乳腺癌术后以蒽环类药物为主进行化疗的152例病例资料,根据药物性心脏毒性诊断标准,评价其住院及1年随访过程中是否发生心脏损害,根据评价结果分为损害组50例和对照组102例。在患者接受蒽环类药物化疗前(T₀)、第1个周期结束后24 h(T₁)、第2个周期结束后24 h(T₂)及第4个周期结束后24 h(T₃)分别检测 ECG、cTn I、LDH、CKMB、 α -HBDH 水平。结果:T₁、T₂、T₃时,损害组患者 ECG 异常比例显著高于对照组,cTn I、LDH、CKMB、 α -HBDH 均显著高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.01)。结论:早期联合监测 ECG、cTn I 和心肌酶 LDH、CKMB、 α -HBDH,能够提高乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害的早期诊断效率,改善患者的预后。

关键词 乳腺癌;蒽环类药物;心脏损害;心电图;心肌酶;化疗

Analysis of Early Monitoring for Heart Damage Caused by Anthracyclines Chemotherapy Drugs after Breast Cancer Surgery

QI Yuxin¹, LIU Jiao², HE Yingna², REN Yanqing²(1. Dept. of Function, Tangshan Qianxi County People's Hospital, Hebei Tangshan 064300, China; 2. School of Pharmacy, Hebei University of TCM, Shijiazhuang 050200, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the early changes of ECG, cTn I, LDH, α -HBDH and CKMB in patients with anthracyclines chemotherapy-induced heart damage after breast cancer surgery, and to explore their significances in the diagnosis of early heart damage. **METHODS:** Medical information of 152 cases of anthracyclines chemotherapy after breast cancer surgery in our hos-

- [2] 周凤,邓幼清,陈小红,等.注射用丹参多酚酸治疗脑梗死恢复期(瘀血阻络型)临床研究[J].实用中西医结合临床,2013,13(8):8-9,13.
- [3] 苏秀玲.中药注射剂溶剂的选择与配伍禁忌[J].海峡药学,2015,27(3):213-214.
- [4] 石浩强,许倍铭,葛覃.从溶剂的选择谈安全使用中药注射剂[J].中国药房,2012,23(43):4125-4126.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:114-115.
- [6] 蔡楚华.6种常用中药注射液与溶剂配伍前后不溶性微粒的测定[J].中国药房,2013,24(27):2560-2562.
- [7] 王华强,王灵芝,王秀丽.丹参类注射液临床配伍禁忌[J].山东中医杂志,2012,31(4):299-301.
- [8] 任贵香,刘学逊.香丹注射液与输液配伍的稳定性[J].中国民族民间医药,2009,18(19):22.
- [9] 梁慧慧,陈昕怡,钱江辉,等.注射剂中不溶性微粒的测定及其对微循环功能的影响[J].中国药房,2015,26(10):1369-1372.
- [10] 陈瑞芳.不同条件下几种抗菌药物和中药注射粉针不溶性微粒的试验研究[D].长沙:中南大学,2013.
- [11] 李丽,段建瑞.静脉输注甘露醇致静脉炎的护理干预效果观察[J].全科护理,2012,10(7):631-632.
- [12] 郭世彪,张文军,程春梅.两种常用注射溶剂配伍禁忌[J].中国药物与临床,2010,10(2):234-235.
- [13] Gong J, Ju A, Zhou D, et al. Salvianolic acid Y: a new protector of PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury from Salvia officinalis[J]. *Molecules*, 2015, 20(1):683-692.
- [14] 黄世超.若干丹参酚酸的降解和解离性质研究[D].杭州:浙江大学,2016.
- [15] Guo YX, Zhang DJ, Wang H, et al. Hydrolytic kinetics of lithospermic acid B extracted from roots of Salvia miltiorrhiza[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(2):435-439.
- [16] 毕凤兰,张力.中药注射剂安全性问题探讨[J].中国药物警戒,2012,9(2):89-92.

^Δ 基金项目:河北省自然科学基金面上项目(No.H2014206359)

* 主治医师。研究方向:内科学。电话:0315-5620505。E-mail: 1759600586@qq.com

通信作者:副教授,硕士。研究方向:中药药理学。电话:0311-89926315。E-mail: fairypc_lj@163.com

(收稿日期:2016-11-06 修回日期:2017-03-31)

(编辑:张元媛)

pital during Jan. 2015-Jun. 2016 were analyzed retrospectively. According to diagnosis criteria of drug-induced cardiotoxicity, the occurrence of heart damage was evaluated during hospitalization and 1-year follow-up. According to evaluation results, those patients were divided into heart damage group (50 cases) and control group (102 cases). The early changes of ECG, cTn I, LDH, CKMB and α -HBDH were analyzed before chemotherapy (T_0), 24 h after first chemotherapy (T_1), 24 h after second chemotherapy (T_2), 24 h after fourth chemotherapy. RESULTS: At T_1, T_2, T_3 , the proportion of ECG abnormalities in heart damage group was significantly higher than control group; the serum levels of cTn I, LDH, CKMB and α -HBDH in heart damage group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: For anthracyclines chemotherapy drugs-induced heart damage after breast cancer surgery, early regular monitoring of ECG, cTn I, LDH, CKMB and α -HBDH can improve the efficiency of early diagnosis of heart damage, and improve prognosis.

KEYWORDS Breast cancer; Anthracyclines; Heart damage; ECG; Myocardial enzyme; Chemotherapy

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,近年来其发病率和病死率明显上升^[1]。乳腺癌临床常规治疗方式为手术结合放疗、化疗及内分泌药物治疗等。蒽环类药物(Anthracyclines)是高效、应用广泛的细胞毒性药物,有很强的抗肿瘤作用,疗效确切,联合其他药物可将乳腺癌患者的长期生存率提高至70%以上^[2]。但蒽环类药物具有心脏毒性,临床应用时常会引发心律失常、心肌收缩力下降、扩张性心肌病、心力衰竭等严重并发症^[3]。蒽环类药物引发的心脏毒性与累积剂量呈正相关,但低剂量也可引发,甚至第1次给药就可能导致心脏的器质性损害^[4]。早期监测蒽环类药物的心脏毒性可以及时发现和避免不可逆的心脏器质性损害^[5]。为此,笔者分析了乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害患者的心电图(ECG)、血清心肌肌钙蛋白I(cTn I)及血清乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)和肌酸激酶同功酶(CKMB)的早期变化情况,探讨其在心脏损害早期诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究法,将我院2015年1月—2016年9月乳腺癌术后以蒽环类药物为主化疗并完成随访的152例患者作为研究对象,均采用吡柔比星+环磷酰胺(AC)序贯多柔比星(T)方案。每隔30 d以药物性心脏毒性诊断标准进行评价^[6],观察患者心脏损害情况,随访1年。心脏毒性诊断标准:(1)心肌缺血、心肌梗死;(2)心律失常;(3)CKMB中度升高或心肌肌钙蛋白T(cTnT)/cTn I定性阳性或定量超过正常标准值,或伴LDH、天冬氨酸转氨酶(AST)等酶相应增高;(4)心源性休克或心力衰竭;(5)心脏性猝死。根据病程中是否发生心脏损害,将患者分为损害组和对照组。损害组患者50例,年龄35~63岁,平均年龄(42±8)岁;对照组患者102例,年龄32~62岁,平均年龄(41±9)岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入患者均符合乳腺癌相关症状、体征、病理学检查、影像学检查的诊断标准,行乳腺癌根治术且具有乳腺癌术后化疗指征;排除合并其他系统原发疾病、化疗前有心电图异常及心电图异常者和依从性差未完成治疗者。

1.2 治疗方案

AC序贯T方案:第1天给予吡柔比星75 mg/m²+环磷酰胺500 mg/m²,21 d为1个周期,共4个周期;之后第1天给予多柔比星75 mg/m²,21 d为1个周期,共4个周期。

1.3 观察指标

患者在接受蒽环类药物化疗前(T_0)、第1个周期化疗结束后24 h(T_1)、第2个周期化疗结束后24 h(T_2)和第4个周期化疗结束后24 h(T_3)分别检测ECG,以及血清cTn I、LDH、CKMB、 α -HBDH水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗前后ECG异常情况比较

T_0 时,两组患者ECG均无异常。化疗后,损害组患者 T_1 时有21例、 T_2 时有30例、 T_3 时有43例出现ECG异常,对照组患者 T_1 时有8例、 T_2 时有11例、 T_3 时有6例出现ECG异常;主要表现为窦性心动过速或过缓、R波低电压、T波低平、ST段抬高、ST段下移和QT间期延长等。 T_1, T_2, T_3 时,损害组患者ECG异常比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表1。

2.2 两组患者化疗前后心肌酶谱比较

T_0 时,两组患者LDH、 α -HBDH、CKMB比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 T_1, T_2, T_3 时,损害组患者LDH、 α -HBDH、CKMB水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

2.3 两组患者化疗前后血清cTn I比较

T_0 时,两组患者cTn I比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 T_1, T_2, T_3 时,损害组患者cTn I水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表3。

3 讨论

蒽环类药物抗肿瘤谱广泛、疗效确切,是各种实体瘤(如乳腺癌、卵巢癌等)的首选化疗药物^[7]。临床常用的蒽环类药物主要有多柔比星、伊达比星、柔红霉素、戊柔比星、吡柔比星、米托蒽醌等。蒽环类药物的抗肿瘤作用源于其对DNA的不可逆破坏,蒽醌环通过非特异性插入双链DNA的碱基对之间,形成蒽环-DNA复合物,抑制DNA复制和RNA转录,从而抑制肿瘤细胞的快

表1 两组患者化疗前后ECG异常情况比较(例)

Tab 1 Comparison of ECG abnormality between 2 groups before and after chemotherapy(case)

组别	n	时期	ECG异常(构成比,%)	窦性心动过速	窦性心动过缓	R波低电压	T波低平	ST段抬高	ST段下降	QT间期延长	早搏	房室传导阻滞(PVB)	右束支传导阻滞(RBBB)
损害组	50	T ₀	0(0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		T ₁	21(42.0)*	9	9	20	4	21	12	13	2	4	0
		T ₂	30(60.0)*	15	20	26	6	28	7	15	3	7	0
		T ₃	43(86.0)*	16	18	29	9	36	19	23	9	9	3
对照组	102	T ₀	0(0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		T ₁	8(7.8)	2	3	4	7	1	8	7	6	1	2
		T ₂	11(10.8)	5	4	11	2	11	6	6	1	2	0
		T ₃	6(5.9)	1	1	2	5	1	6	6	4	1	1

注:与对照组比较,*P<0.01

Note: vs. control group,*P<0.01

表2 两组患者化疗前后心肌酶谱比较($\bar{x} \pm s$, IU/L)Tab 2 Comparison of myocardial enzymes between 2 groups before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$, IU/L)

组别	n	时期	LDH	α -HBDH	CKMB
损害组	50	T ₀	154.31 ± 28.06	106.29 ± 29.61	11.79 ± 3.35
		T ₁	231.26 ± 31.45*	187.89 ± 25.35*	33.63 ± 5.12*
		T ₂	289.54 ± 40.34*	249.23 ± 36.87*	49.98 ± 6.10*
		T ₃	341.15 ± 39.26*	307.55 ± 40.36*	69.33 ± 7.23*
对照组	102	T ₀	163.45 ± 30.21	112.29 ± 27.28	14.31 ± 4.01
		T ₁	178.34 ± 29.60	135.20 ± 30.29	20.51 ± 3.60
		T ₂	189.31 ± 39.41	156.67 ± 39.90	19.67 ± 4.89
		T ₃	198.47 ± 23.91	164.38 ± 35.12	22.57 ± 5.36

注:与对照组比较,*P<0.01

Note: vs. control group,*P<0.01

表3 两组患者化疗前后cTn I比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)Tab 3 Comparison of cTn I between 2 groups before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
损害组	50	1.23 ± 0.65	90.67 ± 25.89*	198.79 ± 45.91*	223.46 ± 50.63*
对照组	102	1.11 ± 0.75	49.45 ± 9.78	54.44 ± 17.21	67.73 ± 16.40

注:与对照组比较,*P<0.01

Note: vs. control group,*P<0.01

速增殖^[8]; 蒽环类药物还参与氧化还原过程,生成自由基,最终形成活性氧碎片直接作用于DNA、细胞膜等,破坏肿瘤细胞的结构和功能^[9]。蒽环类药物是乳腺癌术后化疗的一线药物,但其具有一定的心脏毒性,可以在体内通过氧化还原循环、活性氧簇(ROS)损伤产生毒性高的醛类(如丙二醛),抑制心肌细胞的能量代谢,诱导心肌细胞凋亡^[10]。蒽环类药物在乳腺癌治疗过程中常会导致心功能减退,引发心肌病、顽固性心力衰竭等严重并发症。Van Hoff DD等^[11]研究蒽环类药物治疗后的患者,发现蒽环类药物所致充血性心力衰竭与心肌病均在治疗后0~231 d内发生,其严重程度取决于累积剂量,并且蒽环类药物所致心脏毒性早期多为亚临床心肌损害^[12-13]。因此在蒽环类药物使用期间对心功能进行监测,早期发现心脏损害非常重要。

ECG检查比较普及、简单、方便、无创伤,能比较准确地反映心脏的异常反应。蒽环类药物化疗后的心脏毒性可引起明显的ECG变化,主要表现为窦性心动过

速、期前收缩、ST-T改变、QRS低电压、Q-T间期延长、室上性或室性心动过速等^[14]。多项研究表明,Q-T间期离散度增加与蒽环类药物引起的局灶性或多灶性心肌变性导致心室复极不均一性增加有关,Q-T间期校正值离散度(QTc-d)有可能提示早期、小面积的心肌损害。本研究显示,损害组蒽环类药物的心脏毒性在化疗早期可能没有明显临床症状,但心脏已有潜在的功能性或器质性改变,通过ECG规律监测可以发现,应引起重视。

心肌酶LDH、CKMB、 α -HBDH是一组与心肌损伤相关的酶,心肌损伤或坏死后这组酶的表达水平会有不同程度增高,特异性较好,故该组指标应用广泛且应用时间较长,主要用于心肌梗死及心肌炎的诊断^[15]。本研究中,损害组患者化疗早期的LDH、CKMB、 α -HBDH水平就有不同程度的上升,提示器质性心肌损害已经产生,心肌细胞有了不同程度的病理改变、坏死或通透性增加,心肌酶进入血液,导致了LDH、CKMB、 α -HBDH的改变。虽然心肌酶LDH、CKMB、 α -HBDH在许多疾病中都会有不同程度的改变,但在本研究中,损害组和对照组患者差异有统计学意义(P<0.01),说明该组指标在蒽环类化疗药物致心脏损害早期监测中有一定的意义。

心肌肌钙蛋白是心肌肌肉收缩的调节蛋白,cTn I与骨骼肌型肌钙蛋白的氨基酸序列存在差异,有很高的心肌特异性;cTn I在正常血清中含量极微、分子量小,心肌损害后游离的cTn I从心肌细胞浆内迅速释放入血,血液中浓度迅速升高,并可在血液中保持较长时间的升高状态,有很高的灵敏性及可检测性^[16]。本研究中,损害组患者血清cTn I随着累积剂量的增加不断上升,且与对照组比较差异有统计学意义(P<0.01),也说明了cTn I的灵敏性、可检测性、心肌特异性及在蒽环类药物使用过程中早期监测心脏毒性的作用。

综上所述,临床对蒽环类药物的心脏毒性进行早期规律监测,并联合检测ECG、cTn I和心肌酶LDH、CKMB、 α -HBDH等,能够提高针对心脏损害的早期诊断效率,早期发现心肌损害,早诊断、早改进治疗方案,从而改善患者的预后。

参考文献

某院2013—2015年813例ADR报告分析

吴迪^{1*},王真^{2#}(1.重庆市急救医疗中心药剂科,重庆 400014;2.重庆市人民医院药剂科,重庆 400013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2359-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.15

摘要 目的:了解某三级甲等医院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:对该院2013—2015年上报至国家ADR监测中心的813例ADR报告,按照患者年龄、性别、给药途径、药品种类、ADR累及器官/系统及临床表现、转归等进行回顾性分析。结果:813例ADR报告中,男性391例(48.09%),女性422例(51.91%);60岁以上的患者为ADR高发人群,有347例(42.68%);以静脉给药途径引发ADR最多,有747例(91.88%);药品种类中抗感染药引起的ADR例数最多,有382例(46.99%),其中头孢菌素类占比最高,为38.22%(146例);ADR累及器官/系统以皮肤及其附件为主,有434例(53.38%)。结论:对于静脉给药、使用抗感染药的老年患者应加强ADR监测,以减少ADR的发生,保证用药安全。

关键词 药品不良反应;用药安全;合理用药

Analysis of 813 Cases of ADR Reports in a Hospital during 2013-2015

WU Di¹, WANG Zhen²(1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR) in a third grade class A hospital, and to provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: A total of 813 cases of ADR reported to National ADR Monitoring by the hospital during 2013-2015 were summarized and analyzed retrospectively in terms of age, gender,

- [1] 丁贤彬,吕晓燕,毛德强.2006—2014年重庆市女性乳腺癌发病特点及趋势分析[J].中国健康教育,2016,32(9):779-783.
- [2] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15):1572-1582.
- [3] 韩崇,朱雄,徐云根.蒽环类抗肿瘤化合物的研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(3):307-312.
- [4] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2869-2879.
- [5] 张宁,郑丽华,郑金秀,等.N-端脑钠肽前体在老年乳腺癌术后蒽环类药物化疗早期监测中的意义[J].中国老年学杂志,2014,34(6):2931-2933.
- [6] 胡英华,李晓军,张雪涛,等.对急性化学物中毒性心脏病诊断的探讨[J].中国工业医学杂志,2009,22(4):307-310.
- [7] 曲敬琨,张佳,张靖,等.蒽环类药物心脏毒性防治药物研究进展[J].中国肿瘤临床,2014,41(22):1474-1477.
- [8] Forrest RA, Swift LP, Rephaelia A, et al. Activation of DNA damage response pathways as a consequence of anthracycline-DNA adduct formation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12):1602-1612.
- [9] Watts RG, George M, Johnson WH, et al. Pretreatment and routine echocardiogram monitoring during chemotherapy for anthracycline-induced cardiotoxicity rarely identifies significant cardiac dysfunction or alters treatment decisions[J]. *Cancer*, 2012, 118(7):1919-1924.
- [10] 王国栋,雷铭德,李嘉盈,等.艾迪注射液对乳腺癌术后蒽环类药物化疗所致心脏损伤的保护作用[J].中国药房,2012,23(12):1100-1104.
- [11] van Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5):710-717.
- [12] van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(14):1247-1255.
- [13] 余炜,郭增清,谢瑞祥,等.右丙亚胺联合参脉注射液于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的临床观察[J].中国药房,2015,26(32):4562-4564.
- [14] 孟可馨,吕振晔,袁航.右丙亚胺减少乳腺癌蒽环类药物化疗后心电图事件的临床研究[J].心电与循环,2015,34(5):349-350.
- [15] GUO L, Liu F, Lu MP, et al. Increased T cell activation in BALF from children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(8):814-819.
- [16] 黄万钟,于晓黎,周锋,等. N末端脑钠肽前体和血浆肌钙蛋白 I 监测蒽环类药物所致早期心脏毒性的临床意义[J].山西医药杂志,2016,45(6):660-662.

* 主管药师。研究方向:临床药学、药物治疗学。电话:023-63692256。E-mail:23497067@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-63532045。E-mail:45645273@qq.com

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-02-28)

(编辑:晏妮)