

肿瘤治疗所致 I 型心脏损伤的防治

祁小青¹ 周蕾²

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029)

【摘要】 I 型心脏损伤是指特定的肿瘤治疗方法导致的不可逆的心肌细胞超微结构损伤, 传统化学治疗药物和放射治疗均可导致 I 型心脏损伤, 其特点是具有累积剂量性, 呈剂量-损伤关系。如何预防并减轻心脏损伤是目前研究的热点。现就 I 型心脏损伤的防治方法做一综述, 以提高对于此种心脏损伤防治策略的认识。

【关键词】 I 型心脏损伤; 心脏毒性; 放射治疗; 蒽环类药物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.017

Prevention and Treatment of Type I Cardiac Injury Caused by Cancer Treatment

QI Xiaoqing¹, ZHOU Lei²

(1. Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Type I cardiac injury refers to the irreversible damage of the ultrastructure of cardiomyocytes caused by the specific tumor treatment. Traditional chemotherapy drugs and radiation therapy both can cause type I cardiac injury, which is characterized by cumulative dose and dose injury relationship. How to prevent and reduce heart damage is hot in current research. This article reviews the prevention and treatment of type I cardiac injury to improve the understanding of prevention strategy of this type of cardiac injury.

【Key words】 Type I cardiac injury; Cardiotoxicity; Radiotherapy; Anthracyclines

肿瘤治疗所致心脏损伤分为不可逆损伤(I型)和可逆性损伤(II型), I型损伤可导致细胞水平上不可逆的心脏毒性, 危害性较大, 因而受到广泛关注^[1]。传统化学治疗(化疗)药物和放射治疗(放疗)均可导致 I 型心脏损伤。如何预防并减轻其导致的心脏损伤是目前的研究热点。现就近期出现的 I 型心脏损伤防治方法做一综述, 以提高对于此种心脏损伤防治策略的认识。

1 常见 I 型心脏损伤的肿瘤治疗

引起 I 型心脏损伤的化疗药物有蒽环类药物、抗代谢药物和烷化剂等。其中最具代表性的是蒽环类药物, 非蒽环类化疗药物由于使用的周期剂量较低, 引起 I 型心脏损伤较少^[2]。放射相关心脏损害的风险与心脏的平均吸收剂量呈线性关系(每 Gy 增加约 7%), 也属于 I 型损伤^[3]。

2 肿瘤治疗所致 I 型心脏损伤的预防

2.1 调整肿瘤治疗方案

2.1.1 改变化疗药物的种类与剂型

对于化疗药物, 选择合适的衍生物和剂型可减轻心脏毒性。在蒽环类药物中, 表柔比星和柔红霉素比多柔比星的心脏毒性小^[4,5]。用脂质体包封蒽环类药物可改变组织分布(脂质体主要被肝脾网状内皮细胞吞噬), 从而减轻心肌损伤^[6]。

2.1.2 减少药物或放疗辐射的剂量

I 型心肌损伤的累积剂量-损伤关系的特点决定了控制化疗药物或放疗辐射的剂量对于预防此类心脏损伤尤为关键。当累积剂量为 400 mg/m²、500 mg/m² 和 550 mg/m² 时, 表柔比星引起充血性心力衰竭发生率分别为 5%、16% 和 26%, 蒽环类药物累积剂量限制为 400~450 mg/m²^[7]。然而, 化疗结束后的几年内, 蒽环类化疗后续效应仍会导致显著的临床或亚临床心脏毒性, 并且在儿童和成人中都存在这种风险。因此, 目前认为无绝对安全的蒽环类药物剂量^[8]。

连续输注是一种降低峰值浓度而不影响剂量的方案, 可减少心脏毒性, 且不损害抗癌活性。转移性

乳腺癌患者以阿霉素剂量为 60 mg/m^2 通过中心静脉导管持续输注,持续时间为 $24 \sim 96 \text{ h}$,心肌内膜活检结果显示 96 h 输注的患者心脏毒性明显降低^[9]。然而,对新诊断的儿童急性淋巴细胞白血病患者使用总剂量 360 mg 的阿霉素(每 3 周 30 mg/m^2),对比连续输注($>48 \text{ h}$)或静脉注射(15 min 内),10 年心血管事件生存率并无差异^[10],提示连续输注方案可能只对成人有效。

放疗剂量调整通过两种方式:(1)减少放疗总剂量强度:在霍奇金淋巴瘤的放疗过程中,第 5 年时发现 20 Gy 与 30 Gy 一样有效,因此减少总放疗剂量可行^[3]。对于乳腺癌放疗,目前推荐平均心脏剂量 $< 2.5 \text{ Gy}$ ^[11],限值推荐在 $V25 < 10\%$,即照射剂量达到 25 Gy 的心脏体积要小于总心脏体积的 10% ^[12]。(2)运用新的放疗技术和放疗方式:如三维适形放疗、调强放疗、图像引导放疗、立体定向身体放疗和质子治疗等。对传统放疗,已开发了各种减轻心脏剂量的技术,包括俯卧位放疗,深吸气屏气(在乳腺癌治疗中控制呼吸运动使肺扩张,可让心脏远离胸壁,从而降低对心脏的辐射剂量)和动态呼吸引导^[13]。

2.1.3 选择合适的治疗时间窗

计时疗法是使体内药物的生物利用度与疾病节奏同步,如果药物释放曲线模拟了人体的激素分泌,会降低毒性并提高疗效。研究结果显示计时疗法改变了 40 多种抗癌药物在大鼠^[14]和人类中的毒性程度^[15]。比如 5-FU 在凌晨 4 点为给药峰值,细胞毒性最小,而在持续输注或下午 4 点为给药峰值时,可达到最大毒性^[16]。计时疗法也会降低与辐射有关的心脏毒性,通过对胸壁进行下午定时辐射,可降低长期心脏毒性^[17]。

2.2 I 型心脏损伤的监测

由于 I 型心脏损伤的进展性以及不可逆性,早期积极监测心功能的变化可帮助优化治疗方案。目前常用监测手段有心电图、二维超声心动图、心脏磁共振、心内膜活检以及血清学心肌损伤标志物等。

心电图可发现心律失常、心肌缺血和心肌梗死等异常(例如蒽环类药物化疗后心肌损伤患者的 QT 间期明显延长^[18]),但特异性较差。常规二维超声心动图是最常用的评价心功能的检查手段,但灵敏度不够高,发现左心室射血分数(LVEF)下降时心脏损伤已不可逆^[19]。为了更准确地评估左心室功能和检测亚临床疾病,新的超声心动图技术也在不断更新中,包括应力和对比度超声心动图、三维超声心动图、舒张功能障碍、组织多普勒成像和应变参数等,可增强筛

查的预后价值^[20]。心肌生物标志物如肌钙蛋白 T、脑钠肽和 N 端脑钠肽前体应用广泛,肌钙蛋白 T/I 可发现早期心脏损伤。此外,microRNAs^[21]、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、过氧化物酶^[22]、基质金属蛋白酶-2、细胞色素 C 和生长分化因子-15^[23]等也可能与肿瘤相关功能不全有关。心脏磁共振的精确性和可重复性好,能较为敏感地发现化疗期间心肌组织形态和功能学变化^[24],有助于在超声心动图发现 LVEF 显著下降之前($>10\%$)发现心脏毒性,但其费用高且耗时长,难以普及。心肌内膜活检虽特异性和敏感性较高,但属于有创检查,风险高,目前不作为常规手段。

3 药物防治

药物防治的研究主要集中在抗氧化剂和常规心血管用药(它们大多也有抗氧化特性)。另外一些抗炎、抗纤维化和抗凋亡剂尚在研究中。

3.1 抗氧化剂

右丙亚胺是唯一被批准用于蒽环类药物的心脏保护剂,它是螯合剂乙二胺四乙酸的亲脂性衍生物,可迅速、完全地结合高价铁离子和亚铁离子,减少心肌铁自由基形成,抑制氧化应激反应,还能直接抑制拓扑异构酶 II β ,防止蒽环类复杂化合物的形成和 DNA 双链断裂^[25]。目前推荐初次使用蒽环类药物前即开始使用右丙亚胺以预防可能的心脏损伤,给药剂量与蒽环类药物剂量比为 $10 \sim 20 : 1$,快速静脉滴注(30 min 内)后给予蒽环类药物^[26]。美国临床肿瘤学会及欧洲推荐右丙亚胺限用于成人转移性乳腺癌患者或其他恶性肿瘤^[27-28],2011 年以来的研究证实右丙亚胺不影响蒽环类药物的抗肿瘤效果,也不增加第二原发恶性肿瘤的风险,目前已不再将需高剂量的蒽环类药物并有心脏毒性风险的儿童和青少年作为该药的禁忌人群^[29]。但右丙亚胺会引起严重的粒细胞减少或血小板减少,骨髓抑制患者应慎用^[30]。

一些天然抗氧化剂(如多酚或黄酮类化合物、维生素 C/E、辅酶 Q10、褪黑素、银杏叶提取物、白藜芦醇、姜黄素和左旋肉碱)及中药(川芎和黄芪等)也可减轻抗癌药物和放疗引起的心脏毒性,可作为潜在的心脏保护剂^[31]。

3.2 β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂

预防性使用 β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACEI/ARB),可减轻蒽环类药物化疗后的左心功能不全,特别当蒽环类药物累积剂量较高时^[32]。但由于肿瘤患者的异质性,实验的启动时期、药物用量、随访时间以及判断有效性的指标尚不统一,也存在争议。在蒽环类药物治疗

期间或之后出现心力衰竭的患者应早期使用 β 受体阻滞剂和 ACEI/ARB 治疗。目前以依那普利和卡维地洛证据较多,卡维地洛作为最常用的新一代 β 受体阻滞剂还具有较强的抗氧化特性^[1]。56 例癌症患者在最后一次化疗周期后的 1 个月开始依那普利 (20 mg/d) 治疗,并持续 1 年,结果显示依那普利防止了 LVEF 的降低以及心室容积的增加,且耐受性良好^[33]。对 226 例在蒽环类化疗后出现心脏毒性 (LVEF $\leq 45\%$) 的患者用依那普利或依那普利和卡维地洛联合治疗,经过 5 年的超声心动图随访,有 42% 患者 LVEF 恢复正常,且随着心力衰竭开始治疗时间的延长,这种恢复率逐渐降低,6 个月后治疗者 LVEF 则不能完全恢复正常,说明早期发现心功能不全并及时治疗可使 LVEF 恢复得更好^[34]。

3.3 其他

他汀类药物 (HMG-CoA 还原酶抑制剂) 除了降脂、抗炎、抗氧化和抗纤维化等特性,也可提高某些实体肿瘤对化疗药物的敏感性,同时保护正常组织。动物与细胞实验已证实他汀类药物能预防蒽环类药物引起的心肌毒性^[35]。小样本临床试验提示他汀类药物可预防和减少蒽环类药物治疗患者的 LVEF 降低^[36-37]。新型药物如 LCZ 696 (沙库巴曲缬沙坦)、伊伐布雷定可用于治疗心力衰竭和随后受损的心肌收缩功能障碍,雷诺拉嗪和磷酸二酯酶-5 抑制剂的心脏保护作用也被报道^[23]。放射性保护剂如阿米波汀 (一种有机硫磷,有自由基清除作用) 有严重的副作用 (如呕吐和腹泻),很少临床使用^[38]。一些预防内皮细胞损伤、抗炎、抗纤维化和抗凋亡剂也在研究中。

4 运动疗法

研究表明娱乐性体育活动可明显降低成人癌症患者的心血管事件发生率^[39]。慢性间歇性低压低氧治疗对心脏功能也有保护作用。慢性间歇性低压低氧预处理的大鼠可减少心脏氧化应激和辐照诱导活性氧 (ROS) 的产生,提示对放疗期间患者进行长期低压和低氧训练,能降低晚期心脏风险^[40]。

5 手术治疗

当心脏损伤已较为严重,且药物治疗无效时,手术治疗是最终措施。出现心绞痛且药物无法缓解或出现急性冠脉综合征时,应考虑血液重建。放疗常导致不可逆转的窦房结功能障碍和传导系统异常,此时应考虑安置永久起搏器。对于心脏瓣膜病,经导管瓣膜植入是比较合理的方案。辐射诱发的缩窄性心包炎患者,可用利尿剂短期减轻充血,但心包切除术通常是唯一的治疗手段^[41]。

6 结语

为了防治肿瘤治疗所致 I 型心脏损伤,选用最优的化疗或放疗方案是第一步。肿瘤治疗过程中需通过心肌生物标志物和影像学检查及时监测心功能。另外,心脏保护策略的重要要素是生活方式的改变 (例如吸烟、饮酒和低运动量),低压低氧训练或许对减少放疗相关心脏损伤有益。右丙亚胺是目前公认的预防蒽环类药物引起心肌损伤的药物。迄今为止临床试验的数据尚无法就使用心血管药物预防这种并发症提出明确的建议,目前最有潜能的是卡维地洛、奈必洛尔、依那普利、坎地沙坦,以及卡维地洛和依那普利的组合。如果出现不良反应,可考虑他汀类药物。当药物治疗无效时,手术治疗是唯一手段。

参考文献

- [1] Tocchetti CG, Cadeddu C, di Lisi D, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(18): 2110-2153.
- [2] Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15): 1102-1111.
- [3] Darby SC, Ewert M, Mc Gale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11): 987-998.
- [4] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 337.
- [5] Ajith TA, Jayakumar TG. Mitochondria-targeted agents: future perspectives of mitochondrial pharmaceuticals in cardiovascular diseases [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(10): 1091-1099.
- [6] 刘杰. 阿霉素长循环脂质体的研制 [D]. 河北医科大学, 2007.
- [7] 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.
- [8] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9): 938-945.
- [9] Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer [J]. *Cancer*, 1982, 49(9): 1762-1766.
- [10] Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(6): 1003-1011.
- [11] Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: current findings, assessment, and prevention [J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(1): 1-12.
- [12] Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(2): 253-262.
- [13] Rochet N, Drake JJ, Harrington K, et al. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2015, 5(3): e127-e134.
- [14] Innominato PF, Giacchetti S, Moreau T, et al. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5-fluorouracil-

- leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963) [J]. *Chronobiol Int*, 2011, 28(7):586-600.
- [15] Sewall S, Pillay V, Danckwerts MP, et al. A timely review of state-of-the-art chronopharmaceuticals synchronized with biological rhythms [J]. *Curr Drug Deliv*, 2010, 7(5):370-388.
- [16] Altinok A, Lévi F, Goldbeter A. Identifying mechanisms of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs 5-fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 36(1):20-38.
- [17] Gupta D, Shukla P, Munshi A, et al. Cardioprotective radiotherapy: the circadian way [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(3):353-355.
- [18] 易培强, 陈佳艺. 放射联合靶向药物治疗乳腺癌的心脏安全性探讨 [J]. *药理学进展*, 2018, 42(7):506-511.
- [19] 王雪清, 李文新. 蒽环类药物的心脏毒性研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(35):75-76.
- [20] Patel AA, Labovitz AJ. Advanced echocardiographic techniques in detection of cardiotoxicity [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2016, 18(4):28.
- [21] Skála M, Hanousková B, Skálová L, et al. MicroRNAs in the diagnosis and prevention of drug-induced cardiotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(1):1-9.
- [22] Tromp J, Stegink LC, van Veldhuisen DJ, et al. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(4):481-490.
- [23] Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, et al. Cardiotoxicity of anticancer therapies. Towards the implementation of cardio-oncology units [J]. *Rev Med Chil*, 2018, 146(1):68-77.
- [24] 冯泽豪, 姜萌, 卜军. 心脏磁共振评价化疗所致心肌损伤的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5):667-672.
- [25] Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks; implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18):8839-8846.
- [26] 马军, 秦叔逵, 沈志祥. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10):925-934.
- [27] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (6):CD003917.
- [28] Howlader N, Ries LA, Mariotto AB, et al. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(20):1584-1598.
- [29] Reichardt P, Tabone MD, Mora J, et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(25):2663-2676.
- [30] Tahover E, Segal A, Isacson R, et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(7):787-794.
- [31] 陈莉莉, 张晗, 姜小庆, 等. 中药有效成分拮抗化疗药物心脏毒性的分子机制研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(11):2387-2391.
- [32] Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of beta-blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Postgrad Med J*, 2015, 91(1081):627-633.
- [33] Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition [J]. *Circulation*, 2006, 114(23):2474-2481.
- [34] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):213-220.
- [35] Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2):695-699.
- [36] Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):988-989.
- [37] Chotenimitkhun R, D'Agostino RJ, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(3):302-307.
- [38] Wu SZ, Tao LY, Wang JN, et al. Amifostine pretreatment attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4130824.
- [39] Jones LW, Habel LA, Weltzien E, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2743-2749.
- [40] Wang J, Wu Y, Yuan F, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia attenuates radiation induced heart damage in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 160:57-63.
- [41] Lee Y, Naruse Y, Tanaka K. Effectiveness and long-term outcomes of surgical intervention for constrictive epicardium in constrictive pericarditis [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(3):137-144.

收稿日期:2020-01-06