



· 综述 ·

肿瘤化疗药物心脏毒性的预防策略

韩尽斌¹, 吴宁², 花永强³, 朱福⁴

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院中医科, 上海 200033 ;
2. 上海市浦东新区公利医院肿瘤科, 上海 200135 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
4. 上海市徐汇区中心医院心内科, 上海 200031

[摘要] 化疗药物的心脏毒性越来越受到关注。在临床实践中, 可以通过降低药物剂量、调整给药管理和使用低毒剂型等优化化疗方案对策降低心脏毒性反应的发生率和严重程度。心脏保护剂的应用也非常重要, 目前常用的药物包括右丙亚胺、心血管药物和中药制剂等, 但这些药物作为心脏保护剂的应用具有局限性, 且其有效性和安全性尚需要进一步验证。

[关键词] 肿瘤-心脏病学; 心脏毒性; 化疗; 右丙亚胺

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.01.011

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)01-0075-06

Prevention strategy of cardiotoxicity in cancer chemotherapy HAN Jinbin¹, WU Ning², HUA Yongqiang³, ZHU Fu⁴ (1. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Ninth people's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200033, China; 2. Department of Oncology, Gongli Hospital of Shanghai Pudong New District, Shanghai 200135, China; 3. Department of Integrative Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Cardiology, Central Hospital of Shanghai Xuhui District, Shanghai 200031, China)

Correspondence to: ZHU Fu E-mail: zhufu@xh.sh.cn

[Abstract] The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs is receiving more and more attention. The incidence and severity of cardiotoxicity can be reduced by methods such as reducing the dose of drugs, adjusting administration, and using low toxic drugs in clinical practice. Besides, application of cardioprotective agents is very important and agents including cardiovascular ones, dexrazoxane as well as Chinese medicine preparations are commonly used currently. However, effects of these agents used for cardioprotection during chemotherapy are limited, and their safety needs further verification.

[Key words] Cardio-oncology; Cardiotoxicity; Chemotherapy; Dexrazoxane

在导致人类死亡的诸多原因中, 恶性肿瘤与心血管病几乎具有同等重要的地位, 是并居首位的头号健康杀手。肿瘤的内科化疗引起的心脏损伤预后不佳, 对患者的危害十分严重, 并且大多数医务工作者对化疗的心脏毒性缺乏足够认识^[1]。不同的抗肿瘤治疗药物造成的心脏毒性反应表现形式也不同, 具体可以分为心脏功能损伤(如蒽环类药物和曲妥单抗)、血管功能损伤(如

5-FU和卡培他滨)及对心脏功能和血管均有损伤(如贝伐珠单抗和舒尼替尼)^[2-3]。

化疗既可以直接导致心脏病, 也能促进心血管疾病的发生或成为促使心血管疾病发生的重要风险因素。美国癌症研究学会2012年会发布的研究结果显示, 肿瘤患者中51%死于肿瘤本身, 而49%死于非肿瘤疾病; 而在诸多导致肿瘤患者死亡的非肿瘤疾病中, 首要的便是心血管疾病。常

用的蒽环类化疗药物可以导致左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)显著下降。对于60岁以上接受蒽环类药物化疗的早期乳腺癌患者, LVEF下降幅度大于等于10%的人数高达33%^[4]。近年来逐渐形成的肿瘤心脏病学, 致力于优化抗肿瘤治疗与心血管保护研究, 逐渐成为肿瘤临床关注的热点。

1 优化化疗方案

1.1 降低药物剂量

降低心脏毒性最简单的措施是限制化疗药物的累积剂量。如果蒽环类药物累积剂量低于300 mg/m², 心脏毒性导致的心血管损伤可以控制在5%的范围内^[5]。但这对于肿瘤治疗来说, 治疗药物剂量的降低不可避免地会导致肿瘤治疗效果的降低, 实际是一种妥协性的策略。

1.2 调整给药管理

通过修正和调整给药管理可以在不降低抗肿瘤效应的前提下最大限度地保护心脏, 减少化疗药物的心脏毒性。多柔比星每周给药方案和3周给药方案相比, 抗肿瘤有效率和患者生存期无明显差异, 每周给药方案心脏毒性却大大降低, 骨髓抑制、脱发、腹泻及恶心呕吐等不良反应发生率也明显减少^[6]。另外, 在临床用药管理方面, 如果使用静脉泵采取大于96 h的连续给药方式, 多柔比星的肿瘤治疗效果没有明显变化, 但心脏毒性反应却显著降低, 只是患者口腔炎发生率会略有增加^[6-7]。紫杉醇和多柔比星的用药间隔时间长短对心脏毒性也有影响, 在紫杉醇与多柔比星用药间隔仅为15~30 min时, 20%的患者具有发生慢性心衰的风险, 如果将两药的间隔时间调整为4~16 h, 慢性心衰风险的发生率就会显著降低^[8-9]。

1.3 使用低毒剂型

蒽环类药物脂质体是保护心脏最新方法之一。临床前和临床数据表明, 在不降低疗效情况下, 脂质体多柔比星能明显降低心肌损伤的发生率和严重程度^[8,10]。不少证据已表明, 蒽环类脂质体可取代传统的蒽环类抗肿瘤药物以

降低心脏毒性^[6,11]。

2 化疗心脏保护剂

2.1 右丙亚胺

蒽环类诱导的心脏毒性的发生率随着用药剂量的加大而增加, 并且随访时间越长, 发生率和发现率越高^[12-13]。多柔比星在累积剂量超过300 mg/m²的情况下, 慢性心衰的风险增加11倍, 因此, 2008年美国NCCN指南最终推荐在给予300 mg/m²多柔比星后给予右丙亚胺, 以预防心血管意外事件的发生^[14]。右丙亚胺是目前唯一获批的蒽环类药物心脏毒性保护剂, 被美国国立综合癌症网络及国内外多种指南广泛推荐应用于蒽环类药物心脏毒性的预防和治疗^[5,15]。

从第1次给药开始, 多柔比星就会对患者产生心脏毒性, 而后续的每次用药都会加重以前的心脏损伤严重程度, 直至最后出现明显的心血管疾病症状^[6]。有关右丙亚胺用药时机的选择, 争议的焦点主要集中于蒽环类药物达到一定累积剂量(如多柔比星累积剂量达到300 mg/m²)后才开始使用右丙亚胺, 还是在起始使用蒽环类药物时就开始使用右丙亚胺^[6]。近年来, 大多数临床试验均采取在使用蒽环类药物起始时就开始使用右丙亚胺的方案, 并且取得了显著的心脏保护效果^[9,16-17]。

目前, 右丙亚胺是对化疗导致心脏损伤的预防最佳预防药物。根据一项涉及1 500多例患者和8项临床试验的荟萃分析, 右丙亚胺能够将肿瘤化疗引起的心力衰竭发生率降低80%以上^[5]。然而, 右丙亚胺的使用会降低抗肿瘤效果。有研究显示, 即使肿瘤无进展生存期和总生存期数据相近, 使用右丙亚胺后仍可能会降低化疗的抗肿瘤有效率, 所以美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局目前只批准右丙亚胺用于转移性乳腺癌患者^[18-19]。

2.2 心血管药物

在临床处理肿瘤患者的心血管并发症过程中, 心血管药物是不可或缺的选项。具体到化疗所致心脏毒性反应, 其中 β 受体阻滞剂可以起

到一定的保护作用,但不是所有的 β 受体阻滞剂都有效。非选择性 β 受体阻滞剂,如普萘洛尔(心得安)表现出对心脏毒性的增强效应,可能与其抑制 β -2受体活性有关^[20-21]。另一方面,卡维地洛和美托洛尔则显示具有心脏毒性保护作用,而奈必洛尔则既不会增加也不能减少心脏毒性^[22-24]。

采用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)进行化疗心脏毒性随机临床试验的报道非常少。在一项针对采用蒽环类药物治疗的儿童肿瘤患者长期生存临床观察研究中,ACEI(依那普利)并没有能够发挥理想的心脏保护功能使患者获益^[25]。在另一项前瞻性随机对照研究中,接受ABVD或R-CHOP方案治疗霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的患者采用依那普利或美托洛尔与安慰剂进行对照,也没有发现这两种药物在预防临床或亚临床心脏毒性方面使患者获益^[23]。

尽管如此,仍然检索到两项临床试验报道,提示ACEI在预防化疗心脏毒性方面的有效性。其中一项针对接受大剂量化疗开始3 d就出现心肌肌钙蛋白I升高的肿瘤患者,使用依那普利后,确实可以起到保护患者心脏功能的效果^[26]。另一项针对恶性血液病患者的临床试验,纳入的是需要接受大剂量化疗和干细胞移植的患者,为了预防左心室功能不全,联合使用依那普利和卡维地洛,结果表明,这两个药物的联合使用可以在6个月的时间内保持患者的LVEF稳定,甚至在试验结束后死亡的患者随访中发现,在患者发生心力衰竭至死亡的时间段内,依那普利和卡维地洛联合用药还可以持续发挥心脏保护功能^[27]。

2.3 中药制剂

具有心脏保护作用的中药多为益气通络和活血化瘀类的植物药,相关植物药注射剂对蒽环类药物心脏毒性的拮抗效应是重点研究方向。国内多项研究表明,黄芪注射液、参麦注射液和银杏叶提取物注射液对蒽环类药物所致心脏毒性可以起到一定的保护作用,且与丙丙

亚胺具有协同效应^[28-30]。注射用丹参在恶性肿瘤患者化疗中能改善临床症候,拮抗表柔比星的心肌损害,降低不良反应发生率^[31]。

虽然有关研究显示,这些中药注射液不单纯预防和治疗化疗的心脏毒性,还有抗肿瘤作用。但由于研究设计和样本量的问题,中药本身的肝肾功能损伤和心脏毒性问题没有能够得到充分说明,另外,即使是单味中药的提取物,其化疗成分也很复杂,相关药理作用机制有待进一步的研究。

3 结语与讨论

肿瘤-心脏病学是随着人们对肿瘤治疗认识的不断进步而出现的新学科,旨在预防和减轻因抗肿瘤治疗产生的心血管不良反应。肿瘤-心脏病学发展的需要心内科、肿瘤科、血液病科及所有临床医师的共同参与。化疗药物引发心血管不良反应的预防,策略上首先要充分认识和正确评估化疗药物对肿瘤患者的心脏毒性(表1)^[32-33],对有或可能发生心血管疾病的肿瘤患者进行筛查,接下来则根据患者所处的化疗阶段,如化疗前、化疗中或化疗后对患者进行整体性的临床评估和心脏保护治疗。如果化疗方案用到如蒽环类和曲妥单抗等已经被证实具有显著心脏毒性的药物,则尤其需要引起注意。

在化疗结束后的随访期内,结合患者的临床表现和超声心动图对患者的心脏功能进行临床评估非常重要,可以评估化疗期间患者的心脏功能损伤情况和发生心血管不良反应的风险。根据文献报道,采用有效的药物针对化疗引起的心脏毒性进行治疗和预防非常重要,可供选择的药物包括卡维地洛、比索洛尔、ACEI、血管紧张素受体阻滞剂和他汀类药物。国内中药注射剂在肿瘤治疗中的应用为使用植物药进行化疗心脏毒性保护提供了示范,国外也有植物药提取物的相关应用研究^[34]。尽管大多数研究结果提示,某些植物药既具有心脏保护效应,也具有抗肿瘤效应,但因为植物药提取物分子成分复杂,其安全性和有效性尚需要更大样本量的研究验证^[35-36]。

表 1 常用化疗药物心脏毒性概况表

Tab. 1 Frequently used chemotherapeutics with cardiotoxicity potential

Chemotherapeutic class and agents	Cardiomyopathy incidence	Other types of cardio-vascular toxicity
Anthracyclines		
Doxorubicin	3.0%-26.0%	Myo-pericarditis, ECG abnormalities, cardiac arrhythmias
Epirubicin	0.9%-3.3%	Cardiac arrhythmias, ECG abnormalities, arterial embolism
Idarubicin	5.0%-18.0%	ECG abnormalities
Mitoxantrone	0.2%-30.0%	Cardiac arrhythmias, ECG abnormalities, hypertension, myocardial ischemia
Alkylating agents		
Cyclophosphamide	7.0%-28.0%	Peri-/myocarditis, cardiac tamponade, arrhythmias
Ifosfamide	17.0%	Arrhythmias, cardiac arrest, myocardial infarction, myocardial hemorrhage
Busulfan	Rare	Endomyocardial fibrosis, pericardial effusion and tamponade, chest pain, ECG changes, hyper-/hypotension, arrhythmias, thrombosis
Mitomycin	10.0%	Cardiac failure
Antimetabolites		
5-Fluorouracil	2.0%-20.0%	Coronary vasospasm, arrhythmias, myocardial ischemia and infarction, ECG changes, hypotension, ventricular ectopy
Capecitabine	2.0%-7.0%	Coronary vasospasm, myocardial ischemia and infarction, arrhythmias, thrombosis, ECG changes
Cytarabine	Unknown	Pericarditis, chest pain (including angina)
Platinum agents		
Cisplatin	Rare	Arterial vasospasm, cardiac/cerebral/mesenteric/limb ischemia, arrhythmias, hypo-/hypertension
Antimicrotubule agents		
Vincristine	25.0%	Hyper-/hypotension, arrhythmias, myocardial ischemia and infarction

[参 考 文 献]

- [1] ALVAREZ J A, RUSSELL R R. Cardio-oncology: the nuclear option [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(4): 31-31.
- [2] BOVELLI D, PLATANIOTIS G, ROILA F, et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: 277-282.
- [3] MOUDGIL R, YEH E T. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: cardiomyopathy and beyond [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 863-870.
- [4] TARANTINI L, GORI S, FAGGIANO P, et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3058-3063.
- [5] VAN DALEN E C, CARON H N, DICKINSON H O, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (6): CD003917.
- [6] OLIVIERI J, PERNA G P, BOCCI C, et al. Modern management of anthracycline-induced cardiotoxicity in lymphoma patients: low occurrence of cardiotoxicity with comprehensive assessment and tailored substitution by nonpegylated liposomal doxorubicin [J]. *Oncologist*, 2017, 22(4): 422-431.
- [7] ABD ALLAH S H, HUSSEIN S, HASAN M M, et al. Functional and structural assessment of the effect of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3119-3129.
- [8] COLTELLI L, FONTANA A, LUCCHESI S, et al. Cardiac safety of adjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin combined with cyclophosphamide and followed by paclitaxel in older breast cancer patients [J]. *Breast*, 2017, 31: 186-191.

- [9] LEE W L, GUO W M, HO V H, et al. Delivery of doxorubicin and paclitaxel from double-layered microparticles: the effects of layer thickness and dual-drug vs. single-drug loading [J] . *Acta Biomater*, 2015, 27: 53–65.
- [10] RABINOVICH A, RAMANAKUMAR A V, LAU S, et al. Prolonged pegylated liposomal doxorubicin treatment for recurrent pelvic cancers: a feasibility study [J] . *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(7): 776–780.
- [11] SZMIT S, JURCZAK W, ZAUCHA J M, et al. Acute decompensated heart failure as a reason of premature chemotherapy discontinuation may be independent of a lifetime doxorubicin dose in lymphoma patients with cardiovascular disorders [J] . *Int J Cardiol*, 2017, 235: 147–153.
- [12] SETHI T K, BASDAG B, BHATIA N, et al. Beyond anthracyclines: preemptive management of cardiovascular toxicity in the era of targeted agents for hematologic malignancies [J] . *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3): 257–267.
- [13] MOZDZANOWSKA D, WOZNIEWSKI M. Radiotherapy and anthracyclines–cardiovascular toxicity [J] . *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(2): 93–97.
- [14] VAN DALEN E C, CARON H N, DICKINSON H O, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J] . *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (2): CD003917.
- [15] KIM I H, LEE J E, YOUN H J, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with HER2–positive breast cancer who receive anthracycline based adjuvant chemotherapy followed by trastuzumab [J] . *J Breast Cancer*, 2017, 20(1): 82–90.
- [16] MASCARENHAS L, MALOGOLOWKIN M, ARMENIAN S H, et al. A phase I study of oxaliplatin and doxorubicin in pediatric patients with relapsed or refractory extracranial non–hematopoietic solid tumors [J] . *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(7): 1103–1107.
- [17] RYGIEL K. Benefits of antihypertensive medications for anthracycline– and trastuzumab–induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: Insights from recent clinical trials [J] . *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(5): 490–497.
- [18] 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.
- [19] QUANJUN Y, GENJIN Y, LILI W, et al. Protective effects of dexrazoxane against doxorubicin–induced cardiotoxicity: a metabolomic study [J] . *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169567.
- [20] FAJARDO G, ZHAO M, POWERS J, et al. Differential cardiotoxic/cardioprotective effects of beta–adrenergic receptor subtypes in myocytes and fibroblasts in doxorubicin cardiomyopathy [J] . *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(3): 375–383.
- [21] BERNSTEIN D, FAJARDO G, ZHAO M, et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta–adrenergic receptor subtypes [J] . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(6): 2441–2449.
- [22] EL–SHITANY N A, TOLBA O A, EL–SHANSHORY M R, et al. Protective effect of carvedilol on adriamycin–induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia [J] . *J Card Fail*, 2012, 18(8): 607–613.
- [23] GEORGAKOPOULOS P, ROUSSOU P, MATSAKAS E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin–treated lymphoma patients: a prospective, parallel–group, randomized, controlled study with 36–month follow–up [J] . *Am J Hematol*, 2010, 85(11): 894–896.
- [24] KAYA M G, OZKAN M, GUNEBAKMAZ O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline–induced cardiomyopathy: a randomized control study [J] . *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 2306–2310.
- [25] SILBER J H, CNAAN A, CLARK B J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long–term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines [J] . *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 820–828.
- [26] CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI M T, 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.
- [27] 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.
- [28] YI S Y, NAN K J, CHEN X S, et al. Effect of extract of Ginkgo Biflora on doxorubicin–associated cardiotoxicity in patients with breast cancer [J] . *Chin J Integr Trad West Med*, 2008, 28(01): 68–70.
- [29] 王翠英, 宋春燕, 沈凤梅. 参麦注射液治疗心脏毒性反应31例 [J] . *陕西中医*, 2013, 34(2): 150–151.
- [30] 杨金旗, 董志强. 黄芪注射液预防蒽环类药物相关心脏毒性反应临床观察 [J] . *中国社区医师: 医学专业*, 2010, 12(31): 118–118.
- [31] 黄智芬, 韦劲松, 杨泽江, 等. 注射用丹参在恶性肿瘤患者化疗中的应用 [J] . *中医学报*, 2013, 28(5): 622–623.
- [32] 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.
- [33] DOLARA A. Cardiovascular complications of cancer chemotherapy. The need for cardio–oncology [J] . *Recenti*

- Prog Med, 2017, 108(6): 261-264.
- [34] ANJOS FERREIRA A L, RUSSELL R M, ROCHA N, et al. Effect of lycopene on doxorubicin-induced cardiotoxicity: an echocardiographic, histological and morphometrical assessment [J] . Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 101(1): 16-24.
- [35] LI Q H, SHAN L M, REN Y S. Research progress on toxicity of Chinese materia medica [J] . Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2007, 22(05): 300-302.
- [36] 贾英杰, 李小江, 孙一予, 等. 萘环类药物心脏毒性及其中药防治 [J] . 时珍国医国药, 2010, 21(08): 2110-2111.
- (收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-09-05)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590转83574

E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部