

蒽环类药物导致心肌损伤防治的研究进展

朱文林¹ 王敦英² 张军² 通讯作者

1 南京中医药大学研究生院, 江苏无锡, 214000;

2 无锡市中医医院甲乳外科, 江苏无锡, 214000;

摘要: 蒽环类药物 (ANTs) 所致的心脏毒性不容忽视, 通常具有进展性和不可逆性的特点。心肌损伤的防治在乳腺癌患者抗肿瘤治疗中至关重要, 本文将对蒽环类抗肿瘤药物导致心脏毒性的防治研究进行总结, 以便进一步提高乳腺癌患者术后的生活质量, 延长患者生存期。

关键词: 蒽环类药物; 乳腺癌; 心肌损伤; 防治措施

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 08. 052

乳腺癌已超越肺癌成为全球范围内具最高发病率的恶性肿瘤。依据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的信息得知, 中国女性 2023 年新发乳腺癌 42 万例, 位居我国女性新发癌症首位^[1]。

近年来, 乳腺癌诊疗水平的提高伴随肿瘤生存期的延长, 癌症治疗相关的心功能障碍 (CTRCD) 在乳腺癌幸存者中越来越多^[2], 心血管疾病 (CVD) 是肿瘤患者非肿瘤原因死亡的主因^[3]。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南》指出, 乳腺癌化疗的心脏毒性主要来源于蒽环类药物。与非蒽环类化疗药物相比, 蒽环类药物可增加 5.43 倍的心脏毒性风险, 4.94 倍的心脏死亡风险^[4]。因此, 早期发现及防治蒽环类药物带来的心肌损害具有重要意义。

1 预防蒽环类药物导致心肌损伤的措施

1.1 限制蒽环类药物累积剂量

常用的蒽环类药物包括多柔比星、表柔比星、吡柔比星, 相关医疗指南建议这些药物的最大累积用量应 < 350-400 mg/m²、900-1000 mg/m²、950 mg/m²^[5]。一组对比实验的病理结果显示, 随着多柔比星 (DOX) 累积剂量的增大, 大鼠心肌细胞空泡样变、心肌间质纤维化逐渐加重、尤其以心内膜下心肌最为明显^[6]。因此, 对于患者而言, 把握好蒽环类药物使用剂量, 尽早进行有关心脏毒性的监测尤为重要。

1.2 改变给药方式

蒽环类药物不同给药方式所造成的心肌损伤程度不同。研究显示, 阿霉素累积剂量 > 50~400mg/m² 时,

持续静脉点滴注射 (CI) 与静脉推注 (BI) 相比, 心脏毒性有显著差异 ($P < 0.05$), 即 CI 能减少心脏毒性^[7]。金龙等人根据是否结合生脉注射液来持续静滴蒽环类药物, 将 38 例患者随机分为两组, 观察两组异常心电图发生情况、治疗前后心脏彩超及相关检验指标, 可知辅以生脉制剂并通过慢速持续静脉滴注方式施用蒽环类化合物可以更好地维护心肌健康, 达到控制初期心血管副作用的效果^[8]。

1.3 选择脂质体阿霉素

脂质体为新型药物载体, 可改变药物体内递释性能, 提升药效、降低毒副作用。脂质体阿霉素是较早使用脂质体载药的成功典范^[9]。一组回顾性研究显示, 多柔比星组在化疗后心脏毒性发生率高于盐酸多柔比星脂质体组 ($P < 0.05$), 心脏彩超左心射血分数低于盐酸多柔比星脂质体组 ($P < 0.05$), 表明盐酸多柔比星脂质体在乳腺癌化疗中可明显降低心脏毒性^[10]。

2 选择减轻蒽环类药物心肌损伤的药物

2.1 自由基清除剂

研究表明甲基黄酮醇胺能增加心肌组织 SOD 活性, 降低心肌组织中 MDA 含量, 通过清除氧自由基和抗脂质过氧化物作用保护心肌细胞, 减轻阿霉素所致的小鼠急性心肌损伤程度^[11]。阿金刚胺等抗氧化剂能通过减轻氧化应激和炎症因子的产生, 降低心脏毒性, 但此类研究仍停留在动物层面, 且需要大量重复实验^[12]。

2.2 钙拮抗剂

蒽环类化合物能够激发心肌纤维中储存钙离子的

囊泡膜上的 Ca^{2+} 通道,促使这些储库向细胞质区域排放更多的 Ca^{2+} 。随着细胞内游离 Ca^{2+} 水平迅速攀升至异常高位,即发生所谓的“钙过载”现象,这将扰乱心脏正常的电信号传导过程,并可能诱发多种类型的心脏节律紊乱。南通大学盛红专等人采用离体心脏灌流法,通过监测大鼠的心肌收缩幅度、冠脉流量、心电图改变等,发现 1,6-二磷酸果糖及辅酶 Q10 均对阿霉素引起的心脏毒性具有保护作用,且 FDP 效果更佳。

2.3 线粒体保护剂

线粒体是细胞能量代谢的工厂,在维持正常的生理机能方面起着至关重要的作用。有研究表明,西红花酸高剂量组 H9c2 大鼠 Bcl-2 蛋白表达更高, Bax 蛋白表达降低, BCL-2/Bax 比值显著升高 ($P < 0.01$),从而降低线粒体孔通透性而保护线粒体功能^[13]。张彦池进行的一项前瞻性临床试验^[14],将患者随机分为西红花组及对照组,结果表明化疗 6 个月后西红花组心电图异常情况发生率为 13.51%,而未采取特殊措施的那组则高达 35.14%,两者间存在显著统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见,西红花成分能够有效预防由蒽环类抗癌药物引发的心脏损伤问题。

2.4 铁离子螯合剂

铁死亡可能是蒽环类药物心脏毒性的另一重要机制,铁死亡是以铁介导的脂质过氧化物积累引起的一种全新细胞死亡方式^[15]。右丙亚胺能够与铁离子紧密结合,形成稳定的螯合物,也是唯一获美国和欧洲批准可以使用的蒽环类药物治疗期间的心脏保护剂。

2.5 抗氧化剂

多种具有抗氧化作用的药效成分能够改善蒽环类药物所致的心肌损伤。吉林大学医学院的一项实验显示,与阿霉素心肌细胞损伤组相比,褪黑素保护组的心肌细胞脂质过氧化物丙二醛释放量显著减少 ($P < 0.01$),而 MTT 代谢率显著增高 ($P < 0.01$),证明褪黑素对阿霉素诱导的心肌细胞损伤有保护作用^[16]。一项涉及 72 只大鼠参与对比分析的工作指出,在施用多柔比星(DOX)之后出现明显的心室肌肉纤维内部结构紊乱特征,然而如果事先给以特定量级下的 TA-05 处理,则可以大幅度地减弱上述不良症状的发展进程^[17]。

2.6 细胞凋亡抑制剂

细胞凋亡是一种由内在或外在刺激引发、遵循固有程序的细胞自我消亡过程。当心脏组织中的肌肉细胞及血管内膜细胞遭遇低至亚微摩尔级别的蒽环类化疗药——阿霉素时,会经历这种编程性死亡,从而诱发潜在的心脏损害效应。这一细胞凋亡学说还未得到深入研究,关于细胞凋亡抑制剂的作用也有待继续探索^[18]。

2.7 中药汤剂

对于蒽环类药物导致的心肌损伤,国内学者也进行了大量研究。李双凤等人基于中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性的网状 Meta 分析表明^[19],炙甘草汤、四逆汤、益气养心汤等方剂,相较于纯西医治疗方法,在蒽环类化疗药物所致心脏毒性的治疗过程中发挥了优势。重庆医科大学的一项研究对 C57 小鼠采用单次腹腔注射给药建立 DOX 心脏损伤模型并进行研究,结果表明 CVb-D 对 DOX 心脏毒性具有明显的保护作用,能在抗氧化的同时,缓解 DOX 引起的心肌细胞线粒体损伤,抑制其诱导的 Caspase-3 活化而产生的心肌细胞凋亡^[20]。

3 总结与展望

随着乳腺癌诊疗水平的提高,对乳腺癌患者进行抗肿瘤治疗的同时,需重视抗肿瘤药物相关心脏保护,对心血管系统进行健康监测,降低抗肿瘤药物导致的心肌损害,提高乳腺癌患者的后期生活质量。当前蒽环类药物导致心肌损害的预防用药包括右丙亚胺、辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂(维生素 C 和维生素 B12 等)以及铁螯合剂等,研究表明右丙亚胺能增强心脏肌肉细胞的生命力,并阻止这些细胞死亡的过程,进而对抗由该类型化疗药引发的心脏毒性影响,已被国内外研究证实,其余药物或多或少有相关动物实验可以证实其心血管保护作用,但都缺乏大量重复实验数据和临床研究的支撑,有巨大的研究价值和潜力。

参考文献

- [1]Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. Chin Med J (Engl). 2022. 135(5): 584-590.
- [2]Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res Pract. 2017. 4

- (1): R33-R41.
- [3] Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016. 13(3): 172-84.
- [4] 呼改凤, 付海霞, 马继芳等. 蒽环类药物对早期乳腺癌术后患者心脏毒性影响的临床研究. *中华心血管病杂志*. 2018. 46(12): 987-992.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南. 2023. 北京. 人民卫生出版社.
- [6] 张君, 李欣, 刘娟, 尚永宁, 郭燕丽. 分层应变技术评价多柔比星干预大鼠左心室心肌功能. *中国医学影像技术*. 2023. 39(8): 1160-1164.
- [7] 胡欣, 任大成. 阿霉素持续静脉点滴与静脉推注给药的毒性的对比分析. *实用癌症杂志*. 2005. (01): 84-86.
- [8] 姜金龙, 计成阜, 何广胜, 孙乃同. 生脉注射液结合持续静脉缓慢滴注蒽环类药物降低早期心脏毒性发生风险的临床观察. *现代肿瘤医学*. 2021. 29(03): 499-502.
- [9] 贾晋斌, 韦青燕. 阿霉素脂质体的研究进展. *中国肿瘤*. 2011. 20(05): 372-377.
- [10] 董戡. 多柔比星与盐酸多柔比星脂质体对乳腺癌化疗病人心脏毒性的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*. 2020. 18(15): 2554-2555.
- [11] 王美英, 吴勇杰. 甲基黄酮醇胺对阿霉素诱导的小鼠心肌损伤的保护作用及其机理. *中国临床药理学与治疗学*. 2004. (01): 100-103.
- [12] Chen J, Zhang S, Pan G, et al. Modulatory effect of metformin on cardiotoxicity induced by doxorubicin via the MAPK and AMPK pathways. *Life Sci*. 2020. 249: 117498.
- [13] 李文娜, 钱之玉. 西红花酸对多柔比星致大鼠心脏毒性的影响. *中国新药杂志*. 2005. (10): 45-49.
- [14] 张彦池. 西红花苷防治乳腺癌蒽环类化疗患者心脏毒性的临床观察, 2024.
- [15] 赵珂, 陈晓姝, 魏希进等. 铁死亡的调控机制及其在蒽环类药物心脏毒性中的研究进展. *心血管病学进展*. 2024. 45(03): 261-265.
- [16] 孙云鹏, 张宇, 李天书, 温得中, 章宏. 褪黑素对阿霉素致心肌损伤保护作用的实验研究. *中国药物警戒*. 2011. 8(07): 388-390.
- [17] 刘晓晖. 阿江榄仁树对多柔比星诱导的心脏毒性的防护作用. *国外医药(植物药分册)*. 2008. 23(06): 273-274.
- [18] 李世红, 王绍军. 阿霉素心脏毒性中的细胞凋亡. *心血管病学进展*. 2005. (02): 206-209.
- [19] 李双凤, 李春, 于瑞丽等. 中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性的网状Meta分析. *世界科学技术-中医药现代化*. 2022. 24(01): 183-194.
- [20] 郭茜. 环维黄杨星D对阿霉素心脏毒性的保护作用及其机制研究. 北京万方数据股份有限公司, 2013.
- 作者简介: 朱文林 (2001-), 2023 级在读研究生, 研究方向: 中医外科 (乳腺外科)。
- 通讯作者: 张军 (1977-), 博士, 主任中医师。研究方向: 中医外科 (乳腺外科)。
- 作者单位: 南京中医药大学研究生院「朱文林 (硕士研究生在读)」; 无锡市中医医院甲乳外科 (王敦英、张军)
- 基金项目: 无锡市卫生健康委重大项目科研项目资助 (Z202307); 无锡市科学技术局指导性计划项目资助 (SKJJZD21)