

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.020

右雷佐生联合榄香烯降低蒽环类药物心脏毒性疗效观察

黄丹¹, 李群益^{1,2}, 施孝金^{1,2}, 陈海飞^{1△}

(1. 复旦大学附属华山医院北院药剂科, 上海 201907; 2. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040)

摘要:目的 探讨右雷佐生联合榄香烯注射液降低蒽环类药物心脏毒性的临床疗效。方法 选取医院2013年6月至2017年10月应用蒽环类药物治疗的癌症患者58例,分为单药组(31例)和联用组(27例)。单药组在应用蒽环类药物基础上加用右雷佐生静脉滴注,联用组在单药组基础上联合榄香烯注射液。结果 联用组主动脉增宽和心包积液等心脏毒性的发生率低于单药组($P < 0.05$)。结论 右雷佐生联合榄香烯注射液可有效减轻蒽环类药物对癌症患者的心脏毒性作用。

关键词:右雷佐生;榄香烯注射液;蒽环类药物;心脏毒性

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0065-03

Clinical Observation on Dexrazoxane Combined with Elemene in Reducing the Cardiotoxicity Induced by Anthracycline Drugs

HUANG Dan¹, LI Qunyi^{1,2}, SHI Xiaojin^{1,2}, CHEN Haifei¹

(1. Department of Pharmacy, North Branch of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 201907; 2. Department of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 200040)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dexrazoxane combined with Elemene Injection in reducing the cardiotoxicity induced by anthracycline drugs. **Methods** Totally 58 patients with cancer treated with anthracycline drugs in our hospital from June 2013 to October 2017 were selected and divided into the single-drug group ($n=31$) and the combination group ($n=27$). The patients in the single-drug group were given intravenous drip of dexrazoxane on the basis of anthracycline drugs, while those in the combination group were treated with Elemene Injection on the basis of the single-drug group. **Results** The incidence of cardiotoxicity such as aortic widening and pericardial effusion in the combination group was lower than that in the single-drug group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexrazoxane combined with Elemene Injection can effectively reduce the cardiotoxicity of patients with cancer treated with anthracycline drugs.

Key words: dexrazoxane; Elemene Injection; anthracycline drugs; cardiotoxicity

蒽环类抗生素包括阿霉素、表阿霉素、柔红霉素、吡柔比星等,是高效且广泛应用的细胞毒性药物。以蒽环类药物为基础的联合治疗通常是一线治疗的标准方案,但其心脏毒性呈现进展性、不可逆性和累积性,导致其临床应用受到限制。右雷佐生作为一种心脏保护剂,是唯一可以有效预防蒽环类药物所致心脏毒性的药物^[1]。榄香烯注射液是一种抗癌新药,常联合放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)使用,可增强药效,减少放化疗毒副反应^[2],但榄香烯注射液与右雷佐生联用是否对蒽环类药物引起的心脏毒性具有协同保护作用鲜见报道。本研究探讨了右雷佐生联合榄香烯注射液在缓解蒽环类化疗药物引起的不良反应的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为各类恶性肿瘤;蒽环类化疗药物使用量低于引发心脏毒性的下限。

排除标准:化疗禁忌证;心肌酶学及心脏彩超异常;其他心脏功能及器质性损害。

病例选择与分组:选取复旦大学附属华山医院北院2013年6月至2017年10月收治的恶性肿瘤患者58例,年龄13~75岁,平均51.52岁;非霍奇金淋巴瘤40例,胃癌5例,骨髓瘤4例,其他9例。按治疗方式不同分为单药组(31例)和联用组(27例)。两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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	肿瘤类型(例)			
			非霍奇金淋巴瘤	胃癌	骨髓瘤	其他
单药组($n=31$)	53.37 $\pm$ 10.36	15/16	23	3	2	3
联用组($n=27$)	49.41 $\pm$ 17.02	14/13	17	2	2	6

1.2 方法

所有患者均采用蒽环类为主的化疗方案进行治疗。单药组加用注射用右雷佐生注射液(曾用名右丙亚胺,江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20061157,规格为每瓶250mg),包装方式为西林瓶1瓶+专用溶

第一作者:黄丹,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电话)021-66894024。

[△]通信作者:陈海飞,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)021-66895009。

剂1瓶,加入0.167 mol/L乳酸钠25 mL,转移入输液袋内,质量浓度为10 g/L,30 min内滴完,后给予蒽环类抗肿瘤药。联用组在单药组基础上加用榄香烯乳状注射液(大连华立金港药业有限公司,国药准字H10960114,规格为每支20 mL:88 mg)。

1.3 观察指标

采用VIVID E9型超声多普勒诊断仪(GE公司)评估患者化疗前后的心脏状态,根据美国纽约心脏协会(NYHA)关于心脏状态的分类评估或不良事件评定标准进行心脏毒性的评定^[3];采用cobas E411型电化学发光全自动免疫分析仪(Roche)对比治疗前后两组患者血清肌钙蛋白和肌红蛋白含量变化,评估患者心脏的早期损伤;对比治疗前后两组患者白细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞、红细胞等差异,评估联合用药对血液系统的影响;对比两组患者不良反应,包括胃肠道不良反应和肾功能异常。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

单药组心脏不良事件共11例(35.48%),包括心包积液6例,主动脉增宽3例,二尖瓣返流、左室整体活动欠协调各1例。联用组共2例(7.41%),包括心包积液、主动脉增宽各1例。两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表2至表4。

表2 两组患者肌钙蛋白和肌红蛋白比较($\bar{X} \pm s$)

指标	单药组($n=31$)			联用组($n=27$)		
	化疗前	化疗后	差值	化疗前	化疗后	差值
肌钙蛋白(ng/L)	7.78±4.44	5.89±3.69	-1.89±3.14	6.37±5.00	5.00±2.72	-1.44±3.52*
肌红蛋白(ng/mL)	28.16±7.85	29.56±10.35	1.39±5.96	24.03±8.99	22.81±3.35	-1.22±8.23*

注:与单药组相比,* $P > 0.05$ 。下表同。

表3 两组患者血液相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

指标	单药组($n=31$)			联用组($n=27$)		
	化疗前	化疗后	差值	化疗前	化疗后	差值
血红蛋白(g/L)	115.16±22.86	111.50±25.34	3.66±24.02	119.16±21.31	115.32±21.64	3.69±13.43*
白细胞($\times 10^9/L$)	8.55±5.56	5.46±2.48	3.08±5.07	6.15±2.64	5.86±3.18	0.29±4.30*
中性粒细胞(%)	71.30±10.88	62.17±17.60	9.13±17.48	61.93±12.39	61.23±16.01	0.70±20.18*
血小板($\times 10^9/L$)	244.36±107.67	199.03±51.70	45.33±95.35	228.57±97.57	195.45±72.63	33.12±68.27*
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.01±0.70	3.83±0.78	0.18±0.65	4.08±0.66	3.94±0.74	0.14±0.53*

表4 两组患者不良反应比较(例)

组别	皮疹	胃肠道反应	肝功能异常	肾功能异常
单药组($n=31$)	9	18	1	2
联用组($n=27$)	4*	10*	1*	1*

3 讨论

蒽环类药物治疗血液淋巴系统肿瘤和实体肿瘤疗效确切,通过嵌入DNA序列中的碱基,干扰癌细胞DNA的复制与RNA的合成,致使肿瘤的生长得到控制。蒽环类药物第1次使用就可能对心脏造成损伤,如由于心肌损伤产生的各种心律失常,心脏收缩或舒张功能异常,心脏的传导功能异常甚至心肌肥厚或心脏扩大的心脏病变,临床常表现为气短、心悸、胸痛、胸闷、乏力、肢体肿胀等,部分患者不得不中断化疗,故早期监测和预防蒽环类心脏毒性尤为重要。蒽环类药物所产生的早期心脏毒性作用表现为心肌细胞水肿、变性,此时若给予合理的药物控制,心肌损伤仍为可逆性改变。

根据2013年版蒽环类药物心脏毒性防治指南,在第1次使用蒽环类药物化疗时,即开始右雷佐生的治疗,且每次使用蒽环类药物时都重复使用右雷佐生的治疗。其作用机制为:螯合剂EDTA的类似物,具有强烈的螯合铁能力,能抑制超氧化自由基的产生;在无铁和酶的情况下,本身具有清除自由基和抗氧化作用,可抑制蒽环类诱导活性氧的形成及心肌细胞的氧化损伤,对蒽环类药物造成的心脏损害有显著的防护作用,且不影响蒽环类药物的抗癌作用及患者的生存率,但会增加骨髓抑制的发生率。

中药联合化疗可减轻化疗药物对正常细胞的毒副作用,并能提高患者的生活质量。榄香烯注射液是由温郁金中提取的药物,主要抗癌成分是 β -榄香烯,是我国自行开发研制的一类抗肿瘤药物,具有较强的抗肿瘤活性^[4],且可减轻化疗引起的易栓状态,减轻心脏毒性^[5]。榄香烯对胸膜、腹膜具有较强的刺激作用,腔内给药后引起化学性胸膜炎、腹膜炎,使胸膜、腹膜粘连,也有助于抑制浆腔膜积液产生^[6-7],可用于胸腔、腹腔积液的治疗,但对于心包积液的治疗却鲜有报道。本研究结果显示,右雷佐生联合榄香烯能显著降低蒽环类药物引起的心脏毒性,主要是预防心包积液的发生。

心肌肌钙蛋白是肌钙蛋白复合体的多肽亚单位。在心肌发生变性坏死、细胞膜破损时,肌钙蛋白弥散进入细胞间质,出现在外周血中。应用蒽环类药物化疗的患者肌钙水平显著增高,可用做检测蒽环类药物导致的早期心脏毒性^[1]。本研究结果显示,两组患者肌钙蛋白无显著性差异,这可能与两组患者在化疗初期即使用右雷佐生进行心脏保护的作用有关,联用榄香烯对该指标的检测无显著影响。

综上所述,右雷佐生联合榄香烯注射液可降低蒽环类药物的心脏毒性,同时不增加毒副作用,起到协同增效作用。但本研究入组患者均来自一家医院,且样本量较少,故仍需多中心、大样本深入研究,以论证本研究结果。