

- [16] 吴少廷, 吕芳丽, 石佑恩. 感染弓形虫小鼠早期细胞免疫的探讨[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1996, 14(1): 54~57.
- [17] 游运辉, 欧阳颖. 小鼠急性弓形虫感染后细胞介导细胞免疫的研究[J]. 湖南医学, 1997, 14(6): 321~322.
- [18] 方艳秋, 方卓, 谭岩. NK 细胞、LAK 细胞抗弓形虫作用机理的研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1999, 25(4): 357~359.
- [19] 蒋早立, 李师永, 黄敏君, 等. 急性弓形虫感染小鼠腹腔巨噬细胞功能的变化[J]. 中国人兽共患病杂志, 1994, 10(3): 17~19.
- [20] 郑春福, 林建银. 亚硝基铁氰化钠对弓形虫感染巨噬细胞的作用[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 1998, 5(2): 65~71.
- [21] Gazzinelli R, Xu Y, Hieny S, et al. Simultaneous depletion of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii* [J]. *J Immunol*, 1992, 149(1): 175~180.
- [22] Suzuki Y, Orellana MA, Sxhreiber RD. Interferon-gamma: The major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii* [J]. *Science*, 1988, 240(4851): 516~518.
- [23] Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of Endogenous IFN- $\gamma$  for prevention of *Toxoplasmic* encephalitis in mice [J]. *J Immunol*, 1989, 143(6): 2 045~2 050.
- [24] Subauste CS, Remington JS. Role of gamma interferon in *Toxoplasma gondii* infection [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991, 10(2): 58~67.
- [25] 解中坚, 蒋早立, 王守义, 等. 重组人 $\gamma$ -干扰素对 BT-325 细胞内弓形虫感染的影响[J]. 中国人兽共患病杂志, 1993, 9(1): 17~19.
- [26] 张爱民, 杨惠珍, 杨杨, 等. IFN- $\gamma$  活化小鼠腹腔巨噬细胞抗弓形虫作用的剂量相关性及其与 IFN- $\alpha$  的协调作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1998, 16(6): 436~440.
- [27] 方艳秋, 谭岩. IFN- $\alpha$  对 IFN- $\gamma$  抗弓形虫效应中的作用的影晌[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1998, 11(3): 180~183.
- [28] Zanovello P, Vallerani E, Biasi G. Monoclonal against INF-gama inhibits meloney murine sarcoma virus-specific cytotoxic T lymphocyte differentiation [J]. *J Immunol*, 1988, 140(4): 1 341~1 344.
- [29] 李永华, 程玉沆, 古钦民, 等. 重组的白细胞介素对抗弓形虫作用的实验研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996, 9(2): 89~92.
- [30] 方艳秋, 谭岩, 杨贵贞. IL-2 在体内抗弓形虫作用机制[J]. 免疫学杂志, 1999, 15(1): 32~34.
- [31] Roberts CW, Ferguson DJP, Jebbari H, et al. Different roles for IL-4 during the course of *Toxoplasma gondii* infection [J]. *Infect Immun*, 1996, 64(3): 897~904.
- [32] 方艳秋, 许淑芬, 谭岩. IFN- $\alpha$ 、IL-6、IL-2 对 IFN- $\gamma$  抗弓形虫感染的影响[J]. 免疫学杂志(基础免疫), 2000, 16(3): 196~199.
- [33] Beaman MH, Hunter CA, Remington JS. Enhancement of intracellular replication of by IL-6 interaction with IFN-gamma and IFN-alpha [J]. *J Immunol*, 1994, 153(10): 4 583~4 587.
- [34] 谭岩, 方艳秋, 李淑红. IL-4、IL-6 对 IFN- $\gamma$  诱导的小鼠腹腔巨噬细胞抗弓形虫作用的影响[J]. 中国寄生虫病杂志, 1999, 12(1): 27~29.
- [35] Sayles PC, Gibson GW, Johnson LL. B cells are essential for vaccination induced resistance to virulent *Toxoplasma gondii* [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(3): 1 026~1 033.

[文章编号] 1000-2200(2004)04-0373-03

·综述·

## 蒽环类药物心脏毒性的监测及研究进展

周彤, 陆洪俊 综述

[关键词] 抗生素类, 蒽环; 心脏毒性; 肌钙蛋白; 钠尿肽; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 979.14 [文献标识码] A

自 20 世纪 60 年代末以阿霉素为代表的蒽环类药物投入临床应用以来, 至今仍被广泛应用于多种实体瘤及白血病的化疗。然而其剂量累积性的心脏毒性, 限制了其临床应用。目前把阿霉素累积剂量限制在 450~550 mg/m<sup>2</sup> 以内。但是由于个体耐受性差异, 出现心肌病理改变的累积剂量范围从 183 mg/m<sup>2</sup> 到 1 000 mg/m<sup>2</sup> [1]。因此需要早期监测发现高危患者以及时停药或减量, 而耐受良好的患者可接受更高剂量化疗进一步提高疗效。另外在阿霉素治疗后的随访监测中早期发现亚临床的心功能不全的改变, 及时干预可明显

改善预后。本文就蒽环类药物心脏毒性的监测及研究进展作一综述。

### 1 蒽环类药物心脏毒性的临床特点及发病机理

蒽环类药物引起的心脏毒性有急性、亚急性毒性反应、慢性毒性反应和迟发性心脏毒性。给药后数小时即可出现急性心脏毒性, 主要表现为短暂的心脏电生理和心脏节律改变, 心电图上表现为非特异性 ST-T 改变、QRS 低电压、QT 间期延长以及心律失常。极少数患者由于严重心律失常而猝死, 多由于同时伴有电解质紊乱 [2]。急性心脏毒性的发生并不是使用蒽环类药物的禁忌证, 也不预示慢性毒性的发生 [2]。亚急性毒性反应较罕见, 以给药后数天到数周后出现急性左心衰、心肌炎、心包炎为主要表现。对临床影响较大的主要为慢性心脏毒性反应, 以充血性心力衰竭 (congestive

[收稿日期] 2003-10-20

[作者单位] 江苏省常州市肿瘤医院 肿瘤内科, 213001

[作者简介] 周彤(1971-), 男, 江苏常州人, 主治医师。

heart failure, CHF)为主要临床表现,可发生在阿霉素治疗后数周或数年之后,通常在一年之内。迟发性心脏毒性见于化疗结束1年以后,主要包括隐匿性室功能障碍、充血性心力衰竭及心律失常。慢性、迟发性心脏毒性反应的发生与某些高危因素密切相关<sup>[3]</sup>,包括累积剂量高、静脉推注给药方式、幼儿或老人、女性患者、心脏病史、高血压及纵膈放疗后。然而近来也有研究在长期随访中发现只有累积剂量是独立的高危因素<sup>[4,5]</sup>。

蒽环类药物引起心脏毒性的机制尚未完全清楚,急性的心律失常可能为蒽环类药物的直接心肌损害和间接引起儿茶酚胺、组胺释放,干扰细胞膜离子转运所致。慢性心脏毒性的发生由于蒽环类药物在基因水平上引起体内心肌 $\alpha$ 肌动蛋白、肌钙蛋白、肌浆球蛋白轻链2和肌酸激酶M对碘氧基苯甲醚等基因表达的选择性抑制,引起心肌病相关的肌原纤维的丧失。在细胞水平上由于阿霉素在体内还原为半醌,氧化反应后可导致自由基的生成,攻击心肌线粒体膜,心肌清除自由基能力较低,产生心肌毒性效应,阿霉素与心肌的亲合力明显高于身体其他组织,使得心肌更易受到阿霉素的损害。蒽环类可引起细胞内钙负荷过重,心肌 $\beta$ 受体下调及血管活性胺类释放,它们均可导致心肌损伤。最终导致心肌细胞的退行性变及间质水肿,进而影响心肌收缩功能,在肾素-血管紧张素-醛固酮系统和 $\beta$ -肾上腺素系统的共同参与下逐渐进展发生CHF。

## 2 蒽环类药物心脏毒性的临床监测

化疗期间及其后的临床监测,一方面是为了保证足量化疗而不发生明显的心脏毒性或减少其发病率;另一方面早期发现心功能亚临床异常变化,在其进展为不可逆的严重心功能损害前及时采取干预措施,减少病死率。理想的检测方法除了能够及时、准确地反应亚临床变化外,还要使用方便、适合在临床上长期反复检查。目前临床上常用的超声心动图、核素心血池扫描等功能影像学的方法监测心脏舒缩功能,如左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短分数(LFS)等监测指标并不适合早期监测亚临床心肌功能损害<sup>[6]</sup>。心肌内膜组织活检是目前监测蒽环类药物所引起的慢性心脏毒性最敏感的指标。Billingham提出的组织病理学半定量评分标准与蒽环类抗生素累积剂量之间有良好相关性,但由于心肌病的改变常呈散在分布或以左室损伤为主,而大多数的活检样本取自右心室,会低估心肌病严重程度甚至出现假阴性,加之心内膜活检术为一项侵入性检查,反反复复会增加患者的痛苦,危险性随之增加。因此,在早期监测中不应作为常规检查<sup>[6]</sup>。心肌损伤、心功能损害的标志物心脏肌钙蛋白、钠尿肽是近年来国内外研究的热点,有望用于心脏毒性的早期监测。

2.1 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)及其在心脏毒性监测中的应用 cTn是一种调节心肌收缩的蛋白质,它是由三种不同的亚单位所组成的蛋白质,即cTnI、cTnT和cTnC,均由不同基因所编码,它们有不同的调节作用和独立的结

构。目前cTnI、cTnT作为心肌损伤标志物用于诊断各种心肌损伤(心肌炎、心肌创伤、心脏手术、围手术期心脏并发症、严重脓毒症或脓毒症导致的左心衰竭、充血性心功能不全等疾病)和估计心肌缺血损伤面积、左室功能以及某些治疗药物的临床效果观察,较之肌酸磷酸激酶(CK-MB),cTn含量丰富而且主要以结合形式存在于心肌细胞中。当心肌因缺血、缺氧而发生变性变化和坏死时,游离于胞浆内的cTn可迅速透过受损细胞膜进入细胞间质,随之进入血管和淋巴管内,而结合的cTn由于分子质量相对较大,延迟透出胞膜进入血流,导致血清cTn持续性升高。加之cTn清除较慢,其在正常人血液中基础浓度可以忽略不计。因此其对心肌损害的检测更为敏感,应该能够早期、全面检测蒽环类药物所致的心肌损害。

这一点在动物实验中得到验证<sup>[8~14]</sup>。Eugene等<sup>[9]</sup>研究发现自发性高血压小鼠经阿霉素处理后,其血清cTnT及心肌病变程度与阿霉素累积剂量呈现正相关,而组织标本中cTnT含量在组织学轻微改变时出现下降,并与心肌病变程度负相关。Bertinchant等<sup>[7]</sup>在对照研究中发现35只试验组小鼠注射1.5 mg/kg的阿霉素,每周1次共8周,随着阿霉素剂量递增,血cTnT明显升高( $P < 0.05$ ),而舒张期末与收缩期末的左室内径与体重之比增加,左室短轴缩短分数(LVFS)下降,并且所有对照组小鼠出现血管周围和间质纤维化,部分伴有肌纤维降解和空泡变。进一步分析发现cTnT峰值与舒张期末与收缩期末的左室内径与体重之比明显相关( $r = 0.81, 0.65; P < 0.0001$ ),cTnT峰值与组织病变范围,左室内径与体重之比与组织病变范围也明显相关。在临床研究中Lipshultz等发现接受蒽环类药物治疗的儿童其血液中的cTnT浓度升高预示继发性心脏毒性的可能性增加,超过0.025 ng/ml并持续5个月预示慢性心肌损害<sup>[8,9]</sup>。在接受高剂量化疗的患者中也有类似发现,Sandri等<sup>[11]</sup>研究发现接受高剂量化疗后血cTn $\geq 0.08$  mg/L的57例患者中,LVEF平均下降18%,而cTn $< 0.08$  mg/L的患者其LVEF平均下降2.5%( $P < 0.001$ )。而Kremer等<sup>[13]</sup>发现蒽环类药物给药24h后的血cTnT浓度不能预示心脏毒性的发生。Auner等<sup>[12]</sup>观察78例接受蒽环类药物治疗的患者并连续测定其cTnT,cTnT $\geq 0.03$  ng/ml定义为cTnT+,首次出现cTnT+时间为给药后第18天(4~35天),63%的cTnT+患者持续3天以上,cTnT峰值浓度出现在第21.5天(6~35天),峰值浓度为0.04 ng/ml(0.03~0.12 ng/ml)。总之,cTn在应用蒽环类药物后的变化模式及其预测价值有待进一步的研究。

2.2 钠尿肽(Natriuretic peptide)及其在心脏毒性监测中的应用 钠尿肽包括心钠素(cardiantrin)[亦称心房肽(atrioneptin)和心房利钠多肽(atrial natriuretic polypeptide, ANP)、脑钠素或B型脑钠素(brain natriuretic peptide, BNP)、C型钠尿素(C-type natriuretic peptide),具有强大舒张血管、利钠利尿活性。心房肌细胞内含有大量的ANP分

泌颗粒,可合成分泌 ANP。心室亦有合成 ANP 的能力不经贮存而直接释放入血。心房、心室扩张或房壁受牵拉可刺激 ANP 的合成和释放。血浆 ANP 含量与心衰严重程度呈正相关,与心脏指数和左室射血分数呈负相关。可用于判断 CHF 程度、判断疗效及提示预后。B 型钠尿肽(BNP)是在心室容积扩张和压力负荷增加时,由心室释放的一种心脏神经激素。心肌细胞首先合成前 B 型钠尿肽(pro-BNP),然后分解为有血管活性的 BNP 和无血管活性氨基端前 B 型钠尿肽(NT-proBNP)。血浆 BNP 水平可反映患者早期心功能受损的情况,对心衰早期诊断、不同程度心衰患者评估、心衰治疗疗效监测具有重要临床价值。

钠尿肽对于血容量和心脏负荷的变化相当敏感,因此理论上对于蒽环类药物引起的亚临床心脏毒性也应有相当的敏感性。Nousiainen 等<sup>[13]</sup>发现 ANP、BNP 浓度随去甲氧柔红霉素的剂量累积而上升,BNP 水平与舒张期末左室内径相关。Nousiainen 等<sup>[14]</sup>在 28 例接受 ADM 治疗的淋巴瘤患者中发现随着 BNP 从 3.3 pmol/L 上升到 8.5 pmol/L,其左室射血分数从 58% 下降到 49.6%,但在累积剂量  $\geq 400$  mg/m<sup>2</sup> 才出现 BNP 的明显升高,而超声心动图在累积剂量 200 mg/m<sup>2</sup> 已发现 LVEF 下降,因此而认为其预测价值有限。而 Okumura 等<sup>[15]</sup>发现在放射性核素血管造影证实临床亚临床心力衰竭前,血 BNP 已超过正常值(40 pg/ml),在没有出现临床亚临床心力衰竭的患者中,即使累积剂量超过 700 mg/m<sup>2</sup>,BNP 仍在正常水平,提示 BNP 可作为早期预测指标。Suzuki<sup>[16]</sup>等发现 BNP 水平在接受蒽环类药物治疗后 3~7 天达到高峰,多为短暂性升高,持续升高则可能预测心肌的继发损害。因此钠尿肽作为一个预测指标的价值有待进一步积累资料。目前的资料只能说明钠尿肽与心功能不全之间具有相关性。

蒽环类药物的心脏毒性作为主要的剂量限制性毒性,由于存在个体差异,其最好的防治方法是能找到个体易感基因,实行个体化的治疗。在目前情况下,只能根据高危因素控制累积剂量,尽可能采用心脏毒性相对较低的蒽环类药物,给予心脏保护剂如右旋亚丙胺(ICF-187)等方法,同时密切监测亚临床心脏毒性的发生,早期干预。但问题是缺乏敏感的早期诊断方法,已有研究显示肌钙蛋白、钠尿肽有希望成为新的早期监测手段。一些大规模的临床研究(NSABP B-31、N9831)也已经把蒽环类药物的心脏毒性列为研究终点,随着试验的进行,肌钙蛋白、钠尿肽在预测蒽环类药物心脏毒性方面的价值将得到进一步的阐明。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Current practice and prospects of prophylaxis[ J ]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(3): 235~242.
- [ 2 ] Janusz W, Ewa LN, Krzysztof LK, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention - review of the literature[ J ]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(2): 411~420.
- [ 3 ] Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: Incidence, treatment and prevention[ J ]. *Drug Saf*, 2000, 22(4): 263~302.
- [ 4 ] Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: Long-term follow-up study[ J ]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 191~196.
- [ 5 ] Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin[ J ]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(7): 2237~2243.
- [ 6 ] Meinardi MT, Van der Graaf WT, Van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity[ J ]. *Cancer Treat Rev*, 1999, 25(4): 237~247.
- [ 7 ] Bertinchant JB, Polge A, Robert E, et al. Evaluation of cardiac troponin I and T levels as markers of myocardial damage in doxorubicin-induced cardiomyopathy rats, and their relationship with echocardiographic and histological findings[ J ]. *Clin Chim Acta*, 2003, 329(1~2): 39~51.
- [ 8 ] Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury[ J ]. *Circulation*, 1997, 96(8): 2641~2648.
- [ 9 ] Lipshultz S, Sallan S, Dalton V, et al. Elevated serum cardiac troponin-T as a marker for active cardiac injury during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL)[ J ]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999, 18(1): 568a.
- [ 10 ] Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy[ J ]. *Clin Chem*, 2003, 49(2): 248~252.
- [ 11 ] Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, et al. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children[ J ]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(5): 686~689.
- [ 12 ] Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies[ J ]. *Ann Hematol*, 2003, 82(4): 218~222.
- [ 13 ] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients[ J ]. *Eur J Haematol*, 1998, 61(5): 347~353.
- [ 14 ] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma[ J ]. *Eur J Haematol*, 1999, 62(2): 135~141.
- [ 15 ] Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity[ J ]. *Acta Haematol*, 2000, 104(4): 158~163.
- [ 16 ] Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration[ J ]. *Am Heart J*, 1998, 136(2): 362~363.