

蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)

中国临床肿瘤学会 中华医学会血液学分会

【关键词】 蒽环类药物； 肿瘤； 副反应； 心脏毒性； 指南

中图分类号: R730.5; R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2013)10-0925-10

1 前言

蒽环类药物,包括阿霉素、表阿霉素、柔红霉素和阿克拉霉素等广泛地用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤,如急性白血病、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、软组织肉瘤和卵巢癌等。蒽环类药物可以与其他化疗药物及分子靶向药物联合应用,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。蒽环类药物的抗瘤谱广,抗瘤作用强,疗效确切,不可或缺,但是可以引起脱发、骨髓抑制和心脏毒性等毒副反应。针对骨髓抑制可采用造血刺激因子(G-CSF、EPO 和 TPO 等)进行防治,而心脏毒性是蒽环类药物最严重的毒副作用。临床研究和实践观察都显示蒽环类药物导致的心脏毒性往往呈进展性和不可逆性,特别是初次使用蒽环类药物就可能造成心脏损伤,因此早期监测和积极预防蒽环类药物引起的心脏毒性显得尤为重要,已经引起临床

上的高度重视。为此,我们组织国内血液病科、肿瘤科和心脏内科等领域的专家,对蒽环类药物心脏毒性的特点、机理、诊断和防治等问题进行了认真研论,在原有的专家共识的基础上形成了本指南,提供临床医师参考。

2 蒽环类药物心脏毒性的临床表现和特征

按照出现的时间进行分类,蒽环类药物导致的心脏毒性可以分成急性、慢性和迟发性心脏毒性^[1-2](图 1)。多数患者在蒽环类药物给药后可较快地发生心肌损伤,且随着时间的延长愈加明显^[3,4]。在给予蒽环类药物的数年后,超过 50% 的患者可发生左心室组织和功能亚临床心脏超声变化,例如后负荷的增加或收缩能力的下降。蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性与其累积剂量呈正相关^[5,6](表 1、表 2)。常用蒽环类药物导致心脏毒性的剂量可以进行换算(表 3^[7])。

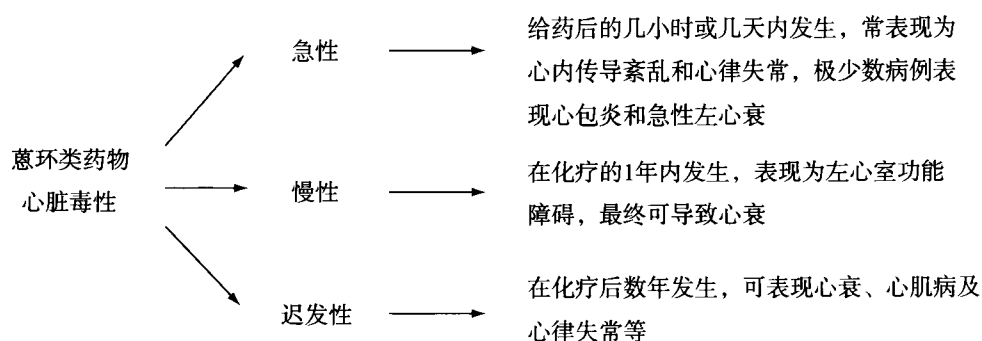


图 1 蒽环类药物心脏毒性分类

近年来,一系列新的研究表明低剂量蒽环类药物也可能引起心脏毒性^[8],一些接受低剂量阿霉素治疗的患者,在长期随访时发现有心功能的异常^[3]。在使用蒽环类药物尚未达到最大累积剂量

时,已可观察到相当比例的心脏损害,以阿霉素为例,当累积剂量为 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 时观察到左心室收缩和舒张功能的障碍^[9]。因此,蒽环类药物没有绝对的“安全剂量”,可能是因为存在着个体差异,即患者体

表 1 常用蒽环和蒽醌类药物的最大累积剂量

蒽环和蒽醌类药物	推荐最大累积剂量
阿霉素 (ADM)	550mg/m ² (放射治疗或合并用药, <350 ~ 400mg/m ²)
表阿霉素 (EPI)	900 ~ 1000mg/m ² (用过 ADM, <800mg/m ²)
吡喃阿霉素 (THP)	950mg/m ²
柔红霉素 (DNR)	550mg/m ²
去甲氧柔红霉素 (IDA)	290mg/m ²
阿克拉霉素 (ACM)	2000mg (用过 ADM <800mg)
米托蒽醌 (MIT)	160mg/m ² (用过 ADM 等药物, <120mg/m ²)

表 2 阿霉素累积剂量与心衰发生的关系

阿霉素累积剂量	心衰发生率 (%)	
	Von Hoff DD ^[5]	Swain SM ^[6]
400mg/m ²	3	5
550mg/m ²	7	26
700mg/m ²	18	48

表 3 蒽环类药物剂量换算表^[7]

蒽环类药物	转换系数	5% 发生心脏毒性的蒽环累积剂量
阿霉素	1	450mg/m ²
表阿霉素	0.5	900mg/m ²
柔红霉素	0.5	935mg/m ²
去甲氧柔红霉素	2	225mg/m ²
米托蒽醌	2.2	200mg/m ²

内代谢蒽环类药物相关基因的差异性导致其对蒽环类药物的易感性不同^[10]。越来越多的研究证实蒽环类药物对心脏的器质性损害从第 1 次应用时就有可能出现^[11], 呈进行性加重, 且不可逆^[3]。

3 蒽环类药物心脏毒性的机理

蒽环类药物导致心脏毒性的机制仍未完全明了, 现有的证据揭示与产生的自由基直接有关^[12-13]。有别于其抗肿瘤活性的机制, 蒽环类药物引起心脏毒性的主要机制是铁介导的活性氧簇 (ROS) 的产生及促进心肌的氧化应激; 蒽环类药物螯合铁离子后触发氧自由基, 尤其是羟自由基的生成, 导致心肌细胞膜脂质过氧化和心肌线粒体 DNA 的损伤等^[14-15]。

其他机制包括药物毒性代谢产物的形成, 抑制核苷酸及蛋白合成, 血管活性胺的释放, 降低特异

性基因的表达, 线粒体膜绑定的损害, 肌酸激酶活性的聚集, 诱导凋亡, 干扰细胞内钙离子稳态以及呼吸链蛋白的改变, 诱导一氧化氮合酶, 提高线粒体细胞色素 C 释放等^[2,16]。还有研究表明蒽环类药物可以导致心肌细胞损伤, 诱导心脏线粒体病以及慢性心肌病的线粒体 DNA 和呼吸链的损伤^[17-19]。

为何心脏比其他脏器或组织更容易遭受蒽环类药物导致的氧化应激损伤? 一般认为, 相对于其他细胞, 蒽环类药物具有亲心肌特性, 更易在心肌细胞停留, 而心脏组织缺少过氧化氢酶, 抗氧化活性较弱。另外, 心肌细胞富含线粒体, 也是产生 ROS 的根源; 蒽环类药物对于心磷脂的亲合力较高, 可进入线粒体, 结合心磷脂从而抑制呼吸链, 造成心脏损伤^[14]。

4 蒽环类药物心脏毒性的诊断

概而言之, 药物性心脏毒性指接受某些药物治疗的患者, 由于药物对心肌和/或心电传导系统毒性作用引起的心脏病变, 包括心律失常、心脏收缩/舒张功能异常甚至心肌肥厚或心脏扩大等。

抗肿瘤药物心脏毒性的定义, 指具有下面的一项或多项表现, 但不包含化疗/靶向药物使用早期发生的亚临床的心血管损伤: (1) 左心室射血分数 (LVEF) 降低的心肌病, 表现为整体功能降低或室间隔运动明显降低; (2) 充血性心衰 (CHF) 相关的症状; (3) CHF 相关的体征, 如第 3 心音奔马律、心动过速, 或两者都有; (4) LVEF 较基线降低至少 5% 至绝对值 <55%, 伴随 CHF 的症状或体征; 或 LVEF 降低至少 10% 至绝对值 <55%, 未伴有症状或体征^[20]。

常见的可引起心脏毒性的抗肿瘤药物有细胞毒化疗药物 (蒽环类、紫杉类以及氟尿嘧啶类等)、分子靶向药物 (如曲妥珠单抗和贝伐珠单抗) 等。联合化疗, 或化疗加靶向治疗可以增强抗肿瘤疗效, 但是往往也会加重心脏毒性。

药物性心脏毒性的主要临床表现可为胸闷、心悸、呼吸困难、心电图异常、LVEF 下降以及心肌酶谱的变化, 甚至导致致命性的心力衰竭, 可以结合病史和临床表现, 通过临床症状结合心电图、超声心动图以及同位素扫描等检查进行诊断。目前, 临床上主要是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 (CTC AE 4.0) 进行心脏毒性分级的评定^[21-22] (表 4、表 5)。

表 4 美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级

I 级:体力活动不受限,日常活动不引起过度的乏力、呼吸困难或心悸,即心功能代偿期。
II 级:体力活动轻度受限。休息时无症状,日常活动即可引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛,亦称 I 度或轻度心衰。
III 级:体力活动明显受限,休息时无症状,轻于日常的活动即可引起上述症状,亦称 II 度或中度心衰。
IV 级:不能从事任何体力活动,休息时亦有充血性心衰或心绞痛症状,任何体力活动后加重,亦称 III 度或重度心衰。

表 5 心脏不良事件评定标准(NCI CTC AE 4.0)

不良反应	心脏/心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
急性冠状动脉综合征	-	有症状,进展性绞痛;心脏酶类正常;血液动力学稳定	有症状,不稳定绞痛和/或急性心肌梗死;心肌酶类异常;血液动力学稳定	有症状,不稳定绞痛和/或急性心肌梗死;心肌酶类异常;血液动力学不稳定	死亡
心脏停搏	阶段性心脏停搏;需要非紧急医学处理	-	-	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
心房颤动、心房扑动	无症状,无需介入治疗	非紧急医学介入治疗	有症状,药物不能完全控制,或需使用装置控制(如起搏器),或部分切除	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
完全性房室传导阻滞	-	非紧急医学介入治疗	有症状,药物不能完全控制,或需使用装置控制(如起搏器)	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
I 度房室传导阻滞	无症状,无需介入治疗	非紧急医学介入治疗	-	-	-
心脏骤停	-	-	-	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
胸痛(心源性)	轻度疼痛	中度疼痛;工具性 ADL 受影响	静止时疼痛;自理 ADL 受影响	-	-
传导紊乱	轻度症状;无需介入治疗	中度症状	严重症状;需要介入治疗	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
缩窄性心包炎	-	-	有症状心衰,或其他心脏病症状,对治疗有反应	难治疗的心衰或其他难以控制的心脏病症状	死亡
心力衰竭	无症状,实验室(如 B 型钠尿肽)或心脏影像学检查异常	轻度至中度活动或劳累时产生症状	静止或最低程度活动或劳累时严重症状;需要介入治疗	危及生命的后果;需要紧急介入治疗(如持续静脉治疗或机械血液动力学支持治疗)	死亡
左心室收缩功能异常	-	-	由于射血分数下降引发症状,对治疗有反应	由射血分数下降导致的难治性或控制效果差的心力衰竭;需要左室辅助装置,注射血管加压药辅助或心脏移植治疗	死亡
莫氏 I/II 型房室传导阻滞	无症状,无需介入治疗	有症状,需要医学介入治疗	有症状,药物不能完全控制,或需使用装置控制(如起搏器)	危及生命的后果;需要紧急介入治疗	死亡
心肌梗死	-	无症状,心脏酶系最低程度异常,无局部缺血性 ECG 改变的证据	严重症状;心脏酶系异常;血液动力学稳定;ECG 改变与梗死形成一致	危及生命的后果;血液动力学不稳定	死亡

表 5(续) 心脏不良事件评定标准(NCI CTC AE 4.0)

不良反应	心脏/心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
心肌炎	无症状, 实验室(如 B 型钠尿肽)或心脏影像学检查异常	轻度至中度活动或劳累时产生症状	静止或微量活动或劳累时严重症状; 需要介入治疗	危及生命的后果; 需要紧急介入治疗(如持续静脉治疗或机械血液动力学支持治疗)	死亡
心悸	轻度症状; 无需介入	需要介入治疗	-	-	-
心包积液	无症状, ECG 或体检(摩擦音)时发现心包炎	有症状性心包炎(如胸痛)	心包炎伴生理改变(如心包缩窄)	危及生命的后果; 需要紧急介入治疗	死亡
限制型心肌病	-	-	有症状的心力衰竭或其他心脏病症, 对治疗有反应	难治性心力衰竭, 或其他控制效果差的心脏病症	死亡
右心室机能障碍	无症状, 实验室(如 B 型钠尿肽)或心脏影像学检查异常	轻度或中度活动或劳累时产生症状	严重症状, 伴随低氧血症、右心衰竭; 需要输氧治疗	危及生命的后果; 需要紧急介入治疗(如心室辅助装置); 需要心脏移植手术	死亡
室性心律失常	无症状, 无需介入治疗	需要非紧急介入治疗	需要医学治疗	危及生命的后果; 血液动力学危害; 需要紧急介入治疗	死亡
高血压	高血压前期(收缩压为 120 ~ 139mmHg 或舒张压为 80 ~ 89mmHg)	一级高血压(收缩压为 140 ~ 159mmHg 或舒张压为 90 ~ 99mmHg); 需要医学介入; 复发或持续(≥ 24 小时); 症状加重通过舒张压加大超过 20mmHg 或之前血压正常但现在大于 140/90mmHg; 需要单一疗法。儿科病人: 复发或持续, 血压超过正常上限大于等于 24 小时; 需要单一疗法	二级高血压(收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg); 需要医学介入; 需要多于一个药的治疗或比之前更强烈的疗法。儿科病人: 与成人相同	危及生命的后果(如恶性高血压, 暂时或持续的神经功能缺失, 高血压危象); 需要紧急介入。儿科病人: 与成人相同	死亡
低血压	无症状; 无需介入	需要非紧急医学介入	需要医学介入或住院	危及生命, 需要紧急介入	死亡
心肌肌钙蛋白 I 升高	根据厂商的定义, 水平高于正常上限低于心肌梗死时的水平	-	根据厂商的定义, 水平与心肌梗死时一致	-	-
心肌肌钙蛋白 T 升高	根据厂商的定义, 水平高于正常上限低于心肌梗死时的水平	-	根据厂商的定义, 水平与心肌梗死时一致	-	-
射血分数下降	-	静止时射血分数 50% ~ 40%; 比基线下降 10% ~ 19%	静止时射血分数 39% ~ 20%; 比基线下降 $> 20\%$	静止时射血分数 $< 20\%$	-
心电图 QT 间期校正间隔时间延长	QTc 450 ~ 480ms	QTc 481 ~ 500ms	至少两个单独的心电图中 QTc ≥ 501 ms	QTc ≥ 501 ms 或较基线改变 > 60 ms, 尖端扭转性或多态性室性心动过速或严重心律失常征兆/症状	-

目前广泛应用于临床的多种无创性监测方式,主要是用于监测心功能变化,如超声心动图和 MUGA 等,但是通常只能在较为晚期阶段检测出心脏毒性。心内膜心肌活检(EMB)是公认地评估蒽环类心脏毒性最敏感、最特异的方法,但是因为是有创性检查和技术要求高,临床应用受到极大的限制。蒽环类药物导致的心肌病活检样本具有特征性改变,光镜下的病理学改变为心肌水肿、心肌细胞消失、间质纤维化和肌浆网扩张等;电镜下为心肌纤维溶解、纤维束广泛消失,Z 线变形、断裂,线粒体裂解以及心肌细胞内空泡形成。若以活检组织细胞受累范围为基础对心脏毒性进行分级,1 分和 3 分分别代表 <5% 和 >35% 的细胞受累^[23]。研究显示,阿霉素累积量与 EMB 分级之间具有良好的相关性。活检分级 >1.5 分的患者在继续治疗中发生心衰的危险 >20% (表 6)。

表 6 心肌病病理组织学评分标准(EMB 分级)^[23]

记分	评分标准
0	正常范围
1	5% 细胞有早期组织学改变,早期心肌纤维消失和胞质空泡化
1.5	5% ~ 15% 细胞显著心肌纤维消失和/或胞质空泡化
2	16% ~ 25% 细胞心肌纤维消失和胞质空泡化
2.5	26% ~ 35% 细胞心肌纤维消失和胞质空泡化
3	>35% 细胞心肌纤维消失和胞质空泡化:收缩纤维完全消失,细胞器消失,细胞核变性

5 蒽环类药物心脏毒性的防治

蒽环类药物导致的心脏毒性通常呈现进展性和不可逆性,并且具有累积性,往往影响抗肿瘤治疗和患者生活质量,严重者甚至可能危及患者的生命,因此早期监测和早期预防显得尤为重要。

5.1 心脏毒性的监测 积极、有效地监测患者的心脏功能变化,可以有助于指导临床用药、优化治疗方案(化疗/靶向药物、剂量强度和密度等),在不影响抗肿瘤疗效的同时,有可能使心脏毒性的发生率和程度降到最低。目前,监测心脏毒性的方法很多,包括心电图、超声心动图、心内膜心肌活检、生化标记物等(表 7^[24])。心电图和心肌酶谱检测为目前临床常规检测项目,但缺乏特异性。左室射血分数(LVEF)和短轴缩短分数(FS)是常用的监测方法,可以区分危险人群,对预防心衰有重要意义;然而,LVEF 常常低估了心脏损伤,LVEF 正常者可有亚临床的心功能损伤,因此,LVEF 检测早期亚临床心脏疾病并不敏感。已有研究表明舒张功能障碍是蒽环类药物诱导的心功能障碍的早期表现^[25],因此,用多普勒超声心动检查心脏舒张功能对于早期监测心脏毒性是一个敏感的方法。另外,心内膜心肌活检仍是特异性和敏感性较高的监测手段,但是实施困难,仅在必要时应用。

表 7 蒽环类药物心脏毒性的监测方法^[24]

方法	优点	缺点
超声心动图	显示心脏形态和功能;病人不需接触电离辐射;组织多普勒对监测心脏收缩舒张功能更敏感	LVEF 检测费时,操作重复性差;LVEF 对监测早期的临床前心脏病变不敏感;FS 和 LVEF 受前后负荷影响
放射性核素心室显像术(MUGA)	很好地评估射血分数;可评估局部室壁的运动和舒张功能	侵入性的——病人接触辐射,影响其重复性;低空间分辨率;不能显示瓣膜功能;LVEF 对监测早期的临床前心脏病变不敏感
负荷超声心动图	可检测出静息状态下掩藏的心脏异常	非常规应用
生化标记	肌钙蛋白是监测心肌损伤的高特异性和敏感性的标记物;是潜在的有效的筛查工具	关于临床价值的的数据比较有限
磁共振成像(MRI)	评估心肌功能与损伤的有价值的工具	价格因素限制其应用
计算机 X 射线断层扫描(CT)	图像质量与 MRI 相似	高辐射剂量,应用受限
心内膜心肌活检	提供心脏毒性的组织学证据	有创伤;需专家操作并解释结果;只能检测小样本的心肌组织;在中国不适合进行

近年来,一些生物标记物如心肌肌钙蛋白(cTn)和脑钠肽(BNP)等用作心脏毒性的生化检测指标,受到广泛关注。心肌肌钙蛋白是肌钙蛋白的复合体的多肽亚单位。肌钙蛋白是参与肌肉收缩的重要调节蛋白,分别由源于不同基因的 3 个亚基组成:心肌肌钙蛋白 C(cTnC)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)。在心肌发生变性坏死,细胞膜破损时,cTnI、cTnT 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 cTnT/TnI 的水平显著增高,且与心脏舒张功能不全相关。在出现明显的 LVEF 变化前,cTnT/TnI 即可检测到阿霉素等蒽环类药物导致的早期心脏毒性^[11]。BNP 浓度与心衰程度相关,是判定心衰及其严重程度的客观指标,可依此评价心脏功能。晚近的研究也显示癌症患者接受蒽环类药物化疗期间 BNP 的升高与左室功能的损害相关^[26-27]。ESMO 关于化疗药物心脏毒性的临床实践指南建议:抗肿瘤化疗中,应定期监测 cTnI(化疗结束时,结束后 12、24、36、72 小时,结束后 1 个月)和 BNP(化疗结束时,结束后 72 小时),以降低心脏毒性的发生危险^[28]。

5.2 心脏毒性的预防和处理 美国《ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊断治疗指南》中,建议大多数的心力衰竭病人需要常规应用 3 类药物:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和 β -受体阻滞剂治疗。因为蒽环类药物引起的心衰/心肌病伴有快速性心律失常,在治疗蒽环类药物引起的心衰中,临床上通常使用 β -受体阻滞剂对症治疗。

对于抗肿瘤化疗/靶向治疗患者的心脏毒性的预防,尚未引起临床肿瘤医师的广泛关注和重视。随着医学科技的进步,血液肿瘤和实体肿瘤的治疗已取得长足的进步,客观疗效提高,生存期不断延长,也更加注重患者的生活质量和远期生存状况。对于具有高危因素的肿瘤患者,例如有高血压病史者、原有心血管疾病者、先前接受过蒽环类药物化疗或放射治疗、年轻患者、年龄 > 65 岁、非-美洲后裔、女性及 21-三体综合征患者等^[2],对于蒽环类药物心脏毒性的预防更加重要。

减少蒽环类药物心脏毒性的策略:心脏毒性药物治疗前应充分评估心脏毒性的风险,酌情适当调整用药剂量或方案,加强监测心功能,采用其他剂型(如脂质体剂型)等。大量的高级循证医学证据表明:右丙亚胺(DZR)是唯一可以有效地预防蒽环类药物所致心脏毒性的药物^[29],目前在美国和欧

盟等国家已经列入临床实践指南,并且广泛应用。

目前,已经公认第 1 次使用蒽环类药物前就应该使用右丙亚胺,以有效预防蒽环类药物心脏毒性。研究证实和权威指南推荐用于心脏毒性保护的药物是右丙亚胺,可以有效地预防蒽环类药物亚临床心脏毒性的发生。右丙亚胺是螯合剂 EDTA 的类似物,容易穿透细胞膜并在细胞内发生酶催化和非酶催化水解反应,终产物与一些中间体均有铁螯合作用,不仅可以与游离态铁离子螯合,而且可以从 Fe^{3+} -蒽环类螯合物中夺取 Fe^{3+} ,从而抑制 Fe^{3+} -蒽环类螯合物诱导的自由基的产生,进而抑制蒽环类药物的心脏毒性。另外,新近的研究还显示 DZR 在无铁无酶的情况下,本身就具有清除自由基(超氧阴离子自由基、羟基自由基等)和抗氧化的作用^[30]。

多中心、随机对照的临床研究结果显示右丙亚胺对接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者具有显著的心脏保护作用,并且不影响蒽环类药物的抗肿瘤疗效^[21-22]。Lipshultz 等^[31]研究也证实右丙亚胺可以预防急性淋巴细胞白血病(ALL)患者使用阿霉素所致的心肌损伤。国内多中心 II 期临床试验证实右丙亚胺与阿霉素联合治疗国人乳腺癌、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤时,对由阿霉素引起的心脏毒性具有明显的保护作用^[32]。右丙亚胺对国人表阿霉素所致心脏毒性的保护作用,同样得到了研究的证实^[33-34]。韩国的一项临床研究也显示,在阿霉素累积剂量达到 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 时,心脏事件的发生概率达到了 61.1%,而联用右丙亚胺则可使心脏事件的发生率降到 41.2%^[35]。

美国《ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊断治疗指南》中指出,右丙亚胺对接受蒽环类药物化疗的患者具有心脏保护作用,但需要注意的是,右丙亚胺是预防蒽环类药物心脏毒性,而非用于治疗蒽环类药物导致的心衰、心肌病等。另外,2013 年《NC-CN 非霍奇金淋巴瘤指南》中亦明确指出,如果治疗使用蒽环类药物应当密切监测心功能,可以加用右丙亚胺作为心脏保护剂。《中国白血病诊疗指南》中也明确提出,应联用右丙亚胺与蒽环类药物,以预防蒽环类药物导致的心脏毒性。

为了有效预防蒽环类药物导致的心脏毒性,应在第 1 次使用蒽环类药物前就联合使用右丙亚胺,右丙亚胺与蒽环的剂量比为 10 ~ 20:1(推荐 DZR:ADM = 20:1, DZR: DNR = 20:1, DZR: EPI = 10:1, DZR: MIT = 50:1, DZR: PLD = 10:1)。右丙亚胺用专用溶媒乳酸钠配置后,再用 0.9% 氯化钠或 5% 葡

萄糖注射液稀释至 200ml,快速静脉输注,30 分钟内 滴完,滴完后即刻给予蒽环类药物(表 8)。

表 8 右丙亚胺(DZR)用药注意事项

项目	内容
使用时间	第 1 次使用蒽环类药物前联合应用 DZR,可以预防蒽环类药物心脏毒性
使用剂量	DZR 与蒽环类药物的剂量比为 10 ~ 20: 1(推荐 DZR: ADM = 20: 1, DZR: DNR = 20: 1, DZR: EPI = 10: 1, DZR: MIT = 50: 1, DZR: PLD = 10: 1)
使用方法	用专用溶媒乳酸钠配置后,再用 0.9% 氯化钠或 5% 葡萄糖注射液稀释至 200ml,快速静脉输注,30 分钟内滴完,滴完后即刻给予蒽环类药物
注意事项	①为确保全面实现右丙亚胺的心脏保护作用,在第 1 次使用蒽环类药物治疗前,即开始右丙亚胺治疗,并且每次使用蒽环类药物时都重复使用右丙亚胺治疗 ②需避光保存,冻干药物不得在 25℃ 以上贮存,复溶药物应立即使用,如果不能立即使用,在 2 ~ 8℃ 下贮存不得超过 6 小时 ③为避免在注射部位出现血栓性静脉炎,右丙亚胺不得在乳酸钠溶液稀释之前输注。

其他的心脏保护剂,包括辅酶 Q10、左卡尼汀、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂(VC 和 VE 等)以及其他的铁螯合剂(如去铁敏和 EDTA)等,或许也具有一定的心脏保护效果,但是用于防治蒽环类药物所致心脏毒性尚需进一步研究。Meta 分析显示辅酶 Q10、左卡尼汀、N-乙酰半胱氨酸、VC 和 VE 等对于蒽环类化疗没有明显的心脏保护作用,只有右丙亚胺可使病人明显获益,心衰的发生率明显降低^[29]。

为了减少蒽环类药物心脏毒性,尚有一些其他措施。蒽环类药物的慢性及迟发性心脏毒性与其累积剂量相关,因此限制蒽环类药物的累积剂量可以降低其心脏毒性的发生率^[5,6]。研究报道,通过持续静脉缓慢滴注蒽环类药物而不是静脉推注也

可以降低蒽环类药物的心脏毒性,其机制可能是通过降低药物的峰浓度。然而,在一项随机试验中发现 48 小时的持续输注并不能获得比静脉推注(1 小时注射)更好的心脏保护效果^[36]。因此,改变给药方法是否能很好地预防蒽环心脏毒性仍需深入研究。另外,使用脂质体蒽环类药物有可能减少蒽环类药物心脏毒性的发生率。目前临床应用的脂质体蒽环类药物有脂质体阿霉素和脂质体柔红霉素等。聚乙二醇脂质体阿霉素因不会被巨噬细胞和单核细胞所吞噬,具有更长的半衰期^[37],该药在心肌的药物分布浓度减低,降低了毒素在心肌细胞内累积的趋势,因此相对于传统的阿霉素,其心脏毒性降低,提高了安全性^[2]。

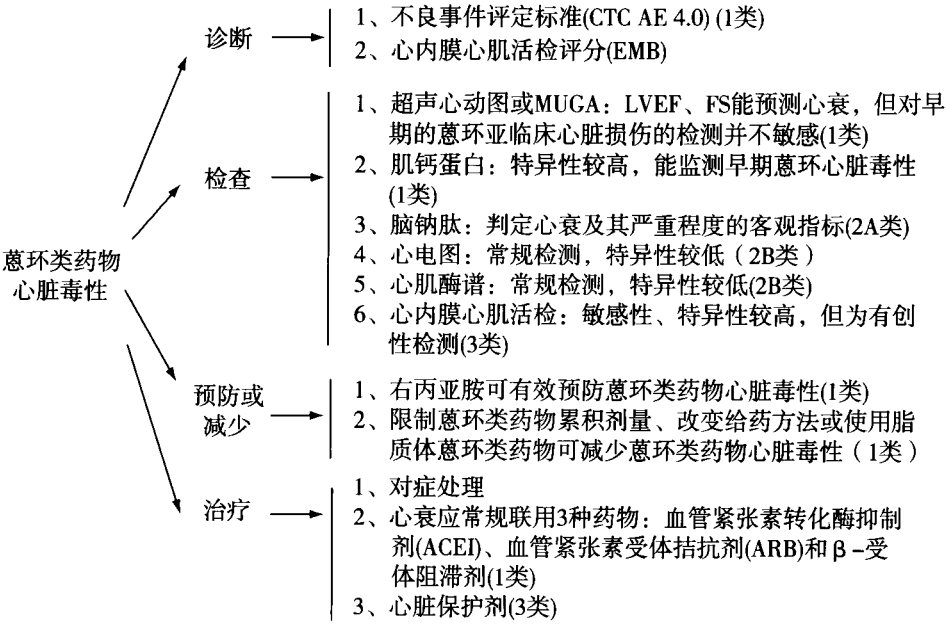


图 2 蒽环类药物心脏毒性的诊疗概要

6 结 语

蒽环类药物是临床上最常用的、有效的抗肿瘤化疗药物,但是可导致严重的心脏毒性,明显地限制其在临床上应用。蒽环类药物的心脏毒性,除了患者和药物本身因素,也与临床上重视不够有关,迫切需要制定化疗患者心脏毒性的监测规范或防治措施。既往针对心脏毒性的肿瘤学临床研究,较少关注无症状的左室功能不全,即使有心衰表现,也常被忽视。美国心脏协会(AHA)推荐,在采取蒽环类药物治疗时,要密切监测、动态观察心功能变化;当LVEF降低超过10%时,建议选择更灵敏的方法进行监测,例如动态监测肌钙蛋白等。

监测、防治由化疗所致的心脏毒性,需要肿瘤专科医师与心脏专科医师的密切合作。治疗前应充分评估治疗获益和潜在风险,全面了解患者的器官功能、肿瘤情况,了解药物的作用机制、代谢及相互作用、毒副反应,并与患者充分沟通,从而权衡利弊,尽量降低心脏毒性特别是心衰的风险;治疗期间和治疗后,应密切监测心功能。右丙亚胺是预防蒽环类药物心脏毒性最有效的药物,高级别的循证医学证据表明右丙亚胺是唯一能预防蒽环类心脏毒性的药物,可以减少心衰的发生。需要强调未雨绸缪,防患于未然,应客观认识蒽环类药物化疗的利与弊,尽早地应用右丙亚胺等药物,积极有效地预防心脏毒性。

专家组成员(姓氏拼音排序):

段学宁 北京大学第一医院
管忠震 中山大学肿瘤防治中心
胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院
黄慧强 中山大学肿瘤防治中心
蒋国梁 复旦大学附属肿瘤医院
蒋宏传 北京朝阳医院
江泽飞 中国人民解放军三〇七医院
江 滨 北京大学人民医院
李 进 复旦大学附属肿瘤医院
李 波 国家卫生计生委北京医院
梁 军 青岛大学医学院附属医院
刘基巍 大连医科大学附属第一医院
龙 浩 中山大学肿瘤防治中心
廖美琳 上海交通大学附属胸科医院
陆 舜 上海交通大学附属胸科医院

罗荣城 南方医科大学南方医院
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
牛晓辉 北京积水潭医院
朴炳奎 中国中医科学院广安门医院
潘跃银 安徽医科大学第一附属医院
秦叔逵 解放军八一医院全军肿瘤中心
邱 林 哈尔滨血液病肿瘤研究所
邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院
苏逢锡 中山大学孙逸仙纪念医院
唐平章 中国医学科学院肿瘤医院
王建祥 中国医学科学院血液学研究所
王绿化 中国医学科学院肿瘤医院
王永胜 山东省肿瘤医院
王 琳 解放军八一医院全军肿瘤中心
吴德沛 苏州大学附属第一医院
吴一龙 广东省人民医院
徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院
杨俊兰 中国人民解放军总医院
姚 阳 上海交通大学附属第六人民医院
于 丁 湖北省肿瘤医院
尉承泽 中国人民解放军三〇七医院
张嘉庆 北京大学人民医院
张 瑾 天津医科大学附属肿瘤医院
朱 军 北京大学肿瘤医院
竺晓凡 中国医学科学院血液学研究所

执笔者:

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
秦叔逵 解放军八一医院全军肿瘤中心
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院

审阅专家:

孙 燕 院士 中国医学科学院肿瘤医院
高润霖 院士 中国医学科学院阜外医院

参考文献

- [1] Cvetković RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy [J]. *Drugs*, 2005, 65(7):1005-1024.
- [2] Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(8):1039

- 1058.
- [3] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (12): 2629 - 2636.
- [4] Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324 (12): 808 - 815.
- [5] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91 (5): 710 - 717.
- [6] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS, et al. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97 (11): 2869 - 2879.
- [7] Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28 (4 Suppl 12): 2 - 7.
- [8] Ganame J, Claus P, Uytendaele A, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20 (12): 1351 - 1358.
- [9] 姜 龙, 龙 浩. 蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性及保护剂的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38 (16): 987 - 990.
- [10] Robert J, Morvan VL, Smith D, et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 54 (3): 171 - 196.
- [11] 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.
- [12] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines; molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56 (2): 185 - 229.
- [13] 胡 莎, 贾苍松. 蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2009, 14 (2): 94 - 97.
- [14] Simunek T, stérba M, Popelová O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron [J]. *Pharmacological Reports*, 2009, 61 (1): 154 - 171.
- [15] Hershko C, Pinson A, Link G. Prevention of anthracycline cardiotoxicity by iron chelation [J]. *Acta Haematol*, 1996, 95 (1): 87 - 92.
- [16] Ito H, Miller SC, Billingham ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87 (11): 4275 - 4279.
- [17] Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93 (3): 105 - 115.
- [18] Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UP, et al. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2003, 108 (19): 2423 - 2429.
- [19] Lebrecht D, Kokkari A, Ketelsen UP, et al. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin [J]. *J Pathol*, 2005, 207 (4): 436 - 444.
- [20] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1215 - 1221.
- [21] Venturini M, Michelotti A, Mastro LD, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14 (12): 3112 - 3120.
- [22] Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy [J]. *Annals of Oncology*, 2006, 17 (4): 614 - 622.
- [23] Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr [J]. Blood Cancer*, 2005, 44 (7): 630 - 637.
- [24] Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk [J]. *Annals of Oncology*, 2009, 20 (5): 816 - 827.
- [25] Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics [J]. *Am Heart J*, 1989, 118 (1): 92 - 98.
- [26] 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.
- [27] Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (10): 2746 - 2753.
- [28] Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Annals of Oncology*, 2010, 21 (Suppl 5): 277 - 282.
- [29] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 6 (2): CD003917.
- [30] Zhang JN, Zhao Y, Zhao DL. Scavenging-effects of dexrazoxane on free radicals [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 47 (3): 238 - 245.
- [31] Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (12): 145 - 153.

- [32] 曾令源, 李晓昕, 付彬玉, 等. 注射用右丙亚胺对阿霉素引起的心脏毒性的保护作用[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(6): 493 - 495.
- [33] 高向阳, 韩正祥, 杜秀平. 右丙亚胺对表柔比星所致心脏毒性防治作用的观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(4): 296 - 298.
- [34] 吴 晖, 欧阳取长. 右丙亚胺对乳腺癌术后蒽环类药物化疗所致心脏毒性保护作用的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(14): 2188 - 2194.
- [35] Choi HS, Park ES, Kang HJ, et al. Dexrazoxane for preventing anthracycline cardiotoxicity in children with solid tumors[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(9): 1336 - 1342.
- [36] Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6): 1677 - 1682.
- [37] Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours[J]. Drugs, 1997, 54(Suppl 4): 15 - 21.

收稿日期: 2013 - 09 - 13

蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)

作者：[中国临床肿瘤学会](#)，[中华医学会血液学分会](#)，
作者单位：
刊名：[临床肿瘤学杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Clinical Oncology](#)
年，卷(期)：2013, 18(10)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lczlxzz201310014.aspx