

保心康预防阿霉素为主化疗方案导致 心脏毒性 60 例临床研究

隋道敬* 冯晓敬* 徐 慧*

摘要 目的:观察保心康预防阿霉素(ADR)心脏毒性的效果。方法:收治 100 例恶性肿瘤患者,分为预防组 60 例,在用含阿霉素化疗方案前 10 天口服自拟中药保心康;对照组 40 例,与上述相同时间口服传统的抗氧化西药维生素 C、维生素 E、辅酶 Q₁₀,并在用 ADR 化疗当天加用大量维生素 C 静脉滴注 1 次,两组均连续用药 5 周为 1 个疗程。跟踪测定两组化疗前和化疗后第 1、7、14、28 天血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的含量,并观察两组心脏毒性发生率。结果:预防组心脏毒性发生率为 8.33%,对照组为 32.5%,疗效差异有显著性($P < 0.01$);两组血清中 SOD、MDA、GSH-PX 含量化疗前无显著差异($P > 0.05$),化疗后差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:提示保心康对阿霉素心脏毒性有显著的预防作用,其预防效果明显优于西药抗氧化剂及心脏保护剂。其作用机理是抗氧化、清除自由基。

主题词 化疗反应/预防和控制 抗肿瘤药/副作用 @ 保心康

我们于 1997 年 5 月~2002 年 7 月,以自拟中药保心康预防阿霉素(ADR)心脏毒性,取得了较好预防效果,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准:恶性肿瘤的诊断标准参照国际抗癌联盟标准及分期^[1],并且均经组织病理学确诊。

1.2 病例选择:选择 1997 年 5 月~2002 年 7 月期间在我院内科确诊为恶性肿瘤的住院患者,并全部使用以 ADR 为主的化疗方案行全身化疗者 100 例。排除心脏病及心电异常者,如接受纵隔放疗或合用环磷酰胺,则 ADR 累积量限制在 400mg/m² 以内。分为预防组(ADR 化疗方案+保心康)和对照组(ADR 化疗方案+西药抗氧化剂)进行对比观察。预防组 60 例中,男 41 例,女 19 例;年龄 35~69 岁,平均 46.3±6.5 岁;病程 10 天~3 年,平均 1.30±0.76 年;病种:非霍奇金淋巴瘤 20 例,乳腺癌 17 例,非小细胞肺癌 13 例,胃癌 10 例;临床分期:Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 31 例;初治 37 例,复治 23 例;ADR 用量:120~360mg,平均 240±16mg。对照组 40 例中,男 27 例,女 13 例;年龄 36~68 岁,平均 47.0±5.9 岁;病程 12 天~2.9

年,平均 1.29±0.78 年,病种:非霍奇金淋巴瘤 13 例,乳腺癌 12 例,非小细胞肺癌 9 例,胃癌 6 例;临床分期:Ⅱ期 8 例,Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 21 例;初治 24 例,复治 16 例;ADR 用量 180~240mg,平均 236±18mg。

两组在性别、年龄、病种、分期、初治与复治、病程、体力状况、化疗方案、ADR 用量诸方面差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组均用以 ADR 为主化疗方案行全身化疗,非霍奇金淋巴瘤用 CHOP 方案、乳癌用 CAF 方案、非小细胞肺癌用 CAP 方案、胃癌用 MAF 方案。ADR 用量为 40mg/m²,静脉注射,每 3~4 周用 1 次,或 20mg/m²,每周用 1 次,每 3~4 周用两次,以上化疗均以 3~4 周为 1 个周期,2~3 个周期为 1 个疗程。预防组在用 ADR 之前 10 天开始口服保心康,每次 8 片,每日 3 次(保心康为半浸膏片,每片 0.25g,含生药 0.5g,由济南市中医医院制剂室制备。由西洋参、炙甘草、炙黄芪、麦冬、丹参、三七、甘松等药组成)。对照组在用 ADR 前 10 天开始口服维生素 C 0.3g,每日 3 次,维生素 E 0.1g,每日 2 次,辅酶 Q₁₀ 20mg,每日 3 次,并于 ADR 化疗当天临时加用 5%葡萄糖 250ml、维生素 C 5g,静脉滴注。两组均以 5 周为 1 个疗程。

2.2 观察方法:两组均于化疗开始前 10 天、预防用药开始前采血、作心电图及化疗后第 1、7、14、28 天分别采血跟踪测定血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量;并于 ADR 化疗后持续心电监护 1 周,观察有无异常,以后每周做 1 次心电图,连续观察 5 周为 1 个疗程;询问与心功能有关的症状以及心脏听诊。

2.3 统计学方法:计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:ADR 心脏毒性及程度判定标准参照 WHO1979 年公布的《抗癌药急性与亚急性毒性

表 1 两组心脏毒性发生率及程度比较[例(%)]

组别	例数	I 度	II 度	III 度	IV 度	合计
预防组	60	3	1	1	0	5(8.33)
对照组	40	5	4	2	2	13(32.5)

* 山东省济南市中医医院内科,济南市共青团路 76 号 (250012)

收稿日期:2003-05-06;修回日期:2003-06-24

表 2 两组患者 ADR 化疗前后血清 SOD、GSH-PX 及 MDA 含量变化比较(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时间	SOD	GSH-PX	MDA
预防组	60	化疗前 10 天	67.37±6.84	77.12±3.90	6.69±1.59
		化疗后第 1 天	68.51±7.28*	74.90±4.12*	7.80±1.40*
		化疗后第 7 天	65.63±9.92**	62.13±7.84**	6.90±1.95**
		化疗后第 14 天	66.36±6.98*	65.12±1.34*	7.21±1.23*
		化疗后第 28 天	67.07±7.18**	76.18±4.21	6.90±1.32
对照组	40	化疗前 10 天	68.01±6.91	78.02±2.13	7.01±1.48
		化疗后第 1 天	54.98±10.67	48.13±8.03	15.13±3.24
		化疗后第 7 天	50.03±10.67	46.67±8.21	18.10±2.08
		化疗后第 14 天	51.96±10.23	56.03±2.48	10.48±2.16
		化疗后第 28 天	50.19±7.82	75.23±5.01	7.18±1.21

与对照组同时间比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

反应分度标准》中的心脏毒性部分^[1]执行,共分 0~Ⅳ度。0 度:心率、心律正常,心功能正常。Ⅰ度:窦性心动过速、休息时心率 > 100 次/min,无心功能不全症状,但有异常心脏体征;Ⅱ度:单灶性早搏,房性心律失常,短暂的心功能不全,但不需治疗;Ⅲ度:多灶性早搏,有症状的心功能不全,治疗有效;Ⅳ度:室性心律不齐,有心功能不全症状,治疗无效。配合心电图及动态心电图观察,其标准参照《诊断学》心电图部分^[2]。保心康预防 ADR 心脏毒性的疗效判定标准以含 ADR 化疗方案化疗后心脏毒性及程度的发生率并结合 SOD、MDA、GSH-PX 含量变化为客观指标。

3.2 两组心脏毒性及程度发生率比较:表 1 示,预防组心脏毒性及其程度均低于对照组($P < 0.01$),说明保心康预防 ADR 心脏毒性的疗效明显优于西药抗氧化剂。

3.3 两组 ADR 化疗前后血清中 SOD、GSH-PX、MDA 测定结果比较:表 2 示,两组血清中 SOD 化疗前 10 天比较差异无显著性($P > 0.05$),化疗后差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明 ADR 化疗早期即可损害心脏,保心康可明显保护心肌 SOD 活性,完全对抗由 ADR 化疗引起的 SOD 下降。两组血清中 GSH-PX 在化疗前 10 天、化疗后 28 天无显著差异($P > 0.05$),在化疗后第 1、7、14 天差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明保心康的抗氧化作用明显优于西药抗氧化剂。两组血清中 MDA 化疗前 10 天及化疗后第 28 天无显著差异($P > 0.05$),化疗后第 1、7、14 天差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明保心康对 ADR 导致的心肌氧化反应及产生的心脏毒性产物 MDA 有较强的抑制作用,并明显优于对照组。

4 讨论

ADR 是临床常用的广谱、高效、价廉的抗癌药,特别是对非霍奇金淋巴瘤、乳癌、胃癌等疗效较好。但由

于其具有独特的心脏毒性,其使用受到限制,在安全用量范围内,约 41% 患者出现心电图异常^[3]。这个问题一直困扰着肿瘤的化疗,故预防很重要。

本研究表明,ADR 心脏毒性除心电图有异常外,患者多表现以心悸为主,心气、心阴双亏、心血瘀阻、兼有热毒证候,并符合化疗药属火热毒性,易耗气伤阴的特性。保心康以西洋参为主,补心气养心阴兼清热;炙甘草、炙黄芪辅西洋参补气养心、复脉定悸;麦冬助西洋参滋阴清热;丹参、三七活血化瘀,丹参又可清热凉血,解血中之毒;甘松行气开胃,使补而不滞。现代药理研究证实,上述药物具有较好的抗氧化、清除自由基、保护心脏、强心、抗心律失常、解毒等作用,可显著保护 SOD 活性,减少 MDA 的生成^[4]。从研究结果看,保心康可显著保护 ADR 化疗患者血清中 SOD、GSH-PX 活性,抑制 MDA 生成,并可明显减低心电图异常发生率,且应用中未出现不良反应。由于 ADR 化疗早期即可损害心肌,西药抗氧化剂有一定的预防作用,因而对照组出现 GSH-PX、MDA 治疗前后正常而治疗过程中出现异常(GSH-PX 降低、MDA 升高);可能 SOD 较前二者反映心肌损伤更敏感,故其治疗前正常而在治疗后和治疗结束时仍异常,也表明西药抗氧化剂的预防效果不如保心康,并说明 ADR 心脏毒性持续时间较长。

参考文献

- 1 孙燕,周际昌主编.临床肿瘤内科手册.第 3 版,北京:人民卫生出版社,1998:31-32,121-171,195-196.
- 2 戚仁铎主编.诊断学.第 3 版,北京:人民卫生出版社,1994:183-210.
- 3 李玉升,储大同.癌治疗出现的心脏问题.实用肿瘤杂志,1995,10(3):187-188.
- 4 王浴生,邓文龙,薛春生主编.中药药理与应用.第 2 版,北京:人民卫生出版社,1994:38,192-193,429,986.