

抗肿瘤药物与心脏损伤

周岱森 许文虎 (通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延边 133000)

【摘要】目前全球癌症的发病率和死亡率居高不下。在我国,癌症的发病率及死亡率仍然较高。随着医学技术的发展以及各种抗肿瘤药物的研发和临床应用,癌症患者的五年生存率得到提高,但药物治疗的副作用随着治疗时间的延长而日益明显,其中抗肿瘤药物的心肌毒性对肿瘤患者的长期生存有着重要的影响。因此不仅要关注抗肿瘤药物的疗效,还要关注其带来的心脏损伤风险,综合评估以提高患者的生存率。

【关键词】肿瘤心脏病学 抗肿瘤药物 心脏损伤

Antitumor drugs are associated with cardiac injury

Zhou Daisen, Xu Wenhui (corresponding author)

Affiliated Hospital of Yanbian University (Yanbian Hospital) Yanbian, Jilin Province 133000

[Abstract] The incidence and mortality of cancer remain high worldwide. In China, the incidence rate and mortality rate of cancer are still relatively high. With the development of medical technology and the development and clinical application of various anti-tumor drugs, the five-year survival rate of cancer patients has been improved, but the side effects of drug treatment have become increasingly obvious with the extension of treatment time, among which the myocardial toxicity of anti-tumor drugs has an important impact on the long-term survival of cancer patients. Therefore, we should not only focus on the efficacy of anti-tumor drugs, but also focus on the risk of myocardial injury, and make a comprehensive evaluation to improve the survival rate of patients.

[keyword] Oncology and cardiology; antitumor drug; heart injury;

癌症是本世纪主要的社会、经济以及公共卫生问题之一,目前全球癌症患者基数大,每年新发的癌症达数千万,给社会以及患者家庭带来不小的问题^[1]。由于免疫疗法(检查点抑制剂、靶向基因匹配化学疗法、抗体递送的癌症清除毒素)、化学疗法、放射疗法和手术等相关治疗方法的不断提高,癌症患者的五年生存率不断稳步提高。由于某些癌症的五年生存率提高,心血管疾病现在是许多恶性肿瘤死亡的主要原因^[2]。本文就常见抗肿瘤药物的心脏毒性的临床表现、危险因素、监测方法、预防措施等进行综述。

1 抗肿瘤药物引起的心脏损伤概述

1.1 蒽环类药物(如多柔比星、表柔比星、伊达比星和吡柔比星等)

此类药物是比较古老的抗肿瘤药物,是治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤最常用的化疗药物之一,其临床应用较广泛。当前认为其心脏毒性在组织学上主要表现为心肌细胞的反应性纤维化,使心脏舒张功能受损。此类药物所致的心脏毒性多为I型,直接影响患者的心肌组织,造成不可逆、永久性的心肌损伤,损伤程度呈剂量依赖性,而女性、高龄或低龄、肾衰竭、铁超载、放射治疗史、与其他化学疗法药物或靶向药物联用以及既往存在心脏疾病或动脉高压等,也会增加患者对蒽环类药物心脏毒性的敏感性,心肌损伤的症状在化疗结束之后也会逐步明显,并可诱发心力衰竭。心血管毒性在心电图上最常见的表现为室性早搏,约73.9%的患者出现室性心动过速,其他可表现为窦性心动过速、QT间期延长、ST-T改变、心脏传导阻滞等,其中QT间期延长意义重大^[3]。

1.2 烷化类(如环磷酰胺、异环磷酰胺等)

烷化剂类抗肿瘤药物是一种强效的免疫抑制剂,其导致

的心脏损伤一般出现在治疗后的数天至数周,其心脏毒性的病理生理学表现为内皮细胞损伤、间质出血和水肿^[4]。临床上主要表现为心包炎及心律失常,可表现为胸闷、胸痛、心动过速、低血压、奇脉、颈静脉怒张,可致心包积液、心包压塞、心源性休克、心肌梗死和充血性心力衰竭等。心电图上可表现为QRS波群波幅降低和ST段抬高及T波倒置。在各种烷化剂中,环磷酰胺与异环磷酰胺最易引起心脏毒性,其中最严重的心脏毒性表现为出血坏死性心肌炎。环磷酰胺经肝代谢产生各种代谢物,其中,丙烯醛的心脏毒性较明显,可以对心肌、心脏成纤维细胞和内皮细胞造成损害。当环磷酰胺剂量达到170~180 mg/kg,治疗周期为4~7d时,22%的患者出现急性心脏毒性,并有11%的患者发展为致死性的心脏毒性。当治疗剂量达200 mg/kg,治疗周期4d时,25%患者出现心脏毒性^[4]。

1.3 抗细胞微管剂(长春碱类及紫杉类)

此类抗肿瘤药物主要作用于微管蛋白及微管系统,从而抑制细胞有丝分裂达到抑制肿瘤高速增长的作用。其心脏毒性以急性或亚急性心动过缓、心脏阻塞、心房或心室心律失常的形式出现。其发病率为0.5%,紫杉类本身不会诱发充血性心力衰竭。然而,紫杉类与蒽环类化疗药物同时使用时,两种药物的相互作用可减少环氨酸的消除,使其血浆水平升高,从而加重蒽环类抗肿瘤药物相关的心毒性^[5]。

1.4 铂类(顺铂、卡铂、奥沙利铂等)

顺铂的急性心脏毒性表现为患者在给药后短期内出现胸痛、心悸、急性心肌梗死、血压升高以及血流动力学紊乱等一系列表现。慢性心脏毒性主要表现在剂量累积产生的慢性心功能不全,心肌缺血、心室肥厚。

1.5 抗代谢类药物(5-氟尿嘧啶及其衍生的卡培他滨等)

此类药物主要的心脏损伤最常见的临床症状为胸痛,心电图可有心肌缺血表现,其发生的概率与给药剂量及方式有

关,一般情况下停药后胸痛症状可迅速缓解,但也有持续发作的可能。5-氟尿嘧啶的心脏毒性可表现为胸痛、心律失常、血流动力学改变以及心源性休克等,目前认为这些症状与其作用于血管内皮所致的冠状动脉痉挛有关,具体作用机制尚不明确^[6]。

1.6 靶向药物

抗人表皮生长因子受体2(HER2,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)可通过影响心肌细胞线粒体功能及代谢功能,引起心肌细胞损伤甚至凋亡。心脏毒性的主要表现为无症状的左心室射血分数降低及充血性心力衰竭,临床症状表现为心悸、胸闷甚至胸痛。抗血管内皮生长因子(VEGF,贝伐珠单抗等):贝伐珠单抗所致心脏毒性包括高血压、动静脉血栓、心力衰竭等,其中高血压(HIT)是贝伐珠单抗最常见的心脏毒性。联合化疗可显著增加动脉血栓的发生风险,其急性冠状动脉综合征(ACS)的风险是正常人的2~6倍。酪氨酸激酶抑制剂(TKI,伊马替尼(Imatinib)、达沙替尼(Dasatinib)、尼诺替尼和帕纳替尼等):此类药物的心脏毒性具有剂量、时间和年龄依赖性,其引起的心脏毒性表现包括:心律失常、充血性心力衰竭、血管性水肿及左心室功能不全。伊马替尼属于小分子TKI,心脏毒性主要表现为无症状的QT间期延长、左心室射血分数(LVEF)降低、有临床症状的充血性心力衰竭(CHF)、急性冠状动脉综合征及心肌梗死等严重的心脏疾病。表皮生长因子受体抑制剂(厄洛替尼、吉非替尼等):厄洛替尼毒性反应有无症状的QT间期延长,左心室射血分数(LVEF)降低,以及症状性的充血性心力衰竭(CHF)、急性冠状动脉综合征和心肌梗死(MI)等,与吉西他滨联合用药时血管疾病风险增高^[7]。

1.7 免疫检查点抑制剂(度伐利尤单抗、度伐利尤单抗、伊匹木单抗)

免疫检查点抑制剂(immunecheckpointinhibitors,ICIs)的心脏毒性可表现为急性冠脉综合征(ACS)、心律失常、心包疾病等,其中ICIs相关心肌炎虽然发生率不高,但却免疫相关不良事件(immunereLATEDadverseevents,irAEs)中死亡率最高的不良事件,被认为是最危险的心脏irAEs,其暴发型病情进展尤为迅速,死亡率极高,最易引起临床医生关注。常见症状包括呼吸短促、心悸、胸痛、水肿和乏力等,典型心肌炎综合征还包括心包炎、心包积液等表现^[8]。

2 抗肿瘤药物治疗引起心肌损伤的危险因素

(1)所使用药物的剂量:累积剂量是引起心脏损伤的重要因素,部分药物的累积量越大,心脏受损程度越严重。

(2)血液中药物的浓度:一般快速静脉注射抗肿瘤药物的患者出现心脏受损的可能性更大,出现射血分数降低的概率更高。(3)药物合用情况:相较于使用单种抗肿瘤药物,多种抗肿瘤药物同时合用使用时,一般情况下会加重心脏损伤。(4)既往病史:既往有糖尿病、高血压、高脂血症、睡眠呼吸暂停或桥本甲状腺炎、基础心脏疾病(如心力衰竭和急性冠脉综合征病史)的患者发生心脏毒性的概率更高。(5)个人史:吸烟、嗜酒等不良生活方式以及高龄、肥胖因素会增加抗肿瘤药物的心脏毒性,女性较男性更容易出现心脏毒性临床症状。(6)其他增加心脏毒性的因素:药物治疗期间同时行心脏或纵膈放射治疗;电解质紊乱(如低钾血症、低镁血症等)、估计肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/min/1.73 m²

0、使用β受体阻滞剂等。部分遗传因素。

3 抗肿瘤药物引起心肌损伤的检测

主要的检测有以下方面:(1)血清酶学:可动态监测心肌肌钙蛋白T、B型利钠肽、脑钠肽前体或N末端脑钠肽前体、乳酸脱氢酶、肌酸激酶等血清浓度,可反映心肌组织受损状况,其血液浓度的升高程度与抗肿瘤药物的累积剂量呈正相关,尤其对蒽环类药物诱导的心脏毒性的风险评估和早期测定极为重要^[9]。(2)心电图:心电图检查为心血管常规检查,抗肿瘤药物出现心脏损伤时,心电图主要表现为ST-T段改变,QT间期延长,心电图呈现低电压等,经济、简便、可重复性高,尤其对既往有心电图异常的患者意义重大,但其敏感性及特异性欠佳。(3)超声心动图:左室射血分数的检测有重要意义,是非侵入性无创检查,具有简单、方便、可重复的特点,缺点是只能体现静息状态下的心功能情况,对于较早期的心肌损伤不敏感^[11]。提高超声心动图的可靠性和可重复性,如三维超声心动图,但目前可能无法广泛应用,还可能依赖于高质的图像和经验丰富的操作医师。(4)心脏核磁共振成像:心脏磁共振(CMR)心血管成像是接受心脏毒性癌症治疗的肿瘤患者基线风险评估和心血管疾病检测的重要工具,该检查有结果准确、特异性高、无创等优点,在监测心脏功能、心脏细胞的代谢、心肌组织学改变和形态方面有临床特殊意义,但缺点是价格昂贵,并非一线的检查手段。越来越多的研究证实,CMR是确定LVEF的一种极其可重复的技术,并且是评估LV体积和LVEF的金标准。

4 抗肿瘤药物引起心肌损伤的预防措施

抗肿瘤药物的心脏毒性在临床中较常见,其心脏损伤的程度与患者长期生存率有重要关系。在使用药物治疗前应以常规心脏功能检查,排除存在药物治疗禁忌症的患者,在药物治疗期间应以定期监测心脏损伤指标,合理运用抗肿瘤药物以提高患者长期生存质量及生存率,使用药物应该予以长期随访,使患者受益最大化^[10]。其次亚临床心肌损伤的早期发现对于减少心血管并发症和及早开始心脏保护剂至关重要。(1)控制抗肿瘤药物心肌损伤的危险因素:改变不良生活习惯,控制基础疾病,在能达到控制肿瘤的情况下尽可能减轻抗肿瘤药物的剂量。选择心肌毒性较小的药物,尽量避免多种抗肿瘤药物同时使用。(2)使用心肌保护药物:目前认为血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和β受体阻滞剂可用于抗肿瘤药物心脏毒性的一级预防。也可使用抗氧化剂,自由基清除剂,β-阻滞剂和他汀类药物等心脏保护药物。

5 总结

近年来抗肿瘤药物种类不断增加,作用靶点和作用机制不断更新,疗效不断提高,使得肿瘤患者的生存时间不断延长。但随着抗肿瘤药物使用的积累,其心脏毒性也越来越明显,其中以蒽环类、HER-2阻滞剂最为显著,危害性很大。常规心脏监测、剂量修改或停止药物使用,以及早期心毒性的药物治疗,都有助于改善患者的心脏结果。

下转第30页

性心力衰竭的出现多与心脏泵血功能减弱、心肌受损、心室肥厚、心脏负荷增加等病理生理变化有关,因此在冠心病、高血压、心脏病等患者中较为高发^[7]。慢性心力衰竭患者常常面临长期的病痛折磨和生活质量的严重下降,这使其容易产生各种负性情绪,例如焦虑、抑郁和绝望等。这种负性情绪不仅影响患者心理健康,还会通过神经内分泌和免疫机制影响心力衰竭的病情进展,导致病情恶化,形成恶性循环。因此,护理干预在慢性心力衰竭的治疗过程中显得尤为重要。双心护理作为一种新型护理模式,将心理健康与心脏健康的护理干预进行整合,旨在通过心理干预和支持,帮助患者应对心理压力,建立积极生活态度,从而改善心脏健康。而运动康复护理核心在于通过系统科学的运动训练来改善慢性病患者身体功能和整体体力的护理方法^[8]。

在本研究中,结果显示:(1)实验组患者的心理弹性显著高于对照组($P < 0.05$),主要得益于双心护理通过系统的心理支持,帮助慢性心力衰竭患者识别和管理负性情绪,建

立积极的心理状态。同时,运动康复护理通过系列运动训练,提高患者身体健康和自我效能感,进一步增强其心理韧性。

(2)实验组患者心功能显著优于对照组($P < 0.05$),与张文敏^[9]等研究结果一致。这与双心护理与运动康复护理的综合作用密不可分。运动康复护理通过有氧运动、阻力训练、早期运动等针对性的训练,以增强患者的心肺耐力和肌肉力量,进而全面改善心脏功能。此外,双心护理通过心理支持,增强患者的治疗依从性,使其能够更加积极参与运动康复训练,从而有效改善心功能。(3)实验组患者的生活质量和护理满意度显著高于对照组($P < 0.05$)。双心护理使患者在情感和心理上获得稳定和信心,运动训练则提升了身体健康和活动能力。两者相辅相成,使患者在日常生活中感受到显著改善,进而增强对护理的满意度,全面提升生活质量。

综上所述,将双心护理联合运动康复护理应用于慢性心力衰竭患者中,能够显著增强其心理韧性和心脏功能恢复,同时提高患者生活质量和护理评价,临床效果显著。

参考文献:

- [1]中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会.女性慢性心力衰竭管理的中国专家共识[J].中华心血管病杂志, 2022, 50(7): 653-661.
- [2]邱伟,李凯,周建岭.双心护理干预对冠心病慢性心力衰竭患者的影响[J].齐鲁护理杂志, 2024, 30(9): 158-160.
- [3]张蒙蒙,李倩,丁宁.Orem模式下的运动康复护理对慢性心力衰竭患者自我效能、运动功能及生活质量的影响[J].齐鲁护理杂志, 2023, 29(3): 108-110.
- [4]张小燕.双心护理联合放松训练对慢性心力衰竭患者焦虑及抑郁影响的临床研究[J].中国当代医药, 2022, 29(5): 178-180, 184.
- [5]于甜栖,孙国珍,高敏,等.慢性心力衰竭患者运动康复参与护理干预方案的构建[J].中华护理杂志, 2023, 58(4): 414-420.
- [6]中国老年医学学会心电及心功能分会中国医师协会心血管内科分会,中国心衰中心联盟专家委员会.慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识2022[J].中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.
- [7]黄嫣,陈燕,陈雪林.正念减压疗法联合分级运动康复护理对老年心力衰竭患者的应用效果分析[J].心血管病防治知识(学术版), 2024, 14(4): 101-103, 108.
- [8]朱万荣,杨帆,周斌.基于运动康复理念的护理在慢性心力衰竭患者中的应用[J].山东医学高等专科学校学报, 2024, 46(3): 35-36.
- [9]张文敏,李锦娜.双心护理联合运动康复护理在慢性心力衰竭患者中的应用效果[J].临床医学研究与实践, 2023, 8(10): 149-152.

上接第27页

参考文献:

- [1]艾云琨,邢丽娜.抗肿瘤药物的心脏毒性及预防[J].心血管康复医学杂志, 2023, 32(03): 258-261.
- [2]Yun Q, Piao J, Yingmei H. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023, 10: 1242596-1242596.
- [3]胡立宏.肿瘤靶向药物的前沿与进展[J].药学进展, 2023, 47(09): 641-643.
- [4]郁丘婷,殷玉莲,胡春蕊,等.曲妥珠单抗心脏毒性机制与治疗进展[J].国际心血管病杂志, 2022, 49(02): 103-105.
- [5]李小鹰.抗癌治疗药物心血管毒性的识别与处理[J].中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(09): 897-900.
- [6]Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski M D, et al. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(5): 1268.
- [7]季芳,李妙龄.激酶抑制剂类抗肿瘤药作用机制及心脏毒性的研究进展[J].华西药学杂志, 2023, 38(05): 581-586. DOI: 10.13375/j.cnki.wjps.2023.05.023.
- [8]郭柳青,罗敏,占美.表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂心脏毒性文献分析[J].中国药业, 2021, 30(20): 113-118.
- [9]王妍,陈慧勇,林瑾仪,等.免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗实施建议[J].中国临床医学, 2023, 30(02): 368-391.
- [10]张晶,秦晓涵,都乐,等.免疫检查点抑制剂相关非心肌炎心脏毒性的诊疗进展[J].临床内科杂志, 2023, 40(02): 79-82.