

红景天对含表柔比星方案化疗患者的血清肌钙蛋白I、心肌背向散射积分及左室射血分数的影响

沈伟生¹ 高春恒² 张 华³ 邓立春¹ 袁 明¹ 张 瑶¹ 奚 蕾¹

摘要 目的 探讨红景天对应用表柔比星(EPI)后患者的心肌保护作用。方法 应用EPI 3个化疗周期后出现心肌受损的患者42例,随机分为中药红景天组(治疗组)和对照组,比较1个月后血清肌钙蛋白I(cTnI)、心肌背向散射积分(IFS)及左室射血分数(LVEF)的变化及症状改善情况。结果 两组患者治疗后cTnI分别为(0.54±0.05)mg/L、(0.98±0.03)mg/L,IFS分别为(55.23±5.72)%、(61.23±5.96)%;LVEF分别为(68±3)%、(57±2)%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 红景天可明显改善应用EPI后患者的心功能,抑制cTnI和IFS的升高。

关键词 红景天;表柔比星;肌钙蛋白I;心肌背向散射积分;左室射血分数

Effect of Rhodiola on Serum Troponin 1, Cardiac Integral Backscatter and Left Ventricle Ejective Fraction of Patients Who Received Epirubicin-contained Chemotherapy SHEN Wei-sheng, GAO Chun-heng, ZHANG Hua, et al *Affiliated Jiangyin Hospital, Medical College of Southeast University, Jiangsu (214400)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the myocardial protective effect of Rhodiola on patients who received epirubicin (EPI) treatment. **Methods** Forty-two patients with myocardial damage who received 3 courses of EPI-contained chemotherapy were randomly and equally assigned to two groups, the Rhodiola treated group and the control group. After 1-month treatment, the changes in serum troponin I (cTnI) level, cardiac integral backscatter (IFS), and left ventricle ejective fraction (LVEF) in patients were observed and compared between groups. **Results** Levels of cTnI in the treated group and control group were (0.54±0.05) mg/L and (0.98±0.03) mg/L respectively, IFS were 55.23±5.72 scores and 61.23±5.96 scores, and LVEF (%) were 68±3 and 57±2 respectively, all showed significant differences between groups ($P<0.05$). **Conclusion** Rhodiola can improve cardiac function, and suppress the increase of serum cTnI level and IFS in patients who received EPI treatment.

KEYWORDS rhodiola; epirubicin; troponin I; cardiac integral backscatter; left ventricle ejective fraction

表柔比星(EPI)与阿霉素(ADM)都属于蒽环类抗肿瘤抗生素。阿霉素因其心肌损害、骨髓抑制等毒性作用明显,多年来被一系列新型的蒽环类药物所替代,如EPI、吡喃阿霉素等,虽然使毒性降低,但仍存在心肌损害等不良反应。本研究旨在观察经历含EPI方案化疗3个周期后(约63~84天)出现心胸不适症状而就诊的患者,在给予红景天治疗1个月后血清肌钙蛋白I(cTnI)、心肌背向散射积分(IFS)及左室射血分数(LVEF)的变化及其症状改善情况。

资料与方法

基金项目:江苏省无锡市卫生系统07-08年度中医药科研资助项目(No. ZX0806)

作者单位:1. 东南大学医学院附属江阴医院肿瘤科(江苏214400);2. 东南大学医学院附属江阴医院超声科;3. 东南大学医学院附属江阴医院心内科

通讯作者:高春恒, Tel: 13093113280, E-mail: gaohch33.student@sina.com

1 心肌损害诊断标准 化疗前心电图、心肌酶、cTnI、心脏超声等客观检查均正常且无心脏病史的患者,在含EPI方案化疗3周期后出现明显的心脏症状(如心慌、悸动、胸闷等)、或伴有心电图异常、或心肌酶或cTnI升高及LVEF较基础值下降^[1],需要给予具有改善心肌损伤功效的辅酶Q₁₀胶囊^[2]或红景天进行干预者。

2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)乳腺癌术后行CEF方案(表柔比星75 mg/m²,第1天,3周重复)化疗3周期,胃癌术后行EOF方案(表柔比星50 mg/m²,第1天,3或4周重复)化疗3周期;(3)体力状况(ECOG)评分标准<2分^[3];(4)受试者或监护人签署知情同意书。

3 排除标准 (1)有高血压、冠心病、糖尿病、甲状腺功能亢进等基础疾病史;(2)化疗过程中未按21天或28天的规定重复进行而有间隔者;(3)未按上述化疗方案的标准剂量用药者。

4 临床资料 42例为2006年3月—2010年3月术后乳腺癌和胃癌曾用含EPI方案进行辅助化疗3个周期后出现心慌、悸动、胸闷等不适症状来门诊就诊的患者[男10例,女32例;平均年龄(55 ± 12)岁], ECOG评分均 <2 分;其中乳腺癌20例,胃癌22例,用数字随机法分为治疗组和对照组各21例,两组患者3个周期化疗结束后EPI平均累积用量统计表明(表1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组3个周期化疗结束后EPI平均累积用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EPI平均累积用量 (mg)	
		乳腺癌	胃癌
治疗	21	258.2 $\pm$ 37.2(10)	339.6 $\pm$ 42.6(11)
对照	21	243.5 $\pm$ 46.5(10)	340.5 $\pm$ 38.4(11)

注: () 内数据为例数

5 治疗方法 治疗组用红景天(*Rhodiola Sacra* Fu, 产地: 西藏, 江苏致和堂中药饮片公司生产的生药) 每日30 g水煎(总量约150 mL), 每服50 mL, 每日3次; 对照组服用辅酶Q₁₀胶囊(10 mg/粒, 上海信谊药厂有限公司) 每次2粒, 每日3次, 饭后服用。1个月后观察cTnI、IBS、LVEF的变化及患者自觉症状改善情况。

6 观察项目与检测方法

6.1 症状改善情况观察 两组患者每周记录1次, 1个月后统计分析。疗效评价参照文献[4]制定: 显效: 1周内患者心慌、悸动、胸闷等症完全消失者; 有效: 2~4周内上述症状完全消失者; 无效: 4周后上述症状仍存在者。

6.2 LVEF 采用Philips公司生产的iE33彩色超声心动图仪, 用双平面Simpson法^[5]在标准心尖四腔观测定左室收缩功能LVEF (%)。

6.3 IBS 将新月型的声学定量分析的取样框(21像素 $\times$ 21像素)置于心尖四腔切面后间隔基底部心肌层内, 取样跟踪避开心内膜或心外膜信号的干扰。采用Philips公司生产的iE33彩色超声心动图仪, 记录每个采样IBS均值, 用心肌IBS和心包IBS比值作为校正IBS (IBS%)。上述所测数据均取3次测量的平均值。

6.4 cTnI 以微粒子酶联免疫法测定, cTnI >0.5 mg/L为阳性。采用免疫透射比浊法, 试剂盒由美国Diagnostic System Laboratory公司生产。肌钙蛋白I分级标准依据国际联合化学与世界化学委员会建议之临界值^[6]: cTnI正常值 <0.15 mg/L; $0.15 \sim 0.5$ mg/L表示轻度心肌损伤; >0.5 mg/L为重度损伤。

6.5 随访 观察两组患者在经过4周红景天或辅酶Q₁₀胶囊治疗干预后, 患者按原化疗计划继续实施情况。

7 统计学方法 应用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验,

计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 患者治疗4周后症状改善情况比较(表2) 治疗组用红景天治疗4周后患者心慌、悸动、胸闷等症缓解率达100.00%, 而对照组仅54.14%, 两组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=11.445$, $P<0.05$), 治疗组疗效明显优于对照组。

表2 两组治疗4周后症状改善情况比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
		[例 (%)]			
治疗	21	6 (28.57)	15 (71.43)	0	100.00 [*]
对照	21	2 (9.52)	10 (47.62)	9 (42.86)	57.14

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

2 两组治疗前后cTnI、IBS及LVEF比较(表3) 两组患者治疗前cTnI均显示为重度心肌损害, 治疗后治疗组患者cTnI、IBS明显降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), LVEF明显提高($P<0.05$)。对照组治疗前后无明显改变($P>0.05$)。且治疗组治疗后优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后cTnI、IBS及LVEF的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	cTnI (mg/L)	IBS (%)	LVEF (%)
治疗	21	治疗前	1.03 $\pm$ 0.06	61.71 $\pm$ 6.93	54 $\pm$ 4
		治疗后	0.54 $\pm$ 0.05* Δ	55.23 $\pm$ 5.72* Δ	68 $\pm$ 3* Δ
对照	21	治疗前	1.05 $\pm$ 0.07	62.26 $\pm$ 5.47	55 $\pm$ 6
		治疗后	0.98 $\pm$ 0.03	61.23 $\pm$ 5.96	57 $\pm$ 2

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

3 随访结果 治疗组21例均按预定时间继续原方案进行下1个周期的化疗; 对照组有9例患者因症状未缓解, 未能按期进行下1个周期化疗, 其中3例拒绝再次化疗, 5例经动员后同意改服红景天进行心脏调护, 择期继续化疗, 1例在心内科进一步治疗。

讨 论

蒽环类抗肿瘤抗生素是近20年来应用较多且疗效确切的一种抗癌药。但可引起心肌的急性毒性损害, 其毒性反应与剂量累积有关, 以收缩性心力衰竭和心肌病为特征, LVEF降低^[7]。其对心脏的损害, 一般认为与自由基形成有关。它在体内可还原为半醌, 与氧反应致氧自由基生成, 心肌去除自由基的能力较低, 致使心肌线粒体膜发生脂质过氧化作用, 破坏心肌细胞膜结构和功能, 引起心肌背向散射积分升高及cTnI轻度升高^[8,9]。虽然公认EPI较阿霉素对心肌的毒性较轻, 累积限量也较大, 但本组的患者应用EPI的平均累积剂量仅约为197~378 mg, 远低于文献报道的剂量, 患者的IBS和cTnI均增高, 并有心慌等症状。说明EPI对心脏的毒性作用除大剂量可引起外, 在低剂量、短时

间内也可造成心肌受损,引起体内cTnI、IBS升高,与Swain SM等^[10]的观察结果一致。

肿瘤患者在化疗期间一旦出现心肌损害,必定影响既定化疗方案的后续实施,致使患者因贻误治疗时机而抗癌失败。以往因辅酶Q₁₀具有抗氧化作用和膜稳定作用能改善心肌代谢,而被经常用作抗蒽环类药物心脏毒性的保护剂。然而当心肌已经受到损害时,其发挥治疗的作用有限,正如本组观察,只约54%左右的患者有效。

红景天为景天科植物的干燥根及根茎,其性味为甘、苦、平,具有益气活血、通脉平喘的功效,用于气虚血瘀、胸痹心痛、中风偏瘫和倦怠气喘^[11]疗效显著。且多项研究证明红景天具有抗毒、抗损伤、抗缺氧,促进心肌恢复的作用^[12, 13],而对于因蒽环类药物引起的心肌损害是否也能有显著疗效?未见报道。本结果显示,治疗组除了主观症状在4周内完全消失外,cTnI、IBS都明显下降,尤其是IBS改善,进一步说明红景天对蒽环类引起的心肌损害具有肯定疗效,因为IBS参数检测可以提示心肌超微结构的变化,即使在患者无自觉症状时,也可早期评价心肌的组织病理学特性的改变^[14]。

可以设想若在含EPI化疗方案的同时加用红景天,可能会提高蒽环类药物对心肌的损伤阈值,保证化疗方案整个计划的顺利实施,有待进一步临床观察证实。

参 考 文 献

- [1] 邵维维,周筋,安晓彤,等.吡柔比星治疗恶性血液病致心肌损害的分析[J].天津医药,2009,37(9):797.
Shao WW, Zhou J, An XT, et al. Analysis of cardiotoxicity induced by pirarubicin in hematologic malignancies[J]. Tianjin Med, 2009, 37(9): 797.
- [2] 李伟静,于群.辅酶Q₁₀的生理作用及临床应用[J].生物技术通讯,2007,18(5):882.
Li WJ, Yu Q. Physiological and clinical applications of coenzyme Q₁₀[J]. Biotechnol J, 2007, 18(5): 882.
- [3] 王华庆.恶性肿瘤化疗方案规范[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2002:14.
Wang QH, editor. Guidline of cancer chemotherapy[M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press, 2002: 14.
- [4] 中华心血管病杂志编委会,心血管药物对策专题组.心血管药物临床试验评价方法的建议[J].中华心血管病杂志,1998,26(6):405-413.
Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology, Focus Group on Drugs for Cardiovascular Diseases. Suggestions on evaluation

- of clinical trials drugs for cardiovascular diseases[J]. Chin J Cardiol, 1998, 26(6): 405-413.
- [5] Otterstad JE. Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method[J]. Heart, 2002, 88(6): 559-560.
- [6] 张天泽,徐志炜主编.肿瘤学(下册)[M].天津:天津科学技术出版社,1996:2679-2770.
Zhang TZ, Xu ZW, editors. Oncology (Section B) [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 1996: 2679-2770.
- [7] Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline and radiation associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(7): 600-606.
- [8] 姜志荣,吕慧霞,张华,等.心肌背向散射积分参数评价蒽环类抗肿瘤药心脏毒性的临床研究[J].中国超声医学杂志,2004,7(1):34-37.
Jiang ZR, Lu HX, Zhang H, et al. Myocardial integrated backscatter evaluation of anthracycline cardiotoxicity in clinical research[J]. J Chin Ultra, 2004, 7(1): 34-37.
- [9] Mohammad GI, Al Menshawy AM, Abd El Hakeem EE, et al. The value of biochemical markers in evaluation of myocardial damage in children[J]. Eng J Anaesth, 2003, 19(1): 1-8.
- [10] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trails[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2869-2879.
- [11] 国家药典委员会.中国药典[M].北京:化学工业出版社,2005:106.
National Committee of Pharmacopoeia. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 106.
- [12] 张早华,喻晓春,宋利明,等.红景天胶囊对实验性心肌缺血犬心脏功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1997,17(Suppl): 11-14.
Zhang ZH, Yu XC, Song LM, et al. Effect of Rhodiola Capsule on experimental myocardial ischemia and cardiac function in dogs[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1997, 17(Suppl): 11-14.
- [13] 宋斌,黄山杉,刘庆国,等.红景天苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].辽宁中医杂志,2005,32(3): 256-258.
Song B, Huang SS, Liu QG, et al. Protection of Rhodiola Salidroside on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Liaoning Tradit Chin Med, 2005, 32(3): 256-258.
- [14] Zuber M, Gerber K, Erne P, et al. Myocardial tissue characterization in heart failure by real-time integrated backscatter[J]. Eur J Ultra, 1999, 9(2): 135-143.

(收稿:2010-05-31 修回:2010-08-16)