

· 论 著 ·

心率减速力与表阿霉素所致心肌损伤的相关性分析

李 想¹, 丁江华², 李起栋¹

[摘要] **目的** 探讨心率减速力(decelartion capacity of heart rate, DC)对血液系统肿瘤患者中表阿霉素所致心肌损伤的预测价值。**方法** 纳入 40 例接受含表阿霉素方案治疗的血液系统肿瘤患者(非何杰金淋巴瘤 26 例,多发性骨髓瘤 14 例),所有患者均于化疗前、化疗 2 周期、4 周期与 6 周期后行动态心电图与超声心动图检查,分析 DC 值与高血压病史、化疗周期数及左室射血分数(LVEF)的相关性。**结果** ①在有高血压组,化疗前、化疗 6 周期的 DC 值异常率($DC \leq 4.5$ ms)明显高于无高血压组($P < 0.05$);无论有无高血压情况,化疗 6 周期后患者 DC 值均明显低于化疗前($P < 0.05$);②与化疗前相比,化疗 4、6 周期后的 DC 值异常率明显增高($P < 0.05$);化疗 2、6 周期后的 DC 值异常率有明显差异($P < 0.05$);③化疗 6 周期后,有高血压组的 DC 值明显低于无高血压病($P < 0.05$),但 LVEF 值却无明显差异($P > 0.05$);④在有或无高血压病组,化疗 6 周期后两组的 DC 与 LVEF 之间均呈正相关(r 分别为 0.81 与 0.84, $P < 0.05$)。**结论** 在血液系统肿瘤中,DC 值下降可作为表阿霉素蓄积性心脏毒性的指标,且较 LVEF 更早提示心肌损伤,高血压病史可作为表阿霉素心脏毒性的加重因素。

[关键词] 心率减速力;表阿霉素;心肌损伤

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.06.008

Relative analysis of between deceleration capacity of heart rate and epirubicin-induced cardiotoxicity

LI Xiang¹, DING Jiang-hua², LI Qi-dong¹. 1. Department of Cardiovasology, 2. Department of Haematology, Lushan Sanatorium of Nanjing Military Command (171 Hospital of PLA), Jiujiang, Jiangxi 332000, China

[Abstract] **Objective** To explore the prediction role of deceleration capacity of heart rate (DC) in patients with hematological malignancies treated with epirubicin-based regimen. **Methods** 40 consecutive patients received the treatment of the epirubicin-based regimen, i.e. 26 with non-Hodgkin leukemia, 14 with multiple myeloma. The dynamic electrocardiogram and ultrasonic cardiogram were examined in all patients before the initial chemotherapy and after the 2nd, 4th, and 6th chemotherapy. The DC was designed as abnormal when $DC \leq 4.5$ ms. The correlations of DC with the history of hypertension, the chemotherapy cycles and left ventricular ejection fraction (LVEF) were analysed. **Results** ①The abnormal rate of DC in patients with hypertension was higher than that in patients without hypertension both before and after 6 cycles of chemotherapy ($P < 0.05$). At the 6th chemotherapy, the patients with or without hypertension possessed higher rate of abnormal DC when compared with patients without chemotherapy ($P < 0.05$). ②The abnormal rate of DC was markedly higher in patients accepting 4, 6 cycles of chemotherapy in comparison with the baseline ($P < 0.05$). Significant difference of the DC existed in patients between the 2nd and 6th chemotherapy ($P < 0.05$). ③When treated with 6 cycles of chemotherapy, the patients with hypertension exhibited lower DC in comparison with patients without hypertension ($P < 0.05$). No significant difference of LVEF was observed between the two groups ($P > 0.05$). ④The DC was positively associated with LVEF in the group with or without hypertension when treated with 6 cycles of chemotherapy ($r = 0.81, 0.84; P < 0.05$). **Conclusion** In patients with hematological malignancies, the decrease of DC may be regarded as the prognostic index of accumulative cardiotoxicity from epirubicin and indicate the earlier myocardial damage when compared with LVEF. The history of hypertension may increase the cardiotoxicity when patients received epirubicin treatment.

[Key words] deceleration capacity of heart rate; epirubicin; cardiotoxicity

蒽环类抗生素(如表阿霉素)在肿瘤化疗中居重要地位,广泛用于乳腺癌、肝癌等实体肿瘤^[1]及淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液系统肿瘤的治疗^[2]。然而,蒽环类抗生素可导致心肌损伤、充血性心力衰竭,特别是充血性心衰一旦发生,预后极差^[3]。因

此早期发现这些药物所致的心肌损伤,显得尤为重要。心率减速力(deceleration capacity of rate, DC)是一项定量评价自主神经功能、特别是迷走神经作用强度,主要用于筛查猝死高危患者的一种新的无创性心电指标^[4]。研究显示:DC 与慢性心衰严重程度与预后密切相关^[5]。受此启发,本文对接受含表阿霉素方案治疗的血液系统肿瘤患者进行 DC 检测,旨在分析 DC 对表阿霉素所致心肌损伤的预测价值,为临床预测表阿霉素心脏毒性并及时予以

作者单位: 332000 江西九江,南京军区庐山疗养院(解放军 171 医院),1. 心血管内科(李想为赣南医学院 2011 级临床医学系实习医师),2. 血液肿瘤科
通讯作者: 李起栋, E-mail: Doctor2012li@aliyun.com

治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2014 年 1 月-2015 年 9 月在我院血液肿瘤科住院的血液系统肿瘤 40 例,其中非何杰金淋巴瘤 26 例,多发性骨髓瘤 14 例,均符合《血液病诊断及疗效标准》^[6];其中男性 24 例,女性 16 例,年龄 40~78 岁,平均 57.5 岁。本研究得到了我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。纳入标准:①既往无心脏病史、糖尿病史;②无胸部放疗史;③化疗前心电图、肝肾功能正常;④左室射血分数(LVEF)≥55%;⑤化疗前 24 h 动态心电图无 ST-T 改变,无缓慢性心律失常,室(上)性心律失常<100 次/24 h;⑥KPS 评分≥70 分;⑦合并原发性高血压者 16 例,但无心、脑及肾靶器官损害,对合并原发性高血压者按《中国高血压防治指南》进行诊治^[7]。

1.2 治疗方法 参照《血液病诊疗指南》制定治疗方案如下^[8]:非何杰金淋巴瘤予 CEOP 方案:第 1 天美罗华单抗(瑞士罗氏制药)375 mg/m²、环磷酰胺(江苏恒瑞制药)750 mg/m²、表阿霉素(浙江海正药业)60 mg/m²、长春新碱(浙江海正药业)1.4 mg/m²、第 1~5 天泼尼松(天津力生制药)80 mg/(m²·d),口服。每 21 d 为 1 个周期。

多发性骨髓瘤予 TAD 方案:第 1~4 天沙利度胺(常州制药)100~200 mg/d,表阿霉素(浙江海正药业)15 mg/m²,第 1~4、9~12 天,地塞米松(天津药业)20 mg,每 28 d 为 1 个周期。

所有患者均完成 6 个周期,化疗期间均给予止吐、护胃等支持治疗,如合并高血压者,同时规范给予降压药物治疗。

1.3 辅助检查

1.3.1 DC 检测 采用美国 DM 公司 DMS-300-4A 型动态心电图记录仪,按如下方法计算 DC 值:先确定 20 个周期的心率段数值,选择较前一个心动周期延长者减速点为中心,再对不同心率段进行有序排列及位相整序,最后分别计算对应周期的平均值。 $X_{(0)}$ 指所有中心点的 RR 间期的平均值, $X_{(1)}$ 指中心点右侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值, $X_{(-1)}$ 指中心点左侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值, $X_{(-2)}$ 指中心点左侧相邻的第 2 个心动周期的平均值^[9]。DC 计算公式^[10]: $DC (ms) = [X_{(0)} + X_{(1)} - X_{(-1)} - X_{(-2)}] / 4$,单位为 ms。Bauer 等^[11]定义 $DC \leq 4.5 ms$ 为异常,提示迷走神经兴奋性过低,可作为预示心脏事件发生的独立预测指标,而 $DC > 4.5 ms$ 则患者发生心脏事件的危险性十分低。因此,根据文献,将本

组病例分为 $DC > 4.5 ms$ 与 $DC \leq 4.5 ms$ 两组。

1.3.2 心脏超声检测 所有患者均在每次化疗前行超声心动图检查,受检者取左侧卧位,测量左室射血分数(LVEF)。

1.4 随访监测 所有患者均于化疗前、2 周期、4 周期与 6 周期化疗后行动态心电图与超声心动图检查。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件,计数资料采用例(率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本均数及配对资料 t 检验;变量间相关性采用 Pearson 相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 DC 异常率比较 高血压早期存在迷走神经功能下降与心肌损伤,因此按有无高血压(即 $BP \geq 140/90 mmHg$)对病例进行分组。本文合并高血压病者 16 例,无高血压合并者 24 例,两组除高血压病情外,其性别、年龄及疾病病情等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。有高血压组,化疗前、化疗 6 周期的 DC 值异常率($DC \leq 4.5 ms$)明显高于无高血压组($P < 0.05$,表 1)。由于表阿霉素所致心肌损伤为累积性毒性,本文进一步对两组组内化疗前与化疗 6 周期后 DC 值进行比较,发现化疗 6 周期后两组 DC 值异常率均明显高于化疗前($P < 0.05$)。

表 1 两组 DC 异常率比较[$n(\%)$]

组别	n	化疗前		化疗 6 周期后	
		$DC > 4.5 ms$	$DC \leq 4.5 ms$	$DC > 4.5 ms$	$DC \leq 4.5 ms$
有高血压	16	11(68.7)	5(31.3)*	6(37.5)	10(62.5)**
无高血压	24	22(91.7)	2(8.3)	16(66.7)	8(33.3)#

注:与无高血压组同期比较,* $P < 0.05$;组内与化疗前比较,# $P < 0.05$

2.2 DC 值与 LVEF 的相关性 LVEF 作为评估心功能的重要指标,临床应用广泛。本文结合 DC 异常率对不同化疗周期 LVEF 值进行比较,旨在探讨 DC 值与 LVEF 的相关性。两组化疗前的 DC 值与 LVEF 基线值均无差异;在化疗 6 周期后,有高血压病组的 DC 值明显低于无高血压病组($P < 0.05$,表 2),但 LVEF 值却无明显差异($P > 0.05$),表明 DC 值可以较 LVEF 更早发生变化。对有高血压病组或无高血压病组病组在化疗 6 周期时的 DC 与 LVEF 值分别进行相关性分析,结果发现:两组化疗 6 周期时的 DC 与 LVEF 之间均呈正相关(r 分别为 0.81 与 0.84, $P < 0.05$)。

表 2 化疗前与 6 周期后 DC 值与 LVEF 变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DC(ms)		LVEF(%)	
		化疗前	化疗 6 周期	化疗前	化疗 6 周期
有高血压病组	16	4. 82±0. 44	4. 47±0. 45 *	61. 9±4. 32	55. 9±2. 43
无高血压病组	24	5. 11±0. 46	4. 78±0. 49	63. 5±5. 49	58. 2±4. 21

注:与无高血压病组同期比较, *P<0.05

3 讨 论

迄今尚无理想的方法预测与评估蒽环类药物所致心脏毒性,临床上仍然依靠经验来控制药物剂量以预防心脏毒性发生。因此,探讨有效评估蒽环类药物所致心脏毒性发生风险的方法,从而采取有效措施提高蒽环类药物的临床疗效,显得尤为重要。

DC 指在动态心电图,相邻的两个心动周期中后一个 RR 间期较前一个 RR 间期延长,即出现了心率减速的现象。由于迷走神经是心脏的减速神经,因此 DC 成为判断迷走神经功能的定量指标。DC 这个概念最早在 2006 年由德国学者^[9]提出,并于 2009 年由国内学者郭继鸿^[12]首次引入国内。此后,不断有关于 DC 在心脑血管疾病中的预后价值的报道。业已证实:DC 降低对于冠心病^[13]、心肌梗死^[14]、慢性心功能衰竭^[15]等患者发生猝死具有较好的预测价值。目前,关于 DC 与蒽环类药物心脏毒性关联的报道甚少,国内仅有 1 篇报道 DC 对实体肿瘤接受表阿霉素治疗时所致心脏毒性的意义^[16]。作为蒽环类抗生素的代表,表阿霉素在血液系统肿瘤中的应用更为广泛。因此,探讨血液系统肿瘤中 DC 对表阿霉素所致心脏毒性的应用价值意义更大。

临床证实:原发性高血压病早期即存在迷走神经张力下降、交感神经功能升高^[17]。DC 作为判断迷走神经功能的指标,在高血压疾病中具有重要的临床意义。与健康人群相比,高血压病患者的 DC 值明显降低^[18]。本研究发现:在有高血压病组中,化疗前 DC 值明显低于无高血压病组,且 DC 异常率(DC≤4.5 ms)亦明显高于无高血压组,提示 DC 值改变与高血压病存在一定的关联,表明高血病早期存在迷走神经张力下降的现象。同时有高血压病组患者化疗 6 周期后 DC 值显著低于无高血压病组,DC 异常率亦高于后者,表明应用表阿霉素可加重合并高血压者心肌损伤程度,与国外 Szmit 等^[19]研究结论一致。该研究亦提示:对于化疗前存在原发性高血压的血液系统肿瘤患者,如接受表阿霉素组方治疗时,宜采用右丙亚胺等药物以预防心脏毒性。表阿霉素等药物所致心脏毒性严重影响患者生

存质量,甚至导致患者治疗中断。然而,这类药物的心脏毒性随药物剂量增大而增加,属蓄积性毒性,其最大剂量不得超过 900~1000 mg/m²。因此,本文对不同化疗周期数的 DC 值变化进行观察,旨在探讨 DC 值与表阿霉素剂量的关系。本研究中化疗 2 周期时 DC 值异常率与化疗前无差异,但化疗 4 或 6 周期后的 DC 值异常率明显高于化疗前,结果证实表阿霉素的心脏毒性为药物剂量依赖性。此外,对 DC 值与化疗周期数的关系进行分析,可以发现:随化疗周期数的增加,患者 DC 值异常亦明显增加。提示 DC 值下降可作为表阿霉素蓄积性心脏毒性的指标,与 Feng 等^[20]观察的结果相符。对于 DC 值降低的血液系统肿瘤患者,可以采用脂质体类表阿霉素制剂以减轻心脏毒性,提高患者生存质量和治疗效果。

蒽环类药物所致心脏毒性的机制复杂,目前尚未完全明了。目前认为:其本质仍然为慢性心功能下降,最终发展为充血性心功能衰竭^[21]。LVEF 作为预后指标,在判断心力衰竭的预后中具有十分重要的意义。但临床上部分患者已表现出心力衰竭的症状与体征,LVEF 还属于正常,称为 LVEF 保存的心力衰竭^[22]。因此,LVEF 值作为判断心衰的指标,具有一定的滞后性。本文亦发现:在有高血压病组中,化疗 6 周期的 DC 值明显低于无高血压病组,但两组 LVEF 值却无明显差异;进一步亚组分析显示:两组中化疗 6 周期时的 DC 与 LVEF 之间均呈正相关。鉴于 LVEF 值受心腔大小、瓣膜反流以及敏感性等影响^[23],本研究认为 DC 值可以较 LVEF 更早发生变化,相比 LVEF 具有更好的预测表阿霉素心脏毒性的价值。

综上所述,本文通过分析血液系统肿瘤患者中 DC 值与表阿霉素所致心脏损伤的相关性,有助于临床更好鉴别高危患者,选择合理方案避免表阿霉素心脏毒性,从而提高血液肿瘤患者的临床疗效与生活质量。当然,本研究样本量偏小,有待于积累病例进一步观察。

【参考文献】

[1] 徐永茂,徐冬云,张南征,等. 肝动脉栓塞化疗联合冷循环微波凝固治疗大肝癌 40 例[J]. 东南国防医药, 2011, 13(5):

446-447.

[2] 李 茜,张文杰,马巧珍,等. 参麦注射液治疗阿霉素致心脏毒性的心电图观察[J]. 东南国防医药,2008,10(1): 43-45.

[3] Vasti C, Hertig CM. Neuregulin-1/erbB activities with focus on the susceptibility of the heart to anthracyclines[J]. World J Cardiol, 2014, 6(7): 653-662.

[4] Wang YP, Kuo TB, Lai CT, et al. Effects of breathing frequency on the heart rate deceleration capacity and heart rate acceleration capacity[J]. Eur J Appl Physiol, 2015. doi: 10.1007/s00421-015-3219-4. [Epub ahead of print]

[5] Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Piskorski J, et al. Exercise training slows down heart rate and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure[J]. J Electrocardiol, 2012, 45(3): 214-219.

[6] 张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版.北京:科学出版社, 2007: 220-232.

[7] 闫鹏丽,王 林,吴存瑾,等. 从最新中国高血压指南分析门诊用药规范性[J]. 天津医药, 2014,42(5): 498-501.

[8] 周剑峰,孙汉英,张义成. 血液病诊疗指南[M]. 3 版.北京:科学出版社, 2013: 230-286.

[9] Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study[J]. Lancet, 2006, 367(9523): 1674-1681.

[10] 徐春芳,黄 芬,杨晓云,等. 急性脑梗死伴高血压患者的心率减速力与心率变异性研究[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015,29(2): 139-142.

[11] Bauer A, Morley-Davies A, Barthel P, et al. Bivariate phase-rectified signal averaging for assessment of spontaneous baroreflex sensitivity: pilot study of the technology[J]. J Electrocardiol, 2010, 43(6): 649-653.

[12] 郭继鸿. 心率减速力检测[J]. 临床心电学杂志, 2009,18(1): 59-68.

[13] 张志敏,杜国峰. 中老年高血压患者的心率减速力研究[J]. 实用老年医学, 2014,28(3): 248-250.

[14] 吴志忍,林 荣,吴 兵. 心率减速力与连续心率减速力对急性心肌梗死患者预后的影响[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(12): 1242-1245.

[15] 王兴德,韩晓勤. 慢性心力衰竭患者心率减速力检测的临床意义[J]. 临床心电学杂志, 2012,21(6): 422-424.

[16] 俸艳英,阳志军,彭 旭,等. 心率减速力检测在预测表阿霉素心脏毒性中的临床应用价值[J]. 中国肿瘤临床, 2015,42(13): 648-652.

[17] Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension[J]. Circ Res, 2014, 114(11): 1804-1814.

[18] 张志敏,杜国峰. 高血压患者心率减速力与室性心律失常[J]. 临床心电学杂志, 2014,23(2): 91-93.

[19] Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma[J]. J Am Soc Hypertens, 2014, 8(11): 791-799.

[20] Feng YY, Yang ZJ. The clinical application of the heart rate deceleration capacity test to predict epirubicin-induced cardiotoxicity[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015. doi: 10.1097/FJC.0000000000000289 [Epub ahead of print]

[21] Patane S. Cardiotoxicity: anthracyclines and long term cancer survivors[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3): 1326-1328.

[22] 周京敏,崔晓通. 左心室射血分数保存的心力衰竭研究进展[J]. 内科理论与实践, 2014,9(1): 1-7.

[23] Buccheri S, Costanzo L, Tamburino C, et al. Reference values for real time three-dimensional echocardiography-derived left ventricular volumes and ejection fraction: review and meta-analysis of currently available Studies[J]. Echocardiography, 2015. doi: 10.1111/echo.12972 [Epub ahead of print]

(收稿日期:2015-09-01;修回日期:2015-10-11)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

(上接第 574 页)

[14] Takebayashi R, Izuishi K, Yamamoto Y, et al. ¹⁸F-FDG accumulation as a biological marker of hypoxic status but not glucose transport ability in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013,32:34-34.

[15] Mees G, Dierckx R, Vangestel C, et al. ¹⁸F-FDG uptake? [J]. Mol Imaging, 2013, 12(1):49-58.

[16] 李天然,雷 勇,宋 斌,等.肝癌细胞 FDG 摄取与葡萄糖转运蛋白相关性的实验研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2012, 21(7):589-563.

(收稿日期:2015-08-28;修回日期:2015-10-23)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)