

# 左卡尼汀对柔红霉素诱导的急性淋巴细胞白血病患者血浆 N 末端脑利钠肽原的影响

王菊香<sup>1</sup>, 朱新波<sup>2</sup>, 曾炜炜<sup>1</sup>, 钱江潮<sup>1</sup>, 周海霞<sup>1</sup>, 黄珍<sup>1</sup>, 方希敏<sup>1</sup>, 徐霞<sup>1</sup>, 李原<sup>1</sup>

<sup>1</sup>温州医学院附属育英儿童医院血液科, 温州 325027, 浙江; <sup>2</sup>温州医学院药理学教研室, 温州 325035, 浙江

**摘要** 目的: 通过观察急性淋巴细胞白血病患者应用柔红霉素 (daunorubicin, DNR) 化疗后其血浆 N 末端脑利钠肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NF-pro BNP) 水平的改变及应用左卡尼汀心肌保护药物后 NF-pro BNP 水平的变化, 探讨能早期监测 DNR 心肌毒性并可筛选出更好保护心肌药物的指标。方法: 选择 2006-2008 年新诊断的急性淋巴细胞白血病患者 22 例, 均采用长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松 (VDLP) 方案诱导化疗, 化疗期间分别应用左卡尼汀口服液 (Levocarnitine oral solution) (治疗组) 或未予任何心肌保护药物 (对照组)。在应用 DNR 前后用交体基免疫分析法测定患儿血浆 NF-pro BNP 水平, 并同时常规检测患儿化疗前后心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、心肌酶谱 (LDH1、CPK-MB) 及心电图 (ECG)。结果: 治疗组 (L-CN 组) 患儿化疗后血浆 NF-pro BNP 浓度从 (53 ± 11) pg/mL 增加到 (162 ± 27) pg/mL ( $P < 0.01$ )。对照组从 (51 ± 10) pg/mL 增加到 (194 ± 38) pg/mL ( $P < 0.01$ )。两组化疗前 NF-pro BNP 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而化疗后治疗组 (L-CN 组) 患儿血浆 NF-pro BNP 水平较对照组低 ( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后血浆 NF-pro BNP 的改善情况优于对照组。两组化疗前后 ECG 及 cTnI、LDH1、CPK-MB 均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。结论: 在急性淋巴细胞白血

病患者应用 DNR 化疗时, NF-pro BNP 可用于监测其对心脏的早期影响, 左卡尼汀对 NF-pro BNP 的改善程度较对照组明显。

**关键词** 左卡尼汀; 柔红霉素; 肽碎片; 利钠肽; 脑; 白血病, 急性; 儿童

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2009)09-1052-04

柔红霉素 (DNR) 是最常见的蒽环类化疗药物之一, 对造血系统恶性肿瘤有高效杀伤作用, 在儿童急性淋巴细胞白血病治疗中占重要地位。其对机体主要的不良反应是致心脏损害, 并且一旦产生, 常不可逆, 降低其血浆峰浓度及用心肌保护药物可减轻或预防其对心肌的毒性<sup>[1]</sup>。本研究旨在通过观察急性淋巴细胞白血病患者应用 DNR 化疗后其血浆 N 末端脑利钠肽原 (NF-pro BNP) 水平的改变及应用左卡尼汀心肌保护药物后 NF-pro BNP 水平的变化, 探讨可有效早期监测 DNR 心肌毒性和可筛选出更好保护心肌药物的指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2006-2008 年本院新诊断的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 患儿 22 例, 其中男性 15 例, 女性 7 例; 年龄最小 12 个月, 最大 14 岁; 诊断标准均符合中华医学会儿科学分会血液学组制定的儿童 ALL 诊疗建议<sup>[2]</sup>。

**1.2 治疗方法** 均采用长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松 (VDLP) 方案诱导化疗。

2009-07-06 收稿 2009-09-19 修回

温州市科技局项目基金资助 (Y20070116)

王菊香, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童血液肿瘤疾病的临床研究。

Tel: 13868840805 E-mail: zjwzwx@163.com

柔红霉素(法玛西亚普强中国有限公司生产,批号 X20060810)  $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times (2 \sim 3) \text{ d}$  静脉滴注,同时,随机分成两组,治疗组予左卡尼汀口服液(商品名:东维力, L-CN, 辽宁东药集团)  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分 2~3 次服用, 疗程为 14 d; 对照组未予任何心肌保护药物。

**1.3 检测方法** 在 DNR 化疗前及完成后立即分别采血 2 mL, 加入肝素锂抗凝试管, 离心后放置  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  以下冰箱贮藏待测。NF-pro BNP 测定方法采用交体基免疫分析法, 试剂盒由美国 Roche 公司提供。同时在 DNR 化疗前后常规检查 ECG、cTnI 及心肌酶谱(LDH1、CPK-MB)。

**1.4 统计学处理** 数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 22 例 ALL 患儿化疗前后数据比较采用自身配对  $t$  检验, 两组患儿化疗前后组间差异比较采用两独立样本的  $t$  检验, 所有数据分析采用 SPSS 10.0 统计软件。

## 2 结果

**2.1 ALL 患儿化疗前后 ECG 的变化** 22 例患儿常规 ECG 在化疗前后均在正常范围, 无明显变化。

表 1 治疗组 ALL 患儿化疗前后血浆 NF-pro BNP、cTnI、LDH1、CPK-MB 的比较( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

组别	NF-pro BNP(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	LDH1(U/L)	CPK-MB(U/L)
化疗前	53 $\pm$ 11	0.04 $\pm$ 0.02	44 $\pm$ 23	9 $\pm$ 6
化疗后	162 $\pm$ 27 <sup>c</sup>	0.06 $\pm$ 0.03	45 $\pm$ 24	9 $\pm$ 6

与化疗前比较<sup>c</sup>  $P < 0.01$

表 2 对照组 ALL 患儿化疗前后血浆 NF-pro BNP、cTnI、LDH1、CPK-MB 的比较( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

组别	NF-pro BNP(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	LDH1(U/L)	CPK-MB(U/L)
化疗前	51 $\pm$ 10	0.05 $\pm$ 0.02	44 $\pm$ 23	9 $\pm$ 6
化疗后	194 $\pm$ 38 <sup>c</sup>	0.07 $\pm$ 0.03	47 $\pm$ 25	9 $\pm$ 7

与化疗前比较<sup>c</sup>  $P < 0.01$

表 3 DNR 化疗前治疗组和对照组 ALL 患儿血浆 NF-pro BNP、cTnI、LDH1、CPK-MB 的比较( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

组别	NF-pro BNP(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	LDH1(U/L)	CPK-MB(U/L)
对照组	51 $\pm$ 10	0.05 $\pm$ 0.02	44 $\pm$ 23	9 $\pm$ 6
治疗组	53 $\pm$ 11	0.04 $\pm$ 0.02	44 $\pm$ 23	9 $\pm$ 6

表 4 DNR 化疗后治疗组和对照组 ALL 患儿血浆 NF-pro BNP、cTnI、LDH1、CPK-MB 的比较( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

组别	NF-pro BNP(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	LDH1(U/L)	CPK-MB(U/L)
对照组	194 $\pm$ 38	0.07 $\pm$ 0.03	47 $\pm$ 25	9 $\pm$ 7
治疗组	162 $\pm$ 27 <sup>c</sup>	0.06 $\pm$ 0.03	45 $\pm$ 24	9 $\pm$ 6

与对照组比较<sup>c</sup>  $P < 0.01$

**2.2 ALL 患儿化疗前后血浆 NF-pro BNP 的变化** 11 例治疗组 ALL 患儿经 DNR 化疗后血浆 NF-pro BNP 水平为(162 $\pm$ 27) pg/mL, 而化疗前为(53 $\pm$ 11) pg/mL, 治疗组 ALL 患儿化疗后血浆 NF-pro BNP 水平高于化疗前( $P < 0.01$ ), 而 cTnI、LDH1、CPK-MB 化疗前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 1)。同样, 11 例对照组 ALL 患儿经 DNR 化疗后血浆 NF-pro BNP 水平为(194 $\pm$ 38) pg/mL, 而化疗前为(51 $\pm$ 10) pg/mL, 对照组 ALL 患儿化疗后血浆 NF-pro BNP 水平高于化疗前( $P < 0.01$ ), 而 cTnI、LDH1、CPK-MB 化疗前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 2)。

**2.3 ALL 患儿化疗前血浆 NF-pro BNP 的变化** DNR 化疗前治疗组和对照组 NF-pro BNP、cTnI、LDH1、CPK-MB 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 3)。

**2.4 ALL 患儿化疗后血浆 NF-pro BNP 的变化** DNR 化疗后治疗组 NF-pro BNP 水平为(162 $\pm$ 27) pg/mL, 而对照组为(194 $\pm$ 38) pg/mL, 治疗组血浆 NF-pro BNP 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 而 cTnI、LDH1、CPK-MB 两组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 4)。

### 3 讨论

DNR 是 ALL 患儿一种最常用的化疗药物, 其对机体主要不良反应是心脏毒性。DNR 引起的心脏毒性有急性<sup>[3]</sup>、亚急性毒性反应、慢性毒性反应和迟发性心脏毒性。对临床影响较大的主要为慢性、迟发性心脏毒性, 易致充血性心力衰竭<sup>[4]</sup>, 但早期心脏改变多不明显, 一般 ECG 及心肌酶谱均不能发现, 常在整个疗程完全结束后数年至数十年才出现心脏改变, 一旦发生, 常不可逆转<sup>[1]</sup>, 因此早期监测其对心脏功能影响具有重要意义。

脑利钠肽(BNP)为一种心脏内分泌激素, 主要由心室合成及分泌。目前国内的众多研究发现, 心力衰竭时, 由于心室扩张, 容量负荷过重导致心室壁应力(wall stress)增加, 刺激心室肌细胞合成和分泌 BNP, 并且 BNP 的升高水平与心力衰竭的程度呈高度相关<sup>[5]</sup>。前脑利钠肽原是以 134 个氨基酸组成的多肽在心肌细胞内合成。在心肌细胞内前脑利钠肽原被切下一段 26 个氨基酸组成的信号肽(signal), 另一段为 108 个氨基酸组成的 pro BNP(脑利钠肽原)。pro BNP 进一步裂解为 76 个氨基酸组成的 NT-pro BNP 与具有生物活性的 32 个氨基酸组成的 BNP。并同时被分泌到细胞外进入血液循环。心力衰竭时, 患者利钠肽类循环水平升高, 可用为辅助诊断心力衰竭的客观生化标记物。其中 BNP 和 NT-pro BNP 作为诊断标记物更为敏感和可靠, 因两者以 1:1 比例存在, 故均可作为诊断标记物。NT-pro BNP 具有更高的血浆浓度稳定性, 因此更加适合临床应用<sup>[6-7]</sup>。

除了心力衰竭患者外, 有研究表明, ALL 患儿化疗后血浆 NT-pro BNP 水平也显著升高, 并可协助诊断采用蒽环类药物治疗儿童癌症后亚临床心脏毒性, 但是其在 ALL 化疗后升高的确切机制尚不清楚<sup>[8]</sup>。本研究发现, ALL 患儿化疗后血浆 NT-pro BNP 水平与化疗前相比显著升高( $P < 0.01$ ), 而 ALL 患儿化疗前后血浆 cTnI、心肌酶谱(LDH1、CPK-MB)水平差异均无统计学意义, 提示 NT-pro BNP 作为判断心脏功能的指标用来早期评价 DNR 对心脏功能影响优于血浆 cTnI 及心肌酶谱。

目前对蒽环类药物致心脏毒性的机制有多种, 但主要集中在与其形成大量的自由基有关。

有证据显示 DNR 对心脏的损害是与自由基有关的心肌细胞损害, 并常常是不可逆的, 易导致充血性心力衰竭, 用心肌保护药可减轻或预防心肌毒性<sup>[9]</sup>, 因此在化疗期间选用合适的心肌保护药显得非常重要。左卡尼汀是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质, 广泛存在于机体组织中, 心肌和骨骼肌含量较高, 主要功能是促进脂类代谢。许多体外和体内试验都证实, 左卡尼汀可降低蒽环类抗肿瘤药物的心肌毒性, 减少蒽环类抗肿瘤药物导致的心肌组织的改变<sup>[10]</sup>。左卡尼汀可对蒽环类抗肿瘤药物对线粒体内长链脂肪酸 $\beta$ 氧化的抑制, 同时具有抗氧化作用, 能增加还原型辅酶 I、细胞色素 C 还原酶、细胞色素氧化酶的活性, 加速三磷酸腺苷的产生, 抑制蒽环类抗肿瘤药物对心肌细胞膜的脂质过氧化反应<sup>[11]</sup>。另有试验证实, 左卡尼汀可通过抑制酸性神经鞘磷脂酶及神经酰胺的产生从而防止蒽环类抗肿瘤药物引起的心肌细胞凋亡。本文资料显示, 治疗组血浆 NT-pro BNP 下降幅度超过对照组, 以上结果说明左卡尼汀能降低 DNR 引起的心脏毒性。本研究中所有患儿治疗前行 ECG, 各指标均在正常范围, 且治疗后亦无明显变化, 这可能与本组研究对象心脏毒性发现较早、处理及时有关, 从而避免患儿发生心力衰竭。

综上所述, 本研究发现, 血浆 NT-pro BNP 水平在 ALL 患儿应用 DNR 化疗后显著升高, 而血浆 cTnI、心肌酶谱(LDH1、CPK-MB)水平无明显改变, 提示 NT-pro BNP 可作为早期监测亚临床心肌功能损害。同时化疗前后分别对治疗组和对照组 NT-pro BNP 浓度进行组间比较, 发现治疗组 NT-pro BNP 浓度升高程度较对照组 NT-pro BNP 升高程度低( $P < 0.05$ ), 显示在应用心肌保护药时 NT-pro BNP 上升的程度降低, 提示 NT-pro BNP 可尝试用于对心肌保护药疗效的判断, 确切依据有待长期的临床观察及和其他检查结果进行的比较。

### 参考文献

- [1] Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury[J]. Semin Oncol, 2006, 33(3 Suppl 8): 8-14.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性淋巴细胞性白血病诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.

- [3] 刘德新. 药物性心肌病 1 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(3): 231.
- [4] Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines[J]. Semin Oncol, 2006, 33(3 Suppl 8): S2-S7.
- [5] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(4): 742-748.
- [6] Mir TS, Marohn S, Laer S, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure[J]. Pediatrics, 2002, 110(6): e76.
- [7] 武育蓉, 陈树宝, 黄芙蓉. 氨基末端脑利钠肽前体在室间隔缺损合并心力衰竭诊断中的价值[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(3): 161-164.
- [8] Gemanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines[J]. Int J Cardiol, 2006, 108(2): 212-215.
- [9] Simpson C, Herr H, Courville KA. Concurrent therapies that protect against doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Clin J Oncol Nurs, 2004, 8(5): 497-501.
- [10] Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. Br J Haematol, 2005, 131(5): 561-578.
- [11] Hong YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine[J]. Pediatr Res, 2002, 51(2): 249-255.

## Effects of levocarnitine oral solution on the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in children with acute lymphocytic leukemia treated by daunorubicin

WANG Jie-xiang<sup>1</sup>, ZHU Xie-bo<sup>2</sup>, ZENG Wei-wei<sup>1</sup>, QIAN Jiang-chao<sup>1</sup>, ZHOU Hai-xia<sup>1</sup>, HUANG Zhen<sup>1</sup>, FANG Xi-min<sup>1</sup>, XU Xia<sup>1</sup>, LI Yuan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, the Affiliated Children's Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, Zhejiang, China

**ABSTRACT** **AIM:** To explore the value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in diagnosing the cardiomyopathy induced by daunorubicin (DNR) and the more effective cardiac-protection drugs by investigating the changes of the NT-pro BNP levels after administrating DNR in children with acute lymphocytic leukemia. **METHODS:** Twenty-two children with acute lymphocytic leukemia who treated with DNR containing vincristine, L-asparaginase, prednisone, were randomly divided into two groups. The therapy group received L-CN as the cardiac-protection drug and the control group without protecting heart drug during chemotherapy with DNR. The level of NT-pro BNP in plasma was measured by immunoassay before and after using DNR and the cardiac troponin I (cTnI) and cardiac muscle enzyme (LDH1, CPK-MB) and ECG were detected before and after chemotherapy. **RESULTS:** The level of NT-pro BNP in plasma was increased from (53 ± 11) pg/mL to (162 ± 27) pg/mL ( $P < 0.01$ ) in the therapy group after chemotherapy and which in the

control group was increased from (51 ± 10) pg/mL to (194 ± 38) pg/mL ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the level of NT-pro BNP before chemotherapy between two groups. The level of NT-pro BNP in plasma was lower in the therapy group than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The improving condition of the level of NT-pro BNP in the therapy group was better than that in the control group after chemotherapy. There were no significant difference in the ECG and cTnI and LDH1, CPK-MB in two groups before and after chemotherapy. **CONCLUSION:** NT-pro BNP can be served as a good indicator for DNR-induced cardiomyopathy. Compared with control group, the improving condition of NT-pro BNP is obvious treated with levocarnitine.

**KEY WORDS** levocarnitine; daunorubicin; peptide fragments; natriuretic peptide, brain; acute leukemia; child

本文编辑: 钟正灵