

再充盈在较低血钠浓度即可形成平衡,可以有效地减少低血压的发生<sup>[7]</sup>。

新型透析机 Fresenius 4008B 的 Sodium and UF profile 系统包含了 6 种钠及超滤程序,由于条件所限,并未对其他几种模式进行系统观察,其治疗效果有待今后进一步研究。

综上所述,采用钠曲线及超滤曲线透析模式对高危人群进行血液透析,可预防透析低血压的发生而且安全、行之有效,值得临床推广。

#### [参考文献]

- [1] 严玉澄,林爱武,钱家麒.血液透析症状性低血压和难治性高血压患者相对血容量变化的比较[J].中华肾脏病杂志,

2005, 21 (7): 417-420.

- [2] 李志坚,郑勋华.血液透析的并发症及防治[J].新医学, 2002, 33 (2): 105-107.  
 [3] 王质刚.血液净化学[M].2版.北京:科学技术出版社, 2003: 170-177.  
 [4] 冯小云,刘健,吕玉.可调钠透析在老年透析患者中的应用观察[J].中国血液净化, 2005, 4 (1): 37-38  
 [5] 郭黎莉,金惠敏,陈敏,等.不同透析方法对透析中低血压的预防作用[J].中国血液净化, 2003, 2 (4): 189-191.  
 [6] 刘虹,刘伏友,彭佑铭,等.可调钠血液透析对透析低血压的预防作用[J].中国血液净化, 2002, 1 (8): 21-23.  
 [7] 王湄川,刘沧桑.血液透析中防止低血压的探索[J].中国血液净化, 2004, 3 (11): 38-40.

(收稿日期: 2006-12-26)

(编辑: 林燕薇)

## 左卡尼汀治疗蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性的临床观察

### ——附 30 例报告

中山大学附属第二医院儿科 (510120)

范毅敏 陈 纯 甄宇峰 沈娜君 覃丽君 夏 焱

**[摘要]** 目的: 观察左卡尼汀(左旋肉碱)治疗蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性的效果与不良反应。方法: 60例具有蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性表现的白血病或非霍奇金淋巴瘤患儿,分为治疗组及对照组,各30例。治疗组予左卡尼汀 50 mg/(kg·d) 治疗,对照组予常规治疗(大剂量维生素 C、维生素 E、泛癸利酮),两组疗程均为 14日。比较两组治疗前、后的心肌酶水平、心肌肌钙蛋白 I 阳性患儿阴转情况以及心电图、UCG 的检查结果。结果: 与治疗前比较,两组治疗后的心肌酶水平明显下降(均为  $P < 0.01$ ),且治疗后治疗组的心肌酶水平明显低于对照组(均为  $P < 0.05$ )。治疗组治疗后的心电图及心肌肌钙蛋白 I 异常的改善情况亦优于对照组。两组不良反应均较少。结论: 对于蒽环类抗肿瘤药物引起的心脏毒性,左卡尼汀对心肌酶谱和心电图异常的改善程度均较常规治疗明显。

**[关键词]** 左卡尼汀 蒽环类抗肿瘤药物 白血病 淋巴瘤 心肌酶

## 1 引言

蒽环类抗肿瘤药物包括多柔比星(阿霉素)、柔红霉素、表柔霉素、米托蒽醌等,对血液系统肿瘤和实体肿瘤的细胞均有高效的杀伤作用,在儿童白血病及淋巴瘤治疗中占有重要的地位<sup>[1]</sup>。但该类药物具有一定的心脏毒性,且其毒性与累积剂量有关,因此,如何有效治疗该类药物引起的心脏毒性已成为医务人员研究热点<sup>[2]</sup>。左卡尼汀(左旋肉碱)是一种心肌营养药,近年来,已有研究证实该药能拮抗多柔比星所致的心脏毒性,但该药用于治疗因用蒽环类抗肿瘤药物而出现心脏毒性患儿的研究较少<sup>[3]</sup>。为此,笔者对 30 例因使用蒽环类抗肿瘤药物而出现心脏毒性的患儿采用左卡尼汀治疗。现将有关结果报道如下。

## 2 资料与方法

### 2.1 研究对象

本文 60 例患儿为 2003 年 1 月~2006 年 8 月在我院儿科血液病区住院,经骨髓检查或淋巴结活组织病理学检查确诊为急性白血病或非霍奇金淋巴瘤者。急性白血病及非霍奇金淋巴瘤患儿均符合参考文献[4]的诊断标准。此 60 例患儿均应用了包含蒽环类抗肿瘤药物在内的化学治疗,还符合以下条件:在排除其他引起心肌损害的原因(如病毒性心肌炎、感染中毒性心肌病、风湿性心脏病、原发性心肌病等)的前提下,化学治疗前心电图及心肌酶谱正常,心肌肌钙蛋白 I(-),UCG 检查正常,化学治疗过程中或治疗后出现下列其中一项异常者:①心肌酶谱异常;②心肌肌钙蛋白 I 阳性;③心电图异常,如 ST-T 改变、QRS 波群低电压、

Q-T间期延长、心脏传导阻滞、期前收缩或排除其他原因的窦性心动过速; ④UCG检查提示心功能不全。

60例患儿分为两组, 一组采用左卡尼汀治疗为治疗组(30例), 另一组采用常规治疗为对照组(30例)。治疗组男18例, 女12例, 年龄2~13(中位数5)岁, 其中急性淋巴细胞白血病(急淋)23例, 急性非淋巴细胞白血病(急非淋)5例, 非霍奇金淋巴瘤2例, 病程2~22(中位数7)个月, 所用蒽环类抗肿瘤药物(每例使用1种或以上): 柔红霉素28例, 累积剂量 $(73 \pm 19)$  mg/m<sup>2</sup>, 多柔比星8例, 累积剂量 $(63 \pm 16)$  mg/m<sup>2</sup>, 米托蒽醌3例, 累积剂量 $(7 \pm 3)$  mg/m<sup>2</sup>; 对照组男16例, 女14例, 年龄2~14(中位数6)岁, 其中急淋25例, 急非淋4例, 非霍奇金淋巴瘤1例, 病程1~20(中位数6)个月, 所用蒽环类抗肿瘤药物: 柔红霉素29例, 累积剂量 $(76 \pm 21)$  mg/m<sup>2</sup>, 多柔比星6例, 累积剂量 $(61 \pm 14)$  mg/m<sup>2</sup>, 米托蒽醌3例, 累积剂量 $(7 \pm 3)$  mg/m<sup>2</sup>。两组病人的年龄、性别、病种、病程、所用蒽环类抗肿瘤药物种类及累积剂量等方面比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

## 2.2 方法

2.2.1 治疗方法 确诊后停用含蒽环类抗肿瘤药物, 治疗组予左卡尼汀50 mg/(kg·d)加入5%葡萄糖溶液100 mL中静脉滴注, 每日1次。对照组予常规治疗, 具体包括: 维生素C 150 mg/kg加入5%葡萄糖100 mL中静脉滴注, 每日1次, 口服维生素E 50 mg/d 每日1次, 口服泛癸利酮(辅酶Q<sub>10</sub>) 10 mg 每日3次。两组疗程均为14日。

2.2.2 检测指标 所有研究对象均于治疗前和疗程完成后第1日做下列检查: ①心肌酶谱, 包括肌酸激酶、CK-MB、乳酸脱氢酶<sub>1</sub>(lactate dehydrogenase LDH<sub>1</sub>)、α-羟丁酸脱氢酶(α-hydroxybutyrate dehydrogenase α-HBDH); ②心肌肌钙蛋白I定性; ③心电图; ④UCG, 包括左心室射血分数、左心室短轴缩短百分率、E峰与A峰流速(E/A)比值。

表1 两组治疗前后心肌酶水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	肌酸激酶		CK-MB		LDH <sub>1</sub>		α-HBDH		U/L
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
治疗组	30	489 ± 75	256 ± 59 <sup>*.1)</sup>	56 ± 9	30 ± 7 <sup>*.1)</sup>	122 ± 22	55 ± 12 <sup>*.1)</sup>	319 ± 69	215 ± 64 <sup>*.1)</sup>	
对照组	30	493 ± 79	286 ± 53 <sup>*</sup>	57 ± 10	35 ± 7 <sup>*</sup>	123 ± 24	63 ± 15 <sup>*</sup>	320 ± 64	234 ± 67 <sup>*</sup>	

与同组治疗前比较, <sup>\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$

2.2.3 心电图疗效判断指标 治愈: 心电图恢复正常。好转: 治疗后心电图ST-T改变好转, QRS波群低电压改善, Q-T间期缩短, 期前收缩减少, 窦性心动过速心率减慢但未恢复正常。无效: 异常心电图无改善。

## 2.3 统计学方法

采用SPSS 12.0统计软件。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 比较采用 $t$ 检验; 计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 3 结果

全部病例完成治疗疗程。

### 3.1 两组治疗前后心肌酶水平比较

详见表1。

### 3.2 两组治疗后心肌肌钙蛋白I阳性患儿转阴情况比较

治疗组治疗前心肌肌钙蛋白I阳性6例, 治疗后5例转阴, 1例仍为阳性。对照组治疗前心肌肌钙蛋白I阳性5例, 治疗后3例转阴, 2例仍为阳性。

### 3.3 两组治疗前后心电图变化情况比较

治疗前, 治疗组共有11例心电图异常, 其中室性期前收缩及III度房室传导阻滞各1例, ST-T改变5例, QRS波低电压2例, 窦性心动过速2例; 治疗后, 治愈8例(73%), 好转2例(18%), 无效1例(9%, 为室性期前收缩)。治疗前, 对照组共有10例心电图异常, 其中室性期前收缩、房性期前收缩、II度房室传导阻滞、Q-T间期延长各2例, QRS波群低电压1例, 窦性心动过速1例; 治疗后, 治愈3例(30%), 好转3例(30%), 无效4例(40%, 室性期前收缩、II度房室传导阻滞各1例, Q-T间期延长2例)。

### 3.4 两组治疗前后超声心动描记术的结果比较

两组治疗前后的左心室射血分数、左心室短轴缩短百分率、E/A均在正常范围, 比较差异均无统计学意义, 均为 $P > 0.05$ 。

### 3.5 不良反应

两组所有患者对治疗药物耐受性良好, 未出现

与药物相关的不良反应。

#### 4 讨论

蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性包括急性心肌损伤和慢性心功能损害。前者表现为短暂而可逆的心肌局部缺血、心律失常等, 可有心肌酶谱、心电图的改变, 后者表现为不可逆的充血性心力衰竭。蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性的发生机制与其形成大量的自由基有关。蒽环类药物在心肌组织中产生许多自由基、过氧化脂质, 而心肌组织对其耐受性差, 极易造成损害。

目前对蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性尚无特异性治疗方法, 在国内除常规应用大剂量维生素 C、维生素 E 及泛癸利酮等治疗外, 尚有应用中药治疗的报道, 如参麦注射液等, 但以上报道或为动物实验或仅针对成人患者, 而关于儿童患者的报道甚少。

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脏毒性, 减少蒽环类抗肿瘤药物导致的心肌组织的改变<sup>[5]</sup>。左卡尼汀可对抗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。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, 治疗后, 治疗组心肌酶下降幅度均超过对照组; 对于心电图及心肌肌钙蛋白 I 异常的改善情况, 治疗组也优于对照组, 但由于病例数太少, 未进一步做

统计分析。以上结果说明左卡尼汀, 大剂量维生素 C、维生素 E 及泛癸利酮联用, 这两种方法均能降低蒽环类抗肿瘤药物引起的心脏毒性, 而左卡尼汀的效果更好。

有研究指出, 多柔比星的治疗累积剂量上限为  $500 \text{ mg/m}^2$ , 但本文研究对象所用的累积剂量并未超过上限剂量, 患儿已发生不同程度的心脏毒性, 可能与儿童各器官功能尚未发育完善有关。说明蒽环类抗肿瘤药物用于儿童患者时应密切监测, 如出现心脏毒性应积极处理, 避免发展至不可逆的心力衰竭。本研究中所有患儿治疗前行 UCG, 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, 对于蒽环类化学治疗药物引起的心脏毒性, 采用左卡尼汀治疗可较常规治疗更明显地改善患者的心肌酶谱异常和心电图异常。

#### [参考文献]

- [1] 秘营昌, 卞寿庚. 急性白血病治疗的新策略 [J]. 新医学, 2004, 35 (7): 391-392.
- [2] 谢新生, 王芳. 吡柔比星联合阿糖胞苷治疗急性非淋巴细胞白血病的近期临床疗效观察 [J]. 新医学, 2003, 34 (12): 749.
- [3] HONG Y M, KM H S, YOON H R. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine [J]. *Pediatr Res* 2002, 51 (2): 249-255.
- [4] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 600-630.
- [5] WOUTERS K A, KREMER L C, MILLER T L, et al. Protecting against anthracycline induced myocardial damage: a review of the most promising strategies [J]. *Br J Haematol* 2005, 131 (5): 561-578.

(收稿日期: 2006-12-29)

(编辑: 朱佩玲)

(上接第 263页)

定、肾活检偶然发现的 C4d染色阳性、伴或不伴特异性抗体阳性、缺乏组织学排斥依据者, 往往可考虑增加其剂量, 或更换免疫抑制剂, 如改为他克莫司和麦考酚吗乙酯, 同时应放宽移植肾功能正常时重复肾活检的指征。

#### [参考文献]

- [1] 吴培根, 李广然. 肾移植排斥反应的早期诊断与新疗法 [J]. 新医学,

2003, 34 (3): 189-190

- [2] 罗先红, 罗蓉, 刘秀卿. 监测超敏 C-反应蛋白水平在诊断肾移植急性排斥反应中的应用 [J]. 新医学, 2005, 36 (6): 334-335.
- [3] 柳金顺, 谭建明, 吴卫真. 补体裂解片段 C4d在移植肾急性排斥反应中的临床意义 [J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27 (4): 221-224.

(收稿日期: 2006-11-29)

(编辑: 朱佩玲)