

·中药毒性与不良反应论坛·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.06.02

参麦注射液抗阿霉素心脏毒性及其协同放化疗抗肿瘤的作用*

杨冬梨¹,徐宗佩¹,李玉红^{2,3,4},李菁浩¹,王宏波¹,李琳^{2,3,4}

(1.天津中医药大学,天津 300193;2.天津中医药大学中医药研究院,天津 300193;3.天津市中药药理学重点实验室,天津 300193;4.方剂学教育部重点实验室,天津 300193)

摘要:参麦注射液来源于《千金要方》之生脉散,临床广泛应用于冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病等疾病的治疗。近年来,临床和实验研究陆续报道了参麦注射液抗阿霉素心脏毒性的作用,其机制涉及自由基、减轻钙超载、保护线粒体等多个方面。此外,多项研究表明,参麦注射液具有协同放化疗增强抗肿瘤的作用,提示参麦注射液能够在抗肿瘤治疗中发挥扶正祛邪的作用,其机制值得后期进一步研究。

关键词:参麦注射液;阿霉素;心脏毒性;协同抗肿瘤

中图分类号:R258.1

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2018)06-0445-04

阿霉素(DOX)属于第二代蒽环类高效广谱抗肿瘤抗生素,临床广泛应用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的治疗,但因其出现的剂量依赖性心脏毒性,限制了其临床应用。1979年的一项回顾性研究首次提出了阿霉素心脏毒性与其累积剂量呈正相关^[1]。随后的研究发现,心力衰竭的风险在DOX累积剂量为400 mg/m²时平均为5%,但在较高剂量时呈指数增加^[2];当DOX积累量达550 mg/m²时,充血性心力衰竭(CHF)的发生率超过26%^[3]。Salvatorelli E等^[2]同时观察到在DOX积累量较低时就有CHF发生,有研究也报道了接受安全剂量治疗的患者也可发生心脏损伤^[4]。

目前临床用于减轻DOX心脏毒性的药物有血管紧张素转化酶抑制剂、自由基清除剂、钙拮抗剂、线粒体保护剂等,但这些药物的疗效尚需进一步确认。唯一获得批准上市的右丙亚胺(DZR),在2011年也被美国食品药品监督管理局提出限制其临床使用^[5]。随着肿瘤患者存活率的提高,DOX引起的心脏毒性问题也更为突出,寻找安全有效的抗DOX心脏毒性药物具有重要意义。

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(81774017);天津市教委科研项目(2017KJ140)。

作者简介:杨冬梨(1991-),女,博士研究生,从事中医药治疗心血管工作。

通讯作者:李琳,E-mail:einnie_li27@sina.com。

参麦注射液(SMI)来源于《千金要方》之生脉散,主要成分为红参和麦门冬,临床广泛应用于冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少等疾病的治疗。近年来的研究表明,SMI在抗肿瘤治疗中具有良好的增效减毒作用,现将其抗DOX心脏毒性作用及协同放化疗抗肿瘤作用研究现状综述如下。

1 参麦注射液抗阿霉素心脏毒性作用

1.1 临床研究 SMI治疗阿霉素所致心脏毒性的临床报道最早见于1999年^[6],该研究结果显示,随着阿霉素剂量增加,出现心脏毒性也明显增加,而使用SMI组出现心脏毒性者明显少于对照组,说明SMI在治疗DOX所致心脏毒性方面有明显疗效。此后几年的十多项研究通过观察患者心电图、心肌酶、生活质量等指标的改善情况进一步证实了SMI具有防治DOX心脏毒性的作用。

刘琦等^[7]对42例乳腺癌患者随机分组后,对照组采用5-氟尿嘧啶联合阿霉素和环磷酰胺(FAC)方案治疗,治疗组加用SMI,4个疗程后发现,治疗组患者的心电图异常改变发生率、心功能异常发生率、外周血中心肌肌钙蛋白(cTnT)浓度均低于对照组,且左室射血分数(LVEF)高于对照组,说明SMI可用于FAC化疗方案心脏毒性的防治,保障化疗的顺利进行。近年来的研究趋向于联合用药,有两项研究^[8-9]通过观察患者心电图、LVEF、cTnT、脑钠肽(BNP)及骨髓抑制反应发生率,表明了SMI联合右

丙亚胺用于防治 DOX 所致乳腺癌患者心脏毒性有良好的效果,且骨髓抑制反应发生率比两者单独用药时均低。

1.2 实验研究 阿霉素诱发心脏毒性的确切机制尚不明确,目前认为主要与自由基的作用、钙超载、线粒体损伤和细胞凋亡有关^[10]。

1.2.1 抗自由基 有研究^[11-12]表明,SMI 能够改善 DOX 心肌损伤大鼠心肌病理损害,增强大鼠超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量,从而减轻氧自由基对心肌的损伤。细胞实验^[13-15]也表明了 SMI 能够降低 DOX 损伤心肌细胞内 MDA 含量、减少一氧化氮合酶(NOS)生成,增强细胞内 SOD 活力,从而对抗自由基引起的脂质过氧化,发挥抗 DOX 心脏毒性作用。

1.2.2 减轻钙超载 王汉森等^[13]研究发现 SMI 能够降低心肌细胞内游离钙离子浓度,减轻细胞内钙超载,从而减少 DOX 对心肌细胞的毒性反应。

1.2.3 保护线粒体 刘晓健等^[14]研究表明,SMI 能够升高心肌细胞线粒体琥珀酸脱氢酶活力,保护心肌细胞线粒体及其酶系统,从而发挥保护 DOX 损伤心肌细胞的作用。

1.2.4 改善能量代谢 有研究发现,SMI 可通过降低 DOX 对核基因 NRF-1(核呼吸因子)表达的抑制作用、增加腺苷酸池中高能磷酸化合物含量,改善心肌细胞的能量代谢,保护 DOX 导致的心肌损伤^[12]。

2 参麦注射液协同放化疗抗肿瘤作用

研究表明,SMI 可通过抑制内皮细胞增殖和迁移抗血管生成及诱导细胞凋亡而发挥对肿瘤的抑制作用^[16-17],较多文献也报道了 SMI 与抗肿瘤药物合用增强疗效的研究,提示 SMI 在抗肿瘤治疗领域有很大的潜在研究价值。

2.1 临床研究 临床上 SMI 主要与化疗药物合用以增强疗效。叶民峰等^[18]通过观察胃癌患者治疗前后血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)表达水平的变化,发现 SMI 联合化疗组 VEGF、MMP-3 水平下降幅度优于对照组,说明 SMI 能够协同化疗药物抑制肿瘤细胞 VEGF 和 MMP-3 的产生,发挥协同抗肿瘤作用。罗丽华^[19]对 162 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者随机分组,分别采用单纯化疗与联合 SMI 治疗的方法,6 个月后,SMI 组临床缓解率为 79.01%,显著高于单纯化疗组的 50.26%;两组患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、肿瘤细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特

异性烯醇化酶(NSE)及鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)肿瘤标志物水平较治疗前均明显降低,且参麦组显著低于单纯化疗组,提示 SMI 联合化疗药物可明显降低 NSCLC 患者机体肿瘤标志物水平,缓解临床症状,抑制肿瘤恶性发展。

近年来,电子计算机断层扫描(CT)逐渐用于肿瘤临床疗效的判定中,CT 净增值与肿瘤微小血管数量呈正相关,汤晓牧等^[20]观察到 SMI 可协同吉西他滨和顺铂降低肺腺癌患者 CT 净增值,说明 SMI 能够增强上述两种化疗药物的抗肿瘤疗效。此外,有部分研究报道了放疗联合 SMI 的临床疗效,黑秀明^[21]观察了 CT 导向下放射性 ¹²⁵I 粒子肿瘤内植入联合 SMI 治疗肝癌的疗效,结果显示:放疗联合 SMI 组患者治疗总有效率为 80.0%,明显高于单纯放疗组的 62.5%,且其肿瘤标志物甲胎球蛋白(AFP)下降趋势更显著,说明对适宜采用 CT 导向下放射性 ¹²⁵I 粒子肿瘤内植入治疗的肝癌患者,放疗时联合 SMI 治疗,临床疗效更好。

2.2 实验研究

2.2.1 增加化疗药物浓度 Wen-yue LIU 等^[22]研究了 SMI 联合阿霉素或紫杉醇(PTX)对大肠癌细胞毒性的直接协同作用,并探讨了其潜在的药代动力学机制。体内实验结果显示:SMI 显著增加 DOX 和 PTX 在 LoVo 结肠癌 BALB/c 裸鼠血浆及肿瘤组织中的浓度,但在其他重要器官中的药物浓度几乎没有变化,表明 SMI 的化疗增敏作用与增加血浆和肿瘤中 DOX 和 PTX 的浓度有关;体外实验结果显示:SMI 显著增加了 Caco-2 细胞和 LoVo 细胞细胞核中的 DOX 浓度和细胞质中的 PTX 浓度,说明 SMI 通过改善 DOX 和 PTX 在细胞中的分布,增加了靶细胞器中药物的浓度,从而产生协同抗肿瘤作用。该研究同时发现了 SMI 与 DOX 的协同效应与抑制 P-gp 表达密切相关,P-gp 为 ATP 驱动的跨膜泵,可介导抗癌药物的外流,此机理值得进一步研究。谢明艳等^[23]分析了 DOX 联合 SMI 治疗人乳腺癌裸鼠移植瘤的疗效,初步药代动力学结果显示,DOX 联合 SMI 组无论是血浆还是组织中 DOX 的浓度均高于 DOX 单用组,推测 SMI 或许能通过对 DOX 代谢酶的影响减缓其代谢速度,从而增加组织中 DOX 的浓度,提高其抑瘤作用。

2.2.2 抑制血管生成 殷华芳等^[24]通过观察小剂量羟基喜树碱(HCPT)联合 SMI 对小鼠 H22 细胞移植瘤的生长抑制作用及对肿瘤组织中微血管密度

(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,发现SMI、HCPT联合可明显抑制肿瘤组织MVD及VEGF的表达,推测SMI、HCPT体内抗肿瘤作用可能与抑制血管生成相关,可能通过下调VEGF的表达间接干扰肿瘤血管形成。谢明艳等^[23]的研究亦发现联合用药能有效降低肿瘤组织中MVD、VEGF水平,且联合组MVD、VEGF水平较DOX组明显降低,推测SMI增敏DOX的抑瘤作用或许与其抑制血管生成有关。

2.2.3 促进肿瘤细胞凋亡 前期的动物及细胞实验多侧重于SMI与化疗药物合用抑制肿瘤血管生成方面的研究,近年来则多侧重于促进肿瘤细胞凋亡方面的研究。赵玉琴等^[25]通过研究SMI与顺铂对人胃癌SGC-7901细胞生长的协同抑制作用,发现SMI与顺铂联合可有效减少顺铂的用药剂量,促进凋亡,其作用与协同促进Caspase-3的高表达及Bcl-2、VEGF的低表达有关。张磊等^[26]研究表明,SMI能增加人肺腺癌(A549)耐药细胞株对多西他赛(DTX)的敏感性,耐药逆转倍数为3.92,并明显增强DTX对A549/DTX细胞株的促凋亡作用,同时通过抑制Bcl-2和P-gp蛋白表达,促进Bax蛋白表达,影响肿瘤细胞耐药相关基因的表达。

3 小结与展望

以上研究证实了SMI具有防治阿霉素所致心脏毒性及协同放化疗抗肿瘤的作用。但目前的研究仍存在一些不足。1)临床研究较少且缺乏高质量的随机对照研究;2)观察指标单一,SMI防治阿霉素损伤较早的临床研究多只观察心电图的变化情况,其协同放化疗抗肿瘤作用的研究也多只以临床疗效为指标;3)SMI防治阿霉素损伤的临床研究随访时间较短,阿霉素慢性心脏损伤发生较晚,可能不能体现SMI的远期心脏保护作用;4)放疗与SMI结合抗肿瘤的研究较少;5)动物及细胞实验研究太少,缺乏SMI抗DOX心肌细胞凋亡机制的研究;6)动物及细胞实验研究方向多样化,部分研究还处于探索阶段。

随着肿瘤发病率的不断增长,接受放化疗的患者逐年增加,肿瘤患者的存活率也日益提高,寻找既能增强抗肿瘤疗效,又能减轻放化疗毒副作用的药物显得尤为重要。SMI由红参、麦门冬组成。红参益气固脱、生津,麦门冬养阴生津,两者合用具有益气养阴生精,补心复脉之功。扶正祛邪属于中医的主要治则之一,以上研究表明SMI具有增强放化疗疗效

及防治阿霉素心脏毒性的双重作用,说明SMI能够在肿瘤的治疗中发挥扶正祛邪的作用,但缺乏同时研究其两方面作用的报道,其机制值得后期进一步设计高质量的试验来验证。

参考文献:

- [1] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5): 710-717.
- [2] Salvatorelli E, Menna P, Basa P, et al. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848: 2727-2737.
- [3] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure inpatients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869-2879.
- [4] Menna P, Gonzalez Paz O, Chello M, et al. Anthracycline cardiotoxicity[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11: S21-36.
- [5] Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers[J]. *Cell Death Dis*, 2017, e2564: 1-11.
- [6] 姜春壮, 马廷行, 赵永利, 等. 参麦注射液治疗阿霉素所致心脏毒性疗效观察[J]. *齐鲁肿瘤杂志*, 1999, 6(4): 314.
- [7] 刘琦, 张新峰, 程旭峰, 等. 参麦注射液防治女性乳腺癌FAC方案心脏毒性临床研究[J]. *中医学报*, 2014, 29(8): 1090-1094.
- [8] 余炜, 郭增清, 谢瑞祥, 等. 右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4562-4564.
- [9] 方国英, 张沁梦, 魏安琪, 等. 参麦联合右丙亚胺防治蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性31例[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2017, 10(6): 406-407.
- [10] 王睿, 徐长庆. 阿霉素心脏毒性作用机制研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27(10): 1221-1222.
- [11] 陈丽, 马琳, 卢致辉, 等. 参麦注射液对阿霉素所致大鼠心肌损伤保护作用的实验研究[J]. *实用癌症杂志*, 2003, 18(2): 129-131.
- [12] 余慧钰. 参麦注射液对术前阿霉素化疗乳腺癌裸鼠模型心肌保护作用的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
- [13] 王汉森, 马沛然. 参麦注射液对阿霉素中毒心肌细胞脂质过氧化和钙超载的影响[J]. *安徽中医学院学报*, 2001, 20(3): 38-40.
- [14] 刘晓健, 刘义, 钟彩霞, 等. 参脉注射液对阿霉素损伤心肌细胞的保护作用[J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(4): 7-8.
- [15] 陈昕, 赵雷, 孙波, 等. 参麦注射液对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(2): 211-213.
- [16] 薛瑞, 李瑞生, 曹军华, 等. 参麦注射液对LWEIS肺癌小鼠的抗肿瘤及作用机制研究[J]. *临床肺科杂志*, 2014,

- 19(5):880-882.
- [17] 吴炎卿,章 激.参麦注射液诱导人脑胶质瘤 SHG-44 细胞凋亡的影响[J].医药导报,2016,35(12):1307-1311.
- [18] 叶民峰,林方琴,周秋利,等.参麦注射液对晚期胃癌血清 VEGF 和 MMP-3 水平的影响[J].浙江临床医学,2017,19(2):248-250.
- [19] 罗丽华.化疗联合参麦注射液对晚期非小细胞肺癌患者细胞免疫及肿瘤恶性程度的影响[J].世界中医药,2017,12(5):1085-1093.
- [20] 汤晓牧,刘 洁,赵 衡.参麦注射液联合吉西他滨和顺铂治疗肺腺癌的疗效及对净增值的影响[J].中国药房,2016,27(9):1191-1194.
- [21] 黑秀明.CT 引导下放射性 ¹²⁵I 粒子肿瘤内植入联合参麦注射液在肝癌患者治疗中的疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(2):142-143.
- [22] Wen -yue LIU, Jing -wei ZHANG, Xue -quan YAO, et al. Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2017, 38:264-276.
- [23] 谢明艳,刘思源.参麦注射液增敏阿霉素体内药效学和药代动力学的研究[J].中医药导报,2016,22(11):46-48.
- [24] 殷华芳,钱晓萍,刘宝瑞,等.参麦注射液联合羟基喜树碱抗肿瘤血管生成的实验研究[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(8):693-698.
- [25] 赵玉琴,陈剑群.参麦及顺铂对人胃癌 SGC-7901 细胞生长的协同抑制作用[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(15):4300-4304.
- [26] 张 磊,常 青,李艳等.参麦注射液对肺腺癌耐药细胞株的逆转作用[J].基因组学与应用生物学,2016,35(12):3268-3272.
- (收稿日期:2018-10-10)

Effect of Shenmai injection against doxorubicin cardiotoxicity and its antitumor effect combined with radiotherapy or chemotherapy

YANG Dongli¹, XU Zongpei¹, LI Yuhong^{2,3,4}, LI Jinghao¹, WANG Hongbo¹, LI Lin^{2,3,4}

(1.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2.Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 3.Tianjin Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmacology, Tianjin 300193, China; 4.Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Ministry of Education, Tianjin 300193, China)

Abstract: Shenmai injection, which is derived from Shengmaisan in *Qianjin Yaofang*, is widely used in the clinical treatment of coronary heart disease, viral myocarditis, chronic pulmonary heart disease, etc. In recent years, clinical and experimental studies successively reported the effect of Shenmai injection against doxorubicin cardiotoxicity. Its mechanism involves several aspects, including scavenging free radical, relieving calcium overload and protecting mitochondria. In addition, many studies have indicated that Shenmai injection can enhance the antitumor efficacy of radiotherapy or chemotherapy. It is suggested that Shenmai injection plays a vital role in the treatment of tumor, with the strengthening body resistance and eliminating evil Shenmai injection, which is derived from Shengmai san in *Qianjin Yaofang*, is widely used in the clinical treatment of coronary heart disease, viral myocarditis, chronic pulmonary heart disease, etc. In recent years, clinical and experimental studies successively reported the effect of Shenmai injection against doxorubicin cardiotoxicity. Its mechanism involves several aspects, including scavenging free radical, relieving calcium overload and protecting mitochondria. In addition, many studies have indicated that Shenmai injection can enhance the antitumor efficacy of radiotherapy or chemotherapy. It is suggested that Shenmai injection plays a vital role in the treatment of tumor, with the strengthening body resistance and eliminating evil efficacy, which mechanism is worthy of further explored.

Key words: Shenmai injection; doxorubicin; cardiotoxicity; synergistic antitumor