氨磷汀对恶性肿瘤化疗患者肝脏保护作用的临床观察

姚艺玮, 王勇, 何义富, 罗会芹, 胡冰, 季楚舒

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肿瘤化疗科, 合肥 230001]

【摘要】 目的 探讨氨磷汀对恶性肿瘤化疗患者的肝脏保护作用。**方法** 选取100例既往化疗出现药物性肝损害的恶性肿瘤患者, 采用随机数字表法分为研究组与对照组, 每组患者各50例, 研究组在化疗前接受氨磷汀单药治疗, 对照组自化疗开始进行7 d的异甘草酸镁治疗, 两组患者均在化疗前1天、化疗第10天复查血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)指标检测肝功能情况。**结果** 研究组肝功能损害发生12例(24.0%), 对照组则为28例(56.0%), 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 10.667, P = 0.001$)。患者化疗后10 d研究组、对照组肝功能指标ALT、AST, 差异有统计学意义($P = 0.038, P = 0.013$), 而化疗后两组ALP、TBIL差异无统计学意义($P = 0.907, P = 0.248$)。**结论** 化疗前使用氨磷汀, 可在一定程度上降低药物性肝功能损害发生率, 提高化疗安全性。

【关键词】 肿瘤/药物疗法; 药物性肝损伤; 氨磷汀

中图分类号: R730.5 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.03.004

Observation on amifostine for the protection of hepatic toxicity in malignant tumor chemotherapy patients

Yao Yiwei, Wang Yong, He Yifu, Luo Huiqin, Hu Bing, Ji Chushu (Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ji Chushu, Email: 570095950@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the protection of hepatic toxicity by amifostine in malignant tumor patients receiving chemotherapy. **Methods** 100 cases had history of drug-induced liver injury were randomly divided into experimental group and control group. There were 50 cases in each group. The experimental group received amifostine before chemotherapy, while the control group received 7 days magnesium isoglycyrrhizinate from the beginning of chemotherapy. All patients were examined before chemotherapy and 10 days after therapy, including liver function markers of ALT, AST, ALP and TBIL. **Results** The incidence of liver damage in experimental group and the control group were 12 (24.0%) and 28 (56.0%), respectively. The difference was statistically significant between the two groups ($\chi^2 = 10.667, P = 0.001$). ALT, AST, ALP, TBIL were detected 10 days after chemotherapy. The experimental group's ALT and AST are statistically lower than those in control group ($P = 0.038, P = 0.013$). But there was no significant difference between experimental group and control group about ALP and TBIL ($P = 0.907, P = 0.248$). **Conclusion** Amifostine is effective in protecting the injury of hepatic function caused by chemotherapy.

【Keywords】 Neoplasms/drug therapy; Drug-induced liver injury; Amifostine

化疗是恶性肿瘤的治疗方式之一, 但由于化疗药物存在毒性作用, 常导致化疗延迟或化疗药物减量影响疗效, 严重的毒性作用甚至会威胁患者的生命^[1]。因此防治化疗药物的毒性作用具有重要的临床意义。药物性肝损伤是常见的毒性作用之一, 严重时甚至可以发展成肝功能衰竭^[2], 临床上应积极给予防治。我科给予既往化疗出现药物性肝损伤的恶

性肿瘤患者化疗前加用氨磷汀作为预防性保肝治疗收到了较好的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月31日至2017年1月31日我院肿瘤化疗科收治的100例既往化疗出现药物性肝损伤的恶性肿瘤患者, 其中肺癌14例, 胃癌44例, 结直肠癌32例, 乳腺癌10例。采用

基金项目: 国家自然科学基金(81472329)

作者简介: 姚艺玮, 主治医师, Email: yiweiyao09@gmail.com

通信作者: 季楚舒, 主任医师, 硕士生导师, Email: 570095950@qq.com

随机数字表分为研究组(氨磷汀)和对照组(异甘草酸镁)。研究组50例,其中男30例,女20例,年龄范围28~74岁,年龄(56.9±11.7)岁;对照组50例,其中男24例,女26例,年龄范围30~73岁,年龄(57.2±10.5)岁。两组患者年龄、性别、肿瘤类型、ECOG比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。100例患者根据不同病情采用了含蒽环类和含非蒽环类两种化疗方案,其中研究组采用含蒽环类、非蒽环类方案的分别为8例、42例,对照组则分别为4例、46例,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均签署知情同意书,研究方案经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:经病理检查确诊为恶性肿瘤;无化疗禁忌证;既往无病毒性肝炎、酒精性肝炎及其他肝病;无原发性肝癌及转移性肝癌;无胆管炎、急性胰腺炎或全身性细菌感染;无外伤手术或结石等因素致胆汁淤积、胆管损害、充血性心力衰竭等;3个月内未曾应用或接触可致肝损害的药物和(或)毒物;无孕期妇女。在化疗前患者肝功能各项指标均在正常范围内。排除标准:伴有心、肾、肺功能障碍,对治疗药物存在过敏反应。

1.3 治疗方法 研究组:化疗前半小时给予注射用氨磷汀(南京绿叶思科药业公司生产)500 mg/m² + 0.9%氯化钠注射液50 mL,静脉滴注15 min,静滴过程中每5分钟测量一次血压,共监测30 min,监测过程中如果患者收缩压下降值≥20 mm Hg或收缩压降至60 mm Hg时,则停止氨磷汀的输注,若患者症状恢复且收缩压在5 min内恢复至基线水平,则可以继续氨磷汀治疗。对照组:给予异甘草酸镁注射液(正大天晴药业公司生产)150 mg,加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,自化疗第1天开始静脉滴注,每日1次,连用7 d。为减轻氨磷汀导

致的恶心、呕吐症状,研究组在氨磷汀治疗前予以地塞米松(山东鲁抗辰欣药业公司生产)5 mg 静脉滴注。对照组化疗前同样给予地塞米松5 mg 静脉滴注。

1.4 判定标准 两组患者均在化疗前1天、化疗第10天空腹抽取2~3 mL 静脉血复查肝功能情况。应用血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)等指标评估肝功能情况。疗效判断标准:正常值定义:ALT ≤ 50 IU/L, AST ≤ 60 IU/L, ALP ≤ 150 IU/L, TBIL ≤ 20.5 μmol/L 任何一项及以上指标超过上述标准视为肝功能指标异常。将每组发生肝功能异常患者数/患者总数 = 肝损伤发生率(%),治疗过程中出现异常的ALT、AST、ALP、TBIL指标根据NCI-CTC 3.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)分为I~IV级。

1.5 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料采用四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标 研究组、对照组化疗前ALT、AST、ALP、TBIL指标比较,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),化疗后10 d复查研究组、对照组ALT、AST、ALP、TBIL指标数值,两组ALT、AST差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 肝损伤发生率 研究组12例患者出现肝损伤,其中I级10例,II级2例,无III级及以上肝损伤发生。对照组中共有28例患者出现肝功能损害,其中I级22例,II级5例,III级1例,无IV级肝功能损害发生。肝功能损害发生,研究组为12/50(24.0%),对照组为28/50(56.0%),两组间差异有

表1 两组肝脏生物学指标变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ALT(IU/L)		AST(IU/L)		ALP(IU/L)		TBIL(μmol/L)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	50	29.30	112.70	30.70	127.30	61.40	67.40	13.40	15.20
		(17.95,36.75)	(36.60,176.65)	(23.30,36.20)	(36.85,184.30)	(51.40,72.00)	(54.45,78.25)	(6.40,16.15)	(8.55,18.65)
研究组	50	31.60	37.30	27.90	36.70	63.20	65.20	11.30	11.30
		(22.20,36.50)	(29.15,75.05)	(22.50,37.75)	(25.65,84.30)	(51.55,73.35)	(57.30,76.40)	(7.20,15.95)	(7.25,15.70)
Z值		0.270	2.077	0.087	2.475	0.194	0.116	0.223	1.155
P值		0.787	0.038	0.930	0.013	0.846	0.907	0.823	0.248

注:ALT为血清丙氨酸氨基转移酶,AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALP为碱性磷酸酶,TBIL为总胆红素;组间比较,使用Mann-Whitney U秩和检验

统计学意义($\chi^2 = 10.667, P = 0.001$)。

2.3 药物不良反应情况 研究组患者均未出现低血压、头晕、低钙血症、过敏等不良反应。两组部分患者治疗过程中出现恶心、呕吐,予以对症治疗后好转。其中研究组5例出现呕吐、2例出现恶心,对照组3例出现呕吐、2例出现恶心,研究组恶心、呕吐发生率为14.0%(7/50),对照组恶心、呕吐发生率为10.0%(5/50),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

氨磷汀是一种广泛应用的细胞保护剂,是一种半胺类似物,主要是通过细胞膜结合酸酶的脱磷酸作用,产生活性代谢产物WR-1065^[3]。WR-1065含有游离的硫羟基,可以清除化疗药物发挥抗肿瘤作用时产生的大量氧自由基,还可以结合化疗药物形成复合物,阻止化疗药物与DNA结合,避免细胞DNA损伤^[4]。氨磷汀的优势在于其具有“靶向”特点,因为正常组织中的中性环境比肿瘤组织的酸性环境更适合氨磷汀的转化,同时转化所需的膜结合碱性磷酸酶在正常组织中的含量也高于肿瘤组织,正常组织中氨磷汀转化活性成分WR-1065的含量要高于肿瘤组^[5],其对正常组织细胞发挥定向保护作用而不影响化疗药物的抗肿瘤作用,因此氨磷汀目前作为肿瘤患者放化疗治疗中的脏器保护剂广泛用于临床,保护既往在化疗过程中出现功能损害的患者能按时、足量、足疗程地完成化疗,提高抗肿瘤治疗效果。Feng等^[6]进行的一项把氨磷汀作为放射保护剂的肝脏放疗剂量爬坡的临床和药理学研究,结果显示与之前未用氨磷汀预防治疗的患者比较,在相似的反应率下患者肝脏耐受放射剂量增加(3.3 ± 1.1) Gy ($P = 0.007$)。刘丽霞^[7]进行的氨磷汀对合并肝炎的恶性肿瘤患者肝脏保护作用的研究中发现使用氨磷汀作为肝脏保护剂的研究组与未用氨磷汀的对照组发生肝功能异常的比例分别是25.0%与68.75% ($P < 0.05$)。郭君宾等^[8]在氨磷汀对血液恶性肿瘤合并病毒性肝炎患者化疗期间的保护作用的研究中也得到相似结论。

本研究观察单药氨磷汀对比单药异甘草酸镁在

既往出现药物性肝损伤的化疗患者中的肝脏保护作用,发现化疗后10 d复查肝功能生化指标,氨磷汀组ALT、AST数值低于异甘草酸镁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝损伤发生率,氨磷汀组低于异甘草酸镁组,差异有统计学意义。研究结果提示,氨磷汀预防肝损伤的作用优于单药异甘草酸镁。化疗前使用氨磷汀,在一定程度上降低药物性肝损伤发生率,对肝脏起保护作用,保障患者能够按时、足量完成化疗。

参考文献

- [1] 翟兴菊. 异甘草酸镁联合熊去氧胆酸对化疗药物所致肝损害的预防作用查晓芳[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(21):39-41.
- [2] 杜水仙, 芦琳琳, 辛永宁, 等. 药物性肝损伤患者住院时间的影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7):1368-1372.
- [3] 王永伟. 氨磷汀联合三维适形放疗对头颈部恶性肿瘤放疗损伤的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 12(3):30-32.
- [4] 姜敏, 曾越灿, 迟峰, 等. 氨磷汀联合吉西他滨与顺铂方案治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(6):683-687.
- [5] HOFER M, FALK M, KOMŮRKOVÁ D. Two new faces of amifostine: protector from DNA damage in normal cells and inhibitor of DNA repair in cancer cells[J]. J Med Chem, 2016, 59(7):3003-3017.
- [6] FENG M, SMITH D E, NORMOLLE D P, et al. A Phase I clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(5):1441-1447.
- [7] 刘丽霞. 氨磷汀对合并肝炎的恶性肿瘤化疗患者肝脏保护作用探析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(5):187-188.
- [8] 郭君宾, 刘泰然, 叶海虹, 等. 氨磷汀对血液恶性肿瘤合并病毒性肝炎患者化疗期间的保护作用[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(20):23-24.

(收稿日期:2017-08-20)