

氨磷汀对淋巴瘤化疗病人重要脏器保护作用临床观察

陈均法¹, 郑智茵², 沈建平², 胡致平², 叶宝东² (1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江省中医院血液科, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 观察氨磷汀(阿米福汀)对淋巴瘤化疗病人重要脏器保护作用及药物不良反应和安全性。方法 16例恶性淋巴瘤病人均接受单纯化疗(对照组)及化疗加阿米福汀(治疗组)两种方案治疗,作自身前后对照研究。化疗前后监测肝功能、肾功能、心功能及血常规、血钙浓度。结果 化疗相关肝功能损害对照组出现11例,治疗组出现2例($P < 0.01$);肾功能损害仅见对照组出现4例,心功能损害仅见对照组出现1例,治疗组未出现心肾功能损害($P > 0.05$);化疗后发生粒细胞缺乏症对照组11例,治疗组4例($P < 0.01$)。结论 阿米福汀能明显减少化疗相关肝功能损害的发生,减少化疗后粒细胞缺乏症的发生。阿米福汀不良反应少见,主要是恶心呕吐、短暂的低血钙症。

关键词:氨磷汀;细胞保护剂;化疗;淋巴瘤

中图分类号: R733.41 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)05-0424-03

Clinical observation for Amifostine in protection of major organs from lymphadenoma chemotherapy patients

CHEN Jun-fa¹, ZHENG Zhi-ying², SHEN Jian-ping², HU Zhi-ping², YE Bao-dong² (1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310031, China; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate Amifostine's effect on protecting major organs from lymphadenoma chemotherapy patients and its adverse reactions and safety. **METHOD** 16 patients were treated by two kinds of treatments for self contrast and research, one was chemotherapy (control group), the other was chemotherapy plus Amifostine (treatment group). Indexes such as liver function, kidney function, heart function, blood routine and blood calcium were mentioned before or after chemotherapy. **RESULTS** Liver function damage occurs in 2 patients from treatment group, and in 11 patients from control group ($P < 0.01$). Kidney function damage problem was found in 4 (control group). Heart function damage problem was found in 1 (control group). No kidney heart problem found in treatment group ($P > 0.05$). Agranulocytosis was found in 11 (control group), in 4 (treatment group) ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Amifostine can apparently reduce the damage of liver function and agranulocytosis. The main side effects of Amifostine are nausea, vomiting and hypocalcemia.

联合化疗是治疗恶性淋巴瘤最常用的方法,但由于化疗药物的相关近期或远期毒性,限制了治疗剂量强度,也影响了病人的生活质量,甚至危及病人生命。氨磷汀(阿米福汀)是迄今为止世界上第一个广谱细胞保护剂,能选择性保护正常组织,却不减弱化疗药的抗肿瘤效果^[1,2]。为观察阿米福汀对重要脏器的保护作用,我院自 2002 年 9 月至 2004 年 9 月,共进行了 16 例恶性淋巴瘤化疗病人的临床自身对照研究,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

16 例均为本院血液科住院病人,按张之南《血液病诊断及疗效标准》诊断^[3]。其中男 11 例,女 5 例,年龄 29 岁~70 岁,中位年龄 47 岁。临床分期:Ⅱ_B期 2 例,Ⅲ_A期 1 例,Ⅲ_B期 10 例,Ⅳ_B期 3 例。初治者 11 例,复发者 5 例。化疗前除 1 例合并早期肝硬化外,余均无心、肝、肾等重要脏器器质性病变。

1.2 治疗方法

1.2.1 分组 16 例均接受单纯化疗及化疗加阿米福汀两种方案治疗,自身对照配对设计分组,以单纯化疗为对照组,阿米福汀联合化疗为治疗组。

1.2.2 化疗方案及用法 对照组:以环磷酰胺(CTX)、吡柔比星(THP)、长春新碱(VCR)、泼尼松(Pred)、依托泊苷(鬼臼乙叉苷,VP16)或博来霉素(Ble)组成的 CHOPE(B)方案化疗。CTX(800~1000)mg/d,静滴,第 1 天;THP(40~70)mg/d,静推,第 1 天;VCR2mg/d,静推,第 1 天;Pred 60mg/d,口服,第 1~7 天;VP16 100mg/d,静滴,第 1~3 天,或者进口博来霉素 15mg/d,静滴,第 1 天。常规水化碱化利尿。治疗组:同一病人前后化疗方案、剂量及用法不变。同时每次化疗前 30min 加用大连美罗医药公司提供的阿米福汀(注射用氨磷汀)800mg,15min 静脉匀速滴入。应用阿米福汀前 30min 使用格拉司琼(枢星)3mg 及地塞米松 5mg 防止呕吐反应。

1.2.3 观察指标 化疗前后定期监测肝功能(谷丙转氨酶)、肾功能(肌酐、尿素氮)、心功能以及血常规、血钙浓度。应用阿米福汀当天定时监测血压。

1.3 统计方法

配对病例对照 X²检验

2 结果

2.1 化疗后肝功能变化

化疗后相关肝功能损害对照组与治疗组均出现者 2 例,在对照组中出现而治疗组中即加用阿米福汀后未再出现者 9 例,具体见表 1。

2.2 化疗后肾功能变化

对照组有 4 例出现肾功能损害,而治疗组无一例出现肾功能异常,但 P>0.05。

表 1 阿米福汀对化疗引起的肝脏损害的保护作用

Tab 1 The protective effect of am ifostin on hepatic toxicity induced by chemotherapy

对照组	治疗组		合计
	肝功能损害	肝功能正常	
肝功能损害	2	9	11
肝功能正常	0	5	5
合 计	2	14	16

X² = 7.11, P < 0.01

2.3 化疗后心功能变化

16 例中仅对照组 1 例化疗后出现心力衰竭,心电图 ST 段缺血性改变,经抗心衰营养心脏等治疗后好转,此后应用阿米福汀配合化疗,心功能一直正常。

2.4 血液学毒性

化疗后中性粒细胞 <0.5×10⁹/L 对照组与治疗组均出现者 4 例,在对照组中出现而治疗组中未再出现者 7 例,见表 2。

表 2 阿米福汀对化疗引起的血液学毒性的保护作用

Tab 2 The protective effect of am ifostin on the hematologic toxicity induced by chemotherapy

对照组	治疗组		合计
	粒细胞缺乏	无粒细胞缺乏	
粒细胞缺乏	4	7	11
无粒细胞缺乏	0	5	5
合 计	4	12	16

X² = 5.14, P < 0.025

经集落刺激因子(G-CSF)升白细胞,中性粒细胞 >1.0×10⁹/L 的平均时间对照组为 4.1d,观察组为 3.9d,基本相仿。而血小板仅轻度减少,两组基本相仿。

2.5 阿米福汀不良反应

16 例中有 1 例诉口中有金属气味;1 例出现口唇肢体发麻,轻度低血钙,经补钙后好转;出现恶心呕吐 1 例;未发现低血压及过敏反应,病人都能耐受。

3 讨论

氨磷汀是一种半胱胺的类似物,其本身无保护作用,是一个前体药,通过浆膜结合碱性磷酸酶的脱磷酸作用,形成活性代谢产物 WR-1065,从而对正常组织产生选择性的保护作用。其机理是:WR-1065 内含游离的巯基基(thiol)能与细胞毒药物形成复合物,以阻止化疗药物与 DNA 结合,解除其毒性;且 WR-1065 的 thiol 能抗氧化,消除自由基,对 DNA 的修复提供氢离子;由于将氨磷汀转变成 WR-1065 的膜结合碱性磷酸酶在正常组织中的含量远高于肿瘤组织,加之正常组织的中性环境比肿瘤组织的偏酸环境更有利于氨磷汀向 WR-1065 的转化,使得有活性的 WR-1065 在正常组织中的含量和细胞保护作用远高于肿瘤组织。

我们通过对 16 例恶性淋巴瘤病人化疗加用氨磷汀的自身对照观察,发现氨磷汀能明显减少化疗相关肝功能损害的发生 ($P < 0.01$),能保护骨髓粒系干细胞,减少化疗后粒细胞缺乏症的发生 ($P < 0.025$);至于心、肾功能的保护方面,虽无统计学意义,可能与病例数少及淋巴瘤常规方案化疗心、肾功能损害发生率低有关,且肌酐与尿素氮不是反映肾脏功能早期损害的敏感指标,尿微量白蛋白与肌酐的比值或尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶与肌酐比值可作为反映肾功能受损的敏感指标^[4],故有待进一步观察。崔慧娟等^[5]曾报道阿米福汀能明显保护肾脏免受顺铂化疗的损害。

氨磷汀不良反应少见,主要是恶心呕吐、轻度血压下降、短暂的低血钙症、灌注中有金属气味等,患者能耐受。总之,氨磷汀是一种安全的细胞保护剂,对正常组织有选择性的保护作用,使剂量强化性化疗得以进行,从而取得更好疗效。

参考文献

- [1] Hospers CAP, Eisanhauer EA, Vries de EGE. The sulphydryl containing compounds WR-2721 and glutathione as radio and chemoprotective agents. A review, indications for use and prospects [J]. Br J Cancer, 1999, 80(5-6): 629-638.
- [2] Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, *et al*. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(10): 3333-3353.
- [3] 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1998. 349-357.
- [4] 林青, 阮诗玮, 许少锋, 等. 尿微量蛋白联合尿酶诊断肾脏早期损伤 [J]. 中华医学检验杂志, 1999, 22: 23.
- [5] 崔慧娟, 张树军, 李佩文, 等. 阿米福汀保护肾脏的疗效观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(1): 48.

收稿日期: 2004-10-08