

# 表阿霉素对合并糖尿病的早期乳腺癌患者心率变异性影响

孙芳毅<sup>1</sup>, 施靖<sup>1</sup>, 王红芳<sup>2</sup>, 马景涛<sup>1</sup>

(1. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011;

2. 河北中医学院药学院, 河北 石家庄 050200)

**摘要:** [目的] 分析合并糖尿病的女性早期乳腺癌患者应用表阿霉素化疗后心脏自主神经系统活性变化。[方法] 入选 52 例合并 2 型糖尿病、52 例不合并 2 型糖尿病的女性早期乳腺癌患者, 均行表阿霉素+环磷酰胺化疗。入选年龄匹配无乳腺癌的 2 型糖尿病女性患者 50 例作为糖尿病对照组。所有患者均行体格检查, 包括身高、体重、血压、血常规及血脂、血糖、同步 12 导联心电图和 24 小时动态心电图检查。[结果] 糖尿病患者在化疗前基线水平, SDNN、SDANN、RMSSD、pNN50、LF、HF 明显降低, LF/HF 比值明显升高; 而在化疗后, 糖尿病患者组与非糖尿病化疗组及糖尿病对照组比较, HRV 各项指标的恶化更明显。[结论] 对于合并糖尿病的早期乳腺癌患者, 应用表阿霉素化疗后, 明显的进一步加重了心脏自主神经系统损伤。

**关键词:** 表阿霉素; 乳腺癌; 糖尿病; 心脏毒性; 心率变异性

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)11-0992-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B010

## Effects of Epirubicin-Based Chemotherapy on Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Breast Cancer Patients with Diabetes

SUN Fang-yi<sup>1</sup>, SHI Jing<sup>1</sup>, WANG Hong-fang<sup>2</sup>, et al.

(1. Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China.)

**Abstract:** [Objective] To investigate the effects of epirubicin-based chemotherapy on cardiac autonomic nervous system (ANS) activity in breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus (DM<sub>2</sub>). [Methods] 52 female early stage breast cancer patients with DM<sub>2</sub> and 52 age-matched female early stage breast cancer patients without DM<sub>2</sub> were recruited to receive the chemotherapy (epirubicin and cyclophosphamide). 50 age-matched female DM<sub>2</sub> patients without breast cancer patients were recruited as controls. All patients received physical examination, including measurement of height, weight and blood pressure, a resting 12-lead electrocardiogram and 24-hour dynamic electrocardiogram. [Results] The baseline of SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, LF, HF before chemotherapy in DM<sub>2</sub> patients were lower significantly, LF/HF was higher significantly. However, after chemotherapy, compared to NDM patients and DM<sub>2</sub> patients in control, in DM<sub>2</sub> patients, the exacerbation of HRV got more significant. [Conclusion] This study showed that patients with DM<sub>2</sub>, epirubicin-based chemotherapy lead to further aggravated autonomic nerve dysfunction.

**Subject words:** epirubicin; breast cancer; diabetes; cardiotoxicity; heart rate variability

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。蒽环类抗肿瘤化疗药物(包括阿霉素、表阿霉素)是目前临床治疗乳腺癌的一线药物,但可以引起心脏毒性<sup>[1]</sup>。近年

来如何早期监测蒽环类药物引起的心脏毒性,对于心脏病学以及肿瘤学专家,都成为了研究的热点<sup>[2]</sup>。许多研究表明其心脏毒性不仅可表现为心脏收缩舒张功能障碍,还可影响心脏的自主神经系统活性及调节功能<sup>[3-5]</sup>。另外同时合并糖尿病可能导致应用蒽环类药物后心脏毒性增加<sup>[6]</sup>。糖尿病是公认的冠心

**通讯作者:** 孙芳毅, 副主任医师, 医学博士; 河北医科大学第四医院心内科, 河北省石家庄市健康路 12 号(050011); E-mail: ydsyfy2012@163.com

收稿日期: 2017-05-29; 修回日期: 2017-08-03

病危险因素<sup>[7]</sup>,并且可存在心脏自主神经系统活性受损。近年来许多研究报道糖尿病与乳腺癌相关<sup>[8,9]</sup>。本研究旨在揭示合并糖尿病的女性早期乳腺癌患者,应用表阿霉素化疗后,心脏自主神经系统活性变化情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

自2012年10月至2015年10月于河北医科大学第四医院乳腺中心入选行根治性肿瘤切除术后,经病理证实确诊的乳腺癌,并且按照国际标准化指南预行表阿霉素+环磷酰胺方案化疗6个疗程的女性患者110例。合并2型糖尿病<sup>[10]</sup>患者55例为糖尿病化疗组(DM+Chemo组),其中1例患者出现严重骨髓抑制,1例患者出现严重肝功能损害,1例失访而退出。不合并糖尿病患者55例为非糖尿病化疗组(NDM+Chemo组),2例患者出现严重骨髓抑制,1例患者出现严重肝功能损害而退出。两组患者表阿霉素、环磷酰胺累积用量无统计学差异,均为表阿霉素480mg/m<sup>2</sup>,环磷酰胺3000mg/m<sup>2</sup>。并同期于内分泌科门诊入选与上述两组患者年龄匹配的无乳腺癌的女性2型糖尿病患者50例作为糖尿病对照组(DM-Control组)。糖尿病化疗组与非糖尿病化疗组患者化疗结束时均无肿瘤相关死亡、肿瘤复发及心力衰竭症状患者。糖尿病化疗组与糖尿病对照组两组间在糖尿病史、糖尿病相关用药种类及人数比例均无统计学差异。研究方案及患者知情同意书均经河北医科大学第四医院伦理委员会审核通过。研究对象均签署知情同意书。

纳入标准:血压<140/90mmHg;超声心动图左心室射血分数(ejection fraction,EF)≥50%;肝肾功能正常;未合并应用血管紧张素转化酶抑制剂、β-受体阻滞剂、钙通道抑制剂及类固醇类药物;采血前1周内无2型糖尿病急性并发症、无严重2型糖尿病慢性并发症、1周内未发生外伤、手术、感染等急性应激事件。所有患者均为正常窦性心律。

排除标准:患者既往高血压病史、甲状腺功能亢进及减低史、肝肾疾患病史;冠心病、充血性心力衰竭病史及目前存在症状者、心肌病及瓣膜病等明确的结构性心脏病史;放、化疗病史。心电图显示缺血

性ST-T改变、病理性Q波及完全性左束支传导阻滞,房室传导阻滞、持续性心房扑动、心房颤动、房性心动过速和/或起搏心律。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 研究方案

乳腺癌患者化疗方案为表阿霉素80mg/m<sup>2</sup>(day 1)加环磷酰胺500mg/m<sup>2</sup>(day 1)、静脉注射,每三周为一个疗程,共6个疗程、约4.5月。所有乳腺癌患者均于应用化疗方案前(第一次基线水平)及化疗总疗程结束后(第二次)行体格检查,糖尿病对照组于入组时(第一次基线水平)及4.5月后(第二次)行体格检查。体格检查包括身高、体重、血压、血常规及血脂、血糖、同步12导联心电图、动态心电图检查。三组患者间在观察人数、年龄、观察时间、吸烟比例,以及于第一次体格检查基线水平的体重指数(body mass index,BMI)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、血清血红蛋白(hemoglobin,HB)水平均无明显差异;糖尿病化疗组以及糖尿病对照组患者与非糖尿病化疗组患者比较,血清糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、总胆固醇(T-cholesterol,Tchol)及甘油三酯(triglyceride,TG)含量均明显升高;而两组糖尿病患者间比较未见明显差异(Table 1)。三组患者两次体格检查间体重指数、收缩压、舒张压、血清血红蛋白、糖化血红蛋白、总胆固醇及甘油三酯的变化值均未见明显差异。

#### 1.2.2 动态心电图检查

所有研究对象监测前夜及当日禁饮咖啡、茶、酒、禁止吸烟、无剧烈运动及情绪波动,并禁用影响自主神经类的药物。受试者于检查前静息平卧5~10min后,行24h动态心电图检查,采用匈牙利生产的型号为Cardiotens II的全息心电血压二合一记录盒。电极放置位置符合标准,记录时间均在22h以上,资料经电脑CardioVisions1.13.0分析软件自动分析。通过人机对话删除异位激动和伪差干扰。心率变异性(heart rate variability,HRV)选取以下指标:(1)时域分析指标:①全部窦性心搏R-R间期标准差(standard deviation of all normal-to-normal intervals,SDNN);②24h每5min窦性心搏R-R间期平均值的标准差(standard deviation of the average of all normal-to-normal intervals in all 5-minute intervals,

SDANN); ③全部相邻窦性 R-R 间期差值的平方根 (root mean square of differences between adjacent normal-to-normal intervals, RMSSD); ④相邻窦性 R-R 间期差值 > 50ms 的心搏数占窦性 R-R 间期总搏数的百分比 (percent of NN50 in the total number of normal-to-normal intervals, pNN50); (2) 频域分析指标: ①低频 0.04~0.15Hz (low frequency, LF); ②高频 0.15~0.40 Hz (high frequency, HF); ③低频带与高频带的比值 (LF/HF)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差表示。三组间的比较采用方差分析, 采用 LSD 法进行组间两两比较。不满足正态性要求的采用秩和检验。计数资料采用卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

第一次体格检查的基线水平比较, 糖尿病化疗组以及糖尿病对照组较非糖尿病化疗组患者 SDNN、SDANN、RMSSD、pNN50、LF、HF 降低, LF/HF 比值升高, 两组糖尿病患者间无差异。

化疗后, 糖尿病化疗组与非糖尿病化疗组以及糖尿病对照组比较, SDNN、SDANN、RMSSD、pNN50、LF、HF 的减低最为明显, LF/HF 的升高最为明显 (Table 2)。

## 3 讨论

心率变异性 (HRV) 是指逐次窦性心搏间心动周期的微小变异。窦房结的自律性受到自主神经系统的调节作用, 使心搏间期一般存在几十毫秒的差异或波动。HRV 蕴含着神经体液调节的大量信息, 是目前评价心血管系统自主神经系统活性及其调节功能最好的定量指标<sup>[11]</sup>。时域和频域分析法是被

广泛应用的 HRV 检测方法。交感神经与迷走神经相互协调才能维持正常的心脏活动及正常的心率变化。一旦两者失衡, 将导致心血管系统功能紊乱, 以致发生严重的心律失常。HRV 降低提示迷走神经张力降低或交感神经张力增高, 可降低室颤阈, 属不利因素, 在心室功能障碍的早期就发生改变。无论在短期还是长期临床研究中, 国外已有许多研究观察到应用蒽环类药物化疗后, 患者存在心脏自主神经系统功能受损<sup>[3-5]</sup>, 甚至发生于心功能受损之前, 且随着蒽环类药物累积剂量增加, HRV 呈进行性减低<sup>[12,13]</sup>。

鉴于在糖尿病相关死亡原因中约 65% 归因于心血管疾病, 1999 年美国心脏病协会 (The American Heart Association, AHA) 就将糖尿病列为冠心病等危症<sup>[14]</sup>。自主神经病变是糖尿病患者最常见的并发症

Table 1 Clinical characteristics of the patients

| Parameter               | NDM+Chemo group(n=52) | DM+Chemo group(n=52) | DM Control group(n=50) | $\chi^2/F$ | P      |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|------------|--------|
| Age(years)              | 54.94±2.73            | 55.25±3.75           | 54.84±4.14             | 0.182      | 0.834  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.01±2.59            | 24.98±1.06           | 23.88±2.52             | 4.336      | 0.114  |
| HbA1c(%)                | 5.29±0.80             | 7.44±0.61*           | 7.36±0.38*             | 100.490    | <0.001 |
| Tchol(mmol/l)           | 4.26±0.62             | 5.55±1.26*           | 5.83±0.83*             | 60.501     | <0.001 |
| TG(mmol/l)              | 1.23±0.37             | 1.83±0.21*           | 1.89±0.28*             | 76.771     | <0.001 |
| SBP(mmHg)               | 127.77±6.19           | 128.83±6.25          | 128.58±7.78            | 2.379      | 0.304  |
| DBP(mmHg)               | 80.35±6.59            | 81.21±5.85           | 80.82±6.35             | 0.248      | 0.780  |
| HB(g/L)                 | 124.02±5.74           | 123.13±11.50         | 126.14±7.68            | 3.415      | 0.181  |

NDM+Chemo: without type 2 diabetes +chemotherapy group; DM+Chemo: type 2 diabetes + chemotherapy group; DM Control: type 2 diabetes Control group; \*P<0.05, compared to NDM+Chemo.

Table 2 Changes of HRV before and after chemotherapy

| Parameter | NDM+Chemo group(n=52) | DM+Chemo group(n=52)        | DM Control group(n=50) | $\chi^2/F$ | P      |
|-----------|-----------------------|-----------------------------|------------------------|------------|--------|
| SDNN      | 145.11±13.9           | 121.02±7.67*                | 121.46±7.26*           | 75.684     | <0.001 |
| SDANN     | 128.54±11.45          | 103.29±6.59*                | 104.46±6.55*           | 88.381     | <0.001 |
| RMSSD     | 40.52±8.03            | 26.31±4.65*                 | 25.94±5.87*            | 78.005     | <0.001 |
| pNN50     | 10.76±2.00            | 7.18±1.17*                  | 7.43±1.10*             | 84.856     | <0.001 |
| LF        | 481.69±27.64          | 407.71±28.25*               | 409.68±30.42*          | 89.208     | <0.001 |
| HF        | 264.17±23.80          | 208.13±25.93*               | 205.86±26.4*           | 80.679     | <0.001 |
| LF/HF     | 1.84±0.20             | 1.99±0.26*                  | 2.03±0.34*             | 11.163     | 0.004  |
| SDNN      | 1.85±15.8             | -57.27±7.66* <sup>△</sup>   | -1.96±9.19             | 104.351    | <0.001 |
| SDANN     | 1.12±14.63            | -47.33±6.84* <sup>△</sup>   | -0.76±10.05            | 102.808    | <0.001 |
| RMSSD     | 1.35±11.11            | -13.27±4.69* <sup>△</sup>   | 1.64±8.51              | 54.124     | <0.001 |
| pNN50     | 0.37±2.38             | -4.56±0.32* <sup>△</sup>    | 0.28±1.06              | 99.754     | <0.001 |
| LF        | 7.75±37.15            | -172.44±40.99* <sup>△</sup> | -5.02±33.45            | 361.841    | <0.001 |
| HF        | 5.38±23.84            | -128.02±25.06* <sup>△</sup> | 4.50±32.77             | 346.626    | <0.001 |
| LF/HF     | 0.007±0.25            | 1.26±1.17* <sup>△</sup>     | 0.06±0.39              | 55.151     | <0.001 |

NDM+Chemo: without type 2 diabetes +chemotherapy group; DM+Chemo: type 2 diabetes + chemotherapy group; DM Control: type 2 diabetes Control group; \*P<0.05, compared to NDM+Chemo; <sup>△</sup>P<0.05, compared to DM Control.

之一<sup>[15]</sup>。目前已公认 HRV 是判断糖尿病患者是否伴有心脏自主神经系统损害最准确、最敏感的检测指标<sup>[16]</sup>。糖尿病患者心脏自主神经病变时交感和迷走神经均有受损,迷走神经受抑制,交感神经相对兴奋,表现为 HRV 降低<sup>[17]</sup>。

与前述文献报道相一致,本研究显示糖尿病化疗组以及糖尿病对照组与非糖尿病化疗组患者基线水平比较:HRV 指标中 SDNN、SDANN、RMSSD、pNN50、LF、HF 降低,LF/HF 比值升高,表明糖尿病患者基线水平交感和迷走神经均有受损,心脏自主神经系统总的张力下降,迷走神经张力下降,交感神经张力增加,交感和迷走神经平衡性破坏。在糖尿病化疗患者中化疗后,与非糖尿病化疗组患者化疗后以及糖尿病对照组比较,HRV 各项指标的恶化最为明显。说明蒽环类药物化疗导致糖尿病患者心脏自主神经系统功能的进一步恶化失调,表现为交感神经张力明显增高,迷走神经张力明显减低,交感神经相对占优势。从而提示同时合并高血糖、高脂血症等心血管病危险因素使蒽环类化疗所致心脏损害明显加重。

## 参考文献:

- [1] Hayek ER, Speakman E, Rehms E. Acute doxorubicin cardiotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(23): 2456–2457.
- [2] John V McGowan, Robin Chung, Angshuman Maulik, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63–75.
- [3] Postma A, Elzenga NJ, Haaksma J, et al. Cardiac status in bone tumor survivors up to nearly 19 years after treatment with doxorubicin: a longitudinal study[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 39(2): 86–92.
- [4] Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, et al. Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(10): 1586–1591.
- [5] Syvanen K, Ekholm E, Anttila K, et al. Immediate effects of docetaxel alone or in combination with epirubicin on cardiac function in advanced breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(2C): 1869–1873.
- [6] Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(15): 1058–1067.
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14–S80.
- [8] Lipscombe LL, Fischer HD, Austin PC, et al. The association between diabetes and breast cancer stage at diagnosis: a population-based study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(3): 613–620.
- [9] Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9): 1608–1617.
- [10] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome[J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(Suppl 1): S8–S11.
- [11] Schuster AK, Fischer JE, Thayer JF, et al. Decreased heart rate variability correlates to increased cardiovascular risk [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 728–730.
- [12] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 101(6): 601–607.
- [13] Tjeerdema G, Meinardi MT, van Der Graaf WTA, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables[J]. *Heart*, 1999, 81(4): 419–423.
- [14] Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 25.
- [15] Fang P, Dong J, Zeng F, et al. Analysis of the association between glucose profiles and  $\beta$ -cell function for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in China [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(3): 354–362.
- [16] Li X, Jiang YH, Jiang P, et al. Analysis of heart rate variability and cardiac autonomic nerve remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [J]. 2015, 123(5): 272–281.
- [17] Sucharita S, Bantwal G, Idiculla J, et al. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15(3): 198–203.