

注射用益气复脉（冻干）对乳腺癌靶向治疗后心肌损伤的防治作用

邓有金

贵州医科大学附属医院 中医科, 贵州 贵阳 550004

摘要: **目的** 探讨注射用益气复脉（冻干, YQFM）对乳腺癌术后靶向治疗（注射用曲妥珠单抗+甲苯磺酸拉帕替尼片）后心肌损伤的防治效果。**方法** 选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月贵州医科大学附属医院收治的 HER-2 阳性乳腺癌术后患者 100 例, 随机分为观察组、对照组各 50 例。对照组给予注射用曲妥珠单抗+甲苯磺酸拉帕替尼片治疗, 21 d 为 1 个周期; 观察组靶向治疗同对照组, 每个周期靶向治疗前 3 d 使用 YQFM, 每次 8 瓶（5.2 g）静脉滴注, 每天 1 次, 连续使用 14 d, 于靶向治疗前和治疗 2、4 个周期后对两组患者中医症状进行评分, 超声检查心脏左室射血分数（LVEF）, 检测血清肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）水平, 检测心肌损伤标志物〔心肌肌钙蛋白（cTnI）、脑利钠肽（BNP）〕及心电图变化, 并进行生活质量评分。**结果** 靶向治疗前, 两组中医症状积分、心功能、心肌酶、心肌损伤标志物等各项指标比较, 差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗 4 个周期后, 观察组和对照组总有效率分别为 92%、72%, 组间比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。靶向治疗前两组患者心肌损伤相应症状（胸闷、胸痛、心悸、畏寒制冷、下肢水肿）的中医症状积分比较, 差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。对照组治疗 4 个周期后心肌损伤中医症状积分高于同组靶向治疗前和治疗 2 个周期（ $P<0.05$ ）; 观察组治疗 2 个周期后中医症状积分显著高于本组靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 治疗 4 个周期后中医症状积分较本组治疗 2 个周期显著降低（ $P<0.05$ ）, 基本恢复至靶向治疗前水平; 且治疗 2、4 个周期后心肌损伤中医症状积分观察组明显低于同时时间点对照组（ $P<0.05$ ）。治疗 2 个周期和 4 个周期后, 两组 LVEF 均明显低于同组靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 且治疗 4 个周期后明显低于治疗 2 个周期后（ $P<0.05$ ）; 但观察组治疗 2 个周期和 4 个周期后 LVEF 均明显高于对照组（ $P<0.05$ ）。对照组治疗 2、4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均高于靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 且治疗 4 个周期后均明显高于治疗 2 个周期后（ $P<0.05$ ）; 观察组治疗 2、4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均明显高于靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 但治疗 4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均低于 2 个周期治疗后, 且明显低于同期对照组（ $P<0.05$ ）。对照组治疗 2、4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均高于靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 且治疗 4 个周期后均明显高于治疗 2 个周期后（ $P<0.05$ ）; 观察组治疗 2、4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均高于靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 但治疗 4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均低于治疗 2 个周期后, 且明显低于同期对照组（ $P<0.05$ ）。两组治疗 2、4 个周期后生活质量各项指标评分均高于本组靶向治疗前（ $P<0.05$ ）, 且观察组明显高于对照组（ $P<0.05$ ）。两组治疗 2、4 个周期后心电图异常发生例数均较治疗前显著增加（ $P<0.05$ ）, 但观察组增加例数（治疗 2 个周期时非特异性 ST-T 改变例数除外）少于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论** YQFM 能够改善 HER-2 阳性乳腺癌术后患者靶向治疗的临床症状, 抑制 LVEF 下降, 保护心肌, 提高患者对靶向治疗所致心肌损伤的耐受力, 预防心肌损伤事件发生。

关键词: 注射用益气复脉（冻干）; HER-2 阳性乳腺癌; 注射用曲妥珠单抗; 甲苯磺酸拉帕替尼片; 靶向治疗; 心肌损伤
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0378-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.012

Preventive and therapeutic effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on myocardial injury after targeted therapy for breast cancer

DENG Youjin

Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract: Objective To investigate the preventive and therapeutic effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) on myocardial injury after targeted therapy (trastuzumab for injection + lapatinib toluenesulfonate tablets) for breast cancer surgery. **Methods** A total of 100 patients with HER-2 positive breast cancer admitted to the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from 2021

收稿日期: 2024-06-21

作者简介: 邓有金（1984—），男，医学硕士，副主任医师，第七批全国老中医药专家学术经验继承人，从事中西医结合治疗肿瘤研究。

E-mail: 812156842@qq.com

March to 2024 March were randomly divided into an observation group and a control group with 50 patients in each group. The control group was treated with injection of trastuzumab and lapatinib tosylate tablets for 21 d per cycle. The observation group received targeted therapy similar to the control group. Three days before each targeted therapy cycle, YQFM was used, with eight bottles (5.2 g) intravenously administered once a day for 14 consecutive days. The traditional Chinese medicine symptoms of the two groups of patients were scored before targeted therapy and after two and four cycles of treatment. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was examined by ultrasound, serum creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) levels were detected, myocardial injury markers [cardiac troponin I], brain natriuretic peptide (BNP)] and electrocardiogram changes were detected, and the quality of life was evaluated. **Results** Before targeted therapy, there was no statistically significant difference in various indicators such as traditional Chinese medicine symptom scores, heart function, myocardial enzymes, and myocardial injury markers between the two groups ($P > 0.05$). After four cycles of treatment, the total effective rates of the observation group and the control group were 92% and 72%, respectively, and the difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in the TCM symptom scores of myocardial injury symptoms (chest tightness, chest pain, palpitations, chills, and lower limb edema) between the two groups of patients before targeted therapy. After two and four cycles of treatment, LVEF in both groups was significantly lower than before targeted therapy in the same group ($P < 0.05$), and after four cycles of treatment, LVEF was significantly lower than after two cycles of treatment ($P < 0.05$); However, the LVEF of the observation group was significantly higher than that of the control group after two and four cycles of treatment ($P < 0.05$). The levels of serum CK, CK-MB, and LDH in the control group were higher than before targeted therapy after two and four cycles of treatment ($P < 0.05$), and were significantly higher after four cycles of treatment than after two cycles of treatment ($P < 0.05$). The serum CK-MB and LDH levels in the observation group were significantly higher than before targeted therapy after two and four cycles of treatment ($P < 0.05$), but the serum CK-MB and LDH levels were lower than those after two cycles of treatment and significantly lower than those in the control group at the same time ($P < 0.05$). The serum levels of cTnI and BNP in the control group were higher than before targeted therapy after two and four cycles of treatment ($P < 0.05$), and were significantly higher after four cycles of treatment than after two cycles of treatment ($P < 0.05$). After two and four cycles of treatment, the serum levels of cTnI and BNP in the observation group were higher than before targeted therapy ($P < 0.05$), but after four cycles of treatment, the serum levels of cTnI and BNP were lower than after two cycles of treatment and significantly lower than those in the control group at the same time ($P < 0.05$). After two and four cycles of treatment, the scores of various indicators of quality of life in both groups were higher than before targeted treatment in this group ($P < 0.05$), and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). After two and four cycles of treatment, the number of abnormal electrocardiograms in both groups increased significantly compared to before treatment ($P < 0.05$), but the increase in the observation group was less than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** YQFM can improve the clinical symptoms of HER-2 positive breast cancer patients after targeted therapy, inhibit the decline of LVEF, protect myocardium, improve patients' tolerance to myocardial injury caused by targeted therapy, and prevent myocardial injury events.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; HER-2 positive breast cancer; trastuzumab for injection; lapatinib toluenesulfonate tablets; targeted therapy; myocardial damage

乳腺癌是常见于绝经期妇女的恶性肿瘤，居于女性恶性肿瘤发病率第 1 位，全球恶性肿瘤病死率第 2 位，发病率高且风险大，对于全球女性影响极大，已确诊乳腺癌患者中有 20%~25% 的患者表现为表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性^[1]。HER-2 能够调节细胞的增殖、凋亡等功能，HER-2 阳性乳腺癌表现为更强的致病性，且疾病预后更差^[2]。目前临床治疗乳腺癌的主要方法为手术、化疗，但化疗不但成本高，而且会同步损伤机体其他正常细胞组织，导致多种不良反应。随着生物学技术发展，靶向治疗可以特定作用于肿瘤部位，抗肿瘤的同时减少对正常细胞的损伤。近年来，因基因检测技术

的成熟及不断普及，多种抗 HER-2 靶向药物的问世为治疗 HER-2 阳性乳腺癌提供了更加精准和优化的方案，从而延长了患者生存时间，改善了患者预后^[1]。目前靶向药物曲妥珠单抗（赫赛汀）、拉帕替尼（泰立沙）被普遍用于临床，但这些药物长期应用会引起心肌损伤^[3]，因此急需找到即能使靶向药物长期使用，获得治疗作用，又能缓解其所引发的心肌损伤的药物^[4]，笔者在临床用药中发现注射用益气复脉（冻干，YQFM）^[5]能有效缓解曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗过程中引起的心脏损伤，具有益气复脉、养阴生津功效^[6]，临床常用于治疗气阴两亏、心悸气短、脉微自汗^[7]。YQFM 来源于经典名方“生脉散”，

由红参、麦冬、五味子 3 味中药组成,是经现代工艺精制而成的中药注射冻干粉针,具有改善心功能、抑制心肌细胞凋亡等药理作用^[7-8]。YQFM 临床主要用于治疗心力衰竭等心血管疾病,疗效确证,安全性好。本研究观察 YQFM 对接受曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者中医症状积分、心功能及血清心肌损伤标志物及心肌酶学指标的影响,为临床靶向治疗药物引起心肌损伤提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月贵州医科大学附属医院收治的术后女性 HER-2 阳性乳腺癌患者 100 例,均有靶向治疗适应证^[6],按随机数字表法将入选患者分为 2 组,每组各 50 例。曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗不与化疗同时进行,所有患者治疗前的左室射血分数(LVEF)均不低于 50%,且心脏彩超、血清生化等相关检查均正常,主要脏器功能无明显异常,自愿参加本研究并签署知情同意书。患者无乳腺癌伴其他脏器转移;无甲亢、 β 受体功能亢进及其他能够影响心脏功能的疾病,无严重肝肾功能障碍。本研究通过贵州医科大学附属医院伦理委员会审批[审批号:2021 伦审第(545)号]。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 患者年龄 41~76 岁,经病理诊断为 HER-2 型乳腺癌,并进行手术的患者;符合靶向治疗适应证;生活质量卡氏(Karnofsky, KPS)评分 ≥ 70 分,预计生存期 >3 个月;均已行曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗 2 个周期,并且曲妥珠单抗引起的心脏毒性符合靶向药物心脏毒性西医诊断标准^[9];中医辨证符合气阴两虚型^[8]诊断标准;均签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 全身情况较差,预计生存时间不足 3 个月者;合并严重的心、肾、肝疾病及造血系统原发性疾病者;合并急性心力衰竭、急性心肌梗死、严重高血压控制欠佳、糖尿病酮症酸中毒、重度心律失常、急性脑梗死及重度肺功能障碍者;合并神志障碍导致不能准确回答问题者;孕妇或哺乳期妇女;过敏体质或对多种药物过敏者。

1.3 治疗方法

对照组给予注射用曲妥珠单抗[赫赛汀, Roche Pharma (Schweiz) AG, 国药准字 SJ20181017, 规格:每瓶 440 mg (20 mL), 生产批号: S20181016]治疗, 21 d 为 1 个周期, 初始负荷剂量为 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,

随后每个周期维持量为 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉滴注 90 min; 甲苯磺酸拉帕替尼片[泰立沙, 葛兰素史克(天津)有限公司, 国药准字 HJ20171252, 规格: 每片 0.25 g, 生产批号: H20171252], 应用量 1.25 g, 实际用量 0.75 g, 每天口服 1 次, 21 d 为 1 个周期, 连续使用 4 个周期。

观察组在对照治疗的基础上, 每周靶向治疗前 3 d 给予 YQFM (天津天士力之骄药业有限公司, 国药准字 Z20060463, 规格每瓶 0.65 g, 批号 20180902、20190624、20191105、20191213), 每次 8 瓶以 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 溶解, 静脉滴注, 每天 1 次, 连续使用 14 d。每个周期 14 d, 使用 4 个周期。

1.4 观察指标

分别于首次靶向治疗前 1 d 及治疗 2、4 个周期后观察各项指标。

1.4.1 中医症状积分^[9] 参考中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]对心悸病、胸痹病的拟定, 主症为胸闷、胸痛; 次症为心悸、畏寒、肢冷、汗出、下肢水肿, 对治疗前后患者胸闷、胸痛、心悸、畏寒肢冷、下肢水肿情况进行评分, 正常记 0 分, 轻度记 2 分, 中度记 4 分, 重度记 6 分。评分越高代表症状越严重。

1.4.2 LVEF 及血清心肌损伤标志物 [心肌肌钙蛋白(cTnI)、脑利尿钠肽(BNP)]及心肌酶学指标[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)]测定 LVEF 使用飞利浦 EPIQ7C 超声诊断仪测定; 采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 离心, 取上层液, 采用罗氏 cobas801 全自动化学发光免疫分析仪测定 cTnI、BNP 水平, 采用日立 7600-110 自动生化分析仪测定 CK、CK-MB、LDH 水平。

1.4.3 生活质量评分^[10] 使用欧洲癌症研究与治疗组织生存质量核心量表(EORTCQLQ-C30)对患者角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能、认知功能及总体生活质量进行评分。将量表评分转换成 0~100 分的评分标准, 评分越高代表患者生活质量越好。

1.4.4 12 导联心电图检查 记录两组患者非特异性 ST-T 改变、心律失常(心房颤动、室性早搏)发生情况。

1.4.5 临床疗效 参照文献报道^[10]拟定疗效判定标准, 临床痊愈: 临床症状和体征消失或基本消失, 中医症状积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 临床症状和体征明显改善, 中医症状积分减少 70%~ $<95\%$; 有效: 临床症状和体征均有减轻, 中医症状积分减少

30%~<70%；无效：临床症状和体征均无明显变化，甚或加重，中医症状积分减少不足 30%。

临床总有效率=（临床痊愈+显效+有效）例数/总例数

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件处理和分析数据。计数资料均采用 χ^2 检验，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组 50 例，年龄 41~75 岁，平均 (49.9 ± 13.3) 岁；乳腺癌病程 2~8 年，平均 (4.0 ± 1.0) 年；发病部位：左乳 24 例，右乳 26 例。对照组 50 例，年龄 42~76 岁，平均 (50.5 ± 11.6) 岁；乳腺癌病程 1~8 年，平均 (4.1 ± 1.1) 年；发病部位：左乳 23 例，右乳 27 例。两组患者在年龄、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、身体质量指数(BMI)、收缩压方面比较，差异均无统计学意义，具有可比性($P>0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组和对照组总有效率分别为 92%、72%，组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后中医症状积分比较

靶向治疗前两组患者心肌损伤相应症状（胸闷、胸痛、心悸、畏寒肢冷、下肢水肿）的中医症状积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。对照

表 1 两组患者基线资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 ($n=50$)	观察组 ($n=50$)
年龄	50.5±11.6	49.9±13.3
收缩压/mmHg	119.0±18.0	128.9±21.2
BMI/(kg·m ⁻²)	23.0±3.2	24.8±5.3
Scr/(μmol·L ⁻¹)	88.5±19.6	81.1±20.8
UA/(mmol·L ⁻¹)	306.6±60.4	319.3±78.5

1 mmHg=133 Pa

组治疗 4 个周期后心肌损伤中医症状积分高于同组靶向治疗前和治疗 2 个周期 ($P<0.05$)；观察组治疗 2 个周期后中医症状积分显著高于本组靶向治疗前 ($P<0.05$)，治疗 4 个周期后中医症状积分较本组治疗 2 个周期显著降低 ($P<0.05$)，基本恢复至靶向治疗前水平；且治疗 2、4 个周期后心肌损伤中医症状积分观察组明显低于同时间点对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后 LVEF 比较

靶向治疗前两组患者 LVEF 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 2 个周期和 4 个周期后，两组 LVEF 均明显低于同组靶向治疗前 ($P<0.05$)，且治疗 4 个周期后明显低于治疗 2 个周期后 ($P<0.05$)；但观察组治疗 2 个周期和 4 个周期后 LVEF 均明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗 4 个周期后临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy of between two groups after four treatment cycles

组别	n /例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	0	15	21	14	72
观察	50	0	16	30	4	92*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组治疗前后中医症状积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of TCM symptom scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n /例	时间	中医症状积分				
			胸闷	胸痛	心悸	畏寒肢冷	下肢水肿
对照	50	靶向治疗前	3.75±0.41	3.75±0.39	3.59±0.38	2.58±0.23	2.73±0.18
		靶向治疗 2 个周期	3.78±0.44	3.77±0.41	3.61±0.40	2.60±0.25	2.75±0.20
		靶向治疗 4 个周期	4.11±0.52* [▲]	4.15±0.55* [▲]	3.85±0.60* [▲]	2.67±0.27*	2.87±0.27*
观察	50	靶向治疗前	2.14±0.19	2.17±0.18	2.05±0.21	1.48±0.20	1.50±0.11
		靶向治疗 2 个周期	3.10±0.50* [#]	3.12±0.53* [#]	2.97±0.58* [#]	2.67±0.27* [#]	1.85±0.25* [#]
		靶向治疗 4 个周期	2.12±0.17 [#]	2.15±0.16 [#]	2.03±0.19 [#]	1.46±0.18 [#]	1.48±0.09 [#]

与同组靶向治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组同一时间点比较：[#] $P<0.05$ ；与同组靶向治疗 2 个周期比较：[▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group at same time point; [▲] $P<0.05$ vs two cycles of targeted therapy in the same group.

表 4 两组治疗前后 LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of LVEF between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		
		靶向治疗前	治疗 2 个周期	治疗 4 个周期
对照	50	66.85 ± 3.86	62.21 ± 3.00*	59.08 ± 2.53* [▲]
观察	50	68.05 ± 3.73	65.95 ± 1.81* [#]	63.38 ± 1.87* ^{#▲}

与同组靶向治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: [#] $P < 0.05$; 与同组靶向治疗 2 个周期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group at same time point; [▲] $P < 0.05$ vs two cycles of targeted therapy in the same group.

2.5 两组治疗前后心肌酶水平比较

两组心肌酶学指标治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组治疗 2、4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均高于靶向治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗 4 个周期后均明显高于治疗 2 个周期后 ($P < 0.05$); 观察组治疗 2、4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均明显高于靶向治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗 4 个周期后血清 CK、CK-MB、LDH 水平均低于 2 个周期治疗后, 且明显低于同期对照组 ($P < 0.05$), 随着治疗周期的增加, 观察组血清 CK、CK-MB、LDH 水平低于对照组, 差值逐渐增大, 说明 YQFM 改善心功能的疗效逐渐显现。见表 5。

2.6 两组治疗前后心肌损伤标志物水平比较

两组心肌损伤标志物靶向治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组治疗 2、4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均高于靶向治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗 4 个周期后均明显高于治疗 2 个周期后 ($P < 0.05$); 观察组治疗 2、4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均高于靶向治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗 4 个周期后血清 cTnI、BNP 水平均低于治疗 2 个周期后, 且血清 cTnI、BNP 水平明显低于同期对照组 ($P < 0.05$), 随着治疗周期的增加, 观察组血清 cTnI、BNP 水平逐渐低于对照组, 差值逐渐增大, 说明 YQFM 改善心功能的疗效逐渐显现。见表 6。

表 5 两组治疗前后心肌酶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of cardiac function indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	LDH/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)
对照	50	靶向治疗前	137.21 ± 11.62	16.38 ± 1.02	64.01 ± 7.35
		靶向治疗 2 个周期	159.38 ± 24.36*	19.53 ± 3.59*	68.91 ± 6.96*
		靶向治疗 4 个周期	171.81 ± 25.61* [▲]	22.51 ± 3.15* [▲]	71.95 ± 6.84* [▲]
观察	50	靶向治疗前	141.55 ± 12.03	16.15 ± 2.43	66.18 ± 9.53
		靶向治疗 2 个周期	158.48 ± 11.45* [#]	19.78 ± 3.34* [#]	69.11 ± 6.75*
		靶向治疗 4 个周期	150.005 ± 16.65* ^{#▲}	17.50 ± 4.86* ^{#▲}	67.16 ± 3.04* ^{#▲}

与同组靶向治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: [#] $P < 0.05$; 与同组靶向治疗 2 个周期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group at same time point; [▲] $P < 0.05$ vs two cycles of targeted therapy in the same group.

表 6 两组治疗前后心肌损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of heart mechanism markers between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	cTnI/(ng·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)
对照	50	靶向治疗前	0.24 ± 0.01	129.58 ± 16.69
		靶向治疗 2 个周期	0.36 ± 0.58*	137.35 ± 17.82*
		靶向治疗 4 个周期	0.42 ± 0.44* [▲]	140.37 ± 16.86* [▲]
观察	50	靶向治疗前	0.23 ± 0.02	128.56 ± 16.68 [#]
		靶向治疗 2 个周期	0.41 ± 0.33* [#]	135.35 ± 22.70*
		靶向治疗 4 个周期	0.32 ± 0.15* ^{#▲}	129.30 ± 13.85* ^{#▲}

与同组靶向治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: [#] $P < 0.05$; 与同组靶向治疗 2 个周期比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group at same time point; [▲] $P < 0.05$ vs two cycles of targeted therapy in the same group.

2.7 两组治疗前后生活质量评分比较

两组生活质量各项指标（角色、躯体、情绪、社会、认知功能等）评分靶向治疗前比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组治疗 2、4 个周期后生活质量各项指标评分均高于本组靶向治疗前（ $P<0.05$ ），且观察组明显高于对照组（ $P<0.05$ ）；说明 YQFM 可以明显改善患者生活质量。见表 7。

2.8 两组治疗前后心电图异常情况比较

治疗前两组心电图异常患者例数比较，差异无

统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组治疗 2、4 个周期后心电图异常发生例数均较治疗前显著增加（ $P<0.05$ ）；观察组除治疗 2 个周期时非特异性 ST-T 改变例数较同时间对照组增加外，其他时间点非特异性 ST-T 改变例数和心房颤动例数均少于同时间点对照组（ $P<0.05$ ）；YQFM 对于靶向治疗引起的患者心电图异常情况具有明显防治作用。见表 8。

3 讨论

乳腺癌作为一种恶性肿瘤，其发病率逐渐增

表 7 两组治疗前后生活质量评分指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 7 Comparison of quality of life score indexes between two groups before and after treatment（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	时间	生活质量评分					
			角色功能	躯体功能	情绪功能	社会功能	认知功能	生活质量
对照	50	靶向治疗前	44.50±5.22	53.82±6.21	49.33±5.53	47.73±4.52	48.35±5.51	49.93±3.38
		靶向治疗 2 个周期	46.09±5.28*	55.89±6.19*	52.59±5.59*	51.11±5.06*	51.27±5.55*	52.00±5.22*
		靶向治疗 4 个周期	50.11±5.30*▲	60.87±6.21*▲	58.61±5.61*▲	57.13±5.08*▲	56.29±5.57*▲	56.02±5.24*▲
观察	50	靶向治疗前	44.60±5.21	53.87±6.23	49.31±5.51	47.69±4.54	48.33±5.49	49.90±3.36
		靶向治疗 2 个周期	55.27±5.32*#	66.83±6.50*#	70.69±5.86*#	67.27±5.01*#	58.82±5.58*#	63.43±5.56*#
		靶向治疗 4 个周期	59.29±5.34*#▲	70.85±6.52*#▲	75.71±5.88*#▲	74.29±5.03*#▲	68.84±5.60*#▲	70.45±5.58*#▲

与同组靶向治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组同一时间点比较：[#] $P<0.05$ ；与同组靶向治疗 2 个周期比较：[▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group at same time point; [▲] $P<0.05$ vs two cycles of targeted therapy in the same group.

表 8 两组治疗前后心电图异常情况比较

Table 8 Comparison of ECG abnormalities between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	非特异性 ST-T 改变/例	心房颤动/例
对照	50	靶向治疗前	8	6
		靶向治疗 2 个周期	11*	24*
		靶向治疗 4 个周期	22*	26*
观察	50	靶向治疗前	7	5
		靶向治疗 2 个周期	20* [#]	23* [#]
		靶向治疗 4 个周期	15* [#]	20* [#]

与同组靶向治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组同一时间点比较：[#] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group at same time point.

高。乳腺癌的治疗方案成为近几年临床上研究的热门课题。乳腺癌患者术后遵医嘱进行靶向治疗，其死亡率及病情复发率均较低，其中晚期乳腺癌患者的中位生存期为 10 个月^[11]。但长期使用靶向药物有可能增加心肌损伤的风险，因此，有必要在靶向治疗过程中监测心肌损伤相关指标，预防心衰的发生。本研究 HER-2 阳性乳腺癌患者实行靶向治疗，能抑制肿瘤细胞生长，可以降低 HER-2 阳性乳腺癌复发风险及死亡风险^[12-13]，可是其不良反应会产生心肌损伤，表现为 LVEF 下降，cTnI、CK-MB 及 BNP 等心肌标记物、心肌酶学指标及心电图指标异

常，甚至于心力衰竭，患者可出现心悸、胸闷、肢冷、畏寒、下肢水肿，甚至心胸疼痛等中医症状，以及生存质量核心量表改变^[14-15]。

本研究纳入的患者均在靶向治疗前接收手术治疗，患者因手术后元气与营阴受损，多数患者机体虚弱，加之靶向药物治疗进一步削弱人体正气，治疗后期多表现为气阴两虚证，表现为胸闷憋气、气短，动则气喘，下肢水肿，心悸，乏力，口干舌燥，心烦失眠，自汗、盗汗，舌淡少苔，脉细涩或促、结、代等。YQFM 源于经典古方生脉散，主要组成为人参、麦冬、五味子，具有益气复脉、养阴

生津之功效^[16], 临床常用于治疗心气阴两亏所致的心悸气短、脉微自汗, 甚至胸闷、胸痛之症。而 YQFM 对心血管系统具有保护作用, 可有效治疗多种原因所致的心肌损伤性疾病^[17-18]。

LVEF 值降低常作为临床诊断靶向药物所致心肌损伤的重要依据, 而且 cTnI、CK-MB 及 BNP、心电图是评估心肌损伤的重要指标, 与靶向药物所致心肌损伤密切相关, 准确性高, 能够早于超声检测发现心肌损伤^[19]。cTnI 是反映心肌损伤的最佳标志物, 心肌损伤 cTnI 会释放入血, 随着 HER-2 阳性乳腺癌靶向治疗周期的延长, cTnI 水平异常升高, 对靶向治疗所致心脏毒性具有重要的诊断价值^[20]。BNP 具有抑制交感神经、利尿、扩张血管等作用, 它主要由心房肌细胞和心室肌细胞分泌合成, 当心肌发生缺血或损伤时, 刺激 BNP 释放入血, 导致 BNP 水平异常升高, 因此检测 BNP 水平能够有效评估患者心功能的受损程度^[21]。CK-MB 主要存在于心肌细胞中, 当心肌受损后, 其表达水平会显著升高, 对评估心肌受损程度具有较高的特异性^[22]。故本研究通过观察上述指标评估干预效果。

本研究结果显示, 观察组靶向治疗联合 YQFM 治疗 2、4 个周期后各项中医症状评分降低, 且低于同期对照组, 各项生活质量评分在治疗后 4 个周期后有明显改善, 且好于同期对照组。提示 YQFM 能够显著减轻靶向药物造成心肌损伤的患者临床症状, 可明显改善患者生活质量, 减少靶向治疗药物不良反应, 可抑制心肌损伤进展。对于长期使用, 其积极影响, 可扩大样本量、延长其应用时间进行研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曾嘉惠, 郑红梅, 李祥, 等. 吡咯替尼在 HER2 阳性晚期乳腺癌中的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(13): 953-958.
Zeng J H, Zheng H M, Li X, et al. Progress of pyrotinib in HER2 positive advanced breast cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2022, 29(13): 953-958.
- [2] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考 [J]. 中国临床新医学, 2022, 15(6): 482-487.
Liu B L, Xie N, Ouyang Q C. Treatment options and considerations of HR-positive/HER2-positive early breast cancer [J]. Chin J New Clin Med, 2022, 15(6): 482-487.
- [3] 曾化桂, 欧阳取长. HER-2 阳性乳腺癌抗 HER-2 药物治疗的心脏毒性研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 362-368.
Zeng H G, Ouyang Q C. Progression of cardiotoxicity due to anti-HER-2 medication on patients with HER-2 positive breast cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2017, 22(4): 362-368.
- [4] Goldhirsch A, Wood W C, Coates A S, et al. Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [5] 钟慕仪, 张爱玲, 吴丽华, 等. 赫赛汀治疗 Her-2 阳性乳腺癌 56 例疗效和毒性观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(7): 71-72.
Zhong M Y, Zhang A L, Wu L H, et al. Efficacy and toxicity of Herceptin in treating 56 patients with Her-2 positive breast cancer [J]. China Med Her, 2011, 8(7): 71-72.
- [6] 李骁飞, 张彩霞, 刘玲玲, 等. 注射用益气复脉治疗急性心肌梗死合并左心力衰竭 39 例临床研究 [J]. 河北中医, 2016, 38(2): 262-264, 271.
Li X F, Zhang C X, Liu L L, et al. Observation of Yiqi-Fumai for injection on the treatment of acute myocardial infarction complicated with left ventricular failure [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2016, 38(2): 262-264, 271.
- [7] 王竟越, 沈波涛, 丰小星, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗心肌梗死后心源性休克疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2475-2480.
Wang J Y, Shen B T, Feng X X, et al. Therapeutic effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiogenic shock after myocardial infarction [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2475-2480.
- [8] 魏栋, 李智, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)不同给药途径对心力衰竭大鼠的药效作用对比研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1665-1672.
Wei D, Li Z, Wan M X, et al. Comparative study on pharmacological effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection through different administration routes on heart failure rats [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(8): 1665-1672.
- [9] 王阿曼, 方凤奇, 夏云龙, 等. 肿瘤靶向药物治疗的心血管毒性研究进展 [J]. 现代肿瘤学, 2018, 26(2): 291-296.
Wang A M, Fang F Q, Xia Y L, et al. Research progress on cardiovascular toxicity of tumor-targeted drug therapy [J]. Mod Oncol, 2018, 26(2): 291-296.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-383.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China

- Medical Science and Technology Press, 2002: 378-383.
- [11] 连宝涛, 李泽彰, 陈嘉城, 等. 益气复脉注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 215-220.
- Lian B T, Li Z Z, Chen J C, et al. Systematic review of Yiqi Fumai injection for patients with heart failure [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(8): 215-220.
- [12] 古裕锋. 乳腺癌靶向治疗的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2022, 20(7): 117-120.
- Gu Y F. Contemp Med Symp, 2022, 20(7): 117-120.
- [13] 卢晓婷, 齐杰. 赫赛汀治疗乳腺癌的心脏毒性反应及其影响因素 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(10): 1463-1466.
- Lu X T, Qi J. Cardiotoxic reaction of Herceptin in the treatment of breast cancer and its influencing factors [J]. Chin Remedies Clin, 2016, 16(10): 1463-1466.
- [14] 杨美玲, 李红梅, 杨建涛, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 127-131.
- Yang M L, Li H M, Yang J T, et al. Clinical study on Yiqi Fumai (lyophilized) for injection combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of chronic heart failure [J]. Drugs Clin, 2024, 39(1): 127-131.
- [15] 刘书文, 孟娜, 闻静, 等. 益气复脉联合左西孟旦治疗缺血性心脏病心力衰竭的临床效果及预后观察 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(22): 118-121.
- Liu S W, Meng N, Wen J, et al. Clinical efficacy and prognostic observation of Yiqi Fumai combined with levosimendan in the treatment of ischemic cardiomyopathy with heart failure [J]. China Med Pharm, 2024, 14(22): 118-121.
- [16] 翟优, 吴明明, 邓林华, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 对慢性心力衰竭大鼠的药效和作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5649-5656.
- Zhai Y, Wu M M, Deng L H, et al. Effect and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on rats with chronic heart failure [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(17): 5649-5656.
- [17] 孙瑜婧. 艾司洛尔治疗脓毒症相关心肌损害患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(19): 2811-2816.
- Sun Y J. Clinical trial of esmolol in the treatment of patients with sepsis-related myocardial damage [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(19): 2811-2816.
- [18] 许蔚. 注射用益气复脉 (冻干) 治疗冠心病心绞痛 (气阴两虚型) 的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- Xu W. Clinical observation on treatment of angina pectoris of coronary heart disease (deficiency of both *qi* and *yin*) with injection of supplementing *qi* and restoring pulse (freeze-drying) [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2012.
- [19] 陈进, 陶健, 马海佳. 右丙亚胺对淋巴瘤患者蒽环类药物所致心脏毒性的保护作用 [J]. 四川生理科学杂志, 2016, 38(4): 211-213.
- Chen J, Tao J, Ma H J. Protective effect of dexrazoxane on cardiotoxicity caused by anthracenes in lymphoma patients [J]. Sichuan J Physiol Sci, 2016, 38(4): 211-213.
- [20] 李增才, 刘现忠, 王兵济. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液联合阿霉素对化疗致心肌损伤的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 170-171, 173.
- Li Z C, Liu X Z, Wang B J. Therapeutic effect of sodium tanshinone II_A sulfonate injection combined with adriamycin on myocardial injury induced by chemotherapy [J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(7): 170-171, 173.
- [21] 曾志强, 姜镭, 黄婉文, 等. 磷酸肌酸对乳腺癌术后化疗患者心肌损伤标志物的影响 [J]. 重庆医学, 2013, 42(27): 3291-3292.
- Zeng Z Q, Jiang L, Huang W W, et al. Effect of creatine phosphate on myocardial injury markers in patients with breast cancer undergoing postoperative chemotherapy [J]. Chongqing Med, 2013, 42(27): 3291-3292.
- [22] 李伟, 石丰榕, 任珊, 等. 血清 cTnI 联合 BNP 检测在乳腺癌化疗相关心脏毒性早期预测中的应用评价 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(14): 124, 126.
- Li W, Shi F R, Ren S, et al. Application evaluation of serum cTnI combined with BNP detection in early prediction of chemotherapy-related cardiotoxicity in breast cancer [J]. Pract Gynecol Endocrinol Electr J, 2020, 7(14): 124, 126.

[责任编辑 刘东博]