

中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的系统评价

于 瑞, 王建茹, 彭广操, 王新陆, 赵齐飞, 李 彬, 李兴渊, 王永霞, 朱明军*

河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 系统评价中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性的作用, 为中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性的临床应用提供循证依据。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Cochrane Library 和 EMbase 数据库, 检索时限为建库至 2020 年 8 月 31 日, 收集所有使用中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性的临床研究, 2 名研究者严格按照纳入和排除标准独立进行文献筛选、数据提取, 运用 Cochrane 系统评价手册的偏倚风险评估工具进行方法学质量评价, 采用 Rev Man5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 项研究, 1705 例患者, 所纳入研究总体质量一般。Meta 分析结果显示: 中药注射液可减少蒽环类药物所致心电图出现异常情况 [OR=0.22, 95% CI (0.17, 0.29), $P<0.000\ 01$], 降低心脏毒性 [OR=0.26, 95% CI (0.16, 0.43), $P<0.000\ 01$], 提高左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) [MD=5.72, 95% CI (4.16, 7.29), $P<0.000\ 01$], 降低肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase MB, CK-MB) 水平 [SMD=-1.13, 95% CI (-2.21, -0.06), $P=0.04$]、肌钙蛋白 I (cardiac troponin, cTnI) 水平 [SMD=-3.03, 95% CI (-4.37, -1.69), $P<0.000\ 01$] 和 N 端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平 [MD=-31.03, 95% CI (-59.02, -3.03), $P=0.03$]。**结论** 中药注射液可有效防治蒽环类药物所致心脏毒性, 但仍需要高质量的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究进一步验证。

关键词: 中药注射液; 蒽环类药物; 心脏毒性; 随机对照试验; 系统评价

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)10-3051-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.022

Systematic evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in traditional Chinese medicine injection

YU Rui, WANG Jian-ru, PENG Guang-cao, WANG Xin-lu, ZHAO Qi-fei, LI Bin, LI Xing-yuan, WANG Yong-xia, ZHU Ming-jun

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) injection in preventing and treating anthracycline-induced cardiotoxicity, provide evidence-based basis for clinical application of TCM injection in preventing and treating anthracycline-induced cardiotoxicity. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, Pubmed, Cochrane Library and EMbase database were retrieved with retrieval time from the establishment to August 31, 2020, all the clinical researches with TCM injection for prevention and treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity were collected, two independent researchers were in strict accordance with the standard selection and data extraction of literature, with Cochrane manual bias risk assessment tools for system evaluation methodological quality assessment, Meta analysis was performed by using Rev Man5.3 software. **Results** A total of 19 studies with 1705 patients were included, and the overall quality of the included studies was moderate. Meta-analysis results showed that: TCM injection could reduce abnormal electrocardiograms caused by anthracyclines [OR = 0.22, 95%CI (0.17, 0.29), $P < 0.000\ 01$], reduce cardiotoxicity [OR = 0.26, 95%CI (0.16, 0.43), $P < 0.000\ 01$], increase LVEF [MD = 5.72, 95%CI (4.16, 7.29), $P < 0.000\ 01$], decrease CK-MB [SMD = -1.13, 95%CI (-2.21, -0.06). $P = 0.04$], cTnI value [SMD = -3.03, 95%CI (-4.37, -1.69), $P < 0.000\ 01$] and NT-proBNP [MD = -31.03, 95%CI (-59.02, -3.03), $P = 0.03$]. **Conclusion** Traditional Chinese medicine injection can effectively prevent and cure the cardiotoxicity caused by anthracycline, but high quality RCT study is still needed for further validation.

Key words: traditional Chinese medicine injection; anthracyclines; cardiotoxicity; randomized controlled trials; system evaluation

收稿日期: 2021-01-12

基金项目: 国家重点研发中医药现代化研究项目 (2019YFC1710000, 2019YFC1710001, 2019YFC1710002, 2019YFC1710003); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (2019XZZX-XXG003); 河南省科技攻关计划 (212102311079); 河南省中医药科学研究专项课题 (2018JDZX009)

作者简介: 于 瑞, 主治医师, 研究方向为中医药防治心血管疾病基础和临床研究。E-mail: betterme0107@sina.com

*通信作者: 朱明军, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治心血管疾病的基础和临床研究。E-mail: zhumingjun317@163.com

蒽环类药物是临床上应用最广泛的抗肿瘤化疗药物，多用于急性白血病、乳腺癌、胃癌、淋巴瘤等多种恶性肿瘤的治疗^[1-2]。心脏毒性是蒽环类药物最严重的毒副作用，可发生在化疗任何一个阶段。根据出现时间，心脏毒性临床可分为急性、慢性和迟发性，多呈进展性和不可逆性，初次使用即可造成心脏损伤，典型常见特征为心律失常、心包积液、心肌缺血、心力衰竭等，甚者出现心源性死亡^[3]。因此，如何早期监测、防治或降低蒽环类药物所致心脏毒性是心血管专家和肿瘤学专家亟需共同面临的问题和挑战。

右丙亚胺是目前唯一被 FDA 认可的心脏保护剂，但其价格昂贵、副作用明显，未能在临床广泛应用^[4]。中医强调整体观念、辨证论治，在抗肿瘤治疗中出现的不良反应有较好疗效。近年来，诸多学者结合患者临床症状、体征，合理辨证运用参芪扶正注射液、黄芪注射液等上市中药注射液在防治蒽环类药物所致心脏毒性方面取得一定的治疗效果，表现在改善患者临床症状、减轻心肌损伤，提高生存质量，为临床防治恶性肿瘤患者出现蒽环类药物心脏毒性带来了可能，但仍缺乏多中心、大样本、高质量、前瞻性的临床研究^[5]。目前，中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性的有效性和安全性仍处于探索阶段。

本研究全面检索国内外关于中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的临床研究，并对其临床疗效和安全性进行系统评价，旨在为临床医生使用

中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验 (randdomized controlled trial, RCT)，语言限中、英文。

1.1.2 研究对象 研究对象为经病理组织学或细胞学明确诊断为恶性肿瘤患者，且使用蒽环类药物化疗，患者年龄、性别、种族、地域、病程、民族不限。

1.1.3 干预及对照治疗 观察组是在蒽环类药物化疗基础上，联合中药注射液，干预时间为 7 d 及以上。对照组是单纯使用蒽环类药物化疗，不采用中药注射液或其他心脏保护药物。

1.2 排除标准

①通过电子检索与手工检索均无法获得全文者；②重复发表的文献；③不能提取干预措施、结局指标等关键信息者；④数据异常、基线不可比的文献；⑤非蒽环类药物化疗所致心脏毒性；⑥试验设计不严谨、随机方法或统计学方法不正确的文献；⑦观察组使用中药注射液联合其他保护心脏药物者；⑧评价指标无心脏毒性或心脏损伤相关指标；⑨动物实验、综述文献。

1.3 结局指标

1.3.1 主要结局指标 ①心电图：主要以文献中心电图出现异常为评价指标；②心脏毒性：根据文献中多参考 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性分级标准为评价指标，分为 0~IV 级，具体见表 1。

表 1 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性分级标准

Table 1 WHO antineoplastic drugs in acute and subacute toxicity grading standards

心脏	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
心率(律)	正常	窦性心动过速，静息心率>100 次/min	单灶性早搏(偶发室性早搏、房性心律失常)	多灶性早搏(多发室性早搏)	室性心动过速
心功能	正常	无症状，但有异常心脏征象	短暂的心功能不全，不需要治疗	有症状的心功能不全，治疗有效	有症状的心功能不全，治疗无效

1.3.2 次要结局指标 ①左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)；②肌酸激酶同工酶 (creatin kinase MB, CK-MB)；③肌钙蛋白 I (cardiac troponin, cTnI)；④N 端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。

1.4 文献检索

中文数据库：中国知网 (CNKI)、万方数据库、

中文科技期刊数据库 (VIP)；外文数据库：PubMed、EMBASE (OVIDsp)、CENTRAL (Cochrane Library)。检索时间范围：建库至 2020 年 8 月 31 日。中文检索词：“注射液”“注射剂”“蒽环类药物”“阿霉素”“表阿霉素”“多柔比星”“柔红霉素”“心脏毒性”“心脏损伤”“随机”；英文检索词：“Injection”“Anthracyclines”“Adriamycin”“Epirubicin”“Doxorubicin”“Roxithromycin”“Cardiotoxicity”“Myocardial injury”

“Cardiac side effects” “Random” 等。

1.4.1 文献筛选与资料提取 文献筛选由2名研究者独立完成,先通过阅读文献标题及摘要,初筛不符合标准的文献,不确定的文献在阅读全文后根据纳排标准进行二次筛选,有分歧时需经讨论或咨询第3方进行判定。资料提取包括:第一作者姓名、发表时间、论文题目、样本例数、干预措施、结局指标、偏移风险评价等。

1.4.2 文献质量评价 由2名独立研究人员采用Cochrane系统评价员手册所提供的偏移风险评估工具对纳入文献进行方法学质量评价,包括以下7个方面:随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏移来源。上述每个条目以“低风险(low risk of bias)”“不清楚(unclear risk of bias)”“高风险(high risk of bias)”进行判定,当存在分歧意见时可通过相互讨论或咨询第3位研究者决定。

1.5 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数

资料采用相对危险度(relative risk, RR),计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD),两者均用95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)表示。应用P值和I²来评价研究结果间的异质性情况,若I²≤50%,P>0.05认为异质性较小,选用固定效应模型进行分析;若I²>50%,P≤0.05说明存在异质性,应进行亚组分析或敏感性分析寻找异质性可能的原因,若无法判断异质性的原因则采用随机效应模型分析。当报道结局指标的研究≥10项时,通过漏斗图分析判断其是否存在发表偏倚。

2 Meta分析结果

2.1 文献检索结果

数据库检索文献856篇,排除重复文献129篇,阅读标题、摘要排除不相关文献(综述、动物实验等)647篇,阅读全文后排除文献(不符合纳排标准、未采用随机、结局指标不符等)61篇,最终纳入文献19篇。具体筛选流程见图1。

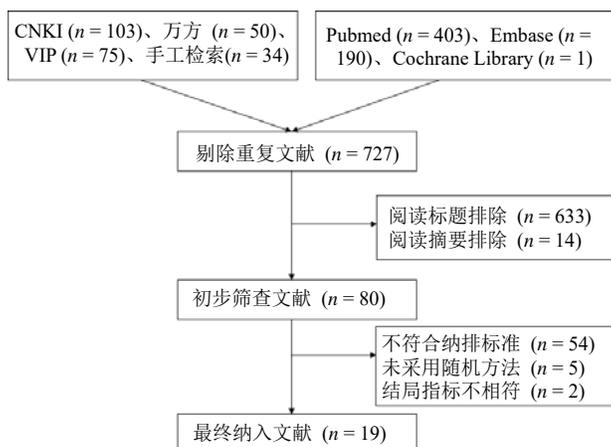


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature selection and results

2.2 文献基本特征

最终纳入19篇RCT文献,共1705例患者,观察组858例,对照组847例,单个研究样本量20~112例,总体偏小。研究对象主要包括乳腺癌、胃癌、白血病、宫颈癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤等患者。干预措施为蒽环类药物联合中药注射液,蒽环类药物包括阿霉素、柔红霉素、表柔比星等。中药注射液包括参附注射液、参麦注射液、参芪扶正注射液、参芍注射液、心脉隆注射液、生脉注射液、香丹注射液、华蟾素注射液。使用方法多为蒽环类药物加中药注射液或蒽环类药物使用前1~5d应用

中药注射液。干预疗程最短7d,最长6个治疗周期。所有研究描述观察组与对照组基线具有可比性,基本特征见表2。

2.3 纳入研究的质量评价

所纳入研究均提及分组采用随机方法,3项研究^[9,18,23]采用随机数字表法,1项研究^[16]采用随机抽号法,1项研究^[24]采用入院先后随机法,14项研究^[6-8,10-15,17,19-22]均未提及具体随机分配方法。所有研究^[6-24]中均未描述分配隐藏和盲法的实施方法,19项研究均判定为“高风险”;16项研究^[6-15,18-22,24]无病例退出和脱落情况,3项研究^[16-17,23]详细报道了

病例脱出和脱落情况；选择性报告研究结果方面，在其他偏移，以上2个方面，所有文献统一判定为所有研究^[6-24]均完整记录研究数据；研究结局盲法“不清楚”。纳入研究偏倚风险条形图和总结图分别评价方面，所有研究均未提及，也无法判定是否存在见图2、3。

表2 纳入研究的基本特征

Table 2 General information characteristics of included trials

纳入研究	n/例		肿瘤类型	干预措施		干预疗程	结局指标
	T	C		T	C		
陈军刚等 ^[6]	47	45	乳腺癌、胃癌、食道癌、恶性淋巴瘤	参附注射液+化疗	单纯化疗	10~14 d	①③
沈娜 ^[7]	80	80	白血病、NHL	参附注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①③④
王迎利等 ^[8]	50	46	乳腺癌、宫颈癌、NHL	参麦注射液+化疗	单纯化疗	3个周期	①③
孙长勇 ^[9]	40	40	急性髓系白血病	参麦注射液+化疗	单纯化疗	10 d	①③⑤
顾晓怡等 ^[10]	40	40	恶性淋巴瘤	参芪扶正液+化疗	单纯化疗	2个周期	①②④
崔彦芝等 ^[11]	22	20	乳腺癌	参芪扶正液+化疗	单纯化疗	4个周期	①②
刘文明等 ^[12]	62	64	乳腺癌、恶性淋巴瘤	参芍注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①
杨金旗等 ^[13]	30	31	乳腺癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌、NHL	黄芪注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①②
王庆月 ^[14]	30	31	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、NHL、宫颈癌	参芪扶正液+化疗	单纯化疗	6个周期	①②③④⑥
张勇 ^[15]	57	62	乳腺癌	生脉注射液+化疗	单纯化疗	4个周期	①②
刘伟等 ^[16]	30	30	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤	心脉隆注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①②④
邹燕 ^[17]	32	32	乳腺癌、卵巢癌、胃癌、恶性淋巴瘤	心脉隆注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①②④
杨淑莲等 ^[18]	50	50	急性白血病	心脉隆注射液+化疗	单纯化疗	3个周期	①②③④⑤
李胜利等 ^[19]	30	30	淋巴瘤	银杏达莫注射液+化疗	单纯化疗	7 d	①⑤
屈强 ^[20]	33	33	乳腺癌、胃癌、食管癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、NHL	参附注射液+化疗	单纯化疗	4个周期	③④⑥
粟玉旺 ^[21]	35	30	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤	参麦注射液+化疗	单纯化疗	4~6个周期	①
董建红等 ^[22]	36	37	肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、NHL	参麦注射液联合香丹注射液+化疗	单纯化疗	4个周期	①④⑥
刘宏杰等 ^[23]	42	42	乳腺癌、恶性淋巴瘤	华蟾素注射液+化疗	单纯化疗	2个周期	①②③⑥
闫晓婷等 ^[24]	112	104	白血病、NHL	生脉注射液+化疗	单纯化疗	6个周期	①②③④

T-观察组 C-对照组 NHL-非霍奇金淋巴瘤 ①心电图异常 ②左室射血分数 ③肌酸激酶同工酶 ④肌钙蛋白 I ⑤N 端脑钠肽前体 ⑥心脏毒性

T-observation group C-control group NHL-non-Hodgkin lymphoma ①abnormal ECG ②LVEF ③CK-MB ④cTnI ⑤NT-proBNP ⑥cardiotoxicity

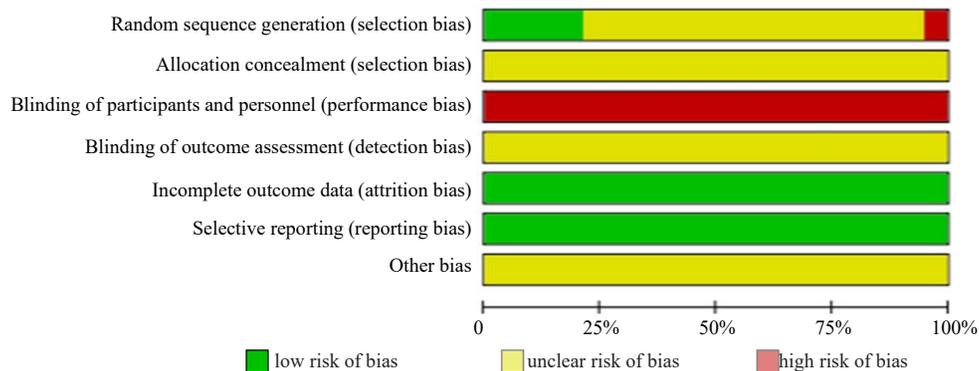


图2 偏倚风险条形图

Fig. 2 Risk of bias bar chart

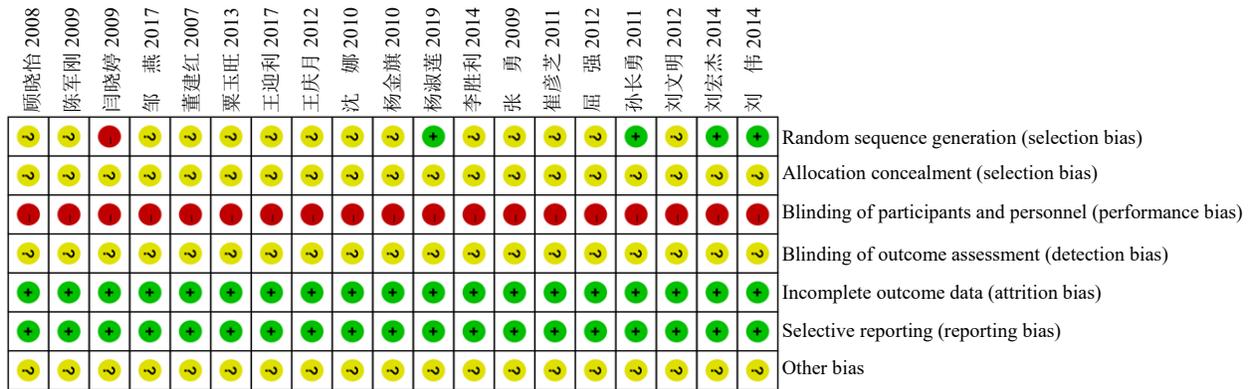


图3 偏倚风险总结

Fig. 3 Summary diagram of bias risk

2.4 研究结果

2.4.1 心电图指标 18项研究^[6-19,21-24]观察指标涉及心电图，主要以心电图出现异常为评价指标，共1629例患者，数据分析显示各研究异质性较低 ($P=0.11, I^2=30%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果 (图 4) 提示，与对照组相比，加用中药注射液可以明显减少蒽环类药物所致的心电图出现异常情况，且差异有统计学意义 [OR=0.22, 95% CI (0.17, 0.29), $P<0.000 01$]。

2.4.2 心脏毒性 5项研究^[13-14,20,22-23]报道了心脏毒性，心脏毒性评价根据 WHO 抗肿瘤药物毒副反应评价标准，共341例患者，数据分析显示各研究

异质性较低 ($P=0.77, I^2=0$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果 (图 5) 显示，与对照组相比，加用中药注射液可以有效降低蒽环类药物所致的心脏毒性，减少心肌损伤，且差异有统计学意义 [OR=0.26, 95% CI (0.16, 0.43), $P<0.000 01$]。

2.4.3 LVEF 10项研究^[10-11,13-18,23-24]报道了 LVEF 值，共877例患者，数据分析显示各研究之间存在高异质性 ($P<0.000 01, I^2=83%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果 (图 6) 显示，与对照组相比，加用中药注射液可改善蒽环类药物所致的 LVEF 值降低情况，且差异有统计学意义 [MD=5.72, 95% CI (4.16, 7.29), $P<0.000 01$]。

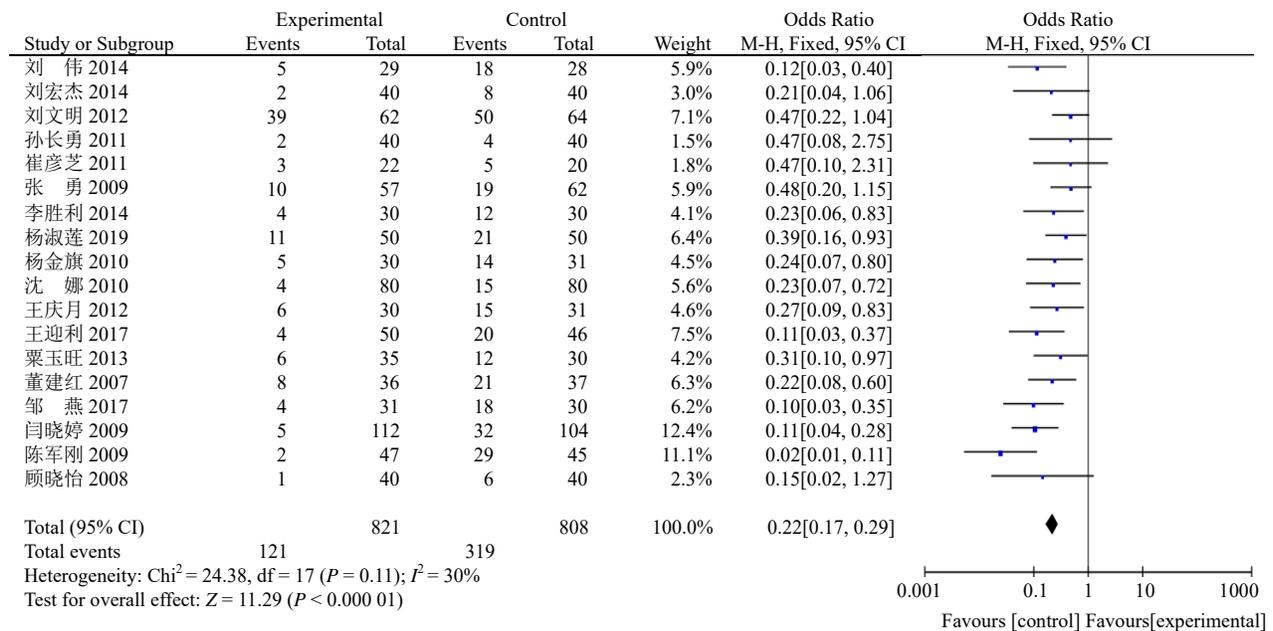


图4 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者出现心电图异常的影响

Fig. 4 Effect of Chinese medicine injection on abnormal electrocardiogram in patients with anthracycline chemotherapy

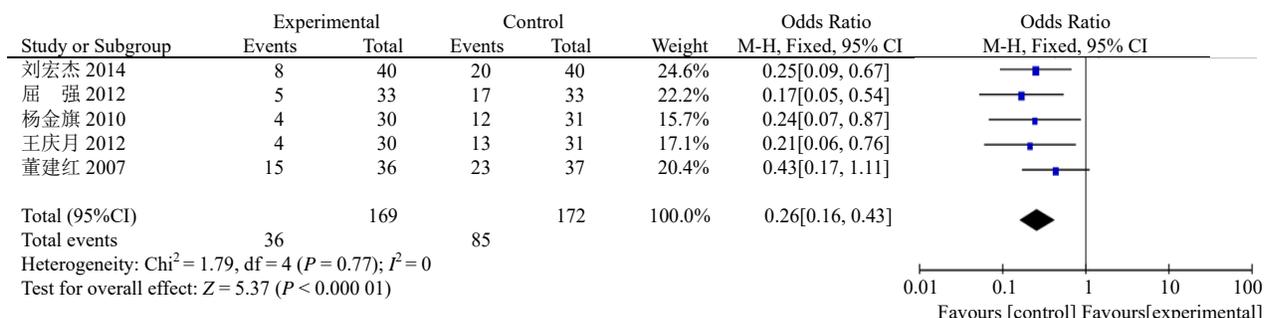


图 5 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者出现心脏毒性的影响

Fig. 5 Effect of Chinese medicine injection on cardiotoxicity in patients with anthracycline chemotherapy

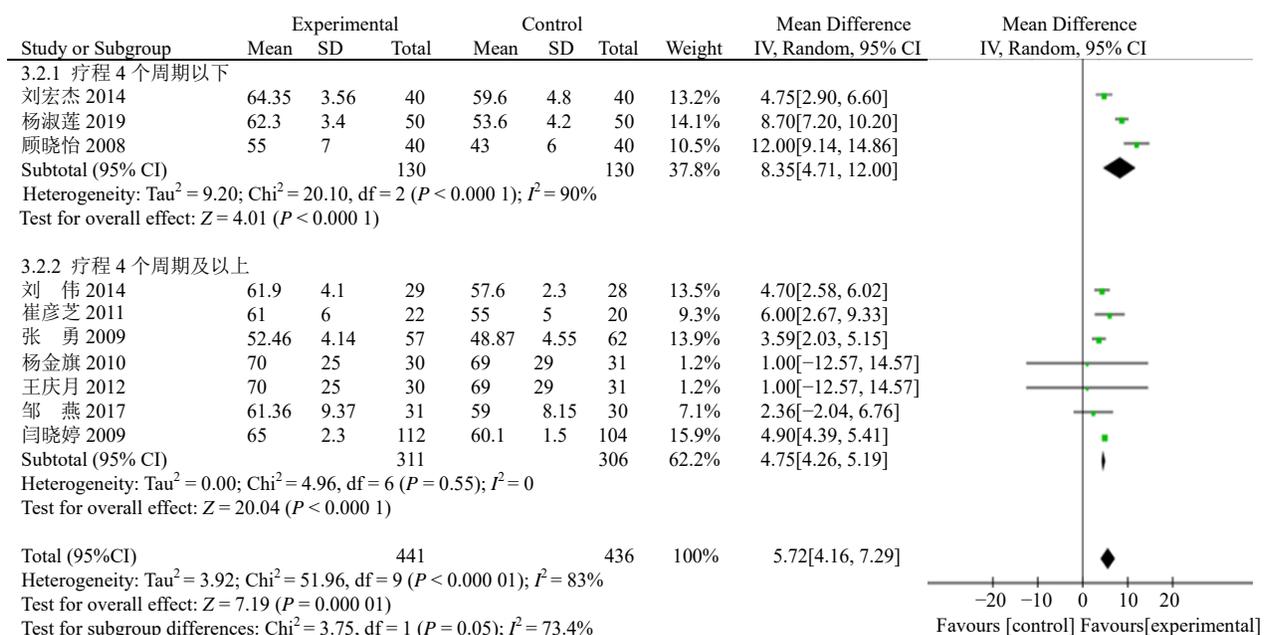


图 6 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者 LVEF 值的影响

Fig. 6 Effect of Chinese medicine injection on LVEF value in patients with anthracycline chemotherapy

由于各研究统计异质性较大,考虑与干预疗程、纳入患者恶性肿瘤类型、加用中药注射液功效种类不同等相关,进一步进行敏感性分析。结果提示:①改变效应量分析模型和逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,结果显示剔除前与剔除后加用中药注射液组与对照组结果差异均有统计学意义,MD 维持在 4.9~5.87, 95% CI 维持 4.46~7.29, I² 值在 73%~84%。②亚组分析,考虑 LVEF 值该指标一般短期变化不凸显,将干预疗程长短进行亚组分析。进一步数据分析结果显示疗程 4 个周期以下组纳入文献 3 篇^[10,18,23],共 260 例患者,采用随机效应模型进行 Meta 分析显示,观察组较对照组 LVEF 值提高,且有统计学意义 [MD=8.35, 95% CI (4.71, 12.00), P<0.000 01]。异质性偏高考虑与 3 篇文献选用的中药注射液种类不同。疗程在 4 个周

期及以上组纳入文献 7 篇^[11,13-17,24],共 617 例患者,采用随机效应模型进行 Meta 分析,观察组较对照组 LVEF 值提高,且差异有统计学意义 [MD=4.73, 95% CI (4.26, 5.19), P<0.000 01] (图 6)。

2.4.4 CK-MB 7 项研究^[6-7,9,14,20,23-24]报道了 CK-MB 值,共 755 例患者,数据分析显示各研究之间存在高异质性 (P<0.000 01, I²=98%)。由于各研究 CK-MB 指标测量单位不同,效应指标选择 SMD。运用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,与对照组相比,加用中药注射液可减少蒽环类药物所致 CK-MB 值升高情况,且差异有统计学意义 [SMD=-1.13, 95% CI (-2.21, -0.06), P=0.04] (图 7)。

由于各研究统计异质性较大,考虑与干预疗程、纳入患者恶性肿瘤类型等相关。进一步敏感性分析

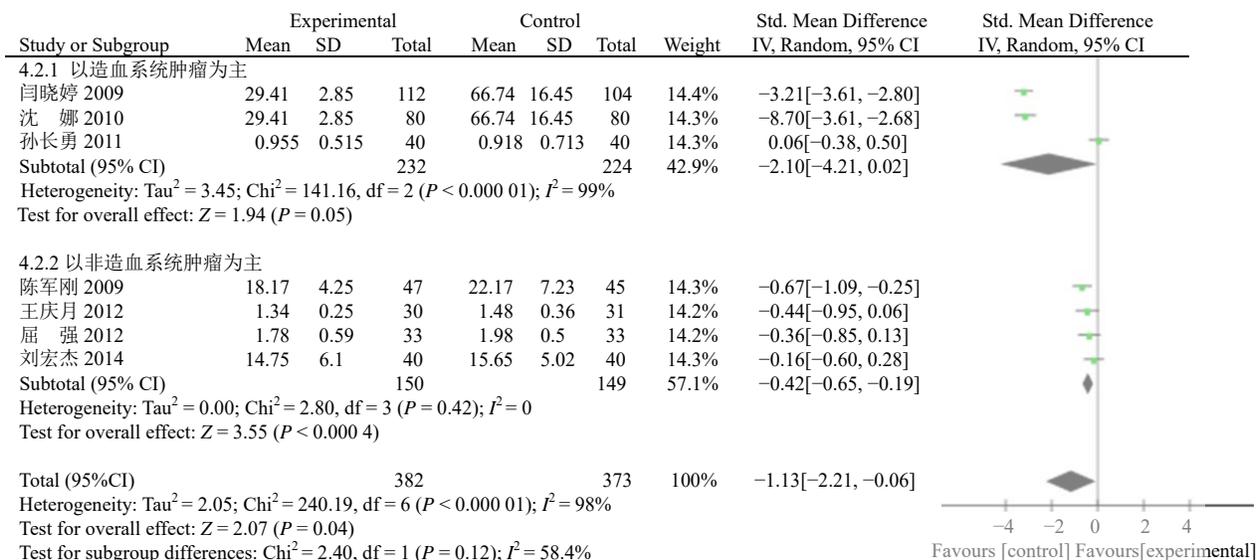


图 7 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者 CK-MB 的影响

Fig. 7 Effect of Chinese medicine injection on CK-MB in patients with anthracycline chemotherapy

结果提示：①改变效应量分析模型和逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析，结果显示剔除前与剔除后观察组与对照组结果差异均有统计学意义，SMD 维持在-0.79~-1.33，95% CI 维持-1.72~0.24，I² 值在 96%~98%。②亚组分析，因蒽环类药物针对造血系统肿瘤具有较好的效果，且随着剂量增加心脏毒性发生概率增加。以纳入患者是否以造血系统肿瘤为主进行亚组分析。以造血系统肿瘤为主纳入文献 3 篇^[7,9,24]，共 456 例患者，主要为白血病、NHL 患者。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与对照组相比，加用中药注射液可降低 CK-MB 值，差异有统计学意义 [SMD=-2.10，95% CI (-4.21, 0.02)，P=0.05]；以非造血系统肿瘤为主纳入文献 4 篇^[6,14,20,23]，共 299 例患者，包括乳腺癌、胃癌、食管癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性淋巴瘤、NHL、前列腺癌患者。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与对照组相比，加用中药注射液可降低 CK-MB 值，差异有显著

统计学意义 [SMD=-0.42，95% CI (-0.65, -0.19)，P=0.000 4] (图 7)。

2.4.5 cTnI 9 项研究^[7,14-18,20,22,24]报道了 cTnI 值，共 913 例患者，数据分析显示各研究之间存在高异质性 (P<0.000 1，I²=98%)。由于各研究 cTnI 指标测量单位不同，效应指标选择 SMD。运用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与对照组相比，加用中药注射液可减少蒽环类药物所致的 cTnI 值升高情况，且差异有统计学意义 [SMD=-3.03，95% CI (-4.37, -1.69)，P<0.000 01] (图 8)。

由于异质性偏高，采用改变效应量分析模型和逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析，结果显示剔除前与剔除后观察组与对照组结果差异均有统计学意义，SMD 维持在-1.77~-3.96，95% CI 维持-5.76~-0.75，I² 值在 97%~98%。

2.4.6 NT-proBNP 2 项研究^[9,18]报道了 NT-proBNP 值，共 180 例患者，数据分析显示各研

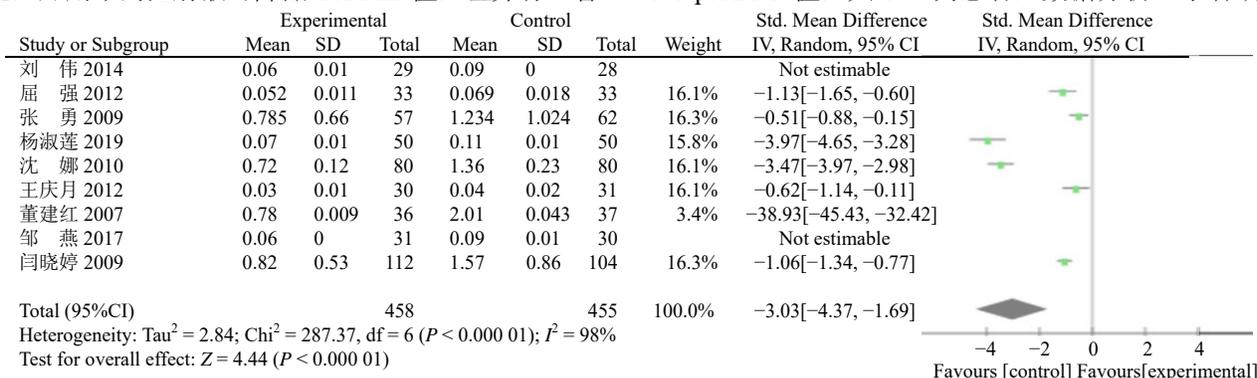


图 8 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者 cTnI 的影响

Fig. 8 Effect of Chinese medicine injection on cTnI in patients with anthracycline chemotherapy

究异质性较低 ($P=0.18$, $I^2=44\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果提示, 与对照组相比, 加用中药注射液可以减少蒽环类药物所致的

NT-proBNP 值升高情况, 且差异有统计学意义 [$MD=-31.03$, 95% CI (-59.02, -3.03), $P=0.03$] (图9)。

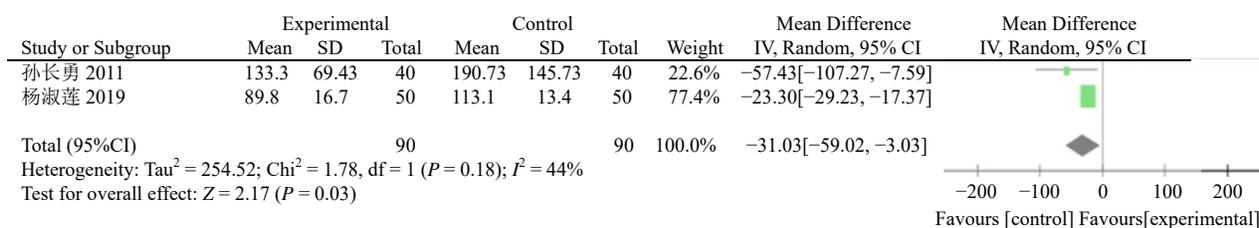


图9 加用中药注射液对蒽环类药物化疗患者 NT-proBNP 的影响

Fig. 9 Effect of Chinese medicine injection on NT-proBNP in patients with anthracycline chemotherapy

2.5 发表偏移风险评估

选取心电图和 LVEF 值共 2 项结局指标进行发表偏移分析, 通过观察漏斗图 (图 10、11), 2 项指标均显示左右不完全对称, 提示存在潜在发表偏移风险, 考虑其可能与纳入研究的质量不高、样本量较小、基线人群所患恶性肿瘤不一致、使用的中药注射液种类不同及干预疗程、起始使用中药注射液时间点有差异等相关。

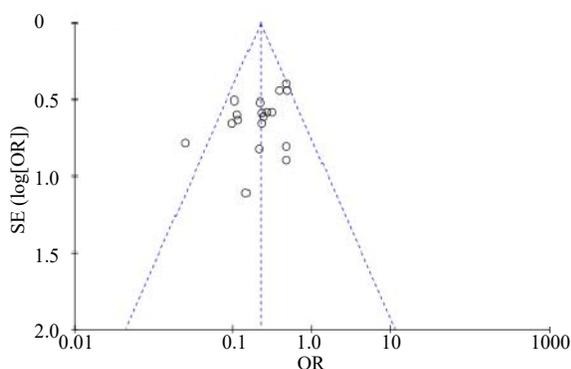


图 10 心电图出现异常的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot with abnormal ECG

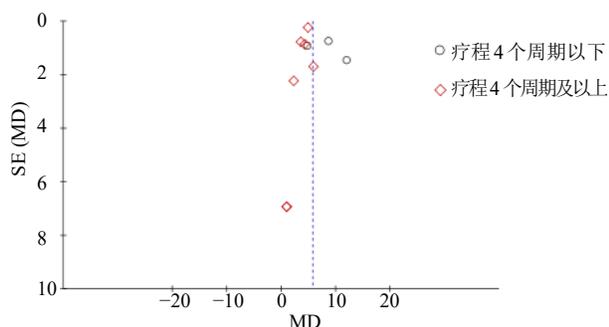


图 11 左室射血分数的漏斗图

Fig. 11 Funnel plot of LVEF

3 讨论

阿霉素 (多柔比星)、表阿霉素 (表柔比星)、柔红霉素和阿克拉霉素是常见的蒽环类药物。研究显示成人使用蒽环类药物累积剂量超过 500 mg/m^2 、儿童蒽环类药物累积剂量超过 500 mg/m^2 提示发生心脏毒性为高风险^[3]。但由于蒽环类药物心脏毒性诊断方面缺乏特异性和敏感性, 临床多以心肌损伤的表现为主。在指标监测方面, 主要包括胸闷、心悸、呼吸困难、心电图异常、LVEF 值下降、BNP/NT-proBNP 升高及心肌酶谱 (CK-MB、cTnI) 异常升高等, 监测手段以超声心动图、心电图、心内膜活检、心肌损伤标志物监测及同位素扫描等^[25-26]。心脏毒性分级评定常结合 NYHA 心功能分级、心脏不良事件评定标准表 (CTC AE4.0)、WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性分级标准等。其中心电图变化出现早, 但表现多为一过性, 特异性不高。在蒽环类药物心脏毒性的发病机制方面仍尚不清楚, 研究较多认为与氧自由基、铁机制、细胞能量代谢及钙通道机制等相关^[27-28]。右丙亚胺虽是唯一可以有效预防蒽环类所致心脏毒性的药物, 但并非治疗用药, 且其不良反应、用药时机仍存在广泛争议^[29]。如何实现早期监测、积极预防蒽环类药物心脏毒性仍至关重要。

中医药经历数千年发展历史, 在防治复杂病、疑难病方面有独特优势。古籍虽无蒽环类药物所致心脏毒性记载, 现代医家根据心慌、气短、乏力、胸闷等心肌受损症状, 多将其归于“心悸”“胸痹”等范畴。认为气阴两虚是病机之本, 毒损心络是发病重要病机。通过观察 100 例蒽环类药物化疗肿瘤患者 4 诊信息的研究发现, 该病虚实夹杂, 虚证以气虚为主, 阴虚、阳虚次之, 实证以湿为主, 血瘀、

气滞、热次之。“虚”是病变根本，“补虚”是其基本治法^[30]。基本与本研究结果一致，均提示补虚扶正、益气养阴，或益气活血、化痰等功效的中药注射液对蒽环类药物心脏毒性具有较好防治作用。近年来基础研究方面也表明，中药防治抗肿瘤药物心脏毒性的作用机制与抗脂质过氧化反应、清除自由基，防治钙离子超载、保护线粒体及抗心肌细胞凋亡相关^[31]，与蒽环类药物心脏毒性发生的可能机制基本吻合，为中医药防治蒽环类药物心脏毒性的临床应用提供证据。

本研究依据 Cochrane 系统评价原则，对恶性肿瘤患者加用中药注射液防治蒽环类药物心脏毒性的疗效性进行系统评价。结果显示，恶性肿瘤患者使用中药注射液可有效降低蒽环类药物化疗所致心脏毒性、减少心肌损伤、保护心功能，具体体现在可减少心电图异常、心脏毒性，提高 LVEF，降低 CK-MB、cTnI、NT-proBNP。在评价恶性肿瘤患者 LVEF 方面，各研究由于干预疗程、纳入患者恶性肿瘤类型、中药注射液功效种类不同等方面存在较大异质性。在评价恶性肿瘤患者 CK-MB 方面，各研究由于测量单位不同、纳入患者肿瘤类型不同等因素存在特异性，考虑蒽环类药物对造血系统肿瘤有较显著优势，故本研究根据纳入肿瘤类型进行亚组分析。在评价恶性肿瘤患者 cTnI 方面，各研究存在较大的异质性，有研究提示蒽环类药物与 cTnI 无显著相关，不建议使用血清中 cTnI 检测蒽环类药物心脏毒性累计的严重程度^[32-33]，但也有研究报道，在成人中持续测定 cTnI 可以早起发现蒽环类药物心脏毒性，故该指标是否可作为评价心脏毒性的指标尚有一定争议^[34-35]。

本研究尚有一定的局限性：①研究纳入 RCT 研究在随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲及选择性报告研究结果等方面存在不同程度的方法学问题。尤其在对研究者和受试者施盲方面，由于受试者群体的特殊性，临床很少使用安慰剂对照研究，故纳入研究在此条目均为“高风险”；②临床通常选择扶固正气、益气养阴、补气活血类中药注射液，包括参附注射液、参麦注射液、黄芪注射液、心脉隆注射液、银杏达莫注射液、生脉注射液等，且临床使用选择时机存在一定的差异，一部分选择与蒽环类药物同时使用，一部分选择在使用蒽环类药物之前 3~5 d 使用，以上中药注射液类型选择、干预时机等均可影响结果判别；③研究纳

入标准尚未完全统一，纳入患者包括急性白血病、乳腺癌、胃癌、食管癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤、肺癌、宫颈癌、NHL 等，使用蒽环类药物包括表阿霉素、柔红霉素、阿霉素等。以上因素均可导致指标异质性增高；④纳入研究中药注射液干预疗程不一致也会影响结果的判定。

综上所述，蒽环类药物可提高恶性肿瘤治疗效果、延长生存期，但其所致的心脏毒性仍是亟待解决的重大临床问题。现阶段逐步开展的研究部分证实了中医药在防治蒽环类药物心脏毒性的独特优势和疗效，但临床应用的规范性、安全性、有效性仍需深入研究。此研究可为临床使用中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的预防治疗提供循证证据，但本研究纳入文献质量和数量存在一定局限性，后续仍需要开展高质量 RCT 研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张美岭, 邵群, 张志仁. 蒽环类药物所致心功能障碍的管理 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 13-17.
- [2] Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9584.
- [3] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 110-112.
- [4] Huh W W, Jaffe N, Durand J B, et al. Comparison of doxorubicin cardiotoxicity in pediatric sarcoma patients when given with dexrazoxane versus as continuous infusion [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(7): 546-557.
- [5] 吴晓芳, 左明焕, 郑丽平, 等. 蒽环类药物性心脏损害的中医治疗思路及临床体会 [J]. 辽宁中医志, 2020, 2021, 48(4): 65-68.
- [6] 陈军刚, 王中栋, 石璐, 等. 参附注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性临床观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1985-1986.
- [7] 沈娜. 参附注射液防治蒽环类药物心脏毒性临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1132-1133.
- [8] 王迎利, 李靖立, 闫志虹, 等. 参麦注射液对改善药物心脏毒副作用的疗效评价 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(5): 123-125.
- [9] 孙长勇. 参麦注射液减轻柔红霉素心肌毒性的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [10] 顾晓怡, 姜藻, 董丽钧. 参芪扶正液抗蒽环类化疗药物所致心脏毒性的作用 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2008, 27(5): 375-377.
- [11] 崔彦芝, 张思洁, 韩亚光, 等. 参芪扶正注射液预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察 [J]. 河北医药, 2011,

- 33(11): 1685-1686.
- [12] 刘文明, 吴瑾, 杨玉光. 参附对改善化疗引起的心脏毒性的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(5): 395-396.
- [13] 杨金旗, 董志强. 黄芪注射液预防蒽环类药物相关心脏毒性反应临床观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(31): 118.
- [14] 王庆月. 芪扶正注射液预防蒽环类药物相关心脏毒性反应 30 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 273-274.
- [15] 张勇. 生脉注射液对乳腺癌表阿霉素化疗所致心脏毒性的作用研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [16] 刘伟, 段昕波, 徐鑫. 心脉隆注射液对蒽环类药物所致心脏毒性的预防效果研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(29): 3461-3464.
- [17] 邹燕. 心脉隆注射液对蒽环类药物致心脏毒性的预防疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2648-2650.
- [18] 杨淑莲, 王茂生, 郎立新, 等. 心脉隆注射液预防急性白血病柔红霉素化疗心脏毒性的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3190-3194.
- [19] 李胜利, 郝云良. 银杏达莫注射液对蒽环类药物心脏毒性的防治及机制研究 [A] // 中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2014: 965-967.
- [20] 屈强. 参附注射液对表柔比星化疗患者心脏毒性的影响 [J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(3): 262-263.
- [21] 粟玉旺. 参麦注射液防治表柔比星心脏毒性的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013, 13(5): 189-190.
- [22] 董建红, 张燕, 苏喜改, 等. 参麦注射液联合香丹注射液预防蒽环类化疗药物所致心脏毒性的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(2): 177-178.
- [23] 刘宏杰, 束家和, 钟慧, 等. 华蟾素注射液减轻表柔比星心脏毒性的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 761-762.
- [24] 闫晓婷, 郭梦金, 耿涛, 等. 生脉注射液防治阿霉素心脏毒性的临床研究 [J]. 中国基层医药, 2009, 16(2): 336-337.
- [25] Maurea N, Coppola C, Piscopo G, *et al.* Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors [J]. *J Cardiovasc Med: Hagerstown*, 2016, 17(Suppl 1): S19-S26.
- [26] 管丽君. 蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性临床指标的相关性研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [27] 秦聪. 蒽环类药物的心脏毒性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [28] 胡楠, 贺白, 徐姗, 等. 蒽环类药物心脏毒性相关代谢酶和转运体基因多态性的研究进展 [J]. 中南药学, 2020, 18(6): 1031-1037.
- [29] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南 (2013 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 925-934.
- [30] 杨慧芳, 黄庞宁, 刘增慧, 等. 蒽环类药物急性心脏毒性的中医证候、证素特点探析 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(12): 2092-2096.
- [31] 李艳阳, 孙海燕, 姜战胜, 等. 中医药防治抗肿瘤药物心脏毒性的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1602-1606.
- [32] 周庆, 权毅. 乳腺癌患者术后化疗所致早期心脏毒性监测指标的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(2): 342-344.
- [33] 邓颢云, 王艳华, 李翔, 等. 血清中肌钙蛋白与蒽环类药物累积量的相关性研究 [J]. 中国基层医药, 2006, 13(10): 1623-1624.
- [34] 黄剑全, 苏新辉, 余李娟, 等. 心肌摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 相对定量值和血清 cTnI 检测对蒽环类化疗药物心脏毒性的预测价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1642-1645.
- [35] 谷文龙, 赵明宏, 颜廷华, 等. 肌钙蛋白和脑钠肽在蒽环类药物致心脏毒性中的预测价值 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(7): 618-620.

[责任编辑 潘明佳]