

中药干预肿瘤患者化疗后并发心律失常的系统评价和网状 Meta 分析

许倩倩, 韩松洁[#], 尤良震, 卫晓红*, 商洪才*

北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700

摘要: **目的** 旨在评价现有文献中中药联合化疗药改善肿瘤患者化疗后心律失常的有效性, 评估文献中是否存在多种偏倚因素, 并对结局指标进行量化, 为临床应用中药防治肿瘤患者化疗后心律失常提供可靠的证据支撑。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方等数据库, 并辅以手工检索获得相关临床随机对照试验, 检索时限均从建库至 2023 年 5 月。由 2 位评价员独立进行文献筛选、数据提取和研究质量评估。使用 RevMan 5.4 和 Stata 17 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 项临床随机对照试验, 1380 例肿瘤化疗后并发心律失常患者, 11 个中药处方 (稳心颗粒、复方斑蝥、参麦注射液、参芪扶正注射液、参松养心胶囊、丹红注射液、生脉散、通络宁心汤、通脉四逆汤、心脉隆注射液和益心补气方)。传统 Meta 分析显示, 与常规化疗药物相比, 中药联合常规化疗药物可有效降低患者化疗后心律失常的发生率 [OR=0.31, 95% CI (0.24, 0.40), $P<0.000\ 01$], 减少心动过速、室性早搏、房性早搏以及其他心律失常发生次数 [OR=0.40, 95% CI (0.24, 0.68), $P=0.000\ 8$; OR=0.37, 95% CI (0.19, 0.71), $P=0.003$; OR=0.41, 95% CI (0.23, 0.75), $P=0.004$; OR=0.21, 95% CI (0.14, 0.31), $P<0.000\ 01$]; 可有效改善患者化疗后心功能, 提高患者左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD) 值, 改善患者肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)、肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶 (creatin kinase-MB, CK-MB) [MD=3.22, 95% CI (0.92, 5.52), $P=0.000\ 6$; MD=-0.03, 95% CI (-0.06, -0.00), $P=0.03$; MD=-0.16, 95% CI (-0.26, -0.06), $P=0.002$; MD=-5.10, 95% CI (-8.06, -2.15), $P=0.000\ 7$]。中药联合常规化疗药治疗后减少肿瘤患者心律失常发生率的网状 Meta 分析结果显示, 稳心颗粒+常规化疗 [累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking area, SUCRA)=2.7%]<通络宁心汤+常规化疗 (SUCRA=32.9%)<参芪扶正注射液+常规化疗 (SUCRA=40.6%)<生脉散+常规化疗 (SUCRA=41.4%)<参麦注射液+常规化疗 (SUCRA=45.5%)<丹红注射液+常规化疗 (SUCRA=49.7%)<益心补气方+常规化疗 (SUCRA=52.2%)<参松养心胶囊+常规化疗 (SUCRA=55.6%)<通脉四逆汤+常规化疗 (SUCRA=85.5%)。结论 中药联合常规化疗可有效减少肿瘤患者化疗后心律失常的发生率, 并改善患者心功能。而稳心颗粒联合常规化疗最有可能成为降低肿瘤患者化疗后新发心律失常的最佳干预措施。

关键词: 肿瘤; 化疗; 心律失常; 中药; 网状 Meta 分析; 稳心颗粒; 复方斑蝥; 参麦注射液; 参芪扶正注射液; 参松养心胶囊; 丹红注射液; 生脉散; 通络宁心汤; 通脉四逆汤; 心脉隆注射液; 益心补气方

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)24-8180-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.022

Systematic evaluation and network Meta-analysis of traditional Chinese medicine intervention in patients with arrhythmia after chemotherapy

XU Qian-qian, HAN Song-jie, YOU Liang-zhen, WEI Xiao-hong, SHANG Hong-cai

Ministry of Education and Beijing Key Laboratory of TCM Internal Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of traditional Chinese medicine (TCM) and chemotherapeutic drugs to improve arrhythmia after chemotherapy in oncology patients and assess whether there are multiple bias factors in the literature and quantify the outcome indicators to provide reliable evidence to support the clinical application of TCMs for preventing and treating

收稿日期: 2023-08-11

基金项目: 商洪才-岐黄学者项目 (2021); 国家自然科学基金项目 (81725024); 中央高校基本科研业务费专项资金 (2023-JYB-KYPT-01)

作者简介: 许倩倩, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤心脏病。E-mail: xuqianqian0522@163.com

*通信作者: 卫晓红, 助理研究员。E-mail: wxh82@126.com

商洪才, 研究员。E-mail: shanghongcai@126.com

[#]共同第一作者: 韩松洁, 博士研究生。E-mail: hsjhansongjie@163.com

post-chemotherapy arrhythmia in cancer patients. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of TCM in combination with conventional chemotherapy for post-chemotherapy arrhythmias were searched in PubMed, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang databases from the inception to May 2023. Two evaluators independently performed article screening, data extraction, and study quality assessment. Data analysis was performed using RevMan 5.4 and Stata 17 software. **Results** A total of 16 RCTs with 1380 patients with arrhythmia complicated by tumor chemotherapy and 11 TCM prescriptions [Wenxin Granules (WXKL), Compound Cantharid (FFBM), Shenmai Injection (SMI), Shenqi Fuzheng Injection (SQFZ), Shensong Yangxin Capsules (SSYX), Danhong Injection (DHI), Shengmai Powder (SMS), Tongluo Ningxin Decoction (TLNX), Tongmai Sini Decoction (TMSN), Xinmailong Injection (XMLI), Yixin Buqi Prescription (YXBQ)] were included. Traditional Meta-analysis showed that TCM combined with conventional chemotherapy drugs could effectively reduce the incidence of post-chemotherapy arrhythmia [$OR=0.31$, 95%CI (0.24, 0.40), $P<0.000\ 01$] and reduce the number of tachycardia, premature ventricular beats, premature atrial beats, and other arrhythmias compared with conventional chemotherapy drugs alone [($OR=0.40$, 95% CI (0.24, 0.68), $P=0.000\ 8$); ($OR=0.37$, 95% CI (0.19, 0.71), $P=0.003$); ($OR=0.41$, 95% CI (0.23, 0.75), $P=0.004$); ($OR=0.21$, 95% CI (0.14, 0.31), $P<0.000\ 01$)]. At the same time, TCM combined with conventional chemotherapy drugs can effectively improve patients' post-chemotherapy cardiac function, increase patients' EF values, improve patients' cTnT, cTnI and CK-MB indexes [($MD=3.22$, 95% CI (0.92, 5.52), $P=0.0006$; $MD=-0.03$, 95% CI (-0.06, -0.00), $P=0.03$; $MD=-0.16$, 95% CI (-0.26, -0.06), $P=0.002$; $MD=-5.10$, 95% CI (-8.06, -2.15), $P=0.0007$]. Network Meta-analysis showed that WXKL+CHEMO is most likely the best intervention to reduce the incidence of arrhythmia after chemotherapy in oncology patients. SUCRA ranking: WXKL+CHEMO (SUCRA = 2.7%) < TLNX+CHEMO (SUCRA = 32.9%) < SQFZ+CHEMO (SUCRA = 40.6%) < SMS+CHEMO (SUCRA = 41.4%) < SMI+CHEMO (SUCRA = 45.5%) < DHI+CHEMO (SUCRA = 49.7%) < YXBQ+CHEMO (SUCRA = 52.2%) < SSYX+CHEMO (SUCRA = 55.6%) < TMSN+CHEMO (SUCRA = 85.5%). **Conclusion** Traditional Chinese medicine combined with conventional chemotherapy can reduce the incidence of post-chemotherapy arrhythmia and improve cardiac function in cancer patients. WXKL combined with conventional chemotherapy is most likely the effective intervention to improve the incidence of post-chemotherapy arrhythmia in oncology patients. Due to the limited number and quality of included studies, the present results still need to be supported by more high-quality evidence.

Key words: tumor; chemotherapy; arrhythmia; traditional Chinese medicine; network Meta-analysis; Wenxin Granules; Compound Cantharid; Shenmai Injection; Shenqi Fuzheng Injection; Shensong Yangxin Capsules; Danhong Injection; Shengmai Powder; Tongluo Ningxin Decoction; Tongmai Sini Decoction; Xinmailong Injection; Yixin Buqi Prescription

肿瘤和心血管疾病是常见的威胁人类健康的慢性疾病,具有较高的发病率,其病死率分别为 29% 和 32%,居于总死亡原因的前 2 位,而共患病的死亡率超过 60%^[1-3]。随着抗肿瘤靶向药物及免疫疗法的出现,各种肿瘤的死亡率大大降低,生存率随之提升,肿瘤已经成为一种慢性疾病。但抗肿瘤治疗相关心血管毒性的发生率却不断上升,抗肿瘤治疗后产生的相关心血管毒性影响肿瘤患者的预后,目前已成为肿瘤生存者的主要死亡原因之一^[4]。肿瘤患者化疗时可能会出现广泛的心律失常,包括窦性心动过速、快速性心律失常、心房颤动、室性心动过速以及传导缺陷,可导致严重的临床症状,甚至危及生命,严重影响肿瘤患者的治疗及预后^[5-7]。

肿瘤患者的心律失常可能发生在治疗前、治疗期间和治疗后不久^[6,8],对于如何准确识别肿瘤化疗后并发心律失常的高危患者,继而应用抗心律失常药物进行预防性治疗尚无很好的策略,目前的管理和预防主要是通过 β 受体阻滞剂、钙离子阻滞剂、抗心律失常药物等来缓解相关症状^[9-10]。中药在防

治化疗药物引起的心律失常方面有着潜在优势,临床多采用益气养阴、活血化瘀、化痰散结等方法辨证施治^[11-14]。越来越多的中药和相关成分被证实能够改善肿瘤化疗引起的心律失常^[15-17],因此本研究拟通过网状 Meta 分析的方法对该部分证据进行总结归纳,评价中药联合常规化疗治疗肿瘤化疗后并发心律失常的临床疗效及安全性,以期为指导临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 如果研究符合以下所有标准,则纳入此研究。(1) 研究类型:临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),仅限中、英文;(2) 研究对象:①肿瘤患者有明确的诊断标准,且有具体的出处;②肿瘤患者化疗后心律失常包括窦性心动过速、房室传导阻滞、病态窦房结综合征等,其种族、国籍、病程不限;(3) 干预措施:对照组采用常规化疗,具体化疗药物干预措施不限;试验组在对照组的基础上联合中药治疗,治疗结束后进

行疗效评定；(4) 结局指标：①心律失常事件，包括窦性心动过速、窦性心动过缓、房性早搏、室性早搏、束支传导阻滞、房颤等；②总有效率；③心功能指标，包括左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)、肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶 (creatin kinase-MB, CK-MB)。

1.1.2 排除标准 (1) 综述、动物研究、会议论文和学位论文；(2) 未发表的报告、摘要、初步报告和未发表的数据；(3) 重复发表和其他可疑的重复报道；(4) 研究对象包括无癌患者和未接受化疗的无癌患者；(5) 无法获得全文的研究。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Medline、中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP) 等数据库，搜集有关中药联合常规化疗治疗肿瘤患者化疗后心律失常的相关 RCTs。检索时间从建库时间至 2023 年 5 月。英文检索词包括：tumor、cancer、malignancy、malignant neoplasm、neoplasia、neoplasm、chemotherapy、pharmacotherapy、drug therapies、arrhythmia、atrial fibrillation、atrial flutter、bradycardia 等；中文检索词包括：肿瘤、癌症、化疗、心律失常、中药、中医药、房颤、房扑、心动过缓、窦性心动过缓、病态窦房结综合征、病窦综合征、窦房结功能障碍、传导阻滞、窦房传导阻滞、心房内传导阻滞、房室传导阻滞等，采用主题词与自由词相结合的方式。此外辅以人工检索，必要时追溯与主题相关系统评价及综述类文献的参考文献以获得相关文献。

1.3 文献筛选和数据提取

由 2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要，在排除明显不符合纳入标准的文献后，对不确定的文献进行全文阅读，以确定最终纳入的文献。2 位研究者交叉核对纳入研究的结果，对有分歧或难以确定其是否纳入的文献通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。采用 Microsoft Office Excel 2007 按照预先制定的资料提取表对数据进行整理分析。提取信息包括①一般资料：题目、作者姓名、发表日期；②研究特征：研究对象的一般情况、临床指标变化、干预措施等。同时根据 Cochrane Library Handbook^[18]的建议，对数据进行以下处理：①临床

试验中出现 3 个试验或对照组情况者，将试验拆分为两两对照的 2 个临床研究，样本量减半；②临床试验中两组均使用常规化疗药物时，对研究类型进行降级处理，即拆分为 2 个病例系列进行描述。

1.4 文献质量评价

纳入的 RCTs 采用 Cochrane 系统评价手册^[18]推荐的质量评价表对纳入研究进行方法学质量评价：

①采用何种随机分配方法，方法是否正确；②是否进行分配隐藏，方法是否正确；③是否采用盲法，对谁施盲；④有无数据缺失，若有失访或退出时，是否采用意向性分析法；⑤是否存在选择性报告研究结果；⑥是否存在其他方面的偏倚。如果所有 6 条质量评价标准均完全满足，则该研究存在偏倚的可能性最小；如果其中任何 1 条或多条质量评价标准仅为部分满足或不清楚，则该研究存在中等程度偏倚的可能性；如果其中任何 1 条或多条质量评价标准完全不满足，则该研究存在高度偏倚的可能性。

1.5 统计分析

采用 Review Manager 5.4 和 Stata 17 软件进行统计分析。对连续变量采用加权平均差法，对二分类变量采用 Mantel-Hensel 法，计算综合效应量。比值比 (odds ratio, OR) 及其相应的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 也用于表示统计效应大小。如果研究间不存在显著异质性 ($P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$)，则采用固定效应模型，否则采用随机效应模型 ($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$) 进行分析。此外，对异质性的来源进行亚组分析。网状 Meta 分析中利用 Network 组命令进行数据处理，绘制不同干预措施的间接网络证据，计算累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking area, SUCRA)，比较不同干预措施间的疗效差异并对其进行排序。为了评估结果的稳定性，通过逐个排除个别研究进行敏感性分析。联合统计量的显著性采用 Z 检验，其中 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。此外，采用漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索相关文献共计 3602 篇，其中中文 315 篇，英文 3287 篇。将这些文献导入 EndNote X9.2 并删除重复项后，按照纳入和排除标准对剩余 2702 篇文献进行筛选，最终纳入 16 篇文献，均为中文。文献筛选过程和结果如图 1 所示。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

最终纳入的 16 篇文献发表于 2000—2021 年，

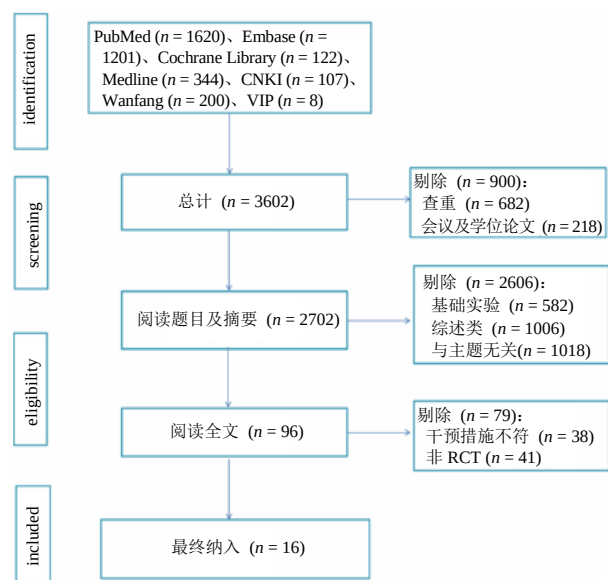


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

共涉及 11 个中药处方。包括中药结合化疗药组肿瘤患者 647 例，单纯化疗药物组肿瘤患者 633 例。16 项 RCTs 均描述了两组基线资料可比性，其中有 7 项研究描述了具体的随机方法，2 项研究提及对受试者施以盲法，所有研究均未提及分配隐藏（表 1），研究偏倚风险评估见图 2、3。

2.3 证据网络

9 种中药处方涉及心律失常事件指标，不同中药处方联合常规化疗药物干预肿瘤患者化疗后心律失常事件发生情况的网状关系见图 4，不存在闭环，且一致性较好。图中线条粗细代表各干预措施的纳入研究数量的多少，圆形面积代表采用该措施的样本量。

2.4 中药改善肿瘤患者化疗后心律失常的传统 Meta 分析

2.4.1 疗效评价 3 项研究^[19,31-32]描述了有效率这一结局指标，各研究结果间存在较小统计学异质性

表 1 纳入的 RCTs 基本特征和质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of included RCTs

纳入文献	疾病	n/例		干预措施		疗程/周	结局指标
		T	C	T	C		
杨宏 2018 ^[19]	非霍奇金淋巴瘤	40	36	FFBM+CHEMO	CHEMO	6	1
王迎利 2017 ^[20]	恶性肿瘤	50	46	SMI+CHEMO	CHEMO	4	2
林曲 2002 ^[21]	血液恶性肿瘤	23	21	SMI+CHEMO	CHEMO	2	2, 11
赵晓晖 2014 ^[22]	恶性肿瘤	12	11	SQFZ+CHEMO	CHEMO	9	9, 11
王兰荣 2016 ^[23]	乳腺癌	30	30	SQFZ+CHEMO	CHEMO	12	2, 7, 11
李晓芳 2014 ^[24]	恶性肿瘤	49	49	SSYX+CHEMO	CHEMO	6	2, 10
薛剑 2021 ^[25]	肺癌	105	107	SSYX+CHEMO	CHEMO	4	3, 4, 5
张楠 2020 ^[26]	恶性肿瘤	50	50	DHI+CHEMO	CHEMO	12	2, 7, 8
张新峰 2016 ^[27]	乳腺癌	22	23	SMS+CHEMO	CHEMO	18	2, 9
孔嘉欣 2018 ^[28]	恶性肿瘤	40	40	TLNX+CHEMO	CHEMO	8	2, 7, 8, 9
龙惠东 2019 ^[29]	乳腺癌	30	30	TMSN+CHEMO	CHEMO	12	2, 7, 8, 9, 11
许贵勤 2018 ^[30]	乳腺癌	43	42	WXKL+CHEMO	CHEMO	6	4, 5, 7, 10, 11
代国华 2011 ^[31]	恶性肿瘤	38	34	WXKL+CHEMO	CHEMO	9	1, 2, 10, 11
周爱民 2011 ^[32]	恶性肿瘤	45	45	WXKL+CHEMO	CHEMO	8	1, 3, 4, 5, 10, 11
刘伟 2014 ^[33]	恶性肿瘤	29	28	XMLI+CHEMO	CHEMO	18	3, 4, 7, 10
吴雷娟 2021 ^[34]	乳腺癌	41	41	YXBQ+CHEMO	CHEMO	18	2, 7, 8, 10

T-试验组 C-对照组 CHEMO-单纯化疗药 WXKL-稳心颗粒 FFBM-复方斑蝥 SMI-参麦注射液 SQFZ-参芪扶正注射液 SSYX-参松养心胶囊 DHI-丹红注射液 SMS-生脉散 TLNX-通络宁心汤 TMSN-通脉四逆汤 XMLI-心脉隆注射液 YXBQ-益心补气方（图 4、8 和表 2 同） 1-有效率 2-心律失常 3-室性早搏 4-房性早搏 5-房颤 7-左心室射血分数 8-左室舒张末期内径 9-肌钙蛋白 T 10-肌钙蛋白 I 11-肌酸激酶

T-test group C-control group CHEMO-simple chemotherapy WXKL-Wenxin Granules FFBM-Compound Cantharid SMI-Shenmai Injection SQFZ-Shenqi Fuzheng Injection SSYX- Shensong Yangxin Capsules DHI-Danhong Injection SMS-Shengmai Powder TLNX-Tongluo Ningxin Decoction TMSN-Tongmai Sini Decoction XMLI- Xinmailong Injection YXBQ-Yixin Buqi Prescription (same as figures 4, 8 and table 2) 1-effective rate 2-arrhythmia 3-ventricular premature beat 4-atrial premature beat 5-atrial fibrillation 7-LVEF 8-LVEDD 9-cTnT 10-cTnI 11-CK-MB

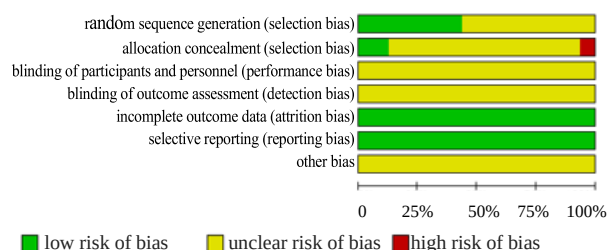


图 2 纳入文献偏倚风险

Fig. 2 Risk of bias in included literatures

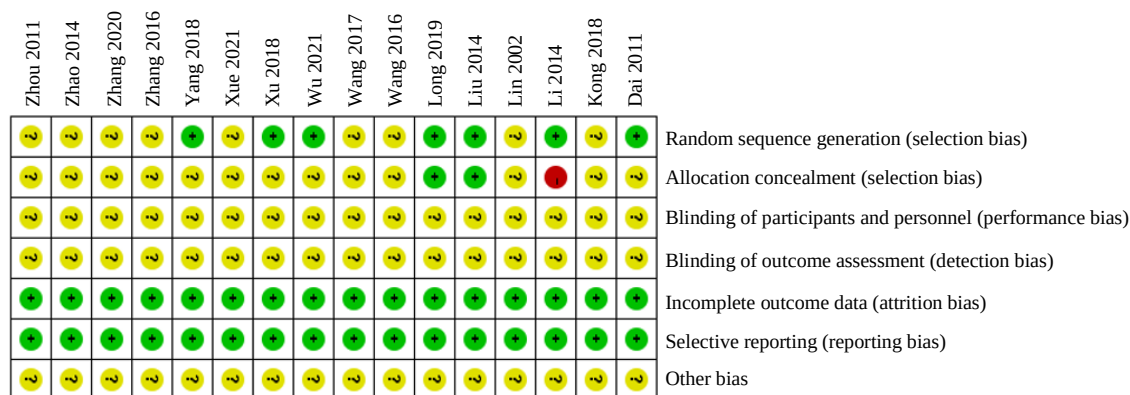


图 3 纳入文献偏倚风险总结

Fig. 3 Summary of bias risk in included literatures

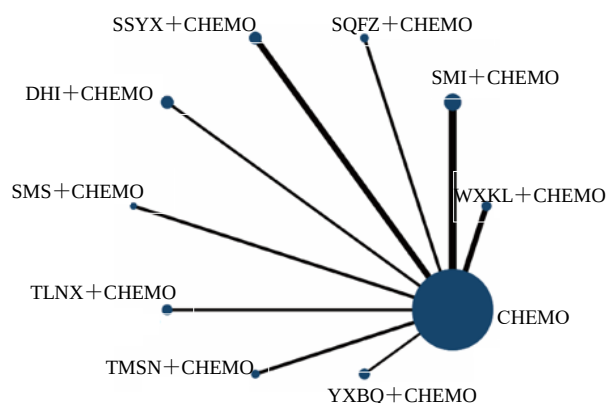


图 4 心律失常事件证据网络

Fig. 4 Evidence network of arrhythmia indicators

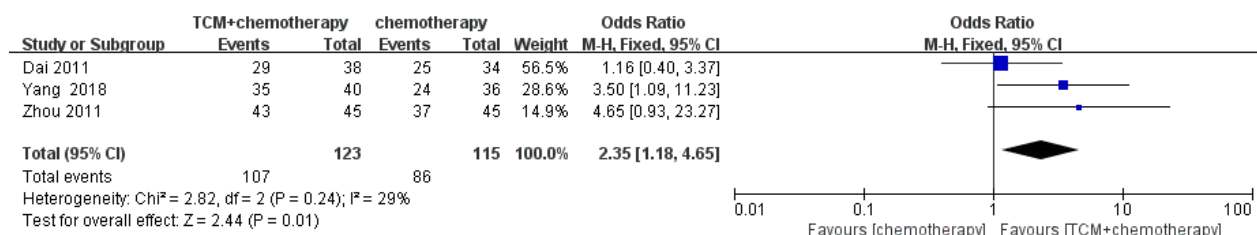


图 5 有效率的森林图

Fig. 5 Forest map of efficient

($I^2=29\%$, $P=0.24$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 其合并效应量均具有统计学意义 [$OR=2.35$, $95\% CI (1.18, 4.65)$, $P=0.01$]. 结果提示中药联合常规化疗药的疗效明显优于单纯常规化疗药 (图 5)。

2.4.2 心律失常事件发生情况 14 项研究^[20-21,23-34]描述了心律失常事件相关指标 (图 6), 研究涉及心动过速、室性早搏、房颤和房性早搏、其他心律失常 (窦性心律不齐、束支传导阻滞、室颤等), 结果表明各项研究之间有很好的同质性 ($I^2=0$, $P=$

0.66), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。其合并效应量均具有统计学意义 [$OR=0.31$, $95\% CI (0.24, 0.40)$, $P<0.000 01$]. 结果显示, 中药联合常规化疗药治疗后心律失常发生人数明显低于单纯化疗药物治疗。

对心律失常各指标进一步进行亚组分析。(1) 心动过速: 4 项研究^[25,30,32-33]描述了心动过速这一指标。结果提示中药联合常规化疗药治疗后心动过速患者数量较常规化疗药物治疗显著降低 [$OR=0.40$, $95\% CI (0.24, 0.68)$, $P=0.000 8$]. (2) 室性早搏: 3 项研究^[25,32-33]描述了室性早搏这一结局指标, 组间差异具有统计学意义 [$OR=0.37$, $95\% CI (0.19, 0.71)$, $P=0.003$], 结果表明中药联合常规化

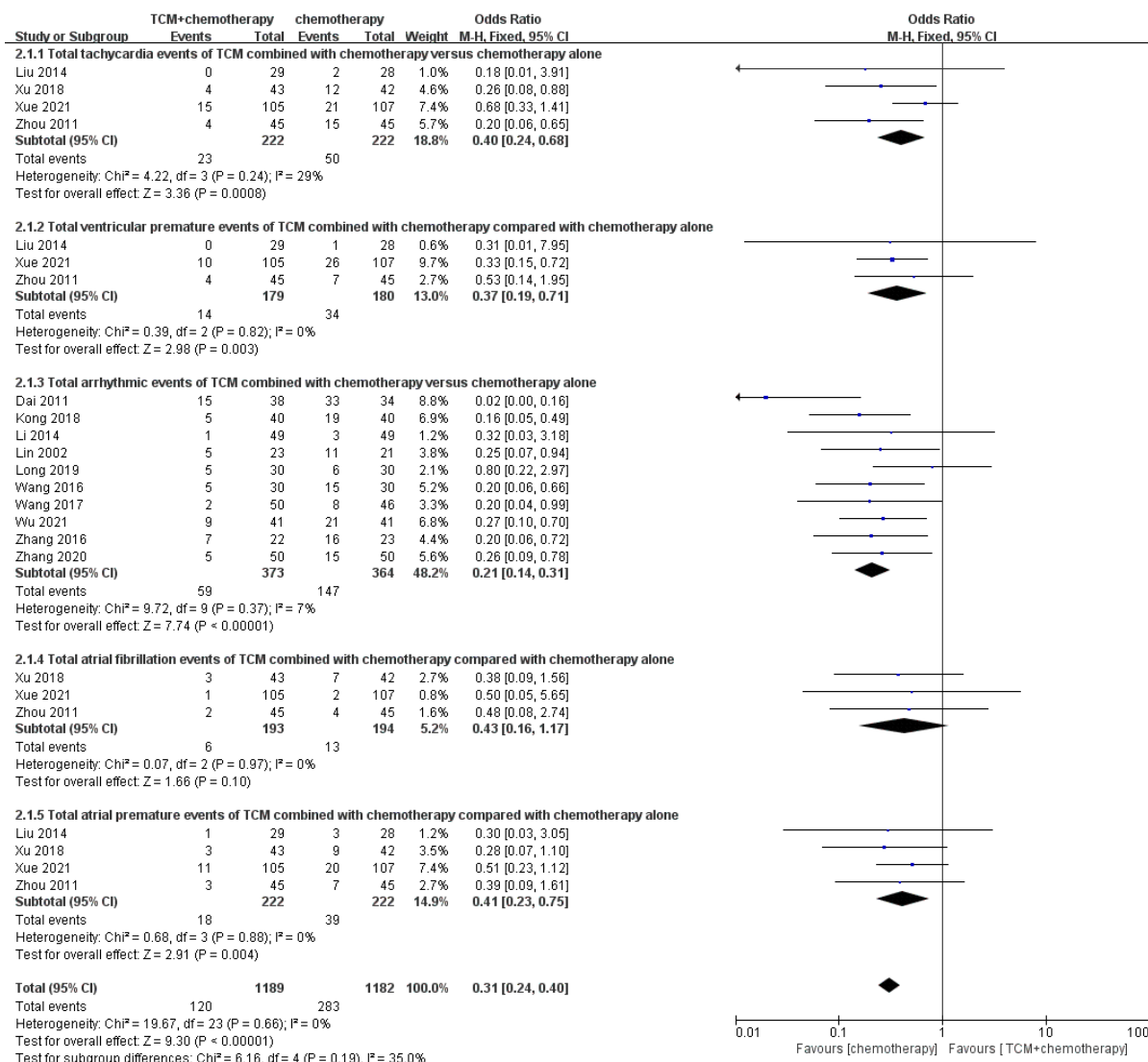


图 6 心律失常事件的森林图
Fig. 6 Forest map of arrhythmia events

疗药治疗后患者室性早搏发生率明显低于单纯常规化疗药治疗。(3) 房颤: 3 项研究^[25,30,32]描述了房颤这一指标, 但其汇总后合并效应量不存在统计学意义 [OR=0.43, 95% CI (0.16, 1.17), $P=0.10$], 提示单纯常规化疗与中药联合常规化疗药治疗后患者房颤发生次数的差异不具有统计学意义。(4) 房性早搏: 4 项研究^[25,30,32-33]描述了房性早搏这一指标, 结果显示中药联合常规化疗药治疗后患者发生房性早搏的数量低于单纯常规化疗 [OR=0.41, 95% CI (0.23, 0.75), $P=0.004$]。(5) 其他心律失常: 10 项研究^[20-21,23-24,26-29,31,34]描述了心律失常这一结局指标, 结果提示中药结合常规化疗药治疗后并发心律失常患者的数量低于单纯常规化疗 [OR=0.21, 95% CI (0.14, 0.31), $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 心功能指标 10 项研究^[21-24,26,28-30,33-34]描述了心功能指标, 各研究结果间存在统计学异质性 ($I^2=98\%$, $P<0.000\ 01$), 敏感性分析后异质性未消失, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。其合并效应量具有统计学意义 [MD=-0.37, 95% CI (-0.48, 0.26), $P<0.000\ 01$], 结果提示中药联合常规化疗与单纯化疗相比, 中药能够更好地改善肿瘤患者化疗后的心功能指标 (图 7)。

对心功能各指标进一步进行亚组分析。(1) LVEF: 7 个研究^[23,26,28-30,33-34]报道了 LVEF, 结果显示中药联合常规化疗比单纯常规化疗治疗改善患者 LVEF 的效果更好 [MD=3.22, 95% CI (0.92, 5.52), $P=0.000\ 6$]; (2) LVEDD: 4 项研究^[26,28-29,34]报道了 LVEDD, 结果显示中药联合常规化疗药治疗后改善

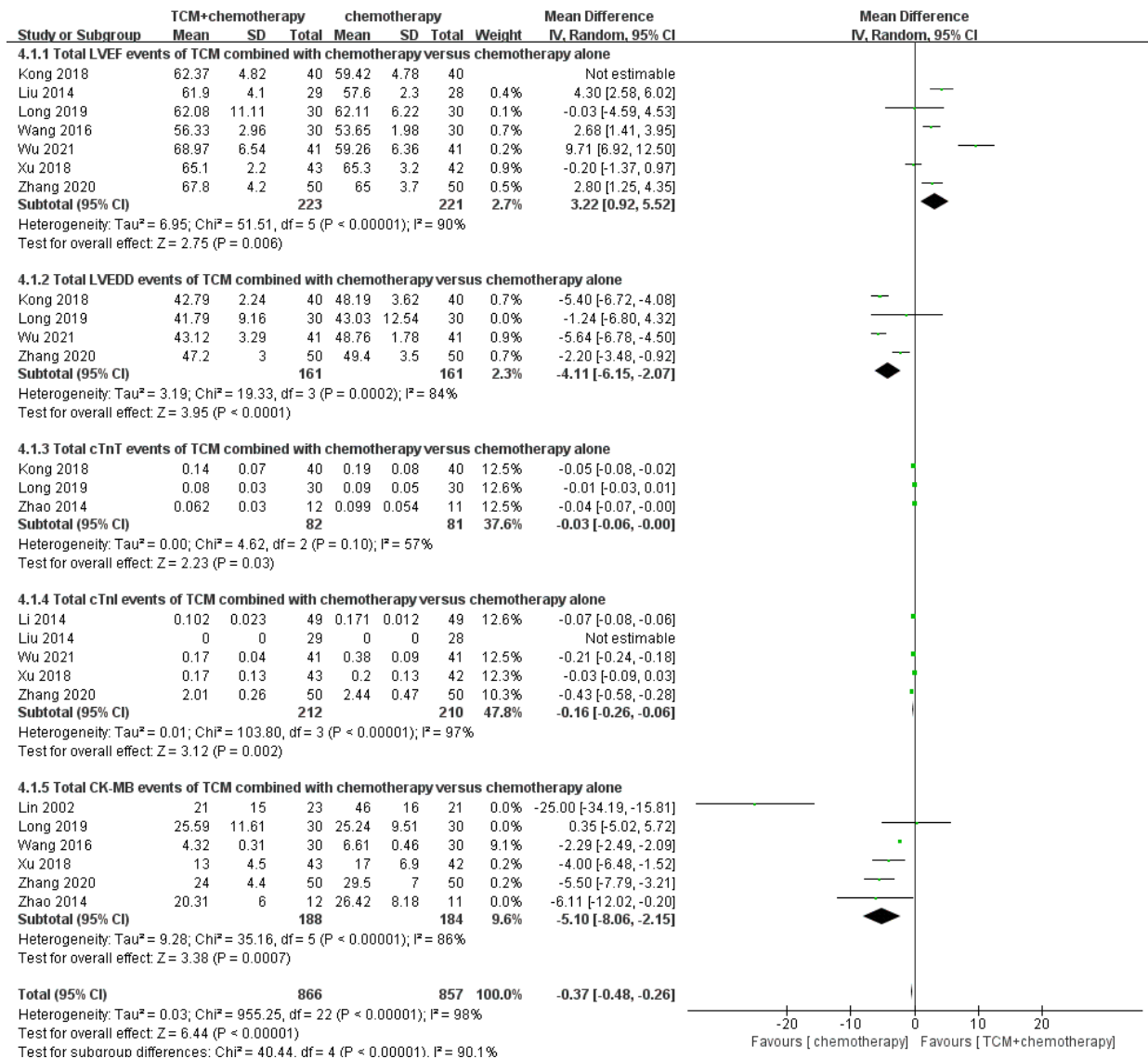


图 7 心功能指标的森林图

Fig. 7 Forest map of cardiac function indicators

LVEDD 的效果显著优于单纯常规化疗 [MD=-4.11, 95%CI(-6.15, -2.07), $P < 0.0001$]; (3) cTnT: 3 项研究^[22,28-29]报道了 cTnT 值的变化情况, 结果显示与单纯常规化疗相比, 中药联合常规化疗药治疗后患者 cTnT 指标得到明显改善 [MD=-0.03, 95%CI (-0.06, -0.00), $P = 0.03$]; (4) cTnI: 5 项研究^[24,26,30,33-34]报道了 cTnI 值的变化情况, 结果显示中药联合常规化疗后改善 cTnI 的效果显著优于单纯常规化疗 [MD=-0.16, 95%CI (-0.26, -0.06), $P = 0.002$]; (5) CK-MB: 6 项研究^[21-23,26,29-30]报道了 CK-MB 值的变化情况, 结果显示中药联合常规化疗后患者 CK-MB 指标较单纯常规化疗得到明显改善 [MD=-5.10, 95%CI (-8.06, -2.15), $P = 0.0007$].

2.5 网状 Meta 分析

10 项研究^[20-21,23-24,26-29,31,34]报道了肿瘤患者化疗后心律失常事件发生情况, 共涉及 9 种中药处方。网状 Meta 分析结果显示, 稳心颗粒 [OR=0.02, 95%CI (0.00, 0.16)]、参麦注射液 [OR=0.23, 95%CI (0.08, 0.63)]、参芪扶正注射液 [OR=0.20, 95%CI (0.06, 0.66)]、丹红注射液 [OR=0.26, 95%CI (0.09, 0.78)]、生脉散 [OR=0.20, 95%CI (0.06, 0.72)]、通络宁心汤 [OR=0.16, 95%CI (0.05, 0.49)] 以及益心补气方 [OR=0.27, 95%CI (0.10, 0.70)] 联合常规化疗后均优于单纯常规化疗, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 中药联合化疗后心律失常事件发生情况的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of arrhythmia events after traditional Chinese medicine combined with chemotherapy

干预措施	MD (95% CI)									
	WXKL+ CHEMO	SMI+ CHEMO	SQFZ+ CHEMO	SSYX+ CHEMO	DHI+ CHEMO	SMS+ CHEMO	TLNX+ CHEMO	TMSN+ CHEMO	YXBQ+ CHEMO	CHEMO
WXKL+CHEMO	0									
SMI+CHEMO	0.09 (0.01, 0.88)									
SQFZ+CHEMO	0.10 (0.01, 1.10)	1.15 (0.24, 5.51)								
SSYX+CHEMO	0.06 (0.00, 1.39)	0.72 (0.06, 8.85)	0.63 (0.05, 8.36)							
DHI+CHEMO	0.08 (0.01, 0.81)	0.88 (0.20, 3.96)	0.77 (0.15, 3.93)	1.23 (0.10, 15.79)						
SMS+CHEMO	0.10 (0.01, 1.12)	1.12 (0.22, 5.67)	0.98 (0.17, 5.58)	1.56 (0.11, 21.55)	1.27 (0.24, 6.79)					
TLNX+CHEMO	0.13 (0.01, 1.35)	1.45 (0.32, 6.60)	1.27 (0.25, 6.55)	2.02 (0.16, 26.14)	1.64 (0.34, 7.94)	1.29 (0.24, 7.01)				
TMSN+CHEMO	0.02 (0.00, 0.29)	0.29 (0.05, 1.51)	0.25 (0.04, 1.48)	0.40 (0.03, 5.64)	0.32 (0.03, 1.80)	0.26 (0.06, 1.58)	0.26 (0.04, 1.11)			
YXBQ+CHEMO	0.07 (0.01, 0.74)	0.86 (0.21, 3.46)	0.75 (0.16, 3.47)	1.19 (0.10, 14.40)	0.97 (0.10, 4.18)	0.76 (0.22, 3.72)	0.16 (0.16, 2.58)	0.59 (0.13, 2.99)	0.59 (0.59, 15.18)	
CHEMO	0.02 (0.00, 0.16)	0.23 (0.08, 0.63)	0.20 (0.06, 0.66)	0.32 (0.03, 3.18)	0.26 (0.03, 0.78)	0.20 (0.09, 0.72)	0.16 (0.06, 0.49)	0.16 (0.05, 0.27)	0.27 (0.22, 0.70)	0.10 (0.10, 0.70)

2.6 网状 Meta 分析结果排序

SUCRA 排序显示 (图 8), 稳心颗粒+常规化疗最有可能成为改善肿瘤患者化疗后心律失常发生率的最佳干预措施。SUCRA 排序: 稳心颗粒+常规化疗 (SUCRA=2.7%) < 通络宁心汤+常规化疗 (SUCRA=32.9%) < 参芪扶正注射液+常规化疗 (SUCRA=40.6%) < 生脉散+常规化疗 (SUCRA=41.4%) < 参麦注射液+常规化疗 (SUCRA=45.5%) < 丹红注射液+常规化疗 (SUCRA=49.7%) < 益心补气方+常规化疗 (SUCRA=52.2%) < 参松养心胶囊+常规化疗 (SUCRA=55.6%) < 通脉四逆汤+常规化疗 (SUCRA=85.5%)。

2.7 不良反应

16 项研究中有 3 项研究报道了不良反应事件: ①复方斑蝥联合常规化疗^[19]治疗非霍奇金淋巴瘤后出现恶心呕吐 12 例、血小板减少 11 例、血细胞减少 16 例、贫血 7 例、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高 10 例、ST-T 改变 3 例、心脏毒性 2 例; 与联合用药相比, 单纯化疗后出现恶心呕吐 19 例、血小板减少 18 例、血细胞减少 23 例、

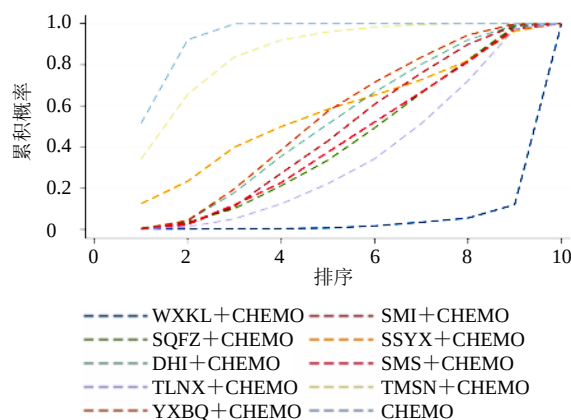


图 8 心律失常指标累积概率排序

Fig. 8 Ranking of cumulative probability of arrhythmia indicators

贫血 14 例、ALT 升高 17 例、ST-T 改变 9 例、心脏毒性 9 例。②与参芪扶正注射液联合常规化疗^[23]相比, 单纯化疗药治疗乳腺癌后出现 2 例局部输液处疼痛不适。③生脉散联合常规化疗药^[27]治疗乳腺癌后出现白细胞减少 11 例、中性粒细胞减少 10 例、血小板减少 7 例、贫血 10 例、食欲减退 3 例、恶心 15 例、呕吐 12 例、腹泻 17 例, 而单纯化疗后出现白细

胞减少 18 例、中性粒细胞减少 18 例、血小板减少 15 例、贫血 16 例、食欲减退 10 例、恶心 17 例、呕吐 9 例、腹泻 17 例。

2.8 发表偏倚分析

对于同一结局指标在纳入 10 篇以上的文献进行发表偏倚评估。结果显示心律失常总事件的漏斗图基本对称，提示没有明显的发表偏倚（图 9）。

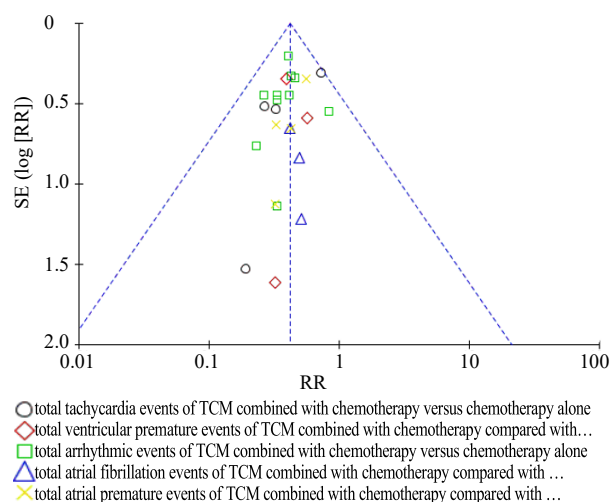


图 9 心律失常总事件发表偏倚的漏斗图

Fig. 9 Funnel-plot of publication bias of total arrhythmia event

3 讨论

肿瘤心脏病作为一门新兴交叉学科，其研究多聚焦于抗肿瘤治疗引起的心血管毒性，关于肿瘤患者治疗后并发心律失常的研究十分有限，而相关研究结果提示在不同类型肿瘤治疗后可能会出现广泛的心律失常，包括心房颤动、心动过速及室性早搏等^[35-36]，心律失常的发病率高达 20%^[37-38]，严重危及患者的生命健康。目前临床上尚无有效治疗化疗药引起心律失常的药物，常采用 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、抗心律失常药物等对症治疗^[9-10]，同时在使用化疗药物治疗期间及治疗后定期的心脏检查和监测也是必要的预防措施^[39]，包括超声心动图、心电图监测和心脏生物标志物的测定，以排除可能危及生命的心律失常^[40]。中医药理论认为肿瘤心脏病的核心病机为“毒损心络”^[41]，多数临床研究表明^[25,34,42]，中药复方是研究抗心律失常的一个重要领域，在抗肿瘤治疗期间辨证使用中药复方，不仅可以减轻肿瘤患者的心脏损伤，同时还能显著增强疗效。

本研究采用传统 Meta 和网状 Meta 评估了中药联合常规化疗改善化疗后心律失常的有效性，纳入

了 11 个中药处方，并对 3 个主要结局指标进行了分析。传统 Meta 研究结果显示与单纯常规化疗相比，中药联合常规化疗可有效降低患者化疗后心律失常的发生率，显著减少心动过速、室性早搏、房性早搏发生次数以及其他类型心律失常，同时提高患者 LVEF、LVEDD 值，改善患者 cTnT、cTnI 和 CK-MB 等指标。网状 Meta 分析结果显示稳心颗粒最有可能成为改善肿瘤患者化疗后心律失常发生率的最佳干预措施。在安全性方面，中药联合常规化疗的不良事件均少于单纯化疗，但由于研究有限，尚不能证明差异有统计学意义。

肿瘤患者化疗后心律失常的发生与心脏离子通道的直接和间接影响、活性氧的积累以及促炎途径的激活密切相关^[43-44]。稳心颗粒是治疗心律失常常用中药，由党参、黄精、三七、琥珀、甘松 5 味中药组成，具有益气养阴、定悸复脉、活血化瘀的功效。研究表明，稳心颗粒能够通过抑制心肌重构、改善电生理、减少纤维化、调节自主神经、减轻缺血再灌注损伤等方面保护心肌细胞，而且可以调节心脏传导系统，抑制心律失常的发生^[45]。稳心颗粒中包含甘松新酮、三七皂苷、木犀草素等成分^[46]，现代药理研究表明这些成分可以通过影响钙离子通道，减少 Ca^{2+} 内流以及 Na^+ - Ca^{2+} 交换，缓解大鼠心肌细胞内钙超载，从而达到治疗心律失常的作用^[47-48]。

本研究首次采用网状 Meta 分析比较了不同中药联合化疗后肿瘤患者心律失常的疗效及安全性，制定了严格的纳入和排除标准，严格把控纳入文献质量，以确保研究结果的质量。但仍存在以下局限性：①纳入的 16 项研究均为中文文献，患者的肿瘤类型不同，可能导致结果存在潜在的异质性；②纳入的 RCTs 数量较少，且大部分均未报道随机分配方法和盲法，可能存在发表、选择和实施偏倚，并且每种干预措施涉及的 RCTs 数量不同；③纳入的 RCTs 大部分未报道远期随访和不良反应事件，未能客观地评价中药的安全性，因此后续还需要大量的临床试验来证实这一结论。

4 结论

研究表明中药联合常规化疗在改善肿瘤患者化疗后心律失常方面比单独使用化疗药更有益。稳心颗粒可能是改善肿瘤患者化疗后心律失常发生率的最佳干预措施。然而，由于研究的局限性，未来还需要更多的多中心、大样本 RCTs 来支持这项研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull M W, *et al.* Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012 [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 1-15.
- [2] Moy E, Garcia M C, Bastian B, *et al.* Leading causes of death in nonmetropolitan and metropolitan areas- United States, 1999-2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2017, 66(1): 1-8.
- [3] Garcia M C, Rossen L M, Bastian B, *et al.* Potentially excess deaths from the five leading causes of death in metropolitan and nonmetropolitan counties—United states, 2010—2017 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2019, 68(10): 1-11.
- [4] Mokdad A H, Dwyer-Lindgren L, Fitzmaurice C, *et al.* Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US counties, 1980-2014 [J]. *JAMA*, 2017, 317(4): 388.
- [5] Yeh E T H, Bickford C L. Cardiovascular complications of cancer therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(24): 2231-2247.
- [6] Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: A review [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(2): 129-152.
- [7] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 474-502.
- [8] Zamorano J L, Lancellotti P, Muñoz D R, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [9] Arcangeli A, Becchetti A. Novel perspectives in cancer therapy: Targeting ion channels [J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 21/22: 11-19.
- [10] 张楠, 刘彤. 2021 年美国心脏协会关于肿瘤患者心律失常和自主神经功能障碍的识别、预防和管理科学声明解读 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(3): 257-258.
- [11] 解微微, 高佳明, 石羨茹, 等. 从心律失常与心衰并发症的最新临床进展解析中医治疗“脉结代, 心动悸”的科学内涵 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5448-5455.
- [12] 魏靖恒, 石晓路, 杨威, 黄聪, 史梦茹, 马润灏, 孙明杰. 生脉散调控气阴两虚型心律失常的心脏重构机制探析 [J]. 中国实验方剂学杂志 [2023-12-08] <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20231101>.
- [13] 李旭, 程刚, 李国臣, 等. 基于心神理论认识心律失常的中医药治疗 [J]. 中国民间疗法, 2023, 31(1): 21-23.
- [14] 张芳, 孙培养, 刘辉. 冠心病心律失常中医治疗概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(12): 47-49.
- [15] 郭松霖, 乔元勋, 于淼, 等. 中医药防治化疗药物心脏毒性研究进展 [J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1668-1673.
- [16] 萨日娜, 张冰, 林志健, 等. 西红花对阿霉素诱导的大鼠心律失常治疗作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8): 848-857.
- [17] 李东旭, 高宏, 周立江. 化疗药物致心脏损伤作用机制及中医药防治研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(3): 84-88.
- [18] Cumpston M, Li T J, Page M J, *et al.* Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): ED000142.
- [19] 杨宏, 刘修莉, 周俊, 等. 斑蝥胶囊联合稳心颗粒辅助 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(9): 991-993.
- [20] 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.
- [21] 林曲, 吴祥元, 李旭东, 等. 参麦注射液对老年血液肿瘤化疗患者的心脏保护作用 [J]. 实用医学杂志, 2002, 18(1): 38-39.
- [22] 赵晓晖, 刘永欣, 张隆, 等. 参芪扶正注射液对重组人血管内皮抑素联合化疗所致心脏毒性保护作用的疗效研究 [J]. 河北医药, 2014, 36(20): 3084-3085.
- [23] 王兰荣, 王海存, 曹旸. 参芪扶正注射液辅助治疗乳腺癌 60 例疗效观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S2): 105-106.
- [24] 李晓芳, 王海雄, 裴毅. 参松养心胶囊配合曲美他嗪防治表柔比星心脏毒性的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(10): 1447-1449.
- [25] 薛剑, 杨绍兴, 高红军, 等. 参松养心胶囊预防化疗药物所致心律失常的疗效分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(4): 489-491.
- [26] 张楠, 崔海靖, 窦珊珊, 等. 丹红注射液对氟尿嘧啶所致心脏毒性的防治作用观察 [J]. 河北医药, 2020, 42(5): 733-736.
- [27] 张新峰, 乔翠霞, 程旭锋, 等. 生脉散加味对乳腺癌接受含蒽环类药物化疗患者的心脏保护作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2307-2310.
- [28] 孔嘉欣, 李涛, 冯肖卿, 等. 通络宁心汤防治蒽环类药物所致心脏毒性的临床疗效研究 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(21): 1-4.
- [29] 龙惠东, 林云恩, 梁仕香, 等. 通脉四逆汤加减对乳腺

- 癌患者化疗后早期心肌损伤的临床观察 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(25): 126-130.
- [30] 许贵勤, 许言, 胡少锋, 等. 稳心颗粒对乳腺癌术后蒽环类药物化疗时的心脏保护作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2018, 58(2): 57-59.
- [31] 代国华, 陈明媚. 稳心颗粒干预蒽环类抗肿瘤药物引起心律失常的临床观察 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(3): 59-60.
- [32] 周爱民. 稳心颗粒治疗蒽环类抗肿瘤药物诱发的心律失常的临床疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2011, 1(6): 535-537.
- [33] 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.
- [34] 吴雷娟, 常冬华, 章宇明, 等. 益心补气方对乳腺癌患者蒽环类化疗药物引起心脏毒性的保护作用 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(7): 500.
- [35] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [36] Zamorano J L. Specific risk of atrial fibrillation and stroke in oncology patients [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2747-2748.
- [37] Hu Y F, Liu C J, Chang P M H, *et al.* Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(2): 355-357.
- [38] Lateef N, Kapoor V, Ahsan M J, *et al.* Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10(2): 127-132.
- [39] Moriyama S, Fukata M, Kusaba H, *et al.* Acute and chronic effects of cancer drugs on the cardiovascular system [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(2): 231-241.
- [40] Oren O, Neilan T G, Fradley M G, *et al.* Cardiovascular safety assessment in cancer drug development [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(24): e024033.
- [41] 张国霞, 苏鑫, 商洪才, 等. 从“毒损心络”探析肿瘤心脏病的中医病机 [J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1394-1396.
- [42] 张琴, 杨欣宇, 张晓雨, 等. 中药防治蒽环类药物引发心律失常疗效的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(6): 604-609.
- [43] 王玥莹, 刘彤. 蒽环类药物相关心律失常研究进展 [J]. 实用心电学杂志, 2022, 31(4): 238-242.
- [44] 李东旭, 高宏, 周立江. 化疗药物致心脏损伤作用机制及中医药防治研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(3): 84-88.
- [45] 高晟玮, 王振兴, 刘志超, 等. 稳心颗粒抗心律失常药理机制研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(8): 1501-1504.
- [46] 卢健棋, 许志亮, 朱智德, 等. 基于网络药理学方法分析稳心颗粒治疗心律失常作用机制 [J]. 西部中医药, 2023, 36(3): 10-18.
- [47] 郑晓宇, 孟红旭, 刘建勋. 作用于钠离子通道的抗心律失常中药研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10): 1275-1279.
- [48] 马会杰, 马慧娟, 吉恩生, 等. 三七总皂苷对大鼠心室肌细胞内游离钙浓度的影响 [J]. 河北中医药学报, 2009, 24(2): 34-35.

[责任编辑 潘明佳]