

# 中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性的网状Meta分析\*

李双凤<sup>1</sup>, 李春<sup>2</sup>, 于瑞丽<sup>3</sup>, 咸梓诚<sup>2</sup>, 杨丰文<sup>1</sup>, 舒乐新<sup>2\*\*</sup>, 蔡挺<sup>3\*\*</sup>

(1. 天津中医药大学中医药研究院 天津 301617; 2. 天津中医药大学中药学院 天津 301617;  
3. 中国科学院大学宁波华美医院 宁波 315010)

**摘要:**目的 系统评价中药汤剂在伴有蒽环类药物的治疗效果下对心脏毒性的防治效果。方法 计算机检索PubMed、ELSEVIER、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI和WanFang Date等数据库查找中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性的对照案例数据并核对文献共纳入文献28篇,对照措施为西药对照或空白对照。采集文献中的数据利用Stata、Winbugs、R软件进行Meta分析。文献中的数据信息统一单位,由2位研究员经过筛选后除去数据不太清楚的文献和使用中药注射液,中成药的文献。结果 Meta分析结果显示在LVEF方面,红景天汤剂具有最佳疗效。在CK-MB方面,当归养心汤具有最佳疗效。在CTNI方面,炙甘草汤最优。在心电图方面,益气养心汤最优。结论 综合各个指标的结果,生脉汤剂,益气养心汤,参芪仙补汤,红景天汤剂是较优疗效的中药汤剂,在对肿瘤蒽环类化疗导致心脏毒性方面具有保护作用并减轻心脏损伤。

**关键词:**网状Meta分析 心脏毒性 汤药 蒽环类 系统评价

doi: 10.11842/wst.20211020007 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

目前,化疗是作为治疗肿瘤的主要手段,蒽环类药物的使用在化疗中较为常见,在治疗许多儿科和成人血液学和实体器官癌症方面已被证实有效<sup>[1]</sup>。在原理上,蒽环类药物是拓扑异构酶II的抑制剂,可导致DNA双链断裂,蒽环类抗生素能够显著增强肿瘤细胞中多个细胞内位点的氧自由基代谢,这些反应可能有助于此类药物的细胞毒性<sup>[2-3]</sup>。在临床上,蒽环类药物常用于多种癌症的治疗,包括淋巴瘤、白血病和肉瘤以及乳腺癌。心脏毒性是蒽环类药物给药的剂量限制性和潜在致死性并发症,可产生在化疗任何时期<sup>[4]</sup>,主要代表性特征为心律失常、心包积液、心肌缺血等由蒽环类药物引起的心肌病可导致心力衰竭和生存率下降<sup>[5-6]</sup>。现阶段已证明联合使用右丙亚胺可有

效降低心脏毒性并推荐 $\beta$ 受体阻滞剂作为改善心脏功能的一线药物<sup>[7-8]</sup>。中医在临床上以益气养阴、健脾化湿、活血化瘀、温阳益气、调气疏肝、清心化痰等作为其主要治法<sup>[9]</sup>。其中口服中药汤剂因其毒副作用小,临床治疗效果确切等优势,在防治蒽环类药物所致心脏毒性方面潜力巨大<sup>[10]</sup>。本研究旨在通过系统评价和网状Meta分析方法,分析与评价临床上中药汤剂对于蒽环类药物所致心脏毒性的治疗作用,期望为中医药治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

计算机检索各大数据库搜集中药治疗蒽环类抗肿

收稿日期:2021-10-20

修回日期:2021-12-29

\* 浙江省自然科学基金委员会一般项目(LY19H160011):Sirt7介导的自噬和凋亡对人结肠癌细胞生物学功能影响及机制研究,负责人:蔡挺;中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院合作项目(2020YJY0224):口服难吸收中药的药效物质及作用机制技术平台的建立,负责人:李遇伯。

\*\* 通讯作者:舒乐新,实验师,主要研究方向:中药分析与毒理研究;蔡挺,主任医师,主要研究方向:中医药抗肿瘤研究。

瘤药物所致心脏毒性的随机对照试验。以 randomized-controlled trial、Chinese medicine、decoction、Anthracyclines、Aclarubicin、Daunorubicin、Carubicin、Doxorubicin、Idarubicin、Nogalamycin、cancer、cardiac toxicity、cardiotoxicity、chemotherapy 等为英文检索词检索 PubMed、ELSEVIER、The Cochrane Library 等英文数据库。以蒽环类药物、心脏毒性、中医药治疗、中药汤剂、中药复方、癌症、随机对照试验、阿霉素、阿克拉霉素、柔红霉素中文检索词检索万方、中国知网、维普等中文数据库。检索时限均从建库至 2021 年 7 月 8 日。

## 1.2 文献纳入标准

### 1.2.1 研究类型

临床随机对照试验(RCT)。

### 1.2.2 研究对象

经病理学确诊为恶性肿瘤患者且服用蒽环类抗

肿瘤药物的患者,其性别、年龄、患病时间不限。

### 1.2.3 干预措施

对照组为常规含蒽环类药物的化疗方案或使用安慰剂进行治疗,治疗组为常规化疗方案基础上联合使用汤药。

### 1.2.4 结局指标

心电图;超声心电图;心脏功能评估分级;肌钙蛋白 I(CTNI)水平;肌钙蛋白 T(CTNT)水平;B 型钠尿肽(BNP);血清肌酸激酶(CK);肌酸激酶同工酶(CK-MB);乳酸脱氢酶(LDH);中医症状评分;临床疗效;心脏毒性不良反应发生率;不良反应;安全性指标;生活质量评分。最终分析的指标为心电图;超声心电图;CTnI;CK-MB。

### 1.3 排除标准

①非临床试验研究;②重复发表文献;③非汤剂研究;④化疗方案不符合本研究;⑤结局指标不符合

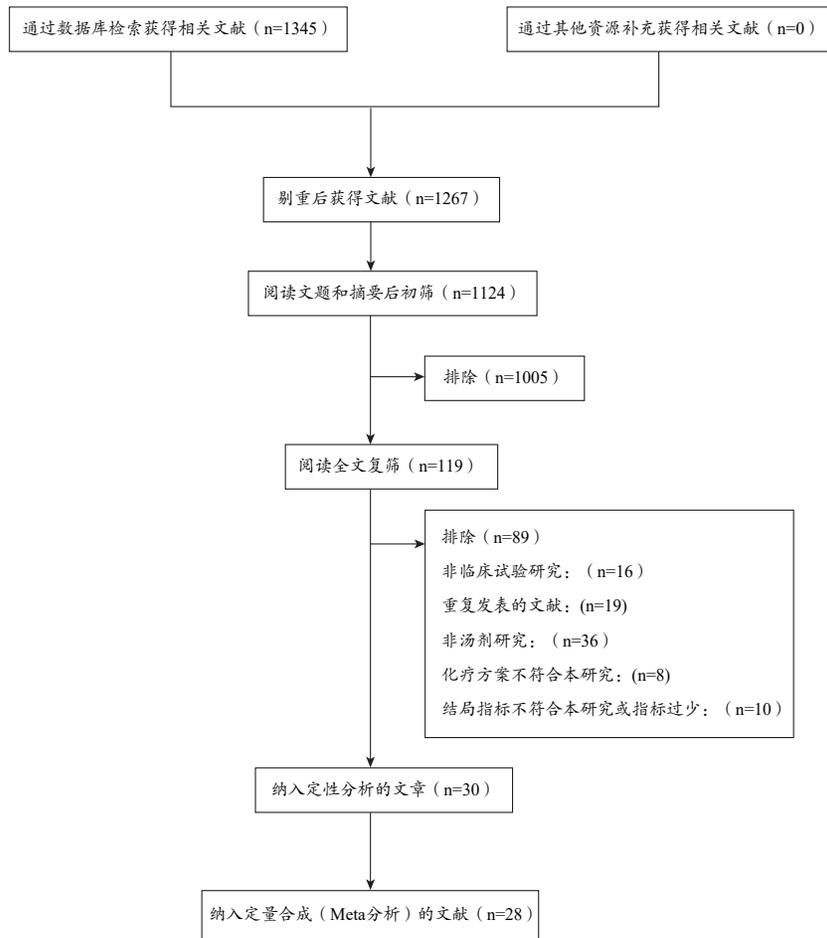


图1 纳入文献筛选流程

注:所检索的数据库及检出文献数具体如下:PubMed(n=110)、ELSEVIER(n=91)、The Cochrane Library(n=127)、Web of Science(n=50)、WanFang Data(n=231)、CNKI(n=736)。

本研究或指标过少。

#### 1.4 文献筛选

由2名研究员根据纳入与排除标准对可能纳入研究的文献逐一进行筛选,文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献之后通过进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入,协商解决任何在此过程中产生的分歧,必要时与第3人讨论裁决。

#### 1.5 资料提取

由两名研究人员通过Excel软件单独进行,提取主要内容有:第一作者及年份,瘤种,样本量,干预措施,疗程,结局指标,研究所使用的方剂构成及功效等,之后双方交叉比对结果,必要时与第3人讨论裁决。

#### 1.6 纳入研究的偏倚风险评价

本次纳入文献均为RCT研究,故选取Cochrane手册(5.1.0版本)作为质量评价工具。评价内容选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚以及其他偏倚。所有的文献均由2名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果,之后双方交叉比对结果,必要时与第3人讨论裁决。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初次检索共计获得相关文献1345篇。经逐级剔除后,最终28个RCT被纳入<sup>[11-38]</sup>。文献筛选流程图见图1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表1。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究的偏倚风险评价结果见图2。

### 2.4 中药方剂构成

本文每一篇纳入的文献中涉及的中药汤剂的具体组成及其功效见表2。

### 2.5 Meta分析结果

#### 2.5.1 射血分数(LVEF)

共有22篇研究评估了射血分数(LVEF)这一指标,包含12种中药汤剂,共计1469例患者。图3中各干预措施之间的网状关系图显示各项干预措施当中无闭合环,故无须进行一致性检验<sup>[39-40]</sup>。黑线粗线表示研究数量,蓝点大小表示样本量<sup>[41]</sup>。由于比较-校

正图得出所有研究大致于中线两侧呈对称分布,显示低可能性存在小样本效应(图4)。各干预措施网状Meta分析结果见表3(最后一列为含蒽环类药物的化疗方案与各个汤剂对比的MD值和95%置信区间)。由分析数据可以得出,除了呕宁方与只含蒽环类药物的化疗在LVEF上疗效相当,其余汤剂都优于对照,其中红景天汤剂,生脉汤剂,益气养心汤,炙甘草汤与其比较有显著差异。12种中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性的LVEF的SUCRA排序依次为:红景天汤剂>生脉汤剂>益气养心汤>参芪仙补汤>补气活血汤>四逆汤>益气活血汤>炙甘草汤>黄连阿胶汤>三黄煎剂>通络宁心方>呕宁方。

#### 2.5.2 CK-MB(肌酸激酶同工酶)水平

共有16篇研究评估了CK-MB这一指标,涉及10种中药注射液,总计1049例患者。网状关系图见图5,比较-校正图见图6,其显示所有研究不对称分布于两侧,表明存在小样本效应的可能性较大。各项干预措施网状Meta分析结果(表4)。由分析数据可以得出,其中当归养心汤,益气养心汤,益气活血汤,参芪仙补汤,炙甘草汤在CK-MB方面与单纯含蒽环类药物的化疗方案比较有显著差异。由于各干预措施之间不存在闭合环,故不需要进行一致性检验。9种中药汤剂治疗蒽环类药物所致心脏毒性在肌酸激酶同工酶水平的SUCRA排序依次为:当归养心汤>益气养心汤>益气活血汤>参芪仙补汤>呕宁方>炙甘草汤>四逆汤>黄连阿胶汤>补气活血汤>三黄煎剂。

#### 2.5.3 CTNI(肌钙蛋白I)水平

共有11篇研究评估了肌钙蛋白I这一指标,涉及9种中药注射液,总计772例患者。各干预措施之间的网状关系(图7)。由于各干预措施之间不存在闭合环,故不需要进行一致性检验。比较-校正图显示所有研究大致对称分布于中线两侧,表明存在小样本效应的可能性较小(图8)。各项干预措施网状Meta分析结果(表5)。由分析数据可以得出,其中炙甘草汤,呕宁方,益气养心汤,黄连阿胶汤,参芪仙补汤,红景天汤剂,参麦养心汤优于单纯含蒽环类药物的化疗方案,其中炙甘草汤与之相比有显著差异。9种中药汤剂的SUCRA排序依次为:炙甘草汤>呕宁方>益气养心汤>黄连阿胶汤>参芪仙补汤>红景天汤剂>参麦养心汤>含蒽环类药物的化疗方案>三黄煎剂>四

表1 纳入研究的基本特征

序号	作者	年份	瘤种	试验组 总人数/ 有效人数	对照组 总人数/ 有效人数	试验组干预措施	对照组干预措施	疗程	结局指标
1	姚诗清	2013	多种	50/50	50/50	补气活血中药汤剂+表柔比星为主的化疗方案	表柔比星为主的化疗方案	90天	(1)(2)
2	薛静娴	2015	乳腺癌	16/16	12/12	中药补气活血方+单纯化疗及基础治疗	单纯化疗及基础治疗	-	(2)(3)(4)(6)(8)(9)(10)
3	奚蕾	2016	多种	20/19	20/19	小/中/大剂量红景天+CCF方案/EOF方案	CEF方案/EOF方案	12周	(4)(6)(9)
4	沈伟生	2012	多种	50/50	50/50	红景天+含EPI方案	含EPI方案+辅酶Q10胶囊	-	(2)(4)(12)
5	申兴勇	2018	乳腺癌	48/48	48/48	加味炙甘草汤+TAC化疗方案	TAC化疗方案	6周	(3)(4)(7)(8)
6	胡文雷	2014	乳腺癌	35/35	35/35	加味生脉散合瓜蒌薤白半夏汤+CAF方案	CAF方案	18周	(3)(5)(6)(7)(9)
7	周君	2016	乳腺癌	34/34	33/33	三黄抗氧化方+单纯化疗及基础治疗	单纯化疗及基础治疗	2月	(2)(4)(10)
8	倪敏	2002	非霍奇金病	20/20	20/20	生脉饮+加味CHOP方案	CHOP方案	24周	(2)
9	张明星	2014	乳腺癌	28/28	28/28	四逆汤+TEC/EC / FEC方案	TEC/EC / CEF方案	3周	(4)(8)(10)(12)
10	吉训恋	2019	乳腺癌	30/30	30/30	四逆汤+稳心颗粒+常规化疗方案	稳心颗粒+常规化疗方案	3周	(4)(6)
11	解晓青	2018	乳腺癌	40/40	40/40	益气保心汤+CEF方案	CEF方案	9周	(2)(4)(6)(8)(10)
12	徐岳	2013	多种	22/22	21/21	益气活血方汤剂+盐酸曲美他嗪等常规治疗	盐酸曲美他嗪等常规治疗	3周	(2)(7)(8)(9)(10)(11)(13)(14)(15)
13	姚诗清	2017	乳腺癌	34/34	33/33	益气活血复方合剂+表柔比星治疗	表柔比星治疗	24周	(2)(5)(6)(8)
14	王巍	2015	乳腺癌	35/35	35/35	益气养心汤+CEF方案	CEF方案	18周	(2)(5)(7)(10)(15)
15	龙惠东	2014	乳腺癌	30/30	30/30	炙甘草汤+TAC方案	TAC方案	6周	(4)(7)(8)(9)
16	王凡	2016	乳腺癌	20/20	20/20	炙甘草汤+多西他赛联合表柔比星方案化疗	多西他赛联合表柔比星方案化疗	18周	(2)(3)(5)(6)(8)
17	梁慧	2013	乳腺癌	36/36	26/26	参麦养心汤+FEC方案/DAC方案	FEC方案/DAC方案	-	(1)(2)(3)(4)(12)
18	林冠宏	2015	乳腺癌	54/54	54/54	补血清心抗瘤汤+CAF方案	CAF方案	18周	(5)(7)(9)(10)(13)(15)
19	王瑞华	2019	多种	32/32	32/32	中药黄连阿胶汤+蒺藜类抗肿瘤化疗方案	蒺藜类抗肿瘤化疗方案	18周	(3)(4)(6)(8)(12)
20	齐泽华	2015	乳腺癌	40/40	40/40	加味当归养心汤+CEF方案	CEF方案	18周	(8)(15)
21	崔萍	2009	多种	23/23	22/22	中药呷宁方+CAP/ECF/CEF /CHOP方案	CAP/ECF/CEF/CHOP方案	2周	(2)(3)(4)(8)(10)(12)(13)
22	江雪沁	2016	乳腺癌	15/15	15/15	三黄煎剂+含蒺藜类药物的化疗+基础治疗	含蒺藜类药物的化疗+基础治疗	-	(2)(4)(8)(9)(10)(14)
23	孔嘉欣	2018	多种	40/40	40/40	通络宁心汤+表阿霉素或THP方案	磷酸肌酸钠+表阿霉素或THP方案	4周	(2)(5)
24	郭连英	2017	乳腺癌	30/30	30/30	炙甘草汤+含阿霉素新辅助化疗	含阿霉素新辅助化疗	4周	(10)(11)(13)
25	林素真	2019	乳腺癌	50/50	50/50	炙甘草汤+蒺藜类化疗	蒺藜类化疗	4周	(1)(2)(7)(8)
26	都雯	2019	急性髓细胞白血病	70/70	70/70	参芪仙补汤+DA方案	DA方案	14d	(1)(2)(3)(4)(6)(7)(8)(9)
27	张万海	2021	乳腺癌	30/30	30/30	炙甘草汤+TAC化疗方案	TAC化疗方案	42d	(4)(7)(8)
28	龙惠东	2019	乳腺癌	30/30	30/30	通脉四逆汤+蒺藜类为基础的化疗方案	蒺藜类为基础的化疗方案	12周	(1)(2)(5)(6)(8)

注:(1):心电图;(2):超声心动图;(3):心脏功能评估分级;(4):肌钙蛋白I(cTnI)水平;(5):肌钙蛋白T(cTnT)水平;(6):B型钠尿肽(BNP);(7):血清肌酸激酶(CK);(8):肌酸激酶同工酶(CK-MB);(9):乳酸脱氢酶(LDH);(10):中医症状评分;(11):临床疗效;(12):不良反应发生率;(13):不良事件;(14):安全性指标;(15):生活质量评分。

表2 方剂构成

序号	作者	年份	汤剂	汤剂组成	功效
1	姚诗清	2013	补气活血汤	人参10g,黄芪30g,炙甘草10g,麦冬10g,五味子10g,当归15g,丹参30g,桂枝10g,川芎10g	滋阴充,充血脉,温心阳,通血脉,活血化痰
2	薛静娴	2015	补气活血方	黄芪30g,红景天10g,姜黄10g,制大黄6g	抗疲劳,抗缺氧,抗氧化(主治心悸,胸痹)
3	奚蕾	2016	单味药:大花红景天	大花红景天10g/30g/50g	益气活血,通脉平喘
4	沈伟生	2012	单味药:红景天	红景天30g	益气活血,通脉平喘
5	中兴勇	2018	加减炙甘草汤	炙甘草12g,丹参12g,人参10g,干生地10g,麦冬10g,桂枝10g,黄芪8g,当归8g,白术8g,升麻6g	益气复脉,滋养心血
6	胡文雷	2014	加味生脉散合瓜蒌薤白半夏汤	太子参30g,麦冬12g,五味子9g,瓜蒌15g,薤白12g,半夏10g,炙甘草10g,百合20g,丹参15g,苦参15g	益气养心
7	周君	2016	三黄抗氧化方	黄芪30g,姜黄10g,制大黄6g	补气摄血生血,活血祛瘀,缓下积滞,通痹止痛
8	倪敏	2002	生脉饮加减	基本方:人参15g,麦冬12g,五味子12g,并行随证加减:恶心,呕吐者加橘皮12g,煮半夏12g,神曲12g,胃脘不适,舌苔厚腻者加厚朴12g,大腹皮12g,胸闷不舒者加枳壳12g,瓜蒌12g,纳差便溏,舌淡苔白,脉濡细者加白术12g,茯苓12g,眠差,夜梦多者加酸枣仁12g,远志12g,小便不畅,淋漓不尽者加车前草12g,泽泻12g,手足感觉异常者加桂枝12g,地龙10g	补气养阴,益气复脉
9	张明星	2014	四逆汤	熟附子15g,干姜6g,炙甘草6g	回阳救逆,补火助阳,散寒止痛
10	吉训恋	2019	四逆汤	熟附子15g,干姜6g,炙甘草6g	回阳救逆,补火助阳,散寒止痛
11	解晓青	2018	益气保心汤	黄芪30g,红景天20g,太子参15g,麦冬15g,丹参15g,川芎15g,白花蛇舌草12g,半枝莲12g,甘草6g	益气养阴,活血解毒,扶正祛邪
12	徐岳	2013	益气活血方汤剂	太子参,炙黄芪,麦冬,红景天,三七,瓜蒌壳,桑葚,炙远志	益气养阴,活血通络
13	姚诗清	2017	益气活血复方合剂	红参10g,炙黄芪30g,炙甘草10g,麦冬10g,五味子10g,当归15g,丹参30g,桂枝10g,川芎10g	益气活血,调和阴阳
14	王巍	2015	益气养心汤	黄芪40g,党参30g,丹参18g,女贞子18g,川芎15g,连翘10g,苦参10g,五味子10g,桂枝6g,陈皮10g,枳实10g,太子参10g,黄连6g,葛根10g,瓜蒌8g,炙甘草10g	养心益脉,养阴益气
15	龙惠东	2014	炙甘草汤	炙甘草12g,干生地12g,人参9g,生姜6g,阿胶10g,丹参15g,桂枝10g,麦冬12g,火麻仁9g,大枣15g	益气复脉,滋阴补血,调和阴阳
16	王凡	2016	炙甘草汤	麻仁20g,麦冬30g,阿胶30g,桂枝45g,生地黄250g,人参30g,生姜45g,甘草60g	益气复脉,滋阴补血,调和阴阳
17	梁慧	2013	参麦养心汤	白人参10g,麦冬10g,白术10g,茯苓10g,天冬10g,五味子10g,蒲黄10g,川芎10g,赤芍10g,生地10g,丹参10g,鸡血藤15g,女贞子10g,黄芪30g,酸枣仁15g,柏子仁10g,甘草5g	养阴补气,安神通脉
18	林冠宏	2015	补血养心抗癌汤	黄芪,茯苓,人参,当归,芍药,熟地,黄精,山药,香附,鸡血藤,牡蛎,丹参,苦参,炙甘草(剂量不详)	扶正养血健脾益气,理气散结
19	王瑞华	2019	黄连阿胶汤加减	黄连片6-15g,黄芪片6-15g,阿胶10-20g(烊化),白芍10-20g,鸡子黄2枚为基本方,伴气短乏力者加用党参15g,黄芪20g,山药15g,熟地黄20g,口干口渴者加用生地黄15g,沙参10g,玉竹12g,玄参10g,石斛15g,腰膝酸软者加用怀牛膝12g,桑寄生15g,山萸肉12g,烦热汗多,焦躁不安者,可加用知母12g,浮小麦30g,五味子20g,牡丹皮15g或煅牡蛎30g,煅龙骨30g,失眠多梦者,加用远志12g,酸枣仁15g,茯神12g,夜交藤20g,莲子心15g,石菖蒲15g	清心火,补肾阴

续表

序号	作者	年份	汤剂	汤剂组成	功效
20	齐泽华	2015	加味当归养心汤	当归 20 g, 麦冬 20 g, 升麻 15 g, 炙甘草 10 g, 人参 10 g, 生地黄 10 g, 柏子仁 10 g, 五味子 10 g, 女贞子 15 g	养血补心, 养心安神
21	崔萍	2009	呕宁方	生晒参片 10 g, 茯苓 20 g, 姜半夏 15 g, 代赭石 30 g, 生甘草 12 g	益气复脉, 宁心解毒
22	江雪沁	2016	三黄煎剂	炙黄芪 30 g, 制大黄 10 g, 姜黄 20 g, 心慌胸闷者丹参 10 g, 红景天 20 g, 瓜甲舌色暗甚者加红花 10 g, 川牛膝 10 g, 恶心呕吐甚者加半夏 10 g, 情绪睡眠不佳明显如郁金 10 g, 浮小麦 10 g, 酸枣仁 10 g, 面肢浮肿者加泽泻 10 g, 桑枝 10 g, 便溏结不调者白术 10 g, 茯苓 10 g, 薏苡仁 10 g, 肝功异常或有肝炎病史者加虎杖 10 g, 金钱草 10 g	益气活血, 扶正祛邪, 健脾
23	孔嘉欣	2018	通络宁心汤	黄芪 50 g, 太子参 15 g, 麦冬 15 g, 五味子 10 g, 炙甘草 10 g, 白术 10 g, 丹参 30 g, 赤芍 12 g, 郁金 12 g, 葛根 30 g, 远志 10 g, 瓜蒌 15 g	益心气, 振心阳, 复血脉
24	郭连英	2017	炙甘草汤	炙甘草 15 g, 干生地 15 g, 人参 10 g, 生姜 10 g, 阿胶 10 g, 丹参 10 g, 桂枝 10 g, 麦冬 10 g, 火麻仁 10 g, 大枣 10 g	益气复脉, 滋阴补血, 调和阴阳
25	林素真	2019	炙甘草汤	炙甘草 60 g, 党参 15 g, 生地 50 g, 麦门冬 15 g, 麻子仁 10 g, 桂枝 10 g, 生姜 3 片, 阿胶 6 g, 大枣 3 颗	益气滋阴, 通阳复脉的功效。
26	都雯	2019	参芪仙补汤	黄芪 30 g, 人参 20 g, 生龙骨 30 g, 补骨脂 12 g, 生牡蛎 15 g, 生地黄 15 g, 女贞子 10 g, 麦冬 15 g, 早莲草 12 g, 仙鹤草 12 g, 知母 10 g, 黄柏 10 g, 川芎 12 g, 阿胶 10 g, 丹参 10 g, 甘草 6 g	填精益髓, 益气活血祛瘀, 滋补肾阴生津等功效
27	张万海	2021	炙甘草汤	升麻 6 g, 白术 8 g, 黄芪 8 g, 人参 10 g, 当归 8 g, 干生地 10 g, 桂枝 10 g, 丹参 12 g, 麦冬 10 g, 炙甘草 12 g	温阳通脉, 滋阴养血之功效。
28	龙惠东	2019	通脉四逆汤	熟附子 10 g, 干姜 6 g, 甘草 4 g。依个体差异调节剂量, 剂量比为 5:3:2, 根据症状合理加减, 湿气重, 加茯苓等	回阳救逆, 补火助阳, 散寒止痛

逆汤。

### 2.5.4 心电图改善情况

共有 13 篇研究报告了中药注射液治疗蒽环类药物引起的心脏毒性的心电图改善情况, 涉及 10 种中药汤剂, 总计 868 例患者。网状关系图见图 9, 不存在闭合环, 故不需要进行一致性检验。比较-校正图见图 10, 显示所有研究大致分布于中线左右, 并多集中于中线, 表明存在小样本效应的可能性低。概率排序结果见表 6。结果显示, 10 种中药汤剂在心电图改善情况上都优于只含有蒽环药物的化疗方案。10 种中药注射液治疗蒽环类药物所致心脏毒性的心电图改善情况具体概率排序(rank)依次为: 益气养心汤>生脉汤剂>呕宁方>三黄煎剂>补血养心抗癌汤>参麦养心汤>补气活血汤>炙甘草汤>益气活血汤>四逆汤。

## 3 讨论

蒽环类药物是细胞毒性药物, 其机制可能与氧自由基, 钙超载, 线粒体损伤, 能量代谢障碍, 细胞凋亡, 铁离子代谢紊乱等众多易感因素有关<sup>[42]</sup>。从中医证型上进行划分, 蒽环类化疗药物所致的心脏毒性大多属

于气阴两虚证<sup>[43]</sup>。而此类型的病证发病的机制较多, 单纯西药治疗效果不理想, 故在治疗时采用中医的整体辨证观念使用汤药于患者进行诊治能够取得较好的疗效, 有效降低心脏毒性。

现代研究表明, 中药能提高过氧化酶及超氧化物歧化酶水平, 减少氧自由基的形成以改善抗脂质过氧化损伤, 减少 NO 的产生和钙拮抗作用, 从而抑制心肌细胞凋亡, 达到心脏保护作用<sup>[44]</sup>。有证据显示炙甘草汤能改善心肌纤维化大鼠心功能, 其机制可能与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关并且能有效调节心衰大鼠的心肌能量代谢, 对 ADM 引起的心肌损伤具有修复作用<sup>[45-46]</sup>。李影雄等<sup>[47]</sup>证明了加味人参四逆汤可以改善急性心肌梗死后心力衰竭大鼠的心功能, 同时调节血流动力学, 减少神经体液因子分泌, 抑制心肌氧化应激、炎症浸润和纤维化。明思彤等<sup>[48]</sup>基于网络药理学方法多成分多靶点发现生脉饮对心肌肥厚大鼠具有保护作用, 能有效缓解心肌细胞肿大、坏死损伤及纤维化程度, 其作用机制与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白表达有关。此外红景天饮片对大鼠心肌梗死的保护作用, 其机制可能与提高 VEGF、VEGFR1、VEGFR2

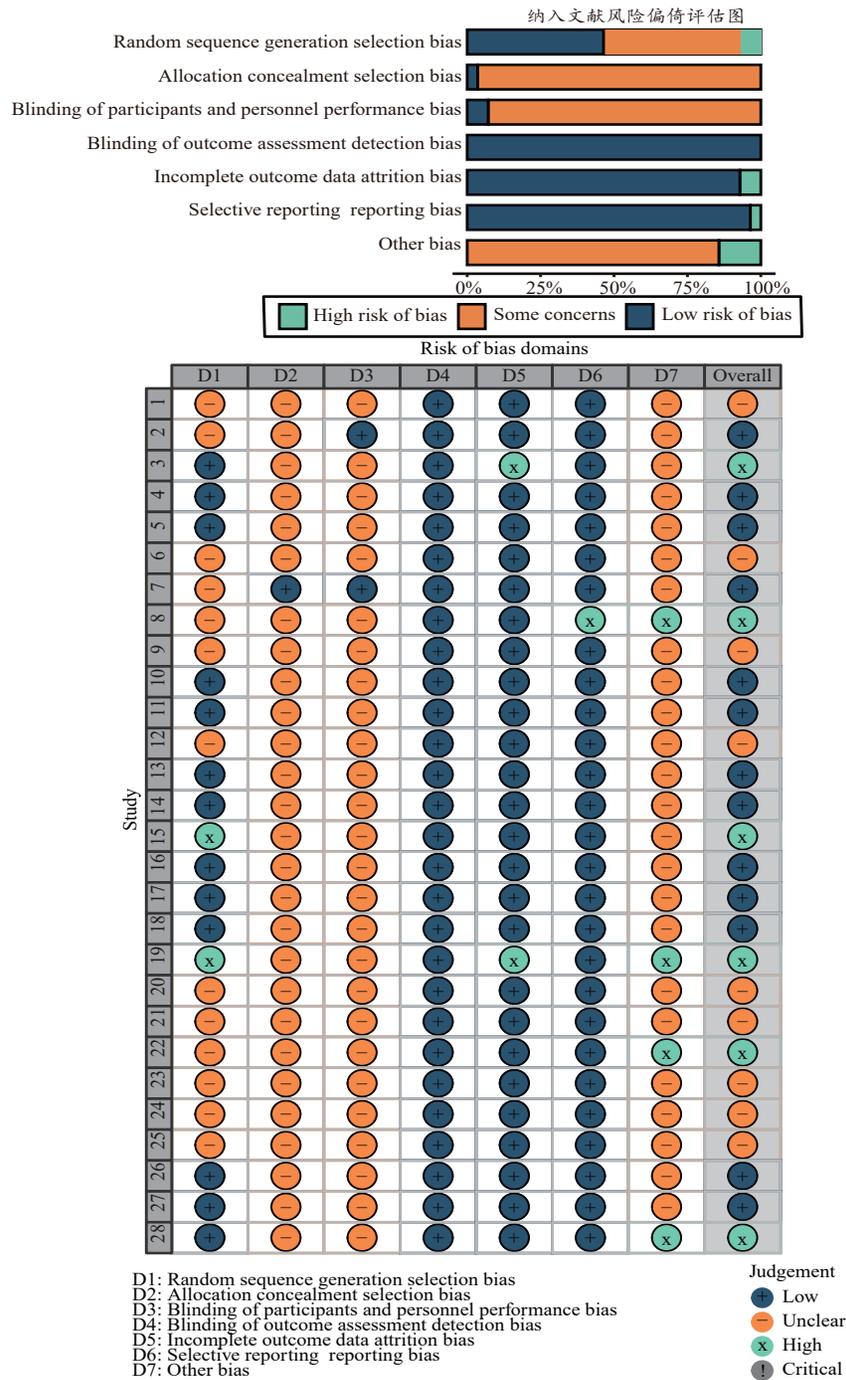


图2 纳入研究的偏倚风险评价

注:文献序号同表1、表2。

mRNA 及蛋白表达水平相关<sup>[49]</sup>。这都显示中药汤剂可以通过多种途径,多种作用机制保护心脏,降低心脏损伤。

随着循证医学的不断发展,为中医药循证之路注入了新源泉,中药临床疗效的证据也愈发被关注<sup>[50]</sup>。本研究共评估了15种中药汤剂,分别为红景天汤剂,

生脉汤剂,益气养心汤,参芪仙补汤,补气活血汤,四逆汤,益气活血汤,炙甘草汤,黄连阿胶汤,三黄煎剂,通络宁心方,呕宁方,当归养心汤,参麦养心汤,补血养心抗癌汤。其中加味生脉散合瓜蒌薤白半夏汤并无LVEF、CK-MB、CTNI和心电图的数据,故本文不能体现其对心脏毒性的治疗作用。我们发现在使用汤

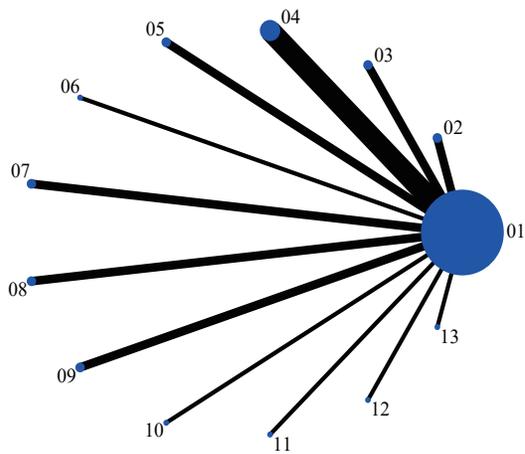


图3 LVEF网状关系图

注:01:化疗(A);02:补气活血汤+A;03:红景天汤剂+A;04:炙甘草汤+A;05:三黄汤剂+A;06:生脉汤剂+A;07:四逆汤+A;08:益气养心汤+A;09:益气活血汤+A;10:黄连阿胶汤+A;11:呕宁方+A;12:通络宁心方+A;13:参芪仙补汤+A。

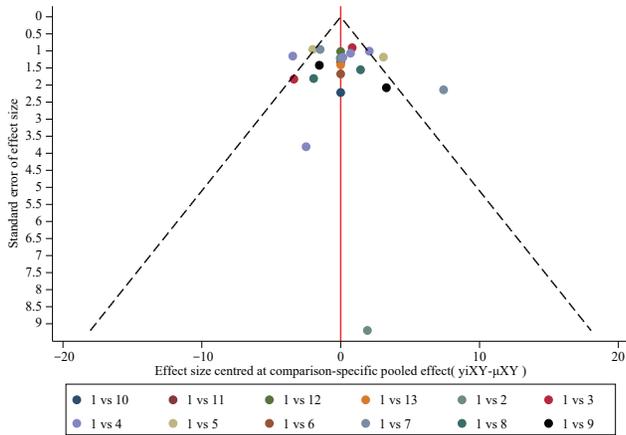


图4 LVEF比较-校正图

药对于蒽环类化疗药物所导致的心脏毒性进行治疗时,采用的方剂集中在炙甘草汤,四逆汤,益气养心汤等方剂中,相较于纯西医治疗方法,均取得了较好的治疗效果,凸显了中药汤剂在治疗蒽环类药物所导致的的心脏毒性中所含有的优势。

经过网状meta分析,我们发现本文纳入的各种汤药在治疗蒽环类化疗药物所引起的心脏毒性取得了良好的疗效。其中红景天汤剂,当归养心汤,炙甘草汤,益气养心汤分别在LVEF方面,CK-MB方面,CTNI方面,心电图方面取得最佳疗效。由于汤剂、复方中所含中药种类的复杂性,各个中药用量的差异性,临床证据不充足等问题,本次meta分析的汤药种类较多且难以统一进行划分,故我们很难选出降低蒽环类药

表3 LVEF疗效对比

干预措施	SUCRA值	排序	MD [95%置信区间]
红景天汤剂+A	0.9012	1	-10.84 [-15.94,-5.836]
生脉汤剂+A	0.8432	2	-10.1 [-17.44,-2.783]
益气养心汤+A	0.8173	3	-9.136 [-14.36,-3.968]
参芪仙补汤+A	0.6427	4	-6.65 [-13.83,0.5727]
补气活血汤+A	0.5815	5	-5.739 [-12.26,0.8334]
四逆汤+A	0.4673	6	-4.226 [-9.252,1.055]
益气活血汤+A	0.4309	7	-3.817 [-9.025,1.471]
炙甘草汤+A	0.4304	8	-3.835 [-7.137,-0.6151]
黄连阿胶汤+A	0.406	9	-3.447 [-11.31,4.377]
三黄煎剂+A	0.3792	10	-3.221 [-8.083,1.707]
通络宁心方+A	0.3337	11	-2.543 [-9.492,4.384]
呕宁方+A	0.1659	12	0.02091 [-7.054,7.113]
化疗(A)	0.1006	13	/

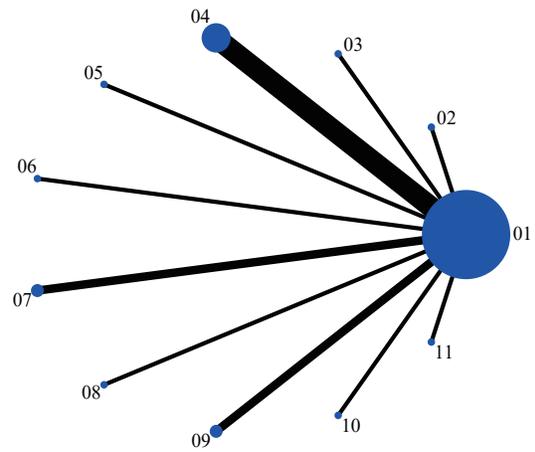


图5 CK-MB网状关系图

注:01:化疗(A);02:补气活血汤+A;03:黄连阿胶汤+A;04:炙甘草汤+A;05:三黄煎剂+A;06:当归养心汤+A;07:四逆汤+A;08:益气养心汤+A;09:益气活血汤+A;10:呕宁方+A;11:参芪仙补汤+A。

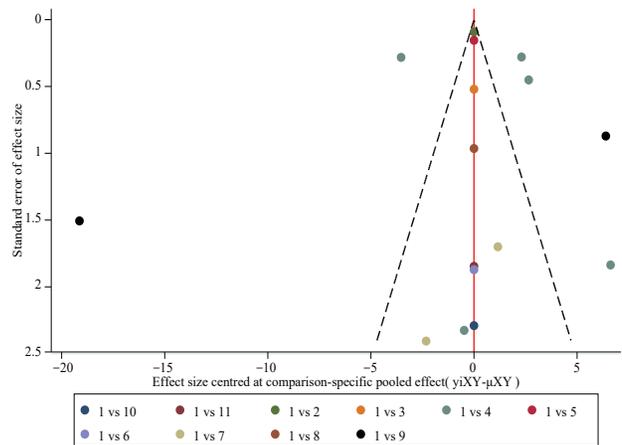


图6 CK-MB比较-校正图

表4 CK-MB疗效对比

干预措施	SUCRA 值	排序	MD [95% 置信区间]
当归养心汤+A	0.03499	1	28.16 [18.3, 38]
益气养心汤+A	0.0835	2	24.59 [15.34, 33.95]
益气活血汤+A	0.2306	3	16.37 [9.654, 23.07]
参芪仙补汤+A	0.3174	4	13.04 [3.215, 22.88]
呕宁方+A	0.4605	5	8.44 [-1.789, 18.51]
炙甘草汤+A	0.5473	6	5.524 [1.304, 9.719]
四逆汤+A	0.6921	7	2.733 [-4.307, 9.821]
黄连阿胶汤+A	0.7317	8	1.849 [-7.337, 11.04]
补气活血汤+A	0.7355	9	1.753 [-7.346, 10.91]
三黄煎剂+A	0.8159	10	-0.1259 [-9.247, 9.021]
化疗(A)	0.8504	11	/

表5 CTNI疗效对比

干预措施	SUCRA 值	排序	MD [95% 置信区间]
炙甘草汤+A	0.001966	1	10.62 [7.802, 14.32]
呕宁方+A	0.493	2	0.1671 [-5.096, 5.441]
益气养心汤+A	0.4937	3	0.1511 [-5.183, 5.372]
黄连阿胶汤+A	0.5051	4	0.1342 [-5.161, 5.451]
参芪仙补汤+A	0.5361	5	0.04364 [-5.209, 5.315]
红景天汤剂+A	0.5402	6	0.03101 [-5.29, 5.253]
参麦养心汤	0.5505	7	0.01624 [-5.262, 5.25]
化疗(A)	0.5608	8	/
三黄煎剂+A	0.566	9	-0.02675 [-5.292, 5.232]
四逆汤+A	0.7526	10	-0.9239 [-6.231, 4.368]

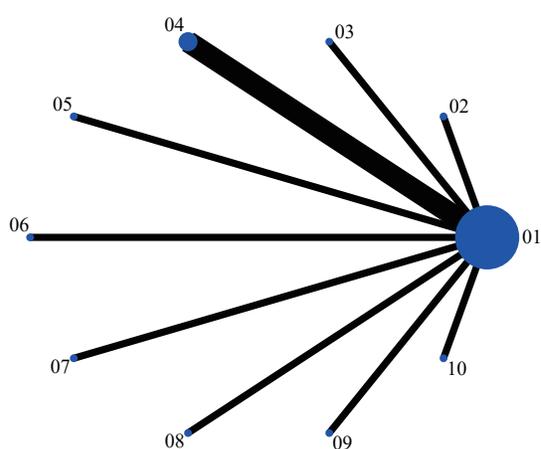


图7 CTNI网状关系图

注:01:化疗(A);02:参麦养心汤;03:红景天+A;04:炙甘草汤+A;05:三黄煎剂+A;06:黄连阿胶汤+A;07:四逆汤+A;08:益气养心汤+A;09:呕宁方+A;10:参芪仙补汤+A。

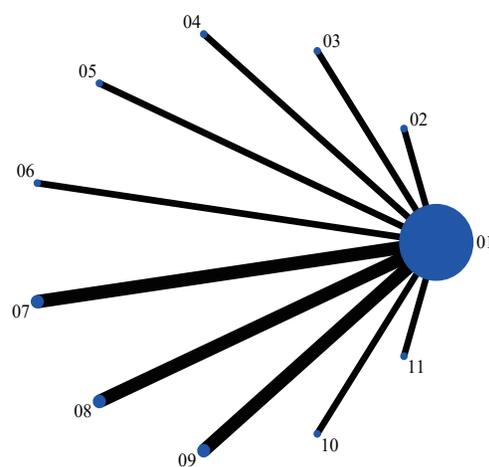


图9 心电图网状关系图

注:01:化疗(A);02:补气活血汤;03:参麦养心汤+A;04:炙甘草汤+A;05:三黄煎剂+A;06:生脉饮+A;07:四逆汤+A;08:益气养心汤+A;09:益气活血汤+A;10:补血养心抗癌汤;11:呕宁方+A。

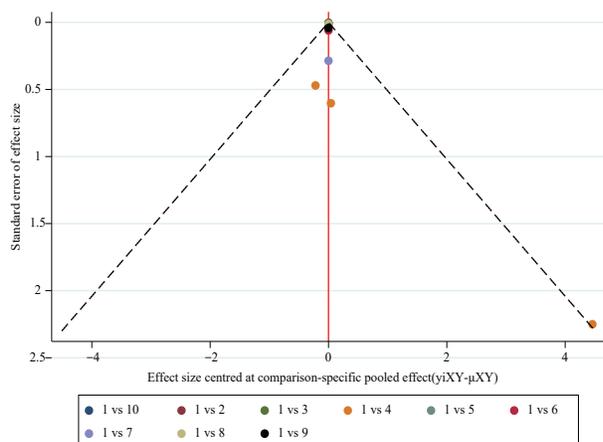


图8 CTNI比较-校正图

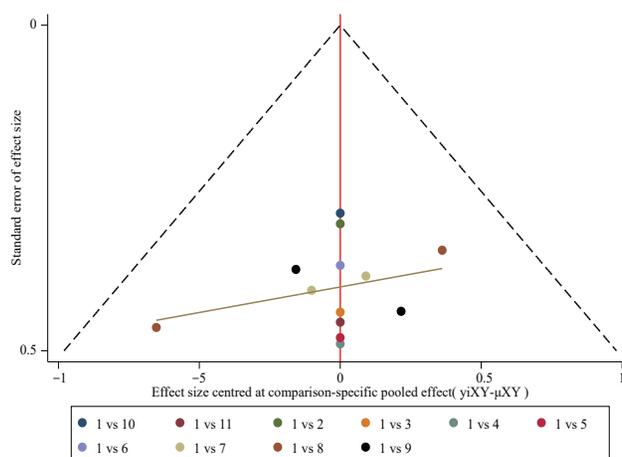


图10 心电图比较-校正图

物所致心脏毒性的最佳汤剂,但是综合4个指标进行评价,其中生脉汤剂,益气养心汤,参芪仙补汤,红景

天汤剂是取得较好疗效的中药汤剂。

中医药的长处在于临床疗效,但由于中医药干预

表6 心电图改善情况疗效对比

干预措施	SUCRA 值	排序
益气养心汤+A	0.3013	1
生脉汤剂+A	0.3424	2
呕宁方+A	0.3703	3
三黄煎剂+A	0.3964	4
补血养心抗癌汤+A	0.4061	5
参麦养心汤+A	0.4712	6
补气活血汤+A	0.4884	7
炙甘草汤+A	0.6046	8
益气活血汤+A	0.6352	9
四逆汤+A	0.6525	10
化疗(A)	0.8315	11

方法,特别是中药方剂种类较多,且适应证相似<sup>[50]</sup>,故

本文仍存在一定的局限性:1.本文所纳入的文献质量一般,大多中药复方对应的文献数量少,数据不充足带来的数据偏差无可避免;2.中药复方的复杂性,故本文列出所纳入研究的汤药的方剂组成及功效以供参考;3.中药汤剂强调一人一方,在进行治疗时,使用同一处方所受局限性较大,在各项研究中,无法根据每位患者自身的实际情况进行药物剂量以及草药品种的调整,在临床使用中,仍需根据患者的实际情况进行拟方。因此,今后对中药临床的随机对照实验需进行大样本,多方向,多种类的严格研究,制定公认的划分、诊断和疗效标准,使中医药循证之路向更标准,更统一,更高质量的方向发展。

## 参考文献

- Zhu Z W, Azibani F, Sliwa K. Subclinical anthracycline therapy-related cardiac Dysfunction: an ignored stage B heart failure in an African population. *Cardiovasc J Afr*, 2020, 31(5):262-266.
- Chen J, Liu J Y, Dong Z Z, et al. The effect of eIF3a on anthracycline-based chemotherapy resistance by regulating DSB DNA repair. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190:114616.
- Doroshov J H. Mechanisms of anthracycline-enhanced reactive oxygen metabolism in tumor cells. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:9474823.
- Lieske K, Harris J, Chan M, et al. Dexrazoxane significantly reduces anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric solid tumor patients: a systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(6):417-425.
- 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3):110-112.
- Bisoc A, Ciurescu D, Rădoi M, et al. Elevations in high-sensitive cardiac troponin T and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide levels in the serum can predict the development of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Am J Ther*, 2020, 27(2):e142-e150.
- Schuler M K, Gerdes S, West A, et al. Efficacy and safety of Dexrazoxane (DRZ) in sarcoma patients receiving high cumulative doses of anthracycline therapy—a retrospective study including 32 patients. *BMC Cancer*, 2016, 16:619.
- Xu L Y, Long Y Y, Tang X Q, et al. Cardioprotective effects and duration of beta blocker therapy in anthracycline-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(1):11-19.
- 杨慧芳, 黄庞宇, 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. *中国中医急症*, 2020, 29(12):2092-2096.
- 郝炜, 刘胜. 中医药防治蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性研究进展. *上海中医药杂志*, 2016, 50(6):99-102.
- 姚诗清, 戴小华, 周兰. 补气活血法防治表柔比星致心脏毒性的临床研究. *中华全科医学*, 2013, 11(3):437-438.
- 薛静娴. 补气活血方调控机体氧化应激改善乳腺癌患者化疗心脏毒性的临床与实验研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2015.
- 奚蕾. 红景天对蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性干预作用的临床观察. 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会议论文集, 2016:2.
- 沈伟生, 高春恒, 张华, 等. 红景天预防含表柔比星方案化疗所致心脏毒性临床观察. *新中医*, 2012, 44(2):18-20.
- 申兴勇, 袁平. 加减炙甘草汤对乳腺癌化疗致心脏毒性的临床观察及对心功能的保护作用分析. *癌症进展*, 2018, 16(1):106-109.
- 胡文雷, 张燕, 王建中, 等. 加味生脉散合瓜蒌薤白半夏汤防治阿霉素引起心脏毒性的临床观察. *中国中医药科技*, 2014, 21(3):318-320.
- 周君, 姚昶, 卞卫和, 等. 三黄抗氧化方改善乳腺癌术后蒽环类药物化疗心脏毒性临床观察. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(7):154-157.
- 倪敏, 欧阳学农, 戴西湖. 生脉饮加减治疗阿霉素引起心肌损害的临床分析. *临床肿瘤学杂志*, 2002(5):359-360.
- 张明星. 四逆汤防治乳腺癌蒽环类化疗药急性心脏毒性的临床研究. 广州: 广州中医药大学硕士研究生学位论文, 2014.
- 吉训恋, 纪翠芳, 林志群. 四逆汤联合稳心颗粒对乳腺癌蒽环类化疗引起心脏毒性病人LVEF及BNP, cTn I, TNF- $\alpha$ 水平的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(2):309-311.
- 解晓青, 姜毅. 益气保心汤减轻乳腺癌化疗后心脏毒性的临床研究. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(10):1396-1398, 1422.
- 徐岳. 益气活血方治疗蒽环类化疗药物致慢性心肌损害的临床研究. 昆明: 云南中医学院硕士研究生学位论文, 2013.
- 姚诗清, 周兰. 益气活血复方合剂预防表柔比星致心脏毒性临床研究

- 究. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(17):2009-2011.
- 24 王巍, 李政, 李康. 益气养心汤在乳腺癌辅助化疗中预防蒽环类药物心脏毒性的临床作用研究. 中华中医药学刊, 2015, 33(10):2535-2537.
  - 25 龙惠东, 林云恩, 梁傍顺, 等. 炙甘草汤对含阿霉素新辅助化疗乳腺癌患者心脏的影响. 中国处方药, 2014, 12(6):7-9.
  - 26 王凡, 巩平. 炙甘草汤预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察. 现代肿瘤医学, 2016, 24(16):2610-2614.
  - 27 梁慧, 王云启, 李玉明, 等. 中药减轻乳腺癌术后含蒽环类药物辅助化疗心脏毒性的临床研究. 四川中医, 2013, 31(6):83-85.
  - 28 林冠宏, 张军. 补血养心抗癌汤联合CAF方案化疗对乳腺癌患者外周血癌胚抗原, 血清糖蛋白抗原153影响以及改善化疗药物所致心脏毒性研究. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9):171-173.
  - 29 王瑞华, 李艳芬, 邹爱英, 等. 黄连阿胶汤防治蒽环类化疗药物诱发心肌损伤的临床疗效及机制. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8):20-27.
  - 30 齐泽华, 韩涛, 刘兆喆, 等. 加味当归养心汤对乳腺癌术后应用蒽环类药物的心脏毒性的影响. 创伤与急危重病医学, 2015, 3(3):174-176.
  - 31 崔萍. 呕宁方防治蒽环类化疗药物急性心脏毒性反应的临床研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2009.
  - 32 江雪沁. 三黄煎剂改善蒽环类药物心脏毒性症状的临床研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2016.
  - 33 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. 中国现代药物应用, 2018, 12(21):1-4.
  - 34 郭连英, 王菊美, 安菊岩, 等. 炙甘草汤联合含阿霉素新辅助化疗方案治疗乳腺癌疗效及对心脏功能的影响. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35):3915-3917.
  - 35 林素真. 炙甘草汤改善乳腺癌蒽环类化疗致心肌毒性临床分析及机制探究分析. 中外医疗, 2019, 38(25):173-175.
  - 36 都雯, 赵桂香. 参芪仙补汤防治急性髓细胞白血病患者柔红霉素所致的亚临床心肌损害的疗效及对B型利钠肽和P-R间期的影响. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21):2317-2322.
  - 37 张万海. 炙甘草汤联合TAC化疗方案治疗乳腺癌的效果及安全性. 临床医学, 2021, 41(5):122-124.
  - 38 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. 中国医学创新, 2019, 16(25):126-130.
  - 39 胡海殷, 季昭臣, 于丹丹, 等. 中成药治疗缓慢性心律失常临床随机对照试验的网状Meta分析. 中国中药杂志, 2020, 45(5):1149-1158.
  - 40 杨丰文, 邹佳涵, 王媛, 孙崇翔, 葛龙, 田金徽, 张俊华. 中药注射剂治疗心力衰竭的网状Meta分析. 中国中药杂志, 2018, 43(6):1247-1253.
  - 41 季昭臣, 胡海殷, 杨丰文, 等. 益气活血类中成药治疗冠心病心绞痛的网状Meta分析. 中国中药杂志, 2019, 44(9):1927-1937.
  - 42 李双萍, 管玲, 贾景文, 等. 蒽环类药物心脏毒性的研究进展. 西部中医药, 2020, 33(6):149-152.
  - 43 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. 中国中医急症, 2020, 29(12):2092-2096.
  - 44 刘璨, 邢雁伟, 苏鑫, 等. 中药对肿瘤蒽环类化疗导致心脏毒性保护作用的meta分析. 海南医学院学报, 2021:1-24.
  - 45 白雪峰, 万晓燕, 惠彩霞. 炙甘草汤对异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化大鼠心肌NF- $\kappa$ B信号通路的调节作用研究. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(31):3440-3446.
  - 46 杨洁文, 徐叶峰, 严卿莹. 炙甘草汤干预阿霉素致大鼠心肌损害的能量代谢研究. 浙江中医杂志, 2021, 56(4):258-260.
  - 47 李影雄, 蔡海荣, 蔡惠铃, 等. 加味人参四逆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能的保护机制研究. 广州中医药大学学报, 2021, 38(6):1236-1241.
  - 48 明思彤, 刘柳, 阚默, 等. 基于网络药理学探讨生脉饮对心肌肥厚大鼠的保护作用及机制. 中国老年学杂志, 2021, 41(14):3038-3045.
  - 49 马四补, 田兴中, 马子力, 等. 红景天破壁饮片与传统饮片对大鼠心肌梗死保护作用及药效对比研究. 时珍国医国药, 2021, 32(6):1364-1368.
  - 50 杨丰文, 张俊华, 张伯礼. 中医药网状Meta分析质量评价. 中华中医药杂志, 2018, 33(10):4599-4606.

## Network Meta-analysis of Cardiotoxicity Caused by Chinese Herbal Decoction for the Treatment of Anthracyclines

Li Shuangfeng<sup>1</sup>, Li Chun<sup>2</sup>, Yu RuiLi<sup>3</sup>, Xian Zicheng<sup>2</sup>, Yang Fengwen<sup>1</sup>, Shu Lexin<sup>2</sup>, Cai Ting<sup>3</sup>

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. School of Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China)

**Abstract:** Objective To systematically evaluate Chinese herbal decoction on the prevention and treatment effect of cardiac toxicity under the therapeutic regime of anthracycline drugs. Methods We conducted computer retrieval of databases such as PubMed, ELSEVIER, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI and WanFang to find controlled

cases data on treating cardiotoxicity caused by anthracyclines with Chinese medicine decoction. A total of 28 literatures were included after checking and filtering. Among them, the controlled measures were Western medicine or blank controlled. The data in the collection literatures was Meta-analyzed by applying Stata, Winbugs and R software. It had unified units, then 2 researchers screened to remove the literatures of unclear data and the literatures which their treatment includes Chinese medicine injections, Chinese patent medicine. Results Meta-analysis results showed that the Hongjingtian decoction had the best effect on LVEF. In CK-MB, Danggui Yangxin decoction had the best effect. In CTNI, Zhigancao decoction was the best. In ECG, the best was Yiqi Yangxin decoction. Conclusion Comprehensive results of various indicators, Shengmai decoction, Yiqi Yangxin decoction, Shenqi Xianbu decoction and Hongjingtian decoction have a better efficacy in the tumor chemotherapy of anthracycline which lead to cardiac toxicity and have protective effect while reducing heart damage.

**Keywords:** Network Meta-analysis, Cardiac toxicity, Chinese herbal decoction, Anthracycline, Systemic evaluation

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)