

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

王瑞华, 李艳芬, 邹爱英, 黄宇虹, 王保和*
(天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

[摘要] **目的:**观察黄连阿胶汤对于各类癌症化疗患者累积使用蒽环类化疗药物所导致的心肌损伤防治作用。**方法:**选择在天津中医药大学第二附属医院联合使用蒽环类药物化疗的各类癌症患者,21 d 为 1 个周期,连续化疗 3 个周期后观察患者心脏毒性反应。选择符合中医心肾不交辨证标准的化疗患者共 64 例,随机分为治疗组和对照组,各 32 例。治疗组患者在维持原有化疗方案基础上,加用中药黄连阿胶汤为基本处方进行配合治疗,随证加减;对照组患者继续维持原有化疗方案,两组患者再连续化疗 3 周期。通过对比两组患者化疗后 3,6 周期心功能分级程度、心功能耐受性变化,以及心脏彩超,QTc 间期,肌酸激酶同工酶(CK-MB),肌红蛋白(MYO),肌钙蛋白 I(cTNI),氨基末端脑钠肽原(NT-pro-BNP)浓度数值的变化,并与肾上腺素(E),去甲肾上腺素(NE),血管紧张素 II(Ang II)水平比较,同时进行相关性分析。**结果:**中药治疗组化疗 6 个周期后心功能分级程度和 6 min 步行心功能耐受性均较化疗 3 周期后明显好转($P < 0.05$),对照组则没有明显变化;治疗组血液 CK-MB,cTNI,MYO,NT-pro-BNP 水平较对照组明显下降($P < 0.05$);心电图 QTc 间期治疗组较对照组明显下降($P < 0.05$),心脏彩超指标动静脉血液流速比值(E/A),左室射血分数(LVEF)治疗组较对照组明显上升($P < 0.05$),左室舒张末期径(LVDd),左室收缩末期径(LVDs)数值治疗组与对照组之间没有明显改变。两组化疗 3,6 周期后血液 NE,E,Ang II 水平比较,治疗组较对照组明显下降($P < 0.05$);化疗后 3 至 6 周期血液 NE,E,Ang II 水平与 CK-MB,cTNI,MYO,NT-pro-BNP 水平变化值之间均存在直线正相关性;化疗 6 周期后,治疗组心血管事件发生率较化疗 3 周期后明显有所减少,对照组发生率则有所上升。**结论:**黄连阿胶汤通过补肾清心作用,可降低人体交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素系统(RAS)兴奋性,抑制体内 NE,E,Ang II 释放水平,对累积使用蒽环类化疗患者的心脏毒性反应有一定的防治作用,在一定程度上能够抑制心肌损伤,改善心功能,减少心血管事件的发生。

[关键词] 阿霉素; 黄连阿胶汤; 心功能; 肾上腺素; 血管紧张素 II

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0020-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190117

[网络出版地址]

[网络出版时间]

Mechanism of Huanglian Ejiao Tang on Prevention and Treatment of Myocardial Injury Induced by Anthracycline Chemotherapy Drugs

WANG Rui-hua, LI Yan-fen, ZUO Ai-ying, HUANG Yu-hong, WANG Bao-he*

(Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the preventive and therapeutic effect of Huanglian Ejiao Tang on myocardial injury induced by anthracycline chemotherapeutic drugs in all kinds of cancer patients undergoing chemotherapy. **Method:** We chosen all kinds of cancer patients with combined use of anthracycline chemotherapy drugs in our hospital, 21 days as one cycle. The cardiac toxicity reaction was observed after three continuous chemotherapy cycles. A total of 64 patients who met the dialectical criteria of “imbalance between heart-Yang and

[收稿日期] 20180601(011)

[基金项目] 天津市科技计划项目(17ZXXYSY00060)

[第一作者] 王瑞华,博士,主治医师,从事中西医结合心血管疾病研究,E-mail:wangruihua2002@163.com

[通信作者] *王保和,博士,主任医师,从事中医心血管疾病研究,E-mail:wbh3423@sina.com

kidney-Yin” were randomly divided into treatment group (32 cases) and control group (32 cases). Patients in treatment group were treated with Chinese medicine Huanglian Ejiao Tang based on original chemotherapy regimen, adding and subtracting Chinese medical materials according to the symptoms. Patients in control group continued to maintain the original chemotherapy regimen, and both two groups of patients continued to receive 3 cycles of continuous chemotherapy. By comparing the cardiac function classification and cardiac function tolerance between the 3 cycles and 6 cycles of two groups of patients after chemotherapy; changes of echocardiography index, QTc interval, creatine kinase isoenzyme (CK-MB), Myoglobin (MYO), cardiac troponin I (cTNI) and nitrogenous terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) concentration value were compared between two groups; and the concentrations of adrenaline (E), norepinephrine (NE) and angiotensin II (Ang II) were observed and compared; meanwhile, the correlation analysis was carried out at the same time. **Result:** After 6 cycles of chemotherapy in Chinese medicine treatment group, degree of cardiac function classification and the 6 minute walking heart function tolerance were significantly better than those at the 3 cycles of chemotherapy ($P < 0.05$), but there was no significant change in control group; the concentrations of CK-MB, cTNI, MYO and NT-pro-BNP in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), and the electrocardiogram QTc interval in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); echocardiography indexes E/A ratio and left ventricular ejective fraction (LVEF) value in the treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant changes in left ventricular end-systolic diameter (LVDd) and left ventricular end-systolic diameter (LVDs) between the treatment and the control group. After 3 cycles and 6 cycles of chemotherapy, the blood NE, E and Ang II concentrations in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were positive linear correlation in concentration changes of blood NE, E and Ang II as well as the concentration changes of CK-MB, cTNI, MYO and NT-pro-BNP between 3 cycles and 6 cycles after chemotherapy. After 6 cycles of chemotherapy, the incidence of cardiovascular events in the treatment group was significantly lower than that in the 3 cycles of chemotherapy, while the incidence in control group was increased. **Conclusion:** Huanglian Ejiao Tang can reduce the excitability of the sympathetic nervous system (SNS) and renin-angiotensin system (RAS) in human body and inhibit the release level of NE, E and Ang II by effect of “invigorating the kidney and clearing the heart”. It has a certain preventive and treatment effect on the cardiac toxicity of patients with the cumulative use of anthracycline chemotherapy. To a certain extent, it can inhibit myocardial injury, improve cardiac function and reduce the incidence of cardiovascular events.

[**Key words**] adriamycin; Huanglian Ejiao Tang; cardiac function; adrenalin; angiotensin II

《2016ESC 癌症治疗与心血管毒性实用指南》重点建议,癌症患者如果使用具有心脏毒性的药物(如蒽环类、曲妥珠单抗等),强烈建议同时使用血管紧张素 II 抑制剂(ACEI),血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB), β 受体阻滞剂来保护心脏^[1]。然而患者同时采用 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂预防和保护心脏毒性损伤具有一定的局限性和禁忌症,合用时可能会产生低血压、心率减慢、咳嗽、呼吸困难、高钾血症等副作用,对伴随低血压、心率缓慢、房室传导阻滞和呼吸系统、肝肾功能障碍疾病的患者,特别是胸部肿瘤化疗患者更为不利。但目前中药对于阿霉素等蒽环类化疗药物引发的心脏毒性反应研究多集中在益气温阳、活血化瘀方面,侧重于“补阳”和

“温通”,通过增强心肌收缩舒张功能和改善冠状动脉供血来改善心脏毒性表面。

心肾相交的理论渊源于《黄帝内经》,唐代孙思邈《备急千金要方》中明确提出:“夫心者火也,肾者水也,心肾相交,水火相济。”心肾之间存在相辅相成的功能,如肾水匮乏,不能上济于心,引发心火亢盛,扰动心神,产生心悸,与人体内肾动脉入血量减少,诱导肾素-血管紧张素生成,继而交感神经系统激活,刺激儿茶酚胺释放的神经内分泌调节机制有异曲同工之处。黄连阿胶汤最早纪录于张仲景《伤寒论》第 303 条,“少阴病,得之二三日以上,心中烦不得卧者,黄连阿胶汤主之”,是按照中医“心肾相交”思想,以“滋肾清心”为治疗原则的代表方剂。

因此,本研究拟以黄连阿胶汤为基本处方,通过应用其“滋肾补阴,清心解毒”作用,观察其对于累积使用蒽环类化疗药物患者出现的各种心脏毒性反应防治效果,并通过分析肾素-血管紧张素系统(RAS)和交感神经系统(SNS)活性变化,从神经内分泌途径探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择天津中医药大学第二附属医院肿瘤科 2016 年 1 月至 2018 年 4 月收治的联合使用蒽环类药物的各类癌症化疗患者为研究对象。肿瘤患者化疗 3 周期后,观察是否具有心绞痛、心律失常、心力衰竭等心脏毒性临床表现。根据患者临床

症状和舌脉,选择符合中医“心肾不交”型心脏毒性反应的化疗患者总共 64 例,根据受试者入选顺序,随机分为试验组和对照组,各 32 例。两组化疗患者年龄、性别、癌症类型、蒽环类化疗药物换算成阿霉素累积剂量比较无统计学差异,均具有可比性(表 1)。治疗组患者予以中药黄连阿胶汤配合原有化疗方案,对照组患者维持原有化疗方案,再持续 3 个周期,其中有治疗组 3 例,对照组 5 例受试者未完成整个 3 周期化疗,中途脱落,按照原有随机分组予以重新填补,共收集完成整个 6 周期化疗过程的两组各 32 例患者予以分析比较。本试验经本院医学伦理委员会批准(编号 2013YL086-1)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别/例		年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	阿霉素换算累积剂量 ($\bar{x} \pm s$)/ $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$	化疗患者癌症类型/例						
	男	女			乳腺癌	卵巢癌	胃癌	前列腺癌	急性髓性 白血病	食管癌	子宫 内膜癌
对照	13	19	58.35 ± 11.07	244.97 ± 117.72	12	6	6	2	3	2	1
治疗	11	21	56.32 ± 9.14	261.28 ± 122.09	10	8	8	1	0	2	3

1.2 诊断标准

1.2.1 中医心肾不交证型心脏毒性反应诊断标准

参照《中药新药临床试验指导原则》拟定心肾不交证型。主证为心悸、胸闷、气短、心神不宁、腰膝酸软、疲乏无力;次证为口干、自汗或盗汗,头晕耳鸣;舌脉,舌质红,苔少或薄,脉沉细数。

1.2.2 蒽环类药物心脏毒性反应西医诊断标准^[2-3]

参考《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)》^[2]中抗肿瘤药物心脏毒性的定义,具有 1 项或多项表现,左心室射血分数(LVEF)降低的心肌病,表现为整体功能降低或室间隔运动明显降低;充血性心衰(CHF)相关的症状;CHF 相关的体征,如第 3 心音奔马律、心动过速,或两者都有;LVEF 较基线降低至少 5% 至绝对值 < 55%,伴随 CHF 的症状或体征;或 LVEF 降低至少 10% 至绝对值 < 55%,未伴有症状或体征。

1.3 纳入标准^[4] 选择接受含有蒽环类药物(包括阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、柔红霉素、米托蒽醌等)化疗方案的癌症患者,年龄在 18 ~ 70 岁,男女不限;符合中医“心肾不交”证候诊断标准;符合蒽环类药物心脏毒性反应西医诊断标准;能完成至少 6 周期(21 d 为 1 周期)化疗过程;所有患者均无心脏疾患病史,无电解质和酸碱平衡紊乱;预计生存

期在 1 年以上;无化疗禁忌症;Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分) ≥ 60 分;签署知情同意书,同意参加试验研究。

1.4 排除标准^[4] 化疗前经临床和相关辅助检查诊断心脏器质性病变者;治疗期间有应用其他心脏毒性药物(紫杉类化疗药、曲妥珠单抗及贝伐珠单抗、重组人白细胞介素(IL)-11 者;接受胸部放射治疗;不符合中医心肾不交证候诊断标准者。

1.5 各类癌症患者化疗药物及使用剂量 乳腺癌采用表柔比星 + 环磷酰胺(EC)方案,阿霉素(ADM,深圳万乐药业有限公司,国药准字 H44024359,10 mg/瓶),60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或表柔比星(EPI,无锡辉瑞制药有限公司,国药准字 H2000496,10 mg/瓶)90 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射,第 1 天 + 环磷酰胺(CTX, BaxterOncology GmbH 公司,注册证号 H20160467,0.2 g/瓶)600 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射,第 1 天;21 d 为 1 周期,持续 6 周期。

食管癌采用 EPI + CTX + 氟尿嘧啶(5-FU)方案,EPI(无锡辉瑞制药有限公司,国药准字 H2000496,10 mg/瓶),50 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1 天 + 顺铂(DDP, Hospira Australia Pty Ltd,注册证号 H20140327,50 mg/瓶)60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1 天 + 5-氟尿嘧啶(5-FU,上海旭东海普药业有限公司,国药

准字 H31020593, 250 mg/瓶) 200 mg·m⁻² 连续泵注, 第 1~21 天; 21 d 为 1 个周期, 持续 6 周期。

胃癌采用 ECF 方案, EPI(无锡辉瑞制药有限公司, 国药准字 H2000496, 10 mg/瓶), 50 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1 天 + DDP(Hospira Australia Pty Ltd, 注册证号 H20140327, 50 mg/瓶), 60 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1 天 + 卡培他滨(Capecitabine, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H20073024, 0.5 g/片), 625 mg·m⁻² 口服, 每日 2 次, 第 1~21 天; 21 d 为 1 个周期, 持续 6 周期。

前列腺癌采用米托蒽醌 + 泼尼松(MP) 方案, 米托蒽醌(Mitoxantrone, 江苏奥赛康药业股份有限公司, 国药准字 H20020894, 5 mg/瓶), 12 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1 天 + 泼尼松(Prednisone, 天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020123, 5 mg/片), 5 mg 口服, 每日 2 次, 第 1~21 天; 21 d 为 1 周期, 持续 6 周期。

卵巢癌采用 CTX + 卡铂/DDP + 多柔比星(CAP) 方案, DDP(Hospira Australia Pty Ltd, 注册证号 H20140327, 50 mg/瓶), 50 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1 天 + CTX(Baxter Oncology GmbH, 注册证号 H20160467, 0.2 g/瓶), 600 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1 天 + ADM(深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44024359, 10 mg/瓶) 45 mg·m⁻², 静脉注射, 第 1 天; 21 d 为 1 周期, 持续 6 周期。

子宫内癌采用 ADM + DDP(AP) 方案, ADM(深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44024359, 10 mg/瓶), 45 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1 天 + DDP(Hospira Australia Pty Ltd, 注册证号 H20140327, 50 mg/瓶), 50 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1 天; 21 d 为 1 周期, 持续 6 周期。

急性髓细胞性白血病采用吡喃阿霉素 + 阿糖胞苷(DA) 方案, 吡喃阿霉素(Pirarubicin, 浙江海正辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20025983, 10 mg/瓶), 20 mg·m⁻² 静脉注射, 第 1~3 天 + 阿糖胞苷(Ara-C, 浙江海正辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20054695, 100 mg/支), 500 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1~7 天; 21 d 为 1 个疗程, 持续 6 周期。

1.6 化疗 3 周期后癌症患者分组给药方案 对照组化疗患者继续予以单纯化疗方案治疗, 持续 3 周期。

中药治疗组化疗患者予以黄连阿胶汤加减配合化疗方案治疗, 以黄连片 6~15 g(安徽协和成药业饮片有限公司, 批号 17052304), 黄芩片 6~15 g

(安国美津中药材有限公司, 批号 170601), 阿胶 10~20 g^(焯化)(国药控股天津有限公司, 批号 160912), 白芍 10~20 g(安徽协和成药业饮片有限公司, 批号 17120302), 鸡子黄 2 枚为基本方, 以上药材均由天津中医药大学第二附属医院中药饮片室邹爱英主任药师予以鉴定为正品, 随证加减。

伴气短乏力者加用党参 15 g, 黄芪 20 g, 山药 15 g, 熟地黄 20 g; 口干口渴者加用生地黄 15 g, 沙参 10 g, 玉竹 12 g, 玄参 10 g, 石斛 15 g; 腰膝酸软者加用怀牛膝 12 g, 桑寄生 15 g, 山萸肉 12 g; 烦热汗多、焦躁不安者, 可加用知母 12 g, 浮小麦 30 g, 五味子 20 g, 牡丹皮 15 g 或煅牡蛎 30 g, 煅龙骨 30 g; 失眠多梦者, 加用远志 12 g, 酸枣仁 15 g, 茯神 12 g, 夜交藤 20 g, 莲子心 15 g, 石菖蒲 15 g。每日 1 剂, 每次加水 300 mL, 文火煎取 150 mL, 煎煮 2 次混合后早晚分服, 每次化疗后连续服用 14 d(保留 7 d 为下一次化疗做准备), 持续 3 周期。

合并用药规定, 患者化疗期间可使用单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H10940039, 20 mg/片), 单硝酸异山梨酯缓释片(阿斯利康制药有限公司, 国药准字 H20030418, 60 mg/片) 等硝酸酯类, 拜阿司匹灵(拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20171021, 100 mg/片), 硫酸氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字 H2000542, 25 mg/片), 阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司, 国药准字 J20120050, 10 mg/片), 瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康药业有限公司, 国药准字 J20170008, 10 mg/片) 等他汀类药物, 禁止使用 ACEI/ARB, β 受体阻滞剂。

1.7 心脏毒性相关指标检测和心功能评估 符合纳入标准和中医心肾不交证的化疗患者分别于完成化疗 3, 6 个周期后 24 h 内进行血液和心电图、心脏彩超检测、评估心功能。

1.7.1 血液、心电图、心脏彩超检测指标 血液肾上腺素(E), 去甲肾上腺素(NE), 血管紧张素 II(Ang II) 和心肌酶(CK-MB), 肌红蛋白(MYO), 肌钙蛋白 I(cTNI), 氨基末端脑钠肽原(NT-pro-BNP) 浓度, 心电图 QTc 间期, 心脏彩超静脉血液流速比值(E/A), 左室射血分数(LVEF), 左室舒张末期内径(LVDd), 左室收缩末期内径(LVDs) 指标。

1.7.2 心功能耐受性测定 采用 6 mim 步行试验测定化疗患者心功能耐受性。

1.7.3 心功能分级程度变化 按照美国纽约心脏病学会(NYHA) 分级标准。0 级, 正常; I 级, 体力

活动不受限制,日常活动时不会出现气短、乏力、胸痛等症状;Ⅱ级,体力活动轻度受限制,休息时无不适,日常活动时偶尔会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥等症状;Ⅲ级,体力活动明显受限制,休息时好转,日常活动时经常会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥等症状;Ⅳ级,不能进行任何体力活动,不活动时也会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥等症状。

1.7.4 其他 心律失常和心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等心血管事件发生情况。

1.8 蒽环类化疗药物转换为阿霉素累积剂量计算方法^[5-6] 计算每位患者化疗过程中应用的蒽环类药物的转换为阿霉素累积剂量累积剂量(ANTH)。柔红霉素 ANTH 为实际累积剂量;米托蒽醌 ANTH 为实际累积剂量乘以 1.5 倍;柔红霉素和米托蒽醌交替应用者,累积剂量为 2 种药物 ANTH 之和;吡柔

比星 ANTH 为实际剂量乘以 1.2 倍;表柔比星 ANTH 为实际剂量乘以 1.5 倍;最后折合成每 m² 体表面积 ANTH,以 ANTH·m⁻² 表示。

1.9 统计方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较使用配对 *t* 检验,组间比较使用独立样本 *t* 检验,非正态分布资料使用非参数检验;计数资料采用频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,相关性分析采用 Pearson 直线相关分析,*P* < 0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者化疗后 3,6 周期心功能变化比较 治疗组患者化疗 6 周期后,心功能Ⅲ,Ⅳ级人数明显减少,与化疗后 3 周期比较明显减轻(*P* < 0.05);对照组患者化疗 6 周期后,心功能Ⅲ,Ⅳ级人数有所增加,与化疗后 3 周期比较无明显差别。见表 2。

表 2 两组患者心功能分级变化比较

Table 2 Comparison of cardiac function grade changes between two groups

例(%)

组别	化疗后 3 周期心功能分级				化疗后 6 周期心功能分级			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
治疗	9(28.1)	16(50.0)	6(18.8)	1(3.1)	19(59.4) ¹⁾	9(28.1) ¹⁾	4(12.5)	0(0.0)
对照	11(34.3)	18(56.3)	3(9.4)	0(0.0)	8(25.0)	14(43.8)	9(28.1)	1(3.1)

注:与本组 3 周期比较¹⁾ *P* < 0.05;与对照组 6 周期比较²⁾ *P* < 0.05(表 3~6 同)。

2.2 两组患者化疗后 3,6 周期心功能耐受性比较(6 min 步行试验) 治疗组患者化疗 6 周期后,心功能耐受性Ⅲ,Ⅳ级人数明显增加,与化疗后 3 周期

比较明显改善(*P* < 0.05);对照组患者化疗 6 周期后,心功能Ⅲ,Ⅳ级人数也有所增加,但与化疗后 3 周期比较无明显变化。见表 3。

表 3 两组患者心功能耐受性比较

Table 3 Comparison of cardiac function tolerance between two groups

例(%)

组别	化疗后 3 周期心功能耐受性分级				化疗后 6 周期心功能耐受性分级			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
治疗	3(9.4)	8(25.0)	7(21.9)	14(43.7)	1(3.1) ¹⁾	2(6.2) ¹⁾	9(28.1)	20(62.5)
对照	4(12.5)	7(21.9)	9(28.1)	12(37.5)	3(9.4)	4(12.5)	10(31.2)	15(46.9)

注:Ⅰ级 < 300 m,Ⅱ级为 300~374.9 m,Ⅲ级为 375~449.5 m,Ⅳ级 > 450 m。

2.3 两组患者化疗后 3,6 周期 CK-MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 浓度变化比较 治疗组患者化疗 6 周期后血液 CK-MB, cTNI, MYO 平均浓度较化疗 3 周期后均有所下降,对照组患者血液 CK-MB, cTNI, MYO 平均浓度则有所上升,经协方分析,治疗组化疗 3,6 周期后变化值与对照组相比较具有明显差异(*P* < 0.05);治疗组患者化疗 6 周期后血液 NT-pro-BNP 平均浓度较化疗 3 周期后有所上升,但是上升

幅度明显低于对照组患者(*P* < 0.05)。见表 4。

2.4 两组化疗后 3,6 周期 QTc 间期和心脏彩超检测指标变化比较 治疗组患者化疗 6 周期后 QTc 间期平均值较化疗 3 周期后下降,对照组上升(*P* < 0.05);治疗组患者化疗 6 周期后 LVEF, E/A 较化疗 3 周期后上升,对照组下降,两组之间变化值比较具有统计学差异(*P* < 0.05);经协方分析,治疗组和对照组患者化疗 6 周期后 LVDd, LVDs 平均值较化

表 4 两组患者化疗后 3,6 周期 CK-MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

Table 4 Comparison of CK-MB, cTNI, MYO and NT-pro-BNP concentration changes between two groups after 3 and 6 chemotherapy cycles

($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	时间	CK-MB/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	cTNI/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MYO/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	NT-pro-BNP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	3 周期	2.36 ± 2.91	0.138 ± 0.254	39.36 ± 18.07	205.04 ± 54.11
	6 周期	1.23 ± 0.84 ^{1,2)}	0.057 ± 0.133 ^{1,2)}	32.54 ± 13.21 ^{1,2)}	219.59 ± 62.01 ^{1,2)}
对照	3 周期	1.74 ± 1.25	0.127 ± 0.195	37.05 ± 22.78	158.49 ± 52.94
	6 周期	2.46 ± 1.50 ¹⁾	0.175 ± 0.292 ¹⁾	44.83 ± 27.61 ¹⁾	302.84 ± 57.60 ¹⁾

疗 3 周期均有所下降,经协方差分析,两组之间下降值比较没有明显差别。见表 5。

表 5 两组患者化疗后 3,6 周期 QTc 间期和心脏彩超检测指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

Table 5 Comparison of QTc interval and Echocardiography changes between two groups after 3 and 6 chemotherapy cycles ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	时间	QTc 间期/ms	LVEF/%	E/A/m·s	LVDd/mm	LVDs/mm
治疗	3 周期	432.81 ± 32.51	53.96 ± 8.31	1.094 ± 0.473	55.50 ± 9.61	38.63 ± 9.35
	6 周期	426.16 ± 34.86 ^{1,2)}	55.99 ± 10.05 ^{1,2)}	1.141 ± 0.447 ^{1,2)}	54.06 ± 7.41	38.44 ± 9.13
对照	3 周期	433.47 ± 26.86	54.23 ± 8.46	0.978 ± 0.427	56.69 ± 9.75	38.78 ± 7.97
	6 周期	441.50 ± 28.30 ¹⁾	52.81 ± 8.40 ¹⁾	0.891 ± 0.307 ¹⁾	56.06 ± 6.77	38.72 ± 6.92

2.5 两组化疗后 3,6 周期 NE, E, Ang II 浓度比较
经协方差分析,治疗组患者化疗 6 周期后血液
NE, E, Ang II 平均浓度较化疗 3 周期后下降,对照组
则上升,两组之间变化值比较均有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者化疗后 3,6 周期 NE, E, Ang II 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

Table 6 Comparison of NE, E, Ang II concentration changes between two groups after 3 and 6 chemotherapy cycles ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	时间	NE/nmol·L ⁻¹	E/pmole·L ⁻¹	Ang II/ng·L ⁻¹
治疗	3 周期	1.79 ± 0.27	481.37 ± 32.84	163.54 ± 25.62
	6 周期	1.25 ± 0.25 ^{1,2)}	427.34 ± 34.21 ^{1,2)}	130.27 ± 22.04 ^{1,2)}
对照	3 周期	1.78 ± 0.25	473.85 ± 30.52	159.74 ± 23.25
	6 周期	2.28 ± 0.41 ¹⁾	487.81 ± 37.35 ¹⁾	162.16 ± 23.55 ¹⁾

2.6 相关性分析 经 Pearson 直线相关分析,化疗
3,6 周期后血浆 NE, E, Ang II 浓度变化值与 CK-
MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 浓度变化值之间均存
在正相关性 ($P < 0.05$)。见表 7。

2.7 两者患者化疗后 3,6 周期心血管事件比较 治
疗组患者化疗 6 周期后心律失常、心绞痛、心肌梗死、
心力衰竭发生率较化疗后 3 周期有所减少,而对照组
患者则有所增加,但经 χ^2 检验,两组心血管事件发生
频率前后比较均没有统计学差异。见表 8。

表 7 NE, E, Ang II 与 CK-MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 浓度, QTc
间期变化值相关性分析

Table 7 Correlation analysis of NE, E, Ang II and CK-MB, cTNI,
MYO, NT-pro-BNP concentration and QTc interval changes

检测 指标	相关性	CK-MB	cTNI	MYO	NT-pro- BNP	QTc
NE	相关系数	0.395	0.408	0.427	0.501	0.269
	<i>P</i>	0.001	0.001	0.000	0.000	0.031
E	相关系数	0.344	0.398	0.445	0.467	0.215
	<i>P</i>	0.005	0.001	0.000	0.000	0.088
Ang II	相关系数	0.380	0.353	0.378	0.480	0.159
	<i>P</i>	0.002	0.004	0.002	0.000	0.210

表 8 两组患者化疗后 3,6 周期心血管事件比较

Table 8 Comparison of cardiovascular events between 3 cycles and
6 cycles after chemotherapy

组别	时间	心血管事件发生情况			未发生心 血管事件
		心律 失常	心绞痛	心力 衰竭	
治疗	化疗 0~3 周期	4(12.5)	2(6.3)	3(9.4)	23(71.9)
	化疗 3~6 周期	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)	27(84.4)
对照	化疗 0~3 周期	4(12.5)	3(9.4)	4(12.5)	21(65.6)
	化疗 3~6 周期	7(21.9)	2(6.3)	3(9.4)	20(62.5)

注:各组心肌梗死发生情况为 0。

3 讨论

蒺环类药物是广泛应用于肺部、胃部、乳腺和血液系统恶性肿瘤治疗的一类化疗药物,疗效确切,在临床应用中具有明显的剂量-效应线性关系。然而在使用蒺环类药物抗肿瘤的同时会产生各种急性、慢性和迟发性心脏毒性反应,随着药物累积剂量的增加,其毒性反应会愈加明显,严重者可发展成心脏病或心力衰竭^[7],某些初次使用其蒺环类药物化疗的癌症患者,也往往会出现一定程度的心肌损伤^[8]。2016 年欧洲心脏病学会年会(ESC2016)发布了《2016ESC 癌症治疗与心血管毒性实用指南》,重点指出心肌功能异常和心衰(HF)是抗肿瘤治疗最常见和较严重的心脏毒性表现^[11]。国外有一项针对 1 807 例肿瘤患者跟踪随访 7 年的研究,结果显示有 33% 的患者死于心脏疾病,而 51% 的患者死于肿瘤本身^[9]。

黄连阿胶汤组方中包括黄连片、黄芩片、白芍、阿胶、鸡子黄,主用黄连片配伍黄芩片以清心火,阿胶和鸡子黄滋补肾阴,白芍性寒,一方面助阿胶、鸡子黄滋肾阴,另一方面助黄连片、黄芩片清心火。黄连阿胶汤的临床应用目前主要集中于失眠、心悸等方面,如改善冠心病患者心悸、胸闷症状,抑制更年期妇女室性早搏,减轻顽固性失眠等^[10-12],显示其对于交感神经系统具有影响,但对于其防治化疗药物诱发引起的心脏毒性反应研究尚未见报道。此外,应用滋补肾阴的经典方药六味地黄丸辅助化疗药物治疗恶性肿瘤,可提高患者生存质量,增强化疗药物疗效,降低毒副作用^[13];其与四君子汤配伍,可升高化疗患者 Karnofsky 评分,减轻呼吸困难、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、恶性呕吐、倦怠乏力等症状,具有减毒增效作用^[14]。

RAS 和 SNS 两者激活后对于心肾脏器的某些反应从中医角度归纳为本性属阳,“阳气主动,主升,烦劳则张,亢而有余化火”,根据“阴盛阳衰”思想,以“滋阴抑阳”为治则,通过补益肾脏阴精来抑制肾阳亢奋,减少肾素、血管紧张素和儿茶酚胺类物质释放;并结合“清火降热,宁心安神”方法,抑制交感神经兴奋性,减少心脏 β 受体与儿茶酚胺类物质相结合,达到减轻心脏负担,改善心功能的效果。因此,本试验根据中医“心肾相交”思想,选择以“滋肾清心”为治疗原则的代表方剂,黄连阿胶汤为研究对象,观察其对于使用蒺环类化疗药物的癌症患者体内 RAS, SNS 系统的干预作用,进而影响神经内分泌因子表达水平,减轻心肌损伤,抑制心脏毒性

反应。结果显示,对于联合使用蒺环类化疗药物的各类癌症患者,黄连阿胶汤通过“补肾滋阴、清心解毒”作用,可明显改善化疗患者心功能损伤,增强其心功能耐受性,抑制心肌损伤标志物 CK-MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 浓度升高,对于射血分数 LVEF, E/A 也具有提高作用,并抑制 QTc 间期延长。此外,黄连阿胶汤对于化疗患者体内 NE, E, Ang II 的释放浓度具有抑制作用,显示其对于心肾不交型心脏毒性反应患者体内肾素-血管紧张素系统(SNS)和交感神经系统(RAS)活性具有一定的抑制作用,而两组患者化疗后 3~6 周期的血液 NE, E, Ang II 浓度变化与 CK-MB, cTNI, MYO, NT-pro-BNP 浓度变化趋势均具有直线相关性,客观证明了黄连阿胶汤“补肾清心”的作用功效以及对化疗患者心肌损伤的防治效果。对于不能耐受或禁忌联合使用 ACEI/ARB + β 受体阻滞剂化疗患者的各种心脏毒性反应防治具有替代作用。

蒺环类化疗药物致心脏毒性的机制比较复杂,涉及多种信号通路,主要认为是超氧化物尤其是蒺环类药物- Fe^{3+} 复合物的形成导致机体产生大量活性氧自由基,促进心肌氧化应激,并引发连锁反应,致心肌细胞膜脂质、内质网与线粒体膜过氧化,诱导心肌细胞凋亡、钙离子超载、线粒体损伤、凋亡和自噬等病理改变^[15]。有研究证实,黄连中的黄连多糖可减少羟自由基和超氧阴离子自由基生成,抑制氧化反应^[16];黄连中的有效成分小檗碱与阿霉素合用后可有效降低大鼠 H9C2 心肌细胞内 ROS 水平和 MDA 含量,清除脂质过氧化物,浓度依赖的抑制阿霉素诱导的心肌肥大,逆转阿霉素诱导的心肌细胞凋亡^[17]。黄芩中的黄芩多糖、黄芩素也具有清除自由基,抑制脂质过氧化和抗炎作用^[18-19];黄芩中的黄芩苷也可抑制自由基引发的脂质过氧化、逆转细胞内钙超载^[20],黄芩苷也可抑制乳腺癌患者联合使用阿霉素 + 环磷酰胺 + 5-氟尿嘧啶后的心脏毒性反应,增强射血分数 LVEF,抑制血浆 SOD 活性下降,减轻 cTNI 释放水平^[21]。

中药方剂参附汤、芪附汤、姜附汤可通过提高大鼠心肌线粒体抗凋亡基因(Bcl-2)含量,降低促凋亡基因(Bax),细胞色素 C(cytC),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)含量,抑制阿霉素诱导的大鼠心肌细胞凋亡,减轻心脏毒性损伤^[22]。中药心脉隆注射液通过其益气活血作用,可有效减轻采用蒺环类药物、曲妥珠单抗序贯治疗乳腺癌患者所致“气虚血瘀”证

心脏毒性反应程度,明显改善患者临床症状和心肌损伤,降低血液黏度,抑制血清 IL-6,肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平^[23]。本研究显示黄连阿胶汤通过“滋肾清心”作用,从“滋阴”与“清解”相结合方面,可干预人体 SNS, RAS 活性,进而影响神经内分泌因子的释放,减轻累积使用蒽环类化疗药物的心脏毒性反应,但对于其影响化疗后的心肌氧化炎症反应、钙超载、细胞线粒体凋亡等方面未涉及,其防治化疗药物诱发心肌损伤的机制仍需进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 吕海辰,刘莹,刘基巍,等. 2016年欧洲心脏病学会癌症治疗与心血管毒性立场声明解读[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(11):949-953.

[2] 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.

[3] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience [J]. J Clin Oncol,2002,20(5):1215-1221.

[4] 张英,李青山,刘兰芳,等. 心电图 QT 间期离散度与超声心动图对阿霉素心肌病的早期预测价值[J]. 中国循环杂志,2015,30(4):355-358.

[5] Kim A S, Bergmann S R. Anthracycline-induced cardiomyopathy: the search continues [J]. J Nucl Cardiol,2017,24(1):265-267.

[6] Tan T C, Neilan T G, Francis S, et al. Anthracycline induced cardiomyopathy in adults [J]. Compr Physiol, 2015,5(3):1517-1540.

[7] Geiger S, Lange V, Suhl P, et al. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature [J]. Anticancer Drugs,2010,21(6):578-590.

[8] Swain S M, Whaley F S, Ewer M S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. Cancer,2003,97(11):2869-2879.

[9] NING Y, SHEN Q, Herrick K, et al. Abstract lb-339: cause of death in cancer survivors (abstract) [J].

Cancer Res,2012,72(8):339.

[10] 陈鹏. 黄连阿胶汤加味治疗顽固性失眠 1 例[J]. 江苏中医药,2013,45(7):41.

[11] 曹元琪,骆雨,崔涵. 黄连阿胶汤联合西药治疗冠心病的临床疗效[J]. 西部中医药,2015,28(7):105-107.

[12] 胡连根,陈峰,欧阳枝磊. 黄连阿胶汤治疗女性更年期室性早搏疗效观察[J]. 医学信息,2013,2(9):423.

[13] 高芳,王大庆,王红梅. 六味地黄丸在肿瘤化疗中的应用[J]. 中国中医急症,2010,19(2):210-211.

[14] 何纯. 六味地黄丸、四君子汤合方对肿瘤化疗患者生存质量的影响[J]. 中国中医药科技,2016,23(5):590-591.

[15] 张楚婕,程蕾蕾. 蒽环类药物致心脏毒性的预防与治疗现状[J]. 中国临床医学,2016,23(1):110-113.

[16] 李云,王炜,尹登科,等. 黄连多糖不同组分抗氧化活性比较研究[J]. 安徽中医药大学学报,2015,34(1):66-69.

[17] 郝刚,俞蕴莉. 小檗碱对阿霉素诱导心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(24):114-118.

[18] 于昕,何国荣,杜冠华. 黄芩素对帕金森病的神经保护作用[J]. 中国中药杂志,2012,37(4):421-425.

[19] 刘梦杰,王飞,张燕,等. 黄芪多糖的体内抗氧化活性[J]. 中国食品学报,2016,16(7):52-57.

[20] 欧阳昌汉,吴基良,陈金和. 黄芩苷对大鼠心肌缺血再灌注时细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(2):19-21.

[21] 邱敏,何耀武. 黄芩苷抗阿霉素所致心脏毒性的作用及机制[J]. 数理医药学杂志,2011,24(4):459-460.

[22] 范颖,才丽平,于彩娜,等. 参附汤、芪附汤、姜附汤对阿霉素心脏毒性损伤大鼠线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):135-138.

[23] 姚铁柱,徐志宏,马景涛,等. 心脉隆注射液对曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌患者致心脏毒性气虚血瘀证的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(6):154-158.

[责任编辑 张丰丰]