

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230711

温心炙草汤对乳腺癌阿霉素化疗相关心脏毒性的影响

李同达¹, 韩丹阳¹, 付雪松², 杜宝珍¹, 蔡秋杰³✉

(1. 北京市鼓楼中医医院, 北京 100009; 2. 北京大学肿瘤医院, 北京 100143;
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

【摘要】目的:观察温心炙草汤对乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性的影响。方法:将68例接受4周期阿霉素辅助化疗的早期浸润性乳腺癌心阳虚证患者依据随机数字表随机分为温心组(34例)和对照组(34)例,温心组脱落1例,对照组脱落2例,最终完成方案温心组33例,对照组32例。温心组从第2周期开始每周化疗后口服温心炙草汤2周,对照组给予对应模拟剂,其他治疗两组相同。观察化疗前后两组患者KPS、MDASI-TCM评分和心脏毒副反应程度、心肌及心衰标志物(肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶水平、前端脑钠肽及心电图改变率的变化情况。结果:两组化疗前KPS、MDASI-TCM、cTnI、CK-MB比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);对照组化疗后KPS评分低于化疗前($P < 0.05$),MDASI-TCM评分、cTnI、CK-MB高于化疗前($P < 0.05$);温心组化疗后MDASI-TCM评分、CK-MB高于化疗前($P < 0.05$);且化疗后,温心组KPS评分高于对照组($P < 0.05$),MDASI-TCM评分、cTnI、CK-MB低于对照组($P < 0.05$)。温心组心脏毒性发生率、NT-BNP和心电图改变率低于对照组($P < 0.05$)。结论:温心炙草汤可降低乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性,改善心脏功能。

【关键词】温心炙草汤;阿霉素;心脏毒性;乳腺癌

【引用格式】

李同达, 韩丹阳, 付雪松, 等. 温心炙草汤对乳腺癌阿霉素化疗相关心脏毒性的影响[J]. 中医药信息, 2023, 40(7): 67-70, 76.

LI T D, HAN D Y, FU X S, et al. Effect of Wenxin Zhicao Decoction on cardiotoxicity related to adriamycin chemotherapy in breast cancer[J]. Information on TCM, 2023, 40(7):67-70, 76.

乳腺癌发病率和病死率逐年升高,并且发病年龄逐渐年轻化,严重危害女性健康,因此规范合理地预防和治疗乳腺癌逐渐成为医学研究的热点^[1]。术后辅助化疗是预防乳腺癌复发转移的重要治疗手段,但化疗引起的不良反应是影响患者生活质量和更改治疗方式的主要原因。以阿霉素为代表的蒽环类化合物是乳腺癌治疗的一线化疗药物,其疗效已被大量临床和实验

研究所证实,但其心脏毒性也日益受到关注,特别是随着治疗的深入,剂量逐渐累积可引发永久性心脏损害且没有有效预防及干预手段,严重影响患者的预后^[2-3]。本课题组在前期应用温心炙草汤改善乳腺癌阿霉素化疗相关毒性,取得较好疗效,本研究为优化治疗策略,探讨其对心脏毒副反应程度、心肌及心衰标志物、心电图改变率等指标的影响,现报道如下。

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2022-3-7017);国家中医药管理局项目(GZY-KJS-2017-016);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A03703)

第一作者简介:李同达(1984-),男,副主任医师,副教授,医学博士,主要研究方向:中西医结合肿瘤基础与临床。

✉通信作者简介:蔡秋杰(1978-),女,研究员,医学博士,主要研究方向:临床基础研究、经典名方研究。

1 临床和方法

1.1 一般资料

选择2020年3月—2022年10月于北京市鼓楼中医医院肿瘤科接受阿霉素辅助化疗的68例早期浸润性乳腺癌患者。根据随机数字表随机分为温心组和对照组,每组各34例。其中温心组因1例患者更换其他抗肿瘤治疗方案脱落出组;对照组1例患者死亡,1例患者因病情变化更改治疗方案脱落出组。两组患者年龄、体质量指数、肿瘤分期等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究已通过北京市鼓楼中医医院伦理委员会批准,批准号:GL(伦)字(2021-08)。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	体质量指数/ (kg/m ²)	TNM分期/例		绝经/例
				I	II	
温心组	33	44.3 ± 8.5	23.5 ± 2.3	16	17	13
对照组	32	46.6 ± 7.9	24.0 ± 2.2	16	16	12

1.2 诊断标准

心脏毒性反应:有心绞痛症状和(或)心肌缺血的客观证据者,参照2007年AHA/ACC制定的缺血性心脏病诊断标准;有心力衰竭临床表现者,参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[4]制定。

中医证候诊断标准:参照《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语》(GB/T16751.2—2021)第2部分:证候。心阳(亏)虚证:心阳虚衰,温运失司,心悸怔忡,心胸憋闷而喘,畏冷肢凉,面色㿔白,或下肢浮肿,唇舌色暗,苔白,脉弱或结代。

1.3 纳入标准

①确诊为乳腺癌患者,接受手术治疗,且常规病理学诊断为乳腺浸润性癌;②接受术后4周期辅助化疗(阿霉素联合环磷酰胺),根据危险因素后续可序贯紫杉醇;③通过1个周期化疗后中医辨证为阳虚证;④年龄 ≥ 18岁;⑤无化疗禁忌证;⑥患者同意加入本研究并签署知情同意书,且临床资料完整。

1.4 排除标准

①因各种因素终止化疗者;②既往接受过其他抗肿瘤治疗者;③合并其他恶性肿瘤者;④首次ECG、CK-MB、cTnI有异常;或患有冠心病、心律失常、瓣膜病、心衰等心血管病者;⑤血小板减少症、贫血;肿瘤、肝硬化、肾功能衰竭(Cr > 2.0 mg/dL)或脏器移植患者;⑥近1个月内有感染、发热、创伤、烧伤、手术史或哺乳期女性;⑦对阿霉素过敏;⑧拒绝中医药治疗;⑧正参加其他临床试验。

1.5 治疗方法

两组均采用相同的化疗方案。第1天,阿霉素60 mg/m²联合环磷酰胺600 mg/m²,21 d为1个周期,共化疗4个周期。两组均应用辅酶Q10从第1次化疗第1天开始应用至第4周期化疗结束后15 d(第四周期中药治疗结束)。第2周期开始,每周化疗第2天开始应用温心炙草汤或温心炙草汤模拟剂,连续治疗14 d。

1.5.1 温心组

给予温心炙草汤+西医常规治疗药物,包括辅酶Q10,必要时可合用β受体阻滞剂、单硝酸异山梨酯片。辅酶Q10胶囊(10 mg/粒)1粒/次,3次/d。同时配合温心炙草汤免煎剂治疗,每次1袋,每日2次,温水冲服。温心炙草汤组方:人参10 g,炙甘草10 g,桂枝10 g,生地黄10 g,阿胶6 g,瓜蒌10 g,薤白10 g,麦冬10 g和茯苓10 g等。温心炙草汤免煎剂由四川新绿色药业科技发展有限公司提供,每日1剂,早、晚饭后半小时,温开水冲服。

1.5.2 对照组

给予温心炙草汤免煎模拟剂,每次1袋,每日2次,温水冲服。配合西医常规治疗药物,辅酶Q10口服,必要时可合用β受体阻滞剂、单硝酸异山梨酯片。辅酶Q10胶囊(10 mg/粒)1粒/次,3次/d。温心炙草汤免煎模拟剂由糊精、淀粉、苦味剂等组成,四川新绿色药业科技发展有限公司提供。

1.6 观察指标

观察化疗前和化疗结束后两组患者Karnofsky功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)、心肌标志物水平(NT-BNP、肌钙蛋白和肌酸激酶同工酶)。观察治疗前后及组间ECG变化情况,重点分析ST-T改变、异常节律变化等指标,分析温心炙草汤对心肌损伤的治疗效果。心脏毒副反应程度参考《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[5],分为0、1、2、3、4度。中医症状评分参考安德森中医证候评量表(The M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI-TCM)。

1.7 统计学方法

采用SPSS25.0软件对数据进行整理分析。符合正态分布的计量资料比较采用t检验;等级资料比较采用秩和检验;计数资料比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组化疗前后KPS和MDASI-TCM评分比较

两组化疗前KPS和MDASI-TCM评分差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组化疗后KPS明显低于化疗前($P < 0.05$),且明显低于温心组($P < 0.05$);化疗后两组

MDASI-TCM 证候评分较化疗前均升高($P < 0.05$),但 温心组化疗后明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者化疗前后KPS和MDASI-TCM评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KPS/分		t值	P值	MDASI-TCM/分		t值	P值
		化疗前	化疗后			化疗前	化疗后		
温心组	33	98.8 ± 3.3	97.0 ± 5.9 [#]	1.550	0.125	1.0 ± 1.3	2.1 ± 2.4 [#]	2.314	0.024
对照组	32	98.1 ± 4.0	92.8 ± 9.9 [*]	2.810	0.007	1.1 ± 1.5	7.0 ± 5.5 [*]	-5.880	0.000
t值		0.732	2.070			-0.271	-4.715		
P值		0.467	0.043			0.787	0.000		

注:与同组化疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组化疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者心脏毒副反应比较

温心组心脏毒副反应较对照组轻,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者心脏毒副反应比较(例)

组别	例数	0度	1度	2度	3度	4度	发生率/%
温心组	33	28	2	2	1	0	15.2 [#]
对照组	32	20	6	5	1	0	37.5

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 两组化疗前后心肌相关标志物水平比较

两组化疗前cTnI、CK-MB比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组化疗后CK-MB均较前升高($P < 0.05$),对照组化疗后cTnI水平较化疗前升高($P < 0.05$)。温心组化疗后cTnI、CK-MB低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。化疗后温心组NT-BNP异常改变率显著低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组患者化疗前后心肌标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTnI/(ng/mL)		t值	P值	CK-MB/(ng/mL)		t值	P值
		化疗前	化疗后			化疗前	化疗后		
温心组	33	0.18 ± 0.09	0.22 ± 0.11 [#]	-1.680	0.098	1.9 ± 0.4	2.7 ± 1.2 [#]	-3.240	0.002
对照组	32	0.17 ± 0.09	0.38 ± 0.18 [*]	-5.920	0.000	2.1 ± 0.5	4.3 ± 1.8 [*]	-6.540	0.000
t值		0.293	-4.450			-1.750	-4.240		
P值		0.771	0.000			0.086	0.000		

注:与同组化疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组化疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表5 两组患者NT-BNP改变情况比较

组别	例数	BNP异常	改变率/%
温心组	33	1	6.06 [#]
对照组	32	6	18.75

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者心电图改变情况比较

温心组化疗后心电图改变率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表6 两组患者心电图改变情况比较(例)

组别	例数	房性期前	室性期	ST-T	P-R	改变率/%
		收缩	前收缩	改变	延长	
温心组	33	2	1	6	3	18.2 [#]
对照组	32	4	3	11	5	37.5

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前,恶性肿瘤的内科治疗手段逐渐丰富,靶向、内分泌、免疫治疗的开展等极大提高了患者的生存质量,延长了生存时间,但越来越多的证据表明很多抗肿瘤药物均有不同程度的心脏毒性,带来各类心脏事件,心脏肿瘤学逐渐成为学科融合的代表^[6]。大量临床和实验证据表明,阿霉素可导致进行性和不可逆的心脏

事件,包括左心室功能障碍、心律失常、心肌损伤等,甚至危及生命,部分患者因为严重的心脏毒性不得不中止化疗^[7]。不足周期的抗肿瘤治疗直接导致了乳腺癌的复发和转移,严重影响患者的预后。目前临床上针对改善阿霉素相关心脏毒性的主要的处理措施包括心脏监测,减少阿霉素的剂量,使用舌下硝酸盐或钙通道阻滞剂,或改用其他化疗药物等,但尚未形成有效的治疗共识。本课题组前期对温阳益心法心脏保护作用及机制做了较深入的研究,其可能的机制包括调控PI3K/Akt/eNOS信号转导通路,抗氧化应激及抗炎症反应等,进一步证实了温心方为代表的温阳益心法具有较好的心肌保护作用^[8]。

本实验结果进一步验证了阿霉素的心脏毒性,经过4周期的化疗,心脏毒性不同程度的发生率高达37.5%,并且存在心肌损伤与不同程度的心功能下降,对患者的生活质量产生了负面影响。本研究结果证实,温心炙草汤能显著改善阿霉素化疗相关心脏毒性,具有抗心律失常、保护受损心肌、预防及纠正心衰,较好的心脏保护等作用,进一步验证了中医药在肿瘤心脏学中的重要治疗意义。

乳腺癌术后阿霉素辅助化疗易损伤心阳,其一是乳腺癌高发于中老年人群,这与正气不足,脏腑功能减弱密切相关,《千金翼方·养老大例》载:“人年五十以上,阳气日衰,损与日增,心力渐退”。乳腺癌患者因年龄、情绪、饮食因素均会导致正气不足,温煦推动功能减弱,气机不畅导致痰浊瘀血内结,化而形成,发为积聚;其二是乳腺癌患者手术治疗属金刃所伤,进一步耗伤阳气、损伤正气;其三是阿霉素为细胞毒性药物,药性阴寒,直中心阳,使心阳不振,如云雾阴霾,阳气不得敷布,气血难行。心脏正常的舒缩、稳定的心律和正常的心率均需旺盛的心阳和充沛的心气。肿瘤患者本就因正气不足而癌毒内生,本虚标实贯穿始终,以阿霉素为代表的化疗药物峻伤气血,更犯虚虚之弊,本已气虚失运,血虚失荣,以致阳虚失煦,更因风、寒、毒、湿、痰、瘀等因素单独或夹杂而至,致使经脉阻滞,心脉不通,发为胸痹、心悸、心衰。

本课题组前期中医理论、临床研究、实验研究等多个方面证实温心方具有较好的心脏保护作用^[8-11],结合科室学术带头人李萍萍教授善用炙甘草汤加减治疗化疗相关心律失常症^[12],课题组根据乳腺癌术后阿霉素化疗中医辨证特点,创制温心炙草汤,收到良好临床获益。温心方(人参、麦冬、薤白、赤芍、桂枝等)具有温阳益心、活血祛瘀、化痰宽胸的功效,该方标本兼顾、通补兼施、寓通于补,有效针对肿瘤化疗后心阳虚、心气虚之主要病理基础。炙甘草汤(甘草、生姜、桂枝、人参、生地黄、阿胶、麦门冬等),别名复脉汤,具有益气滋阴、通阳复脉之功效,主治阴血阳气虚弱,心脉失养证。温心炙草汤以温心益气为主线,兼顾滋阴、和心血、养心神等环节,诸药合用恰对病机,故能取得较好临床疗效。

综上所述,温心炙草汤可有效降低乳腺癌阿霉素

化疗所致心脏毒性,提高临床疗效,改善心脏功能,减轻心肌损伤,其机制有待进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 铂类药物晚期乳腺癌应用专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(2): 217-225.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [3] ANSARI L, SHIEHZADEH F, TAHERZADEH Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials [J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(5): 189-193.
- [4] 张健, 张宇辉. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [5] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 10-15.
- [6] 郑屹, 刘彤. ESC心脏肿瘤学委员会急性冠脉综合征和急性心包疾病评估和管理共识解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(5): 513-514.
- [7] VULSTEKE C, PFEIL A M, MAGGEN C, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1): 67-76.
- [8] 李同达, 李冬梅, 段文慧, 等. 温心方颗粒治疗慢性稳定性心绞痛阳虚痰瘀证临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(5): 397-401.
- [9] 李同达, 曹洪欣. 曹洪欣治疗慢性心力衰竭经验撷萃[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 841-842.
- [10] 李冬梅, 李同达, 宗文静, 等. 温阳法在冠心病治疗中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 873-874, 911.
- [11] 李同达, 王乐, 赵凯维, 等. 曹洪欣教授治疗冠心病经验[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 482-485.
- [12] 李同达, 韩丹阳, 付雪松, 等. 李萍萍治疗老年恶性肿瘤学术思想探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(9): 1407-1409.

(收稿日期: 2023-01-04)

Effect of Wenxin Zhicao Decoction on Cardiotoxicity Related to Adriamycin Chemotherapy in Breast Cancer

LI Tongda¹, HAN Danyang¹, FU Xuesong², DU Baozhen¹, CAI Qiuji³

(1. Beijing Gulou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100009, China; 2. Beijing Cancer Hospital, Beijing 100143, China; 3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

【Abstract】 Objective: To observe the effect of Wenxin Zhicao Decoction (WZD) on cardiac toxicity induced by adriamycin chemotherapy for breast cancer. Method: 68 cases of early invasive breast cancer patients with heart yang deficiency syndrome who received four courses of adriamycin adjuvant chemotherapy were randomly divided into WZD group ($n = 34$) and control group ($n = 34$) according to random number table. 1 patient in

(下转第76页)

Hamilton Anxiety Scale (HAMA). TCM body constitution, the related factors, including age, gender, body mass, educational background, marital status and cardiac function were collected and analyzed in the two groups. Results: Univariate Logistic regression analysis showed that there were significant differences in the gender, age, NYHA classification (II, III, IV), histories of smoking, drinking, hypertension, diabetes and atrial fibrillation, more than two days of hospitalization days in 2 weeks, more than two times of hospitalization times in 1 year, medical burden and LVEF ratio between the anxiety group and the non-anxiety group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that gender, cardiac function grade, more than two times of hospitalization in a year, histories of atrial fibrillation and diabetes were independent risk factors for anxiety in patients with CHF ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The body constitutions of the anxiety group included Qi deficiency (23.6%), Yang deficiency (18.2%), phlegm dampness (16.4%), blood stasis (14.5%), damp heat (9.1%), Yin deficiency (7.3%), Qi stagnation (5.5%), peace quality (3.6%) and intrinsic quality (1.8%) in the order from high to low. Biased quality was the main constitution type in anxiety group. The proportion of Qi deficiency, Yang deficiency and phlegm dampness was significantly higher in the anxiety group than that in the non-anxiety group ($P < 0.05$). In the anxiety group, Qi deficiency was related to gender, more than two times of hospitalizations in one year, and risk factors of atrial fibrillation ($P < 0.05$); Yang deficiency was related to cardiac function grade, more than two times of hospitalizations in one year ($P < 0.05$); phlegm dampness was related to diabetes ($P < 0.05$); blood stasis was related to atrial fibrillation ($P < 0.05$). Conclusion: Qi deficiency, Yang deficiency, phlegm dampness and blood stasis are common body constitutions in patients with CHF accompanied by anxiety. These body constitutions are positively correlated with gender, more than two times of hospitalization in a year, atrial fibrillation, cardiac function grade, diabetes and other risk factors.

【Key words】 Chronic heart failure; Anxiety state; TCM constitution; Risk factors

(上接第70页)

WZD group and 2 in control group dropped out, and 33 patients in WZD and 32 in control group completed the study. Starting from the second course, WZD group received oral WZD for 2 weeks after each course of chemotherapy, while the control group received corresponding simulated agents, and other treatments were the same in both groups. Before and after the chemotherapy, KPS and MDASI-TCM scores, degree of cardiac toxicity, myocardial and heart failure markers (troponin, creatine kinase isoenzyme, B-type natriuretic peptide), and electrocardiogram changes were observed in both groups. Results: There was no statistically significant difference in KPS, MDASI-TCM, cTnI and CK-MB between the two groups before chemotherapy ($P > 0.05$). After treatment, KPS score decreased ($P > 0.05$), and MDASI-TCM score, cTnI and CK-MB increased ($P > 0.05$) in control group. MDASI-TCM score and CK-MB in the WZD group after chemotherapy were higher than those before chemotherapy ($P < 0.05$). MDASI-TCM score and CK-MB in WZD group after chemotherapy were higher than those before chemotherapy ($P < 0.05$). Furthermore, after chemotherapy, KPS score of WZD group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), MDASI-TCM score, cTnI, and CK-MB were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of cardiotoxicity, NP-BNP, and electrocardiogram changes in WZD group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Conclusion: Wenxin Zhicao Decoction can reduce the cardiac toxicity caused by adriamycin chemotherapy in breast cancer and improve cardiac function.

【Key words】 Wenxin Zhicao Decoction; Adriamycin; Cardiotoxicity; Breast cancer