

通脉养心丸治疗阿霉素所致心脏损伤的疗效观察



黄景玉¹, 黄 博²

摘要:目的 观察通脉养心丸治疗阿霉素所致心脏损伤的临床疗效。方法 将 54 例行阿霉素化疗的肿瘤病人随机分为治疗组和对照组, 每组 27 例。治疗组采用通脉养心丸治疗; 对照组则给予辅酶 Q-10 胶囊治疗。比较两组心肌酶水平、心脏毒性相关症状、心电图疗效及生存质量。结果 治疗组在心肌酶、心脏毒性相关症状、心电图疗效、生活质量改善方面均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 通脉养心丸治疗阿霉素所致心脏损伤效果较好, 能改善病人的生活质量。

关键词: 心脏损伤; 肿瘤; 化疗; 通脉养心丸; 阿霉素

中图分类号: R541 R256.2 **文献标识码:** B **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.14.030

蒽环类抗肿瘤化疗药是多年来在临床中使用广泛、发展较快的抗生素, 以阿霉素为典型代表, 该药疗效好, 但毒性较大, 长期使用往往会引起心脏和肝脏的损伤, 较为突出的是阿霉素可引起心脏的急慢性毒性损伤^[1], 损害心肌细胞。急性损伤时, 心脏检查可表现出心电图 T 波、ST-T 段或心律等异常变化^[2], 病人会出现胸痛、胸闷、心慌、心悸、心前区不适、气短等症状, 有些慢性心脏损伤病人甚至出现充血性心力衰竭症状^[3], 严重影响病人生活质量, 降低肿瘤化疗疗效。本研究旨在探讨通脉养心丸治疗阿霉素所致心脏毒性损伤的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院门诊 2017 年 1 月—2017 年 12 月 54 例行阿霉素化疗的肿瘤病人, 随机分为治疗组与对照组, 每组 27 例。治疗组: 男 7 例, 女 20 例; 45~71 岁, 平均 62.1 岁; 霍奇金淋巴瘤 5 例, 非霍奇金淋巴瘤 4 例, 乳腺癌 10 例, 宫颈癌 8 例; 临床分期 II 期 17 例, III 期 10 例。对照组: 男 8 例, 女 19 例; 年龄 43~70 岁, 平均 60.22 岁; 霍奇金淋巴瘤 6 例, 非霍奇金淋巴瘤 5 例, 乳腺癌 10 例, 宫颈癌 6 例; 临床分期: II 期 18 例, III 期 9 例。两组心肌酶学、心电图在化疗前均未见异常, 但经数次化疗后心肌酶学指标出现不同程度改变, 心电图在 T 波、ST-T 段、心率等方面均有所改变, 均出现不同程度的胸痛、胸闷、心慌、气短、乏力等症状。两组性别、年龄、病理类型、临床分期等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 心脏毒性反应标准以及《中医诊断学》^[5] 中胸痹

属于气阴两虚型标准进行评价。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: 所有纳入病人均经病理或细胞学检查明确诊断为霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、宫颈癌; 均进行过多次含有阿霉素药的标准方案化疗后; 既往均未接受过其他治疗。排除标准: 由于受试者本身或医疗方面等原因造成不依从者; 干预措施为通脉养心丸混合其他中药制剂的研究; 病人有心脏功能性、器质性病变或心肌酶谱异常, 非化疗引起的心脏毒性反应; 未按规定用药或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.4 治疗方法 治疗组给予通脉养心丸(天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂, 国药准字 Z12020531), 口服, 每次 40 粒, 每日 2 次。对照组予以辅酶 Q-10 胶囊 10 mg, 口服, 每日 3 次。两组均以 4 周为 1 个疗程。

1.5 观察指标

1.5.1 心脏损伤 依照世界卫生组织(WHO)化疗药物致心脏损伤毒性标准, 疗程结束后测定心肌酶学肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌红蛋白(Myo)、肌钙蛋白(cTnI)变化(正常范围: CK < 167 U/L; LDH, 男: 135~225 U/L, 女: 135~215 U/L; Moy < 50 ng/mL; cTnI < 1.0 ng/mL)。

1.5.2 心脏毒性相关症状 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 及《中医诊断学》^[5] 观察心绞痛、胸闷、心悸、气短、口渴发生情况。痊愈: 治疗后症状消失; 显效: 治疗后症状明显减轻; 有效: 治疗后症状稍有减轻; 无效: 治疗前后症状无变化或恶化。

1.5.3 心电图疗效 参照《中药新药治疗冠心病心绞痛临床研究指导原则》^[6] 评定标准。显效: 心电图恢复到“大致正常”或达到“正常心电图”; 有效: ST-T 段降低, 治疗后回升 0.05 mV 以上, 但未达到正常水平, 在重要导联倒置 T 波变浅, 或 T 波平坦变为直立, 房室或室内传导阻滞改善者; 无效: 治疗前后心电图基本相同; 加重: 治疗后 ST-T 段降低或加重, 或 T 波由平坦

作者单位 1.河南中医药大学第一附属医院(郑州 450000), E-mail: hjy-307@163.com; 2.海南医学院

引用信息 黄景玉, 黄博. 通脉养心丸治疗阿霉素所致心脏损伤的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2186-2188.

变为倒置,以及出现异位心律失常者。

1.5.4 生存质量 按卡氏量化评分标准^[7]进行评定。治疗前后评分增加 20 分以上为显著改善;增加 10 分为改善;无变化或下降 10 分以内为稳定;减少 10 分为恶化。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 两组心电图疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	加重(例)	总有效率(%)
治疗组	27	11	12	4	0	85.2
对照组	27	5	9	13	0	51.9 ¹⁾

与治疗组比较,1) $P < 0.05$

2.3 两组心脏毒性相关症状比较(见表 2)

表 2 两组心脏毒性相关症状比较

组别	例数	症状	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组	27	胸痛	10	9	7	1	96.3
		胸闷	7	8	10	2	92.6
		心悸	8	9	7	3	88.9
		气短	9	10	6	2	92.6
对照组	27	胸痛	4	7	5	11	59.3 ¹⁾
		胸闷	3	5	7	12	55.6 ¹⁾
		心悸	2	7	5	13	51.9 ¹⁾
		气短	2	6	7	12	55.6 ¹⁾

与治疗组比较,1) $P < 0.05$

2.4 两组生存质量比较(见表 3)

表 3 两组生存质量比较

组别	例数	显著改善(例)	改善(例)	稳定(例)	恶化(例)	总有效率(%)
治疗组	27	4	9	8	6	77.8
对照组	27	0	2	8	17	37.0 ¹⁾

与治疗组比较,1) $P < 0.05$

3 讨论

在恶性肿瘤的化疗中,较为普遍使用的化疗药是阿霉素,在治疗后短期或长期均可表现出心脏毒性损伤;特别是近年来以阿霉素+紫杉醇方案治疗乳腺癌后,病人心脏毒性损伤现象发生率增加^[8]。心电图是检测恶性肿瘤治疗后心脏损伤的常用手段^[9]。病人接受阿霉素化疗后监测心电图常出现异常改变,并出现胸痛、胸闷、心悸、气短等症状;这些症状与冠心病症状有一定的相似之处,西医仅给予辅酶 Q-10 口服和支持疗法,效果欠佳。本研究根据“同病异治,异病同治”

2.1 两组 CK、LDH、Myo、cTnl 水平比较 治疗后两组 CK、LDH、Myo、cTnl 指标均改善,治疗组改善程度较对照组明显。治疗组 CK 升高 1 例,LDH 升高 2 例,Myo 升高 1 例,异常发生率为 14.8%;对照组 CK 升高 2 例,LDH 升高 3 例,Myo 升高 2 例,cTnl 升高 2 例,异常发生率为 33.3%;两组心肌酶学异常发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组心电图疗效比较(见表 1)

的中医治病原理,运用通脉养心丸,能够及时有效地缓解病人的临床症状,从而改善化疗药阿霉素所致的心脏损伤,提高临床疗效。

通脉养心丸由生脉饮和炙甘草汤加减而成,主要成分是地黄、鸡血藤、麦冬、甘草、制何首乌、阿胶、五味子、党参、龟板、大枣、桂枝,中医学常用于治疗胸痹、心悸、怔忡等病,临床上已广泛用于冠心病心绞痛、心律失常的气阴两虚证,症见胸痛、胸闷、心悸、气短、脉结代的治疗。方中桂枝、鸡血藤、大枣具有温通经脉、止痛的功效,党参、麦冬、五味子、何首乌具有益气滋阴的

功效,阿胶、龟甲能够滋养心阴心血,地黄与甘草同用具有益气养阴的功效,以上诸药合用具有通脉止痛、益气养阴的功效^[10]。现代药理研究表明,本品具有抗氧化、抗炎的功效,从而抗心肌细胞缺氧损伤^[11],有保护心肌的作用^[12];方中有效成分甘草酸单铵盐与麦冬总皂苷进行配伍能够抑制再灌注心律失常,对缺血再灌注心肌损伤有保护作用^[13];方中党参、阿胶有提高免疫力,保护肾功能,增强心肌抗缺氧能力^[14-15],且党参有保护心肌细胞膜结构及功能的完整性,改善心肌细胞缺血或再灌注损伤后所致的心脏收缩和循环功能^[16];方中桂枝具有改善心肌收缩力的作用^[17],鸡血藤具有抗动脉粥样硬化的功效^[18];方中地黄提取物具有降压、抗炎、强心、利尿等作用,何首乌、五味子可抑制血小板聚集,增加纤维蛋白溶解酶活性,保护心肌缺血,增加缺氧耐受力^[19];诸药相合协同增加冠状动脉血流,抗心律失常,保护受损缺血的心肌细胞。

本临床研究显示,通脉养心丸对冠心病心律不齐有很好的疗效。李珂等^[20]用通脉养心丸治疗气阴两虚证冠心病性室性期前收缩多中心临床研究发现,该药能明显改善室性期前收缩的综合疗效、中医证候总积分,同时显著减少室性期前收缩的次数。尹倚艰等^[21]研究表明,通脉养心丸治疗冠心病心绞痛,能够明显减少发作次数,减轻发作程度,缩短持续时间,明显改善中医证候和心电图,疗效显著。肿瘤病人化疗后,心脏均受到化疗药阿霉素的损伤,使心脏处于缺血、缺氧状态,病人服用通脉养心丸,能及时纠正心脏缺血、缺氧等损伤状况。

本研究结果显示,治疗组经通脉养心丸治疗后,其心肌酶学指标、心电图均明显优于对照组($P < 0.05$);治疗组胸痛、胸闷、心悸、气短等心脏损伤症状及生活质量改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。提示通脉养心丸适用于阿霉素化疗后出现心肌酶学异常改变、胸痛、胸闷、心悸、气短等心脏损伤症状的肿瘤病人,并能有效提高生活质量;为临床辨证用药、个体化治疗拓展了思路。

参考文献:

[1] 朱梁,裴茂伟.阿霉素心脏毒性发生机制及其防治的研究进展[J].健康研究,2013,33(2):103-104.

- [2] 余丽霞,胡红,李江,等.联合化疗引起肝肾功能和心肌损害 51 例临床分析[J].苏州医学院学报,1996,4(2):366-367.
- [3] 奕荣华,马挺光,阿霉素心脏毒性作用机制研究进展[J].心血管病学进展,1998,19(2):108-110.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:71-75.
- [5] 朱文峰,庄泽澄,吴乘玉,等.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2007:163-177.
- [6] 王阶,何庆勇,姚魁武,等.冠心病心绞痛疗效评定标准[J].中医杂志,1996,16(10):583.
- [7] THERASSE P,鄢践,曾益新.实体瘤疗效评定最新指南[J].国外医学:肿瘤学分册,2000,6(27):375.
- [8] 王晓稼,王晓婷,金琪琪,参芪扶正注射液对多柔比星家兔心肌和免疫功能损伤的保护作用[J].实用肿瘤杂志,2005,4(20):314-315.
- [9] 黄义文,黄芝华,廖遇平.44 例胸部恶性肿瘤放疗后心电图异常的临床观察[J].实用癌症杂志,2001,16(1):84-86.
- [10] 王际军,张淑玲,刘其勇,等.通脉养心丸联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病室性早搏的临床观察[J].现代药物与临床,2014,12(10):1153-1156.
- [11] 王怡,张玲,肖扬,等.通脉养心丸对缺氧诱导心肌细胞损伤炎症因子及氧化应激的影响[J].中医杂志,2011,52(4):326-328.
- [12] 肖扬,张家福,张玲,等.从钙超载角度探讨通脉养心丸心肌保护作用的机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(5):562-563.
- [13] 李兴高,陈奇,黄梦雨,等.炙甘草汤有效成分及其配伍对缺血再灌注离体大鼠心脏触发活动及心肌损伤的影响[J].中药新药与临床药理,2003,14(1):6-9.
- [14] 元艺兰.党参的药理作用及临床应用[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(19):113-114.
- [15] 胡永玲,黄连阿胶汤治疗血证的动物实验研究[J].陕西中医,1999,20(6):1331-1333.
- [16] 陶珊,梁欣莹,王怡,等.通脉养心丸中心肌保护活性物质的筛选[J].浙江大学学报(医学版),2015,44(2):145-153.
- [17] 敬群,罗晓星,王四旺,等.桂皮醛对抗血小板聚集和血栓形成的特点[J].中国临床康复,2006,10(31):34-36.
- [18] 崔艳君,陈若芸.鸡血藤化学和药理研究进展[J].天然产物研究与开发,2001,14(4):72-78.
- [19] 林童俊.五味子酚对阿霉素引起大鼠心肌线粒体损伤的保护作用[J].中国药理与毒理学,1991,5(2):100.
- [20] 李珂,孙兰军,高克俭,等.通脉养心丸治疗冠心病室性早搏多中心临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,12(4):401-403.
- [21] 尹倚艰,徐贵成,刘坤,等.通脉养心丸治疗期前收缩随机双盲安慰剂平行对照多中心临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10):161-164.

(收稿日期:2018-10-16)

(本文编辑 王丽)