

## 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的 Meta 分析

马腾<sup>1</sup>, 朱明军<sup>2</sup>, 王永霞<sup>2</sup>, 李彬<sup>2</sup>, 郑超楠<sup>1</sup>, 贾梦楠<sup>1</sup>, 于丽<sup>1</sup>, 常鑫迪<sup>1</sup>(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 系统评价心脉隆注射液治疗蒽环类药物诱导的心脏毒性的作用。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、PubMed、Embase、the Cochrane Library 中、英文数据库中从建库起至 2020 年 7 月有关心脉隆注射液治疗蒽环类药物心脏毒性的随机对照试验。2 位研究者按照纳入、排除标准进行文献筛选和资料提取。运用 RevMan 5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析, 采用 TSA v0.9 软件对心电图异常率进行序贯分析。**结果** 共纳入研究 8 项, 涉及对象 660 例, 其中试验组 330 例, 对照组 330 例。Meta 分析结果显示, 试验组在提高左心室射血分数(LVEF)[MD=4.95, 95% CI(3.44, 6.45),  $P < 0.000 01$ ], 提高二尖瓣舒张早期与心房收缩期峰值速度比率(E/A)[MD=0.28, 95% CI(0.09, 0.46),  $P = 0.003$ ], 缩小左心室收缩末期内径(LVESD)[MD=-0.51, 95% CI(-0.74, -0.29),  $P < 0.000 01$ ]、左心室舒张末期内径(LVEDD)[MD=-0.50, 95% CI(-0.62, -0.37),  $P < 0.000 01$ ], 减少心电图异常率 [RR=0.28, 95% CI(0.20, 0.40),  $P < 0.000 01$ ], 降低肌钙蛋白 I(cTnI)[SMD=-2.62, 95% CI(-3.55, -1.69),  $P < 0.000 01$ ]方面均优于对照组。心脉隆注射液治疗未增加药物不良反应发生率。序贯分析显示心脉隆注射液对蒽环类药物诱导的心脏毒性的心电图异常率的疗效明确。**结论** 心脉隆注射液对蒽环类药物化疗患者有心脏保护作用, 可改善其产生的心脏毒性。

**关键词:** 心脉隆注射液; 蒽环类药物; 心脏毒性; 疗效; 安全性; Meta 分析

**中图分类号:** R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)06-0886-08

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.06.020

### Meta Analysis of Xinmailong Injection in Treating Cardiotoxicity Induced by Anthracycline Chemotherapy

MA Teng<sup>1</sup>, ZHU Mingjun<sup>2</sup>, WANG Yongxia<sup>2</sup>, LI Bin<sup>2</sup>, ZHENG Chaonan<sup>1</sup>, JIA Mengnan<sup>1</sup>, YU Li<sup>1</sup>, CHANG Xindi<sup>1</sup> (1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003 Henan, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the effect of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity induced by anthracycline chemotherapy. **Methods** Randomized controlled trials of *Xinmailong* injection to treat cardiotoxicity induced by anthracycline were searched through databases, such as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, the Cochrane Library, etc. The search time was from the establishment of the database to July 2020. Two researchers independently searched the literature strictly in accordance with the criteria for screening, and conducted screening and data extraction. Meta analysis was performed by using RevMan 5.3 software, sequential analysis of the abnormal rate of electrocardiogram was carried out by using TSA v0.9 software. **Results** Eight studies that met the criteria were included, with a total sample size of 660 cases, including 330 cases in the experimental group and 330 cases in the control group. Meta analysis results showed that compared with the control group, the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the experimental group increased [MD=4.95, 95% CI(3.44, 6.45),  $P <$

收稿日期: 2021-01-20

作者简介: 马腾, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药对心血管疾病的预防和治疗。Email: mateng621@163.com。通信作者: 朱明军, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。Email: zhumingjun317@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划重点专项课题(2019YFC1710000, 2019YFC1710003); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG003); 河南省高校科技创新团队支持计划(13IRTSTHN012); 河南省中医药科学研究专项课题(2018JDZX009); 河南省中原千人计划-中原名医项目(豫财行[2020]140号)。

0.000 01], improve the ratio of the peak velocity of the mitral valve ring during the early diastole to the atrial systole (E/A) increased [MD=0.28, 95% CI (0.09, 0.46),  $P=0.003$ ], the left ventricular end systolic diameter (LVESD) [MD=-0.51, 95% CI (-0.74, -0.29),  $P < 0.000 01$ ], left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) [MD=-0.50, 95% CI (-0.62, -0.37),  $P < 0.000 01$ ] and the abnormal rate of electrocardiogram [RR=0.28, 95% CI (0.20, 0.40),  $P < 0.000 01$ ] were reduced, troponin I(cTnI) decreased [SMD=-2.62, 95% CI(-3.55, -1.69),  $P < 0.000 01$ ]. Adding *Xinmailong* injection did not increase the incidence of adverse reactions. The sequential analysis of the test showed that *Xinmailong* injection has a clear curative effect on the abnormal rate of electrocardiogram in patients with anthracycline-induced cardiotoxicity. **Conclusion** *Xinmailong* injection has a cardioprotective effect on anthracycline chemotherapy patients and can improve the cardiotoxicity induced by anthracycline.

**Keywords:** *Xinmailong* injection; anthracyclines; cardiotoxicity; efficacy; safety; Meta analysis

蒽环类药物是临床常用的抗肿瘤药物, 主要包括阿霉素(多比柔星)、表阿霉素(表比柔星)等, 目前被广泛应用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的治疗<sup>[1-3]</sup>。蒽环类药物的主要不良反应是心脏毒性、胃肠道反应及骨髓抑制, 其中心脏毒性是其最严重的不良反应。心脏毒性主要表现为心肌细胞损伤、心肌收缩力降低、心律失常等<sup>[4-5]</sup>, 且与药物剂量成正比<sup>[6]</sup>。目前, 关于蒽环类药物导致心脏毒性的发病机制尚不明确, 认为其发病机制主要与自由基的大量形成、炎症因子的过度表达、细胞凋亡等有关<sup>[7-12]</sup>。在治疗上, 主要通过注射右丙亚胺、限制蒽环类药物累积剂量等手段来减轻心脏毒性, 但效果有限。因此, 如何治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性成为目前临床研究的热点。

据中医典籍《黄帝内经》的“正邪观”理论, 可将蒽环类药物划分为“邪气”范畴, 治应补养气血, 温阳复脉<sup>[13]</sup>。心脉隆注射液源于云南白族偏方, 属于国家二类新药, 其主要成分提取于中药蜚蠊, 俗称“蟑螂”, 《新修本草》言其“益气活血, 下气”, 具有扩冠、改善循环、利尿的功效<sup>[14]</sup>。近年来发现, 心脉隆注射液可保护心肌细胞, 增强超氧化物歧化酶的活性, 可有效清除自由基, 在治疗心力衰竭、肺源性心脏病、冠心病心绞痛、化疗后心脏毒性方面具有一定疗效<sup>[15-19]</sup>。本研究拟通过 Meta 分析方法来评价心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的有效性和安全性, 以期为临床防治蒽环类药物心脏副作用提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 经病理学确诊为恶性肿瘤, 且使用蒽环类化疗药物引起心脏毒性的患者。

1.1.3 干预措施 对照组单纯使用蒽环类化疗药物为基础的化疗方案; 试验组在对照组的基础上加用心脉隆注射液治疗。

1.2 排除标准 ①非随机对照试验; ②非中、英文文献; ③重复文献; ④综述类、动物实验类、经验类文献; ⑤干预措施包含其他心脏保护药物的文献; ⑥结局指标不全, 或存在明显错误的文献。

1.3 结局指标 ①左心室射血分数(LVEF); ②舒张二尖瓣环舒张早期与心房收缩期峰值速度比率(E/A); ③左心室收缩末期内径(LVESD); ④左心室舒张末期内径(LVEDD); ⑤心电图异常率; ⑥肌钙蛋白 I(cTnI)。

1.4 检索策略 通过计算机检索建库至 2020 年 7 月中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、PubMed、Embase、the Cochrane Library 等数据库, 检索心脉隆注射液辅助治疗蒽环类化疗药物心脏毒性的相关 RCT 文献。中文检索词为: “中药” “心脉隆注射液” “蒽环类药物” “心脏毒性”。英文检索词为: “traditional Chinese medicine” “Xinmailong injection” “Anthracycline” “Cardiotoxicity” 等。所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式。

1.5 文献筛选与资料提取 由 2 位评价者独立检索文献, 进行文献筛选和资料提取。首先通过 Endnote 软件对文献进行管理, 剔除重复文献, 然后通过阅读题目和摘要剔除明显不相关文献, 最后对全文进行阅读, 确定最终纳入文献, 有异议的文献由第三名评价者协助裁定。

1.6 纳入文献的质量评价 参照 Cochrane 评价手册

5.1.0 中的随机对照试验的偏倚风险评估工具,对纳入的文献进行质量评价,评价内容包括:①随机序列的产生;②干预过程中盲法的实施;③结果测量过程中盲法的实施;④随机化隐藏是否恰当;⑤失访情况;⑥是否有选择性报告;⑦其他偏倚。

**1.7 统计学处理** 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行分析。计数资料采用相对危险度(RR)表示,计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示,并计算其 95%可信区间(CI)。根据  $I^2$  与  $P$  值评判各研究之间的异质性,当  $P > 0.1, I^2 < 50%$  时,表明研究间异质性较小,采用固定效应模型分析;若  $P \leq 0.1, I^2 \geq 50%$  时,则表明研究间异质性明显,采用随机效应模型分析。由于本文纳入研究较少( $< 10$  篇),不再采用漏斗图分析发表偏倚。采用 TSA v0.9 软件对心电图异常率进行试验序贯分析(TSA)。

**2 结果**

**2.1 文献检索结果** 按照检索策略,初步检索出 380 篇相关的中、英文文献(中文 378 篇,英文文献 2 篇)。通过 Endnote 软件剔除重复文献后,获得 133 篇文献,通过阅读题目、摘要、全文后,剔除不符合纳入、排除标准的文献,最终纳入 8 篇文献<sup>[20-27]</sup>,均为中文文献。筛选流程图见图 1。

**2.2 纳入文献的基本特征** 共纳入 8 项研究<sup>[20-27]</sup>,患者 660 例,其中试验组 330 例,对照组 330 例。研究最大样本量为 102 例,最小样本量为 60 例。所有研究均有严格的纳入、排除标准,且均描述了实验组与对照组基线资料具有可比性。其中 1 篇文章<sup>[25]</sup>未描述年龄具体数值,3 篇文章<sup>[21, 25, 27]</sup>未详细描述性别分配(因其纳入患者皆为乳腺癌,考虑全为女

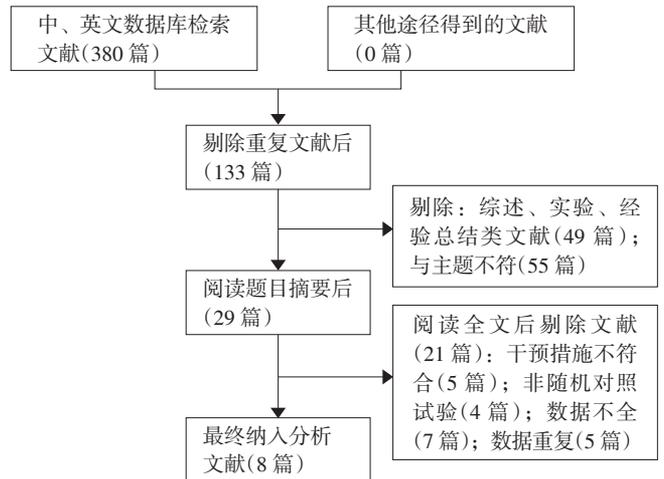


图 1 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart of literature screening for *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

性)。干预措施方面,所有文献均未采用安慰剂对照。结局指标方面,1 篇文章<sup>[24]</sup>描述了不良反应。见表 1。

**2.3 纳入文献的质量评价** 纳入的 8 篇文献均为 RCT 文献,其中 5 项研究<sup>[20-22, 25-26]</sup>在随机分配序列方面为“低风险”,包括 4 项研究<sup>[20-21, 25-26]</sup>采用随机数字表法,1 项研究<sup>[13]</sup>采用随机抽号法;1 项研究<sup>[24]</sup>采用用药方法分组,为“高风险”;2 项研究<sup>[23, 27]</sup>仅表明随机分组,未说明具体分组方法,为“风险不清楚”。3 项研究<sup>[22-24]</sup>存在病例脱落情况,结局资料不完全,故评为“高风险”。所有研究均未描述是否采用盲法;所有研究均未提及选择性结局报告和其他偏倚。文献方法学质量评价具体描述见表 2,风险偏倚评估见图 2。

表 1 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性纳入研究的基本特征( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Basic characteristics of included studies for *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy( $\bar{x} \pm s$ )

纳入研究	试验组			对照组			干预措施	疗程/周期	结局指标
	例数/例	性别(男/女)/例	年龄/岁	例数/例	性别(男/女)/例	年龄/岁			
何俊超 2016 <sup>[20]</sup>	40	24/16	51.5 ± 3.5	40	21/19	51.3 ± 3.4	A/B	126	①②③④⑤⑥
姚铁柱 2016 <sup>[21]</sup>	30	-	40 ~ 65	30	-	45 ~ 65	A/B	126	⑥
徐鑫 2016 <sup>[22]</sup>	30	8/22	18 ~ 70	30	6/24	18 ~ 70	A/B	126	①②③④⑤⑥
邹燕 2017 <sup>[23]</sup>	32	8/24	40 ± 11	32	6/26	45 ± 7	A/B	30	①②④⑤⑥
吴启辉 2018 <sup>[24]</sup>	47	17/28	52.2 ± 6.4	47	16/27	51.9 ± 7.1	A/B	63	①②③④⑤⑥⑦
李瑞春 2020 <sup>[25]</sup>	51	-	-	51	-	-	A/B	126	①⑥
杨淑莲 2019 <sup>[26]</sup>	50	26/24	31.36 ± 4.28	50	27/23	32.24 ± 4.33	A/B	63	①②③④⑤⑥
唐众 2018 <sup>[27]</sup>	50	-	57.96 ± 6.24	50	-	57.88 ± 6.20	A/B	126	⑥

注: A 为心脉隆注射液联合蒽环类药物, B 为单用蒽环类药物;“-”表示未提及。结局指标: ①为左心室射血分数; ②为二尖瓣环舒张早期与心房收缩期峰值速度比率; ③为左心室收缩末期内径; ④为左心室舒张末期内径; ⑤为心电图异常率; ⑥为肌钙蛋白 I; ⑦为不良反应

表 2 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性纳入研究方法学质量评价具体描述

Table 2 Detailed description of methodological quality of included studies evaluated of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

文献来源	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据完整性	选择性结局报告	其他偏倚
			对受试者和干预提供者施盲	对结果评价者施盲			
何俊超 2016 <sup>[20]</sup>	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	未提及
姚铁柱 2016 <sup>[21]</sup>	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	未提及
徐鑫 2016 <sup>[22]</sup>	随机抽号法	未提及	未提及	未提及	否	不清楚	未提及
邹燕 2017 <sup>[23]</sup>	未提及	未提及	未提及	未提及	否	不清楚	未提及
吴启辉 2018 <sup>[24]</sup>	用药方法分组	未提及	未提及	未提及	否	不清楚	未提及
李瑞春 2020 <sup>[25]</sup>	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	未提及
杨淑莲 2019 <sup>[26]</sup>	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	未提及
唐众 2018 <sup>[27]</sup>	未提及	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	未提及

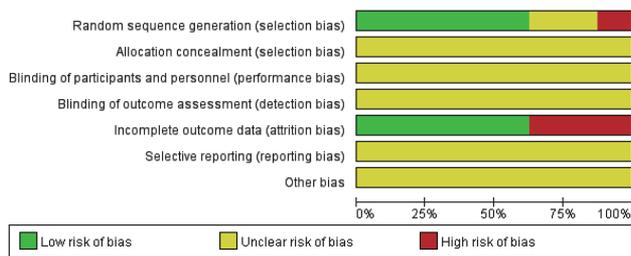


图 2 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的文献偏倚风险评估

Figure 2 Risk of bias from the trials included in the research of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

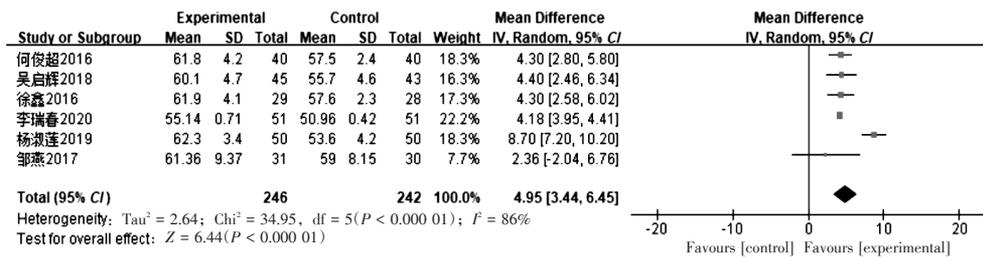


图 3 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性左心室射血分数(LVEF)的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis for LVEF of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

$P < 0.000 01$ ]. 对此研究进行分析, 发现纳入患者均为急性白血病, 考虑此研究是此结局指标异质性的主要来源。

**2.4.2 cTnI** 8 项研究<sup>[20-27]</sup>均报告了试验组和对照组 cTnI 指标, 结果各研究间异质性较大 ( $P < 0.000 01$ ,  $I^2=94%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。由于纳入研究存在单位差异, 故使用 SMD, 结果显示, 试验组在改善化疗后 cTnI 方面优于对照组, 差异有统计学意义[SMD=-2.62, 95% CI(-3.55, -1.69),  $P < 0.000 01$ ], 见图 4。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 LVEF** 6 项研究<sup>[20, 22-26]</sup>报告了试验组和对照组 LVEF 变化情况。经异质性检验, 各研究间异质性较大 ( $P < 0.000 01$ ,  $I^2=86%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组在改善化疗后 LVEF 方面优于对照组, 差异有统计学意义[MD=4.95, 95% CI(3.44, 6.45),  $P < 0.000 01$ ], 见图 3。

通过逐篇剔除文献法对异质性进行检验, 发现剔除杨淑莲<sup>[26]</sup>研究后, 异质性降低( $I^2=0$ ,  $P=0.35$ ), 发现试验组在改善化疗后 LVEF 方面优于对照组, 差异具有统计学意义[MD=4.18, 95% CI(3.96, 4.40),

通过逐篇剔除文献法对异质性进行检验, 发现异质性未降低, 剔除前后结果无明显变化, 表明此结果稳定可靠。

**2.4.3 E/A** 5 项研究<sup>[20, 22-24, 26]</sup>报告了试验组与对照组 E/A 变化情况。经异质性检验, 各研究间异质性较大 ( $P < 0.000 01$ ,  $I^2=98%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组在改善化疗后 E/A 方面优于对照组, 差异具有统计学意义[MD=0.28, 95% CI(0.09, 0.46),  $P = 0.003$ ], 见图 5。

通过逐篇剔除文献法对异质性进行检验, 发现剔

除邹燕<sup>[23]</sup>研究后, 研究间异质性降低( $I^2=0, P=0.23$ )。结果显示, 试验组在改善化疗后 E/A 方面优于对照组, 差异具有统计学意义[MD=0.20, 95% CI(0.17,

0.23),  $P < 0.000 01$ ]。对此研究进行分析, 发现其治疗周期为 5 d, 而纳入的其余研究每个治疗周期为 21 d, 考虑此研究是其异质性的主要来源。

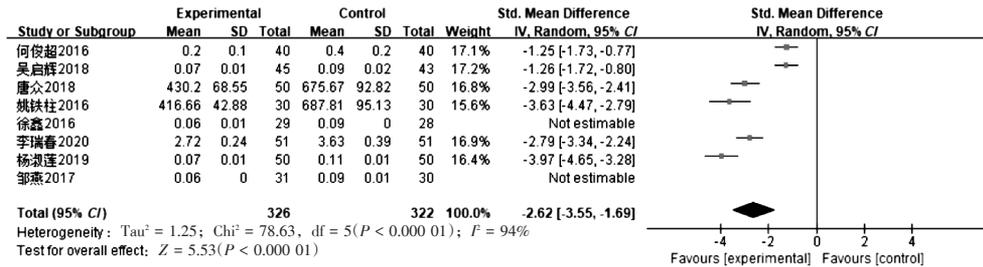


图 4 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性肌钙蛋白 I(cTnI)的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis for cTnI of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

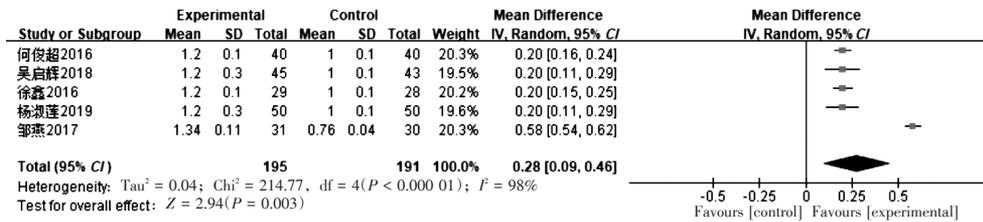


图 5 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性二尖瓣环舒张早期与心房收缩期峰值速度比率(E/A)的 Meta 分析

Figure 5 Meta-analysis for E/A of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

**2.4.4 LVESD** 4 项研究<sup>[20, 22, 24, 26]</sup>报道了试验组和对照组 LVESD 变化情况。经异质性检验, 各研究间异质性较大( $P = 0.000 2, I^2 = 84%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组在改善化疗后 LVESD 方面优于对照组, 差异具有统计学意义

[MD=-0.51, 95% CI(-0.74, -0.29),  $P < 0.000 01$ ], 见图 6。

通过逐篇剔除文献法对异质性进行检验, 发现异质性未降低, 剔除前后结果无明显变化, 表明此结果稳定可靠。

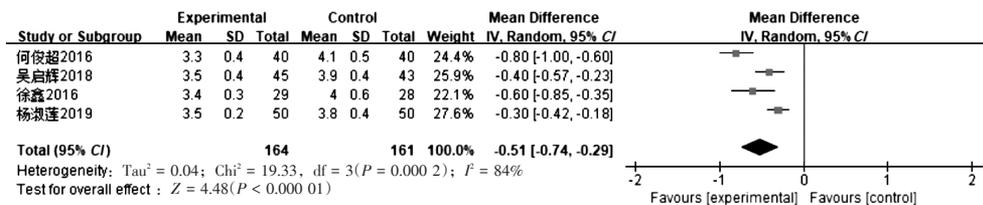


图 6 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性左心室收缩末期内径(LVESD)的 Meta 分析

Figure 6 Meta-analysis for LVESD of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

**2.4.5 LVEDD** 5 项研究<sup>[20, 22-24, 26]</sup>报告了试验组及对照组 LVEDD 变化情况。经异质性检验, 各研究间异质性较大( $P = 0.05, I^2 = 58%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组在改善化疗后 LVEDD 方面优于对照组, 差异具有统计学意义[MD=-0.50, 95% CI(-0.62, -0.37),  $P < 0.000 01$ ], 见图 7。

通过逐篇剔除文献法对异质性进行检验, 发现剔除邹燕<sup>[23]</sup>研究后, 异质性降低( $I^2 = 0, P = 0.45$ ), 结果显示, 试验组在改善化疗后 LVEDD 方面优于对照组, 差异具有统计学意义[MD=-0.55, 95% CI(-0.64, -0.47),  $P < 0.000 01$ ]。对此研究进行分析, 发现其每个治疗周期为 5 d, 而纳入的其余研究每个治疗周期为 21 d, 考虑此研究是异质性的主要来源。

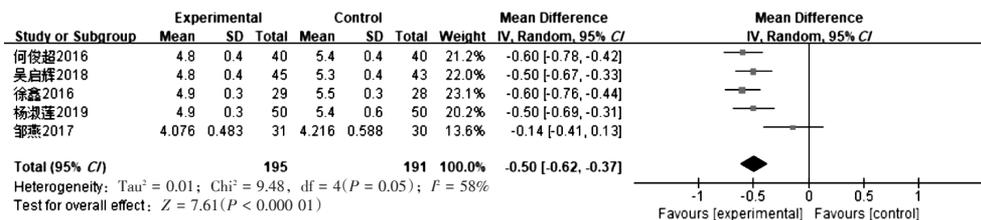


图 7 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性左室舒张末期内径(LVEDD)的 Meta 分析

Figure 7 Meta-analysis for LVEDD of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

2.4.6 心电图异常率 5 项研究<sup>[20,22-24,26]</sup>报告了试验组和对照组心电图异常率的发生情况。经异质性检验,各研究间无明显异质性( $P = 0.18, I^2 = 36%$ ),因此采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,

试验组在改善心电异常方面优于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.28, 95% CI(0.20, 0.40),  $P < 0.000 01$ ],见图 8。

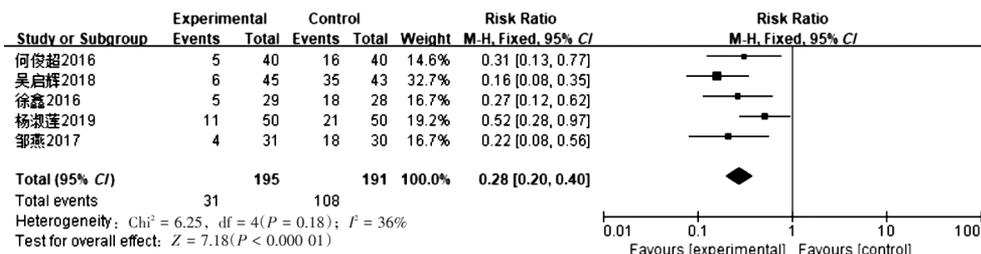


图 8 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性心电图异常率的 Meta 分析

Figure 8 Meta-analysis for abnormal rate of electrocardiogram of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

2.4.7 安全性分析 纳入的 8 项研究,仅 1 项研究<sup>[24]</sup>提及试验组与对照组不良反应的对比,以恶心呕吐,头晕头痛,皮疹,肝肾功能损伤等不良反应为主。2 组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。余研究均未提及治疗期间是否存在不良反应。

2.4.8 敏感性评估与发表偏移 采用 Stata 14.0 对 LVEF 进行敏感性分析。结果显示:在剔除杨淑莲<sup>[26]</sup>研究后,异质性发生逆转,表明该研究为异质性主要来源。对此研究进行分析,发现纳入患者均为急性白血病,考虑此研究是此结局指标异质性的主要来源。由于纳入研究较少,可信度有待进一步验证。见图 9。

因纳入文献较少(<10 篇),默认存在发表偏移,不再进行发表偏移的漏斗图绘制。

2.4.9 试验序贯分析 对报道心电图异常率的 5 项研究进行 TSA 探索分析。设定 I 型错误率  $\alpha = 0.05$ , II 型错误概率为  $\beta = 0.2$ ,以样本量为期望信息值(RIS)。因研究间异质性较小,故选用固定效应模型。根据 Meta 分析数据设置试验组事件发生率和对照

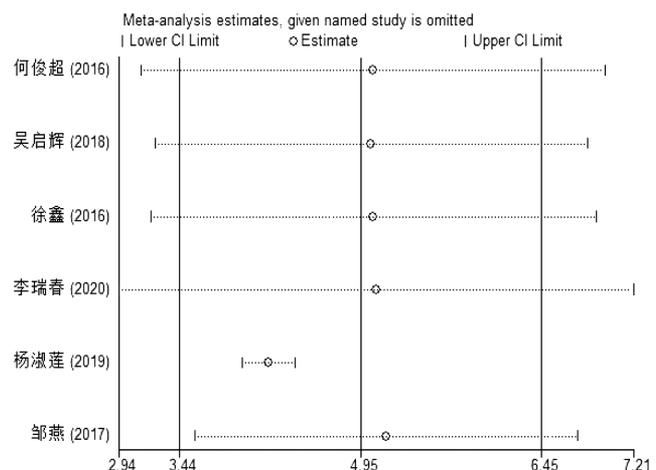


图 9 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性左室射血分数(LVEF)敏感性分析

Figure 9 Sensitivity analysis of LVEF *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

组事件发生率。累积 Z 值在纳入第一项研究后穿过了传统界值,在纳入第 2 项研究后穿过了传统界值( $Z = 1.96$ )与 RIS(RIS=120),可认为心脉隆注射液在治疗蒽环类药物化疗后患者心电图异常率方面优

于对照组,且已达到需要的病例数。另外,惩罚后的曲线超过了传统界值,进一步验证了心脉隆注射液在改善蒽环类药物化疗后心电图异常率上的疗效。见图10,其中蓝色线条为累计Z值曲线、绿色线条为惩罚后Z曲线,红色竖线为期望样本量,红色横线为传统界值。

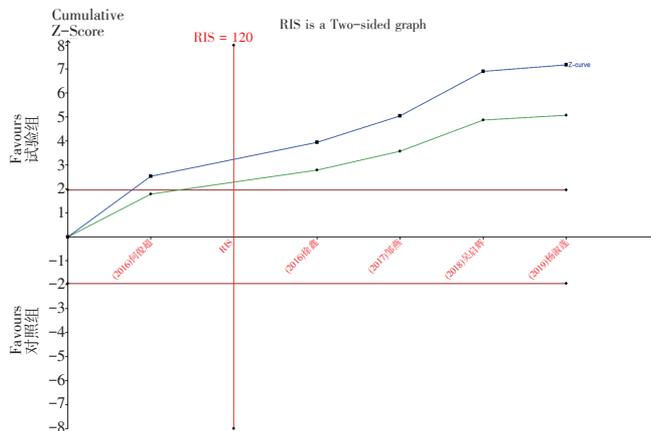


图10 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性心电图异常率的试验序贯分析

Figure 10 Sequential analysis of the abnormal rate of electrocardiogram of *Xinmailong* injection in the treatment of cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy

### 3 讨论

在心脏毒性监测方面,超声心动图具有无创、经济的特点,通过测量左心室射血分数(LVEF)、二尖瓣环舒张早期与心房收缩期峰值速度比率(E/A)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)等指标,可广泛地应用于评估和检测抗肿瘤药物的心脏毒性<sup>[28]</sup>。本研究结果显示,与蒽环类药物化疗相比,加用心脉隆注射液治疗能提高恶性肿瘤患者化疗后LVEF及E/A水平,缩小LVESD及LVEDD水平。肌钙蛋白检测细微的心肌坏死具有高度的敏感性和特异性,可用于检测早期化疗药物引起的心脏毒性,具有较好的提示性<sup>[29]</sup>。在本研究中发现,与蒽环类药物化疗相比,加用心脉隆注射液治疗能降低恶性肿瘤患者化疗后肌钙蛋白I(cTnI)的表达。心脏毒性可在心电图上表现为多种心律失常,包括ST-T改变、T波异常、QTc间期延长等,故对心电图的监测对发现心脏毒性具有一定的提示作用<sup>[30]</sup>。本研究发现与蒽环类药物化疗相比,加用心脉隆注射液治疗能降低恶性肿瘤患者化疗后心电图异常率。此外,在安全性方面,仅一项研究报道了不良反应的发生,且与蒽环类药物相比加用心脉隆注

射液治疗的不良反应的发生率差异无统计学意义,这个与先前的专家共识指出心脉隆注射液的不反应发生率极低<sup>[31]</sup>相符合,表明心脉隆注射液安全性较好。这些研究结果进一步表明使用心脉隆注射液联合蒽环类药物化疗能减轻恶性肿瘤患者化疗所产生的心脏毒副作用。

本研究也存在以下几个方面的局限性:①纳入文献质量偏低,8项研究全为中文,且方法学质量偏低,仅5项<sup>[20-22, 25-26]</sup>采用随机数字表法及随机抽号法,随机对照实验较少描述分配隐藏、盲法的实施等方面,从而对证据强度产生一定的影响;②各研究蒽环类药物的用量和用药周期不完全一致,可能会导致异质性的增加;③安全性方面的研究过少,未对结果进行安全性分析;④只有2项研究对患者中医证型进行了划分,故可能存在药证不符的情况,从而影响了其真实疗效;⑤纳入研究均未评价干预措施对患者生活质量的影响;⑥E/A、LVISD、LVEDD、心电图异常率几个结局指标纳入的研究偏少,且样本量小,仍待纳入更多研究进一步验证。以上局限性提示,今后进行相关研究应重视中医辨证论治及试验设计的严谨性与科学性。

基于现有证据显示,相比于单用蒽环类化疗药物,在其基础上加用心脉隆注射液,可在不影响其化疗效果的基础上减轻化疗后产生的心脏毒副作用,增强患者对蒽环类药物的耐受性,且安全性较好,其有潜力成为治疗蒽环类化疗药所致心脏毒性的新途径。但由于纳入文献数量较少且质量一般,期待更多设计严谨、科学的多中心随机双盲试验进一步验证其疗效。

### 参考文献:

- [1] 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室,哈尔滨血液病肿瘤研究所,南开大学天津人民医院,等.中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识[J].中国肿瘤临床,2018,45(3):113-116.
- [2] 吴雅雪,胡晓慧,陈苏宁,等.不同剂量蒽环类药物诱导治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的疗效与安全性评价[J].中国实验血液学杂志,2019,27(4):1033-1039.
- [3] 方琦璐,李清林,陈凌亚,等.2015~2018年杭州市12家医院乳腺癌患者蒽环类药物使用分析[J].药物流行病学杂志,2020,29(5):324-326,331.
- [4] 高晓丽,李妙龄.抗肿瘤药的心脏毒性[J].西南医科大学学报,2019,42(5):483-488.
- [5] 黄鑫,关旭敏,杨晓蕾,等.蒽环类药物相关心脏毒性的发病机制[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(9):15-19.

- [6] 马军, 秦叔逵, 沈志祥. 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.
- [7] 曹思涵, 姚昶. 蒽环类药物心脏毒性中西医结合研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(29): 130-134.
- [8] VEJPONGSA P, YEH E T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(9): 938-945.
- [9] ROCHETTE L, GUENANCIA C, GUDJONCIK A. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2015, 36(6): 326-348.
- [10] KHAFAGA A F, ELSAYED Y S. All-trans-retinoic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: in vivo potential involvement of oxidative stress, inflammation and apoptosis via caspase-3 and p53 down-expression[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2018, 391(1): 59.
- [11] YAO H, SHANG Z, WANG P, et al. Protection of luteolin-7-O-glucoside against doxorubicin-induced injury through PTEN/Akt and ERK pathway in H9c2 cells[J]. Cardiovascular Toxicology, 2016, 16(2): 101.
- [12] 胡楠, 贺白, 徐姗, 等. 蒽环类药物心脏毒性相关代谢酶和转运体基因多态性的研究进展[J]. 中中药学, 2020, 18(6): 1031-1037.
- [13] 姜月蓬, 林子程, 林大智, 等. 从黄帝内经“正邪观”论蒽环类药物致心脏毒性的中医药治疗[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 170-172.
- [14] 赵楚敏, 宋巧凤, 王希柱, 等. 心脉隆对充血性心力衰竭患者血清基质金属蛋白酶-1水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3455-3456.
- [15] 鲁锋, 朱国光, 刘涛, 等. 心脉隆注射液治疗慢性充血性心力衰竭临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 83.
- [16] 彭广操, 朱明军, 王建茹, 等. 心脉隆注射液治疗慢性肺源性心脏病的疗效及安全性的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 135-143.
- [17] 段昕波, 徐鑫, 刘伟, 等. 心脉隆注射液减轻表柔比星致大鼠心脏毒性的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(8): 1038-1040.
- [18] 刘伟, 段昕波, 徐鑫. 心脉隆注射液对阿霉素所致大鼠心脏毒性的预防效果及其作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 210-211.
- [19] 袁李礼, 蒋宇. 心脉隆注射液对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(23): 2977-2980.
- [20] 何俊超, 李小庆. 探讨心脉隆注射液对蒽环类药物所致心脏毒性的预防效果[J]. 北方药学, 2016, 13(8): 75-76.
- [21] 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.
- [22] 徐鑫, 刘伟, 段昕波. 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]. 中华医学信息导报, 2016, 31(4): 17.
- [23] 邹燕. 心脉隆注射液对蒽环类药物致心脏毒性的预防疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2648-2650.
- [24] 吴启辉, 张四喜, 张永凯, 等. 心脉隆注射液对蒽环类药物致肿瘤患者心脏毒性作用的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(9): 24-27.
- [25] 李瑞春, 李隆. 心脉隆注射液对乳腺癌化疗病人蒽环类药物治疗后内皮功能及氧化应激指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1130-1133.
- [26] 杨淑莲, 王茂生, 郎立新, 等. 心脉隆注射液预防急性白血病柔红霉素化疗心脏毒性的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3190-3194.
- [27] 唐众. 心脉隆注射液用于序贯化疗气虚血瘀证乳腺癌患者疗效及对cTnI、H-FABP的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(26): 2885-2888.
- [28] 高晓丽, 李妙龄. 抗肿瘤药的心脏毒性[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(5): 483-488.
- [29] LEMOS J A D. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins a review[J]. The Journal of the American Medical Association, 2013, 309(21): 2262-2269.
- [30] 孙碧红. 蒽环类抗肿瘤药心脏毒性的监测进展[J]. 华夏医学, 2008, 21(1): 204-207.
- [31] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会心力衰竭学组, 国家中医药管理局中医心血管病重点专科协作组. 规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 280-284.

(编辑: 沈崇坤, 梁进权)