

中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏损伤的网状 Meta 分析

王海坤¹, 吴娜¹, 苏丹^{2*}, 冯晓俊²

(1. 安徽医科大学 附属亳州医院, 安徽 亳州 236800;

2. 中国科学技术大学 附属第一医院, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 系统评价中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏损伤的效果。计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网(CNKI)等数据库,搜索中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏损伤的随机对照试验(RCTs),检索时限从建库至2021年9月。由2位研究者独立筛选文献并提取数据,评估纳入研究的偏倚风险,应用R 4.1.0和Stata 15.1软件进行网状Meta分析。最终纳入50篇文献,涉及8种中药注射液。网状Meta分析结果显示,①蒽环类抗生素联用华蟾素注射液可能是降低心电图异常的最佳方案;②联用参附注射液可能是改善左室射血分数(LVEF)降低的最佳方案;③联用参芪扶正注射液可能是降低心脏毒性发生率的最佳方案;④联用心脉隆注射液可能是改善肌钙蛋白I(cTnI)升高的最佳方案;⑤联用参麦注射液可能是改善肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高的最佳方案;⑥联用苦参注射液可能是胃肠反应最低的方案。结果表明,中药注射液对蒽环类抗生素致心脏损伤的防治效果较好,不良反应发生率低,且每种中药注射液都有其独特的优势。受纳入研究的质量和科学方法的局限性,该结论尚需更多高水平RCTs进行验证。

[关键词] 中药注射液;蒽环类抗生素;心脏损伤;网状Meta分析

Network Meta-analysis of traditional Chinese medicine injections against anthracycline-induced cardiac injury

WANG Hai-kun¹, WU Na¹, SU Dan^{2*}, FENG Xiao-jun²

(1. Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, China;

2. the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] This study aimed to systematically evaluate the effect of traditional Chinese medicine (TCM) injections on anthracycline-induced cardiac injury. The Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, and other databases were electronically retrieved to gather randomized controlled trials (RCTs) of TCM injections against anthracycline-induced cardiac injury from their inception to September 2021. After two research fellows independently screened the literature and extracted the data, the risk of bias of included RCTs was assessed and network Meta-analysis was performed by R 4.1.0 and Stata 15.1. A total of 50 RCTs were included, involving eight TCM injections. Network Meta-analysis showed that: ①the combination of anthracyclines with Huachansu Injection might be the optimal treatment to reduce the abnormal electrocardiogram. ②The combination with Shenfu Injection might be the optimum treatment to ameliorate the left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease. ③The combination with Shenqi Fuzheng Injection might reduce the incidence of cardiotoxicity most satisfactorily. ④The combination with Xinmailong Injection might improve the elevated cardiac troponin I (cTnI) optimally. ⑤The combination with Shenmai Injection might be optimal to control the rise of creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB). ⑥The combination with Kushen Injection might be the regimen with the lowest gastrointestinal reactions. TCM injections

[收稿日期] 2022-04-01

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82003740);亳州市人民医院三新项目(2021YB-87)

[通信作者] *苏丹,主任药师,博士研究生,研究方向为中药药效物质基础和临床药学,E-mail:dansu@ustc.edu.cn

[作者简介] 王海坤,硕士,副主任药师,E-mail:290414568@qq.com

had desirable effect on anthracycline-induced cardiac injury, with low incidence of adverse reactions, and each TCM injection had its own unique advantages. Due to the limitations in quality and methodological conduct of the included studies, more high-level RCTs are needed to validate the conclusions.

[Key words] traditional Chinese medicine injection; anthracycline; cardiac injury; network Meta-analysis

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20220512.502

蒽环类抗生素是从波赛链霉菌的培养液中偶然发现的一类化疗药物,在现代肿瘤治疗中扮演着重要角色,是许多血液恶性肿瘤和实体瘤的基础化疗药物,被列入世界卫生组织基本药物示范清单^[1],不足的是,该类药物在化疗的同时会损伤心脏及其亚结构,且呈剂量相关性^[2]。蒽环类抗生素导致的心脏损伤是其最严重的不良反应之一,甚至会危及患者生命,限制了其在临床的应用。西医防治心脏损伤的药物主要是右丙亚胺,该药也是美国食品药品监督管理局(FDA)认可的唯一心脏保护剂,但易致肾脏损伤和骨髓抑制,且价格昂贵,临床应用受限。

中医认为,蒽环类抗生素导致的心脏损伤属“药毒”范畴,治疗上以辨证论治为基础,从整体出发,选择适宜的治疗药物,对心脏损伤的防治具有良好的疗效^[3]。目前,可用于心脏损伤防治的中药注射液数量较多,不同中药注射液间的直接比较证据不足,最佳用药方案难以确定。网状 Meta 分析可通过直接或间接比较,采用累计概率排序评价其相对优劣。本研究拟采用贝叶斯网状 Meta 分析,比较中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏损伤的效果,以期为临床合理使用该类药物提供可靠依据。

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(randomized controlled trial, RCT),限中、英文文献。

1.1.2 研究对象 采用蒽环类抗生素化疗的恶性肿瘤患者,恶性肿瘤经细胞学或病理组织学诊断明确,患者性别、年龄、国籍、种族、发病时间、病程等不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用含蒽环类抗生素方案化疗联用中药注射液;对照组采用含蒽环类抗生素方案化疗或联用其他中药注射液(与试验组不同)。2组均不联用其他心脏保护药物。

1.1.4 结局指标 心电图异常;左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);心脏毒性;肌钙蛋白 I(cardiac troponin, cTnI);肌酸激酶同工酶

(creatine kinase MB, CK-MB);非心脏系统不良反应。

1.2 排除标准

数据重复;数据错误或不全,无法提取;基因、基础药理学研究、动物实验、综述、个案报道等;数据检验效能不高,搜索的相关中药注射液文献只有1篇。

1.3 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方(Wanfang),搜索中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏损伤的 RCTs,检索时限为建库至2021年9月。另外,追溯纳入研究的参考文献,以补充获得相关文献。检索采用主题词结合自由词的方式进行。中文检索词包括蒽环类药物、蒽环类抗生素、阿霉素、多柔比星、表阿霉素、表柔比星、阿克拉霉素、柔红霉素、去甲氧柔红霉素、吡柔比星、氨柔比星、注射液、注射剂、心脏毒性、心脏损伤、随机等。英文检索词包括 anthracyclines, anthracycline antibiotics, Adriamycin, Pharmorubicin, Epirubicin, Aclacinomycin, Daunorubicin, Idarubicin, Pirarubicin, Amrubicin, injection, cardiotoxicity, cardiac trauma, random 等。

以 PubMed 为例,具体检索策略:(anthracyclines OR anthracycline antibiotics OR Adriamycin OR Pharmorubicin OR Epirubicin OR Aclacinomycin OR Daunorubicin OR Idarubicin OR Pirarubicin OR Amrubicin) AND injection AND (cardiotoxicity OR cardiac trauma) AND random。

1.4 文献筛选与数据提取

由2位研究人员独立筛选文献并提取数据,然后交叉核对,遇有分歧由第3位研究人员协助判断。筛选时先阅读标题及摘要,排除明显不相关的文献后,剩余文献阅读全文,以判断是否纳入。数据提取内容包括①基本信息(标题、作者、发表时间等);②基线特征(患者肿瘤类别、样本量、年龄等);③干预措施(药品名称、疗程等);④偏倚风险评价要素;⑤结局指标及测量结果。

1.5 偏倚风险评价

使用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具评价纳入 RCTs 的偏倚风险。由 2 位研究人员独立评价,然后交叉核对,若有分歧请第 3 位研究人员协助判断。

1.6 统计分析

采用 Stata 15.1 软件绘制证据网络,以呈现不同用药方案间的直接和间接比较关系,采用 R 4.1.0 调用 gemtc 程序包和马尔科夫链-蒙特卡洛进行贝叶斯网状 Meta 分析。马尔科夫链设为 4 条,迭代次数设为 50 000 次,退火次数设为 20 000 次以消除初始值影响。一致性检验采用节点劈裂法分析,若直接比较与间接比较结果差异无统计学意义,表明一致性较好,使用一致性模型分析;反之,使用不一致性模型分析。迭代收敛性采用潜在尺度缩减因子(PSRF)评价,PSRF 介于 1.00~1.05 表明数据收敛性良好。

计量资料采用均数差(MD)表示,计数资料采用风险比(RR)表示,同时标出 95% 置信区间(CI)。由于结局指标 cTnI 与 CK-MB 的测量方法和单位不统一,进行网状 Meta 分析前计算标准化 MD(SMD)^[4]。根据 R 4.1.0 软件得出的排序概率矩阵表,使用 Execl 软件计算累计概率曲线下面积(SUCRA)并绘制曲线图,SUCRA 越大表示该用药方案排序越靠前^[5]。采用 Stata 15.1 软件绘制倒漏斗图以评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初步检出相关文献 552 篇,其中 Cochrane Library 25 篇、PubMed 70 篇、EMbase 59 篇、CNKI 188 篇、SinoMed 79 篇、Wanfang 121 篇,补充获得文献 10 篇。逐步筛选后,最终纳入 50 篇^[6-55] RCTs,见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 RCTs 中 1 篇^[26] 为三臂研究,其余为双臂;共 4 256 例患者,试验组 2 161 例,对照组 2 095 例。涉及心脉隆注射液、生脉注射液、参芪扶正注射液、复方苦参注射液、参麦注射液、华蟾素注射液、黄芪注射液、参附注射液共 8 种。基本特征见表 1。

2.3 偏倚风险评价

纳入的 RCTs 中,11 篇^[6,8-9,13,16-17,20,23,28-29,44] 采用

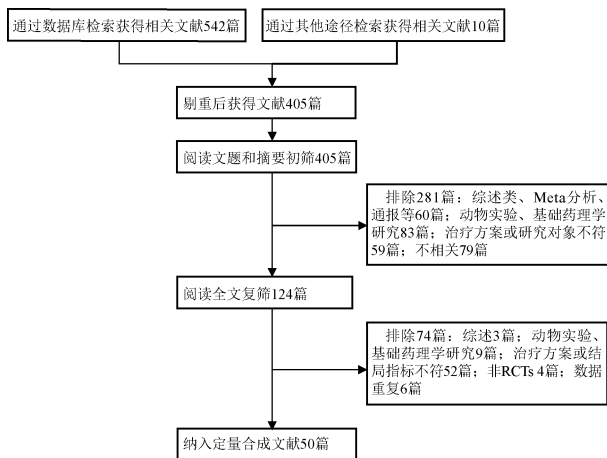


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

随机数字表法,1 篇^[22] 采用随机抽号法分组,判为“低风险”,2 篇^[26,45,54] 按入院时间或患者临床情况分组,判为“高风险”,其他未描述随机方法,判为“风险未知”;2 篇^[24,49] 以信封法进行分配隐藏,判为“低风险”,其他未报道分配隐藏方法,判为“风险未知”;所有研究均未提及盲法,判为“风险未知”;1 篇^[29] 有失访,但未报道失访原因,判为“高风险”,6 篇^[13-14,21-23,47] 失访患者较少且对效应值影响不大,或各组丢失数据和原因均衡,判为“低风险”,其余均无患者退出与失访,判为“低风险”;5 篇^[14,17-18,20,25] 治疗前后的数据报道不完整或有观测指标而未报道结果,判为“高风险”,其余数据结果完整,判为“低风险”;所有研究于原文中均无从判断其他偏倚来源,判为“风险未知”。偏倚风险评价见图 2。

2.4 网状 Meta 分析

2.4.1 迭代收敛性评价 分别对 5 个结局指标进行迭代收敛性评价,结果显示 PSRF 均介于 1.00~1.01,表明迭代 50 000 次数据收敛性良好。

2.4.2 心电图异常 31 项^[7-8,12,14,17-24,26-29,32-34,36-37,39-41,43,45-46,49,53-55] 研究报道了治疗后心电图异常,涉

及 8 种中药注射液,证据网络见图 3A(图中圆点表示用药方案,圆点大小表示使用该用药方案的患者样本量多少;直线表示 2 种用药方案之间存在直接比较证据,直线的粗细表示 2 种用药方案进行直接比较的研究数量的多少)。节点劈裂法结果显示,直接比较与间接比较之间的 P 均大于 0.05,表明二者差异无统计学意义,见图 4A。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入研究	肿瘤类别	样本量		年龄/岁		干预措施		疗程/个	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
李瑞春 2020 ^[6]	乳腺癌	51	51	-		XML	PCT	6(每疗程3周)	②④
沈雪梅 2020 ^[7]	乳腺癌	30	30	45.2±5.1	45.7±5.1	SgM	PCT	4(每疗程3周)	①⑤⑥
杨淑莲 2019 ^[8]	白血病	50	50	31.4±4.3	32.2±4.3	XML	PCT	3(未描述)	①②③④⑥
李宏 2018 ^[9]	急性髓细胞白血病	42	42	39.8±4.6	40.1±4.5	SQFZ	PCT	2(每疗程3周)	③⑥
毛文娟 2018 ^[10]	乳腺癌	39	39	40~70		KS	PCT	4(每疗程3周)	③⑥
唐众 2018 ^[11]	乳腺癌	50	50	58.0±6.2	57.9±6.2	XML	PCT	6(每疗程3周)	④
王迎利 2017 ^[12]	NHL、乳腺癌、宫颈癌	50	46	24~66	28~65	SM	PCT	3(未描述)	①
姜金龙 2017 ^[13]	多发性骨髓瘤	38	39	61.6±4.4	61.8±4.3	HCS	PCT	4~6(每疗程4周)	③
邹燕 2017 ^[14]	胃癌、卵巢癌、乳腺癌、 恶性淋巴瘤	31	30	40±11	45±7	XML	PCT	6(每疗程5d)	①④
TU H 2016 ^[15]	白血病	167	165	18~78		KS	PCT	1~2(未描述)	③⑥
姚铁柱 2016 ^[16]	乳腺癌	30	30	40~65		XML	PCT	6(每疗程3周)	④
郭永强 2016 ^[17]	NHL、乳腺癌、多发性骨 髓瘤	43	43	43.8±6.5	45.5±6.2	SgM	PCT	1(疗程2周)	①
王兰荣 2016 ^[18]	乳腺癌	30	30	35~60		SQFZ	PCT	4(每疗程3周)	①⑥
徐媛 2015 ^[19]	乳腺癌	33	26	26~66		KS	PCT	4(未描述)	①⑤⑥
陈俊腾 2015 ^[20]	白血病、多发性骨髓瘤	30	30	42.9±9.7	45.7±9.3	SQFZ	PCT	1(疗程3周)	①⑥
蔡辉 2015 ^[21]	乳腺癌	38	38	30~65		SQFZ	PCT	6(每疗程3周)	①②
刘伟 2014 ^[22]	胃癌、卵巢癌、乳腺癌、 恶性淋巴瘤	29	28	61.7±5.9	58.7±6.1	XML	PCT	6(每疗程3周)	①②④
刘宏杰 2014 ^[23]	恶性淋巴瘤、乳腺癌	40	40	36~70		HCS	PCT	2(每疗程3周)	①②③
刘琦 2014 ^[24]	乳腺癌	22	20	50.2±7.1	48.6±6.8	SM	PCT	4(每疗程3周)	①②
马福春 2014 ^[25]	NHL、NSCLC、宫颈癌、 卵巢癌、肾癌、前列腺癌	50	50	28~65		SM	PCT	4~6(每疗程3~4周)	④⑤
LI C 2013 ^[26]	恶性肿瘤	30	30	52.5±8.8	54.2±9.1	HQ	SM	4(每疗程4周)	①②
粟玉旺 2013 ^[27]	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、 恶性淋巴瘤	35	30	23~67	26~65	SM	PCT	4~6(每疗程3周)	①
葛岩 2013 ^[28]	急性白血病	58	56	16~60	1~58	SM	PCT	-	①⑤
孙长勇 2012 ^[29]	AML	40	40	14~59	14~60	SM	PCT	-	①⑤
任红军 2012 ^[30]	乳腺癌、胃癌、卵巢癌、 恶性淋巴瘤	40	36	36~70	36~48	SM	PCT	1(疗程10~15d)	③
屈强 2012 ^[31]	肺癌、NHL、乳腺癌、食 管癌、胃癌、宫颈癌、卵巢 癌、前列腺癌	33	33	29~69		SF	PCT	4~6(每疗程3~4周)	③④⑤
王庆月 2012 ^[32]	NHL、乳腺癌、卵巢癌、 胃癌、宫颈癌	30	31	56±16	55±13	SQFZ	PCT	6(未描述)	①②③⑤⑥
崔彦芝 2011 ^[33]	乳腺癌	22	20	53±9	52±9	SQFZ	PCT	4以上(未描述)	①②
顾冰 2011 ^[34]	女性生殖系统恶性肿瘤	30	30	30~61		SQFZ	PCT	1(疗程3周)	①
薛小萍 2011 ^[35]	NHL、胃癌、乳腺癌、卵 巢癌	22	20	60~73		SM	PCT	2(未描述)	③
杨邵瑜 2010 ^[36]	乳腺癌	50	46	35~67		SF	PCT	6(未描述)	①②④
沈娜 2010 ^[37]	NHL、白血病	80	80	53.7±8.8	54.5±9.2	SF	PCT	6(未描述)	①④⑤

续表1

纳入研究	肿瘤类别	样本量		年龄/岁		干预措施		疗程/个	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
张宏竹 2010 ^[38]	AML、霍奇金淋巴瘤、NHL、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌	20	20	2~65		SQFZ	PCT	6(每疗程3周)	④⑥
徐鸿洁 2010 ^[39]	乳腺癌	28	24	47	49	SQFZ	PCT	4(每疗程3周)	①②
杨金旗 2010 ^[40]	NHL、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌	30	31	56±16	55±14	HQ	PCT	6(未描述)	①②③⑥
李小平 2010 ^[41]	胃癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤	30	31	55.6±16.4	58.8±11.1	KS	PCT	6(未描述)	①②③④ ⑤⑥
吴东红 2009 ^[42]	急性非淋巴细胞白血病	32	28	12~60	14~63	SQFZ	PCT	1(疗程1周)	③⑥
陈军刚 2009 ^[43]	乳腺癌、食道癌、胃癌、恶性淋巴瘤	47	45	31~72	34~73	SF	PCT	1(疗程10~14 d)	①⑤
吴小红 2009 ^[44]	乳腺癌	45	34	47.4±13.5	48.3±12.2	SF	PCT	6(每疗程3周)	②
闰晓婷 2009 ^[45]	NHL、白血病	112	104	16~60		SgM	PCT	6(每疗程3周)	①②④⑤
张勇 2009 ^[46]	乳腺癌	57	62	36~70		SgM	PCT	4(每疗程3周)	①②④
宁亚利 2008 ^[47]	肺癌、胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤	26	25	42~72	40~74	SQFZ	PCT	2~4(每疗程4周)	②
顾晓怡 2008 ^[48]	恶性淋巴瘤	40	40	32~82		SQFZ	PCT	2(每疗程2周)	②③
张微微 2007 ^[49]	肺癌、乳腺癌、胃癌、大肠癌、肝癌	40	40	57.2±24.2		SF	PCT	3~4(每疗程3~4周)	①②③
郝文 2007 ^[50]	肺癌、乳腺癌、胃癌、贲门癌、卵巢癌、膀胱癌、输卵管癌等	30	30	29~70	28~70	SM	PCT	3(每疗程3~4周)	③
陈芳 2007 ^[51]	乳癌	34	34	38~64		SQFZ	PCT	6(每疗程3周)	③⑥
李燕妃 2006 ^[52]	乳腺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤、宫颈癌	35	47	20~71		SM	PCT	2以上(未描述)	③⑥
熊萍 2006 ^[53]	乳腺癌	40	43	33~71	31~69	SM	PCT	-	①
陶凯雄 2000 ^[54]	胃癌	45	30	27~65		SM	PCT	6(每疗程4周)	①⑥
颜博 1999 ^[55]	恶性肿瘤	107	98	16~74		SF	PCT	-	①

注:T. 试验组;C. 对照组;- 未报道;NHL. 非霍奇金淋巴瘤;NSCLC. 非小细胞肺癌;AML. 急性髓系白血病。XML. 心脉隆注射液+化疗;SgM. 生脉注射液+化疗;SQFZ. 参芪扶正注射液+化疗;KS. 复方苦参注射液+化疗;SM. 参麦注射液+化疗;HCS. 华蟾素注射液+化疗;HQ. 黄芪注射液+化疗;SF. 参附注射液+化疗;PCT. 单纯化疗(图3~6、表2~7同)。①心电图异常;②左室射血分数(LVEF);③心脏毒性;④肌钙蛋白I(cTnI);⑤肌酸激酶同工酶(CK-MB);⑥非心脏系统不良反应(指标缩写图3~5同)。

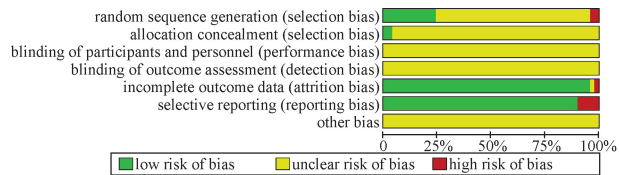
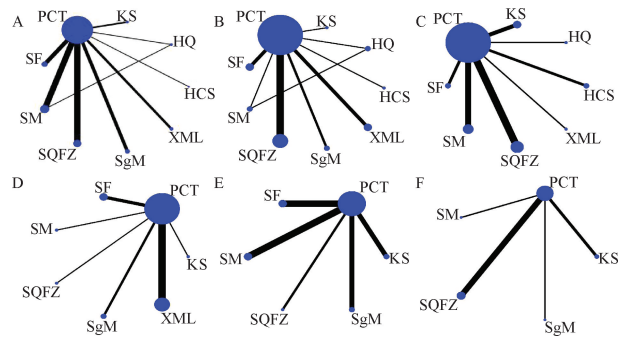
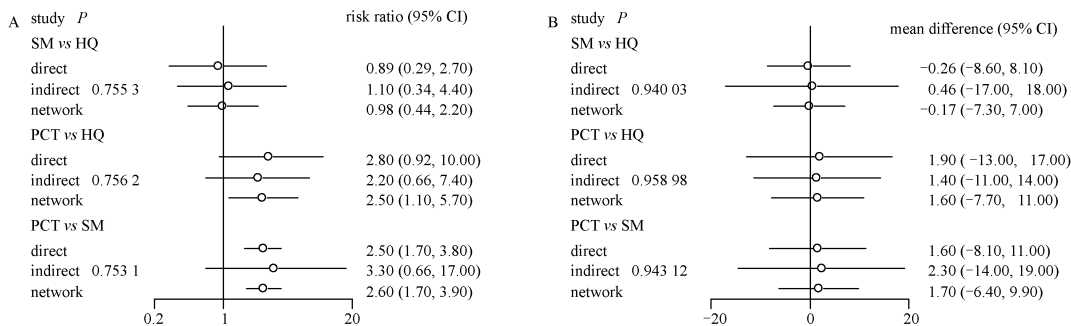


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例
Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

网状 Meta 分析共产生 36 个直接或间接比较, 6 个差异有统计学意义。相比于单纯化疗, 心脉隆



A. 心电图异常;B. LVEF;C. 心脏毒性;D. cTnI;E. CK-MB;F. 胃肠反应。
图3 各结局指标的证据网络
Fig. 3 Evidence network of each outcome index



A. 心电图异常; B. LVEF。

图4 节点劈裂法

Fig. 4 Node splitting results

注射液 (RR = 0.33, 95% CI [0.17, 0.59])、生脉注射液 (RR = 0.32, 95% CI [0.19, 0.55])、黄芪注射液 (RR = 0.40, 95% CI [0.17, 0.89])、参芪扶正注射液 (RR = 0.47, 95% CI [0.32, 0.70])、参麦注射

液 (RR = 0.39, 95% CI [0.26, 0.58])、参附注射液 (RR = 0.34, 95% CI [0.21, 0.51]) 联合化疗的心电图异常发生较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

表2 心电图异常的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of abnormal electrocardiogram

干预措施	RR [95%CI]									
	XML	SgM	HQ	HCS	KS	SQFZ	SM	SF	PCT	
XML	0									
SgM	1.01 [0.44, 2.24]	0								
HQ	0.82 [0.29, 2.27]	0.81 [0.31, 2.19]	0							
HCS	1.47 [0.28, 12.87]	1.46 [0.28, 12.67]	1.80 [0.31, 16.84]	0						
KS	0.65 [0.25, 1.64]	0.64 [0.27, 1.60]	0.78 [0.27, 2.32]	0.44 [0.05, 2.45]	0					
SQFZ	0.69 [0.33, 1.40]	0.68 [0.35, 1.33]	0.84 [0.34, 2.06]	0.47 [0.06, 2.29]	1.07 [0.47, 2.36]	0				
SM	0.84 [0.40, 1.70]	0.83 [0.42, 1.62]	1.02 [0.45, 2.27]	0.57 [0.07, 2.77]	1.30 [0.56, 2.85]	1.22 [0.69, 2.11]	0			
SF	0.97 [0.46, 2.08]	0.96 [0.49, 1.99]	1.18 [0.47, 3.04]	0.66 [0.08, 3.34]	1.51 [0.64, 3.49]	1.41 [0.79, 2.63]	1.16 [0.65, 2.20]	0		
PCT	0.33 [0.17, 0.59] ¹⁾	0.32 [0.19, 0.55] ¹⁾	0.40 [0.17, 0.89] ¹⁾	0.22 [0.03, 1.03]	0.51 [0.24, 1.00]	0.47 [0.32, 0.70] ¹⁾	0.39 [0.26, 0.58] ¹⁾	0.34 [0.21, 0.51] ¹⁾	0	

注: 2组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表3~7同)。

SUCRA 结果显示, 华蟾素注射液+化疗可能是降低心电图异常的最佳用药方案, 排序如下: 华蟾素注射液+化疗 (76.3%) > 生脉注射液+化疗 (69.1%) > 心脉隆注射液+化疗 (67.4%) > 参附注射液+化疗 (66.4%) > 参麦注射液+化疗 (52.2%) > 黄芪注射液+化疗 (51.0%) > 参芪扶正注射液+化疗 (33.7%) > 复方苦参注射液+化疗 (33.1%) > 单纯化疗 (0.84%), 见图5A。

2.4.3 LVEF 19项^[6, 8, 21-24, 26, 32-33, 36, 39-41, 44-49] 报道了治疗前后 LVEF 变化, 涉及 8 种中药注射液, 证据网络见图 3B。节点劈裂法结果显示, 直接比较与间接比较间的 P 均大于 0.05, 表示二者差异无统计

学意义, 见图 4B。

网状 Meta 分析共产生 36 个直接或间接比较, 3 个差异具有统计学意义。相比于单纯化疗, 心脉隆注射液 (MD = -6.22, 95% CI [-10.85, -1.58])、参芪扶正注射液 (MD = -5.60, 95% CI [-9.23, -1.94])、参附注射液 (MD = -7.59, 95% CI [-13.23, -2.29]) 联合化疗对治疗后 LVEF 降低的改善较好, 见表 3。

SUCRA 结果显示, 参附注射液+化疗可能是改善治疗后 LVEF 降低的最佳用药方案, 排序如下: 参附注射液+化疗 (82.8%) > 心脉隆注射液+化疗 (72.9%) > 参芪扶正注射液+化疗 (67.6%) > 生脉注

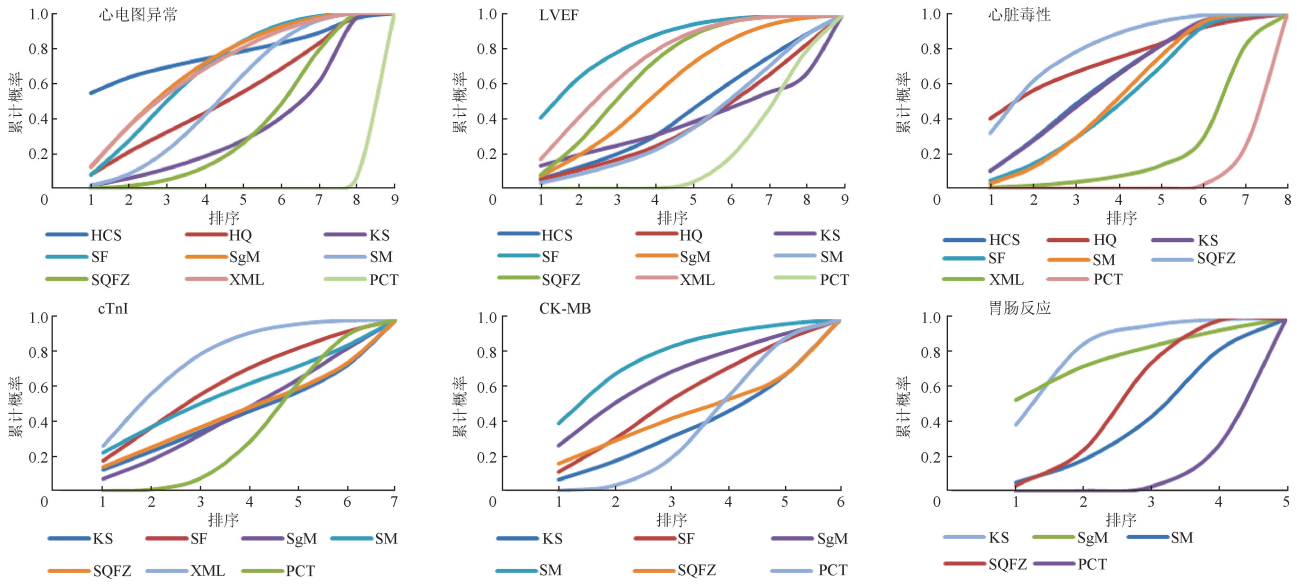


图 5 各结局指标的 SUCRA 概率排序
Fig. 5 SUCRA probability rank of each outcome index

表 3 LVEF 的网状 Meta 分析
Table 3 Network Meta-analysis of LVEF

干预措施	MD[95%CI]									
	XML	SgM	HQ	HCS	KS	SQFZ	SM	SF	PCT	
XML	0									
SgM	-1.62[-9.047,5.63]	0								
HQ	-4.63[-15.02,5.83]	-3.02[-13.80,7.92]	0							
HCS	-3.61[-13.00,5.65]	-1.97[-11.88,7.89]	1.00[-11.35,13.27]	0						
KS	-5.29[-19.87,9.46]	-3.65[-18.53,11.40]	-0.66[-17.33,16.17]	-1.68[-17.70,14.52]	0					
SQFZ	-0.62[-6.55,5.25]	1.00[-5.68,7.73]	4.01[-6.00,13.94]	3.00[-5.89,11.84]	4.66[-9.80,18.96]	0				
SM	-4.47[-13.79,4.95]	-2.83[-12.65,7.21]	0.18[-7.03,7.39]	-0.85[-12.30,10.68]	0.83[-15.35,16.81]	-3.83[-12.71,5.15]	0			
SF	1.37[-5.68,8.67]	3.00[-4.68,11.13]	6.02[-4.66,16.88]	4.99[-4.58,14.92]	6.67[-8.24,21.68]	1.99[-4.41,8.76]	5.86[-3.89,15.73]	0		
PCT	-6.22[-10.85,-1.58] ¹⁾	-4.60[-10.23,1.11]	-1.58[-10.92,7.69]	-2.61[-10.67,5.50]	-0.93[-14.93,12.90]	-5.60[-9.23,-1.94] ¹⁾	-1.76[-9.96,6.35]	-7.59[-13.23,-2.29] ¹⁾	0	

注射液+化疗(57.9%)>华蟾素注射液+化疗(42.1%)>复方苦参注射液+化疗(36.5%)>参麦注射液+化疗(36.2%)>黄芪注射液+化疗(35.8%)>单纯化疗(17.9%),见图 5B。

2.4.4 心脏毒性 18 项^[8-10,13,15,23,30-32,35,40-42,48-52] 研究报道了治疗后心脏毒性的发生,涉及 7 种中药注射液,证据网络见图 3C。由于直接和间接比较均未产生闭环,无需进行一致性检测。

网状 Meta 分析共产生 28 个直接或间接比较,5 个差异具有统计学意义。相比于单纯化疗,华蟾素注射液(RR=0.43,95%CI[0.20,0.85])、复方苦参注射液(RR=0.43,95%CI[0.19,0.78])、参芪扶正

注射液(RR=0.33,95%CI[0.16,0.61])、参麦注射液(RR=0.48,95%CI[0.27,0.78])、参附注射液(RR=0.49,95%CI[0.23,0.89])联合化疗的心脏毒性较低,见表 4。

SUCRA 结果显示,参芪扶正注射液联合化疗可能是降低心脏毒性的最佳用药方案,排序如下:参芪扶正注射液+化疗(79.2%)>黄芪注射液+化疗(72.7%)>华蟾素注射液+化疗(61.1%)>复方苦参注射液+化疗(60.8%)>参麦注射液+化疗(52.2%)>参附注射液+化疗(50.8%)>心脉隆注射液+化疗(19.5%)>单纯化疗(3.7%),见图 5C。

2.4.5 cTnI 14 项^[6,8,11,14,16,22,25,31,36-38,41,45-46] 研究

表4 心脏毒性发生率的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of incidence of cardiotoxicity

干预 措施	RR[95%CI]							
	XML	HQ	HCS	KS	SQFZ	SM	SF	PCT
XML	0							
HQ	2.37[0.56,12.00]	0						
HCS	1.82[0.63,5.48]	0.77[0.16,3.23]	0					
KS	1.79[0.73,6.17]	0.76[0.17,3.49]	0.99[0.40,3.02]	0				
SQFZ	2.39[0.88,7.16]	1.01[0.22,4.16]	1.31[0.50,3.63]	1.31[0.47,3.34]	0			
SM	1.62[0.65,4.56]	0.69[0.16,2.68]	0.89[0.38,2.26]	0.90[0.35,1.99]	0.68[0.29,1.60]	0		
SF	1.58[0.60,4.95]	0.67[0.15,2.81]	0.87[0.34,2.46]	0.88[0.31,2.15]	0.67[0.26,1.76]	0.98[0.42,2.36]	0	
PCT	0.78[0.34,1.76]	0.33[0.08,1.10]	0.43[0.20,0.85] ¹⁾	0.43[0.19,0.78] ¹⁾	0.33[0.16,0.61] ¹⁾	0.48[0.27,0.78] ¹⁾	0.49[0.23,0.89] ¹⁾	0

报道了治疗前后 cTnI 变化,涉及 6 种中药注射液,证据网络见图 3D。由于直接和间接比较均未产生闭环,无需进行一致性检测。

网状 Meta 分析共产生 21 个直接或间接比较,差异均无统计学意义,见表 5。SUCRA 结果显示,心脉隆注射液+化疗可能是改善治疗后

cTnI 值升高的最佳用药方案,排序如下:心脉隆注射液+化疗(75.5%)>参附注射液+化疗(59.8%)>参麦注射液+化疗(55.2%)>参芪扶正注射液+化疗(43.3%)>生脉注射液+化疗(42.9%)>复方苦参注射液+化疗(41.4%)>单纯化疗(32.1%),见图 5D。

表5 cTnI 的网状 Meta 分析

Table 5 Network Meta-analysis of cTnI

干预 措施	SMD[95%CI]						
	XML	SgM	KS	SQFZ	SM	SF	PCT
XML	0						
SgM	-1.66[-6.29,2.97]	0					
KS	-1.83[-7.94,4.32]	-0.17[-7.11,6.76]	0				
SQFZ	-1.70[-7.88,4.46]	-0.05[-7.03,6.97]	0.13[-8.00,8.15]	0			
SM	-0.92[-6.99,5.21]	0.75[-6.18,7.67]	0.91[-7.09,8.91]	0.79[-7.25,8.83]	0		
SF	-0.71[-5.06,4.17]	0.95[-4.39,6.85]	1.11[-5.50,8.31]	1.00[-5.74,8.21]	0.20[-6.42,7.34]	0	
PCT	-2.02[-4.37,0.31]	-0.36[-4.36,3.63]	-0.19[-5.88,5.46]	-0.31[-6.06,5.44]	-1.11[-6.77,4.52]	-1.31[-5.55,2.41]	0

2.4.6 CK-MB 11 项^[7,19,25,28-29,31-32,37,41,43,45] 研究报道了治疗前后 CK-MB 变化,涉及 5 种中药注射液,证据网络见图 3E。由于直接和间接比较均未产生闭环,无需进行一致性检测。

网状 Meta 分析共产生 15 个直接或间接比较,差异均无统计学意义,见表 6。SUCRA 结果显示,参

麦注射液+化疗可能是改善治疗后 CK-MB 升高的最佳用药方案,排序如下:参麦注射液+化疗(76.3%)>生脉注射液+化疗(64.1%)>参附注射液+化疗(50.9%)>参芪扶正注射液+化疗(41.7%)>复方苦参注射液+化疗(33.8%)>单纯化疗(33.2%),见图 5E。

表6 CK-MB 的网状 Meta 分析

Table 6 Network Meta-analysis of CK-MB

干预 措施	SMD[95%CI]					
	SgM	KS	SQFZ	SM	SF	PCT
SgM	0					
KS	-0.80[-3.62,2.03]	0				
SQFZ	-0.63[-4.10,2.84]	0.17[-3.33,3.63]	0			
SM	0.29[-2.28,2.90]	1.09[-1.48,3.68]	0.93[-2.36,4.22]	0		
SF	-0.35[-2.95,2.23]	0.44[-2.16,3.03]	0.28[-3.02,3.56]	-0.65[-2.97,1.64]	0	
PCT	-0.69[-2.68,1.30]	0.10[-1.90,2.10]	-0.06[-2.91,2.79]	-0.98[-2.63,0.64]	-0.33[-1.97,1.30]	0

2.4.7 非心脏系统不良反应 16 项^{[7-10,15,18-20,}

32,38,40-42,51-52,54] 研究报道了非心脏系统不良反应情况,主要包括胃肠反应、血液毒性(白细胞下降、血小板下降等)、神经毒性、皮肤毒性、肝肾功异常、感染、出血、疲劳等。此外,有研究发现,参芪扶正注射液使用 15~20 min 时输液处出现疼痛不适^[18],心脉隆注射液皮试出现阳性,可能诱发过敏反应^[8],但总体上联用中药注射液不良反应发生率较低。以报道较多的胃肠反应^[7,9-10,15,38,42,51,54]进行网状 Meta 分析,涉及 4 种中药注射液,证据网络见图 3F。由于直接和间接比较均未产生闭环,无需进行一致性

检测。

网状 Meta 分析共产生 10 个直接或间接比较,2 个差异具有统计学意义。相比于单纯化疗,复方苦参注射液(RR=0.34,95%CI[0.13,0.72])、参芪扶正注射液(RR=0.55,95%CI[0.30,0.92])联合化疗的胃肠反应发生率较低,见表 7。SUCRA 结果显示,复方苦参注射液联合化疗可能是胃肠反应最低的用药方案,排序如下:复方苦参注射液+化疗(79.8%)>生脉注射液+化疗(75.6%)>参芪扶正注射液+化疗(50.1%)>参麦注射液+化疗(37.1%)>单纯化疗(7.4%),见图 5F。

表 7 胃肠反应的网状 Meta 分析

Table 7 Network Meta-analysis of gastrointestinal reactions

干预措施	RR[95%CI]				
	SgM	KS	SQFZ	SM	PCT
SgM	0				
KS	0.87[0.10,6.42]	0			
SQFZ	0.53[0.06,3.30]	0.62[0.20,1.58]	0		
SM	0.44[0.04,3.41]	0.51[0.11,1.90]	0.82[0.22,2.82]	0	
PCT	0.29[0.04,1.64]	0.34[0.13,0.72] ¹⁾	0.55[0.30,0.92] ¹⁾	0.67[0.21,2.12]	0

2.5 发表偏倚

以纳入文献量最多的心电图异常为指标绘制倒漏斗图,结果显示各研究散点在倒漏斗图两侧对称性不佳,提示本研究可能存在一定的发表偏倚,见图 6。

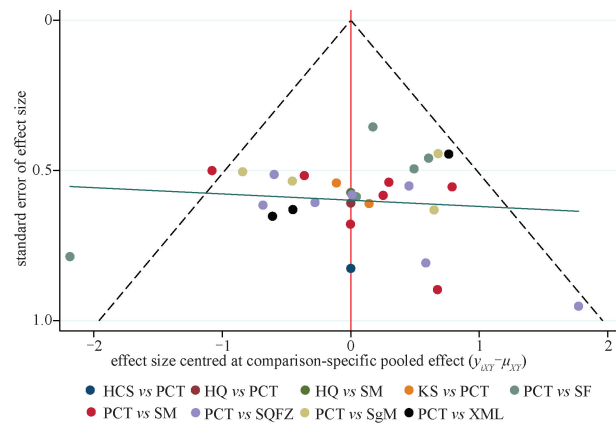


图 6 心电图异常的漏斗图

Fig. 6 Funnel of abnormal electrocardiogram

3 讨论

蒽环类抗生素导致的的心脏损伤反应在临床初次

使用即可产生,累积剂量越高,发生率越大,临床表现主要为心律失常、LVEF 降低、心肌酶谱(cTnI、CK-MB 等)的改变、心力衰竭等。有研究表明^[56],亚洲人群的蒽环类抗生素心血管毒性发生率约为 3.15%,当联用其他抗肿瘤药物时,心力衰竭的发生率更高^[57]。该类药物的心脏损伤发生机制尚不清楚,一般认为与该类药物增加氧自由基水平、抑制氧化代谢功能、影响能量代谢等有关。其心脏损伤的防治,需要做到早预警、早干预,目前认为唯一有效的心脏保护剂右丙亚胺,并非治疗药物,在临床使用中存在很大争议^[58]。中医认为,蒽环类抗生素引起的心脏损伤应属“胸痹”“心悸”等范畴,在防治上宜选用具有益气养阴、扶正补虚或化痰、益气活血等功效的中药注射液^[59],但具有这些功效的中药注射液种类繁多且缺乏直接比较的证据。本研究对 8 种中药注射液防治蒽环类抗生素心脏损伤的效果进行贝叶斯网状 Meta 分析,主要结局指标选取心电图异常、LVEF 降低、心脏毒性、心肌酶谱值变化、非心脏系统不良反应情况并进行排序。

本研究结果表明,中药注射液对蒽环类抗生素导致的心脏损伤防治效果较好,且每种中药注射液

均有独特的优势,如下:①蒽环类抗生素联用华蟾素注射液可能是降低心电图异常的最佳方案,排名前3的方案为华蟾素注射液+化疗>生脉注射液+化疗>心脉隆注射液+化疗;②联用参附注射液可能是改善治疗后LVEF降低的最佳方案,排名前3的方案为参附注射液+化疗>心脉隆注射液+化疗>参芪扶正注射液+化疗;③联用参芪扶正注射液可能是降低心脏毒性的最佳方案,排名前3的方案为参芪扶正注射液+化疗>黄芪注射液+化疗>华蟾素注射液+化疗;④联用心脉隆注射液可能是改善治疗后cTnI值升高的最佳方案,排名前3的方案为心脉隆注射液+化疗>参附注射液+化疗>参麦注射液+化疗;⑤联用参麦注射液可能是改善治疗后CK-MB升高的最佳方案,排名前3的方案为参麦注射液+化疗>生脉注射液+化疗>参附注射液+化疗;⑥安全性方面,除个别中药注射液可能诱发过敏或局部输液反应外,联用中药注射液可明显降低蒽环类抗生素导致的非心脏系统不良反应,以胃肠反应为例,联用苦参注射液的方案发生率可能最低,排名前3的方案为复方苦参注射液+化疗>生脉注射液+化疗>参芪扶正注射液+化疗。

虽然有多种中药注射液均可用于蒽环类抗生素心脏损伤的防治,但药理作用却不尽相同。华蟾素注射液中的活性成分甾类强心苷不仅可以减少心肌细胞中蒽环类抗生素的蓄积,而且可以加快体内氧自由基的清除,减轻蒽环类抗生素对心脏收缩舒张功能的影响^[60],从而减少心律失常的发生率。参附注射液中的附子大热大辛,可温壮阳元、回阳救逆,与另1味主药人参合用,可有效改善LVEF^[61]。参芪扶正注射液具有保护溶酶体和线粒体,上调某些蛋白表达的作用,对心肌细胞有保护作用,可抑制心肌细胞的凋亡,减少心脏毒性的发生^[62]。心脉隆注射液源于中药蜚蠊^[63],研究表明^[64],联用该注射液可降低恶性肿瘤患者蒽环类抗生素化疗后cTnI的表达。参麦注射液中的麦冬可生津润肺、养阴清心、补心气^[65],与人参合用,可有效改善患者血清中CK-MB水平^[66]。总之,中药注射液防治蒽环类抗生素致心脏毒性。疗效稳定,安全性高,且价格适宜。

本研究仍有一定的局限性:①纳入的研究仅2篇英文,其余均为中文,存在一定的地域局限性,易致发表偏倚;②部分结局指标(如心电图异常、心脏

毒性发生率等)为主观观测指标,易致实施和测量偏倚;③纳入研究质量普遍一般;④部分研究纳入的患者样本量较少,可能降低试验结果的可信度。故本研究的结论尚需更多大样本、多中心的高水平RCTs进一步验证。

[参考文献]

- [1] MCGOWAN J V, CHUNG R, MAULIK A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63.
- [2] 马腾, 朱明军, 王永霞, 等. 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的Meta分析及GRADE评价[J]. *中医杂志*, 2021, 62(18): 1598.
- [3] 王栋, 黄凯, 郭淑贞. 致心脏毒性中药的减毒及防治心脏毒性中药的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1): 18.
- [4] 张红, 王珍. Meta分析中标准化均差效应量的计算[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(4): 737.
- [5] 赵金龙, 梁桂洪, 潘建科, 等. 口服中成药治疗膝骨关节炎的网状Meta分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(4): 981.
- [6] 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.
- [7] 沈雪梅, 朱爱勤, 刘国辉. 生脉注射液对乳腺癌表柔比星多程化疗心脏毒性的作用[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(13): 128.
- [8] 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.
- [9] 李宏, 何萌, 黎亮, 等. 参芪扶正注射液联合地西他滨对急性髓系白血病患者血清HGF、VEGF与LDH水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(6): 1085.
- [10] 毛文娟, 么杨. 复方苦参注射液对乳腺癌术后AC→T方案化疗的效果及安全性评价[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(4): 760.
- [11] 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.
- [12] 王迎利, 李靖立, 闫志虹, 等. 参麦注射液对改善药物心脏毒副作用的疗效评价[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(5): 123.
- [13] 姜金龙, 计成阜, 何广胜. 华蟾素注射液对多发性骨髓瘤患者VAD化疗方案心脏毒性的防治作用[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(11): 2265.
- [14] 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.
- [15] TU H, LEI B, MENG S, et al. Efficacy of Compound Kushen Injection in combination with induction chemotherapy for treating adult patients newly diagnosed with acute leukemia[J]. *eCAM*, 2016, 2016: 3121402.
- [16] 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.
- [17] 郭永强, 马东红, 贾国柱. 生脉注射液防治阿霉素心脏毒性的临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(5): 87.
- [18] 王兰荣, 王海存, 曹畅. 参芪扶正注射液辅助治疗乳腺癌 60 例疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S2): 105.
- [19] 徐媛, 刘艳秋, 孙安修, 等. 复方苦参注射液对阿霉素致心脏毒性的预防作用[J]. 中国药业, 2015, 24(6): 25.
- [20] 陈俊腾. 益气扶正法防治蒽环类药物急性心脏毒性的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [21] 蔡辉, 桂金川, 方向东, 等. 应用参芪扶正液降低蒽环类化疗药物的心脏毒性作用[J]. 四川医学, 2015, 36(11): 1565.
- [22] 刘伟, 段昕波, 徐鑫. 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]. 中国全科医学, 2014, 17(29): 3461.
- [23] 刘宏杰, 束家和, 钟慧, 等. 华蟾素注射液减轻表柔比星心脏毒性的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 761.
- [24] 刘琦, 张新峰, 程旭锋, 等. 参麦注射液防治女性乳腺癌 FAC 方案心脏毒性临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1090.
- [25] 马福春. 参麦注射液对接受表柔比星化疗的恶性肿瘤患者心肌酶水平的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2014, 27(1): 66.
- [26] LI C, ZHOU X, SONG X. Protective effects of traditional Chinese medicine injections against anthracycline-induced cardiac toxicity[J]. *Anti-tumor Pharm*, 2013, 3(5): 385.
- [27] 粟玉旺. 参麦注射液防治表柔比星心脏毒性的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2013, 13(5): 189.
- [28] 葛岩, 胡晓丽, 郝东升, 等. 参麦注射液对急性白血病患者化疗的心脏保护作用[J]. 中外健康文摘, 2013, 8(33): 70.
- [29] 孙长勇, 杨淑莲, 侯伟, 等. 参麦注射液防治急性髓细胞白血病患者柔红霉素心肌毒性临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(8): 47.
- [30] 任红军, 崔秀洁. 参麦注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的临床观察[J]. 中外医疗, 2012, 31(15): 106.
- [31] 屈强. 参附注射液对表柔比星化疗患者心脏毒性的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(3): 262.
- [32] 王庆月. 芪扶正注射液预防蒽环类药物相关心脏毒性反应 30 例临床观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 273.
- [33] 崔彦芝, 张思洁, 韩亚光, 等. 参芪扶正注射液预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察[J]. 河北医药, 2011, 33(11): 1685.
- [34] 顾冰, 李超. 参芪扶正注射液治疗含阿霉素方案心脏毒性的观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(5): 438.
- [35] 薛小萍. 老年患者蒽环类药物急性心脏毒性的防治[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(13): 3078.
- [36] 杨邵瑜, 陈雪琴, 潘月龙, 等. 参附注射液防治表柔比星心肌毒性疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(8): 1317.
- [37] 沈娜. 参附注射液防治蒽环类药物心脏毒性临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1132.
- [38] 张宏竹. 参芪扶正注射液对改善阿霉素心脏损害的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2010.
- [39] 徐鸿洁, 魏大军. 参芪扶正注射液减轻乳腺癌 TA 化疗方案心脏毒性临床研究[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(36): 130.
- [40] 杨金旗, 董志强. 黄芪注射液预防蒽环类药物相关心脏毒性反应临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(31): 118.
- [41] 李小平, 郑磊贞, 章莉, 等. 苦参注射液预防表柔比星相关性心脏毒性反应的临床观察[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(5): 395.
- [42] 吴东红, 杨志刚, 李庆华. 参芪扶正注射液联合化疗治疗急性非淋巴细胞白血病的临床研究[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(5): 3.
- [43] 陈军刚, 王中栋, 石璐, 等. 参附注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1985.
- [44] 吴小红, 刘爱宁, 蔡东炎. 参附注射液对表阿霉素治疗乳腺癌毒副反应的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(4): 101.
- [45] 闫晓婷, 郭梦金, 耿涛, 等. 生脉注射液防治阿霉素心脏毒性的临床研究[J]. 中国基层医药, 2009, 16(2): 336.
- [46] 张勇, 武海明, 马华. 生脉注射液对乳腺癌表阿霉素多程化疗心脏毒性的作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1030.
- [47] 宁亚利, 姚淑莲, 李东辉, 等. 参芪扶正注射液对表阿霉素心脏毒性保护作用的临床研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(2): 159.
- [48] 顾晓怡, 姜藻, 董丽钧. 参芪扶正液抗蒽环类化疗药物所致心脏毒性的作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2008, 27(5): 375.
- [49] 张微微, 陈越, 钱义明. 参附注射液对含阿霉素类化疗方案减毒增效作用的临床观察[J]. 河南中医, 2007, 27(4): 70.
- [50] 郝文. 参麦注射液对阿霉素心脏毒性反应的防治作用[J]. 中医药临床杂志, 2007, 19(1): 5.
- [51] 陈芳, 林红. 参芪扶正注射液辅助乳腺癌化疗的疗效观察[J]. 海峡药学, 2007, 19(12): 75.
- [52] 李燕妃, 许德明, 赵小琼, 等. 参麦注射液治疗蒽环类药物所致心脏毒性的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(10): 1277.
- [53] 熊萍, 连捷, 余小清. 阿霉素为主化疗 83 例乳腺癌心电图分析[J]. 临床医药实践, 2006, 15(4): 263.
- [54] 陶凯雄, 陈道达, 王国斌, 等. 参麦注射液减轻进展期胃癌术后 EAP 方案化疗毒副作用疗效观察[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(5): 260.
- [55] 颜博, 刘宁, 国桂松, 等. 参附注射液对化疗中阿霉素心脏毒性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 1999, 8(10): 1582.

- [56] LEONG S L, CHAIYAKUNAPRUK N, LEE S W H. Antineoplastic-related cardiovascular toxicity: a systematic review and Meta-analysis in Asia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 141: 95.
- [57] BANKE A, FOSBØL E L, EWERTZ M, et al. Long-term risk of heart failure in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(3): 217.
- [58] 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.
- [59] 于瑞, 王建茹, 彭广操, 等. 中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的系统评价[J]. 中草药, 2021, 52(10): 3051.
- [60] 刘宏杰, 王文海, 周荣耀, 等. 华蟾素拮抗阿霉素心脏毒性及其作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(11): 75.
- [61] 李盼, 王婷, 付姝菲, 等. 基于 Meta 分析的参附、参麦注射液临床作用比较[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2949.
- [62] 何靖, 黎耀和, 余莹, 等. 参芪扶正注射液防治药物心脏毒性的网络药理学作用机制研究[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2488.
- [63] 卫靖靖, 朱明军, 王永霞, 等. 心脉隆注射液治疗冠心病心力衰竭有效性与安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4756.
- [64] 马腾, 朱明军, 王永霞, 等. 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的 Meta 分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 886.
- [65] 王一心, 刘鹏, 李彤, 等. 基于网络药理学和分子对接探究参麦注射液治疗心房纤颤的活性成分及作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4511.
- [66] 马青海. 参麦注射液联合环磷腺苷葡胺治疗老年心力衰竭临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(1): 52.

[责任编辑 张燕]