

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.18.008

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

马腾¹, 朱明军²✉, 王永霞², 李彬², 郑超楠², 贾梦楠², 于丽², 常鑫迪²

1. 河南中医药大学, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院

[摘要] **目的** 系统评价参麦注射液联合右丙亚胺对蒽环类药物心脏毒性的防治作用。**方法** 检索中国知网、万方知识服务平台、维普网、PubMed、Cochrane Library 数据库, 收集参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的随机对照试验, 检索时间范围为各数据库建库至 2020 年 7 月 1 日。由两位研究人员独立检索、筛选及资料提取, 并对纳入的研究进行方法学质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件对结局指标(包括肌钙蛋白、左心室射血分数、心电图异常率、B 型利钠肽、肌酸激酶同工酶)进行 Meta 分析。基于 Meta 分析结果, 采用 GRADE 证据质量分级系统对结局指标的证据质量进行评级。**结果** 共纳入 10 项研究, 涉及 613 例患者, 10 项研究方法学质量均偏低。Meta 分析结果显示: 右丙亚胺联合参麦注射液在降低肌钙蛋白 [SMD=-1.84, 95%CI (-2.19, -1.50), $P<0.00001$]、血浆脑钠肽 [MD=-33.70, 95%CI (-36.94, -30.46), $P<0.00001$]、肌酸激酶同工酶 [MD=-7.59, 95%CI (-8.39, -6.79), $P<0.00001$], 提高左心室射血分数 [MD=13.52, 95%CI (9.91, 17.12), $P<0.00001$]、减少心电图异常率 [RR=0.40, 95%CI (0.29, 0.55), $P<0.00001$] 方面均优于单纯使用右丙亚胺组。安全性方面, 试验组头晕、恶心呕吐等不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义 ($P=0.49$)。参麦注射液联合右丙亚胺治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性相关结局指标的证据质量评级为低级或极低级。**结论** 参麦注射液联合右丙亚胺在防治蒽环类药物心脏毒性方面优于单纯使用右丙亚胺, 但考虑到研究质量较低, 此结论仍需更多高质量研究进行确证。

[关键词] 参麦注射液; 右丙亚胺; 蒽环类药物; 心脏毒性; Meta 分析; GRADE 评价

蒽环类药物 (anthracyclines) 是一种来源于波赛链霉菌青灰变种的活性化学物质, 目前普遍被用于各种实体肿瘤及血液系统肿瘤, 包括淋巴瘤、胃癌、乳腺癌等的治疗^[1-3]。但是, 蒽环类药物可直接或间接损害心脏及其亚结构, 产生心脏毒性^[4-5], 且毒性随剂量的累积而增加, 患者可表现为心律失常、胸闷、左心室射血分数下降等症状^[6]。蒽环类药物相关心脏毒性发病机制涉及多种复杂因素, 主要包括氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等^[7]。相关研究^[8-9]证明, 右丙亚胺可有效预防蒽环类药物所致心脏毒性, 且不会影响蒽环类药物的化疗效果。

参麦注射液源于中医学方剂“生脉饮”, 由红参、麦冬提炼而成, 具有益气固脱、养阴生津之功效。研究^[10-11]发现, 参麦注射液具有抗炎及抗氧化应激的功效, 临床可用来缓解心肌缺血缺氧、增强心肌收缩力及抗心律失常。多项研究^[12-13]亦发现, 参麦注射液具有增强蒽环类药物化疗效果及防治心脏毒性的双重作用, 在肿瘤的治疗中发挥扶正祛邪之功。本研究通过系统评价参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物化疗后心脏毒性的有效性和安全性, 为临床防治蒽环类药物心脏毒性提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1) 研究类型: 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的随机对照试验 (RCT)。2)

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 (2019ZZZX-XXG003); 河南省科学技术厅河南省创新型科技人才队伍建设工程 (C20130050)。

✉ 通讯作者: zhumingjun317@163.com

研究对象：所有患者均确诊为肿瘤，且使用蒽环类药物化疗方案。3) 干预措施：对照组采用右丙亚胺加蒽环类化疗方案；试验组在对照组的基础上加用参麦注射液。4) 结局指标：肌钙蛋白，左心室射血分数 (LVEF)，心电图异常率，B 型利钠肽 (BNP)，肌酸激酶同工酶 (CK-MB)，肝功能、肾功能等安全性指标。

1.2 文献排除标准

重复发表的文献；非以中文、英文发表的文献；结局指标数据不全或错误的文献。

1.3 文献检索方法

计算机检索中国知网 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国学术期刊数据库 (万方数据)、PubMed、The Cochrane Library 数据库，检索时间范围为各数据库建库至 2020 年 7 月 1 日。中文检索词包括：参麦注射液、右丙亚胺、蒽环类药物、心脏毒性；英文检索词包括：Shenmai injection, Dexrazoxane, Anthracyclines, Cardiotoxicity, 通过主题词结合自由词的方式进行检索。

1.4 文献筛选与数据提取

通过 EndnoteX9 19.0 剔除数据库中重复文献，阅读文题及摘要后剔除明显不相关的文献，进一步阅读全文，以确定最终纳入文献。对纳入文献进行资料提取，包括文献作者、发表年份，患者年龄、性别、肿瘤类型，各组患者例数、干预措施、用药剂量、治疗周期、结局指标。由 2 位研究人员依据纳入、排除标准独立进行文献筛选及资料提取，并交叉核对，遇到分歧由第 3 位研究人员参与协商解决。

1.5 质量评价

运用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 中的偏倚风险评估工具^[14]对纳入的研究进行方法学质量评价，内容包括随机序列的产生、干预过程中盲法的实施、结果测量过程中盲法的实施、随机化隐藏是否恰当、失访情况、是否有选择性报告、其他偏倚如数据造假等。

1.6 统计学方法

运用 Review Manager 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，两者均用 95% 可信区间表示。依据 P 值和 I^2 来进行异质性检验：若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ ，表示研究间异质性较小，可采用固定效应模型进行 Meta 分析；若 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ ，表明研究间异质性明显，则采

用随机效应模型进行 Meta 分析。对于不能进行 Meta 分析的研究，采用描述性分析。运用敏感性分析检验结果的稳定性，并通过漏斗图评价其是否存在发表偏倚。

1.7 证据质量 GRADE 评价

基于 Meta 分析结果，采用 GRADE 证据质量分级系统对结局指标的证据质量进行评级^[15]。运用 GRADE pro 3.6.1 软件进行分析，通过 5 个降级条件 (偏倚风险、不一致性、间接性、精确性、其他因素) 和 3 个升级条件 (效应值很大、可能会降低疗效的混杂因素、剂量-效应关系) 来全面评估证据质量等级的高低，RCT 试验为最高等级证据。将证据质量等级分为：高质量、中等质量、低质量、极低质量”。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

根据索引策略，检出相关文献 218 篇，剔除重复文献 175 篇，对剩余 43 篇文献进行阅读题目、摘要及全文后最终纳入 10 项^[16-25]，均为中文文献。10 项研究均为 RCT，共纳入患者 612 例，其中试验组 305 例，对照组 307 例。所有文献均有严格的患者纳入与排除标准，所有文献均描述了治疗组与对照组基线资料的可比性。其中 5 项研究^[19, 21, 23-25]未描述性别分配，1 项研究^[19]在结局指标 LVEF 方面，仅进行分析性描述，无具体数值。详见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 10 项研究中 2 项研究^[18, 22]在随机分配序列方面明确提及使用随机数字表法，在随机方法上评价为低风险，其余研究均未提及随机分组方法，为风险不清楚，所有研究均未描述是否采用分配隐藏及盲法，1 项研究^[23]存在选择性报告，所有研究均详细描述干预措施及结局指标。综上，2 项研究^[18, 22]为低风险偏倚，其余^[16-17, 19-21, 23-25]为中等风险偏倚。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 肌钙蛋白 8 项研究^[16-19, 21-23, 25]报告了肌钙蛋白，其中 1 项研究^[22]仅报告了平均值，而无标准差，无法进行 Meta 分析，故予以剔除。剩余 7 项^[16-19, 21, 23, 25]研究，试验组 213 例，对照组 215 例。Meta 分析显示， $P=0.04$ ， $I^2=55\%$ ，各研究间异质性较大，采用随机效应模型，由于纳入研究存在单位差异，故使用标准化均数差 (SMD)。结果显示，参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物

表 1 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性纳入研究基本特征

纳入研究	肿瘤类型	例数		平均年龄/岁		性别/例 (男/女)		干预措施		疗程	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
黄永芬 ^[16] 2018	急性白血病	35	35	35.4±3.97	36.7±2.48	21/14	19/16	参麦注射液 40 ml/d+右丙亚胺 500 mg/m ²	右丙亚胺 500 mg/m ²	化疗期间	①②③④⑤
方国英 ^[17] 2017	乳腺癌	31	32	43.3±10.2	42.8±9.6	0/31	0/32	参麦注射液 60~100 ml/d+右丙亚胺 60 mg/m ²	右丙亚胺 60 mg/m ²	4个周期	①②④
吕振慧 ^[18] 2017	急性白血病	28	28	36.34±5.31	38.21±5.46	15/13	16/12	参麦注射液 40 ml/d+右丙亚胺 500 mg/m ²	右丙亚胺 500 mg/m ²	2个周期	①②③④⑤
王璇 ^[19] 2017	急性白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤	30	30	18~78	18~78	未提及		参麦注射液 50 mg/d+右丙亚胺 (具体用量不详)	右丙亚胺 (具体用量不详)	化疗期间	①②③
林文波 ^[20] 2016	乳腺癌、急性白血病、子宫癌、恶性淋巴瘤	32	32	38.9±5.8	39.2±5.6	14/18	16/16	参麦注射液 50 mg/d+右丙亚胺 (与阿霉素用量比为 10:1)	右丙亚胺 (与阿霉素用量比为 10:1)	7 d	②③⑤
张振江 ^[21] 2016	急性白血病	25	25	51.69±3.42	51.76±3.31	未提及		参麦注射液 50 mg/d+右丙亚胺 250 mg	右丙亚胺 250 mg	化疗期间	①②③
余炜 ^[22] 2015	乳腺癌	30	30	18~65	18~65	0/30	0/30	参麦注射液 50 ml/d+右丙亚胺 60 mg/m ²	右丙亚胺 60 mg/m ²	4个周期	①②③④
王璇 ^[23] 2015	急性白血病	35	35	18~78	18~78	未提及		参麦注射液 50 mg/d+右丙亚胺 (具体用量不详)	右丙亚胺 (具体用量不详)	化疗期间	①②③
王璇 ^[24] 2014	子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤	30	30	28~75	28~75	未提及		参麦注射液 50 mg/d+右丙亚胺 250 mg	右丙亚胺 250 mg	12 d	②③⑤
庄海峰 ^[25] 2012	淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征	29	30	17~78	17~78	未提及		参麦注射液 50 ml/d+右丙亚胺 (与阿霉素用量比为 10:1)	右丙亚胺 (与阿霉素用量比为 10:1)	2个周期	①②③

注: T, 试验组; C, 对照组; ①, 肌钙蛋白; ②, 左心室射血分数 (LVEF); ③, 心电图异常率; ④, B 型钠尿肽 (BNP); ⑤, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB)。

化疗后肌钙蛋白方面优于对照组, 差异具有统计学意义 [SMD=-1.84, 95%CI (-2.19, -1.50), $P<0.00001$], 结果见图 1。

为明确异质性来源, 分别根据右丙亚胺使用剂量、肿瘤类型、肌钙蛋白类型进行亚组分析, 结果显示: 1) 根据右丙亚胺的剂量不同进行亚组分析, 由于分组过多, 导致亚组中每组纳入文献过少, 未能发现异质性来源; 2) 根据肿瘤类型进行亚组分析: (1) 急性白血病患者纳入 4 项^[16, 18, 21, 23] 研究, 各研究间异质性较好 ($P=0.24$, $I^2=28\%$), 采用固

定效应模型, 结果显示, 对于急性白血病患者, 参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后肌钙蛋白升高方面优于对照组, 差异具有统计学意义 [SMD=-1.96, 95%CI (-2.32, -1.59), $P<0.00001$]; (2) 乳腺癌组由于仅纳入 1 项研究^[17], 无法分析异质性; (3) 不同类型肿瘤组纳入 2 项^[19, 25] 研究, 各研究间异质性较大 ($P=0.04$, $I^2=77\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 对于不同类型的肿瘤患者, 参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后肌钙蛋白升高方面优于对照组,

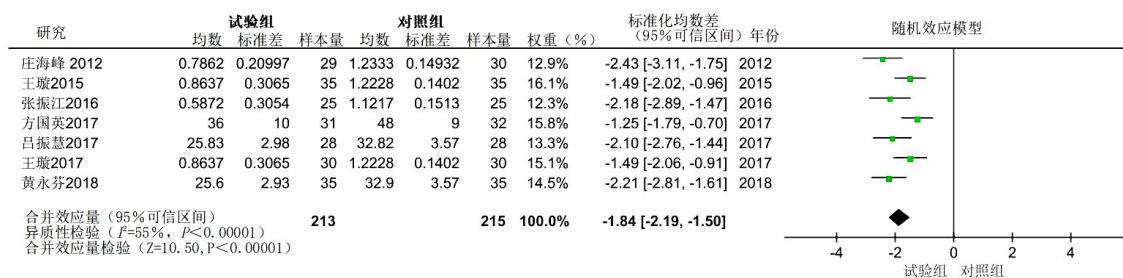


图1 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的肌钙蛋白 Meta 分析结果

差异具有统计学意义 [$SMD=-1.94$, $95\%CI$ ($-2.86, -1.02$), $P<0.0001$]。3) 根据肌钙蛋白类型进行亚组分析: (1) 肌钙蛋白 T 纳入 2 项^[16, 18]研究, 各研究间异质性较好 ($P=0.80$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后 cTnT 方面优于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD=-2.16$, $95\%CI$ ($-2.60, -1.71$), $P<0.00001$]; (2) 肌钙蛋白 I 组纳入 5 项^[17, 19, 21, 23, 25]研究, 研究间异质性较大 ($P=0.04$, $I^2=60\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后 cTnT 方面优于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD=-1.73$, $95\%CI$ ($-2.15, -1.30$), $P<0.00001$]。综上所述, 发现异质性最可能来源主要在于纳入研究肿瘤类型不同、肌钙蛋白检测类型不同两个方面。

2.3.2 LVEF 10 项研究^[16-25]均报告了 LVEF, 其中有 1 项研究^[19]结果为柱状图而无具体数据, 1 项研究^[22]仅采用统计平均值, 而无标准差, 故予以剔除。剩余 8 项^[16-18, 20-21, 23-25]研究, 试验组 245 例, 对照组 247 例。数据分析显示, $P<0.00001$, $I^2=98\%$, 各研究间异质性较大, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 差异具有统计学意义 [$MD=13.52$, $95\%CI$ ($9.91, 17.12$), $P<0.00001$], 提示参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化

疗后 LVEF 方面优于对照组, 结果见图 2。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。

2.3.3 心电图异常率 9 项研究^[16, 18-25]报告了心电图异常率, 其中试验组 274 例, 对照组 275 例。数据分析显示, $P=0.67$, $I^2=0\%$, 各研究间异质性较好, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 差异具有统计学意义 [$RR=0.40$, $95\%CI$ ($0.29, 0.55$), $P<0.00001$], 提示参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后心电图异常率方面优于对照组, 结果见图 3。

2.3.4 BNP 4 项研究^[16-18, 25]报告了 BNP, 1 项研究^[25]仅采用统计平均值, 而无标准差, 故予以剔除。剩余 3 项研究, 试验组 94 例, 对照组 95。数据分析显示, $P=0.77$, $I^2=0\%$, 各研究间异质性较好, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 差异具有统计学意义 [$MD=-33.70$, $95\%CI$ ($-36.94, -30.46$), $P<0.00001$], 提示参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后 BNP 方面优于对照组, 结果见图 4。

2.3.5 CK-MB 4 项研究^[16, 18, 20, 24]报告了 CK-MB, 其中试验组 125 例, 对照组 125 例。数据分析显示, $P=0.45$, $I^2=0$, 各研究间异质性较好, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 差异具有统计学意义 [$MD=-7.59$, $95\%CI$ ($-8.39, -6.79$), $P<$

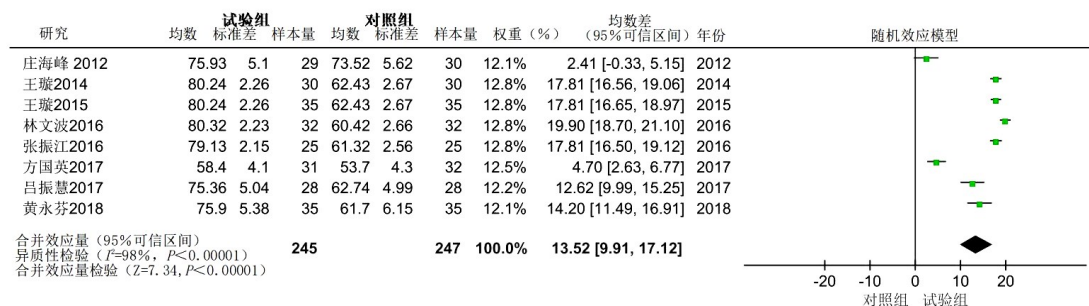


图2 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的左心室射血分数 Meta 分析

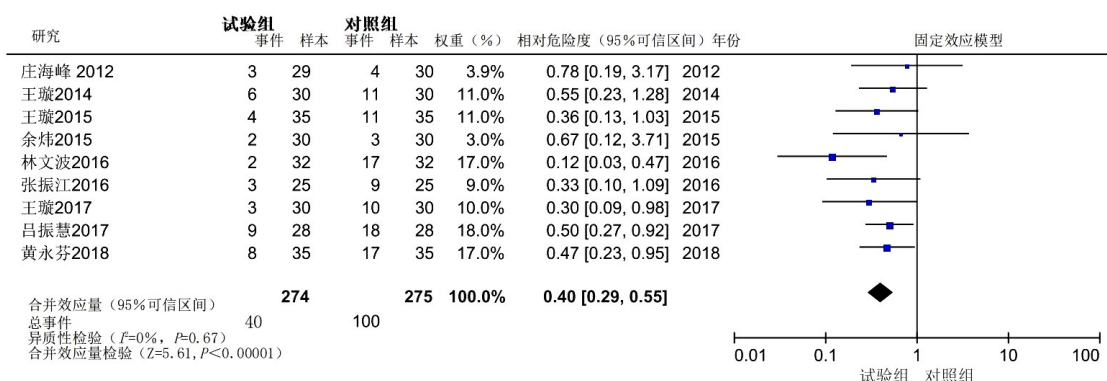


图3 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的心电图异常率Meta分析

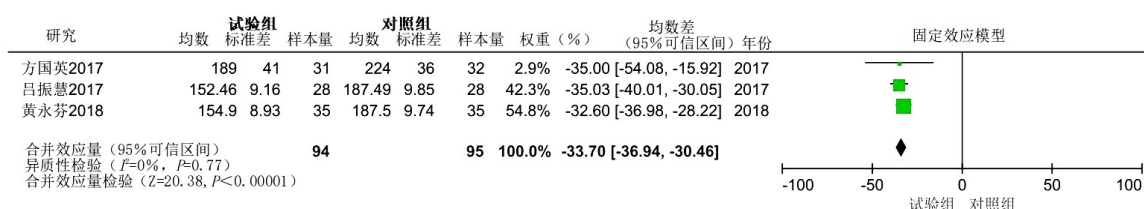


图4 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的B型利钠肽Meta分析

0.00001], 提示参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗后 CK-MB 方面优于对照组, 结果见图5。

2.3.6 不良反应 纳入的10项研究中, 仅1项研究^[25]描述了不良反应, 不良反应为使用参麦注射液后出现头晕、恶心呕吐等不适症状, 不影响试验研究的进行, 其余9项研究报告两组均未见肝功能、肾功损害及其他不良反应。统计结果显示, 不良反应发生率试验组与对照组比较差异无统计学意

义 ($P=0.49$)。但由于各研究对于不良反应记录不够详细, 仍需更多研究论证此观点。

2.3.7 证据质量 GRADE 评级 采用 GRADEpro 3.2 对纳入研究的结局指标进行证据分级, 本次证据质量评价主要考虑研究的局限性、研究结果不一致、间接证据、结果不确定、报告偏倚。结果显示, 参麦注射液联合右丙亚胺治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性相关结局指标的证据质量评级为低级或极低级, 详见表2。

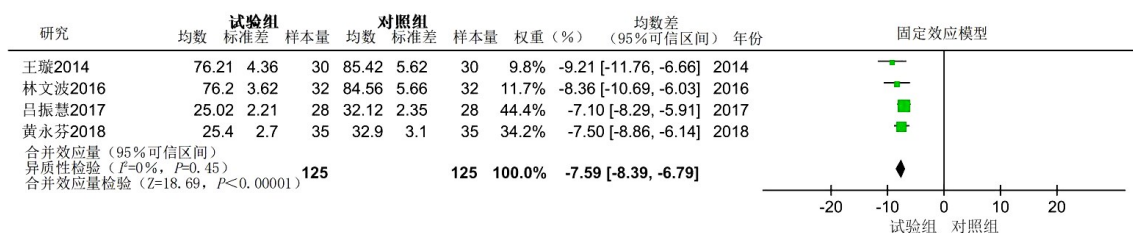


图5 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的肌酸激酶同工酶Meta分析

表2 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性Meta分析GRADE证据评价结果

结局指标	研究的局限性	研究的不一致性	研究结果的间接性	研究的不准确性	发表偏倚	升级条件	结局指标	证据质量等级
肌钙蛋白	严重局限性	严重不一致性	无严重间接性	无严重不准确性	无严重发表偏倚	无	关键结局	低级
LVEF	严重局限性	非常严重不一致性	无严重间接性	无严重不准确性	无严重发表偏倚	无	关键结局	极低级
心电图异常率	严重局限性	无严重不一致性	严重间接性	无严重不准确性	无严重发表偏倚	无	重要结局	低级
BNP	严重局限性	无严重不一致性	严重间接性	无严重不准确性	无严重发表偏倚	无	关键结局	低级
CK-MB	严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	严重不准确性	无严重发表偏倚	无	关键结局	低级

注: LVEF, 左心室射血分数; BNP, B型钠尿肽; CK-MB, 肌酸激酶同工酶。

2.3.8 发表偏倚风险评价 因纳入文献较少(<10 篇), 不再进行发表偏倚的漏斗图绘制。

3 讨论

研究发现, 恶性肿瘤已成为危害中国居民健康的主要原因, 且发病率及死亡率均高于全球平均水平^[26]。蒽环类药物是一类常用的恶性肿瘤化疗药, 通过抑制拓扑异构酶的作用, 减轻蒽环类药物所致心脏毒性^[29], 但效果不够理想。

中医学中并无“恶性肿瘤”病名的记载, 但乳岩、肺积、噎膈等疾病的描述与现代医学恶性肿瘤临床表现相似。中医学认为, 其病机多为正气内虚, 感受邪毒, 进一步使得气血、脏腑的功能失司, 产生痰、瘀、湿等病理变化, 为本虚标实^[30]。参麦注射液具有益气固脱、养阴生津之功效, 其中人参能复脉固脱, 增强心肌收缩力, 降低心肌耗氧量, 麦冬养阴生津, 有较强的抗心肌损伤作用, 两者合用, 可清除自由基, 保护心肌^[31]。研究证明, 在应用蒽环类药物时常规应用参麦注射液对心脏毒性具有明显的预防效果^[32-33]。化疗期间在右丙亚胺基础上应用参麦注射液可以维持机体平衡, 改善虚弱状态, 其提取物中人参皂苷具有改善线粒体损伤、保护心肌的功能^[34]。

心电图检查具有操作简单、可重复、无创的优点, 具有较高的诊断心肌损伤的敏感性, 通过对化疗患者心电图进行监测, 可及时发现化疗引起的心脏毒性反应^[35]。肌钙蛋白在检测心肌坏死方面具有高度的特异性和敏感性, 可对使用化疗药的患者进行早期监测心脏毒性^[36]。通过超声心动图测量 LVEF, 可对抗肿瘤药物的心脏毒性进行检测和评价, 具有无创、经济的特点^[4]。BNP 是由心肌细胞感受室壁张力变化刺激而分泌, 不仅用于心力衰竭领域, 还应用于多个心血管疾病领域, 可在一定程度上反应心脏功能^[37]。CK-MB 是心肌损伤的重要指标, 其特异性高, 且具有无创、诊断准确的优点^[38]。本研究结果显示, 相对于单纯使用右丙亚胺的化疗患者, 加用参麦注射液能降低患者肌钙蛋白、CK-MB、BNP, 提高患者 LVEF, 减少心电图异常率。在安全性方面, 仅一项研究提及不良反应, 无统计学意义, 且不影响试验研究进行。综上所述, 试验组结局指标均优于对照组, 且安全性好。本研究通过 Meta 分析发现, 参麦注射液联合右丙亚胺在改善蒽环类药物化疗患者的心脏毒性方面优于单纯使用右丙亚胺。因此, 对于蒽环类药物

物, 主要用于治疗乳腺癌、恶性淋巴瘤、胃癌、急性白血病等。据相关研究报道, 随着癌症患者存活率的上升, 化疗后心血管不良事件的发生率呈明显上升趋势^[27]。蒽环类药物和三价铁结合形成蒽环-铁螯合物可促进大量自由基产生, 从而引起心脏毒性^[28]。化疗后患者在药物的作用下处于极度虚弱状态, 临床目前主要通过右丙亚胺铁螯合和抑制碳酰化患者, 在应用右丙亚胺基础上加用参麦注射液, 有利于降低心脏毒性, 对临床具有一定的指导意义。

本系统评价存在一定的局限性。首先, 纳入研究较少, 且研究方法学质量均偏低; 其次, 样本量小, BNP、CK-MB 指标纳入研究偏少, 且无临床症状相关结局指标; 最后, 结局指标中未提及再住院率、急性加重次数、死亡率等长期疗效指标。因此, 在今后研究中应更加重视临床试验的科学性与严谨性, 重视方案的设计与指标的选择, 期待更多设计科学、严谨的 RCT 以待进一步验证其疗效。

参考文献

- [1] 石远凯, 孙燕, 马军, 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] 胡夕春, 张剑, 陈德滇, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 120-125.
- [3] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 110-112.
- [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] 周瑶, 鲍翠玉, 李晶. 蒽环类药物相关心脏毒性的发病机制及治疗研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33(6): 547-549.
- [6] 张美岭, 邵群, 张志仁. 蒽环类药物所致心功能障碍的管理[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 13-17.
- [7] 田钰, 高举. 蒽环类药物相关心脏毒性的发病机制和诊治进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(4): 351-357.
- [8] 郑丽, 顾玲琪, 袁年平, 等. 右丙亚胺预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性的 Meta 分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 1-5.
- [9] 赵丽, 葛亚楠, 荆全民. 右丙亚胺对蒽环类药物引起乳腺癌术后患者心脏毒性的预防研究[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(5): 771-774, 788.
- [10] 潘星宇, 杨林, 张升. 参麦注射液对阿霉素所致心肌炎症损伤的保护作用[J]. 中成药, 2019, 41(11): 2632-2636.

- [11] 李田宏, 谢晓冬. 抗肿瘤药物心脏毒性的中医药防治进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(4): 510-512.
- [12] 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.
- [13] MA SJ, LI XJ, DONG L, et al. Protective effect of Sheng-Mai Yin, a traditional Chinese preparation, against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 61. doi: 10.1186/s12906-016-1037-9.
- [14] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0.) [EB/OL]. [2011-03-01] (2020-03-09). <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [15] HOWARD B, MARK H, HOLGER J, et al. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 451-455.
- [16] 黄永芬. 右丙亚胺与参麦注射液联合治疗对减少急性白血病化疗中心脏毒性的作用评价[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(36): 156-158.
- [17] 方国英, 张沁梦, 魏安琪, 等. 参麦联合右丙亚胺防治蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性 31 例[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(6): 406-407.
- [18] 吕振慧, 蒋树勤. 右丙亚胺与参麦注射液联合治疗对减少急性白血病化疗中心脏毒性的作用[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(5): 633-636.
- [19] 王璇, 房金凤, 牟晓梅. 右丙亚胺联合参麦注射液在血液系统肿瘤化疗前保护心脏作用的临床研究[J]. 中国社区医师, 2017, 33(13): 69-70.
- [20] 林文波. 右丙亚胺联合参麦注射液对蒽环类药物所致心脏毒性的保护作用观察[J]. 临床医学工程, 2016, 23(12): 1661-1662.
- [21] 张振江. 右丙亚胺和参麦注射液在减少急性白血病患者化疗中心脏毒性方面的价值[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(20): 99-100.
- [22] 余炜, 郭增清, 谢瑞祥, 等. 右丙亚胺联合参麦注射液用于蒽环类药物致乳腺癌患者心脏毒性的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4562-4564.
- [23] 王璇. 右丙亚胺联合参麦注射液对治疗急性白血病患者化疗期间心脏毒性的研究[J]. 中国民康医学, 2015, 27(12): 86-88.
- [24] 王璇. 右丙亚胺联合参麦降低蒽环类药物心脏毒性临床研究[J]. 中国民康医学, 2014, 26(5): 47-48.
- [25] 庄海峰, 张宇, 蔡皎皓, 等. 右丙亚胺联合参麦注射液降低蒽环类药物心脏毒性的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 348-351.
- [26] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [27] 杜天幸, 杨继元. 蒽环类抗肿瘤药物对心脏毒性防治的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(1): 80-82.
- [28] 张剑辉, 回天立, 栾士超, 等. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的毒性及其防治[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(7): 1041-1043.
- [29] LIPSHULTZ SE, ANDERSON LM, MILLER TL, et al. Impaired mitochondrial function is abrogated by dexrazoxane in doxorubicin treated childhood acute lymphoblastic leukemia survivors [J]. Cancer, 2016, 122(6): 946-953.
- [30] 阳国彬, 刘松林, 梅国强. 《伤寒杂病论》癥瘕积聚的证治特色及其对中医肿瘤临床的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(24): 2100-2103.
- [31] 熊万胜. 参麦注射液联合辅酶 Q₁₀ 治疗难治性心力衰竭 31 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(3): 58.
- [32] 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): 123-125.
- [33] 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, 108.
- [34] 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): 1277-1279.
- [35] 吴钦丹, 蔡丹. 乳腺癌阿霉素治疗化疗期及恢复期的心电图改变分析[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(5): 865-867.
- [36] LEMOS JAD. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins a review [J]. JAMA, 2013, 309(21): 2262-2269.
- [37] ALAN S, JASON M, WETTERSTEN N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides heart failure [J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(1): 13-25.
- [38] 闫琳. 心肌标志物检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用[J]. 西藏医药, 2020, 41(2): 27-28.

***Shenmai Injection* (参麦注射液) Combined with Dextropropimine for Anthracycline Cardiotoxicity: A Meta-analysis with GRADE Evaluation**

MA Teng¹, ZHU Mingjun², WANG Yongxia², LI Bin², ZHENG Chaonan², JIA Mengnan², YU Li², CHANG Xindi²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To systematically evaluate the effects of dexpropylimine combined with *Shenmai injection* (参麦注射液) on cardiotoxicity of anthracyclines. **Methods** Electronic databases including CNKI, WanFang, VIP, PubMed, The Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) on dexpropylimine combined with *Shenmai injection* for anthracyclines cardiotoxicity, from the inception dates to July 1st, 2020. Two researchers independently searched, screened and extracted data, as well as evaluated the methodological quality of the included studies. RevMan 5.3 software was used to perform meta-analyses of the outcomes including troponin, left ventricular ejection fraction (LVEF), abnormal electrocardiogram rate, B-type natriuretic peptide (BNP), creatine kinase isoenzyme. Based on the results of the meta-analysis, the GRADE system was used to rate the quality of evidence. **Results** A total of ten studies involving 613 patients were included, and the methodological quality of all the studies were assessed to be low. Results from the meta-analyses showed that dextropropimine combined with *Shenmai injection* was superior to dextropropimine alone in reducing troponin (SMD=-1.84, 95% CI (-2.19, -1.50), $P<0.00001$), BNP (MD=-33.70, 95% CI (-36.94, -30.46), $P<0.00001$), CK-MB (MD=-7.59, 95% CI (-8.39, -6.79), $P<0.00001$), improving LVEF (MD=13.52, 95% CI (9.91, 17.12), $P<0.00001$), and reducing the abnormal rate of electrocardiogram (RR=0.40, 95% CI (0.29, 0.55), $P<0.00001$). In terms of safety, there was no significantly statistical difference in the incidence of adverse reactions such as dizziness, nausea and vomiting between two groups ($P=0.49$). The quality of the evidence on *Shenmai injection* combined with dexpropylimine for anthracyclines cardiotoxicity-related outcomes were rated as low or very low. **Conclusion** Dextropropimine combined with *Shenmai injection* is better than dextropropimine alone in preventing and treating cardiotoxicity of anthracyclines. However, considering the low quality of the evidence, further high-quality researches are needed to confirm the conclusion.

Keywords *Shenmai injection* (参麦注射液); dexpropylimine; anthracycline; cardiotoxicity; meta-analysis; GRADE evaluation

(收稿日期: 2020-07-18; 修回日期: 2021-06-30)

[编辑: 柴倩云]