

改善作用均明显优于对照组($P < 0.05$);在改善焦虑、抑郁症状方面,治疗组对抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评分的降低作用均明显优于对照组($P < 0.05$);而2组在调节血清促甲状腺激素(TSH)和甲状腺球蛋白(TG)水平方面作用相仿,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。表明运用柴麦汤治疗甲状腺癌术后肝郁痰湿证患者疗效显著,能够减轻术后激素抑制治疗导致的不良症状,降低TG水平,防止或控制甲状腺癌转移,值得在临床上推广使用。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, SIEGEL A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
[2] 白耀. 甲状腺病学[M]. 2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2003: 326-330.

- [3] COOPER D S, DOHERTY G M, HAUGEN B R, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11): 1167-1214.
[4] 蔡永敏. 现代中医药临床内分泌病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 204-210.
[5] 周宜强. 实用中医肿瘤学[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2006.
[6] 李灿东. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-387.
[8] ZUNG W W. A rating instrument for anxiety disorders[J]. Psychosomatics, 1971, 12(6): 371-379.
[9] 俞庆玮, 刘蕊. 甲状腺癌术后中医药康复的优势[A]/中华中医药学会中医药传承创新与发展研讨会专辑[C]. 《中华中医药杂志》编辑部, 2007: 3.

【责任编辑: 陈建宏】

补阳还五汤对亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病患者的心脏保护作用

李明¹, 王树庆², 王晓宝²

(1. 潍坊医学院, 山东潍坊 261042; 2. 潍坊医学院附属医院, 山东潍坊 261031)

摘要:【目的】评价补阳还五汤对亚砷酸治疗的急性早幼粒细胞白血病(APL)患者心脏的保护作用。【方法】将62例使用亚砷酸化疗而引起心脏毒性患者随机分为治疗组和对照组, 每组各31例。对照组给予西医常规治疗(包括将维生素C 3.0 g加入5%葡萄糖注射液100 mL中静脉滴注, 1次/d, 同时口服辅酶Q10 10 mg, 3次/d), 治疗组在西医常规治疗的基础上给予补阳还五汤中药配方颗粒治疗。7 d为1个疗程, 共治疗2个疗程。观察2组患者化疗后所致心肌损害的改善疗效、心电图异常改变的治愈率和心肌肌钙蛋白I变化值情况。【结果】(1)在改善化疗后所致心肌损害方面, 治疗组的显效率和总有效率分别为83.9%(26/31)和100.0%(31/31), 对照组分别为54.8%(17/31)和96.8%(30/31); 2组总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但治疗组的显效率明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明治疗组对化疗后所致心肌损害的改善疗效优于对照组。(2)在心电图异常改变的治愈率方面, 治疗组的治愈率为100.0%(11/11), 对照组为83.3%(10/12), 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)在心肌肌钙蛋白I变化值方面, 治疗组与对照组治疗前后肌钙蛋白I变化值分别为(0.211±0.109) μg/L和(0.157±0.098) μg/L, 组间比较, 治疗组患者的肌钙蛋白I变化值明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】应用亚砷酸治疗APL患者所致的心肌损伤是可逆的, 补阳还五汤对其具有较好的治疗作用。

关键词: 补阳还五汤; 亚砷酸; 急性早幼粒细胞白血病(APL); 心脏毒性; 心肌肌钙蛋白I

中图分类号: R273.337

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1325-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2021.07.005

收稿日期: 2020-09-24

作者简介: 李明(1995-), 男, 在读硕士研究生; E-mail: 1126505580@qq.com

通讯作者: 王晓宝(1976-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: xingyun1976@126.com

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(编号: 2019-0437)

Cardioprotective Effect of *Buyang Huanwu* Decoction on Acute Promyelocytic Leukemia Patients Treated with Arsenious Acid

LI Ming¹, WANG Shu-Qing², WANG Xiao-Bao²

(1. Weifang Medical University, Weifang 261042 Shandong, China; 2. Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031 Shandong, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the protective effect of *Buyang Huanwu* Decoction on the heart of acute promyelocytic leukemia (APL) patients treated with arsenious acid. **Methods** A randomized, controlled, multicenter clinical study was conducted in 62 APL patients with cardiac toxicity caused by the treatment with arsenious acid. The enrolled patients were randomly divided into treatment group and control group, and each group had 31 cases. The control group received intravenous drip of the solution of vitamin C 3.0g with 100 mL of 5% glucose injection added once a day, and was given oral use of coenzyme Q10 10 mg, three times a day. In addition to the above treatment for the control group, the treatment group was also given oral use of the granules of *Buyang Huanwu* Decoction. Seven days constituted a course of treatment, and the two groups were treated for two courses. The efficacy for the improvement of myocardial damage caused by the chemotherapy, the cure rate for abnormal electrocardiogram (ECG) and the improvement of cardiac troponin I value were compared between the two groups. **Results** (1) For the improvement of myocardial damage caused by the chemotherapy, the markedly effective rate and the total effective rate in the treatment group were 83.9%(26/31) and 100.0%(31/31) respectively, and those in the control group were 54.8%(17/31) and 96.8%(30/31) respectively. The intergroup comparison showed that the difference of total effective rate between the two groups was insignificant ($P > 0.05$), but the markedly effective rate in the treatment group was superior to that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), indicating that the treatment group had stronger effect on improving the myocardial damage than the control group. (2) After treatment, the cure rate for abnormal ECG in the treatment group was 100.0%(11/11) and that in the control group was 83.3%(10/12). The intergroup comparison showed that the difference of the cure rate between the two groups was insignificant ($P > 0.05$). (3) For the improvement of cardiac troponin I value, the pre- and post-treatment difference of cardiac troponin I value in the treatment group was $(0.211 \pm 0.109) \mu\text{g/L}$, which was higher than that in the control group [$(0.157 \pm 0.098) \mu\text{g/L}$], and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The myocardial injury in APL patients caused by the treatment with arsenious acid is reversible, and *Buyang Huanwu* Decoction has a good therapeutic effect on myocardial injury.

Keywords: *Buyang Huanwu* Decoction; arsenious acid; acute promyelocytic leukemia; cardiac toxicity; cardiac troponin I

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是一组起源于造血干/祖细胞的造血系统恶性肿瘤, 属于骨髓内积聚有大量异常早幼粒细胞且有严重出血倾向的白血病类型。研究表明, 其中约 95% 以上的患者存在染色体异位^[1]。APL 具有起病急, 发展快, 病情险, 易复发及预后差等特点。随着张亭栋教授发现亚砷酸对 APL 有较好疗效^[2], 亚砷酸开始在临床中广泛使用并取得了良好的治疗效果, 但其引发的心脏毒性越来越

受到关注。本院早在 20 年前就开始用补阳还五汤治疗亚砷酸化疗引起的心脏毒性, 取得了较好的疗效。本研究基于临床研究数据, 进一步客观评价补阳还五汤对亚砷酸治疗 APL 的心脏保护作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 收集 2018 年 9 月至 2020 年 6 月在潍坊医学院附属医院就诊的使用亚砷酸过程中引起的心脏毒性表现的 APL 患者, 共 62 例。按

患者入组顺序编号,通过随机数字表将患者随机分为治疗组与对照组,每组各31例。本研究符合医学伦理学要求并通过潍坊医学院附属医院伦理委员会的审核批准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:APL的诊断标准参照《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版)》^[9]。心脏毒性的诊断标准参照蒽环类化疗药物治疗后出现的心肌损害^[4],即在排除其他引起心脏损害的原因(如病毒性心肌炎、感染中毒性心肌病等疾病)的前提下,化疗前无心脏症状、心电图(ECG)及心肌酶正常,化疗过程中或化疗后出现以下1项或以上异常改变:心脏症状(包括胸闷、心悸、胸痛等)、ECG异常(窦性心动过速、早搏、ST-T段改变、QRS波低电压、Q-T间期延长等)及心肌酶异常。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]对主要症候群进行量化评分。

1.3 纳入标准 ①符合上述APL诊断标准;②年龄18~65周岁;③理化检查明确具有亚砷酸导致的心脏毒性损害;④预计生存期>3个月;⑤自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①合并有心脑血管、肝、肾疾病及糖尿病等原发性疾病的患者;②过敏体质及对本试验药物或对照药物过敏的患者;③正在参与其他临床药物试验的患者;④伴有精神性疾病和不愿意配合治疗的患者。

1.5 治疗方法 2组患者在确诊心肌损害后均停用亚砷酸。对照组给予西医常规治疗,包括:①将注射用维生素C(生产企业:山西普德药业股份有限公司;批准文号:国药准字H20043273)3g加入5%葡萄糖液100mL中静脉滴注,每天1次;②口服辅酶Q10(生产厂家:北京世纪中康医药科技有限公司;批准文号:国食健字G20130498)10mg,每天3次。治疗组在西医常规治疗的基础上给予补阳还五汤中药配方颗粒治疗。方药组成:生黄芪60g、当归6g、赤芍5g、地龙3g、川芎3g、红花3g、桃仁3g。中药配方颗粒由广东一方制药有限公司生产。每天1剂,温开水冲服,1周为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.6 观察指标 ①中医证候评分:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9],采用中医证候量化评分表,对心悸、气短、疲倦乏力、胸闷(痛)、水肿、气喘等证候,按无、轻、中、

重4级,分别给予计0、2、4、6分,计算中医证候积分,然后根据治疗前后中医证候积分的变化情况评价2组患者化疗后所致心肌损害的改善疗效。②观察2组患者治疗前后的心电图异常情况,计算2组患者心电图异常改变的治愈率;③观察2组患者治疗前后心肌肌钙蛋白I变化值情况。

1.7 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]。显效:自觉症状基本或完全消失,治疗后证候积分为0或减少 $\geq 70\%$;治疗后心电图恢复正常。有效:治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$;心电图Q-T间期缩短,T波改变好转,QRS波群低电压改善,期前收缩减少,心动过速减慢但未恢复正常。无效:治疗后证候积分减少不足30%;异常心电图无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计方法 应用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 研究过程中,2组患者均无脱落病例,均能完成全部疗程的治疗。治疗组31例患者中,男18例,女13例;年龄20~56岁,平均年龄44.5岁。对照组31例患者中,男15例,女16例;年龄18~65岁,平均年龄50.5岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者化疗后所致心肌损害的改善疗效比较 表1结果显示:在改善化疗后所致心肌损害方面,治疗组的显效率和总有效率分别为

表1 2组急性早幼粒细胞白血病(APL)患者化疗后所致心肌损害的改善疗效比较

组别	例数(例)	显效	有效	无效	总有效
对照组	31	17(54.8)	13(41.9)	1(3.2)	30(96.8)
治疗组	31	26(83.9) ^①	5(16.1)	0(0.0)	31(100.0)

① $P < 0.05$, 与对照组比较

83.9% (26/31) 和 100.0% (31/31), 对照组分别为 54.8% (17/31) 和 96.8% (30/31); 2 组总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但治疗组的显效率明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明治疗组对化疗后所致心肌损害的改善疗效优于对照组。

2.3 2 组患者心电图异常改变的治愈率比较 对照组有心电图改变 12 例, 其中 Q-T 间期延长 6 例、窦性心动过速 2 例、ST-T 段改变 3 例、窦性心动过缓 1 例; 治疗后有 2 例 QT 间期延长未治愈, 其余均治愈, 治愈率为 83.3% (10/12)。治疗组有心电图改变 11 例, 其中 Q-T 间期延长 7 例、期前收缩 1 例、ST-T 段改变 2 例、传导阻滞 1 例; 治疗后均治愈, 治愈率为 100.0% (11/11)。2 组患者心电图异常改变的治愈率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 2 组患者的心肌肌钙蛋白 I 变化值比较 表 2 结果显示: 治疗后, 治疗组患者的心肌肌钙蛋白 I 变化值明显高于对照组, 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者心肌肌钙蛋白 I 变化值比较

Table 2 Comparison of the pre- and post-treatment difference of cardiac troponin I value in the two groups of APL patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	心肌肌钙蛋白 I 变化值($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	t 值	P 值
对照组	31	0.157 \pm 0.098	2.048	0.045
治疗组	31	0.211 \pm 0.109 ^①		

① $P < 0.05$, 与对照组比较

3 讨论

早在 2000 多年前, 我国便开始运用“以毒攻毒”的理念治疗包括癌症、梅毒和疟疾在内的多种恶性疾病^[6]。《素问·五常政大论》中曰:“大毒治病, 十去其六”, 此为后世医家以毒攻毒理论的根源。急性早幼粒细胞白血病 (APL) 多起病急, 发展快, 初期表现为壮热、出血或紫癜等, 属中医学“虚劳”“血证”“恶核”“内伤发热”“急劳”等范畴。目前多数医家^[7-9]认为, APL 以正虚为本、毒盛为标, 为本虚标实之证, 而早期以毒盛实证为主, 体现了“邪气盛则实”的本质特点, 因此, 临床常采用以毒攻毒方法治疗 APL。亚砷酸

作为治疗 APL 的一种特效毒药, 在临床应用中取得了显著的疗效^[10]。

然而, 由于亚砷酸严重的心脏毒性, 其临床应用常受到限制^[11]。早期的心肌损害是可逆的^[12], 可以进行中西医结合防治, 张玥和姜影等^[13-14]的研究均证实了补阳还五汤对心脏具有保护作用。现代药理研究^[15]则表明, 补阳还五汤有抗血栓、改善血液流变、抗血管损伤的作用, 能够治疗心力衰竭, 显著增强心肌收缩力。

本研究结果显示, 在改善化疗后所致心肌损害方面, 治疗组的显效率和总有效率分别为 83.9% (26/31) 和 100.0% (31/31), 对照组分别为 54.8% (17/31) 和 96.8% (30/31); 2 组总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但治疗组的显效率明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明治疗组对化疗后所致心肌损害的改善疗效优于对照组。

心肌肌钙蛋白为心脏细胞内独有的蛋白质, 对亚砷酸治疗 APL 引发心肌损害敏感, 可为监测亚砷酸对心肌损害严重程度和心肌保护的干预提供参考。本研究通过监测心肌肌钙蛋白, 表明补阳还五汤对亚砷酸引起的心脏毒性具有较好的保护作用。

由于本研究的样本量较少, 未能体现出心电图异常治愈率方面的差异, 故在今后的临床研究中, 应扩大样本含量, 以客观评价其对心电图异常治愈率方面的作用。

综上所述, 应用亚砷酸治疗的 APL 患者的心肌损伤是可逆的, 而补阳还五汤对其引起的心肌损伤具有较好的治疗作用, 值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 陈娟, 卢红. ATO 与 ATRA 联合小剂量 HHT 治疗急性早幼粒细胞白血病的临床疗效[J]. 西部医学, 2015, 27(9): 1374-1376.
- [2] 张亭栋, 张鹏飞, 王守仁, 等. “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察[J]. 黑龙江医药, 1973(3): 66-67.
- [3] 中华医学会血液学分会和中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 179-183.
- [4] 邵维维, 邵宗鸿. 萘环类药物的心脏毒性及防治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(9): 779-781.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-84.
- [6] SHEN ZX, CHENG Q, NI JH, et al. Use of arsenic trioxide(As₂O₃)

- in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients [J]. Blood, 1997, 89(9): 3354-3360.
- [7] 华昭. 扶正法与急性白血病[J]. 光明中医, 2009, 24(1): 31-32.
- [8] 史哲新. 中医治疗急性白血病化疗所致发热疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(3): 404-405.
- [9] 史大卓, 李苗. 伏气温病与急性白血病[J]. 山东中医学院学报, 1989, 13(4): 38-40.
- [10] 腾果. 亚砷酸在急性早幼粒细胞白血病治疗中的应用价值研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17(35): 145-146.
- [11] WANG M, SUN G B, SUN X, et al. Cardioprotective effect of salviolic acid B against arsenic trioxide-induced injury in cardiac H9c2 cells via the PI3K/Akt signal pathway [J]. Toxicol Lett, 2013, 216: 100-107.
- [12] SIU C W, AU W Y, YUNG C, et al. Effects of oral arsenic trioxide therapy on QT intervals in patients with acute promyelocytic leukemia: implications for long-term cardiac safety [J]. Blood, 2006, 108(1): 103-106.
- [13] 张玥, 谷玉红, 王居新. 补阳还五汤联合西药治疗慢性心力衰竭(气虚血瘀)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(2): 25-28.
- [14] 姜影, 王泉蓉, 王颖辉, 等. 补阳还五汤加减治疗糖尿病合并心力衰竭患者的疗效及预后[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1118-1120.
- [15] 肖美凤, 刘金玲, 杨岩涛, 等. 补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1688-1694.

【责任编辑：陈建宏】

加味丹参饮治疗冠心病心绞痛伴抑郁焦虑状态(气滞血瘀型)的临床随机对照试验

董正¹, 张羽嘉², 陈会君²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要:【目的】观察加味丹参饮治疗冠心病心绞痛伴抑郁焦虑状态(气滞血瘀型)患者的临床疗效。【方法】将60例冠心病心绞痛伴抑郁焦虑状态(气滞血瘀型)患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。2组患者均给予抗凝、降压、调血脂、扩张冠脉和抗抑郁等常规西医治疗, 治疗组同时给予加味丹参饮治疗, 疗程为4周。观察2组患者治疗前后中医证候积分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分的变化情况, 并评价2组患者的心绞痛疗效、HAMD和HAMA疗效及安全性。【结果】(1)心绞痛疗效方面: 治疗4周后, 治疗组的总有效率为93.33%(28/30), 对照组为80.00%(24/30), 组间比较, 治疗组的心绞痛疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)中医证候积分方面: 治疗后, 2组患者的中医证候积分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组的降低作用明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)HAMD和HAMA评分方面: 治疗后, 2组患者的HAMD和HAMA评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(4)HAMD和HAMA疗效方面: 治疗4周后, 治疗组HAMD疗效和HAMA疗效的总有效率分别为90.00%(27/30)、83.33%(25/30), 对照组分别为76.67%(23/30)、70.00%(21/30); 组间比较, 治疗组的HAMD疗效和HAMA疗效均优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(5)安全性方面: 试验组的不良反应发生率为3.33%(1/30), 略低于对照组的16.67%(5/30), 但组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】在常规西医治疗基础上联合加味丹参饮治疗冠心病心绞痛伴抑郁焦虑状态(气滞血瘀型)患者疗效确切, 可有效缓解患者心绞痛症状, 改善患者抑郁焦虑状态, 其疗效优于常规西医治疗。

关键词: 加味丹参饮; 冠心病心绞痛; 抑郁焦虑状态; 气滞血瘀型

中图分类号: R259.414

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1329-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.006

收稿日期: 2021-01-29

作者简介: 董正(1995-), 男, 硕士研究生; E-mail: 348758186@qq.com

通讯作者: 陈会君(1978-), 女, 博士, 博士后, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: dz13256916857@163.com

基金项目: 第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(编号: J20184832009); 黑龙江中医药大学优秀青年学术带头人支持计划(编号: 2018RCD23)