

文章编号: 1005-0957 (2021) 02-0132-04

· 临床研究 ·

穴位贴敷对乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性的影响

刘雅娟, 李文鑫, 张珍

(浙江省杭州市肿瘤医院, 杭州 310002)

【摘要】 目的 观察穴位贴敷对乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性的影响。方法 接受 4 周期阿霉素辅助化疗的 64 例早期浸润性乳腺癌患者, 根据随机数字表分为穴位贴敷组和对照组, 每组 32 例。穴位贴敷组在每周期化疗前 30 min 接受中药穴位贴敷治疗, 其他治疗均与对照组相同。观察化疗前、化疗结束后两组患者 Karnofsky 功能状态评分(KPS)、证候评分、心脏毒副反应程度、心肌标志物水平[肌钙蛋白 I (cTn I) 和肌酸激酶同工酶(CK-MB)]、心电图情况及左室射血分数(LVEF)。结果 两组化疗前 KPS 和证候评分比较, 组间差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组化疗后证候评分均较化疗前升高($P<0.05$), 穴位贴敷组化疗后证候评分明显低于对照组($P<0.05$); 对照组化疗后 KPS 明显低于化疗前($P<0.05$), 且明显低于穴位贴敷组化疗后($P<0.05$)。穴位贴敷组心脏毒副反应较对照组减轻, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组化疗前心肌标志物水平(cTn I 和 CK-MB) 及 LVEF 差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组化疗后 cTn I 和 CK-MB 均较化疗前升高($P<0.05$), LVEF 均较化疗前降低($P<0.05$); 穴位贴敷组化疗后 cTn I 和 CK-MB 低于对照组($P<0.05$), 而 LVEF 高于对照组($P<0.05$)。穴位贴敷组化疗后心电图改变率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 穴位贴敷可降低乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性并改善心脏功能。

【关键词】 穴位疗法; 穴位贴敷法; 乳腺疾病; 乳腺肿瘤; 药物相关的副作用及不良反应; 心脏毒性

【中图分类号】 R246.5 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2021.02.0132

Effect of Acupoint Application on Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin Chemotherapy for Breast Cancer

LIU Ya-juan, LI Wen-xin, ZHANG Zhen. Zhejiang Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of acupoint application on cardiotoxicity induced by Doxorubicin chemotherapy for breast cancer. **Method** Sixty-four patients in early-stage invasive breast cancer who were going to receive 4 cycles of Doxorubicin-assisted chemotherapy were divided into an acupoint application group and a control group by the random number table, with 32 cases in each group. The acupoint application group received Chinese medicinal acupoint application 30 min before each chemotherapy cycle started, and the rest treatments were same as in the control group. The Karnofsky Performance Status (KPS) score, symptom and sign score, cardiotoxicity intensity, myocardial enzyme levels [Cardiac troponin I (cTn I) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB)], electrocardiogram (ECG) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were observed before and after chemotherapy in each group. **Result** There were no significant differences in the KPS and symptom and sign scores before chemotherapy between the two groups ($P>0.05$); the symptom and sign score increased after chemotherapy in both groups ($P<0.05$), but was significantly lower in the acupoint application group than in the control group ($P<0.05$); the KPS score decreased remarkably in the control group after chemotherapy ($P<0.05$), and was significantly lower than that in the acupoint application group ($P<0.05$). The acupoint application group showed milder cardiotoxic reactions compared with the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There were no significant

作者简介: 刘雅娟(1985—), 女, 主治医师, 硕士, Email: 67809397@qq.com

通信作者: 张珍(1975—), 女, 副主任医师, Email: hzszyy@163.com

between-group differences in the levels of cTn I, CK-MB and LVEF before chemotherapy ($P>0.05$); the levels of cTn I and CK-MB increased ($P<0.05$) and the LVEF decreased ($P<0.05$) after chemotherapy in both groups; after chemotherapy, the level of cTn I was lower in the acupoint application group than in the control group ($P<0.05$), and the LVEF was higher ($P<0.05$). The ECG variation rate was lower in the acupoint application group than in the control group after chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Acupoint application can reduce the cardiotoxicity caused by Doxorubicin chemotherapy for breast cancer and can improve cardiac function.

[Key words] Acupoint therapy; Acupoint application therapy; Breast diseases; Breast neoplasms; Drug-related side effects and adverse reactions; Cardiotoxicity

阿霉素作为蒽环类药物被广泛用于肿瘤辅助化疗中。含蒽环类的化学疗法可引起不可逆和进行性的左心室功能障碍^[1]。阿霉素是乳腺癌患者常见的抗肿瘤药物,其疗效已被大量临床研究证实^[2]。研究证实阿霉素可导致心脏毒性,且心脏毒性特点为累积剂量依赖性,早期化疗中评估患者的心功能或早期纠正心功能可以避免永久性心脏损害^[3]。目前临床尚无有效治疗和预防阿霉素引起的心脏毒性反应药物。既往研究报道了中药穴位贴敷可有效改善乳腺癌化疗中出现的消化道症状、不良心理等^[4],目前尚无中药穴位贴敷防治乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性的报道。本研究观察

中药穴位贴敷对化疗引起心脏毒性的影响,为临床防治化疗相关心脏毒性提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

纳入 2016 年 5 月至 2019 年 10 月于杭州市肿瘤医院接受阿霉素辅助化疗的 64 例早期浸润性乳腺癌患者。根据随机数字表分为穴位贴敷组和对照组,每组 32 例。两组患者年龄、体质量指数、肿瘤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。详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	平均体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	TNM 分期(例)		绝经(例)
				I	II	
穴位贴敷组	32	47 \pm 5	24.4 \pm 2.5	18	14	11
对照组	32	47 \pm 5	24.4 \pm 2.3	16	16	10
P 值	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 纳入标准

①女性乳腺癌患者,接受手术治疗,且经病理学确诊为乳腺浸润性癌;②接受术后 4 周期辅助化疗(阿霉素加环磷酰胺),根据危险因素后续可序贯紫杉醇;③年龄>18 岁;④无化疗禁忌;⑤患者本人签署研究同意书,且临床资料完整。

1.3 排除标准

①自行终止化疗者;②合并其他恶性肿瘤者;③既往接受化疗等抗肿瘤治疗;④合并严重心脏疾病,或有自身免疫性疾病或精神类疾病;⑤哺乳期女性;⑥对阿霉素过敏。

2 治疗方法

两组均采用相同的化疗方案。第 1 天,阿霉

素 60 mg/m^2 联合环磷酰胺 600 mg/m^2 , 21 d 为 1 个周期,共化疗 4 个周期。

2.1 穴位贴敷组

每周化疗前 30 min 接受中药穴位贴敷治疗。中药穴位贴敷治疗方法参考《针灸治疗学》^[5]。取膻中、心俞、内关。用鲜生姜汁调匀自制的中药粉剂(丹参、黄精、甘松、三七、琥珀等按 1:1 研成粉末),搓成直径 2~3 cm 药饼。穴位贴敷前对穴位进行局部消毒,待干燥后使用透气敷贴将中药药饼贴于相应穴位。每次化疗前 30 min 开始使用,阿霉素输完后去除。共治疗 4 次。

2.2 对照组

在化疗前后不使用心脏保护相关药物。

3 治疗效果

3.1 观察指标

观察化疗前和化疗结束后两组患者 Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)、证候评分、心脏毒副反应程度、心肌标志物水平[心肌肌钙蛋白(cardiac troponins, cTn) I 和肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)]、心电图改变情况及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。心脏毒副反应程度参考《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[6], 共分为 0、1、2、3、4 度。证候评分参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]。

表 2 两组患者化疗前后 KPS 和证候评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	KPS		证候评分	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
穴位贴敷组	32	94.3±2.7	93.9±2.5 ²⁾	1.5±0.7	2.1±0.8 ¹⁾²⁾
对照组	32	94.1±2.6	82.5±3.7 ¹⁾	1.5±0.6	4.1±1.2 ¹⁾

注:与同组化疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

3.3.2 两组患者心脏毒副反应比较

秩和检验结果显示,穴位贴敷组心脏毒副反应较对照组轻,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

3.3.3 两组化疗前后心肌标志物水平及 LVEF 比较

两组化疗前 cTnI、CK-MB、LVEF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组化疗后 cTn I、CK-MB 均较化疗前升高($P < 0.05$),LVEF 较化疗前降低($P < 0.05$);穴位贴敷组化疗后 cTn I、CK-MB 低于对照组,LVEF 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组化疗前后心肌标志物水平及 LVEF 比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTn I (ng/mL)		CK-MB (ng/mL)		LVEF (%)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
穴位贴敷组	32	3.2±0.7	3.8±0.8 ¹⁾²⁾	11.4±1.7	14.9±2.3 ¹⁾²⁾	64.4±2.6	62.8±1.5 ¹⁾²⁾
对照组	32	3.1±0.6	5.5±1.1 ¹⁾	11.5±1.6	15.1±2.4 ¹⁾	64.2±2.5	58.9±1.4 ¹⁾

注:与同组化疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

表 5 两组患者心电图改变情况比较

(例)

组别	例数	房性	室性	ST-T	P-R	改变率/%
		早搏	早搏	改变	延长	
穴位贴敷组	32	1	0	1	0	6.3
对照组	32	2	2	4	2	31.3

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$

3.2 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件对数据进行整理分析。符合正态分布的计量资料比较采用 t 检验;等级资料比较采用秩和检验;计数资料比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组化疗前后 KPS 和证候评分比较

两组化疗前 KPS 和证候评分差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组化疗后证候评分均较化疗前升高($P < 0.05$),但穴位贴敷组化疗后明显低于对照组($P < 0.05$);对照组化疗后 KPS 明显低于化疗前($P < 0.05$),且明显低于穴位贴敷组化疗后($P < 0.05$)。详见表 2。

3.3.4 两组患者心电图改变情况比较

化疗后,穴位贴敷组心电图改变率低于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.56, P < 0.05$)。详见表 5。

表 3 两组患者心脏毒副反应比较

(例)

组别	例数	0 度	1 度	2 度	3 度	4 度
穴位贴敷组	32	27	5	0	0	0
对照组	32	15	15	2	0	0

4 讨论

乳腺癌是世界范围内女性较为常见恶性肿瘤,是世界癌症相关死亡的主要疾病,近年来发病率增高且趋向年轻化^[8]。针对早期乳腺癌,术后辅助化疗是治疗乳腺癌的重要方式,但化疗引起的不良反应是影响患者生活质量和更改治疗方式的主要原因。蒽环类是乳腺癌一线化疗药物,但含蒽环类的化学疗法可引起不

可逆的和进行性的左心室功能障碍,严重时可导致心律失常和死亡^[3]。阿霉素是乳腺癌患者常用的蒽环类药物,心脏毒性是导致其临床应用受影响的主要因素,其可通过细胞凋亡与坏死、氧化应激损伤等参与心脏功能损伤^[3]。降低阿霉素相关心脏毒性是乳腺癌临床治疗的重点和难点。

目前尚无中药穴位贴敷防治乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性的报道。本研究对接受阿霉素化疗的乳腺癌患者使用中药穴位贴敷,结果提示中药穴位贴敷可改善患者功能状态,提高治疗效果;此外穴位贴敷组心脏毒副反应较对照组减轻,化疗后穴位贴敷组 cTn I 和 CK-MB 低于对照组, LVEF 高于对照组,心电图改变率显著低于对照组,提示中药穴位贴敷可降低乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性,改善心脏功能,降低心肌标志物。本研究首次证实中药穴位贴敷可减轻乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性,为临床提供重要依据。

中药穴位贴敷是一种将穴位和药物相结合的独特治疗方法,经透皮途径给药。优点包括不良反应少、作用时间长、避免了消化道首过作用,相比口服药物作用更加稳定,生物利用度较高^[9]。因此本研究采用中药穴位贴敷疗法。本研究中中药贴敷穴位选择膻中、心俞和内关。有研究表明心俞隔药饼灸可改善胸痛、胸闷、心悸、神疲乏力等症状^[10];心俞和膻中贴敷可改善心力衰竭治疗效果^[11];针刺内关可改善心脏自主神经功能和心率变异性^[12]。本研究中选择丹参、黄精、甘松、三七、琥珀等,现代药理学研究表明丹参、黄精、甘松、三七、琥珀等均具有保护心脏、抗心律失常等作用^[13-15]。

综上所述,中药穴位贴敷可降低乳腺癌阿霉素化疗所致心脏毒性,提高治疗效果,改善心脏功能,降低心肌损伤标志物,值得临床进一步观察研究。

参考文献

- [1] Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1):67-76.
- [2] Caron J, Nohria A. Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8):61.
- [3] Ansari L, Shiehzadeh F, Taherzadeh Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(5):189-193.
- [4] 吕晓皓,王蓓,陈建彬,等.耳穴贴压治疗乳腺癌术后抑郁临床观察[J]. *中国针灸*, 2015, 35(5):447-450.
- [5] 杨骏. 针灸治疗学[M]. 北京:科学出版社, 2004:51.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:10-15.
- [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, 2002:181-182.
- [8] Ito H, Matsuo K. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2016, 23(1):33-38.
- [9] 邹志强,罗学广,林意,等.中药穴位敷贴防治阿奇霉素消化不良反应的临床观察[J]. *中医药导报*, 2014, 20(8):34-36.
- [10] 戴玉,李艳,张磊.四花穴、心俞隔药饼灸治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛随机对照研究[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(2):227-229.
- [11] 黄火剑,陈武君,庄洪标.中药穴位贴敷辅助治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(5):669-673.
- [12] 闫缪,孙炜,王长春,等.针刺内关穴对糖尿病性心脏自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(5):34-36.
- [13] 卓贤进,施练迅,陈镠仲.丹参注射液防治吡柔比星或表柔比星化疗所致心脏毒性的作用研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4):511-513.
- [14] 赵文娟,赵伟.稳心颗粒配合右丙亚胺防治表柔比星心脏毒性的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(7):1623-1625.
- [15] 南笑珂,张鲁,罗琳,等.中药甘松化学成分与药理作用的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(10):1312-1318.

收稿日期 2020-05-12