

炙甘草汤治疗蒽环类药物相关性室性心律失常*

邢晶晶¹ 李鸿真² 庄欣^{3※} 杨洁³

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东省第二人民医院麻醉科, 山东 济南 250014;
3. 山东中医药大学附属医院心内科, 山东 济南 250014)

摘要: 蒽环类药物(Anthracyclines, ANT)相关性室性心律失常是肿瘤患者因使用ANT进行抗肿瘤治疗而产生的剂量性心脏毒性引起的不良反应,但目前对于使用ANT所引起的室性心律失常暂无有效的预防及治疗措施,故成为如今肿瘤心脏学科领域关注的重点。传统中医药文化历史悠久,有着丰富的理论和经验。目前,临床上采用中西医结合治疗肿瘤的方法,对于减轻ANT所导致的心脏毒性取得了较好的效果。中医药干预ANT所致的心脏毒性具有较为重要的临床意义。此病根据临床症状归为中医学“心悸”范畴,运用经典名方炙甘草汤治疗,可减少或缓解肿瘤患者使用ANT化疗后出现的药物相关性室性心律失常,改善临床症状。

关键词: 心悸; 室性心律失常; 蒽环类药物; 炙甘草汤; 中医药疗法

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2024.22.028

文章编号:1672-2779(2024)-22-0087-04

Zhigancao Decoction in the Treatment of Anthracyclines-associated Ventricular Arrhythmias

XING Jingjing¹, LI Hongzhen², ZHUANG Xin^{3※}, YANG Jie³

(1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250014, China;

2. Department of Anesthesiology, Shandong Province Second People's Hospital, Shandong Province, Jinan 250014, China;

3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250014, China)

Abstract: Anthracyclines (ANT)-associated ventricular arrhythmias are adverse reactions caused by dose cardiotoxicity caused by ANT in tumor patients. However, there is currently no effective treatment or preventive measure for ventricular arrhythmias caused by ANT. Therefore, it has become the focus of attention in the field of oncology and cardiology. Traditional Chinese medicine culture has a long history, rich theory and experience summary. At present, the combination of traditional Chinese and western medicine in the clinical treatment of tumor patients has achieved a good effect in alleviating the cardiotoxicity caused by ANT. The intervention of traditional Chinese medicine in cardiotoxicity caused by ANT has important clinical significance. According to the clinical symptoms of this disease classified into the category of “palpitation” of traditional Chinese medicine, the treatment with the classic prescription Zhigancao decoction can reduce or relieve drug-related ventricular arrhythmias in tumor patients after ANT chemotherapy, and improve the clinical symptoms.

Keywords: palpitation; ventricular arrhythmias; anthracyclines; Zhigancao decoction; therapy of traditional Chinese medicine

随着肿瘤学、分子生物学等相关学科的发展以及中西医结合治疗肿瘤的大量临床经验总结,肿瘤患者的临床治疗研究不仅在方法和靶点上有新突破,而且在中晚期肿瘤患者的生存期延长方面有着不断的收获。但是由于抗肿瘤药物疗效的不确定性以及各种不良反应的逐步显现,肿瘤的临床治疗仍然存在困难。肿瘤患者化疗方案也会造成机体其他器官不同程度的损伤,其中心血管方面的不良反应是最不可忽视的,并且是化疗相关性发病和死亡的主要原因^[1]。蒽环类药物(Anthracyclines, ANT)是临床基础性抗恶性肿瘤药物,但其剂量性造成的心脏毒性在一定程度上限制了其使用,而且其使用时出现的一系列心血管不良事件也成为如今临床研究的难点、热点。在应用ANT化疗方案抗肿瘤治疗

的同时,ANT也会刺激交感神经并经过一系列过程造成氧化应激,通过引起线粒体损伤、铁代谢紊乱等多种途径造成心脏损伤,进而引起室性心律失常、心肌损伤、心力衰竭等心血管不良反应,甚至死亡^[2]。另外,也可导致心脏正常心电活动紊乱,继而出现室速、室颤甚至猝死事件。

中医药应用于ANT治疗中,起到了减少肿瘤患者临床化疗毒性和不良作用、缓解症状的效果。《伤寒论》记载:“伤寒,脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”。现今,炙甘草汤被广泛用于治疗心系疾病和以气血两虚、气阴两伤或阴阳俱虚等为主要证候的疾病。临床研究^[3]证明,炙甘草汤治疗心律失常,可缓解期前收缩临床症状及体征,且效果显著。

1 室性心律失常病因病机

室性心律失常属中医学“心悸”范畴,是指患者自觉心中悸动不安,时作时休、不能自主的病症,常伴有

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目【No. 81804061】;山东省中医药科技发展计划项目【No. 2019-0099】

※通信作者:zhuangxin1972@126.com

气短、胸闷等症,甚者出现眩晕、喘息。中医对心悸的认识最早见于《黄帝内经》之“肝脉鸢暴,有所惊骇”,描述了心悸病受情志的影响,并且与肝脏关系密切。《素问》记载:“诸病……惊骇,皆属于火”,认为心悸动不安与火热之邪密切相关,无论内火还是外火,皆可上扰心神,发为心悸。张仲景则认为心悸是阴血亏虚、水饮内停所致。刘河间认为心悸与内火热极、心肾阴虚关系密切。朱震亨则认为心悸怔忡是心虚而痰郁所致。随着历代医家的不断临床实践与治疗探索,当代医学对心悸的认识逐渐全面且深刻,认为体虚久病、饮食劳倦、七情所伤、感受外邪、药物中毒均可导致心悸,且与肝肾关系密切;辨证多为心虚胆怯、心脾两虚、阴虚火旺、心血瘀阻、水气凌心、心阳虚弱,治以益气养阴、活血化瘀、清热化痰、温阳定悸为主。

中医认为,肿瘤的发病与正气不足、邪气入侵有关,病机多为虚实夹杂、本虚标实。相关研究^[4]发现,气阴两虚证是肿瘤患者化疗时最常见的证候类型。化疗药物进入人体后可造成气血耗伤,气血不足则无以濡养血脉推动血液运行,心脏及其他脏腑功能难以维持,出现一系列虚象;而且会损伤机体元气,使运血无力,血脉不通则易成血瘀,血瘀则气滞。一系列病理产物的出现不仅影响患者机体功能而且影响临床疗效,更有甚者会使患者因耐受问题而中断化疗。另外,化疗药物的使用会对中焦脾胃造成损伤,脾胃受纳失司则气血生化乏源,心失所养则发为心悸;也易损伤心气,心气虚衰累及心阳,心阳不足则鼓动无力,发为心悸;也易致机体气阴两虚,阴损及阳而致心阳亏虚,心失所养发为心悸;化疗日久毒素积累,则进一步损伤机体,气血阴阳俱虚,以致心失所养,发为心悸。

2 ANT相关性室性心律失常的认识

2.1 ANT相关性室性心律失常机制 ANT在抗肿瘤的同时,会刺激自主神经失衡,影响心脏节律、心肌功能以及心肌血流量^[5],导致心脏损伤并可能造成室性心律失常^[6]。在ANT相关性心脏损伤机制中氧化应激反应尤为重要,ANT醌基团易经过氧化及歧化反应生成大量活性氧(ROS),这些存在于心肌细胞中的ROS会引起心脏抗氧化系统应激,进而造成心肌损伤;另外部分醌基团未通过有效的氧化还原反应,还会造成ROS出现有害级联反应,产生心脏毒性^[7,8]。室性心律失常的发生也可能与线粒体损伤和氧自由基损伤存在共同途径相关^[9]。另外,ANT可以有选择性地结合大量存在于心肌细胞中的线粒体,并且产生大量ROS,产生心脏毒性;大量ROS的产生还可以造成心磷脂过氧化,加剧心脏损伤^[10,11]。ANT也可以影响线粒体中铁的代谢,继而影响ROS对线粒体和心肌的损伤。线粒体损伤和铁代谢紊乱也可以相互作用影响电位变化,甚至造成心肌细胞凋亡^[12]。ANT还可能通过影响炎症因子的释放而引发心律失常^[13]。

Ca²⁺参与心脏电活动和机械活动,K⁺和Na⁺参与动作电

位和静息电位的形成。当心脏中这些离子代谢紊乱,可以导致室性心律失常。使用ANT会影响肌质网Ca²⁺的释放,从而影响心脏电活动的稳定性^[14]。阿霉素使心肌Ca²⁺超载,影响动作电位、抑制电流^[15],导致室性心律失常^[16]。ANT也可以阻断心肌细胞电流,造成QT间期延长^[17]。

2.2 ANT相关性室性心律失常的治疗策略 ANT诱导的室性心律失常除了与患者本身情况、药物种类、药物剂量相关,也与临床关注不足、缺乏规范性预防及治疗有关。临床上QT间期延长的出现不仅指导着ANT的针对性控制用量进而影响化疗效果,而且还可能引起尖端扭转型室速等恶性心律失常事件的发生。然而ANT诱导的QT间期延长的相关临床研究较少,关注不足。ANT所致的恶性心律失常发生率虽不高,但其致命性也足以让我们提高警惕,对于恶性心律失常的监测和预防则尤为重要。目前,右雷佐生是惟一被证实可防治ANT相关性心脏毒性的药物,但其价格和临床适应证限制了其广泛使用。对于接受ANT治疗而反复发生室速、室颤的肿瘤患者,可植入心脏电子设备以防止恶性心律失常的发生。也可运用新式的自主神经干预策略,稳定心脏电活动,减少ANT相关室性心律失常的发生。但这些途径存在医疗费用偏高、安全性不确定等不足,患者的依从性也相对较差。最主要的是ANT相关性室性心律失常机制目前尚未清晰,且缺少大样本研究,无法提供有力的循证医学支持。

炙甘草汤在改善和减轻ANT诱导的心脏毒性方面得到了较好的临床疗效。相关研究表明^[18-22],炙甘草汤可以改善ANT产生的心肌损伤,缓解化疗所致的心脏毒性,减轻化疗不良反应,提高化疗后的生活质量。炙甘草汤在抗室性快速性心律失常中发挥着多靶点治疗作用,通过干预心肌细胞的Na⁺、K⁺、Ca²⁺通道开合,调节动作电位各期内外离子流变化,延长动作电位时长,延长心动周期,减慢心率,从而发挥抗室性快速性心律失常作用^[23]。

3 炙甘草汤组方分析

炙甘草汤出自张仲景的《伤寒论》,具有滋阴养血、益气温阳、复脉定悸的功效。由炙甘草、生地黄、人参、桂枝、麦冬、大枣、火麻仁、阿胶、生姜等组成,其中炙甘草甘温,辛甘化阳,可温壮心阳、补脾益气、复脉定悸。生地黄甘苦寒,入心肝经,养阴生津,古书记载地黄“补五脏内伤不足,通血脉,益气力”。二者共为君药,配伍人参、大枣益心气、补脾气,以资气血生化之源。人参甘平,扶正祛邪、大补元气、生津养血、健脾益肺、补心肾,为虚劳外伤第一要药。大枣甘温,补脾和胃、益气养血安神。阿胶、麦冬、火麻仁滋阴、养心血,共为臣药。阿胶平甘,滋阴养血、滋心肝肾阴、润肺燥。麦冬甘寒,养阴生津、清心安神。火麻仁甘平,补虚润下。佐以桂枝、生姜温通心阳、通利血脉,兼防滋腻。加以清酒同煎,以助诸药行效。诸药合用,既兼顾各脏腑的虚损,又补气血阴阳,共奏温阳

通脉、滋阴养血之效。现代药理研究^[24]表明,炙甘草有抗心律失常的作用,人参可以抑制肿瘤细胞、缓解心肌缺血,并且能有效增强机体免疫力,与生地黄一起使用有强心功效,可以改善心律不齐。麦冬能扩冠保护心肌,并且有抗心律失常的作用。丹参可以控制心律,有强心的功效。阿胶能够有效改善心肌缺血。

4 验案举隅

患者,女,51岁,2022年6月4日初诊。主诉:发作性心慌气短1个月,加重伴汗出乏力2周。患者2个月前确诊乳腺癌,ANT化疗2个月,每周期14d。近期化疗后出现心慌气短,持续数分钟后自行缓解,未予重视。2周前,心慌胸闷症状发作频繁,不能缓解,并伴汗出乏力、面色苍白。刻下症见:心慌气短,胸闷,乏力,时有汗出,头晕,面色苍白,畏寒肢冷,形体羸弱,少气懒言,纳眠差,多梦,二便调,舌淡苔白,脉沉濡。心肺听诊未见异常。患者既往无冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、高血压病等慢性疾病病史。行心电图检查示:室性期前收缩,ST-T改变。血压:132/80 mm Hg (1 mm Hg≈0.133 kPa),心率:每分钟96次。体质量45 kg,身高165 cm。心肌标志物未见异常,超声心动图示:二尖瓣反流(轻度)、三尖瓣反流(轻度)、左室射血分数63%。西医诊断:室性心律失常。中医诊断:心悸(心阳不振、气血两虚证)。治法:温通心阳、益气养血。方用炙甘草汤加减:炙甘草25 g,生地黄45 g,大枣45 g,黄芪45 g,桂枝6 g,阿胶(烊化)10 g,麦冬15 g,火麻仁10 g,五味子6 g,丹参15 g,升麻15 g,生姜3片。14剂,每日1剂,水煎取汁200 mL,早晚分服,每次100 mL。二诊:气短症状未见好转,睡眠略差,余诸症悉减,辨治同初诊,上方加酸枣仁30 g、白术12 g。14剂。三诊:诸症好转,未诉明显心慌胸闷、气短,纳眠可,二便调,复查心电图未见明显异常。后患者每月随诊,均以此方加减化裁,未诉心悸,纳可眠安,二便调。

按语:患者化疗后,正气损伤,气血亏虚,且体内余毒未尽,出现悸动不安及气血虚、心阳虚诸症。心阳不振,气血两虚,心失所养,故以炙甘草汤加减,益气养血、温通心阳兼滋阴复脉。患者有心悸、气短、乏力、头晕、面色无华等气血两虚的症状,应补气养血,则心脏及其他脏器得以濡养。其他脏器的功能活动才能得以正常运作,气血虚的症状也能得以改善。方中生地黄、阿胶、麦冬、火麻仁可滋阴、养心血。五味子益气生津、补肾敛肺,又可宁心安神。桂枝、生姜温振心阳、活通血脉。方中既有补阴药物又有补阳药物,旨在阴阳互补、阴阳共调,正如张景岳所言:“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷;善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”。黄芪和升麻,补中益气、升阳健脾。丹参、当归补血活血,与诸补气药同用可气血同补。药症相合,诸症皆减。二诊时,患者气短

症状尚未减轻,考虑为服药时短,气血尚未充足以维持脏腑正常功能。可加用补气药物,白术为“补气健脾第一要药”,一是益气健脾,助增气血生化;二是与活血药物同用,气血双补;三是与酸枣仁同用,助眠纳食。“胃不和则卧不安”,在加用酸枣仁改善患者睡眠质量的同时,健脾助食,增强患者化疗敏感性及耐受力。三诊时,患者诸症悉减,且已无明显不适体征,复查心电图等相关检查也无明显异常。但因患者化疗后,身体机能尚未恢复,且肿瘤化疗后患者正气虚弱,易受邪气侵袭,故定时随诊,以改善患者长期生活质量。

5 小结

炙甘草汤在ANT相关性室性心律失常的治疗中可以起到抗心律失常、降低心脏毒性的作用,并且减轻和缓解化疗不良反应,有效改善患者临床症状,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] SALEH Y, ABDELKARIM O, HERZALLAH K, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(5): 1159-1173.
- [2] HENRIKSEN P A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. Heart, 2018, 104(12): 971-977.
- [3] 杜峰, 芦伟. 炙甘草汤治疗冠心病心律失常的临床效果探讨[J]. 中外医学研究, 2017, 15(10): 36-37.
- [4] 张越, 杨焱, 马伊锐. 化疗前后肿瘤患者的证候规律[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10): 2724-2726.
- [5] 凌浩, 陈晓会, 李亚丽, 等. 衰老与交感神经活动及心血管疾病的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(1): 1-4.
- [6] NOOR B, AKHAVAN S, LEUCHTER M, et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series[J]. Cardiooncology, 2020, 6: 11.
- [7] FABIANI I, AIMO A, GRIGORATOS C, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(4): 881-890.
- [8] MARTINS-TEIXEIRA M B, CARVALHO I. Antitumour Anthracyclines: Progress and Perspectives[J]. ChemMedChem, 2020, 15(11): 933-948.
- [9] 靳贝芳, 刘昉. 线粒体功能障碍与心肌肥厚的发生机制[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(10): 938-941.
- [10] ROCCA C, PASQUA T, CERRA M C, et al. Cardiac damage in an anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 32(15): 1081-1097.
- [11] OSATAPHAN N, PHROMMINTIKUL A, CHATTIPAKORN S C, et al. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: insights for future interventions[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12): 6534-6557.
- [12] HENRIKSEN P A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. Heart, 2018, 104

- (12):971-977.
- [13] HERRMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(8):474-502.
- [14] YANG X Y, LIU N, LI X Y, et al. A review on the effect of traditional Chinese medicine against anthracycline-induced cardiac toxicity[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:444.
- [15] VU T T, DIETERICH P, VU T T, et al. Docosahexaenoic acid reduces adenosine triphosphate-induced calcium influx via inhibition of store-operated calcium channels and enhances baseline endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in human endothelial cells [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2019, 23(5):345-356.
- [16] FERNANDEZ-CHAS M, CURTIS M J, NIEDERER S A. Mechanism of doxorubicin cardiotoxicity evaluated by integrating multiple molecular effects into a biophysical model[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(5):763-781.
- [17] DUCROQ J, MOHA OU MAATI H, GUILBOT S, et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks)[J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(1):93-101.
- [18] 王凡, 巩平. 炙甘草汤预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(16):2610-2614.
- [19] 杨亚琴, 谢子明. 炙甘草汤加减治疗恶性肿瘤患者放疗后虚劳性心悸56例[J]. 光明中医, 2012, 27(2):257-258.
- [20] 彭仁通. 炙甘草汤联合TAC方案治疗晚期乳腺癌29例[J]. 江西中医药, 2016, 47(6):44-46.
- [21] 申兴勇, 袁平. 加减炙甘草汤对乳腺癌化疗致心脏毒性的临床观察及对心功能的保护作用分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(1):106-109.
- [22] 林素真. 炙甘草汤改善乳腺癌蒽环类化疗致心肌毒性临床分析及机制探究分析[J]. 中外医疗, 2019, 38(25):173-175.
- [23] 包宇, 胡宇才, 黄金雨, 等. 炙甘草汤调控离子通道对室性快速性心律失常作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8):100-102.
- [24] 郭连英, 王菊美, 安菊岩, 等. 炙甘草汤联合含阿霉素新辅助化疗方案治疗乳腺癌疗效及对心脏功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35):3915-3917.
- (本文责编:贺静 本文校对:董夏韵 收稿日期:2023-02-03)

从伏邪角度论治抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎

张玉娇¹ 马秀琴^{2*}

(1. 山东中医药大学硕士研究生2020级, 山东 济南 250355; 2. 山东省日照市中医医院风湿肾病科, 山东 日照 276800)

摘要: 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎是一种慢性自身免疫性疾病, 其发病机制复杂, 病情极易迁延反复, 并且西医疗疗周期长、药物毒副作用等问题仍是当今医患双方关注的重点。针对此病, 目前中医尚无系统的辨证论治体系, 作者通过对伏邪学说进行梳理总结, 发现抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的病因病机特征与伏邪致病特点密切相关, 正虚邪实是此病之关键, 扶正祛邪须贯穿于此病治疗的各个时期。从伏邪角度论治此病, 临床应用颇具疗效。

关键词: 血痹; 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎; 伏邪; 扶正祛邪

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2024.22.029

文章编号:1672-2779(2024)-22-0090-04

Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Small Vasculitis from the Theory of Pathogenic Pathogens

ZHANG Yujiao¹, MA Xiuqin^{2*}

(1. Grade 2020 Graduate, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250355, China;

2. Department of Rheumatism and Nephropathy, Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Rizhao 276800, China)

Abstract: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated small vasculitis is a chronic autoimmune disease with complex pathogenesis and easy to prolong and repeat the disease. Besides, problems such as long Western treatment cycle and drug toxicity and side effects are still the focus of attention of both doctors and patients. In view of this disease, there is no systematic system of syndrome differentiation and treatment in traditional Chinese medicine at present. Through combing and summarizing the theory of latent evil, it is found that the etiological and mechanical characteristics of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated small vasculitis are closely related to the pathogenic characteristics of hidden pathogen. Positive deficiency and pathogenic solid are the key to the development of this disease, and the treatment of promote health and dispel evil spirits must run through every period of the treatment of this disease. The clinical application of treating this disease from the theory of pathogenic pathogens is quite effective.

Keywords: blood-arthralgia; anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated small vasculitis; pathogenic pathogens; strengthening the body resistance to eliminate pathogenic factors

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎是由抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 介导, 无明显免疫复合物沉

积, 以主要累及中、小血管壁为病理基础的一种慢性自身免疫性疾病, 因而也称 ANCA 相关血管炎。根据 2012 年 Chapel Hill 共识会议 (CHCC), ANCA 相关血管炎分为显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎和嗜酸性肉芽

*通信作者: rzmaxiuqin@126.com