

- [11] Viscido A, Valvano M, Stefanelli G, et al. Systematic review and meta-analysis: the advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 92.
- [12] Zavala-Solares M R, Salazar-Salas L, Yamamoto-Furusho J K. Validity and reliability of the health-related questionnaire IBDQ-32 in Mexican patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(10): 711-718.
- [13] Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli M H, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD011450.
- [14] Gawęł K, Dałbkowski K, Zawada I, et al. Natural history and progression risk factors of ulcerative proctitis: a retrospective study from a single tertiary centre in Poland[J]. *Prz Gastroenterol*, 2025, 20(1): 78-83.
- [15] 许向前, 王小嘉, 赵寒, 等. 从脾虚浊毒探讨溃疡性结肠炎的发病及治疗[J]. *中医研究*, 2025, 38(1): 19-24.
- [16] 黄秋玲, 何秋月, 杜艳. 肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2024, 29(4): 248-253.
- [17] 任珺, 衣兰娟, 王萍, 等. 美沙拉嗪内服外用联合高压氧治疗非特异性溃疡性直肠炎 53 例疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2024, 31(5): 654-658.
- [18] 刘俊红, 雷丽亚, 杨会举. 消溃方治疗溃疡性直肠炎[J]. *中医学报*, 2020, 35(2): 407-411.
- [19] 赵春智, 李晓华. 基于“伏毒”理论探讨溃疡性直肠炎的病因病机及诊疗思路[J]. *中国中医急症*, 2025, 34(3): 439-442.
- [20] 刘琪, 张嘉刚, 张海梅, 等. 维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎效果及对 Th22 细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. *临床消化病杂志*, 2024, 36(5): 323-327.
- [21] 江丰, 张小云. 美沙拉秦缓释颗粒结合中药灌肠治疗轻中度溃疡性结肠炎的效果研究[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(1): 86-90.
- [22] 曹艳田, 苏奇. 盐酸小檗碱在治疗溃疡性结肠炎患者中的临床研究[J]. *临床消化病杂志*, 2025, 37(2): 75-78.
- [23] 何沅聪, 尤朋涛, 黄雅宁, 等. 当归多糖作为潜在佐剂对细胞的免疫激活及机制研究[J]. *药学学报*, 2025, 60(3): 637-645.
- [24] 王玉波, 郭晨辰, 李高娜, 等. 大黄多糖治疗三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(3): 640-643; 649.

## 柴桂温阳方对 HER-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗致心脏毒性的临床疗效

张祥, 范明哲, 殷玉莲, 胡春蕊, 郁丘婷, 陈昕琳\*  
(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

**摘要:** 目的 探讨柴桂温阳方对 HER-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗致心脏毒性的临床疗效。方法 60 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 30 例, 对照组给予曲妥珠单抗联合安慰剂, 观察组给予曲妥珠单抗联合柴桂温阳方, 疗程 6 个月。检测心脏毒性事件发生率、LVEF、中医证候评分、西医症状及体征评分、BNP、NT-proBNP、心电图情况、心肌酶谱(CK、CK-MB、LDH、AST)、安全性指标、不良事件发生率变化。结果 观察组心脏毒性事件发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组 LVEF 降低 ( $P < 0.05$ ), 中医证候评分升高 ( $P < 0.05$ ), 以对照组更明显 ( $P < 0.05$ ); 2 组西医症状及体征评分中位数相同, 但数据分布有差异 ( $P < 0.05$ ); 观察组 NT-proBNP 异常率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。2 组异常心电图比例无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 未缓解患者中异常心电图发生率大于未发生或已缓解患者, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 组心肌酶谱、安全性指标基本正常; 不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 柴桂温阳方可安全有效地改善 HER-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗致心脏毒性, 降低心脏毒性事件发生率, 减少 LVEF 下降程度, 改善中医证候。

**关键词:** 柴桂温阳方; 曲妥珠单抗; 心脏毒性; HER-2 阳性乳腺癌

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-1886-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.015

收稿日期: 2025-09-15

基金项目: 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(专科项目)(2023-33)

作者简介: 张祥(1998—), 男, 博士, 从事中医药防治肿瘤和心脏病研究。E-mail: zx2017163@163.com

\*通信作者: 陈昕琳(1974—), 女, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: heal7374@163.com

# Clinical effects of Chaigui Wenyang Decoction on trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive breast cancer

ZHANG Xiang, FAN Ming-zhe, YIN Yu-lian, HU Chun-rui, YU Qiu-ting, CHEN Xin-lin\*

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**KEY WORDS:** Chaigui Wenyang Decoction; Trastuzumab; cardiotoxicity; HER2-positive breast cancer

乳腺癌是全球女性主要健康威胁之一，2022年全球新发数约230.9万例，死亡数约66.6万例<sup>[1]</sup>，15%~25%的患者为人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性乳腺癌，具有侵袭性强、易复发转移、预后比其他分型差的特点。曲妥珠单抗作为指南推荐的一线抗HER-2药物<sup>[2]</sup>，在显著改善预后的同时也表现出明确的心脏毒性<sup>[3]</sup>，20%~80%的患者出现不同程度的相关事件<sup>[4-5]</sup>，可能涉及冠脉硬化<sup>[6]</sup>、心律失常<sup>[7]</sup>，但总体上以LVEF下降为主，可伴或不伴心衰相关症状及体征<sup>[4]</sup>。

中医治疗曲妥珠单抗致心脏毒性时常从其临床表现入手，以“心水”“心衰”论治，又因心为“阳中之阳”，以阳气为用，故常以温补心阳为治法。上海中医药大学附属龙华医院陈昕琳教授根据多年临床经验，以经方为底制得柴桂温阳方，本研究探讨该方对HER-2阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗致心脏毒性的临床疗效，现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2022年10月至2023年6月就诊于上海中医药大学附属龙华医院的60例HER-2阳性乳腺癌患者，由独立研究人员(不参与患者招募及结果分析)采用随机数字表法分为对照组和观察组，每组30例，并且确保研究人员及患者均对所在组别不知情。研究开始前，根据曲妥珠单抗致心脏毒性相关风险因素<sup>[4,8]</sup>确定一般资料，见表1，可知差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。研究经上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会批准(批件号2023-LHXS-008)，并于中国临床试验中心注册(注册号ChiCTR2400089482)。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医** 参照文献[2]报道确诊为HER-2阳性乳腺癌，并接受曲妥珠单抗治疗。

**1.2.2 中医** 参照《中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则》，主证气短/喘息、乏力、心悸，次证怕冷和/或喜温、胃脘/腹/腰/肢体冷感、冷汗、面色/口唇发白，舌淡胖或有齿痕，脉

表1 2组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Tab.1 Comparison of general data between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

指标	状态	观察组	对照组
平均年龄/岁	—	53.93±11.58	52.40±10.51
肿瘤分期/例	I期	14	13
	II期	15	17
	III期	1	0
	IV期	0	0
蒽环类药物使用情况/例	使用过	7	10
	未使用过	23	20
放疗/例	接受过	4	5
	未接受过	26	25
BMI分布/例	≥24 kg/m <sup>2</sup>	3	7
	<24 kg/m <sup>2</sup>	27	23
新辅助治疗/例	接受过	8	6
	未接受过	22	24
高血压/例	有	5	3
	无	25	27
糖尿病/例	有	3	2
	无	27	28
靶向治疗/例	单靶	12	10
	双靶	18	20
生育状态/例	已育	28	27
	未育	2	3

注：新辅助治疗是指在乳腺癌根治术前就开始进行化疗及靶向治疗。

沉且迟无力，具备主证2项、次证2项或符合舌脉象，即可辨证。

### 1.3 纳入、排除标准

**1.3.1 纳入标准** (1) 女性；(2) 年龄30~75岁；(3) 接受曲妥珠单抗治疗；(4) 治疗前LVEF≥50%，并且心肌酶谱、脑钠肽(BNP)、氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)无异常；(5) 预计生存时间及靶向治疗时间均大于6个月；(6) 卡氏评分≥60分；(7) 符合“1.2”项下诊断标准；(8) 患者了解本研究，签署知情同意书。

**1.3.2 排除标准** (1) 孕妇及哺乳期妇女；(2) 肝肾功能受损(ALT、AST、血清肌酐水平大于正常上限值2倍及以上)；(3) 曾接受或正使用除帕妥珠单抗以外的抗HER-2靶向治疗；(4) 对所用药物过敏，无法完成本研究；(5) 已出现曲

妥珠单抗相关心脏毒性事件，或合并其他心脏病史，如器质性心脏病、先天性心脏病、心肌病、心肌损伤、心肌缺血等；(6) 研究前出现中重度心脏毒性事件，无法继续进行靶向治疗；(7) 正服用抗肿瘤中药，并与本研究所用者成分重复；(8) 已参加其余临床试验。

1.4 剔除标准 对于入组后无法配合研究，导致研究资料完全无法获取的患者，经研究人员讨论并报请高级人员同意后予以剔除。

1.5 治疗手段 对照组给予曲妥珠单抗 [首剂 8 mg/kg，随后 6 mg/kg，每 3 周 1 次)，罗氏制药(上海)有限公司，国药准字 J20171009，440 mg/瓶] 联合安慰剂 [柴桂温阳方组方药材 (柴胡 9 g、桂枝 9 g、煅龙骨 30 g、煅牡蛎 30 g、党参 15 g、黄芪 30 g、延胡索 30 g、甘松 12 g、五味子 6 g、远志 6 g) 剂量等比缩小 10 倍，由四川新绿色药业科技发展有限公司制成颗粒剂(生产批号 230313)]，观察组给予曲妥珠单抗联合柴桂温阳方，2 组疗程均为 6 个月。

### 1.6 指标检测

1.6.1 心脏毒性事件发生率、LVEF 治疗期间，定期复查 2 组心超，记录 LVEF。根据文献 [9-10] 报道确定心脏毒性事件分级标准，见表 2，并计算其发生率。

表 2 心脏毒性事件分级标准

Tab. 2 Grading criteria for cardiac toxicity events

分级	标准
轻度	LVEF 降低 ≥10% 但 LVEF ≥50% ,或 LVEF 处于 40% ~ 49% 之间但 LVEF 降低 <10%
中度	LVEF 降低 ≥10% , LVEF 处于 40% ~ 49% 之间
重度	LVEF ≤40%

1.6.2 中医证候评分 参照《中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则》，由 6 个问题组成，分别为气短、乏力、心慌、畏寒、局部冷感、冷汗出，总分 24 分，分值越大，中医证候越严重。

1.6.3 西医症状及体征评分 参照《2021 欧洲心脏病学会心力衰竭指南》，由 6 个问题组成，前 3

表 4 治疗后 2 组心脏毒性事件发生率比较 [例 (%)，n=30]

Tab. 4 Comparison of incidence of cardiac toxicity events after the treatment [case (%), n=30]

组别	出现心脏毒性事件	出现轻度心脏毒性事件	出现中度心脏毒性事件	缓解心脏毒性事件	未缓解心脏毒性事件
观察组	4(13.33)*	4(13.33)	0(0)	0(0)	4(13.33)*
对照组	17(56.67)	14(36.67)	3(10)	3(10)	14(46.67)

注：出现心脏毒性事件表示达到轻度及以上标准，未缓解心脏毒性事件表示治疗后仍未缓解。与对照组比较，\*P<0.05。

治疗 6 个月后，2 组 LVEF 降低 (P<0.05)，以对照组更明显 (P<0.05)，见表 5。

个为症状，后 3 个为体征，总分 19 分，分值越大，西医症状及体征越严重。

1.6.4 心脏相关生物标志物水平 包括 BNP、NT-proBNP、心肌酶谱 [肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)]。

1.6.5 心电图情况 如提示窦性心律或正常范围心电图，则为正常心电图；如提示 T 波改变、ST 段改变、室性早搏等，则为异常心电图。

1.6.6 安全性指标及不良事件发生率 安全性指标包括白细胞、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、血清总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血尿素、血肌酐。治疗期间，记录 2 组不良事件发生情况，计算其发生率，同时监测肿瘤情况，记录可能出现肿瘤进展、转移或复发。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行分析，计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；计量资料符合正态分布时以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用两样本独立 t 检验，而不符合时以 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示，组间比较采用秩和检验。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 心脏毒性事件发生率及 LVEF 治疗 4 个月 后，观察组心脏毒性事件发生率低于对照组 (P<0.05)，见表 3。

表 3 治疗期间 2 组心脏毒性事件发生率比较 [例 (%)，n=30]

Tab. 3 Comparison of incidence of cardiac toxicity events during the treatment [case (%), n=30]

组别	治疗前	治疗 2 个月后	治疗 4 个月后	治疗 6 个月后
观察组	0(0)	1(3.33)	2(6.67)*	4(13.33)*
对照组	0(0)	5(16.67)	10(33.33)	14(46.67)

注：与对照组比较，\*P<0.05。

治疗后，观察组出现心脏毒性事件、未缓解心脏毒性事件发生率低于对照组 (P<0.05)，见表 4。

2.2 中医证候评分 治疗 6 个月后，2 组中医证候评分升高 (P<0.05)，以对照组更明显 (P<

0.05), 见表6。

为了明确主要中医证候, 对其评分占比进行统

计, 发现2组均以心悸、乏力为主, 见表7。

表5 2组LVEF比较(%,  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Tab. 5 Comparison of LVEF between the two groups(%,  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

组别	治疗前	治疗2个月后	治疗4个月后	治疗6个月后
观察组	67.87±5.82	66.53±7.37*	64.97±7.23*	64.83±7.31* <sup>△</sup>
对照组	66.03±7.48	60.53±7.79	59.00±7.76	58.23±7.26 <sup>△</sup>

注: 与对照组治疗同一时间点后比较, \* $P<0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

表6 2组中医证候评分比较[分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=30$ ]

Tab. 6 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups [score,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=30$ ]

组别	治疗前	治疗2个月后	治疗4个月后	治疗6个月后
观察组	3.50(1.00, 6.00)	6.50(2.00, 11.25)	6.00(2.75, 10.25)*	5.50(4.00, 7.00)* <sup>△</sup>
对照组	4.00(2.00, 5.00)	7.50(4.75, 12.00)	10.00(6.75, 14.00)	10.00(7.00, 12.00) <sup>△</sup>

注: 与对照组治疗同一时间点后比较, \* $P<0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

表7 2组中医证候评分占比(%)

Tab. 7 Proportions of TCM syndrome scores of the two groups(%)

时间点	组别	气短	乏力	心悸	畏寒	局部冷感	冷汗出
治疗前	观察组	13.93	28.69	42.62	9.02	5.74	0
	对照组	6.78	28.81	41.53	11.86	5.93	5.08
治疗2个月后	观察组	11.27	25.82	36.62	13.62	8.92	3.76
	对照组	12.45	28.22	31.95	17.01	7.47	2.90
治疗4个月后	观察组	10.10	26.77	35.86	15.66	7.58	4.04
	对照组	15.88	26.01	28.72	16.55	9.12	3.72
治疗6个月后	观察组	12.88	27.61	33.74	14.72	6.75	4.29
	对照组	17.42	25.44	27.18	17.07	9.06	3.83

2.3 西医症状及体征评分 治疗后, 2组西医症状及体征评分的中位数相同, 但其数据分布存在差异( $P<0.05$ ), 见表8。

2.4 BNP、NT-proBNP 治疗期间, 对照组BNP、NT-proBNP异常率高于观察组, 但仅治疗6个月后的NT-proBNP有显著差异( $P<0.05$ ), 见表9。

表8 2组西医症状及体征评分比较[分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=30$ ]

Tab. 8 Comparison of western medicine symptom and sign scores between the two groups [score,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=30$ ]

组别	治疗前	治疗2个月后	治疗4个月后	治疗6个月后
观察组	2.00(1.00, 3.00)	3.00(2.75, 4.00)	2.00(1.00, 2.00)*	2.00(1.00, 2.00)*
对照组	2.00(1.00, 3.00)	3.00(2.00, 4.00)	2.00(2.00, 4.00)	2.00(2.00, 4.00)

注: 与对照组比较, \* $P<0.05$ 。

表9 2组BNP、NT-proBNP异常率比较[例(%),  $n=30$ ]

Tab. 9 Comparison of abnormality rates of BNP and NT-proBNP between the two groups [case(%),  $n=30$ ]

组别	治疗前		治疗2个月后		治疗4个月后		治疗6个月后	
	BNP异常	NT-proBNP异常	BNP异常	NT-proBNP异常	BNP异常	NT-proBNP异常	BNP异常	NT-proBNP异常
观察组	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.33)*
对照组	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.33)	2(6.67)	3(10)	8(26.67)

注: 与对照组比较, \* $P<0.05$ 。

在对照组未缓解心脏毒性事件患者中, BNP、NT-proBNP发生率均大于未发生或已缓解心脏毒性事件患者, 但仅NT-proBNP有显著差异( $P<0.05$ ), 见表10。

2.6 心肌酶谱 治疗6个月后, 观察组CK-MB水平低于对照组( $P<0.05$ ), 但无临床意义, 见图1A。治疗4个月及以后, 观察组LDH水平低于对照组( $P<0.05$ ), 但无临床意义, 见图1B。治疗不同时间点后, 2组CK-MB、AST水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见图1C~1D。另外, 治疗6个月后对照组有2例患者CK-MB水平超出正常值, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.5 心电图情况 对照组异常心电图比例高于观察组, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表11。

在2组未缓解心脏毒性事件患者中, 出现异常心电图的概率大于未发生或已缓解心脏毒性事件患者, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表12。

2.7 安全性指标及不良事件发生率 治疗期间, 2

表 10 2组BNP、NT-proBNP发生率比较 [例 (%), n=30]

Tab. 10 Comparison of incidence of BNP and NT-proBNP between the two groups [case (%), n=30]

组别	心脏毒性事件情况/例	BNP 异常	BNP 正常	NT-proBNP 异常	NT-proBNP 正常
观察组	未缓解	0(0)	4(100.00)	0	4(100.00)
	未发生或已缓解	0(0)	26(100.00)	1(3.84)	25(96.15)
对照组	未缓解	3(21.43)	11(78.57)	7(50.00)*	7(50.00)
	未发生或已缓解	0(0)	16(100.00)	1(6.25)	15(93.75)

注:与观察组比较,\*P<0.05。

表 11 2组异常心电图比较 [例 (%), n=30]

Tab. 11 Comparison of abnormal electrocardiograms between the two groups [case (%), n=30]

组别	治疗前					治疗2个月后					治疗4个月后					治疗6个月后				
	心电图异常/例				合计	心电图异常/例				合计	心电图异常/例				合计	心电图异常/例				合计
	a	b	c	d		a	b	c	d		a	b	c	d		a	b	c	d	
观察组	0	0	0	2	2(6.67)	0	0	0	2	2(6.67)	0	0	2	2	4(13.33)	0	0	2	2	4(13.33)
对照组	0	0	1	2	3(10.00)	0	0	1	3	4(13.33)	1	2	1	3	7(23.33)	1	1	2	3	7(23.33)

注: a 为早搏 (房性或室性), b 为窦性心动过速, c 为 ST 段改变, d 为 T 波改变。

表 12 2组未缓解心脏毒性事件患者心电图比较 [例 (%), n=30]

Tab. 12 Comparison of electrocardiograms of patients with unresolved cardiotoxicity events between the two groups [case (%), n=30]

组别	心脏毒性事件情况	心电图异常	心电图正常
观察组	未缓解	2(50.00)	2(50.00)
	未发生或已缓解	2(7.69)	24(82.31)
对照组	未缓解	4(28.57)	10(71.43)
	未发生或已缓解	3(18.75)	13(81.25)

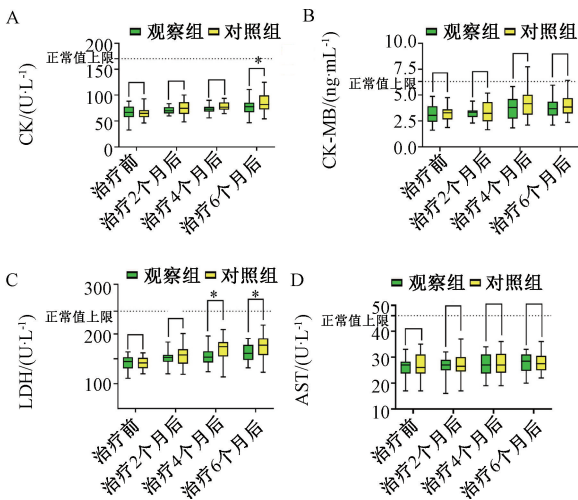
10%) 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。

### 3 讨论

早在 2000 年前后, 曲妥珠单抗致心脏毒性就已被明确<sup>[9]</sup>。随着曲妥珠单抗临床应用的增加, 如何同时保护患者心血管健康正成为国内外研究热点, 但由于毒性机制不明, 对于其所致的心脏毒性尚缺乏特效药物。指南从抗心衰入手<sup>[10-11]</sup>, 推荐使用 ACEI 类药物或  $\beta$  受体阻滞药防治无症状心脏毒性 (II A 类推荐), 但大型临床研究证明, 这两类药物仅对蒽环类药物序贯曲妥珠单抗有效, 而对单用曲妥珠单抗无效<sup>[12]</sup>, 并且可能引发低血压、心率过慢等不良反应<sup>[13]</sup>, 加大治疗难度, 故西药干预手段有限。

既往研究显示, 曲妥珠单抗致心脏毒性患者心气虚损, 心阳不足<sup>[14]</sup>, 而中医药通过温阳、益气等手段可有效保护心脏功能, 缓解临床症状, 降低炎症指标<sup>[15-16]</sup>。陈昕琳教授结合临床诊疗经验, 效法《伤寒论》温阳三方“桂枝甘草龙骨牡蛎汤”之义<sup>[17-18]</sup>, 以温补心阳为基础创立柴桂温阳方, 方中桂枝温通心阳, 党参、黄芪补中益气; 由于补气不可不行气, 故加以小剂量柴胡 (9 g)、甘松、延胡索, 使气得补而不滞, 并且柴桂相伍又有助阳化气、温通经脉之功; 龙骨、牡蛎重镇安神, 收敛固涩, 加以五味子增强固涩, 远志宁心安神, 诸药合用, 共奏温阳益气、安神定悸功效。

在曲妥珠单抗应用过程中, 如果出现 LVEF 较基线降低  $\geq 16\%$ , 或降低  $>10\%$  且 LVEF 低于机构正常值, 则需停用<sup>[19]</sup>, 故如何降低心脏毒性事件发生率, 避免患者中断曲妥珠单抗治疗成为干预重点。本研究发现, 观察组心脏毒性事件发生率及 LVEF 下降程度均低于对照组, 表明柴桂温阳方对



注:与对照组比较,\*P<0.05。

图 1 2组心肌酶谱比较

Fig. 1 Comparison of myocardial enzyme profiles between the two groups

组相关指标均在正常值范围内, 差异无统计学意义 (P>0.05), 并且未出现肿瘤进展、转移或复发。对照组未发生不良反应, 而观察组出现 3 例不良反应, 均为腹泻, 并且发生于治疗 2 个月后, 其中 2 例为轻度, 自行好转; 1 例为中度, 暂停中药 3 d 并服用蒙脱石散后好转, 2 组不良反应发生率 (0、

曲妥珠单抗干预后心脏功能具有保护效果。

研究表明,曲妥珠单抗致心脏毒性事件以无症状或轻微症状为主,表现为单纯 LVEF 下降但不伴有相关症状或体征,增大了临床治疗的难度<sup>[5]</sup>,故研究者开始探索除 LVEF 以外更灵敏的心超指标,以期尽早提示和发现心脏毒性事件。前期报道,圆周应变<sup>[20]</sup>、心室-动脉耦合<sup>[21]</sup>、整体纵向应变 (GLS)<sup>[22]</sup>具有预测曲妥珠单抗致心脏毒性事件发生的潜力。

结合指南提出的监管方式<sup>[9]</sup>,本研究还考察了心脏相关生物标志物及心电图,并与心脏毒性事件联合分析。结果显示,对照组中与未出现或已缓解心脏毒性事件的患者比较,出现 CE 的患者 BNP/NT-proBNP 异常率较高,但仅 NT-proBNP 组间有显著差异,可能是 NT-proBNP 较 BNP 更敏感;2 组未缓解心脏毒性事件中的心电图异常率以对照组更高,但组间无明显差异;大部分患者心肌酶谱在正常值范围内,无法提示心脏毒性事件发生。因此,BNP/NT-proBNP 及心电图有作为曲妥珠单抗致心脏毒性标志物的潜力,但考虑到本研究规模,尚不能否定心肌酶谱在该症状监测中的作用。

综上所述,柴桂温阳方可降低 HER-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗致心脏毒性事件的发生概率,减缓 LVEF 降低趋势,改善心悸、乏力等证候,安全性良好。

#### 参考文献:

[ 1 ] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[ 2 ] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺癌肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092-1187.

[ 3 ] Genuino A J, Chaikledkaew U, The D O, et al. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(8): 815-824.

[ 4 ] Zhang X, Yin Y L, Yu Q T, et al. Review of the clinical status of cardiotoxicity of HER-2 positive breast cancer targeted therapeutic drugs[J]. *Front Oncol*, 2025, 14: 1492203.

[ 5 ] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29, 000 women with breast cancer[J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(1): 123-140.

[ 6 ] Hooks M, Sandhu G, Maganti T, et al. Incidental coronary calcium in cancer patients treated with anthracycline and/or trastuzumab[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(17): 2200-2210.

[ 7 ] Siri-Angkul N, Chattapakorn S C, Chattapakorn N. The mechanistic insights of the arrhythmogenic effect of trastuzumab[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111620.

[ 8 ] Gunaldi M, Duman B B, Afsar C U, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(2): 242-247.

[ 9 ] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1215-1221.

[ 10 ] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤心脏病学临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[ 11 ] Lyon A R, López-Fernández T, Couch L S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.

[ 12 ] Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2859-2868.

[ 13 ] Leong D P, Cosman T, Alhoussein M M, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: A phase I trial[J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(1): 1-10.

[ 14 ] 周佳琳,王照东方,张静,等. 李佩文教授辨治乳腺癌治疗相关心脏毒性经验[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(34): 146-149.

[ 15 ] 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): 154-158.

[ 16 ] 张洋,刘晓菲,朱晴,等. 加味生脉饮对 HER-2 阳性乳腺癌赫赛汀所致心脏毒性防治作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(24): 2640-2643; 2683.

[ 17 ] 杨克雅,陈东亮. 《伤寒论》温阳三方与心衰辨治[J]. *光明中医*, 2016, 31(5): 631-633.

[ 18 ] 郑丰杰. 《伤寒论》辨治心阳虚三方证治解析[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(12): 973-977.

[ 19 ] Food and Drug Administration. Trastuzumab: Prescribing information[R]. 2017.

[ 20 ] Narayan H K, French B, Khan A M, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(10): 1131-1141.

[ 21 ] Narayan H K, Finkelman B, French B, et al. Detailed Echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: Associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up [J]. *Circulation*, 2017, 135(15): 1397-1412.

[ 22 ] Ćelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1504-1524.