

◇ 药物与临床 ◇

参松养心胶囊治疗慢性心力衰竭合并室性早搏疗效和安全性的 Meta 分析

徐婧熙¹, 程晓昱², 葛岚²

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012;

2. 安徽中医药大学第一附属医院干部心内科, 安徽 合肥 230038)

摘要:目的 评价参松养心胶囊治疗慢性心力衰竭(CHF)合并室性早搏的疗效及安全性。方法 系统检索 CNKI 数据库、CBM 数据库、万方数据库、Pubmed 数据库、Cochrane Library 数据库、Embase 数据库, 筛选出参松养心胶囊治疗 CHF 合并室性早搏的随机对照试验(RCT)。运用 Cochrane 中心提供的 RevMan5.3 软件进行文献相关风险评估及 Meta 分析。结果 共检索到有关参松养心胶囊的文献 1 303 篇, 经过初筛和严格评价, 纳入符合标准的文献 12 篇(改良版 Jadad 评分 ≥ 3 分)。其中 3 项研究表明参松养心胶囊对比西药在减少 CHF 合并室性早搏患者的 24 h 室性早搏数量及改善临床症状上有显著疗效[RR = 1.19, 95% CI(1.07 ~ 1.33), $P < 0.001$]; 另 3 项研究亦说明参松养心胶囊有助于提高左室射血分数的作用[WMD = 5.79, 95% CI(4.05 ~ 7.52), $P < 0.000 1$]。亦有 8 项研究证实参松养心胶囊在药物出现不良反应上优于对照组[RR = 0.37, 95% CI(0.23 ~ 0.58), $P < 0.000 1$]。结论 系统的评价了参松养心胶囊治疗 CHF 合并室性早搏, 无论在早搏数量的控制上还是在提高左室射血分数、临床症状等心力衰竭治疗上均安全有效, 且优于西药; 但由于样本量较少, 篇幅及文献质量有限, 有待于继续开展临床大样本、多中心的 RCT 试验以进一步证明。

关键词:慢性心力衰竭; 室性早搏; 参松养心胶囊; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.032

Clinical efficacy and safety of Shensong Yangxin Capsule for treating chronic heart failure patients with premature ventricular beats: a meta-analysis

XU Jingxi¹, CHENG Xiaoyu², GE Lan²

(1. Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China;

2. Department of Cadre Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Shensong Yangxin capsule for treating chronic heart failure patients with premature ventricular beats. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on the clinical efficacy and safety of Shensong Yangxin capsule for chronic heart failure patients with premature ventricular beats were retrieved from CNKI database, CBM database, Wanfang database, Pubmed database, Cochrane Library database, and Embase databases. RevMan5.3 supplied by The Cochrane Center was used for the risk assessment and meta-analysis of the outcomes of included RCTs. **Results** A total of 1303 articles were collected, twelve studies among which were in line with the inclusion criteria (modified version of the Jadad score ≥ 3 points). Three studies showed that compared with western medicine, Shensong Yangxin capsule had significant efficacy in reducing the number of premature ventricular beats of the patients and improving the clinical symptoms [RR = 1.19, 95% CI (1.07-1.33), $P < 0.001$]. Another three studies showed that Shensong Yangxin capsule was effective in improving left ventricular ejection fraction [WMD = 5.79, 95% CI (4.05-7.52), $P < 0.000 1$]. Eight studies confirmed that Shensong Yangxin capsule caused fewer side effects than the control group [RR = 0.37, 95% CI (0.23-0.58), $P < 0.000 1$]. **Conclusions** The systematic evaluation of Shensong Yangxin capsule in the treat-

基金项目: 安徽卫生厅中医药科研计划课题(2014ZY04)

作者简介: 徐婧熙, 女, 硕士研究生

通信作者: 程晓昱, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病, E-mail: cxy478@163.com

ment of chronic heart failure combined with premature ventricular beat shows that Shensong Yangxin capsule is better than western medicine in controlling the number of premature ventricular beats, improving left ventricular ejection fraction and relieving clinical symptoms. But because of the small sample size, limited length of the articles and quality of literature, it is necessary to carry out large-sample, multi-center RCT trials.

Keywords: chronic heart failure; premature ventricular beats; Shensong Yangxin capsule; meta-analysis

慢性心力衰竭(CHF)是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因,是21世纪心血管领域的两大挑战之一^[1]。CHF合并室性早搏不仅存在着预后不佳,住院率高、病死率极高的风险同时也面临用药困难的窘境,一般的抗心律失常西药副作用大,能诱发新的心律失常,甚至是猝死,尤其是心力衰竭的患者,本身的原发病、基础病多为高血压、冠心病、心肌病等,本身用药限制就更多^[2-3]。本文将评价参松养心胶囊治疗CHF合并室性早搏的疗效及安全性,希望为临床用药提供新思路。

1 检索与方法

1.1 检索策略 基于主题概念检索文献,依据美国国立医学图书馆《医学主题词表(MeSH)》中译本及中国生物医学文献数据库(CBM)《中国中医药学主题词表》以“室性早搏复合征”“室性早搏”“室早”“慢性心衰”“心力衰竭”“参松养心胶囊”“Premature Ventricular Complexes”“Premature Ventricular Beats”“Premature Ventricular Contraction”“ShenSongYangXin Capsule”“randomized controlled trial”“randomized trial, controlled”依次作为主题词和自由词在CNKI数据库、CBM数据库、万方数据库、Pubmed数据库、Cochrane Library数据库、Embase数据库进行主题、关键词及二次检索等。检索时限均为建库至2016年7月20日止。

1.2 文献纳入标准^[6] (1)各研究假设和研究方法相似:试验组治疗一般是西医常规治疗加上参松养心胶囊,对照组则是西医常规治疗加上中药模拟剂或中药安慰剂或西药胺碘酮等;(2)研究开展或发表的年限;(3)各研究对样本大小有明确规定;(4)各研究中患者的选择和病例的诊断及其分期有明确标准,干预和对照的措施明确;病例患者均为CHF合并室性早搏患者,其诊断标准均参照《内科学》^[1-3]及学会指南^[4-5]中的CHF及室性早搏诊断标准;(5)各研究报道可提供OR(RR、率差、HR)及其95%CI,或可以转化为OR(RR、率差、HR)及其95%CI;如为计量资料应可提供均数、标准差和样本量等;(6)文献语言类型限定为中文和英文。

1.3 文献排除标准 (1)重复报道;(2)存在研究

设计缺陷,质量差;(3)数据不完整、结局效应不明确;(4)统计方法错误且无法修正,无法提供或可供转化为OR(RR、率差、HR)及其95%CI,计量资料无法提供均数和标准差。

1.4 统计学方法 采用Revman5.3进行数据分析,2个及以上采用同一疗效指标的研究首先采用固定效应模型进行异质性检验,用P值和I²来评价异质性的。如果P>0.1或I²<25%表示低度异质性,可以采用固定效应模型进行分析;此时二分类资料用RR,连续性资料采用WMD,两者均用95%CI表示。如果P<0.1或I²>50%表明异质性明显,需查找产生异质性的原因后采用随机效应模型进行分析,检测结果在森林图中列出,发表偏倚采用倒漏斗图表示^[7]。

2 结果

2.1 检索结果 根据检索策略,截止至2016年7月20日,共检索出文献1303篇,其中中文文献1283篇,英文文献20篇。通过阅读题目、摘要、关键词等,剔除633篇动物实验、观察性试验、系统综述等;阅读全文,依据纳入标准进行文章评估,剔除658篇动物实验、观察性试验、系统综述等;最终纳入12篇文献(均为中文)^[8-19]。

2.2 纳入文献基本特征及Jadad评分 共纳入12篇中文文献(表1),文献发表年份在2009—2016年之间,治疗组及对照组例数在20~104例之间,其中10篇文献中治疗组干预措施为CHF常规治疗加上参松养心胶囊,对照组为西医常规治疗加上中药模拟剂或中药安慰剂或者西药胺碘酮。1篇文献治疗组干预在参松养心胶囊基础加了小剂量胺碘酮,另1篇则是加了环磷腺苷葡胺针剂。根据改良版的Jadad评分初步对12篇文献进行评价(见表2),其中7篇为3分,2篇为4分,3篇为5分;有5篇得分在4~7分之间,为高质量文献。

2.3 文献风险评估及质量评价 运用Cochrane风险偏倚评估工具,主要从6个方面的偏倚风险进行评价,对每条指标采用“低度偏倚风险”“偏倚风险部确定”“高度偏倚风险”进行判定。主要是选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚及其

表1 文献基本特征

第一作者	年份/年	疗程	治疗组			对照组		
			例数	平均年龄/岁	治疗方案	例数	平均年龄/岁	治疗方案
张奇志 ^[8]	2009	4周	50	48.5	心衰常规治疗+参松养心胶囊	46	48.5	心衰常规治疗+普罗帕酮
苏庆丰 ^[9]	2011	8周	104	65±11	心衰常规治疗+参松养心胶囊	102	62.5±12.5	心衰常规治疗+胺碘酮
张卫 ^[10]	2012	4周	32	63±5	心衰常规治疗+参松养心胶囊	32	62±8	心衰常规治疗+胺碘酮
侯尚坤 ^[11]	2012	4周	23	65.90±7.286	心衰常规治疗+参松养心胶囊	23	60.57±9.025	心衰常规治疗+参松养心胶囊模拟剂
刘刚 ^[12]	2012	4周	23	66.48±7.24	心衰常规治疗+参松养心胶囊	23	62.17±8.30	心衰常规治疗+参松养心胶囊模拟剂
陈世健 ^[13]	2013	2周	50	66±10	心衰常规治疗+参松养心胶囊+ 环磷腺苷葡胺制剂	50	67±8	心衰常规治疗
陈晓旭 ^[14]	2014	8周	28	61.61±7.435	心衰常规治疗+参松养心胶囊	28	60.25±7.816	心衰常规治疗+模拟安慰剂
贾鹏 ^[15]	2014	12周	30	50.5±10.6	心衰常规治疗+参松养心胶囊	30	48.5±9.4	心衰常规治疗+参松养心胶囊模拟剂
徐宜兵 ^[16]	2014	4周	20	56.91±4.17	心衰常规治疗+参松养心胶囊	20	57.14±4.56	心衰常规治疗+胺碘酮
李露露 ^[17]	2015	8周	25	67.48±4.77	心衰常规治疗+参松养心胶囊	25	67.37±4.14	心衰常规治疗+中药安慰剂
王文成 ^[18]	2015	12周	58	63.75±1.26	心衰常规治疗+参松养心胶囊	58	64.18±1.55	心衰常规治疗+胺碘酮
申亚乾 ^[19]	2016	30d	30	71.34±3.56	心衰常规治疗+参松养心胶囊+ 小剂量胺碘酮	30	72.12±3.47	心衰常规治疗+胺碘酮

表2 改良 Jadad 评分

第一作者	年份/年	改良 Jadad 评分/分				
		随机分法	分配隐藏	盲法	失访	总分
苏庆丰 ^[9]	2009	2	0	0	1	3
张卫 ^[10]	2011	2	0	0	1	3
侯尚坤 ^[11]	2012	2	0	0	1	3
刘刚 ^[12]	2012	2	1	1	0	4
陈世健 ^[13]	2012	2	1	1	0	4
陈晓旭 ^[14]	2013	2	0	0	1	3
贾鹏 ^[15]	2014	2	1	2	0	5
徐宜兵 ^[16]	2014	1	2	2	0	5
李露露 ^[17]	2014	1	0	0	1	3
王文成 ^[18]	2015	2	1	2	0	5
申亚乾 ^[19]	2015	2	0	0	1	3
苏庆丰 ^[9]	2016	2	0	0	1	3

他偏倚等6个方面。

2.4 疗效评价

2.4.1 动态24 h心电图室早数量 综合上述纳入文献基本特征、改良 Jadad 评分^[20]及 Rveman5.3 软

件的风险偏倚评估,对9项研究的数据在进行PP分析和意向性分析后,该3项研究^[8,18-19]具有同质性(异质性检验, $I^2=0, P=0.82>0.20$),证明试验结果无异质性,采用固定效应模型,RR=1.19, 95% CI(1.07~1.33), $P<0.001$;结果说明参松养心胶囊治疗CHF合并室性早搏与西药抗心律失常药比较差异有统计学意义(图1)。对于发表偏倚的检验本文用的是漏斗图,由图2可知本文所纳3篇文献的发表偏倚较小。

2.4.2 左室射血分数及临床症状 根据纳入文献基本特征、改良 Jadad 评分及 Rveman5.3 软件的风险偏倚评估,该3项研究^[11,15-16]具有同质性(异质性检验, $I^2=0, P=0.98>0.20$)证明试验结果无异质性,采用固定效应模型,WMD=5.79, 95% CI(4.05~7.52), $P<0.0001$;结果说明参松养心胶囊治疗CHF合并室性早搏与西药抗心律失常药相比对提高左室射血分数差异有统计学意义(图3)。由图4可知本文所纳3篇文献的发表偏倚较小。

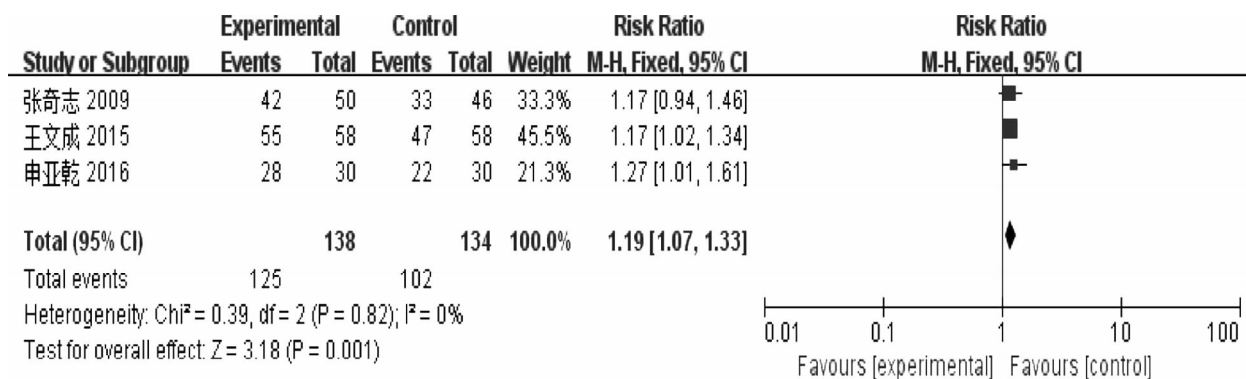


图1 参松养心胶囊干预组与对照组对24 h室早数量有效率的比较

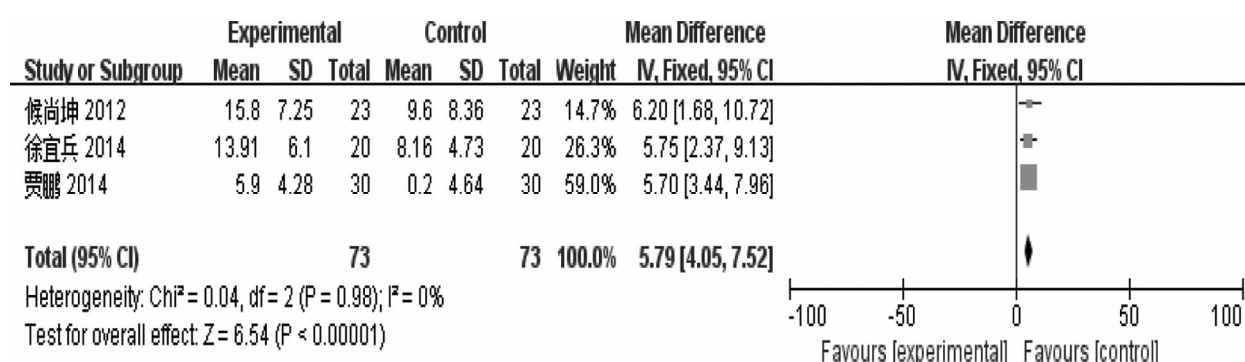


图3 参松养心胶囊干预组与对照组对左室射血分数的影响比较

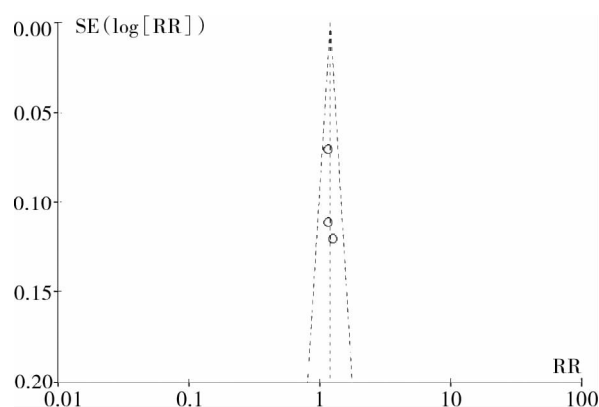


图2 参松养心胶囊干预组与对照组对24 h 室早数量有效率比较的漏斗图

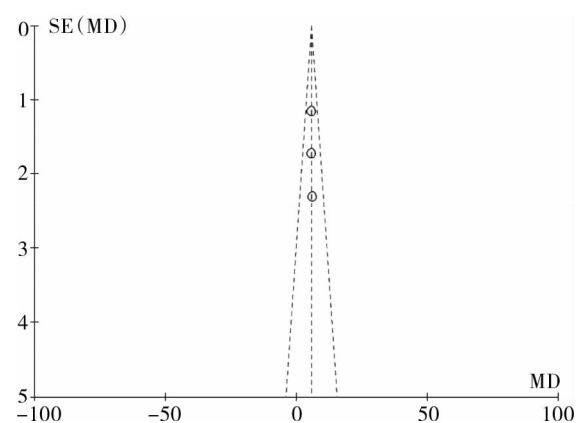


图4 参松养心胶囊干预组与对照组对左室射血分数影响比较的漏斗图

2.5 安全性 对于干预组及对照组用药的不良反应报道进行研究,12项研究的数据在进行PP分析和意向性分析后,该8项研究^[8-11,14,17-19]具有同质性(异质性检验, $I^2 = 0$, $P = 0.99 > 0.2$),证明试验结果无异质性,采用固定效应模型, $RR = 0.37$,95% CI

(0.23 ~ 0.58), $P < 0.0001$;说明参松养心胶囊干预组与对照组药物出现不良反应比较差异有统计学意义(图5),由图6可知本文所纳6篇文献的发表偏倚较小。

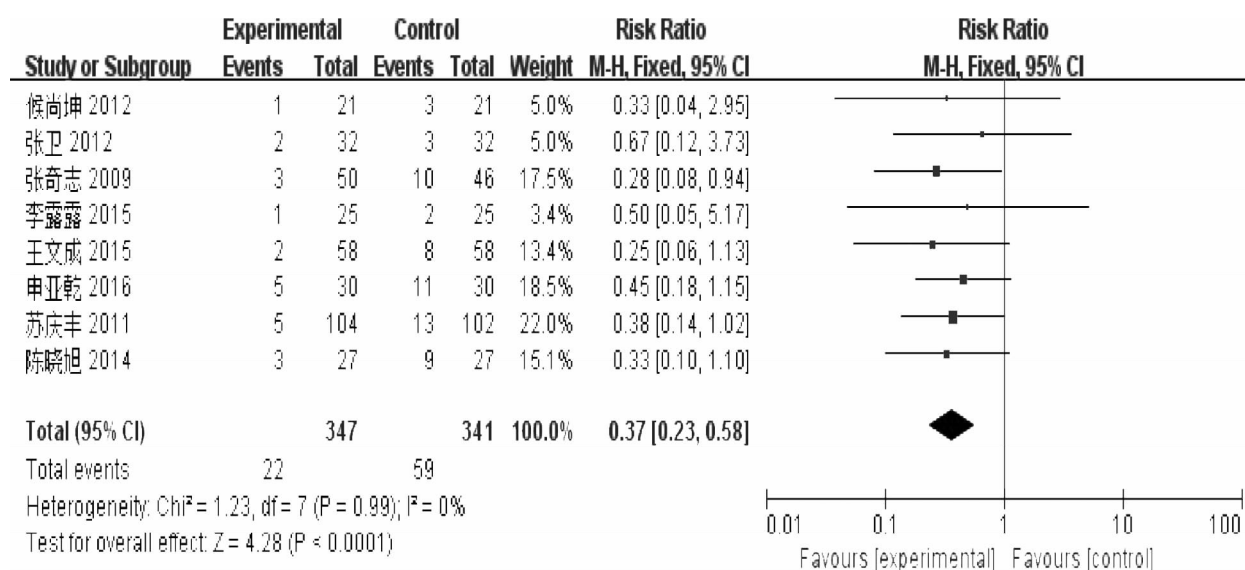


图5 参松养心胶囊干预组与对照组药物出现不良反应比较

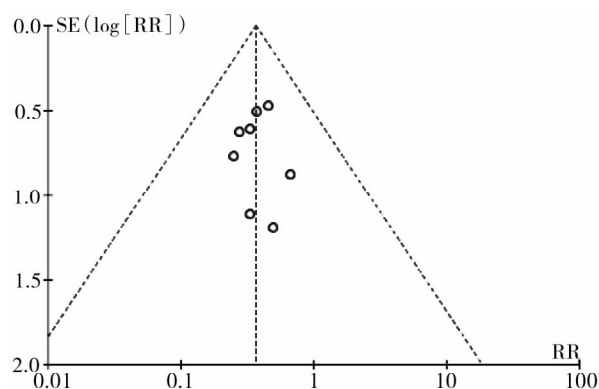


图6 参松养心胶囊干预组与对照组对药物出现不良反应比较的漏斗图

3 讨论

CHF及室性早搏在中医学中归属于“心悸”“胸痹心痛”“水肿”“喘症”“痰饮”“心痹”等范畴。CHF合并室性早搏是以心悸、气喘、肢体水肿为主症的一种病症。参松养心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产)由人参、麦冬、山茱萸、丹参、炒酸枣仁、桑寄生、赤芍、土鳖虫、甘松、黄连、南五味子、龙骨组成,具有益气养阴、活血通络、清心安神之功效。目前已有较多的参松养心胶囊治疗慢性心衰合并室性早搏的临床报道,由于循证医学知识水平的普及不彻底,文献研究质量良莠不齐,缺乏大样本、多中心的临床试验来支持其临床疗效及安全性。本文根据运用Cochrane中心提供的RevMan5.3软件对此类文献进行严格的筛选,选出12篇研究质量尚可(Jadad评分 ≥ 3 分)的临床试验,本研究在证明结果无异质性的前提下,采用固定效应模型,分别对二分类资料及连续性资料分别进行分析,认为参松养心胶囊治疗CHF合并室性早搏与西药抗心律失常药比较对提高左室射血分数均差异有统计学意义,且使用漏斗图说明存在偏倚可能性较小,疗效安全。参松养心胶囊在无论是否CHF的症状控制上及降低室性早搏的发生率均显著有效,无不良反应。笔者希望今后的临床随机对照研究应加大样本量,采用更为严格的随机方法、分配隐藏、双盲的研究设计,以便为中医药安全有效应用于临床提供更好的循证医学依据。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:162-174.

- [2] 陈灏珠.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:1397-1400.
- [3] 陈新,黄宛.临床心电图学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2013:279.
- [4] 魏好.2014年《中国心力衰竭诊断和治疗指南》主要亮点[J].中国临床医生,2015,43(5):12-14.
- [5] 中华人民共和国卫生部制定发布.中药新药治疗心悸的临床研究指导原则(第2辑)[S].北京:人民卫生出版社,1995:91-94.
- [6] 王家良.循证医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:18-24.
- [7] 朱涛,戴小华,杨帆.复方丹参滴丸治疗糖尿病肾病疗效及安全性Meta分析[J].安徽医药,2015,19(9):1791-1794.
- [8] 张奇志,曾思权.参松养心胶囊治疗慢性心衰室性早搏96例[J].实用医学杂志,2009,25(24):4231-4232.
- [9] 苏庆丰,张林虎.参松养心胶囊治疗慢性心衰合并室性早搏[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1138-1139.
- [10] 张卫,徐丽梅,何浩,等.参松养心胶囊联合胺碘酮对慢性心力衰竭伴室早患者生活质量影响的研究[J].新中医,2012,44(10):10-12.
- [11] 侯尚坤.参松养心胶囊对慢性心力衰竭合并室性早搏患者心率变异性的影响[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [12] 刘刚.参松养心胶囊对慢性心衰合并室早患者QT离散度的影响[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [13] 陈世健,华小丽,魏妮娜.参松养心胶囊联合环磷腺苷葡胺对慢性心衰保护作用的研究[J].中成药,2013,35(12):2614-2616.
- [14] 陈晓旭.参松养心胶囊对慢性心衰合并室早患者的临床疗效及对室早指数、Tp-e间期的影响[D].郑州:河南中医学院,2014.
- [15] 贾鹏.参松养心胶囊治疗轻中度心力衰竭伴室性早搏的临床研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [16] 徐宜兵.参松养心胶囊治疗充血性心衰伴室早的疗效观察[J].北方药学,2014,11(12):37.
- [17] 李露露.参松养心胶囊对慢性心衰合并室早患者的疗效及对窦性心率震荡的影响[D].郑州:河南中医学院,2015.
- [18] 王文成.用参松养心胶囊对合并室性早搏的慢性心力衰竭患者进行治疗的效果观察[J].当代医药论丛,2015,13(20):30-31.
- [19] 申亚乾.参松养心联用胺碘酮治疗老年心衰并室性心律失常疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(22):122,294.
- [20] BAÑARRES R, ALBILLOS A, RINCÓN D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A Meta-analysis[J]. Hepatology, 2002, 35: 609-615.

(收稿日期:2016-09-17,修回日期:2017-01-03)