

参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性的Meta分析

胡正波*, 卢海波, 朱龙社, 韩玉霞(解放军第452医院, 成都 610021)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2953-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.27

摘要 目的:系统评价参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库,收集参仙升脉口服液(试验组)对比其他中成药(对照组)治疗缓慢性心律失常的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.14统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计1 023例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.26,95%CI(1.18,1.35), $P<0.001$]、平均心率[MD=5.80,95%CI(4.01,7.58), $P<0.001$]显著高于对照组,而不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义[OR=0.46,95%CI(0.17,1.22), $P=0.12$]。结论:参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性较好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待高质量、大样本的长期RCT进一步验证。

关键词 参仙升脉口服液;缓慢性心律失常;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Shenxian Shengmai Oral Liquid in the Treatment of Slow Arrhythmia

HU Zheng-bo, LU Hai-bo, ZHU Long-she, HAN Yu-xia (No.452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Shenxian shengmai oral liquid in the treatment of slow arrhythmia, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Cochrane library, EMbase, PubMed, CJFD, CBM and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trails (RCT) of Shenxian shengmai oral liquid (trial group) vs. other Chinese medicines (control group) in the treatment of slow arrhythmia. After quality evaluation, the Meta-analysis was performed using Rev Man 5.14 software. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 023 patients. The results of Meta-analysis showed that the effective rate [RR=1.26, 95% CI (1.18, 1.35), $P<0.001$] and average heart rate [MD=5.80, 95% CI (4.01, 7.58), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group; there were no significant difference in the incidence of adverse reactions between test group and control group [OR=0.46, 95% CI (0.17, 1.22), $P=0.12$]. CONCLUSIONS: Shenxian shengmai oral liquid is effective with good safety in the treatment of slow arrhythmia. However, due to low quality of included studies, it remains to be further verified by high-quality and large-sample long-term RCT.

KEYWORDS Shenxian shengmai oral liquid; Slow arrhythmia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- 期患者肺功能和血气分析的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(5):879.
- [12] 杨雪梅,叶艳.舒利迭治疗AECOPD的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(3):562.
- [13] 周宏宇,沈明,邵宏伟.舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J].中国冶金工业医学杂志,2013,30(1):33.
- [14] 路宇峰,陈桂芝,赵尔为.舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期临床研究[J].中国厂矿医学,2009,22(3):294.
- [15] 吴玉华,翁琳,邹琴,等.舒利迭联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效[J].当代医学,2014,20(6):3.
- [16] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(2):144.
- [17] Hagedorn C, Kässner F, Banik N, et al. Influence of salmeterol/fluticasone via single versus separate inhalers on exacerbations in severe/very severe COPD[J]. *Respir Med*, 2013, 107(4):542.
- [18] Tonnel AB, Isabelle TL, Valerie A, et al. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD[J]. *Respir Med*, 2011, 105(2):250.
- [19] Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(4):822.
- [20] 王炳焜.不同规格沙美特罗/替卡松粉吸入剂治疗Ⅲ-Ⅳ级COPD患者的疗效观察[J].中国当代医药,2011,18(27):60.

*副主任药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail:huzhengbo136@sohu.com

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-05-23)
(编辑:申琳琳)

缓慢性心律失常是指窦性缓慢性心律失常、房室交界性心律、心室自主心律、传导阻滞(包括窦房传导阻滞、心房内传导阻滞、房室传导阻滞)等以心率减慢为特征的疾病^[1]。近年来报道参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常取得了良好的临床效果,但尚未见对其治疗缓慢性心律失常的疗效和安全性的循证研究。本研究采用Cochrane协作网推荐的Meta分析方法,对参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的疗效和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合实用内科学^[1]诊断标准及其他相关诊断标准的缓慢性心律失常各种类型(窦性心动过缓、病态窦房结综合征、房室传导阻滞等)患者。排除以下情况:病态窦房结综合征中的快-慢综合征、已安装心脏起搏器者、严重心脏病、合并其他系统严重原发性疾病、妊娠或哺乳期妇女、对该药过敏者。

1.1.3 干预措施 在原发病治疗基础上,试验组患者给予参仙升脉口服液,对照组患者给予其他药物,疗程均为4~5周。

1.1.4 结局指标 有效率、平均心率及不良反应发生率。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP),各数据库检索时限均从建库起至2014年3月。中文检索词:“参仙升脉口服液”“缓慢性心律失常”等;英文检索词:“Shenxian shengmai oral liquid”“Slow arrhythmia”等。

1.3 数据提取和质量评价

由两位研究员按纳入与排除标准进行文献筛选并用统一的提取表提取资料,之后对数据进行核对整理。文献质量评价参考Cochrane系统评价员手册,评价指标包括:随机方法、隐藏分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果和其他潜在影响真实性的因素。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.14统计软件进行Meta分析。对计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)及其95%可信区间(CI)合并分析;对连续性资料采用均数差(MD)及95%CI合并分析。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。如果各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型。必要时进行稳定性分析和发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

检索到文献120篇,排除各数据库重复文献后,通过阅读文章题目、摘要,排除非RCT、动物实验、重复研究等,筛选出29篇文献,再根据纳入与排除标准,仔细阅读全文。最终纳入符合标准的文献13篇^[2-14],均为中文文献,包括1 023例患者,其中试验组522例,对照组501例。13篇文献在原发病治疗基础上,试验组患者均给予参仙升脉口服液,对照组患者给予心宝丸^[2-4,8,11-12]、宁心宝^[6]、山茛菪碱^[5]、阿托品^[9,14]、氨茶碱^[10]、心宝丸加茶碱^[7]、宁心宝加氨茶碱^[13]等,两组疗程均为4~5周。

2.2 纳入研究质量评价结果

3项研究描述了随机方法,其中1项研究按就诊顺序^[8],2

项研究按随机数字表法^[5,9],其余研究随机方案均不详。13项研究均对两组基线情况,包括性别、年龄、病情及心律失常种类等进行了统计学分析,组间无显著性差异。5项研究描述了病例的纳入标准^[2,7-9,12],7项研究描述了病例的排除标准^[2,7-12]。有1项研究报道有患者退出而失访^[9]。所有研究均未描述盲法和意向性(ITT)分析。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 11项研究报道了有效率^[2-12],各研究间无统计学异质性($P=0.69, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组[RR=1.26, 95%CI(1.18, 1.35), $P<0.001$]。根据对照组使用药物的不同进行亚组分析,结果详见表1。

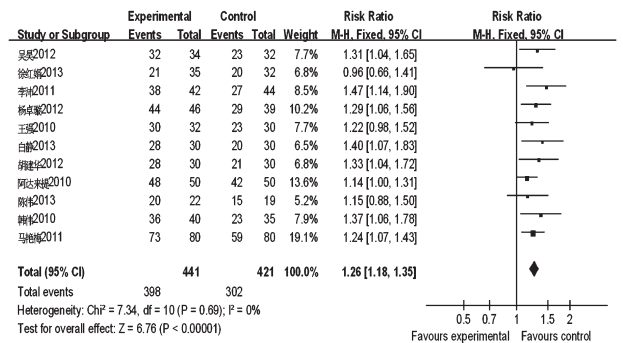


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

表1 有效率的亚组Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of effective rate in sub-group

| 组别 | 合并分析模型 | RR(95%CI) | P |
|------------------------------|--------|-----------------|--------|
| 心宝丸亚组 ^[2-4,11-12] | 固定效应模型 | 1.25(1.15,1.36) | <0.001 |
| 宁心宝亚组 ^[6] | 固定效应模型 | 1.22(0.98,1.52) | 0.07 |
| 山茛菪碱亚组 ^[5] | 固定效应模型 | 1.47(1.14,1.90) | 0.003 |
| 阿托品亚组 ^[9] | 固定效应模型 | 0.96(0.66,1.41) | 0.83 |
| 氨茶碱亚组 ^[10] | 固定效应模型 | 1.33(1.04,1.72) | 0.03 |
| 心宝丸加茶碱亚组 ^[7] | 固定效应模型 | 1.29(1.06,1.56) | 0.01 |

2.3.2 平均心率 11项研究报道了平均心率^[2-10,13-14],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=93%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者平均心率优于对照组[MD=5.80, 95%CI(4.01, 7.58), $P<0.001$]。根据对照组使用药物的不同进行亚组分析,结果详见表2。

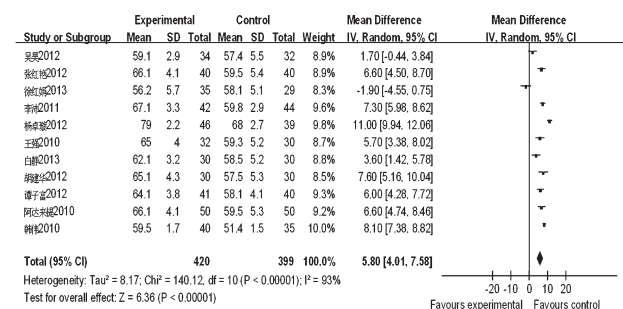


图2 两组患者平均心率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of average heart rate in 2 groups

2.3.3 不良反应发生率 9项研究报道了不良反应发生率^[5-13],其中李冲^[5]、王强^[6]等报道了各组患者在观察期间均未发现明

表2 平均心率的亚组 Meta 分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of average heart rate in sub-group

| 组别 | 合并分析模型 | MD(95%CI) | P |
|---------------------------|--------|--------------------|--------|
| 心宝丸亚组 ^[4,8] | 随机效应模型 | 5.10(2.09, 8.12) | <0.001 |
| 宁心宝亚组 ^[6] | 随机效应模型 | 5.70(3.38, 8.02) | <0.001 |
| 山茛菪碱亚组 ^[5] | 随机效应模型 | 7.30(5.98, 8.62) | <0.001 |
| 阿托品亚组 ^[9,14] | 随机效应模型 | 2.12(-5.62, 9.86) | 0.59 |
| 氨茶碱亚组 ^[10] | 随机效应模型 | 7.60(5.16, 10.04) | <0.001 |
| 心宝丸加茶碱亚组 ^[7] | 随机效应模型 | 11.00(9.94, 12.06) | <0.001 |
| 宁心宝加氨茶碱亚组 ^[11] | 随机效应模型 | 6.60(4.50, 8.70) | <0.001 |

显不良反应。各研究间有统计学异质性($P=0.08, I^2=46\%$), 采用随机效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.46, 95% CI(0.17, 1.22)], $P=0.12$ 。

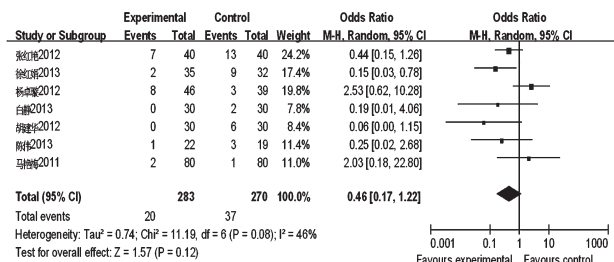


图3 两组患者不良反应的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of adverse drug reaction in 2 groups

2.4 敏感性分析和发表偏倚评价

采用每次去除1个试验后再统计的方法对 Meta 分析结果进行敏感性分析。结果, 剔除杨卓璇等^[7]的研究时, 在不良反应发生率的研究中, 两组差异有统计学意义[OR=0.30, 95% CI(0.15, 0.59), $P<0.001$]; 其余研究剔除前、后分析结果差异无统计学意义, 提示所有 Meta 分析结果较稳定。对有效率研究进行倒漏斗图分析, 详见图4。结果, 倒漏斗图显示不完全对称, 提示可能存在发表偏倚。

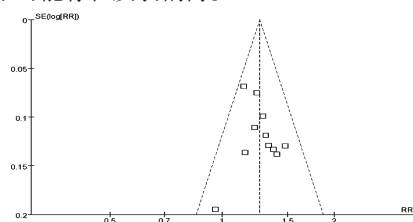


图4 有效率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of effective rate

3 讨论

缓慢性心律失常目前在临床常见的有窦性心动过缓、病态窦房结综合征、房室传导阻滞等。窦性心动过缓是指窦性心律慢于60次/min; 病态窦房结综合征是由窦房结病变导致机能减退, 产生多种心律失常的综合表现, 临床常表现为发作性头晕、黑蒙、乏力、晕厥等症状; 房室传导阻滞是指房室交界区脱离了生理不应期后, 心房冲动传导延迟或不能传导至心室, 按传导阻滞的不同等级分别为 I、II、III度传导阻滞(I度房室传导阻滞通常无症状, II度房室传导阻滞可引起心悸与心搏脱漏, III度房室传导阻滞除了上述症状外还有可能进一步出现心、脑血管供血不足的表现)^[1]。相当于中医学的“心

悸”“眩晕”“怔忡”“迟脉证”“厥证”“脱证”等范畴。

参仙升脉口服液由红参、淫羊藿、补骨脂、枸杞子、麻黄、细辛、丹参、水蛭等8味中药组成, 具有温补心肾、活血化痰的作用。药理研究证明, 参仙升脉口服液具有增加心率、改善循环、抗血小板聚集、增强免疫功能的作用^[12]。本研究结果显示, 与对照组比较, 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的有效率和平均心率改善优于对照组($P<0.001$)。9项研究报道了不良反应发生率, 主要不良反应为口干、上腹部不适、烦躁、便秘, 经对症处理后症状消失, 未见严重不良反应发生。本次研究结果显示, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义, 表明参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常安全性较好。

本次研究的局限性包括: (1)多数纳入研究对方法学的随机方法、分配隐藏的描述十分有限, 难以评估偏倚风险; (2)纳入的研究多为小样本试验, 可能存在发表偏倚。

综上所述, 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性较好。受纳入研究方法学质量限制, 该结论有待高质量、大样本的长期RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1382.
- [2] 韩伟, 耿乃志. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2010, 8(4): 11.
- [3] 吴昊, 魏晓红, 田大立. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常临床观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(3): 237.
- [4] 阿达成提·艾比布拉. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的临床研究[J]. 中国美容医学, 2012, 19(2): 87.
- [5] 李沛, 曾丽. 参仙升脉口服液治疗心动过缓性心律失常疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1121.
- [6] 王强, 高铁峰, 宋其海. 参仙升脉口服液与宁心宝胶囊治疗心动过缓的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(8): 1362.
- [7] 杨卓璇, 王飞, 郭青. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效及不良反应分析[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(4): 402.
- [8] 白静. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的临床观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(21): 169.
- [9] 徐红娟, 郭燕. 参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征35例[J]. 中医杂志, 2013, 54(12): 1054.
- [10] 胡建华, 陈世健, 华小丽. 参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征窦性心动过缓的临床研究[J]. 中成药, 2012, 34(1): 7.
- [11] 马艳梅. 参仙升脉口服液治疗西宁地区缓慢性心律失常疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2011, 41(8): 22.
- [12] 陈伟, 丁舒, 蒋林伟, 等. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(5): 17.
- [13] 张红艳, 娄斌, 汪晶. 参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(7): 890.
- [14] 谭子富, 方孝俊, 黄金星, 等. 参仙升脉口服液与阿托品治疗缓慢性心律失常的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 162.

(收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2015-05-11)

(编辑: 申琳琳)