

左卡尼汀治疗心力衰竭疗效的Meta分析

王鑫璐*, 陈亚丹, 付秀娟*(吉林大学第二医院药品管理部, 长春 130041)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3818-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.25

摘要 目的:系统评价左卡尼汀治疗心力衰竭的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集左卡尼汀治疗心力衰竭疗效的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 42 项 RCT,合计 3 494 例患者。Meta 分析结果显示,左卡尼汀可以显著提高有效率[OR=4.07, 95% CI(3.16, 5.25), $P<0.001$]、升高左室射血分数(LVEF)[MD=4.49, 95% CI(3.49, 5.49), $P<0.001$]、降低脑钠肽(BNP)水平[MD=-130.17, 95% CI(-193.81, -66.52), $P<0.001$]、增加 6 分钟步行距离[MD=46.12, 95% CI(35.72, 56.51), $P<0.001$], 差异均有统计学意义。结论:左卡尼汀治疗心力衰竭疗效较好,可以显著升高患者的 LVEF,降低 BNP 水平,增加 6 分钟步行距离。

关键词 左卡尼汀;心力衰竭;Meta 分析;随机对照试验

Meta-analysis of the Efficacy of L-carnitine in the Treatment of Heart Failure

WANG Xinlu, CHEN Yadan, FU Xiujuan (The Drug Administration of the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of L-carnitine in the treatment of heart failure, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Medline, CJFD and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy of L-carnitine in the treatment of heart failure were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 42 RCTs were enrolled, involving 3 494 patients. Results of Meta-analysis showed, L-carnitine can significantly improve the effective rate [OR=4.07, 95% CI(3.16, 5.25), $P<0.001$], increase left ventricular ejection fraction (LVEF) [MD=4.49, 95% CI(3.49, 5.49), $P<0.001$], decrease brain natriuretic peptide (BNP) levels [MD=-130.17, 95% CI(-193.81, -66.52), $P<0.001$] and improve walking distance in 6 minutes [MD=46.12, 95% CI(35.72, 56.51), $P<0.001$], the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: L-carnitine has good efficacy in the treatment of heart failure, it can significantly improve LVEF, decrease BNP level and increase walking distance in 6 minutes.

KEYWORDS L-carnitine; Heart failure; Meta-analysis; Randomized controlled trial

心力衰竭是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和/或射血能力受损而引起的一组综合征。患者发生心力衰竭时由于心室重塑,导致心肌细胞肥厚、心肌纤维化,进而造成缺血、缺氧状态。心力衰竭患者使用左卡尼汀治疗能够改善心肌细胞的能量代谢过程,使心肌细胞获得更多的能量代谢物质,即利用有限的氧气产生更多的能源物质,从而改善缺血、缺氧对心脏带来的伤害。心力衰竭并不是左卡尼汀说明书中标明的适应证,但近年来多项研究均报道左卡尼汀治疗心力衰竭有一定的疗效^[1-4]。由于各项研究样本量较小,质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价左卡尼汀治疗心力衰竭的疗效,以期临床提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),语种不限。

1.1.2 研究对象 纳入纽约心脏病学会(NYHA)分级心力衰

竭为 II~IV 级的患者,年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采取休息、吸氧治疗并给予利尿药物、强心剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞药、硝酸酯等常规治疗,试验组患者在对照组治疗基础上加用左卡尼汀,剂型和剂量不限,治疗时间不限。

1.1.4 结局指标 ①有效率;②左室射血分数(LVEF);③脑钠肽(BNP)水平;④6分钟步行距离。其中,有效率为主要指标,其余为次要指标。根据 NYHA 分级进行有效性评价。对比治疗前后患者的 NYHA 分级,上升 2 级或 2 级以上为显效;上升 1 级为有效;没有上升或恶化为无效。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 试验组除了在对照组治疗基础上加用左卡尼汀外还使用了其他药物;对照组除常规治疗外还加用其他有辅助治疗作用的药物;合并其他脏器严重功能障碍的患者;严重肝、肾功能障碍,低血压患者;休克、严重心律失常、严重电解质紊乱未纠正者;高动力所致心力衰竭者。

1.2 文献检索策略

参考 Cochrane 协作网制定的观察性研究的检索策略,计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库,并手工检索相关书籍。英文检索词为“L-carnitine”“heart failure”;中文检索词为“左卡尼汀”“心力衰竭”,检索时限为各数据库建库起至 2015 年 5 月。

* 硕士研究生。研究方向:循证药理学与实践。E-mail: 843522412@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0431-88796255。E-mail: fxj462003@163.com

1.3 资料提取和质量评价^[9]

两位评价员独立通过计算机及人工检索阅读全文,交叉核对,意见不一致时通过讨论解决。提取的资料包括作者、发表年份、患者基本信息、干预措施、结局指标等。本研究使用Jadad评分法(5分为满分)评价纳入研究,具体包括1)随机分配方法(恰当:2分;不清楚:1分;不恰当:0分);2)盲法(恰当:2分;不祥:1分;非盲法:0分);3)失访与退出(具体描述了失访与退出的例数和理由:1分;未报告失访或退出的例数或理由:0分)。总分3~5分为高质量研究,1~2分为低质量研究。

1.4 统计学方法

采用Cochrane系统评价员手册提供的Rev Man 5.1统计软件对符合标准的相关数据进行Meta分析。计量资料采用标准差(MD)作为疗效分析统计量;计数资料用比值比(OR)作为疗效分析统计量,两者均以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

按照文献检索策略初检到英文文献119篇、中文文献485篇,对这些文献进行初筛,排除Jadad评分为0分的文献并根据纳入与排除标准进行复筛,最终纳入42篇(项)研究^[1-4,6-43],合计3494例患者,其中试验组1784例,对照组1710例。纳入研究患者例数为40~159例,年龄为18~93岁。40项研究使用左卡尼汀注射剂^[1-4,6-41],1项研究使用左卡尼汀口服剂^[42],1项研究同时使用左卡尼汀口服剂和注射剂^[43]。剂量为1~6 g/d,疗程为1~12周。

纳入研究均为RCT,所有研究均提及随机分配,但仅有2项研究报道了具体的随机分配方法^[1-2];除2项研究提及退出与失访外^[3-4],其余研究均未报道退出与失访情况,所有研究均未报道盲法实施情况。纳入研究的Jadad评分为1~2分,属于低质量研究。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 有效率 28项研究报道了有效率^[1,6-32],各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,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,差异有统计学意义[OR=4.07, 95%CI(3.16, 5.25), $P<0.001$]。

2.2.2 次要指标 LVEF, BNP水平以及6分钟步行距离的Meta分析结果见表1。

2.3 发表偏倚分析

2.5 安全性

纳入研究中仅1项研究报道试验组发生1例皮疹,症状较轻,未经治疗自行缓解^[42]。说明左卡尼汀不良反应发生率,安全性较好。

3 讨论

虽然心力衰竭不是左卡尼汀说明书中的适应证,但临床应用中发现左卡尼汀改善心力衰竭有明显的效果。2013年朱凤喜等^[44]发表了1篇左卡尼汀改善心力衰竭的Meta分析,但该文纳入的样本量较小,且只评价了有效率和LVEF两个指标。而本研究纳入了大量的RCT,增加了样本量,并且评价了

选择有效率为指标进行偏倚性分析,详见图2。由图2可知,倒漏斗图基本对称,提示本研究发生发表偏倚的可能性较小。

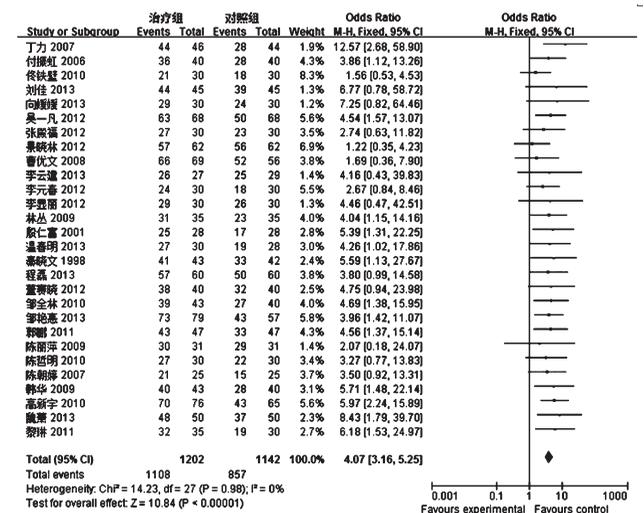


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

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

表1 次要结局指标的Meta分析结果

指标	纳入研究数	统计学模型	Meta分析结果	P
LVEF	36 ^[1-4,6-9,12-24,26-28,30,32,34-42]	随机效应模型	MD=4.49, 95%CI(3.49, 5.49)	<0.001
BNP水平	10 ^[2,18,25,31-34,37,42-43]	随机效应模型	MD=-130.17, 95%CI(-193.81, -66.52)	<0.001
6分钟步行距离	12 ^[2-4,6,10,13-33,35,41-45]	随机效应模型	MD=46.12, 95%CI(35.72, 56.51)	<0.001

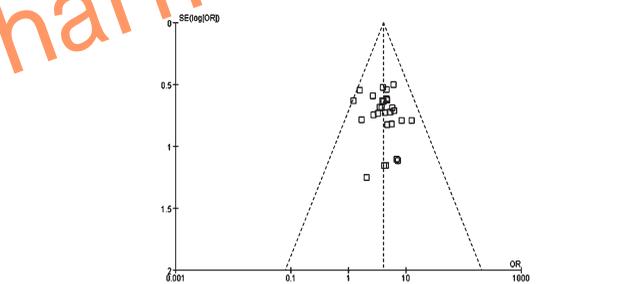


图2 有效率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of effective rate

2.4 敏感性分析

分别采用固定效应模型和随机效应模型对LVEF, BNP水平及6分钟步行距离进行敏感性分析,发现每一个指标的两种模型结果均相同,说明本研究的结果较为可靠,详见表2。

表2 敏感性分析结果

Tab 2 Sensitivity analysis of outcome indicators

指标	固定效应模型			随机效应模型		
	异质性	Meta分析结果	P	异质性	Meta分析结果	P
LVEF	$P<0.1, I^2=87\%$	MD=5.32, 95%CI(5.01, 5.63)	<0.001	$P<0.1, I^2=87\%$	MD=4.49, 95%CI(3.49, 5.49)	<0.001
BNP水平	$P<0.1, I^2=98\%$	MD=-123.54, 95%CI(-131.13, -115.95)	<0.001	$P<0.1, I^2=98\%$	MD=-130.17, 95%CI(-193.81, -66.52)	<0.001
6分钟步行距离	$P<0.1, I^2=81\%$	MD=43.71, 95%CI(39.68, 47.74)	<0.001	$P<0.1, I^2=81\%$	MD=46.12, 95%CI(35.72, 56.51)	<0.001

2.5 安全性

虽然心力衰竭不是左卡尼汀说明书中的适应证,但临床应用中发现左卡尼汀改善心力衰竭有明显的效果。2013年朱凤喜等^[44]发表了1篇左卡尼汀改善心力衰竭的Meta分析,但该文纳入的样本量较小,且只评价了有效率和LVEF两个指标。而本研究纳入了大量的RCT,增加了样本量,并且评价了

与心力衰竭改善相关且临床上常用的4个指标,所得结论更加全面、严谨,结果更加可靠。

本次Meta分析结果显示,心力衰竭患者在使用左卡尼汀日剂量不超过6g且疗程不超过3个月的情况下,能够显著改善患者NYHA分级,提高LVEF,降低BNP水平,增加6分钟步行距离。需要注意的是,左卡尼汀是在原有的常规治疗的基础上补充的针对能量代谢障碍的治疗,是对原有治疗的补充和完善,而不是替代原有治疗。本次Meta分析结果显示,这种干预措施是有效的。左卡尼汀不仅能降低因心力衰竭而增加的体液因子,改善心脏的收缩功能,还能改善心力衰竭患者的临床症状。

本研究中LVEF、BNP水平和6分钟步行距离3个指标存在较大异质性。通过对纳入文献的分析,推测原因可能有以下几点:(1)各研究中左卡尼汀的用法、用量存在差异;(2)各研究纳入的患者病情与疗程存在差异;(3)各研究纳入的患者性别比例及年龄存在差异;(4)研究未表明左卡尼汀的生产厂家及规格。

由于心力衰竭不是左卡尼汀说明书中的适应证,原始研究中的左卡尼汀用药均属于结合患者病情的经验用药,故本研究未根据左卡尼汀使用剂量进行亚组分析;此外,由于原始研究未将患者按NYHA分级分别研究,因此本研究亦未对患者NYHA分级差异进行亚组分析。

综上所述,左卡尼汀治疗心力衰竭疗效较好,可以显著改善患者的LVEF,降低BNP水平,增加6分钟步行距离。受纳入研究质量的限制,此结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] 陈丽萍,叶文成.左卡尼汀治疗慢性充血性心力衰竭62例临床观察[J].中外医疗,2009,28(22):47.

[2] 丁超,胡晓华.左卡尼汀治疗老年充血性心力衰竭的疗效[J].中国老年学杂志,2012,32(13):2881.

[3] 李贵森,高震.左卡尼汀治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J].医学信息,2010,23(2):494.

[4] 齐永乐.左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭的效果观察[J].求医问药,2011,9(6):159.

[5] Jadad AR, Moor RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials is blinding necessary[J]. *Controlled Clin Trials*, 1996, 17(1):1.

[6] 丁力,李建美.左卡尼汀对糖尿病心力衰竭患者的治疗作用[J].实用医药杂志,2007,24(10):1153.

[7] 付振虹,盖鲁粤,郭军,等.左旋卡尼汀对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2006,8(6):364.

[8] 佟铁壁,齐斌.左卡尼汀对于心肌梗死后心力衰竭的疗效研究[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(31):34.

[9] 刘佳.左卡尼汀治疗老年慢性心力衰竭患者的疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(19):58.

[10] 向媛媛,彭建强,郭莹,等.左卡尼汀对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].现代生物医学进展,2013,13(15):2914.

[11] 吴一凡,颜华琼,张妍婷,等.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J].中国老年学杂志,2012,32(7):1483.

[12] 张殿福.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭临床疗效观察[C]//

第三届江浙沪三地老年医学高峰论坛暨2012年浙江省老年医学学术年会论文集.杭州:浙江省医学会老年医学分会,2012:271.

[13] 景晓林.左卡尼汀注射液对心力衰竭BNP、Leptin的影响[J].中国美容医学,2012,21(z1):67.

[14] 曹优文,张安容.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭临床研究[J].中国现代医生,2008,46(11):90.

[15] 李云建.左卡尼汀治疗扩张型心肌病心力衰竭疗效观察[J].医学理论与实践,2013,26(11):1445.

[16] 李元春,赵东旭.左卡尼汀对维持性血液透析患者合并慢性心力衰竭的疗效观察[J].中国医药导报,2012,9(1):78.

[17] 李显丽.左卡尼汀治疗冠心病心力衰竭临床疗效观察[J].基层医学论坛,2012,16(25):3330.

[18] 林丛,李继武,唐疾飞,等.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].浙江实用医学,2009,14(2):109.

[19] 殷仁富,王咏梅,陈金明,等.国产左旋卡尼汀改善慢性充血性心力衰竭患者心功能的临床研究[J].第二军医大学学报,2001,22(2):173.

[20] 温春鸣.静脉注射左卡尼汀治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J].中国医学创新,2013,10(10):24.

[21] 秦晓文,杜心清,蔡丽娇.左卡尼汀治疗充血性心力衰竭的临床疗效[J].临床荟萃,1998(14):658.

[22] 程磊,汤小芳.左卡尼汀对心衰患者心功能和内分泌的影响[J].中华流行病学杂志,2013,34(6):630.

[23] 董赛晓,陈俊霞,白丽秀,等.左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭的临床研究[J].山西医药杂志,2012,41(5):484.

[24] 邹全林.左卡尼汀治疗难治性心力衰竭83例临床分析[J].赣南医学院学报,2010,30(1):98.

[25] 邹艳惠,张亮,王鑫,等.左卡尼汀注射液治疗舒张性心力衰竭的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2013,15(6):1015.

[26] 郭鹏.左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(4):581.

[27] 陈哲明,郑卫星,罗助荣,等.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].中国生化药物杂志,2010,31(4):272.

[28] 韩华.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭43例疗效观察[J].中国现代药物应用,2009,3(22):127.

[29] 高新宇,刘少奎,于勤,等.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭临床观察[J].临床医药实践,2010,19(2):92.

[30] 魏萧.左卡尼汀对慢性充血性心力衰竭BNP的影响研究[J].基层医学论坛,2013,17(28):3719.

[31] 米志宁.左卡尼汀对射血分数保留的心力衰竭的临床疗效评价[D].石家庄:河北医科大学,2013.

[32] 任旭荣,刘美萍,栾燕,等.左旋卡尼汀治疗慢性心力衰竭58例分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2009,12(1):100.

[33] 冷文俊.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭疗效分析与评价[J].临床合理用药杂志,2011,4(29):43.

[34] 刘秀敏,柴亚玲,马欣,等.左卡尼汀在缺血性心肌病心力衰竭患者中的应用[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(10):1084.

[35] 卢飞飞.左卡尼汀治疗缺血性心力衰竭疗效的研究[D].

西罗莫司对比他克莫司用于肾移植后抗排异疗效和安全性的Meta分析

陈小娟*, 黄晓宁, 李 勇*(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3821-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.26

摘要 目的:系统评价西罗莫司(SRL)对比他克莫司(Tac)在肾移植后抗排异的临床疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Medline、Science Direct、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集SRL(试验组)对比Tac(对照组)用于肾移植后抗排异的随机对照试验(RCT),提取资料并对纳入文献进行质量评估后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计594例患者。Meta分析结果显示,两组患者急性排异反应发生率[RR=1.26,95%CI(0.82,1.93), $P=0.30$]、移植物丢失率[RR=0.91,95%CI(0.32,2.55), $P=0.85$]和死亡率[RR=0.87,95%CI(0.34,2.22), $P=0.77$]比较差异无统计学意义;而试验组患者感染率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.13,95%CI(0.04,0.40), $P<0.001$]。结论:相比Tac,肾移植后抗排异治疗中使用SRL具有相同的抗排异效果,且不改变移植物丢失率和患者死亡率,还能降低患者用药后的感染风险,安全性较高。

关键词 他克莫司;西罗莫司;肾移植;抗排异;Meta分析

Efficacy and Safety of Sirolimus versus Tacrolimus for Anti-rejection after Renal Transplantation: A Meta-analysis

CHEN Xiaojuan, HUANG Xiaoning, LI Yong (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy and safety of sirolimus (SRL) versus tacrolimus (Tac) for anti-rejection after renal transplantation, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Medline, Science Direct, Cochrane library, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about SRL (test group) versus Tac (control group) for anti-rejection after renal transplantation were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.2 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 5 RCTs were included, involving 594 patients. Results of Meta-analysis showed, there was no significant difference in the incidence of acute rejections [RR=1.26, 95% CI(0.82, 1.93), $P=0.30$], graft loss rate [RR=0.91, 95% CI(0.32, 2.55), $P=0.85$] and mortality rate [RR=0.87, 95% CI(0.34, 2.22), $P=0.77$] in 2 groups; while the infection rate in test group was significantly lower than control group, the difference was statistically significant [RR=0.13, 95% CI(0.04, 0.40), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: Compared with Tac, SRL has the same anti-rejection effect after renal transplantation, not changed graft loss rate and mortality rate, but reduced the infection rate with higher safety.

KEYWORDS Tacrolimus; Sirolimus; Renal transplantation; Anti-rejection; Meta-analysis

- 石家庄:河北医科大学,2012.
- [36] 毕志军.左卡尼汀对维持性血液透析患者合并慢性心力衰竭的疗效观察[J].中国药物与临床,2009,9(11):1 127.
- [37] 王文苑,蔡定华,朱乃训,等.左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].中国现代医药杂志,2013,15(7):24.
- [38] 胡珺,朱福,谢骏,汪思阳.左卡尼汀改善老年心力衰竭病人心肌缺血及心功能[J].药学服务与研究,2008,8(3):181.
- [39] 陈家军.左卡尼汀在急性心肌梗死后心力衰竭患者中的应用效果[J].中国现代药物应用,2012,6(7):77.
- [40] 鞠延玲.左卡尼汀治疗急性心肌梗死后心力衰竭100例[J].辽宁医学院学报,2011,32(4):326.
- [41] 刘补尚,李丽娜,孟祥雁,等.左卡尼汀对心力衰竭患者全血脑钠尿肽及6 min步行试验的影响[J].中国实用医药,2012,7(2):183.
- [42] 黎琳.左卡尼汀治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J].中国现代医药杂志,2011,13(7):56.
- [43] 陈朝婷,陈祥华,胡萍,等.左卡尼汀治疗老年慢性心力衰竭的疗效和安全性[J].中国心血管病研究,2007,5(9):649.
- [44] 朱凤喜,杨渊,黄玮.左卡尼汀改善心力衰竭疗效的Meta分析[J].第三军医大学学报,2014,36(13):1 428.

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:471943117@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:药物经济学、技术经济学。E-mail:32899784@qq.com

(收稿日期:2016-01-20 修回日期:2016-07-28)

(编辑:申琳琳)