

参附注射液治疗心功能不全随机对照试验的系统评价

马睿¹, 汤磊², 陈尔真¹

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科, 200025; 2. 第二军医大学统计学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的** 评价参附注射液在心功能不全治疗中的地位。**方法** 检索 MEDLINE (1998 ~ 2008 年)、PUBMED (1998 ~ 2008 年)、EMBASE (1998 ~ 2008 年)、CBM (1998 ~ 2008 年)、中国期刊全文数据库 (CNKI, 1998 ~ 2008 年)、万方数据库 (1998 ~ 2008 年)、维普数据库 (1998 ~ 2008 年) 中的随机对照研究文献。治疗组给予参附注射液静脉滴注, 对照组给予西药常规抗心力衰竭治疗。采用 CMA2.0 (comprehensive meta analysis) 软件对文献进行 Meta 分析, 并制作森林图和漏斗图。**结果** 共检索到 1998 ~ 2008 年间相关文献 289 篇, 其中中文文献 288 篇, 英文文献 1 篇。参附注射液治疗组患者 2 780 例, 对照组患者 2 514 例。以有效 (包括显效和有效) 及无效为疗效判断指标的 Meta 分析, 参附注射液联合其他药物治疗心功能不全疗效优于常规西药治疗。心脏射血分数改善率分析表明, 参附注射液联合其他药物可明显改善心功能。参附注射液治疗组较常规治疗组可更明显改善血压。参附注射液治疗可缩短收缩期和舒张期左室内径, 减慢心率, 降低心肌耗氧量, 改善心功能。9 篇文献报道参附注射液治疗组有不良反应发生, 但患者均能耐受, 停药后消失。**结论** 参附注射液是治疗心功能不全重要且有效的药物之一, 结论可靠。

[关键词] 参附注射液; 心功能不全; 心力衰竭; 随机对照

[中图分类号] R286; R969

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)11-1472-02

心功能不全是一种常见病, 多发病, 治疗多采用强心、利尿和扩张冠状动脉等对症支持方法。近年来的治疗方案转化成包括血管紧张肽转化酶抑制药 (ACEI)、 β 受体阻断药等调节神经内分泌的药物治疗, 使心功能不全的疗效大大提高。中西医结合治疗心功能不全安全有效, 不良反应小, 值得临床推广。笔者在本文中 1998 ~ 2008 年采用参附注射液治疗心功能不全的文献进行 Meta 分析, 评价参附注射液治疗心功能不全的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料 检索 MEDLINE (1998 ~ 2008 年)、PUBMED (1998 ~ 2008 年)、EMBASE (1998 ~ 2008 年)、CBM (1998 ~ 2008 年)、中国期刊全文数据库 (CNKI, 1998 ~ 2008 年)、万方数据库 (1998 ~ 2008 年)、维普数据库 (1998 ~ 2008 年)。输入中文关键词参附注射液、心功能不全、心力衰竭、随机对照。英文检索词为 shenfu injection, heart failure, congestive heart failure, random, control test。检索所有已发表的有关参附注射液的 RCT 研究。

1.2 纳入标准 检索的文献必须是随机对照试验, 全部病例的诊断均符合相应的心功能不全诊断标准^[1-3]。文献中的治疗干预组药物为四川雅安三九制药公司生产的三九参附注射液静脉滴注, 以常规抗心力衰竭治疗的西药为对照组。

1.3 剔除标准 文献为非随机对照试验, 文献试验设计不严谨, 统计方法不恰当, 重复发表的文献, 含有参附注射液成分的中药煎剂; 治疗干预措施除了参附注射液外还使用了其他对照组中未使用的中西药物, 动物实验, 个案报道, 综述, 专题报道, 以及专家述评等均剔除在本评价之外。

1.4 统计学方法 采用 CMA (comprehensive meta analysis) 软件验证所有文献的结果并进行分析, 制作森林图和漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 一共检索收集 1998 ~ 2008 年相关文献 289 篇, 其中中文文献 288 篇, 英文文献 1 篇。在严格参照纳入标准, 并剔除了非随机对照, 含参附注射液成分的煎剂治疗试验, 动物实验, 综述, 病例报道, 述评等。最终得到随机对照, 以常规强心、利尿、扩张冠状动脉血管为基础治疗的文献 70 篇, 其中 4 篇以多巴酚丁胺治疗为对照。参附注射液治疗组患者共 2 780 例, 对照组患者 2 514 例。有 42 篇文献对患者心力衰竭的病因进行详细分类, 其中治疗组冠状动脉硬化性心脏病患者 600 例, 扩张性心脏病患者 115 例, 肺源性心脏病患者 234 例, 风湿性心脏病患者 148 例, 高血压性心脏病患者 223 例, 心肌梗死患者 174 例。心功能参照美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级标准^[4], 43 篇文献对患者心功能分级有具体描述, 其中治疗组心功能 III 级患者 876 例, 心功能 IV 级患者 495 例; 对照组心功能 III 级患者 978 例, 心功能 IV 级患者 548 例。

文献质量评价: 所有文献均为随机对照试验, 其中 14 篇有具体的随机方法描述, 6 篇采用就诊先后进行随机分组, 3 篇应用抽签法随机分组, 5 篇采用随机数字表法进行随机分组。盲法: 仅 3 篇文献描述为单盲, 其余 67 篇均无盲法说明。疗效指标分析: 11 篇文献仅有治疗后临床症状改善的评价指标; 54 篇除了临床症状的评价外, 至少有血压、心脏超声射血分数、左室内径、血粘度、心率、BNP 等相关指标评价。

2.2 有效性评价 62 项研究进行了临床有效率判断; 心功能改善 2 级为显效; 改善 1 级为有效; 无改善、恶化或死亡为无效。以有效 (包括显效和有效) 及无效为疗效的判断指标, 对两组治疗结果进行 Meta 分析。各项研究间异质性不大 ($\chi^2 = 37.086$, $P = 0.993$), 由此采用固定效应模型分析得到 $OR(\text{fixed}) = 3$ 。

[收稿日期] 2009-06-02

[作者简介] 马睿 (1972 -), 女, 上海人, 副主任医师, 在读博士, 主要研究方向: 急诊医学。电话: (0) 13611906678, E-mail: tytyson@hotmail.com。

189, 95% CI 为 2.705 ~ 3.761, $P=0.000$ 。用裁剪法 (Duval and Tweedie's trim and fill) 校正发表偏倚后 $OR(\text{Fixed})=2.741$, 95% CI 为 2.354 ~ 3.191, $P<0.01$ 。提示联合应用参附注射液治疗心功能不全的疗效优于常规治疗组。对 4 篇多巴酚丁胺为阳性对照的文献进行 Meta 分析后得到 $\chi^2=3.148$, $OR(\text{fixed})=2.981$, 95% CI 为 1.51 ~ 5.88, $P<0.05$ 。表明在常规强心利尿扩冠的基础上合用参附注射液治疗心功能不全的疗效优于多巴酚丁胺。

用随机效应模型代替固定效应模型进行相关文献的敏感性分析, 观察文献结论的稳定性。Meta 分析的 $\chi^2=13.798$, $OR(\text{Random})=3.189$, 95% CI 为 2.705 ~ 3.761, $P=0.000$ 。两种方法的结论一致, 稳定性较好。对 12 个大样本研究 (每组 > 50 例) 分析, $\chi^2=5.723$, $OR(\text{fixed})=2.451$, 95% CI 为 1.803 ~ 3.332, $P=0.0000$; 58 个小样本研究的 $\chi^2=12.712$, $OR(\text{fixed})=3.548$, 95% CI 为 2.919 ~ 4.313, $P=0.0000$ 。大小样本的敏感性分析均具有统计学意义。Meta 分析结果在敏感性分析中未被逆转。

发表偏倚的评价: 文献漏斗图分析基本对称。进一步计算失安全系数 $\chi^2=13.73$, $P=0.0000$, $M=2984$ 。分析表明, 额外需要有 2984 篇常规治疗和参附注射液治疗之间疗效差异无显著性的类似研究, 才能否定参附注射液在心功能不全治疗中的重要地位。这样的可能性很小, 因此也进一步证明参附注射液是心功能不全治疗中是重要且有效的药物选择之一, 结论可靠。

2.3 显效率 临床疗效显效率: 在有效率评价的文献中有 8 篇报道参附注射液治疗组和常规治疗组之间临床显效率差异无显著性。62 篇提示参附注射液治疗组临床症状明显改善 ($P<0.05$)。

心脏射血分数是反映心脏收缩功能的有效指标, 有 40 篇文献分析了心脏射血分数的变化, 研究样本不同质, 表明各研究并非来自同一总体, 不能用固定效应模型来合并效应, 采用随机效应模型, $\chi^2=8.068$, $OR(\text{Random})=5.606$, 95% CI 为 3.688 ~ 8.521, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=5008$ 。射血分数改善的森林图和漏斗图表明合用参附注射液可明显改善心功能。

血压的变化率: 8 篇文献报道了参附注射液治疗组较常规治疗组血压改善更明显。文献研究不同质, 采用随机效应模型。收缩压改善 $\chi^2=2.817$, $OR(\text{Random})=2.048$, 95% CI 为 1.244 ~ 3.372, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=36$ 。舒张压改善 $\chi^2=3.03$, $OR(\text{Random})=3.254$, 95% CI 为 1.517 ~ 6.978, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=86$ 。

左室内径变化率: 9 项研究观察了左室内径变化的指标, 提示参附注射液治疗可缩短收缩期和舒张期的左室内径。研究不同质, 采用随机效应模型。其中收缩期内径变化 $\chi^2=3.727$, $OR(\text{Random})=2.726$, 95% CI 为 1.609 ~ 4.616, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=76$ 。舒张期内径变化 $\chi^2=4.495$, $OR(\text{Random})=3.172$, 95% CI 为 1.917 ~ 5.247, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=120$ 。

心率变化: 15 项研究涉及心率, 参附注射液治疗可以减慢

心率, 降低心肌耗氧量, 改善心功能。研究间不同质, 随机效应模型分析 $\chi^2=14.795$, $OR(\text{Random})=6.486$, 95% CI 为 5.063 ~ 8.31, $P=0.000$ 。失安全系数 $M=753$ 。

2.4 不良反应 9 篇文献报道参附注射液治疗组有不良反应发生, 其中头胀 8 例, 口干舌燥 12 例, 烦躁失眠 3 例, 发生血管刺激征 2 例, 面部潮红 8 例。但患者均能耐受, 停药后消失。

3 讨论

心力衰竭是各种原因心脏疾病的常见结局和最终归宿, 患病率及病死率很高, 随着生活方式的改变和人口老龄化, 发病人数呈上升趋势, 造成了很大的社会经济负担。尤其是对于难治性心力衰竭, 单纯西药治疗往往不能取得理想的效果。参附注射液是由人参、附子两味中药的提取物混合而成, 具有益气回阳固托的功效。人参中的人参苷有明显的强心作用, 附子含有的去甲乌药碱、乌头碱有强心升压作用。动物实验和临床试验均表明参附注射液明显扩张冠状动脉, 增强心脏收缩力, 增加心输出量, 可以使扩张的心室腔得以回缩, 改善血液粘度、血压等血液动力学作用。

对多项随机临床试验结果进行 Meta 分析被认为是系统评价中最高级别的证据。对参附注射液治疗心力衰竭的疗效进行文献检索, Meta 分析的结论提示在常规治疗的基础上加用参附注射液治疗可以明显提高临床疗效。治疗效果切实可靠, 优于单纯的常规治疗方法。除了临床症状的改善外, 心力衰竭患者的血压、心率、心脏超声的射血分数、左室内径、血液粘度、血压等的改善, 均提示有统计学意义, 进一步证实了参附注射液可以从多方面来改善心功能不全患者的临床体征。随机效应模型的分析 and 失安全系数都表明参附注射液能有效改善心功能, 减缓慢性心功能不全患者的疾病进程。

70 篇文献中仅 9 篇报道有轻微不良反应的发生, 大多停药后可以恢复正常。患者的耐受性良好。因此参附注射液可作为心功能不全的常规治疗。不仅可以提高患者的生存质量, 具有较高的社会价值, 而且有 1 篇文献分析提示合用参附治疗心功能不全虽然药品成本高, 但效果好, 不良反应发生率低, 可以使患者以较低的经济支出获得最佳的经济效果。

但是在分析中也发现, 利用 Jadad 量表对所有文献进行评估, 评分在 3 分以上的文献较少, 大部分文献分值在 2 分, 表明目前我国发表的随机对照研究尚不规范, 随机化的应用不标准, 很少采用计算机或随机数字表的方法; 对盲法的应用认识不足, 使研究可信度受到一定程度的质疑。本研究所纳入的文献及病例数充分, 并尽可能严格文献的纳入标准, Meta 分析结果的可信度仍可以反映参附注射液治疗心功能不全的真实疗效。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.11.032

[参考文献]

- [1] 陈灏珠. 临床心脏病学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 233.
- [2] 国家卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第一辑) [S]. 1993: 57-59.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治规范 [J]. 中华结核与呼吸杂志, 1997, 20(4): 199.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 44.