

# 稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的系统评价

师帅<sup>1</sup>, 耿彦婷<sup>1</sup>, 胡元会<sup>1\*</sup>, 宋庆桥<sup>1</sup>, 杜柏<sup>1</sup>, 封锐<sup>1,2</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

**[摘要]** **目的:**对稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的随机对照试验(RCT)质量进行疗效的评估,为临床实践提供循证医学证据。**方法:**通过计算机检索 PubMed,EMbase,Cochrane 图书馆,CNKI,万方数据库,VIP 等数据库中相关文献(检索时限均为建库至 2015 年 5 月 10 日),筛选出稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的 RCT,并使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共检索相关文献 279 篇,筛选后纳入 6 个 RCT,共计 527 例患者。Meta 分析结果显示:对心力衰竭合并心律失常患者的心律失常改善显效率[OR = 3.85,95% CI(2.39,6.20), $P < 0.000\ 01$ ]和心悸症状改善显效率[OR = 4.48,95% CI(2.42,8.30), $P < 0.000\ 01$ ],治疗组(稳心颗粒 + 比索洛尔)大于对照组(比索洛尔);治疗组的药物不良反应的发生率[OR = 0.42,95% CI(0.18,1.01), $P = 0.05$ ]小于对照组。各组有效率的数据差异有统计学意义。**结论:**联用稳心颗粒与比索洛尔较单独使用比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常疗效更显著,并减少了不良反应。

**[关键词]** 稳心颗粒; 比索洛尔; 心力衰竭; 心律失常

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0216-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150216

## Meta-analysis of Wenxin Granules Combined with Bisoprolol in Treatment of HF-induced

SHI Shuai<sup>1</sup>, GENG Yan-ting<sup>1</sup>, HU Yuan-hui<sup>1\*</sup>, SONG Qing-qiao<sup>1</sup>, DU Bai<sup>1</sup>, FENG Rui<sup>1,2</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of combined treatment of Wenxin granules and bisoprolol in treating arrhythmias induced by heart failure (HF). **Method:** Literatures were searched in PubMed, EMbase, CNKI, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Wanfang and VIP database (since the establishment to May 10, 2015) to select qualified RCTs. RevMan 5.3 software was used to make a Meta-analysis. **Result:** Totally 279 relevant literatures, involving 6 RCTs (527 patients), were selected and included in this study. According to the results of the meta-analysis, the cardiac failure-arrhythmias group showed a higher rate in improving arrhythmia frequency than the control group [OR = 3.85, 95% CI (2.39, 6.20),  $P < 0.000\ 01$ ], and in improving palpitations than the control group [OR = 4.48, 95% CI (2.42, 8.30),  $P < 0.000\ 01$ ]. The combined treatment group (Wenxin granules + bisoprolol) showed a lower rate of adverse events than the control group [OR 0.42, 95% CI (0.18, 1.01),  $P < 0.05$ ]. **Conclusion:** Combined treatment with Wenxin granules and bisoprolol is more effective and causing less adverse events than the use of only bisoprolol for treating HF-induced ventricular arrhythmias.

**[Key words]** Wenxin granules; bisoprolol; heart failure; arrhythmia

心力衰竭作为心血管疾病中重要的死亡原因, 是一项复杂的临床综合征,可以由多种心脏疾病引

**[收稿日期]** 20150924(019)

**[第一作者]** 师帅,在读硕士,从事中医药防治心血管疾病的研究,E-mail:shawshaw@126.com

**[通讯作者]** \* 胡元会,主任医师,教授,博士生导师,从事中医药防治心血管疾病的研究,E-mail: huyuanhui63@126.com

发。心力衰竭是一种由多种原因引起的心肌损伤造成心肌结构和功能的变化,继而出现心脏负荷过重、功能低下的以呼吸困难、疲劳等为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>,其生存率甚至低于癌症<sup>[2]</sup>。在发达国家的老年患者中,心衰已经成为了最严重的健康负担,如美国,持续升高的心衰发生率已经影响了约 500 万人<sup>[3]</sup>。作为老年女性高发的常见疾病,心力衰竭成为了重大的经济负担,仅 2010 年造成了 344 亿美元的经济损失<sup>[4]</sup>。研究显示,心衰时  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等通道和  $\text{Ca}^{2+}$  载体、部分蛋白及其表达产生的改变可能引起心律失常<sup>[5]</sup>。合并室性心律失常<sup>[6]</sup>、房颤<sup>[7]</sup>会显著增加心力衰竭患者的死亡风险。心力衰竭与心律失常在病变的发展过程中常互为因果。心律失常会加重心衰病情、影响预后,并增加其猝死率<sup>[8]</sup>。若能在心衰的发展过程中有效地预防和治疗心律失常,不仅能够改善预后和死亡率,也能够一定程度上减轻心悸的症状,降低患者痛苦。 $\beta$ -受体阻滞剂在心衰和心律失常的治疗中同时发挥着重要的作用,但目前疗效仍不够理想,并存在不同程度的不良反应。而中药在治疗相关的心血管疾病方面具有显著疗效<sup>[9]</sup>。近年来已有较多关于稳心颗粒治疗心衰合并心律失常的报道,一些文献认为联合使用稳心颗粒和比索洛尔比单一使用比索洛尔疗效更佳,安全性更高<sup>[10-15]</sup>。本文采用系统评价的方法评估国内外使用稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的临床研究,为临床实践提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入及排除标准

**1.1.1 研究类型** 所有随机、半随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),包括未应用盲法和隐藏分组的 RCT。

**1.1.2 研究对象** 符合 NYHA 心功能分级 II ~ IV 级的 HF 患者,年龄 18 岁以上,性别、种族不限。原发疾病包括冠心病、扩心病、高血压性心脏病等。

**1.1.3 干预措施** 对照组单用比索洛尔治疗,比索洛尔 1.25 ~ 10 mg, po, qd; 治疗组在对照组应用比索洛尔的基础上联合稳心颗粒治疗,9 g, 冲服, tid, 疗程 2 ~ 4 周。除干预措施外,两组其他常规治疗和护理无差异。

**1.1.4 结局指标** 主要指标为 ECG 及 Holter 所提示的心律失常改善显效率;次要指标为患者本人心悸症状改善显效率。

**1.1.5 排除标准** 重复发表;资料不全、无法获得原

始数据;动物实验、病例观察报道等非随机对照研究;对照组用药不含比索洛尔或存在其他混杂因素等。

**1.2 文献检索策略** 计算机检索外文数据库 PubMed, EMBASE, Cochrane 图书馆临床试验注册数据库;中文数据库:CNKI, 万方数据库, VIP, 中国生物医学文献数据库, 中国科技期刊全文数据库等,并手工检索其他相关文献(检索时限均为建库至 2015 年 5 月 10 日)。检索词:Randomized controlled trial; Wenxin Granule; Wenxin Keli; heart failure; HF; arrhythmia; 稳心颗粒; 比索洛尔; 心力衰竭; 心衰; 心律失常等(主题词与自由词组合)。

**1.3 文献筛选与数据提取** 由 2 名评价者背对背独立检索文献,首先阅读标题和摘要,同一研究在多处发表时,只采用资料最完整的 1 篇,并筛除明显不相关文献。对剩余文献进行全文检索及阅读,按照上述标准进行纳入。提取数据时使用统一的数据提取表,所提取数据包括受试者基本情况、干预措施、测量结果、不良反应等。检索及提取过程中出现不一致时,相互核对及讨论原因,发生分歧时通过第 3 位研究者协助解决。研究资料不全时联系作者获得详细资料。

**1.4 质量评价** 由两名独立的研究者根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 评价标准,对每篇 RCT 的质量进行评价,包括随机序列的产生;分配隐藏;盲法的实施;结果数据的完整性;选择性报告试验结果;其他潜在风险等。完全符合上述标准,存在偏倚的可能性最小,部分符合以上标准,偏倚风险为中等,完全不符合上述标准,存在相应偏倚的高度可能性。2 名研究者达成一致意见后共同决定纳入或剔除该 RCT。

**1.5 统计分析** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料用优势比(OR),两者均以 95% CI 表示。采用  $\chi^2$  检验判断研究间是否存在异质性,显著性水平设定为  $\alpha = 0.1$ 。若  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  认为多个研究具有同质性,将采用固定效应模型进行合并分析;若  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$  时,对产生异质性的原因进行查找,再按照异质性来源进行亚组分析,若仍不能消除异质性资料,则选择随机效应模型或描述性分析。检验结果在森林图中列出,对潜在的发表偏倚用漏斗图进行分析。

## 2 结果

**2.1 纳入文献一般情况** 根据检索策略,检索得到 279 篇文献,排除重复文献,得到 244 篇。排除综

述、动物实验等不符合条件的文献后,进一步阅读剩余 35 篇文献全文,排除病例观察报告、结局指标及干预措施不符合纳入标准的文献等,最终纳入 6 个 RCT<sup>[10-15]</sup>,共纳入 HF II ~ IV 级患者 527 例,样本量最大者 128 例<sup>[14]</sup>,最小者 50 例<sup>[11]</sup>;原发病为扩张性心脏病占 59.20% (312/527),原发病为冠心病占 29.98% (158/527),原发病为高血压性心脏病占 4.93% (26/527),原发病为缺血性心脏病占 5.88% (31/527)。所有研究均为中文文献。

**2.2 质量评价 偏倚风险评估:**根据 Cochrane Hand Book for Systematic Reviews of Intervention 质量评价标准,本研究纳入的 6 项研究均为中等偏倚风险。所有研究均未交待随机序列的产生方法,均未实施盲法。4 篇文献<sup>[10,12,14-15]</sup>都在试验前作了基线

可比性检验,显示两组年龄、性别、病因、症状、心功能比较等无统计学意义。证据质量评级:根据 GRADE 证据质量评级系统,本研究的 5 个结局指标均为中等质量。

### 2.3 疗效及安全性分析

**2.3.1 心律失常改善显效率** 纳入的 6 项 RCTs 中有 5 篇文献<sup>[10-14]</sup>报道了稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常中心律失常改善显效率。共 447 例,其中实验组 220 例,对照组 227 例。该 5 项研究之间异质性较小( $\chi^2 = 6.39, P = 0.17, I^2 = 37\%$ ),故采用固定效应模型,结果联合用药组的心律失常改善显效率明显高于单用比索洛尔组, [OR = 3.85, 95% CI(2.39, 6.20),  $P < 0.00001$ ],见图 1。

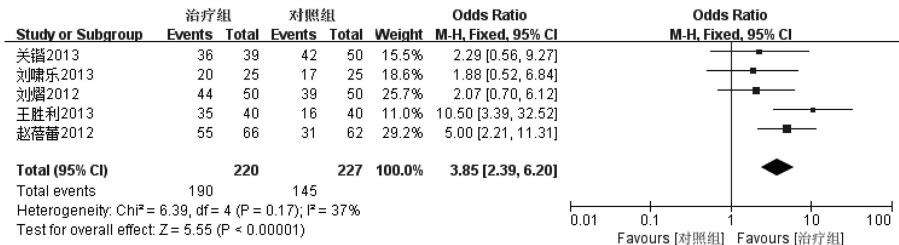


图 1 心律失常改善显效率森林

Fig.1 Forest map of effective rate of improvement of arrhythmia

**2.3.2 心悸症状改善显效率** 纳入 RCT 中有 4 篇文献<sup>[10,13-15]</sup>报道了稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的心悸症状改善显效率。共 378 例,其中试验组 187 例,对照组 191 例。该 4 项研究

之间异质性较小( $\chi^2 = 3.06, P = 0.38, I^2 = 2\%$ ),故采用固定效应模型,结果联合用药组的心悸症状改善显效率明显高于单用比索洛尔组, [OR = 4.48, 95% CI(2.42, 8.30),  $P < 0.00001$ ],见图 2。

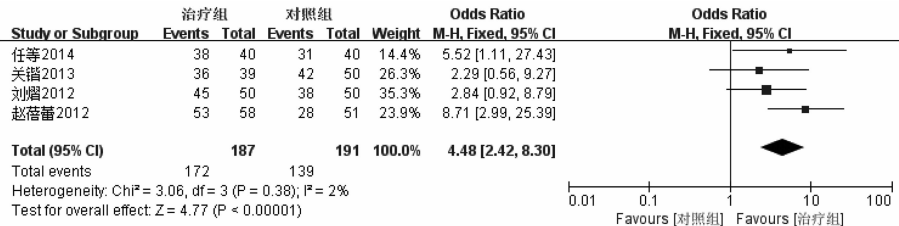


图 2 心悸症状改善显效率森林

Fig.2 Forest map of effective rate of improvement of palpitation

**2.3.3 药物不良反应发生率** 纳入的 RCTs 中有 5 项<sup>[10-11,13-15]</sup>报道了不良反应情况,其中赵蓓蕾等<sup>[14]</sup>只报道治疗组患者服药前后的肝肾功能、血常规、电解质、血糖均无异常,治疗组患者服药期间出现心动过缓 2 例,停药后消失;头晕 6 例,恶心 4 例,均自行缓解,未停药,未报道对照组相关信息,其他 4 项<sup>[10-11,13,15]</sup>报道了头晕、乏力、心动过缓、低血压、胃肠道症状等。对该 4 项试验药物不良反应发生率比

较,因 4 项研究异质性较小( $\chi^2 = 1.25, P = 0.74, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:对照组药物不良反应的发生率高于治疗组,两组数据差异具有统计学意义 [OR = 0.42, 95% CI(0.18, 1.01),  $P = 0.05$ ]。

**2.3.4 发表偏倚** 3 项研究用 RevMan 绘制漏斗图显示不对称,提示可能存在发表性偏倚。

### 3 讨论

稳心颗粒由党参、黄精、三七、琥珀、甘松 5 味药

物组成,具有益气养阴、强心复脉、活血化瘀的作用。现代研究证明<sup>[16]</sup>,稳心颗粒能够通过  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  等离子通道多靶点、多途径有效对抗房颤<sup>[17]</sup>、室性心律失常<sup>[18]</sup>等多种心律失常。比索洛尔是一种  $\beta$ -受体阻滞剂,能够减缓心率,降低交感神经兴奋性,改善心肌缺血,提高室颤的阈值。稳心颗粒与比索洛尔联用,可以进一步改善患者心肌供血状况,缓解相关症状,且可以一定程度减少比索洛尔的不良反应,但目前缺乏该方面的系统评价为循证医学提供证据。本文对国内外相关研究进行筛选,最终纳入 6 篇 RCT 对稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常的疗效和安全性进行系统评价。

本文认为联合应用稳心颗粒和比索洛尔治疗心力衰竭合并心律失常比单独使用比索洛尔的疗效更佳,不仅能够更有效地降低心律失常次数,而且能够更显著地缓解心悸症状,较少引起头晕、乏力、心动过缓、低血压、胃肠道症状等不良反应。但本文所作出的系统评价也存在着一定的局限性,如文献数量较少,样本量小,且方法学质量,随机方法不明确,未显示采用盲法等。患者的病程和病情严重程度在部分文献中缺乏具体数据,干预措施在剂量和疗程方面存在差异。疗效评价的结局指标有差异,心律失常次数的评价方式略有差异,且心悸症状的改善与患者主观感受和医师主观认识密切相关,具有较强的主观性,容易因肯定性偏倚导致最后结论不完全可靠。本系统评价纳入的研究大部分质量偏低,难以排除存在各种偏倚的可能性,还需要更多方法明确、设计严谨、大样本量、多中心、双盲的 RCT 以增加本文的证据强度,以期对临床实践提供参考。

#### [参考文献]

[ 1 ] Michael K, Joe K, Baretta C. Diagnosis and evaluation of heart failure[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(12): 1161-1168.

[ 2 ] Liu L, Eisen H J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem[J]. Cardiol Clin, 2014, 32(1): 1-8.

[ 3 ] Mehta P A, Cowie M R. Gender and heart failure: a population perspective[J]. Heart, 2006, 92(Suppl 3): iii14-18.

[ 4 ] Heidenreich P A, Trogon J G, Khavjou O A, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association [ J ]. Circulation, 2011, 123(8):

933-944.

[ 5 ] Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, et al. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation[J]. Physiol Rev, 2007, 87(2): 425-456.

[ 6 ] 喻学刚,王军昌,白秋生,等.合并室性心律失常的心衰患者 LVEF、BNP 及 HRV 的变化及对近期预后的预测[J].当代医学,2011,17(20):27-28,39.

[ 7 ] 夏文芳,于胜波,赵庆彦,等.心房颤动对慢性收缩性心力衰竭患者和射血分数正常心力衰竭患者预后的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2014,28(5):423-426.

[ 8 ] 赵彩明,杨向军.心力衰竭与心律失常[J].心血管病学进展,2009,30(1):161-164.

[ 9 ] Liu Y, Huang Y, Zhao C, et al. Salvia miltiorrhiza injection on pulmonary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Chin Med, 2014, 13(6):1-17.

[ 10 ] 关锴.稳心颗粒合并比索洛尔治疗扩张型心肌病心律失常的效果[J].吉林医学,2013,34(36):7656.

[ 11 ] 刘啸乐,郑晓晖,葛慧敏,等.稳心颗粒和富马酸比索洛尔联合治疗老年心力衰竭及室性心律失常[J].新乡医学院学报,2013,30(6):495-496.

[ 12 ] 王胜利.稳心颗粒联合比索洛尔治疗扩张型心肌病心律失常的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2013,24(9):2001-2002.

[ 13 ] 刘熠.稳心颗粒联合比索洛尔治疗扩张型心肌病心律失常疗效观察[J].辽宁中医杂志,2012,39(2):305-306.

[ 14 ] 赵蓓蕾,茶春喜,姚建平,等.稳心颗粒联合比索洛尔治疗心力衰竭合并室性早搏疗效观察和安全性评价[J].中国现代医药杂志,2012,14(4):63-65.

[ 15 ] 任等.扩张型心肌病心律失常临床治疗分析[J].医药前沿,2014,(33):260-261.

[ 16 ] 赵涛,赵步长,伍海勤,等.中药稳心颗粒抗心律失常的离子通道作用机制研究[J].中医临床研究,2013,5(24):105-106.

[ 17 ] Burashnikov A, Petroski A, Hu D, et al. Atrial-selective inhibition of sodium-channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation [ J ]. Heart Rhythm, 2012, 9(1):125-131.

[ 18 ] Wang X, Wang X, Gu Y, et al. Wenxin Keli attenuates ischemia-induced ventricular arrhythmias in rats: Involvement of L-type calcium and transient outward potassium currents [ J ]. Mol Med Rep, 2013, 7(2):519-524.

[责任编辑 邹晓翠]