

心宝丸治疗病态窦房结综合征的系统评价

彭广操, 朱明军*, 王永霞, 邢冬梅, 李彬
(河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 系统评价心宝丸治疗病态窦房结综合征的临床疗效和安全性。通过计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、MEDLINE、EMbase、中国生物医学文献数据库、美国科学引文索引数据库、中国学术期刊网络出版总库、数字化期刊全文数据库、中文科技期刊数据库, 互联网检索在研试验, 附加检索相关会议论文集及药厂资料。由 2 名研究人员独立阅读并交叉核对纳入研究及其资料。结局测量指标: 起搏器安装率、动态心电图中的总心搏数、平均心率及治疗有效性、不良反应等。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行定性分析。纳入 4 个随机对照试验(RCT), 共包括 222 名患者。结果显示: 3 个 RCT 研究表明心宝丸组治疗后疗效优于对照组, 1 个 RCT 显示无明显差异。1 个 RCT 显示 holter 的平均心率心宝丸组升高显著高于对照组。心宝丸可能对病态窦房结综合征患者的心率升高、症状改善等具有一定疗效, 但还有待于设计严格的多中心、大样本随机对照试验来进一步证实。

[关键词] 心宝丸; 病态窦房结综合征; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0286-04

Systematic Review on Xinbao Pill in Treatment of Sick Sinus Syndrome

PENG Guang-chao, ZHU Ming-jun*, WANG Yong-xia, XING Dong-mei, LI Bin

(First Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] To evaluate the safety and effects of Xinbao pill in treatment of sick sinus syndrome. Through searching the Cochrane Database of Controlled Trials, MEDLINE, EMbase, China Biological Medicine Database, Science Citation Index database, the United States, China, the total library network publishing academic journals, digital Academic Journal, Chinese Journal of database technology, the internet search in the research test, additional search-related conference proceedings and pharmaceutical information, two researchers independently read data included in the study the in way of cross-checking. Outcome measure indexes included: rate of pacemaker installed, the total cardiac Holter, the average heart rate, efficiency and adverse reactions. Ther qualitative analysis for data was performed by Cochrane Collaboration software Rev Man 5.0. Two hundred and twenty-two patients were included in four randomized controlled trial (RCT). Three RCT studies showed that effect of Xinbao pill was more obvious than the control group, 1 RCT showed no significant difference. 1 RCT showed the average heart rate, heart holter in Xinbao pill group was significantly increased. Xinbao pill may increase heart rate in sick sinus syndrome and improve symptoms. However, more rigorous design and large samples can be needed for further confirmation.

[Key words] Xinbao pill; sick sinus syndrome; systematic review

[收稿日期] 20110927(003)

[第一作者] 彭广操, 硕士, 医师, 主要从事中医药防治心脑血管疾病的研究, Tel: 0371-66244864, E-mail: pengguangcao163.com

[通讯作者] * 朱明军, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事中医药防治心脑血管疾病的研究, Tel: 0371-66289006, E-mail: zhumingjun317@163.com

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是窦房结及周围组织病变或功能障碍造成起搏和传导功能失常, 从而导致心脑血管等器官供血不足而引起心悸、气短、胸闷、晕厥等一系列临床症状的综合征。早期仅有心率缓慢、慢慢不一或心动过速, 严重时可发生阿-斯综合征或猝死。根据病态窦房结综合征的表现, 可归属中医“心悸”、“胸痹”、“眩晕”、“厥脱”、“迟脉证”、“虚劳”等范畴。现代医学治疗本病尚无特效药物, 安装永久性体内人工起搏器是治疗本病的特效方

法,但因部分患者条件所限,但尚难普及。近年来心宝丸治疗本病取得了较好疗效,积累了一定的经验。但应该指出的是这些研究和疗效未得到系统的评价,在一定程度上影响了它的可靠性和可推广性。本研究旨在通过评价和分析现有心宝丸治疗病态窦房结综合征的随机对照试验,对其临床疗效和安全性做出较客观的系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 观察对象 以病态窦房结综合征患者为研究对象,年龄、性别不限,有明确的诊断标准(参照《实用内科学》、《临床心电图学》、《内科急症治疗学》等)。

1.1.2 研究类型 随机对照试验和随机交叉试验(前半部分),不受语种及发表类型限制,无论是否采用盲法均纳入。

1.1.3 干预措施 心宝丸与安慰剂对照,心宝丸与空白对照,心宝丸与其他药物对照或心宝丸加其他药物与单用其他药物对照。

1.1.4 结局测量指标 有效性指标:包括起搏器安装率、动态心电图中的总心搏数、平均心率及临床疗效;安全性指标:包括不良反应等。

1.2 排除标准 重复发表的文献;未提供足够数据而无法利用的文献;无法获得全文的文献;动物实验和机制研究、个案及经验报道、综述;试验设计不严谨、统计方法不恰当的文献。

1.3 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2010年第3期)、MEDLINE(1980-2009.6)、EMbase(1966-2010.10)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978-2010.10)、美国科学引文索引数据库(SCI,1986-2010)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI,1994-2007.8)、数字化期刊全文数据库(1995-2010)、中文科技期刊数据库(1989-2010)、互联网检索在研试验,附加检索相关会议论文集及药厂资料,检索时间截至2010年10月。对缺乏的资料与作者通电话或者邮件联系予以补充。英文数据库主要

检索词为“sick sinus syndrome,sick sinus node syndrome,sinus node dysfunction,sinoatrial syncope,SSS,xinbao,xin bao”,中文检索词为病态窦房结综合征、病窦综合征、窦房结功能不全、心宝等。

1.4 试验筛选 两位研究者独立阅读并交叉核对纳入研究,如遇分歧通过讨论或求助同行专家决定其是否纳入。

1.5 质量评价 按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0 推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入研究进行方法学质量评价:①随机分配方法;②隐蔽分组;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者或统计人员采用盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.6 资料提取和分析 采用 Cochrane 协作网提供 RevMan5.0 软件进行分析。对连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示疗效的效应量,对二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)予以表示,二者的可信区间(confidence interval, CI)均设定为 95%。各纳入研究结果之间的异质性采用 χ^2 检验进行分析。若纳入研究具有足够的一致性($P > 0.1$ 和 $I^2 < 50%$)时,采用固定效应模型进行分析。若纳入研究之间存在异质性时,则分析异质性的来源,并对可能导致异质性的因素进行亚组分析。如果各研究之间存在统计学异质性而无临床异质性,或其差异不具有临床意义时,则采用随机效应模型进行分析。如果各研究之间的异质性过大,则采用描述性分析。必要时,采用敏感性分析来检验结果的稳定性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检后排除重复文献、排除题名和摘要不符合文献、排除不符合纳入标准的文献,最终纳入 4 个随机对照试验(RCT),共包括 222 例患者。其中 2 个 RCT^[1-2]为心宝丸 + 舒喘灵与舒喘灵的对照;1 个 RCT^[3]为心宝丸与阿托品的对照,1 个 RCT^[4]心宝丸与心先安的对照。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的一般特征

| 研究 | 干预措施(病例数) | | 疗程 | 疗效 | 研究时间 |
|--------------------|--|---|----|----------------------------|-----------------|
| | 干预组 | 对照组 | | | |
| 金玲 ^[1] | 心宝丸(麒麟药业)2丸,3次/日,口服 + 舒喘灵 2.4 mg 3次/日,口服(50) | 舒喘灵 2.4 mg,3次/日,口服(50) | 1月 | 《临床疾病诊断治愈好转标准》,Holter 平均心率 | 未提及 |
| 王喜梅 ^[2] | 心宝丸(同仁堂)4丸,3次/日,口服 + 舒喘灵 2.4 mg 3次/日,口服(28) | 舒喘灵 2.4 mg,3次/日,口服(23) | 2周 | 自定义 | 2001-10—2004-10 |
| 廖林峰 ^[3] | 心宝丸(广东省药物研究所)6丸,3次/日,口服(20) | 阿托品 0.6 mg,3次/日,口服(13) | 4月 | 参照 1979 年“常见心律失常”疗效参考标准 | 2000-10—2002-10 |
| 李云富 ^[4] | 心宝丸(广东省药物研究所)180~360 mg,3次/日,口服(20) | 10%葡萄糖注射液(或生理盐水)250 mL + 心先安 150 mg,1日/次,静点(18) | 2周 | 上海第一医学院《实用内科学》,起搏器安装率,不良反应 | 1993 年始 |

2.2 纳入研究的方法学质量 所有的纳入研究均未提及具体的随机方法及分配隐藏,只有 1 个 RCT^[2]报道采用了单

盲,各研究均进行了基线的比较,且组间基线均衡。纳入研究的质量评价情况见表 2。

表 2 纳入文献的质量评价

| 研究 | 随机分配方法 | 隐藏分组 | 盲法 | 结果数据的完整性 | 选择性报告研究结果 | 是否资金支持 | 是否基线可比 |
|--------------------|--------|------|-----|----------|-----------|--------|--------|
| 金玲 ^[1] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 不清楚 | 是 |
| 王喜梅 ^[2] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | 是 | 是 | 不清楚 | 是 |
| 廖林峰 ^[3] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 不清楚 | 是 |
| 李云富 ^[4] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 不清楚 | 是 |

2.3 结果分析

2.3.1 定量分析 见表 3。

表 3 治疗有效性定量分析

| 研究 | (n/N) | | OR(95% CI) | P |
|--------------------|-------|-------|--------------------|------|
| | 试验组 | 对照组 | | |
| 金玲 ^[1] | 49/50 | 39/50 | 13.82(1.71,111.72) | 0.01 |
| 王喜梅 ^[2] | 24/28 | 14/23 | 3.86(1.00,14.87) | 0.05 |
| 廖林峰 ^[3] | 19/20 | | 8.44(0.82,86.83) | 0.07 |
| 李云富 ^[4] | 17/20 | 16/18 | 0.71(0.10,4.81) | 0.72 |
| Holter 平均心率 | | | | |
| 金玲 ^[1] | 48/50 | 39/50 | 6.77(1.42,32.37) | 0.02 |

2.3.2 描述性分析 本研究因纳入文献的实验研究设计、干预措施、疗效标准、测量结果存在一定的差异,因此只做描述性分析。

2.3.2.1 起搏器安装率 只有李云富等^[4]报道了 1 例患者安装了永久起搏器,但未报道该病例为试验组或对照组。

2.3.2.2 动态心电图中的总心搏数、平均心率 4 个研究均未报道动态心电图总心搏数的变化,仅金玲等^[1]比较了治疗后动态心电图平均心率的变化,心宝组 48 例心率增快,有效率为 96%,与对照组相比(39 例,78%)差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3.2.3 临床疗效 4 个研究均进行了疗效的比较,其中 3 个研究^[1-3]心宝组治疗后疗效优于对照组,1 个研究^[4]显示无差异。金玲等^[1]结果显示治疗后心宝组 50 例,显效 11 例,有效 38 例,无效 1 例,总有效率 98.00%;对照组 50 例,显效 6 例,有效 33 例,无效 11 例,总有效率 78.00%。两组疗效差异有统计学意义($P < 0.01$)。王喜梅等^[2]结果显示治疗后心宝组 28 例,显效 4 例,有效 20 例,无效 1 例,总有效率 85.71%;对照组 23 例,显效 1 例,有效 13 例,无效 9 例,总有效率 60.81%。两组疗效差异有统计学意义($P < 0.05$)。廖林峰等^[3]结果显示治疗后心宝组 20 例,显效 15 例,有效 4 例,无效 1 例,总有效率 95%;对照组 13 例,显效 3 例,有效 6 例,无效 4 例,总有效率 69.23%。两组疗效差异有统计学意义($P < 0.01$)。李云富等^[4]结果显示治疗后心宝组 20 例,显效 11 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率 85.0%;对照组 183 例,显效 11 例,有效 5 例,无效 2 例,总有效率 88.9%。两组疗效差异无统计学意义。

2.3.2.4 不良反应 仅 1 个研究^[4]报道了服用心宝丸后出现的不良反应,主要包括心悸、口干、血压升高伴头晕等,减量及调整降压药后症状缓解。

3 讨论

SSS 是由于窦房结本身及其周围组织发生缺血、纤维化、炎症、退行性病变或窦房结动脉阻塞而引起其功能减退、起搏受损,产生多种心律失常的综合表现,属于中医学胸痹、心悸等范畴,皆因久病体虚,损伤心阳,阳不胜阴,气虚血瘀所致,故用温补心阳、益气化瘀为根本法则^[5]。徐凤芹等^[6]对兔急性实验性 SSS 的研究中也发现,具有温补心肾、益气活血作用的中药能改善异常电生理指标及窦房结的自律性和心脏传导功能,提高心率,纠正心律失常。而心宝丸是 20 世纪 80 年代由广东省药物研究所研制的一种中药复方制剂,由洋金花、鹿茸、人参、附子、肉桂、田七、麝香、蟾酥、冰片等组成,方中诸药合用亦有温补心肾、活血通脉之功。现代药理研究其能兴奋窦房结及中枢神经,促进多种腺体的分泌^[7]。该方主药洋金花主要含东莨菪碱及莨菪碱,它能阻断 α_1 受体及 m 受体,增加细胞膜流动性,改善微循环使血管瓣开放,血管壁舒张,血流速度加快,血流由块状流变为粒状流。拮抗儿茶酚胺作用,从而使内源性儿茶酚胺增加,使血管痉挛解除,血管舒张从而减少心脏负荷。增加心率,减少血液黏度。促进创伤组织愈合,加强心肌收缩力及抑制异位兴奋点的作用^[8]。人参中人参二醇组皂苷能改善血管内皮功能,轻炎症介导的心肌细胞坏死,提高心肌细胞和血管内皮细胞对缺血、缺氧的耐受性,保护心肌细胞膜和线粒体的形态结构并改善其功能^[9]。附子增强心肌收缩力,兴奋窦房结。鹿茸加快窦房结传导速度,其余诸药有协同作用;因其对病态窦房结综合征、慢性心功能不全、心肌缺血和心律失常有很好的疗效故广泛应用于临床。但确切疗效缺乏多中心、大样本临床试验的支持。为此笔者采用循证医学的方法,对心宝丸的疗效与安全性作一系统评价。

本研究提示:①心宝丸可能对病态窦房结综合征患者的心率升高、症状改善等具有一定疗效。②出现一定程度的药物不良反应与剂量有关。由于部分研究中试验组与对照组疗效差异显著可能与试验的设计不够严谨有关,方法学质量较差,且样本量小,存在发表偏倚,不排除有夸大疗效的因素存在,因此结果的解释应当慎重。

本研究目前研究中缺乏高质量的随机、对照、双盲试验。

子宫内膜异位症中医证治用药规律

崔轶凡*

(山西中医学院, 太原 030024)

[摘要] 通过对子宫内膜异位症(EMs)相关文献研究,探索 EMs 的病因病机及中药用药规律,为临床处方用药提供依据。根据相关标准纳入文献 86 篇,对其所用中药进行分类,用统计软件 SPSS 进行描述性统计。结果表明治疗 EMs 使用率最高的药物是当归、丹参、白术、柴胡、香附;使用率最高的中药类别是活血化瘀药、补虚药以及清热药。结论认为:EMs 患者病程较长,患者多表现为虚实夹杂,多与肝、肾、脾功能失调有关,在临床用药过程中应注意活血药与补虚药的结合使用才能取得更确切的临床疗效。

[关键词] 子宫内膜异位症;文献研究;用药规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0289-03

Literature Analysis on Chinese Medicine in Treatment of Endometriosis Based on Syndrome Differentiation

CUI Yi-fan*

(Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the regularity of chinese medicines in treatment of endometriosis based on syndrome differentiation in order to improve clinical efficiency of chinese medicines. **Method:** Eighty-six literatures were chose, and Chinese herbs were classified by SPSS. **Result:** The most frequently used Chinese herbs were *Angelica sinensis*, *Salvia miltiorrhiza*, *Atractylodes macrocephala*, *Bupleurum Chinese*, *Cyperus rotundus*.

[收稿日期] 20111103(008)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81102740/H2903)

[通讯作者] * 崔轶凡,讲师,从事妇科疾病证候规范化研究,Tel:13753140116,E-mail:cuiyf1120@163.com

临床设计中存在诸多不足,主要表现在:①疾病诊断标准及疗效评价标准不统一,影响对疗效的评价,结论的推广,应尽可能的采用客观指标进行评价。②制定合适的纳排标准,选择合理的对照。③文献中应简要描述随机方法及隐藏方案以增强研究结果的可信度,增加组间的可比性。④应用盲法减少主观因素导致的测量性偏倚。⑤应尽可能的报道随访情况,以便对终点事件、远期疗效、不良反应等加以统计。⑥对不良反应如实报道,增加临床资料的客观性。

[参考文献]

[1] 金玲,王修军.心宝丸合舒喘灵治疗病窦综合征 50 例临床观察[J].中国中医急症,2008,17(9):1190.
[2] 王喜梅,耿秀双.心宝丸治疗病态窦房结综合征 28 例疗效观察[J].实用中西医结合临床,2005,5(4):21.
[3] 廖林峰.心宝丸治疗病态窦房结综合征疗效观察[J].广西中医学院学报,2003,6(3):30.

[4] 李云富,李惟国,郭文涛,等.心宝治疗病态窦房结综合征临床研究[J].中成药,2001,23(1):34.
[5] 朱明军,张群生,王永霞.传统方辨治心律失常概况[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(7):70.
[6] 徐凤芹,李立志,史大卓.增率颗粒剂对兔实验性病态窦房结综合征的作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(1):47.
[7] 杨医亚.中医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,1983:210.
[8] 清音.心宝丸的药理作用和临床研究[J].中国处方药,2004,13(10):69.
[9] 刘洁,刘芬,王秋静.人参二醇组皂苷对心肌梗死犬血清一氧化氮、一氧化氮合酶水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(4):46.

[责任编辑 邹晓翠]