

参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常有效性和安全性的 Meta 分析*

郭雪娅¹ 魏涛涛¹ 张贵斌¹ 祁玉璟¹

[摘要] 目的:探讨参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的有效性和安全性。方法:计算机检索 Cochrane library(截止 2015 年第 7 期)、PubMed、Web of Science、中国知网、重庆维普、中华医学会数字化期刊、中国生物医学文献数据库、万方数据库,检索截止时间为 2015 年 7 月。两位研究员独立进行文献的筛选和资料的提取,采用 Cochrane 协作网推荐的 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(5.1.0)进行质量评价。采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。结果:总共纳入 32 个随机对照试验,包括 2 483 例缓慢性心律失常患者。共有 6 个研究报道了随机序列产生的方法。Meta 分析结果提示:参仙升脉口服液能够提高平均心率[MD=6.80, 95%CI(5.75,7.86), $P<0.000\ 01$],总有效率[OR=3.96,95%CI(3.10,5.07), $P<0.000\ 01$],并且参仙升脉口服液的不良反应发生率较低[OR=0.36,95%CI(0.20,0.64), $P=0.006$]。结论:参仙升脉口服液能够提高缓慢性心律失常患者的心率,并且明显改善患者的临床症状。

[关键词] 参仙升脉口服液;心律失常;缓慢性;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.005

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

Shenxianshengmai Oral Liquid for slow arrhythmia: a Meta analysis and systematic review

GUO Xueya WEI Taotao ZHANG Guibin QI Yujing

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Gansu University, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: GUO Xueya, E-mail: guoxueya2006@126.com

Abstract Objective: To evaluate effectiveness and safety of Shenxianshengmai Oral Liquid for slow arrhythmia. **Method:** Cochrane library (issue 7, 2015), PubMed, Web of Science, CNKI, VIP, CMA Digital Periodicals, CBM and Wanfang database were searched for relevant items (up to Jul. 2015). Two reviewers selected studies and extracted data independently, and Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(5.1.0) was used for quality assessment. Data statistical analysis was carried out using RevMan 5.3. **Result:** A total of 32 studies meeting the inclusion criteria, including 2483 participants. Six studies reported Random Sequence Generation. Result of meta-analysis indicated Shenxianshengmai Oral Liquid could increase average heart rate[MD=6.80, 95%CI(5.75,7.86), $P<0.000\ 01$], total effectiveness[OR=3.96,95%CI(3.10,5.07), $P<0.000\ 01$], with lower adverse event[OR=0.36,95%CI(0.20,0.64), $P=0.006$]. **Conclusion:** Shenxianshengmai Oral Liquid shows more advantages for treatment of slow arrhythmia, and this results would be used to clinic prudently for limitation of included studies.

Key words Shenxianshengmai Oral Liquid; slow arrhythmia; meta analysis; systematic review

缓慢性心律失常是指有效心室率低于 60 次/min 的心律失常,包括窦房结病变和房室结病变^[1-2]。它们都有相似的临床症状,如心悸、头晕、乏力、黑矇甚至晕厥等,往往影响患者的生活质量^[3]。缓慢性心律失常的治疗目前主要以药物以及安装人工心脏起搏器为主。研究证实安装心脏起搏器的患者能够获得更好的临床效果,但安装起搏器有严格的适应证,且受到很多因素的影响,尤

其是临界病变时。药物治疗常用的有阿托品、山莨菪碱、氨茶碱、异丙肾上腺素以及中药等^[3]。阿托品可引起尿潴留,在老年男性中的应用受到限制。异丙肾上腺素仅静脉使用。近年来,中药在缓慢性心律失常的治疗中越来越受到重视。参仙升脉口服液是 2001 年上市的中药口服液^[4]。越来越多的临床研究发现,参仙升脉口服液在治疗各种原因如颅脑创伤所致的窦性心动过缓、房室传导阻滞以及病态窦房结综合征方面有着良好的疗效^[5-6]。但也有研究发现,参仙升脉口服液可能引起一些不良反应,如胃肠道不适,甚至肝功能损害等^[5,7]。本研究的目的旨在评价参仙升脉口服液对缓慢性心律失

* 基金项目:甘肃省自然科学基金(No:1208RJZA218)

¹ 兰州大学第二医院心内科(兰州,730030)

通信作者:郭雪娅, E-mail: guoxueya2006@126.com

常的疗效和安全性,以期为临床应用和后续的相关研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 纳入排除标准

纳入标准:选择随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),无论是否采用盲法;缓慢性心律失常患者包括窦房结病变(窦性心动过缓、窦房传导阻滞和窦性停搏)和房室结病变(心室率 <60 次/min的房室传导阻滞);对照组采用空白对照或其他治疗心律失常的药物,试验组采用参仙升脉口服液或在对照组的基础上加用参仙升脉口服液。结局指标:主要指标:24 h 平均心率(次/min);次要指标:24 h 最低心率(次/min),24 h 最高心率(次/min);临床疗效指标包括显效、有效、无效、总有效率;不良反应包括口干、上腹部不适、皮肤干燥等。显效:心室率平均增加 10 次/min,症状消失,心电图基本正常;有效:心室率平均增加 6~9 次/min,症状改善,心电图好转;无效:心室率平均增加 <6 次/min,临床症状及心电图无好转或者恶化;总有效率为(显效+有效)/总病例数。

排除标准:甲状腺功能减退症等心脏以外原因引起的心动过缓等;对照组为安装心脏起搏器的患者,或已经安装心脏起搏器的患者,或有Ⅰa类适应证需要安装心脏起搏器的患者;快-慢综合征患者;其他有急性严重心脏病患者如急性冠脉综合征和充血性心力衰竭者;合并有肝肾功能损害的患者。

1.2 文献检索策略

计算机检索以下电子数据库:Cochrane library(截止 2015 年第 7 期),PubMed,Web of Science,中国知网(CNKI),重庆维普(VIP),中华医学会数字化期刊(CMA Digital Periodicals),中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据库,检索截止时间为 2015 年 7 月。英文检索词及组合方式:(ShenXianShengMaiKouFuYe OR Shenxianshengmai Oral Liquid) AND (arrhythmia OR bradycardia OR sick sinus syndrome OR SSS OR Atrioventricular block OR AVB OR sinoatrial block OR SAB);中文检索词及组合方式:参仙升脉口服液 AND(心律失常 OR 心动过缓 OR 病态窦房结综合征 OR 房室传导阻滞 OR 窦房传导阻滞)。采用自由词和主题词相结合的方式进行检索。对纳入研究的参考文献进行查阅,防治漏掉相关文献。

1.3 文献筛选与资料提取

两位研究员独立进行文献筛选,若遇分歧,核对原文解决。按照制定好的资料提取表,提取以下内容:作者,发表日期,病例数,性别比例,年龄,患者类型及伴随疾病,干预措施,观察指标,心电图结果,临床疗效结果,不良事件等。两位研究员独立进行资料的提取并交叉核对,若遇到分歧,查阅原

始文献并商量解决。

1.4 质量评价

采用 Cochrane 协作网推荐的 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (5.1.0)进行质量评价。质量评价的条目包括以下 7 条:随机序列产生,分配隐藏方法,盲法(受试者、相关人员),对结果分析人员采用盲法,不完整数据报告,选择性报告研究结果和其他偏倚^[8]。

1.5 统计学处理

采用软件 RevMan 5.3^[9]进行统计学分析。计数资料采用 OR 作为统计效应量,连续性变量采用 MD 作为统计效应量,计算 95% CI 及 P 值。当纳入研究合并时异质性检验 $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型;当 $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型。根据对照组的不同进行亚组分析,若试验组方案为对照组方案加参仙升脉口服液,将这种类型归为参仙升脉口服液/空白亚组进行合并分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

检索数据库,总共得到 108 条相关文献,其中 PubMed 0 条,Web of Science 0 条,Cochrane library 0 条,CNKI 34 条,万方数据库 24 条,维普数据库 22 条,中华医学会数字化期刊 16 条,CBM 12 条。阅读题目和摘要及全文后,最终纳入 32 条文献^[10-41],包括 2 483 例患者。

2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入的 32 个研究中,6 个研究^[19, 29, 31-35, 38]采用了正确的随机序列产生方法,且均为随机数字表法,没有研究介绍分配隐藏方法和盲法的实施。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 平均心率 与空白对照组、宁心宝、宁心宝胶囊、氨茶碱、山茛菪碱片、通脉养心丸及环磷腺苷葡胺等相比,参仙升脉口服液能够显著增加平均心率;但是与阿托品相比,平均心率无明显改善。总的结果提示,参仙升脉口服液能够显著提高平均心率[MD = 6.80, 95% CI (5.75, 7.86), $P < 0.000 01$]。见图 1。

2.3.2 心率与有效率 最慢心率、最高心率及显效、有效、无效、总有效率的 Meta 分析结果见表 1、2。

2.3.3 不良反应 参仙升脉口服液引起的不良事件发生率低于阿托品[OR = 0.26, 95% CI: (0.10, 0.70), $P = 0.007$],与心宝丸、宁心宝胶囊等无差异。见图 2。

3 讨论

近年来中药在治疗缓慢性心律失常中的疗效得到肯定^[42]。参仙升脉口服液是由红参、淫羊藿、补骨脂、枸杞子、麻黄、细辛、丹参、水蛭等 8 种重要成分组成,具有温补心肾、活血化淤之功,达到治疗

心肾阳虚、血淤寒凝、脉络受阻所致脉迟证的目的^[4]。本研究的结果提示,参仙升脉口服液能够提高缓慢性心律失常的平均心率 6.80 次/min,且不良反应明显较低。胡宇才等^[43]进行了一个基于 5 个随机对照试验的系统评价,并且得出了类似的结

论。此外,动物学实验也证实参仙升脉口服液提高缓慢性心律失常大鼠缝隙连接蛋白 Cx45 的表达以及 cAMP/cGMP、Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,这为其治疗缓慢性心律失常的机制提供了依据^[44-45]。

表 1 心率的 Meta 分析结果

Table 1 Heart rate results of Meta analysis

观察指标	干预措施	纳入研究个数	病例数	Meta 分析结果		P
				MD	95%CI	
最慢心率	参仙升脉口服液/空白	5	360	8.18	(4.73, 11.63)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/阿托品	3	145	3.57	(-5.01, 12.14)	0.41
	参仙升脉口服液/心宝丸	5	259	6.84	(5.33, 8.34)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	3	204	6.67	(3.22, 10.12)	0.000 2
	参仙升脉口服液/氨茶碱	2	124	6.31	(4.77, 7.85)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	2	170	9.33	(5.22, 13.44)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	7.19	(5.55, 8.83)	<0.000 1
	参仙升脉口服液/环磷腺苷葡胺	1	98	4.42	(2.94, 5.90)	<0.000 01
	总的 Meta 分析结果	22	1 507	6.85	(5.69, 8.02)	<0.000 01
最高心率	参仙升脉口服液/空白	4	252	10.82	(9.56, 12.08)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/阿托品	2	145	2.35	(0.70, 4.00)	0.005
	参仙升脉口服液/心宝丸	5	359	9.61	(8.68, 10.54)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	1	80	6.84	(4.08, 9.60)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/氨茶碱	1	64	8.00	(5.13, 10.87)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	2	170	7.88	(6.31, 9.45)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	7.80	(5.38, 10.22)	<0.000 1
	参仙升脉口服液/环磷腺苷葡胺	1	98	6.87	(4.37, 9.37)	<0.00001
	总的 Meta 分析结果	17	1215	8.36	(7.80, 8.93)	<0.000 01

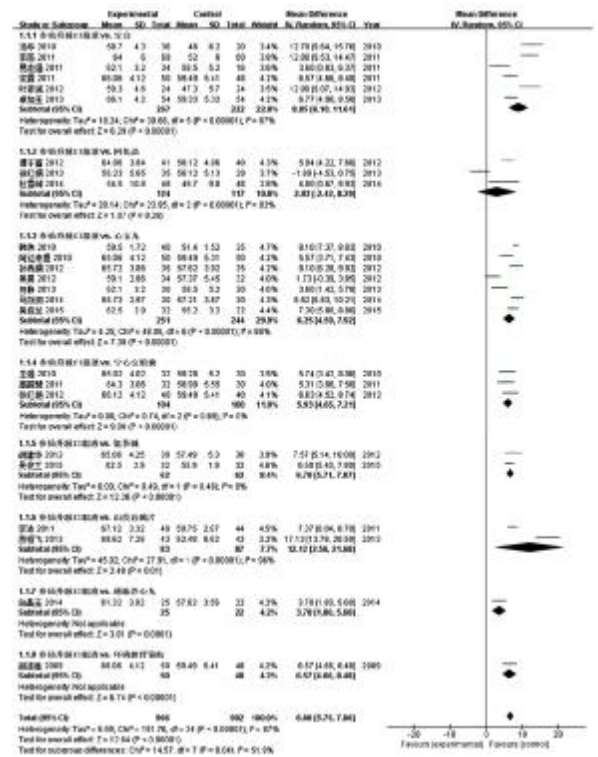


图 1 平均心率的森林图

Figure 1 Forest map of average heart rate

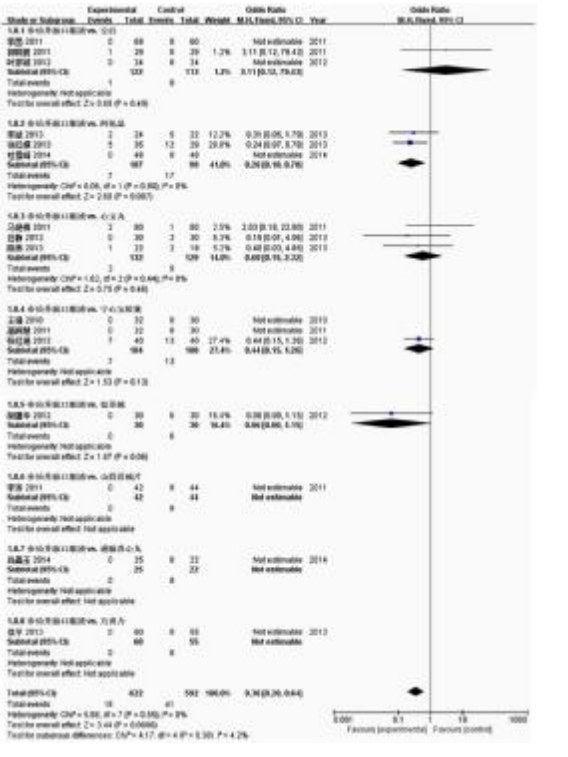


图 2 不良反应的森林图

Figure 2 Forest map of adverse reactions

表 2 疗效的 Meta 分析结果

Table 2 Curative effect results of Meta analysis

观察指标	干预措施	纳入研 究个数	病例数	Meta 分析结果		P
				OR	95%CI	
显效	参仙升脉口服液/空白	6	489	3.15	(2.11, 4.70)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/阿托品	3	241	2.16	(1.12, 4.16)	0.02
	参仙升脉口服液/心宝丸	10	796	1.93	(1.43, 2.60)	<0.000 1
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	2	124	2.20	(1.06, 4.57)	0.03
	参仙升脉口服液 vs. 氨茶碱	2	124	2.08	(0.97, 4.46)	0.06
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	1	86	5.40	(2.13, 13.68)	0.000 4
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	1.62	(0.50, 5.21)	0.42
	参仙升脉口服液/万爽力	1	115	2.80	(1.30, 6.02)	0.008
	总的 Meta 分析结果	26	1961	2.36	(1.95, 2.86)	<0.000 01
有效	参仙升脉口服液/空白	6	463	1.13	(0.77, 1.66)	0.55
	参仙升脉口服液/阿托品	3	206	1.06	(0.61, 1.86)	0.83
	参仙升脉口服液/心宝丸	10	796	1.16	(0.87, 1.56)	0.32
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	2	124	0.92	(0.41, 2.05)	0.83
	参仙升脉口服液/氨茶碱	2	124	1.43	(0.68, 3.03)	0.34
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	1	86	0.62	(0.25, 1.56)	0.31
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	1.62	(0.50, 5.21)	0.42
	参仙升脉口服液/万爽力	1	115	0.57	(0.25, 1.31)	0.18
	总的 Meta 分析结果	26	1961	1.08	(0.90, 1.30)	0.42
无效	参仙升脉口服液/空白	6	463	0.22	(0.14, 0.35)	0.000 01
	参仙升脉口服液/阿托品	3	206	0.35	(0.07, 1.84)	0.22
	参仙升脉口服液/心宝丸	10	796	0.28	(0.19, 0.42)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	2	124	0.22	(0.07, 0.71)	0.01
	参仙升脉口服液/氨茶碱	2	124	0.21	(0.08, 0.57)	0.002
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	1	86	0.17	(0.05, 0.55)	0.003
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	0.11	(0.01, 1.01)	0.05
	参仙升脉口服液/万爽力	1	115	0.33	(0.11, 1.00)	0.05
	总的 Meta 分析结果	26	1961	0.26	(0.21, 0.34)	<0.000 01
总有效率	参仙升脉口服液/空白	6	463	4.66	(2.93, 7.39)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/阿托品	3	206	2.22	(1.16, 4.25)	0.02
	参仙升脉口服液/心宝丸	10	796	3.93	(2.60, 5.95)	<0.000 01
	参仙升脉口服液/宁心宝胶囊	2	124	4.57	(1.41, 14.79)	0.01
	参仙升脉口服液/氨茶碱	2	124	4.85	(1.78, 13.16)	0.002
	参仙升脉口服液/山莨菪碱片	1	86	5.98	(1.81, 19.77)	0.003
	参仙升脉口服液/通脉养心丸	1	47	9.00	(0.99, 82.00)	0.05
	参仙升脉口服液/万爽力	1	115	3.07	(1.00, 9.38)	0.05
	总的 Meta 分析结果	26	1552	3.96	(3.10, 5.07)	<0.000 01

本研究严格按照纳入排除标准进行文献的筛选,结果提示心因性窦性心动过缓患者服用参仙升脉口服液临床获益较大。此外,江南凯等^[6]对参仙升脉口服液治疗颅脑损伤所致的心动过缓进行了探讨,发现参仙升脉口服液治疗颅脑创伤并脑心综合征之窦性心动过缓疗效明显优于服用心宝丸对照组。张雨虹等^[46]对参仙升脉口服液治疗甲减引起的心动过缓进行了研究,同样发现服用参仙升脉口服液的甲减引起的心动过缓患者效果较好。

本研究虽然严格地按照 Cochrane 系统评价的

方法进行制作,全面纳入了参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的研究,但仍然有一些不足之处:①纳入研究质量整体较低,仅有 18.75%(6/32)的研究报道了随机序列产生的方法,所有研究都没有报道分配隐藏以及盲法等。②仅有 50%(16/32)的研究报道了不良反应。中药制剂的不良反应是近年来普遍关注的问题,虽然口服液的不良反应明显低于注射液,但研究发现,参仙升脉口服液仍然可以引起一些严重的不良反应^[7]。③由于原始研究病例选择以及报道的原因,本研究无法对参仙升脉口服液治疗单一性心律失常进行亚组分析。因此在

后续的研究中,要不断完善临床研究的方法学,提高结果的可靠性。此外,全面的检测并且合理的报道参仙升脉口服液的不良反应,对参仙升脉口服液的临床应用以及后续的临床试验有着非常重要的意义。

参考文献

- [1] 张毅. 心律失常中西医诊疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 472.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 188—190.
- [3] 路美娟, 赵英强. 缓慢性心律失常研究进展[J]. 山西中医, 2013, 29(6): 58—60.
- [4] 北京中医药大学. 治疗缓慢性心律失常的新药——参仙升脉口服液[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(9): 641—641.
- [5] 张胜军. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(29): 158—159.
- [6] 江南凯, 岑远光, 黄常坚, 等. 参仙升脉口服液治疗颅脑创伤并脑心综合征之窦性心动过缓临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(4): 459.
- [7] 沈培源. 步长参仙升脉口服液致肝功能损害一例[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(8): 122.
- [8] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [updated March 2011][M]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- [9] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5. 3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- [10] 赫连胜, 徐维. 参仙升脉口服液与环磷腺苷葡胺治疗心动过缓的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2009, 16(24): 69—70.
- [11] 阿达来提, 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, 2010, 19(2): 87—87.
- [12] 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, 52(4): 11—12.
- [13] 刘锦涛, 李应东. 中西医结合治疗心动过缓性心律失常疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(10): 76—76.
- [14] 汤华, 李健, 黄智慧. 参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征疗效观察[J]. 中国医药, 2010, 5(10): 979—980.
- [15] 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—1364.
- [16] 高晓慧, 李永红. 参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓32例临床分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(25): 39—40.
- [17] 郭晓丽. 参仙升脉口服液联合阿托品治疗心动过缓性心律失常疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(3): 128—129.
- [18] 李菡. 参仙升脉口服液联合茶碱缓释胶囊治疗老年窦性心动过缓疗效观察[J]. 人民军医, 2011, 54(2): 124—125.
- [19] 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(2): 1121—1122.
- [20] 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—23.
- [21] 宋震. 舒喘灵联合参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓50例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1486—1487.
- [22] 易志强, 王雪樵, 万凤福, 等. 参仙升脉口服液对治疗缓慢性心律失常的疗效研究[J]. 宜春学院学报, 2011, 33(4): 86—87.
- [23] 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—9.
- [24] 孙秀娟, 曹继云, 张茂峰, 等. 参仙生脉口服液联合硝酸酯类治疗老年冠心病慢性心律失常[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(19): 2362—2363.
- [25] 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—162.
- [26] 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.
- [27] 叶家城. 参仙升脉口服液联合茶碱缓释片治疗病态窦房结综合征疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1176—1177.
- [28] 张红艳, 姜斌, 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—891.
- [29] 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—170.
- [30] 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—18.
- [31] 侯平, 陈韦, 于开锋, 等. 参仙升脉口服液联合西药治疗心肾阳虚型缓慢性心律失常随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(6): 98—100.
- [32] 姜艳. 中西医结合治疗心动过缓性心律失常疗效探讨[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2013, 23(10): 6179—6179.
- [33] 李斌. 参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓疗效观察[J]. 中外健康文摘, 2013, 10(22): 234—234.
- [34] 王彩红, 马民凯, 马会妙, 等. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效观察[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2013, 33(6): 279—279, 280.