

稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏疗效与安全性 Meta 分析

郭芮彤^{1,2}, 鞠娜², 林鑫^{1,2}, 吕洋^{1,2}, 葛卫红^{1*}, 于锋²

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210009

2. 中国药科大学 临床药学教研室, 江苏 南京 210009

摘要: 系统评价稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏的疗效与安全性。计算机检索 1995—2014 年中国知网全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (WF)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、江苏省工程技术文献信息中心、Co-chrane 图书馆临床对照试验资料库 (CCRCT)、Medline、Sciencedirect 中的文献, 并对最终数据采用 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。共纳入 20 项研究 (包含 1 568 例患者)。Meta 分析结果显示, 稳心颗粒与美托洛尔联用 (治疗组) 与单独使用美托洛尔 (对照组) 治疗室性早搏的临床症状改善的有效率 [RR=1.26, 95% CI (1.17, 1.36), $P<0.000\ 01$]、室性早搏疗效的有效率 [RR=1.22, 95% CI (1.16, 1.29), $P<0.000\ 01$]、总体不良反应发生率 [RR=0.70, 95% CI (0.50, 0.98), $P=0.04$] 的差异均具有统计学意义。针对相对较严重的不良反应进行亚组分析, 两组间房室传导阻滞发生率的差异具有统计学意义 [RR=0.20, 95% CI (0.04, 0.89), $P=0.04$], 但心动过缓的发生率并无统计学差异 [RR=0.54, 95% CI (0.26, 1.09), $P=0.08$]。进行敏感分析后, 除了总体不良反应的发生率与基础分析的结果不一致, 其余结局指标均与基础分析结果一致。稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏比单用美托洛尔能够有效改善患者症状, 显著减少室性早搏。但 2 组间总体不良反应及心动过缓发生率的差异并未有统计学意义, 房室传导阻滞发生率的差异也处在统计学意义的边缘, 尚待扩大样本量后进一步分析。

关键词: 稳心颗粒; 美托洛尔; 室性早搏; Meta 分析; 联合用药

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)06-1053-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.06.030

Meta-analysis on efficacy and safety of Wenxin Granule combined with metoprolol for treatment of ventricular premature

GUO Rui-tong^{1,2}, JU Na², LIN Xin^{1,2}, LV Yang^{1,2}, GE Wei-hong¹, YU Feng²

1. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210009, China

2. Department of Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: To evaluate the clinical efficacy and safety of Wenxin Granule combined with metoprolol for treatment of ventricular premature. We searched CNKI, Wanfang Database, VIP, Jiangsu Engineering Technology Literature Information Center, CCRCT, Medline, and Scencedirect from 1995 to 2014. Meta analysis was performed using Rev Man 5.2 software. Twenty trials were involved, including 1 568 cases. The results showed that there was significant difference in the clinical symptom effectiveness of Wenxin Granule combined with metoprolol and metoprolol alone in the treatment of ventricular premature [RR = 1.26, 95% CI (1.17, 1.36), $P < 0.000\ 01$], as with the clinical effectiveness [RR = 1.22, 95% CI (1.16, 1.29), $P < 0.000\ 01$] and the incidence of adverse drug reactions [RR = 0.70, 95% CI (0.50, 0.98), $P = 0.04$]. A subgroup analysis was done in the view of the severe adverse reaction. The results showed that there was significant difference in the incidence of atrioventricular block between the two groups [RR = 0.20, 95% CI (0.04, 0.89), $P = 0.04$], while no significant difference was found in the incidence of bradycardia [RR = 0.54, 95% CI (0.26, 1.09), $P = 0.08$]. The results of sensitivity analysis of final indicators were consistent with the fundamental analysis except the incidence of adverse drug reactions. Comparing with metoprolol alone, Wenxin Granule combined with metoprolol for treatment of ventricular premature can effectively improve the symptoms of patients, and significantly diminish the ventricular premature, while there is no significant difference in the incidence of total adverse drug reactions and bradycardia between the two groups. Also the difference in the incidence of atrioventricular block is with marginal significance. So the safety between the two groups may need further study after more samples be tested.

收稿日期: 2015-09-15

作者简介: 郭芮彤 (1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为临床药学。E-mail: 736167846@qq.com

*通信作者 葛卫红, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 6221230@sina.com

Key words: Wenxin Granule; metoprolol; ventricular premature; Meta analysis; drug combination

室性早搏又称室性期前收缩,是临床常见的心律失常。大多数患者常有胸闷、心悸、气短、头昏等症状,临床症状难以缓解,复发率极高,严重者可出现晕厥甚至引起猝死。目前,临床常用的抗心律失常药物为化学药。但这些抗心律失常药物均有一定负性肌力和负性传导作用,且有致心律失常之弊,不宜长期服用,容易出现耐药性,副作用明显,因而限制了其在临床的应用范围。中成药对改善症状有效,而对抑制室性早搏的产生,减少室性早搏的数量作用较化学药差^[1]。若二者联用,是否可以更加安全、有效地治疗室性心律失常,降低恶性室性心律失常引起的猝死率和延长患者的寿命^[2-3]。对此,本文按照 Cochrane 系统评价原则,对纯中药制剂稳心颗粒与化学制剂美托洛尔联用治疗室性早搏的疗效与安全性采用 Meta 分析法进行评估。

1 方法

1.1 检索方法

计算机检索 1995 年 1 月—2014 年 4 月中国知网全文数据库(CNKI)、万方数据库(WF)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、江苏省工程技术文献信息中心、Co-chrane 图书馆临床对照试验资料库(CCRCT)、Medline、Sciencedirect 中的文献。中文检索关键词“稳心颗粒”“美托洛尔/倍他乐克”,英文检索词为“wexinkeli/wexinkeli/wen xin ke li/wenxin granule”“metoprolol/betaloc”“prematurebeat/premature beats”。最终共筛选到符合标准的中文文献 20 篇,英文文献 0 篇。并对以上合格的临床研究的参考文献进行追溯。

1.2 文献选择

1.2.1 文献纳入标准 (1)符合室性早搏诊断标准者。(2)年龄 18~75 岁,性别不限。(3)采用随机对照设计(RCT)。(4)治疗组干预措施为稳心颗粒联用美托洛尔,对照组为单独使用美托洛尔,其他干预措施如常规治疗、其他药物须在 2 组间一致。(5)预期获得的结局判定标准公认、权威,且至少包括临床症状改善情况和 24 h 动态心电图疗效中的 1 项。

1.2.2 文献剔除标准 (1)合并严重心脑血管疾病,合并肝、肾及造血系统等严重原发性疾病。(2)描述性研究,无对照组。(3)试验设计不严谨,统计方法不恰当,未给出原始数据。(4)重复发表或文

献数据来源于同一篇文章。

1.3 结局指标

1.3.1 临床症状改善情况 显效:症状消失或明显改善;有效:症状改善;无效:症状无改善或加重。

1.3.2 室性早搏疗效(根据 24 h 动态心电图判定)显效:24 h 无早搏或 <10 个/h,或早搏次数较治疗前减少 90%以上;有效:24 h 早搏次数较治疗前减少 50%~90%;无效:24 h 早搏次数较治疗前减少 $<50%$ 或增加者(总有效率=显效+有效)。

1.3.3 不良反应 统计药物相关不良反应情况。

1.4 质量评价

由 2 位评价员独立选择计算机所检索的文献并提取数据和相关资料,按照上述的纳入标准和剔除标准进行选择,发生分歧时通过讨论或由第 3 位研究者协助解决。使用修订 Jadad 评分量表对纳入的文献进行评分,该评分涉及评价文献的“随机序列的产生”“随机化隐藏”“盲法”“撤出与退出”的内容。具体评分结果见表 1。

1.5 统计学方法

采用由 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。分类变量采用危险比(RR)作为效应尺度,首先分析各纳入研究的临床异质性,然后采用卡方检验分析其统计学异质性,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,同时根据 I^2 判断异质性的程度。若 $P<0.05$, $I^2\geq 50%$ 为高度异质性,说明各试验结果间存在异质性,应对收录的文献进行调整或采用随机效应模型,并选用 Mantel-Haenszel 统计方法计算合并 RR 值;反之,则说明各试验结果具有同质性,可采用固定效应模型,选用 Mantel-Haenszel 统计方法计算合并 RR 值。通过绘制漏斗图,对纳入文献的发表偏倚进行分析讨论。上述结果均用 95%可信区间(95% CI)表示。

为了考察研究中包含的各种不确定因素对研究结果的影响,本文进行了敏感性分析。敏感性分析策略包括:1)选择随机效应模型;2)考虑药物的剂量和剂型:稳心颗粒剂量只包含干预措施为“9 g/次,3 次/d”,且美托洛尔排除使用缓释片的文献;3)只纳入疗程为 4 周的研究。

2 结果

2.1 纳入文献情况

2.1.1 文献筛选 通过检索,共获得国内相关文献

230篇 (CNKI 72篇, 万方数据库 57篇, 维普数据库 53篇, 江苏省工程技术文献信息中心 48篇), 国外 0篇。筛除重复 58篇后, 通过阅读文题和摘要排除不符合纳入标准 96篇, 阅读全文后再排除不符合纳入标准的 56篇, 最终有 20篇随机对照研究被纳入本次 Meta 分析。

2.1.2 纳入研究基本特征 所有纳入的研究均在国内进行。20项研究共纳入患者 1 568例, 其中治疗组 787例, 对照组 781例。治疗组的治疗方

法为联合应用稳心颗粒和美托洛尔, 对照组仅采用美托洛尔单独治疗。其纳入研究基本情况见表 1。但在徐进^[21]的研究中, 被分为 3组: I组为稳心颗粒组, II组为美托洛尔组, III组为联合用药组, 本文仅采用了 II组和 III组。在胡敏等^[15]的研究中, 治疗组 1例服药后胃部不适, 对照组 1例出现房室传导阻滞, 均停药, 疗效作为无效。所有研究治疗前 2组间在性别、年龄和病情轻重等方面均无统计学意义。

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of included study

编号	研究	例数		干预措施		疗程/ 周	临床症状改善 有效情况/例		室性早搏疗效 有效情况/例		不良反应/例		修订 Jadad 评分
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
1	张培芳等 ^[4]	50	50	美托洛尔 6.25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5 mg/次, 2次/d	4		40	35	2	3	3	
2	韦祥设 ^[5]	36	34	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d	4	34	26	33	25			2
3	邓咏秋等 ^[6]	51	51	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d	4			46	40			2
4	王瑞峰 ^[7]	35	35	美托洛 12.5~25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 5 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d	4	32	23	31	27	2	2	2
5	吕小翠 ^[8]	30	30	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d	2	28	22	29	23			2
6	蒲章深等 ^[9]	30	33	美托洛尔缓释片 47.5 mg, 1次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔缓释片 47.5 mg, 1次/d	4			28	25	6	5	1
7	庄亚杰等 ^[10]	50	50	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 5 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d	4			45	32			1
8	黄丽萍等 ^[11]	15	15	美托洛尔 12.5 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5 mg/次, 2次/d	4			14	11	3	1	2
9	徐芳 ^[12]	40	40	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2次/d	4			36	27	1	5	3
10	张斌 ^[13]	49	48	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2~3次/d+稳心颗粒 9~18 g/次, 2次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2~3次/d	4	41	37	38	35	11	17	1
11	谢宝光 ^[14]	80	80	美托洛尔缓释片 23.75 mg 或 47.5 mg, 1次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔缓释片 23.75 mg 或 47.5 mg	4			73	63	6	11	2
12	胡敏等 ^[15]	26	26	美托洛尔 6.25~25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 1次/d	美托洛尔 6.25~25 mg/次, 2次/d	4	24	19	24	18	1	1	3
13	许光清等 ^[16]	46	46	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3次/d	美托洛尔 25 mg/次, 2次/d	1	40	33					1

续表 1

编号	研究	例数		干预措施		疗程/ 周	临床症状改善有效 情况/例		室性早搏疗效有效 情况/例		不良反应/例		修订 Jadad 评分
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
14	陈亮 ^[17]	39	39	美托洛尔 12.5 mg/次, 2 次/d+ 稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 12.5 mg/次, 2 次/d	4	37	30	36	28	1	8	2
15	刘洪军 ^[18]	25	25	美托洛尔 12.5 mg/次, 2 次/d+ 稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 12.5 mg/次, 2 次/d	4	23	17	22	18	3	1	2
16	周玉洁 ^[19]	21	21	美托洛尔 25 mg/次, 2 次/d+ 稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 50 mg/次, 2 次/d	4			20	18	3	4	3
17	陈强盛 ^[20]	30	24	美托洛尔 12.5 mg/次, 2 次/d+ 稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 25 mg/次, 2 次/d	4	24	15	26	17	3	6	2
18	徐进 ^[21]	40	40	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2 次/ d+稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/ 次, 2 次/d	4	34	24	32	23			2
19	马爱萍等 ^[22]	56	56	美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2 次/ d+稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 12.5~25 mg/ 次, 2 次/d	8			52	43			3
20	何进舟等 ^[23]	38	38	美托洛尔 12.5~37.5 mg/次, 2 次/d+稳心颗粒 9 g/次, 3 次/d	美托洛尔 12.5~37.5 mg/次, 2 次/d	4			35	28	7	5	2

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 室性早搏临床症状改善的有效率 有 10 项研究报道了临床症状改善的有效率。纳入文献中, 采用稳心颗粒和美托洛尔联用的治疗组患者共 356 例, 其中达到有效标准的 317 例, 有效率为 89.04%; 仅采用美托洛尔治疗的对照组患者 347 例, 其中达到有效标准的 246 例, 有效率为 70.90%。异质性检验结果显示, 各研究间的效应值差异无异质性 ($P=0.92>0.05$, $I^2=0%<50%$), 故采用固定效应模型, 见图 1。Meta 分析结果表明, 治疗组与对照组在室性早搏临床症状改善的有效率方面有统计学差异 [$RR=1.26$, 95% CI (1.17, 1.36), $P<0.000 01$], 即治疗组的临床症状改善的有效率高于对照组。

2.2.2 室性早搏疗效有效率 (根据 24 h 动态心电图

判定) 有 19 项研究报道了 2 组的室性早搏疗效有效率。纳入文献中, 治疗组室性早搏疗效有效率为 89.07% (660/741); 对照组室性早搏疗效有效率为 72.93% (536/735)。异质性检验结果显示, 各研究间无异质性 ($P=0.98>0.05$, $I^2=0%<50%$), 故采用固定效应模型, 见图 2。Meta 分析结果表明, 治疗组与对照组在室性早搏疗效的有效率方面有统计学差异 [$RR=1.22$, 95% CI (1.16, 1.29), $P<0.000 01$], 即治疗组相比于对照组能够显著减少室性早搏。

2.2.3 不良反应 共有 13 项研究报道了 2 组的总体不良反应发生率。纳入文献中, 治疗组不良反应发生率为 10.25% (49/478); 对照组不良反应发生率为 14.56% (69/474)。异质性检验结果显示, 各研究间无异质性 ($P=0.46>0.05$, $I^2=0%<50%$), 故采用固定效应模型, 见图 3。Meta 分析结果表明, 治疗组与对照组在总体不良反应发生率方面有统计学差异 [$RR=0.70$, 95% CI (0.50, 0.98), $P=0.04$], 即治疗组的不良反应发生率总体低于对照组。

2 组的主要不良反应类型见表 2, 主要为消化道症状。从表 2 中可以看出总体不良反应发生率减少, 但上腹部不适和乏力的发生相对增多。对于心动过缓、低血压、乏力, 2 组均减少美托洛尔用量, 症状缓解; 而头晕、恶心、口干均未治疗, 自行缓解; 对于症状轻微的胃肠道反应, 改为饭后服药, 症状

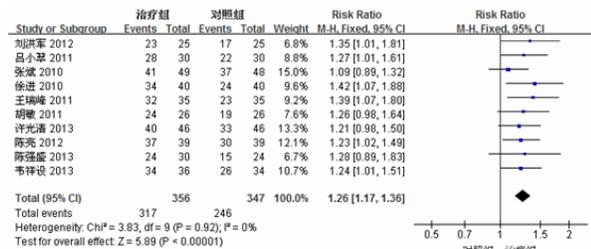


图 1 临床症状改善的有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Forest graph of clinical symptom effectiveness in Meta analysis

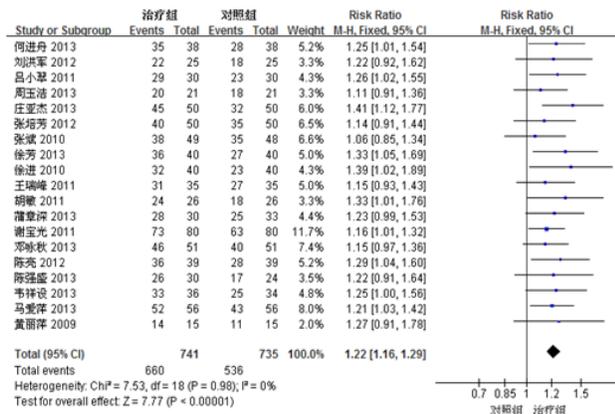


图2 室性早搏疗效有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest graph of clinical effectiveness on ventricular premature in Meta analysis

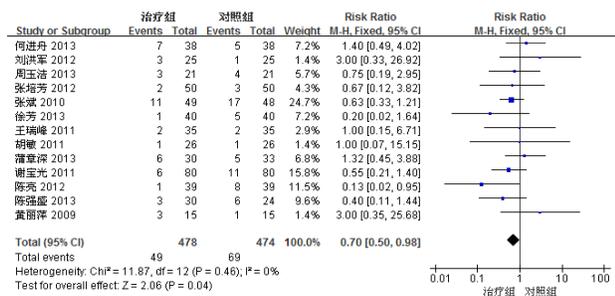


图3 总体不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest graph of total adverse drug reactions incidence in Meta analysis

消失。但在胡敏等^[15]的研究中, 治疗组1例服药后胃部不适, 对照组1例出现房室传导阻滞, 均停药, 疗效作为无效。针对相对比较严重的2项不良反应房室传导阻滞和心动过缓也进行了亚组分析(图4和5)。Meta分析结果表明, 治疗组与对照组在房室传导阻滞发生率方面有统计学差异 [RR=0.20, 95% CI (0.04, 0.89), P=0.04], 即治疗组的房室传导阻滞发生率低于对照组, 但心动过缓的发生率方面2组间的差异并无统计学意义 [RR=0.54, 95%

CI (0.26, 1.09), P=0.08]。

3 敏感性分析

本研究考虑了3个不确定因素, 进行了敏感性分析, 结果见表3。

表2 治疗组和对照组发生的主要不良反应

Table 2 Situations of adverse reaction caused by treatment group and control group

主要不良反应	不良反应发生率/%	
	治疗组	对照组
恶心	2.93 (14/478)	4.22 (20/474)
上腹部不适	2.09 (10/478)	0.42 (2/474)
心动过缓	2.09 (10/478)	4.01 (19/474)
胃肠道反应	1.88 (9/478)	2.53 (12/474)
乏力	1.05 (5/478)	0.84 (4/474)
低血压	0.21 (1/478)	0.84 (4/474)
房室传导阻滞	0.00 (0/478)	1.69 (8/474)
合计	10.25 (49/478)	14.56 (69/474)

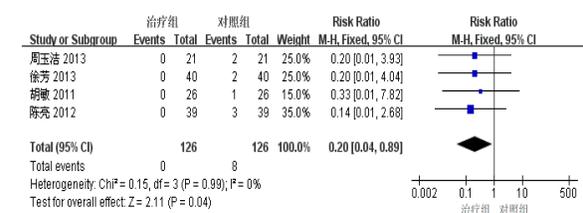


图4 房室传导阻滞发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest graph of atrioventricular block incidence in Meta analysis

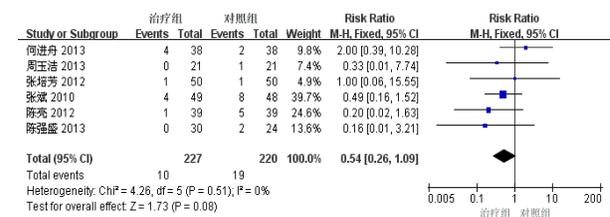


图5 心动过缓发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest graph of bradycardia incidence in Meta analysis

表3 敏感性分析结果

Table 3 Results of sensitivity analysis

敏感性分析策略	室性早搏临床症状疗效的有效率			室性早搏疗效有效率			总体不良反应发生率			房室传导阻滞发生率			心动过缓发生率		
	人数	RR	P	人数	RR	P	人数	RR	P	人数	RR	P	人数	RR	P
基础分析	703	1.26	<0.000 01	1 476	1.22	<0.000 01	952	0.70	0.04	252	0.20	0.04	447	0.54	0.08
随机效应模型	703	1.25	<0.000 01	1 476	1.21	<0.000 01	952	0.73	0.09	252	0.21	0.04	447	0.57	0.14
药物的用法用量和剂型	484	1.28	<0.000 01	934	1.23	<0.000 01	510	0.67	0.12	200	0.18	0.05	350	0.57	0.22
同一疗程(4周)	551	1.26	<0.000 01	1 340	1.22	<0.000 01	952	0.70	0.04	252	0.20	0.04	447	0.54	0.08

3.1 选择随机效应模型

在应用随机效应模型后，临床症状改善有效率的 Meta 分析中 $RR=1.25$ ($P<0.000\ 01$)，室性早搏疗效有效率的 $RR=1.21$ ($P<0.000\ 01$)，总体不良反应发生率的 $RR=0.73$ ($P=0.09$)，房室传导阻滞发生率的 $RR=0.21$ ($P=0.04$)，心动过缓发生率的 $RR=0.57$ ($P=0.14$)。与固定效应模型相比，采用随机效应模型后总体不良反应发生率的结果与基础分析不一致，其余结局指标均与基础分析一致。即治疗组与对照组在室性早搏临床症状改善的有效率、室性早搏疗效有效率、房室传导阻滞发生率方面的差异有统计学意义，但总体不良反应和心动过缓的发生率的差异无统计学意义。

3.2 考虑药物的用法用量和剂型

在所纳入的研究中，稳心颗粒和美托洛尔的用法用量以及剂型在各研究间存在差异，因此只纳入稳心颗粒剂量干预措施为“9 g/次，3 次/d”，且美托洛尔排除使用缓释片的研究进行 Meta 分析，分析的其他条件不变。结果，临床症状改善有效率的 $RR=1.28$ ($P<0.000\ 01$)，室性早搏疗效有效率的 $RR=1.23$ ($P<0.000\ 01$)，总体不良反应发生率的 $RR=0.67$ ($P=0.12$)，房室传导阻滞发生率的 $RR=0.18$ ($P=0.05$)，心动过缓发生率的 $RR=0.57$ ($P=0.22$)。考虑到药物的用法用量和剂型等因素后，除了总体不良反应的发生率与基础分析的结果不一致，其余结局指标均与基础分析结果一致。

3.3 只纳入疗程为 4 周的研究

在纳入研究的 20 篇文献中，有 3 篇治疗周期不是 4 周，其中 1 篇治疗周期为 8 周，1 篇为 2 周，1 篇为 1 周。因此本研究将此 3 篇文献剔除后进行敏感性分析。结果临床症状改善有效率的 $RR=1.26$ ($P<0.000\ 01$)，室性早搏疗效有效率的 $RR=1.22$ ($P<0.000\ 01$)，总体不良反应发生率的 $RR=0.70$ ($P=0.04$)，房室传导阻滞发生率的 $RR=0.20$ ($P=0.04$)，心动过缓发生率的 $RR=0.54$ ($P=0.08$)。Meta 分析结果表明，在只包含治疗周期为 4 周的研究中，所有结局指标均与基础分析结果一致。

4 纳入文献偏倚风险评估

应用 Revman 5.2 对纳入文献通过绘制漏斗图进行偏倚风险评估。本研究以 20 个稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏临床试验的临床症状疗效有效率、室性早搏疗效有效率、总体不良反应发生率、房室传导阻滞发生率、心动过缓发生率来绘制漏斗

图(图 6~10)。漏斗图均未见显著不对称，提示本研究纳入的文献不存在明显的发表偏倚，系统评价得出的结果可信。

5 讨论

Meta 分析结果表明，稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏的临床症状改善的有效率、室性早搏疗效的有效率和总体不良反应的发生率与单独使用美托洛尔相比差异有统计学意义。针对相对较严重的不良反应进行亚组分析，2 组间房室传导阻滞发生率的差异具有统计学意义，心动过缓的发生率并无统计学差异。进行敏感分析后，除了总体不良反应的发生率与基础分析的结果不一致，其余结局指标均与基础分析结果一致。

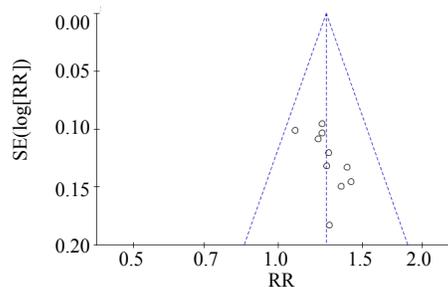


图 6 临床症状改善有效率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of clinical symptom effectiveness in Meta analysis

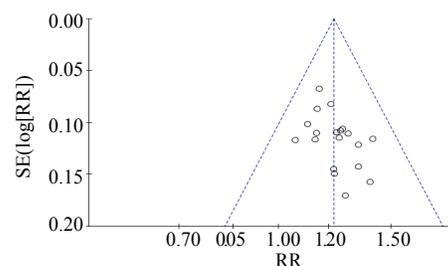


图 7 室性早搏疗效有效率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of clinical effectiveness on ventricular premature in Meta analysis

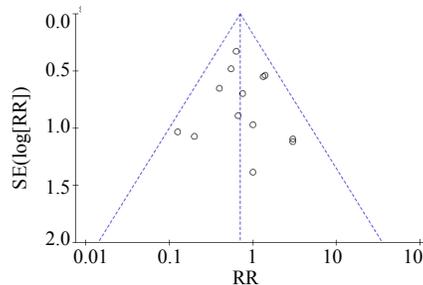


图 8 总体不良反应发生率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of total adverse drug reactions incidence in Meta analysis

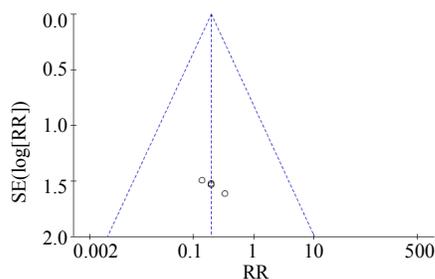


图 9 房室传导阻滞发生率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of atrioventricular block incidence in Meta analysis

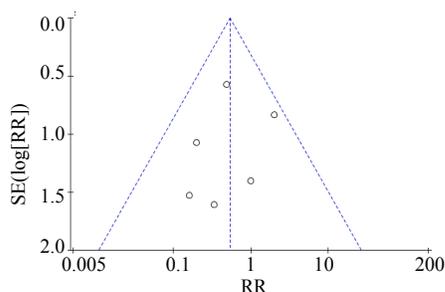


图 10 心动过缓发生率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of bradycardia incidence in Meta analysis

根据以往经验，单用美托洛尔治疗室性早搏，除非为甲亢或明显交感神经兴奋引起者，效果并不佳，特别是缓解症状方面尤为不明显^[11]。稳心颗粒虽然能显著改善室性期前收缩患者心慌、心悸、胸闷等自觉症状，有效改善心脏功能，而且不会引起新的心律失常，但抑制室性早搏的产生，减少室性早搏的数量作用较化学药差。故稳心颗粒与美托洛尔联用，后者控制症状快，前者作用缓而持久，既可明显改善患者症状，增强疗效，又改善了患者预后，减少猝死风险，具有一定的治疗优势及应用价值，值得临床推广应用^[24]。

但总体不良反应和房室传导阻滞的发生率的差异处在统计学意义的边缘 ($P=0.04$)，经过敏感性分析后，总体不良反应发生率的差异不具有统计学意义，房室传导阻滞发生率的差异也仍然处于统计学意义的边缘。原因可能有以下几点：首先是基础分析中虽然纳入的研究数目较多，但对不良反应进行研究的文献较少（仅有 13 篇），且并不都是高质量研究，因此尚待扩大样本量后进一步分析；其次是每个研究所使用的稳心颗粒和美托洛尔的用法用量有所差别；再者美托洛尔大部分研究中使用的是普通片剂，但在敏感分析中剔除掉的蒲章

深等^[9]和谢宝光^[14]的研究中，使用的是缓释制剂。因此，由于上述这些文献中使用的稳心颗粒剂量大部分偏低且使用的美托洛尔缓释片本身不良反应要比普通片剂少，故当剔除掉这些文献后再进行敏感性分析，总体不良反应发生率可能会与基础分析的结果不一致。

虽然房室传导阻滞发生率的组间差异处于统计学意义的边缘，但通过表 2 可以看出治疗组房室传导阻滞的发生率相对减少。原因可能为联合用药使美托洛尔维持在初始较小剂量，减少和避免增加量所导致的抑制心脏传导系统的副作用。再者稳心颗粒治疗后对心率、Q-T 间期无明显影响，无诱发心肌缺血及心律失常的证据，不良反应少^[15]，不具有美托洛尔的低血压和房室传导阻滞等不良反应。

本次研究的不足在于各 RCT 试验方案给药剂量、强度的不同（治疗组和对照组中稳心颗粒、美托洛尔的用法用量在各个研究中不统一），导致了本研究有一定的局限性。因此现有的研究结论尚不能令人十分信服，建议在今后的研究中尽可能提高研究设计和方法学的质量。

综上所述，稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性早搏比单用美托洛尔能够有效改善患者胸闷、心悸、气短、头昏等症状，显著减少室性早搏。但 2 组间总体不良反应及心动过缓发生率的差异并未有统计学意义，房室传导阻滞发生率的差异也处在统计学意义的边缘，尚待扩大样本量后进一步分析。

参考文献

- [1] 冷立娟, 冷 军, 王玉华, 等. 美托洛尔缓释片联合稳心颗粒治疗频发室性早搏疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(31): 3841-3842.
- [2] 王廷涛, 张 俊, 张效明, 等. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗冠心病室性心律失常疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(6): 489-490.
- [3] 朱秀娜, 付 霞, 苏 州, 等. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗功能性早搏的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 644-647.
- [4] 张培芳, 石金红. 美托洛尔联合步长稳心颗粒治疗室性早搏的临床观察 [J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 34(12): 1332-1334.
- [5] 韦祥设. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗室性早搏 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(1): 107-107.
- [6] 邓咏秋, 李明亮. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗室性早搏 56 例疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(6): 1372-1373.

- [7] 王瑞峰. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗室性早搏的临床疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011(34): 151.
- [8] 吕小翠. 稳心颗粒联合 β 受体阻滞剂治疗室性早搏疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(10): 1212-1213.
- [9] 蒲章深, 李永明. 稳心颗粒联合琥珀酸美托洛尔治疗室性早搏的效果分析 [J]. 实用医药杂志, 2013, 30(9): 785.
- [10] 庄亚杰, 赵宇程, 周必发. 稳心颗粒联合酒石酸美托洛尔片治疗室性期前收缩 100 例效果观察 [J]. 现代实用医学, 2013, 25(9): 1007-1008.
- [11] 黄丽萍, 蔡平, 廖建贤. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性早搏 [J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(1): 108-109.
- [12] 徐芳. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性早搏 40 例 [J]. 中国民间疗法, 2013, 21(8): 46.
- [13] 张斌. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性早搏 49 例 [J]. 浙江中医杂志, 2010(5): 325.
- [14] 谢宝光. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性早搏的疗效及安全性分析 [J]. 中国医药科学, 2012, 1(24): 86.
- [15] 胡敏, 李拥军. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性早搏疗效观察 [J]. 北方药学, 2011, 8(2): 23-24.
- [16] 许光清, 余志新. 稳心颗粒与美托洛尔联合用药治疗室性早搏的疗效研究 [J]. 吉林医学, 2013, 34(2): 264.
- [17] 陈亮. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性期前收缩的临床疗效及不良反应 [J]. 求医问药, 2012, 10(6): 491-492.
- [18] 刘洪军. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗室性期前收缩疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(2): 116-117.
- [19] 周玉洁. 稳心颗粒与酒石酸美托洛尔联用治疗室性期前收缩疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(11): 110-111.
- [20] 陈强盛. 稳心颗粒与美托洛尔联用治疗室性期前收缩疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2013(12): 34.
- [21] 徐进. 稳心颗粒与美托洛尔治疗室性早搏的疗效分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(5): 6-7.
- [22] 马爱萍, 经剑颖. 稳心颗粒治疗室性早搏 56 例疗效分析 [J]. 医药前沿, 2013(12): 348.
- [23] 何进舟, 金怀双, 胡明. 稳心颗粒治疗室性早搏 76 例疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013(14): 57-58.
- [24] 金英, 赵军. 步长稳心颗粒治疗慢性肺源性心脏病并发室上性心律失常的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15(6): 459.