

## 【循证研究】

## 曲美他嗪联用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗慢性心力衰竭的Meta-分析

杜高波, 张丹, 余强, 雷文佳, 黄开琴, 贾小凤\*

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)心血管内科, 湖北 黄石 435000

**摘要:** 目的 系统评价曲美他嗪联用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗慢性心力衰竭的疗效和安全性。方法 检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,收集曲美他嗪联用ACEI(试验组)对比单用ACEI(对照组)治疗慢性心力衰竭的随机对照研究(RCT),检索时间为2000年1月—2019年3月,采用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果 共纳入13个RCTs,包括1 232例患者,4种ACEI类药物。Meta-分析结果显示:试验组总有效率(OR=2.88, 95%CI=2.10~3.94,  $P<0.01$ ),治疗前后的左心室射血分数增加值(MD=3.83, 95%CI=3.28~3.47,  $P<0.01$ )、早期血流峰速率与晚期血流峰速率比值增加值(MD=0.16, 95%CI=0.09~0.22,  $P<0.01$ )、6 min步行试验增加值(MD=49.20, 95%CI=42.52~55.88,  $P<0.01$ )、N末端-B型利钠肽原减少值(MD=-0.87, 95%CI=-0.95~-0.79,  $P<0.01$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 减少值(MD=-7.07, 95%CI=-7.64~-6.50,  $P<0.01$ )和超敏C-反应蛋白减少值(MD=-2.54, 95%CI=-3.41~-1.66,  $P<0.01$ )均显著大于对照组。不良反应发生率无统计学差异(OR=1.78, 95%CI=0.67~4.72,  $P>0.05$ )。结论 曲美他嗪联用ACEI治疗慢性心力衰竭临床疗效优于单用ACEI,安全性相当。

**关键词:** 曲美他嗪; 血管紧张素转化酶抑制剂; 慢性心力衰竭; Meta-分析

中图分类号: R944.5, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)12-2444-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.031

## Meta-analysis of trimetazidine combined with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) in treatment of chronic heart failure

DU Gaobo, ZHANG Dan, YU Qiang, LEI Wenjia, HUANG Kaiqin, JIA Xiaofeng

Department of Cardiology in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Affiliated Hospital Hubei Technology University, Huangshi 435000, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of Trimetazidine combined with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) in the treatment of chronic heart failure. **Methods** The randomized controlled trials of Trimetazidine combined with ACEI (Test group) vs ACEI alone (Control group) of treatment of chronic heart failure were searched from the database including Pubmed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wangfang data by computer from Jan. 2000 to Mar. 2019. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 13 RCTs, 1 232 patients and 4 kinds of ACEI drugs were included. Meta-analysis showed that total effective rate (OR=2.88, 95%CI=2.10—3.94,  $P<0.01$ ), increase of left ventricular ejection fraction (LVEF%) before and after treatment (MD=3.83, 95% CI=3.28—3.47,  $P<0.01$ ), ratio of early peak velocity to late peak velocity (E/A) (MD=0.16, 95%CI=0.09—0.22,  $P<0.01$ ), added value of 6-min walking test (6MWD) (MD=49.20, 95%CI=42.52—55.88,  $P<0.01$ ), reduction of N-terminal-b-type natriuretic peptide reduction (NT-proBNP) reduction (MD=-0.87, 95%CI=-0.95—-0.79,  $P<0.01$ ), decrease of TNF- $\alpha$  (MD=-7.07, 95%CI=-7.64—-6.50,  $P<0.01$ ) and hs-CRP reduction (MD=-2.54, 95%CI=-3.41—-1.66,  $P<0.01$ ) of test group much higher than that of control group. There was no significant difference in the rate of ADR (OR=1.78, 95%CI=0.67—4.72,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The available evidence suggests that the efficacy of trimetazidine in combination with ACEI in the

收稿日期: 2019-06-23

基金项目: 湖北省自然科学基金(ZRZ2015000316)

第一作者: 杜高波,男,本科,主治医师,研究方向为心内科常见病诊治。Tel: 18062926550 E-mail:200853532@qq.com

\*通信作者: 贾小凤,女,本科,主治医师,研究方向为心内科常见病诊治。Tel:15717239552 E-mail:3028094170@qq.com

treatment of chronic heart failure is superior to that of ACEI alone.

**Key words:** trimetazidine; ACEI; chronic heart failure; Meta-analysis

心力衰竭是各种心血管疾病的严重或终末阶段,病死率和致残率高。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)是国内权威心力衰竭治疗指南推荐的基本药物之一<sup>[1]</sup>。但是近年来,部分患者已出现使用传统抗心力衰竭“金三角”药物(ACEI/ARB、 $\beta$ -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂)治疗临床效果不佳的现象。有研究显示采用抗心力衰竭“金三角”药物治疗后,1年全因死亡率高于20%<sup>[2]</sup>。

曲美他嗪是一种新型的心力衰竭治疗药,能降低血管阻力改善微循环并增加冠状动脉血流量,使心肌氧供平衡改善心肌能量供应障碍。循证医学研究显示曲美他嗪在降低患者心衰级别、改善心功能系列指标、提高生活质量及降低再次入院和死亡率方面具有明显优势,且安全性较好<sup>[3]</sup>。本文采用循证医学方法,对2000年以来国内外公开发表的ACEI联合曲美他嗪治疗心力衰竭的临床随机对照研究进行Meta-分析,以期为临床合理用药提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入及排除标准

**1.1.1 纳入标准** (1)文献类型:临床随机对照研究(RCT),语种设定为英文和中文。(2)研究对象:经确诊符合心力衰竭<sup>[1]</sup>,美国纽约心脏协会分级(NYHA)为III~IV级的患者。(3)干预措施:纳入患者均予以标准化心力衰竭常规治疗,对照组在常规治疗的基础上予以ACEI,试验组在对照组的基础上加用曲美他嗪。(4)结局指标:总有效率、心功能改善情况[左心室射血分数(LEVF%)、早期血流峰速率与晚期血流峰速率比值(E/A)]、运动耐受力改善情况[6 min步行试验(6MWD)]、心衰改善情况[N末端-B型利钠肽原(NT-proBNP)]、炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)]、安全性指标[不良反应(ADR)发生率]。

**1.1.2 排除标准** 综述、个案报告、实验数据不准确、重复报道、无有效数据提取的研究。

### 1.2 文献检索策略

以“曲美他嗪、血管紧张素转换酶抑制剂、普利、心力衰竭”为中文检索词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方

数据库,以“trimetazidine、ACEI、heart failure”为英文检索词,检索PubMed、Embase等数据库,检索时限均为2000年1月—2019年3月,并辅以手工检索和文献追溯等方法,收集国内外公开发表的ACEI联合曲美他嗪治疗心力衰竭的RCTs。

### 1.3 有效数据提取及文献质量评价

由两名研究者交叉独立对文献资料进行详细阅读,并按照纳入、排除标准对文献进行筛选,对是否纳入存在争议的文献,则询问第3位研究者意见,最终决定是否纳入,并对文献质量进行评价。然后分别由两名研究者按照设计好的Excel表格对纳入文献的如下信息进行提取:文献的第一作者,发表年限、ACEI药物名称及用法用量、曲美他嗪用法用量、用药疗程、各观察指标等。

采用改良的Jadad质量评分表对文献进行质量评价<sup>[4]</sup>,内容包括:(1)描述随机序列产生方法及是否恰当;(2)描述随机分配方案及是否被很好的隐藏;(3)是否使用盲法及是否恰当;(4)是否报告失访和退出人数并进行相关描述。具体量化评分办法:随机方法(描述随机为2分,描述了具体随机方法且正确的加2分),双盲(叙述了双盲为1分,描述了具体实施盲法的加1分),失访与退出为1分。总分5分,分数大于等于3分为高质量研究。

### 1.4 统计学方法

应用Rev Man 5.3软件进行Meta-分析。计数资料采用比值比(ratio ratio, RR)进行统计,计量资料采用均数差(mean difference, MD)进行统计,均以95%可信区间(95%CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性,同时采用 $I^2$ 对异质性进行定量分析。如果 $I^2 < 50%$ ,表明各亚组间无显著异质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型(fixed effect model, FE)进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50%$ ,表明各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型(random effect model, RE)进行统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。纳入样本量 $> 10$ 的结局指标采用绘制倒漏斗图评价发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索出613篇文献,按照文献纳入及排除标准,删除重复文献53篇,通过阅读标题与摘要筛选不相关文献435篇,进一步对剩余的125篇文献进

行全文阅读,最终纳入13篇符合要求的文献<sup>[5-17]</sup>,共计1232例患者,其中试验组619例、对照组613例。ACEI药物中,6篇<sup>[5,9-12,15]</sup>为贝那普利、5篇<sup>[6,13-14,16-17]</sup>为培哌普利、1篇<sup>[7]</sup>为贝拉普利、1篇<sup>[8]</sup>为雷米普利,纳入文献的基本信息见表1。

## 2.2 文献质量评价结果

纳入13篇文献<sup>[5-17]</sup>中,7篇<sup>[5,7-8,10-11,15-16]</sup>提及具体随机方法,3篇文献<sup>[5,11,15]</sup>提到“单盲”,1篇<sup>[16]</sup>提到退出病例。13文献的质量评价,4篇<sup>[5,11,15-16]</sup>评为3分,3篇<sup>[7-8,10]</sup>评为2分,5篇<sup>[6,9,12-14,17]</sup>评为1分,见表2。

## 2.3 Meta-分析结果

### 2.3.1 总有效率

共纳入12篇文献<sup>[5-9,11-17]</sup>,试验组559例患者,临床治疗有效489例,有效率为87.63%;对照组纳入553例患者,临床治疗有效393例,有效率为71.07%。各研究间无异质性( $P=0.99$ ,I^2=0),采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示两组总有效率存在显著性差异( $OR=2.88,95\%CI=2.10\sim 3.94,P<0.01$ )。

### 2.3.2 心功能改善情况

(1)LEVF%:纳入11篇文献<sup>[5-6,8-10,12-17]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.10,I^2=38\%$ ),采用固定效应模型进行分析(图2)。结果显示试验组治疗前后LVEF%增加值显著大于对照组( $MD=3.83,95\%CI=3.28\sim 3.47,P<0.01$ )。(2)E/A:纳入3篇文献<sup>[7-8,11]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.86,I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析(图3)。结果显示试验组治疗前后E/A增加值显著大于对照组( $MD=0.16,95\%CI=0.09\sim 0.22,P<0.01$ )。

### 2.3.3 6MWD

纳入5篇文献<sup>[5,10,12-13,16]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.17,I^2=37\%$ ),采用固定效应模型进行分析(图4)。结果显示试验组治疗前后6MWD增加

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	组别	n/例	干预措施	疗程	结局指标
刘永建 <sup>[5]</sup>	对照	65	贝那普利20 mg,po 1次/d	6个月	①②④⑤⑥⑦
	试验	65	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
周发展 <sup>[6]</sup>	对照	59	培哌普利(初始剂量2 mg/d,逐渐增加至4 mg/d)	12周	①②
	试验	59	培哌普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
常晋华 <sup>[7]</sup>	对照	40	贝拉普利(初始剂量5 mg/d,2周后增加至20 mg/d)	4周	①③
	试验	40	贝拉普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
彭玲 <sup>[8]</sup>	对照	44	雷米普利5 mg,po 1次/d	6个月	①②③⑦
	试验	44	雷米普利+曲美他嗪20 mg,po 2次/d		
李庆 <sup>[9]</sup>	对照	35	贝那普利20 mg,po 1次/d	3个月	①②⑧
	试验	36	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
李颜兵 <sup>[10]</sup>	对照	60	贝那普利20 mg,po 1次/d	6个月	②④⑤
	试验	60	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 1次/d		
梁桂英 <sup>[11]</sup>	对照	36	贝那普利10 mg,po 1次/d	1个月	①③
	试验	38	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 1次/d		
王世杰 <sup>[12]</sup>	对照	54	贝那普利20 mg,po 1次/d	3个月	①②④⑤
	试验	54	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
王芬 <sup>[13]</sup>	对照	60	培哌普利(初始剂量2 mg/d,逐渐增加至4 mg/d)	1个月	①②④⑤⑦
	试验	62	培哌普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
肖平兰 <sup>[14]</sup>	对照	36	培哌普利(初始剂量2 mg/d,逐渐增加至4 mg/d)	12周	①②
	试验	36	培哌普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
胥良 <sup>[15]</sup>	对照	33	贝那普利20 mg,每日1次口服	6月	①②⑤⑥
	试验	33	贝那普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
郭峰 <sup>[16]</sup>	对照	61	培哌普利4 mg,po 1次/d	6个月	①②④⑤⑧
	试验	62	培哌普利+曲美他嗪20 mg,po 3次/d		
高华 <sup>[17]</sup>	对照	30	培哌普利8 mg,po 1次/d	3个月	①②⑤⑧
	试验	30	培哌普利+曲美他嗪30 mg,po 3次/d		

①-临床总有效率;②-LVEF%;③-E/A;④-6MWD;⑤-BNP;⑥-TNF- $\alpha$ ;⑦-hs-CRP;⑧-ADR发生率

①-total effective rate;②-LVEF%;③-E/A;④-6MWD;⑤-BNP;⑥-TNF- $\alpha$ ;⑦-hs-CRP;⑧-rate of ADR

表 2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	随机分组方法	分配隐藏	是否采用盲法	退出/失访	Jadad 评分
刘永建 <sup>[5]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	不清楚	3
周发展 <sup>[6]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1
常晋华 <sup>[7]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	不清楚	2
彭玲 <sup>[8]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	不清楚	2
李庆 <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1
李颜兵 <sup>[10]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	不清楚	2
梁桂英 <sup>[11]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	不清楚	3
王世杰 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1
王芬 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1
肖平兰 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1
胥良 <sup>[15]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	不清楚	3
郭峰 <sup>[16]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	不清楚	3
高华 <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	1

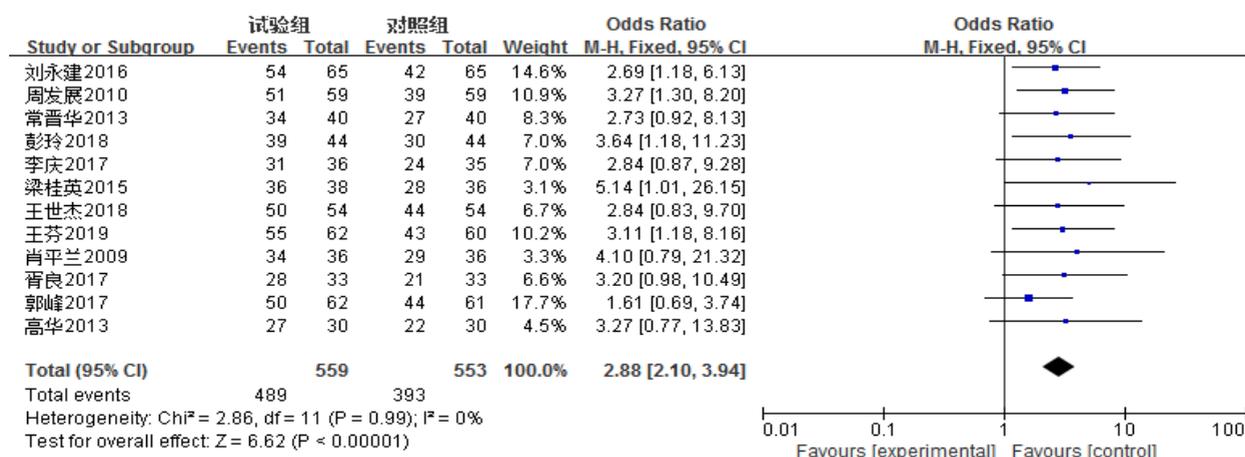


图 1 两组临床总有效率 Meta-分析的森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in clinical efficiency between two groups

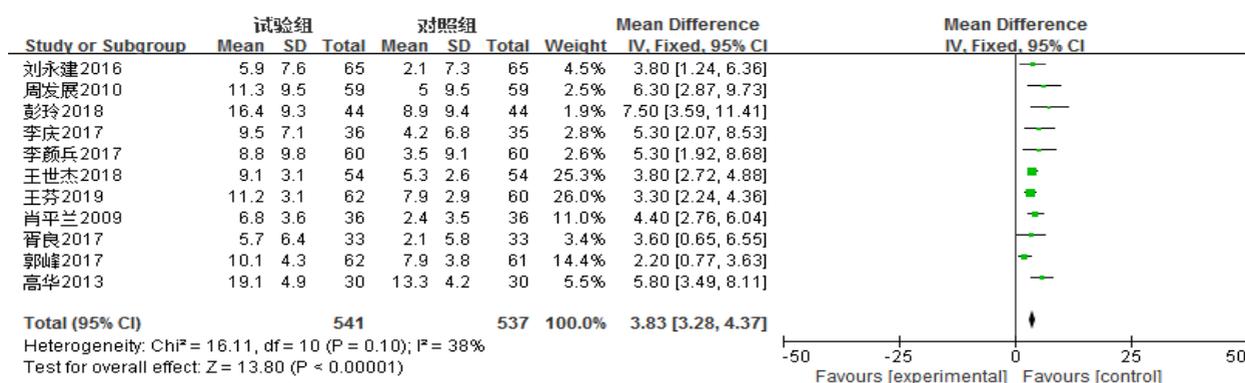


图 2 两组治疗前后LVEF%增加值 Meta-分析的森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in LVEF% increase between two groups

值显著大于对照组 (MD=49.20, 95%CI=42.52~55.88, P<0.01)。

2.3.4 NT-proBNP 改善情况 共纳入 7 篇文章<sup>[5,10,12-13,15-17]</sup>,各研究间存在显著异质性(P<0.01, I<sup>2</sup>=

77%),采用固定效应模型进行分析(图5)。结果显示试验组治疗前后NT-proBNP减少值显著大于对照组(MD=-0.87,95%CI=-0.95~-0.79, P<0.01)。

2.3.5 炎症因子指标改善情况 (1)TNF-α: 纳入 2

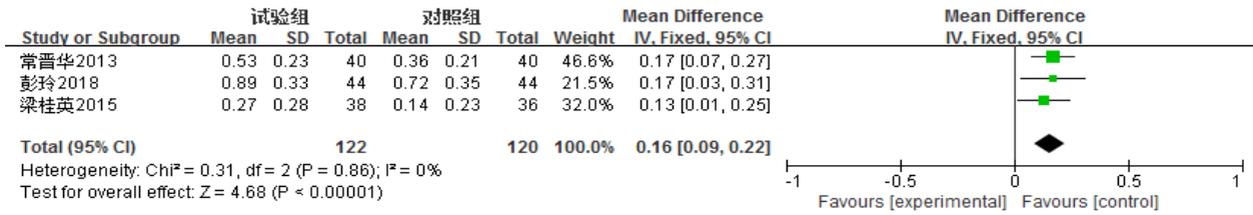


图3 两组E/A增加值的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in E/A increase between two groups

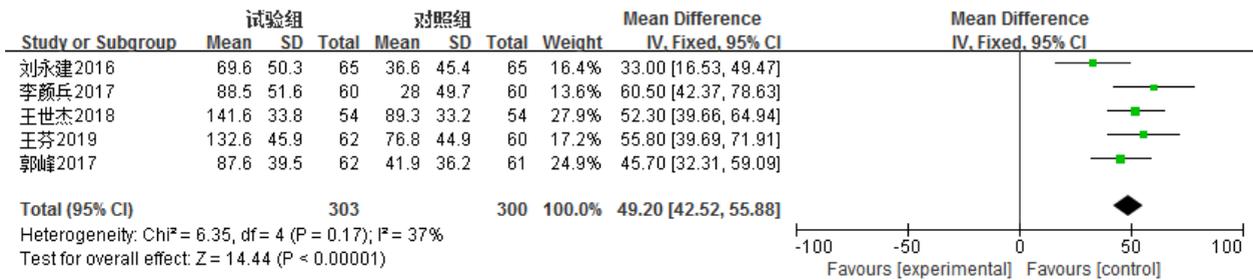


图4 两组6MWD增加值的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in 6MWD increase between two groups

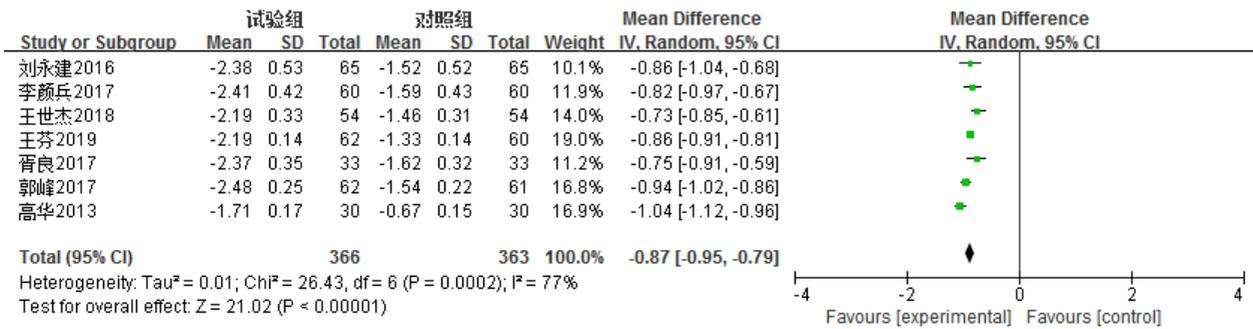


图5 两组NT-proBNP减少值的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in NT-proBNP reduction between two groups

篇文献<sup>[5,15]</sup>,各研究间无异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 91%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示治疗前后试验组 TNF- $\alpha$  减少值(MD=-7.07, 95%CI=-7.64~-6.50,  $P < 0.01$ )显著大于对照组。(2)hs-CRP:纳入3篇文献<sup>[5,8,13]</sup>,各研究间无异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 99%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示治疗前后试验组 hs-CRP 减少值(MD=-2.54, 95%CI=-3.41~-1.66,  $P < 0.01$ )显著大于对照组。见表3。

**2.3.6 ADR 发生率** 10 篇文献<sup>[6-12,14,15,17]</sup>描述治疗期间两组均未发生 ADR,只有3 篇文献<sup>[5,13,16]</sup>对两组 ADR 发生率进行定量报道,各研究间无异质性( $I^2 = 0$ ),

采用固定效应模型,结果显示两组 ADR 发生率无统计学差异(OR=1.78, 95%CI=0.67~4.72,  $P = 0.25$ )。

**2.4 发表偏倚性分析**

以临床有效率为结局的研究进行倒漏斗图分析(图6)。结果显示各研究散点均落于漏斗图内,基本分布于中心线两侧,且多数散点呈上层分布,表明本次系统评价所纳入的文献无显著性发表偏倚。

**3 讨论**

**3.1 ACEI 联用曲美他嗪治疗心力衰竭的理论**

ACEI 可通过抑制血管紧张素 I 的转化,抑制缓激肽的降解,增加循环前列腺素水平,扩张外周血管,降低心脏前后负荷,发挥降压和纠正慢性心力

表3 两组炎症因子的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of inflammatory factor in two groups

炎症因子	文献数	异质性检验	分析模型	Meta-分析	
				MD(95%CI)	P 值
TNF- $\alpha$	2 <sup>[5,15]</sup>	$P < 0.01$ , $I^2 = 91%$	固定模型	-7.07(-7.64~-6.50)	<0.001
hs-CRP	3 <sup>[5,8,13]</sup>	$P < 0.01$ , $I^2 = 99%$	随机模型	-2.54(-3.41~-1.66)	0.008

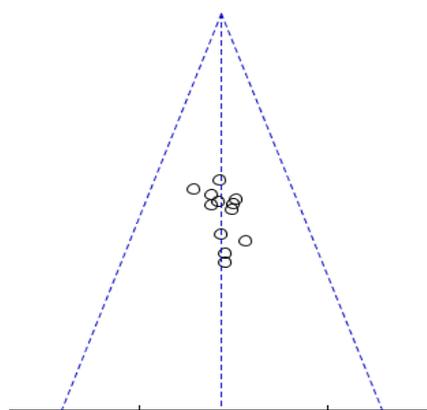


图6 临床总有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel plot of clinical cure rate

衰竭的作用<sup>[2]</sup>。临床研究证实ACEI能降低心力衰竭患者的住院风险和死亡率,改善症状和运动能力,且无论轻、中、重度心衰都能获益<sup>[18]</sup>。此外,糖尿病是心力衰竭发生的独立危险因素<sup>[1]</sup>。国外Yusuf等<sup>[19]</sup>研究显示,ACEI能显著降低糖尿病患者的心力衰竭的发生率。国内陈文<sup>[20]</sup>报道培哚普利治疗糖尿病无症状心功能不全患者的效果优于美托洛尔。因此,国内外临床指南均推荐ACEI是治疗心力衰竭的基础。

曲美他嗪可提高线粒体内谷胱甘肽含量、增强谷胱甘肽氧化物活性、清除心肌氧自由基、减少内皮素-1的释放等,在短时间内即可改善患者心室收缩、舒张等功能<sup>[21]</sup>。动物实验显示雷米普利联合曲美他嗪对慢性心力衰竭大鼠的心功能改善、抑制细胞凋亡、延缓心力衰竭等显著优于单用雷米普利或曲美他嗪<sup>[22-23]</sup>。因此,ACEI与曲美他嗪联合治疗心力衰竭具有协同作用。

### 3.2 ACEI联用曲美他嗪治疗心力衰竭的研究现状

现有关ACEI联合曲美他嗪治疗心力衰竭的临床研究普遍存在纳入样本量较少,结局评价指标单一,大部分临床报道以临床疗效为主要结局指标,由于该指标主观性较大,因此造成不同研究间存在偏差,临床指导意义有限。Meta-分析是近年来国际应用广泛的循证医学研究方法,其研究结果准确度高,临床推荐等级较高。本研究共本文纳入13篇文献,涉及4种临床常用的ACEI类药物(贝那普利、培哚普利、贝拉普利和雷米普利),1 232例心力衰竭患者,研究结果具有普遍代表性。其次,本研究纳入8项结局指标(临床有效率、心功能指标、生活质量指标、炎症因子指标及安全性指标),研究结果更加全面,可信度高。

### 3.3 ACEI联用曲美他嗪治疗心力衰竭的系统评价

本研究结果显示曲美他嗪联合ACEI的总有效率显著大于单用ACEI,提示联合用药能提高临床疗效。LVEF%是临床判断心力衰竭的常用指标,也是心力衰竭严重程度分级标准。E/A是最常见的评估左室舒张功能的超声指标,尽管有研究表明该指标的特异性较差,假阴性比例较高,可能会对临床的诊断和治疗造成一定的影响,但该指标对评估病人的预后布较大的意义<sup>[24]</sup>,加之我国的医疗资源分配不均,目前国内多数的研究仍然采用的是E/A比值。本研究显示治疗后曲美他嗪联合ACEI的LVEF%和E/A的增加值均大于单用ACEI,提示联合用药能显著提高心肌重塑能力。6MWD用于评价患者的耐受力,不仅是心力衰竭诊断指标之一,也是评价预后的指标。本研究显示治疗后曲美他嗪联合6MWD的增加值均大于单用ACEI,提示联合用药能显著提高患者运动耐受力,提高生活质量。

NT-proBNP是评估左心室功能及其预后最有力的神经激素指标,NT-proBNP浓度升高且与心力衰竭的严重程度密切相关。杨鸿媚等<sup>[25]</sup>报道NT-proBNP与LVEF具有显著负相关性,随着心力衰竭程度和纽约心功能分级加,NT-proBNP逐渐上升,LVEF%逐渐减少,NT-proBNP随LVEF%降低和左心室舒张功能障碍程度加深而呈上升趋势,NT-proBNP是慢性心力衰竭患者预后评估和危险分级的重要指标。本研究显示治疗后曲美他嗪联合ACEI的NT-proBNP减少值显著大于单用ACEI,提示联合用药可提高心力衰竭患者预后。

有研究发现炎症细胞因子(特别是TNF- $\alpha$ 和hs-CRP)与慢性心力衰竭的发生发展密切相关,且与心衰的严重程度相一致,且可以通过检测患者TNF- $\alpha$ 和hs-CRP水平以评价病情变化及治疗效果<sup>[26-27]</sup>。本研究显示治疗后曲美他嗪联合ACEI的TNF- $\alpha$ 和hs-CRP减少值显著大于单用ACEI,提示联合用药可有效减轻炎症反应。在安全性方面,曲美他嗪联合ACEI未增加ADR发生率,提示联合用药安全性较好。

### 3.4 本研究的局限性

本次研究的局限性有以下5点:(1)未手工检索灰色文献,并且检索语言局限于中文和英文,有文献检索不全的可能;(2)多数实验未能描述随机化方法,盲法的使用率偏低,不排除研究者人为因素剔除阴性结果的临床研究;(3)部分研究的样本量较少,会影响两组比较的结果;(4)本研究纳入各文献间曲美他嗪用法用量不完全相同,不排除因此带

来的统计学误差;(5)部分评价指标存在一定的异质性,提示应谨慎看待结论。

本研究纳入了4种ACEI类药物,尚有数种ACEI类未纳入研究,因此下一步将对此进行深入研究,扩大检索数据库,拓展文献检索方法,尽可能纳入更多ACEI类药物,使研究结果更全面。其次,鉴于此次分析纳入研究的样本量及质量的局限,有待进一步收集更多临床随机对照试验、制定更严格的纳入标准以增强论证强度。

综上,本文采用Meta-分析法对曲美他嗪联用ACEI对比单用ACEI治疗慢性心力衰竭的疗效和安全性进行循证医学研究,结果显示曲美他嗪联用ACEI是治疗慢性心力衰竭的有效治疗方案,具有良好的应用前景,应开展高质量、大样本的随机对照试验进一步验证的疗效。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 靳海斌.慢性心力衰竭的神经调节治疗及沙库巴曲缬沙坦纳应用新进展[J].心血管病学进展,2019,40(2):283-286.
- [3] 彭澍,吴平生,毛琛.曲美他嗪治疗慢性心力衰竭随机对照研究的Meta分析[J].循证医学,2011,11(4):239-243.
- [4] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 33(3): 609-615.
- [5] 刘永建,齐洪娜,李佳,等.贝那普利联合曲美他嗪对老年冠心病并发慢性心力衰竭患者的炎症细胞因子及心功能的影响[J].广西医学,2016,38(5):644-647.
- [6] 周发展,卢连元,张焕轶.曲美他嗪联合培哌普利治疗充血性心力衰竭效果观察[J].中国综合临床,2010,26(8):801-803.
- [7] 常晋华.曲美他嗪联合贝拉普利治疗舒张性心力衰40例疗效观察[J].四川医学,2013,34(6):900-901.
- [8] 彭玲,孙华,徐磊,等.曲美他嗪联合雷米普利治疗老年缺血性心脏病合并心力衰竭临床研究[J].中国药业,2018,27(10):67-70.
- [9] 李庆.贝那普利联合曲美他嗪治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效及对患者心功能的影响[J].慢性病学杂志,2017,18(9):1015-1017.
- [10] 李颜兵,惠芳玲,杜海蓉.贝那普利并曲美他嗪对冠心病并心衰患者血清FSTL1、PAF及血管内皮功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2017,26(5):533-538.
- [11] 梁桂英,杨兵生.曲美他嗪联合贝那普利治疗舒张性心力衰竭的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(13):1227-1229.
- [12] 王世杰,张炎.冠心病慢性心力衰竭行贝那普利联合曲美他嗪治疗效果及心功能指标分析[J].泰山医学院学报,2018,39(8):870-872.
- [13] 王芬,杨承健.曲美他嗪联合抗心衰治疗扩张型心肌病的临床疗效[J].安徽医学,2019,40(2):195-198.
- [14] 肖平兰.曲美他嗪联合培哌普利治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J].中国误诊学杂志,2009,9(10):2322-2323.
- [15] 胥良.贝那普利联合曲美他嗪对老年冠心病合并慢性心力衰竭患者血浆NT-proBNP、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平的影响[J].医药论坛杂志,2017,38(3):155-157.
- [16] 郭峰,周乃珍.曲美他嗪片治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(15):1406-1408.
- [17] 高华,王永,孙广江,等.曲美他嗪联合培哌普利治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(34):3971-3972.
- [18] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patient [J]. N Engl J Med, 2000, 342(3): 145-153.
- [19] 陈文.培哌普利与美托洛尔治疗糖尿病无症状心功能不全的临床疗效比较[J].中国医师杂志,2013,15(4):559-561.
- [20] McMurray J J, Packer M, Desai A S, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.
- [21] shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(36): 389-394.
- [22] 冯翔宇,李秀华,谢亚芹.曲美他嗪与雷米普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及bax、bcl-2蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(15):3626-3628.
- [23] 彭玉娟,谢亚芹,康大伟.曲美他嗪与雷米普利对慢性心力衰竭大鼠心肌组织转化生长因子 $\beta$ 1表达的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):21-24.
- [24] Mitter S S, Shah S J, Thomas J D. A test in context, E/A and E/E' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11): 1451-1464.
- [25] 杨鸿媚,安广隶,孙娜.NT-proBNP、LVEF在老年慢性充血性心力衰竭评估中的作用[J].解放军医药杂志,2019,31(2):46-49.
- [26] Anker S D, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview [J]. Heart, 2004, 90(4): 464-470.
- [27] 周云艳,孔一慧,李为民.心力衰竭与炎症细胞因子相关研究新进展[J].心血管病学杂志,2014,35(5):543-546.