

【循证研究】

免疫球蛋白辅助治疗扩张型心肌病疗效与安全性的Meta分析

刘璐瑶¹, 张 宁¹, 张艺凡¹, 焦雪妍¹, 兰真真², 郭 娇², 唐荣欣², 刘新灿^{2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 系统评价免疫球蛋白辅助治疗扩张型心肌病(DCM)的疗效与安全性。方法 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed、Embase、Cochrane Library等数据库,收集从建库至2022年1月发表的免疫球蛋白治疗DCM的临床随机对照试验(RCTs)。由2名研究员独立筛选文献、提取数据及质量评价后,采用RevMan 5.3和R 4.1.0软件进行Meta分析。结果 共纳入21篇RCTs,1691例患者,其中试验组(常规治疗联合免疫球蛋白)患者851例、对照组(常规治疗)患者840例。Meta分析结果显示:与对照组比较,试验组患者的临床疗效更好[RR=1.35,95%CI(1.25,1.45), $P<0.000\ 01$],左心室射血分数显著增加[MD=7.35,95%CI(6.13,8.57), $P<0.000\ 01$];显著降低左心室舒张末期内径[MD=-6.23,95%CI(-7.41,-5.05), $P<0.000\ 01$]、免疫球蛋白G水平[MD=-1.37,95%CI(-1.96,-0.78), $P<0.000\ 01$]及脑钠肽水平[MD=-474.79,95%CI(-609.29,-340.28), $P<0.000\ 01$]。结论 免疫球蛋白辅助治疗进一步改善DCM患者的临床疗效、左心室射血分数、左心室舒张末期内径、免疫球蛋白G及脑钠肽水平。但是纳入文献数目和样本量较少,该结论还需更多高质量、多中心的RCTs来验证。

关键词: 免疫球蛋白;扩张型心肌病;随机对照试验;临床疗效;Meta分析

中图分类号:R969.3,R782 文献标志码:A 文章编号:1674-6376(2022)08-1660-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.027

Meta-analysis of efficacy and safety on immunoglobulin adjuvant therapy for dilated cardiomyopathy

LIU Luyao¹, ZHANG Ning¹, ZHANG Yifan¹, JIAO Xueyan¹, LAN Zhenzhen², GUO Jiao², TANG Rongxin², LIU Xincan²

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective Systematic evaluation of efficacy and safety on immunoglobulin adjuvant therapy for dilated cardiomyopathy. **Methods** Data were electronically searched from CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data, Cochrane Library, PubMed, and Embase to collect randomized controlled trials (RCTs) on immunoglobulin in adjuvant therapy of patients with dilated cardiomyopathy. The searching time was from the establishment time of the databases to January 2022. After independent literature screening, data extraction and evaluation of the bias risk of included studies by two evaluators, RevMan 5.3 and R 4.1.0 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 21 RCTs involving 1 691 patients were included. There were 851 patients in experimental group (treated with conventional methods combined with immunoglobulin), and 840 patients in the control group (treated with conventional methods). The results of Meta-analysis showed that the clinical efficacy of the experimental group was better than that of the control group [RR = 1.35, 95%CI (1.25, 1.45), $P < 0.000\ 01$], left ventricular ejection fraction increased significantly [MD = 7.35, 95%CI (6.13, 8.57), $P < 0.000\ 01$], left ventricular end diastolic diameter decreased significantly [MD = -6.23, 95%CI (-7.41, -5.05), $P < 0.000\ 01$], left ventricular end diastolic diameter decreased significantly [MD = -6.23, 95%CI (-7.41, -5.05), $P < 0.000\ 01$].

收稿日期: 2022-05-13

基金项目: 河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研重点专项(2018JDZX008);河南省中医药科学研究专项(2022ZY1044)

第一作者: 刘璐瑶(1997—),女,硕士研究生,研究方向为心血管疾病临床与实验研究。E-mail: 1170794482@qq.com

*通信作者: 刘新灿(1965—),男,博士,硕士生导师,研究方向为心血管疾病防治及介入医学。E-mail: liuxincan103@163.com

0.000 01], IgG levels decreased significantly [MD = -1.37, 95%CI (-1.96, -0.78), $P < 0.000\ 01$] and the level of brain natriuretic peptide decreased significantly [MD = -474.79, 95%CI (-609.29, -340.28), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion** Immunoglobulin adjuvant therapy progress improves the clinical efficacy, left ventricular ejection fraction, left ventricular end diastolic diameter, IgG and brain natriuretic peptide levels in patients with dilated cardiomyopathy. However, the number of included literatures and sample size were small at present, and the conclusions of this study were needed more high-quality, multi-center RCTs in the future.

Key words: immunoglobulin; dilated cardiomyopathy; randomized controlled trials; clinical efficacy; Meta-analysis

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是常见的心肌病,1985年美国流行病学调查显示DCM发病率为36.5/10万^[1],2002年中国部分地区DCM发病率为19/10万^[2]。1990年欧洲报道DCM的5年病死率为15%~50%^[3]。2014年中国对767例DCM患者随访,病死率为42.24%^[4]。由于DCM较高的病死率,目前仍无特异性治疗方法,预后较差^[5],给社会和家庭造成很大的负担。目前DCM的治疗方法包括常规药物治疗、手术治疗及干细胞移植、基因治疗、免疫治疗等,近年来免疫疗法(如免疫吸附、药物阻断抗心肌抗体作用途径、中药免疫调节和细胞移植等)的探索一直是临床研究的热点^[6]。

DCM患者常伴有多种心脏特异性自身抗体(autoantibodies, AABs)水平的增加^[7],免疫球蛋白可中和免疫球蛋白G(IgG)抗体、加速清除AABs、阻止AABs的产生^[8]。Gullestad等^[9]认为免疫球蛋白通过诱导炎症因子之间的平衡,引起抗炎效应,能显著改善患者左心室射血分数(LVEF)。近年来越来越多的免疫疗法被广泛应用在DCM的临床治疗,并发表大量临床研究论文,但是大部分文献纳入样本量较少、免疫球蛋白对患者的影响在不同研究中也存在相互矛盾之处^[10-13],因此本研究对免疫球蛋白辅助治疗DCM疗效及安全性的相关小样本临床试验进行系统评价,以期为临床合理用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 免疫球蛋白辅助治疗DCM的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[14]中的DCM诊断标准,确诊为DCM的患者;年龄不限,临床信息完整。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规方式[强心、利尿、扩血管治疗,如使用利尿剂、强心苷、多巴胺及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等]治疗,试验组在对照组基础上联合免疫球蛋白(静脉滴注或肌肉

注射)。

1.1.4 结局指标 ①心功能临床有效率^[15],显效:心功能改善在Ⅱ级及以上,患病体征、症状消失,有效:患者心功能改善提高Ⅰ~Ⅱ级或心力衰竭基本控制;无效:心功能提高不足Ⅰ级甚至出现恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数;②LVEF;③左室舒张末期内径(LVEDD)水平;④IgG抗体水平;⑤B型脑钠肽(BNP);⑥不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)非临床研究:如动物实验、细胞研究等;(2)结局指标缺失;(3)重复发表或资料不完善者;(4)数据错误,关键数据无法获取;(5)试验方案设计、病例报告、综述等;(6)非RCT,队列研究、病例对照研究、单臂试验等。

1.3 检索策略

检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)、PubMed、Embase、Cochrane Library等,检索时限为建库起至2022年1月31日。中文检索词为:免疫球蛋白、丙种球蛋白、γ-球蛋白、扩张型心肌病,英文检索词为:immunoglobulin、gamma globulin、gammaglobulin、dilated cardiomyopathy、DCM,采用主题词与自由词结合的方式。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入、排除标准分别独立进行文献的检索与筛选,并以自制表格提取相关资料,接下来对提取的资料进行交叉核对,当出现分歧时通过讨论或者由第3方评判的方法解决。提取文献内容主要包括:(1)第一作者姓名、文献发表年、患者平均年龄;(2)研究特征,如样本量、美国纽约心脏病学会(NYHA)分级、干预措施和疗程;(3)结局指标:临床有效率、LVEF、LVEDD、IgG抗体水平、BNP水平、不良反应。

1.5 文献方法学质量评价

按照Cochrane 5.1.0中推荐的评估工具^[16],对纳入的文献进行质量评价。评价内容包括7个方

面:(1)随机方法、(2)分配隐藏、(3)对受试者和干预提供者施盲、(4)对结果评价者施盲、(5)数据是否完整、(6)选择性报告、(7)其他偏倚,根据纳入文献的内容,作出“低风险”“不清楚风险”“高风险”的判断。

1.6 统计学分析

运用 RevMan 5.3 和 R 4.1.0 统计软件对数据进行 Meta 分析。二分类变量采用 RR 表示;连续性变量采用 MD 表示,计量单位不一致采用 SMD 表示,并计算其 95% 可信区间(95%CI)。异质性检验采用 P 和 I^2 的数值来评估,若各研究间异质性不明显($P \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$),选择固定效应模型;若存在明显异质

性($P > 50\%$ 、 $P < 0.10$),则采用随机效应模型合并分析。采用漏斗图和 Egger 检验判断文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索中文文献 452 篇、初步检索英文文献 17 篇,共检索到文献 469 篇;删除重复 35 篇,阅读摘要和标题后,排除诊断治疗指南、研究治疗进展、不符合本研究的文章、临床体会 406 篇,剩余 26 篇;通过阅读全文剔除免疫治疗(非免疫球蛋白类)1 篇、扩张型心肌病护理的 1 篇、单臂试验 3 篇,最终纳入 21 项 RCT^[14-34]。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	年龄/岁	干预措施	疗程/周	NYHA 分级	结局指标
赵文杰 ^[17]	对照	42	66.42±5.38	常规治疗	4	III~IV	②③
2021	试验	42	67.13±4.82	+静脉滴注免疫球蛋白 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每周 2 次			
施珍 ^[18]	对照	30	65.4±3.6	常规治疗	4	II~III	①②
2020	试验	30	65.5±3.4	+免疫球蛋白 3 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连治 4 周			
谭卫群 ^[10]	对照	35	7.7±1.7	常规治疗	/	II~IV	①②③
2019	试验	35	7.3±1.7	+丙种球蛋白,静脉滴注 1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,前 3 月每月 1 次,然后 6 个月 1 次			
王英 ^[19]	对照	68	68.54±6.12	常规治疗	4	II~III	①②④
2019	试验	68	67.98±6.03	+免疫球蛋白,肌内注射 3 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹			⑤
牟勇 ^[11]	对照	48	56.90±4.80	常规治疗	/	III~IV	①②③
2018	试验	48	56.80±4.60	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,滴注 5 d			④⑤⑥
林兆恒 ^[12]	对照	40	68.85±5.01	常规治疗	4	II~IV	①②③
2018	试验	50	68.74±5.06	常规治疗+静脉滴注免疫球蛋白 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每周 2 次			
杨竹君 ^[20]	对照	60	68.72±3.49	常规治疗	4	II~IV	①②④
2018	试验	60	68.83±3.52	+免疫球蛋白			
陈琳 ^[21]	对照	60	68.72±3.4	常规治疗	4	II~IV	①②④
2018	试验	60	68.83±3.52	+免疫球蛋白,静脉滴注 250 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 3 d			
史伟东 ^[13]	对照	45	41.56±10.32	常规治疗	12	III~IV	①②④
2017	试验	45	42.38±9.7	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹			⑥
谢涛 ^[22]	对照	39	63.9±9.3	常规治疗	1	II~IV	①⑥
2017	试验	39	63.2±9.0	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每天 1 次,连续 1 周			
王林 ^[23]	对照	80	41.50±3.6	常规治疗	24	III~IV	②③④
2016	试验	80	40.50±3.5	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d			
鲁青 ^[24]	对照	50	44.3±9.6	常规治疗	/	/	②③④
2016	试验	50	43.7±8.9	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每天 1 次,连续 5 d			⑤⑥
蔡珊 ^[25]	对照	50	44.3±9.6	常规治疗	/	III~IV	②③④
2016	试验	50	43.7±8.9	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每天 1 次,连续 5 d			⑤
吴传本 ^[26]	对照	25	31.0±3.8	常规治疗	12	/	②③⑤
2016	试验	25		+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d			
洪卓周 ^[27]	对照	26	44.2±11.8	常规治疗	4	II~IV	②③
2015	试验	23	39.1±6.4	+丙种球蛋白,静脉滴注 0.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连用 5 d			
张源坤 ^[28]	对照	32	59.3±6.2	常规治疗	16	III~IV	②③④
2015	试验	32	58.7±6.4	+丙种球蛋白,静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d			

续表 1

纳入研究	组别	n/例	年龄/岁	干预措施	疗程/周	NYHA分级	结局指标
何成丽 ^[29]	对照	40	41.7±9.5	常规治疗	20	/	②③⑤
2015	试验	40	40.2±10.5	+丙种球蛋白, 静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d			
朱安东 ^[30]	对照	21	38.4±3.9	常规治疗	6	III~IV	①
2015	试验	21		+丙种球蛋白, 静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用 5 d			
王琼先 ^[31]	对照	16	41.5±5.8	常规治疗(传统方法)	12	/	②③⑤
2014	试验	16	40.3±5.4	+丙种球蛋白, 静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用 5 d			
莫新玲 ^[32]	对照	14	44.2±10.2	常规治疗	12	III~IV	①②③
2013	试验	14		+丙种球蛋白, 静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用 5 d			
钱国权 ^[33]	对照	22	30±15	常规治疗	6~8	/	①②③
2011	试验	20		+丙种球蛋白, 静脉滴注 400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用 5 d			⑤

①临床有效率;②LVEF;③LVEDD;④IgG 抗体水平;⑤BNP 水平;⑥不良反应

① clinical efficiency; ② left ventricular ejection fraction (LVEF); ③ left ventricular end diastolic diameter (LVEDD); ④ IgG antibody level; ⑤ b-type natriuretic peptide (BNP) level; ⑥ adverse reactions

2.2 文献质量评价

纳入的 21 项研究中, 10 项研究^[13,17-18,20-21,23,25,29-30,33]详细描述了随机序列产生方法, 其中 6 项研究^[13,17-18,20-21,23]为随机数字表法、评价为“低风险”, 1 项研究^[25]根据病历号产生随机序列、评价为“高风险”, 1 项研究^[29]随机抽取法产生随机序列, 2 项研究^[30,33]随机双盲法产生随机序列、评价为“低风险”; 其余只提及“随机”, 但未描述随机序列产生方法, 评价为“不清楚”。1 项研究^[22]提及双盲法, 评为“低风险”, 其余未提及盲法与分配隐藏, 评为“不清楚”。所有文献数据完整, 评为“低风险”。纳入文献的偏移风险评价见图 1、2。

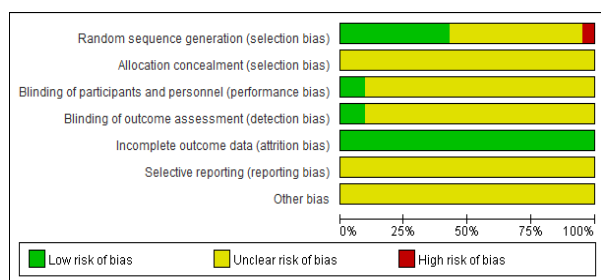


图 1 纳入研究的偏移风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床总有效率 纳入的 12 项研究^[10-13,18-22,30,32-33]对临床有效率指标进行了观察, 共涉及 972 例患者。异质性检验显示 ($P=0.45$, $I^2=0$) 各研究间无明显异质性, 故采用固定效应模型进行分析, 见图 3。结果显示 [$RR=1.35$, 95%CI (1.25, 1.45), $P<0.000\ 01$], 表明试验组与对照组相比临床有效率明显改善, 差异具有统计学意义。

2.3.2 LVEF 纳入的 19 项研究^[10-13,17-21,23-29,31-33]报道



图 2 纳入研究的偏移风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included studies

了 LVEF 指标, 包括 1 571 例患者, 异质性检验显示 ($P=0.000\ 5$, $I^2=60\%$) 各研究间存在明显异质性, 故采用随机效应模型进行分析。结果显示 [$MD=7.35$, 95%CI (6.13, 8.57), $P<0.000\ 01$], 表明试验组

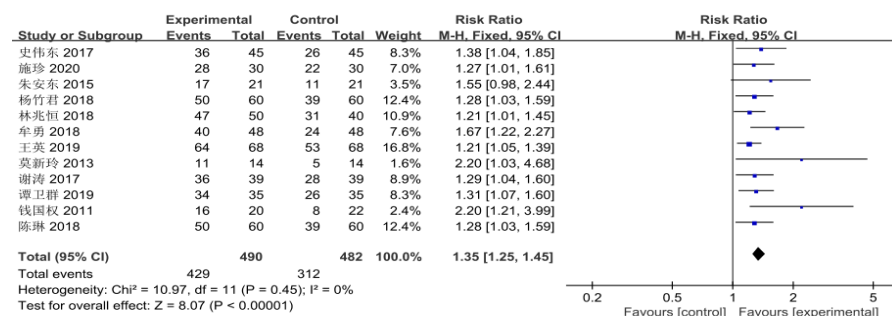


图3 临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in clinical efficiency

与对照组相比患者LVEF水平显著提高,差异具有统计学意义。

为了研究其异质性来源,进行亚组分析,见图4。结果显示:(1)疗程 ≥ 3 个月的纳入7项研究^[13,23,26,28-29,31-32],异质性检验显示($P=0.39$ 、 $I^2=5\%$)各研究间无明显的异质性,Meta分析结果显示[MD=9.86,95%CI(8.34,11.38), $P<0.000\ 01$];(2)疗程 < 3 个月的纳入8项研究^[12,17-21,27,33],异质性检验显示($P=0.05$ 、 $I^2=66\%$)各研究间存在明显异质性,Meta分析结果显示[MD=5.95,95%CI(4.09,7.80), $P<0.000\ 01$];(3)疗程不确定的纳入4项研究^[10-11,24-25],异质性检验显示($P=0.78$ 、 $I^2=0$),各研究间无明显异质性,Meta分析结果显示[MD=7.25,95%CI(5.88,8.62), $P<0.000\ 01$]。表明试验组改善LVEF均优于对照组,差异均具有统计学意义;亚组分析显示异质性存在的原因可能是疗程,疗程 ≥ 3 个月组异质性较小,结果更可靠。

2.3.3 LVEDD 纳入的13项研究^[10-12,17,23-24,26-29,31-33]

报道了LVEDD指标,包括945例患者,异质性检验显示($P=0.003$ 、 $I^2=59\%$)各研究间存在明显异质性,故采用随机效应模型进行分析。结果显示[MD=-6.23,95%CI(-7.41,-5.05), $P<0.000\ 01$],表明试验组与对照组相比LVEDD水平明显降低,差异具有统计学意义。

为了研究异质性来源,进行亚组分析,见图5。分析结果显示:(1)疗程 ≥ 3 个月的纳入6项研究^[23,26,28-29,31-32],异质性检验显示($P=0.45$ 、 $I^2=0$)各研究无明显异质性,Meta分析结果显示[MD=-6.98,95%CI(-7.72,-6.24), $P<0.000\ 01$];(2)疗程 < 3 个月的纳入4项研究^[12,17,27,33],异质性检验显示($P=0.002$ 、 $I^2=80\%$)各研究存在明显的异质性,Meta分析结果显示[MD=-5.41,95%CI(-8.14,-2.69), $P<0.000\ 1$];(3)疗程不确定纳入3项研究^[10-11,24],异质性检验显示($P=0.05$ 、 $I^2=67\%$)各研究间存在明显异

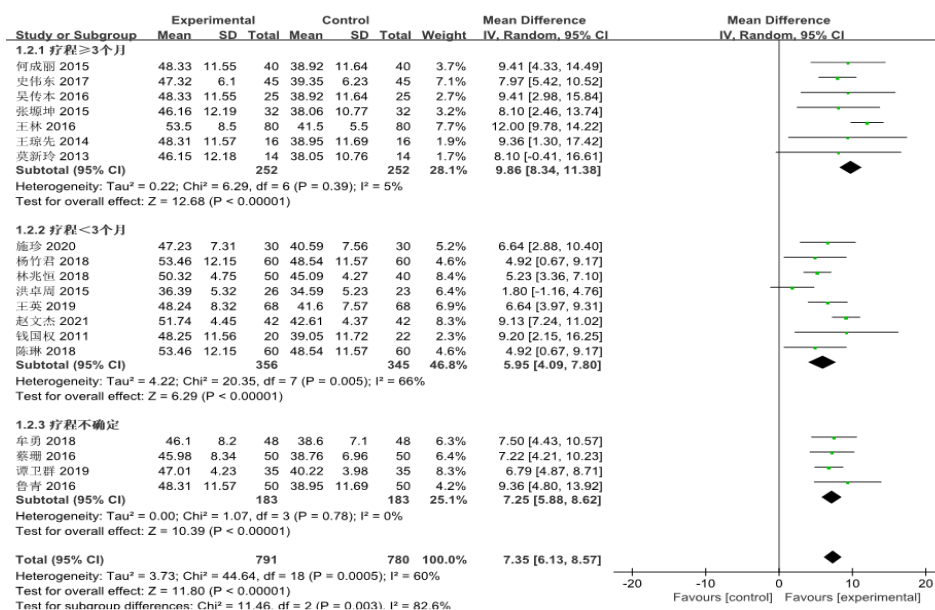


图4 LVEF的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in LVEF

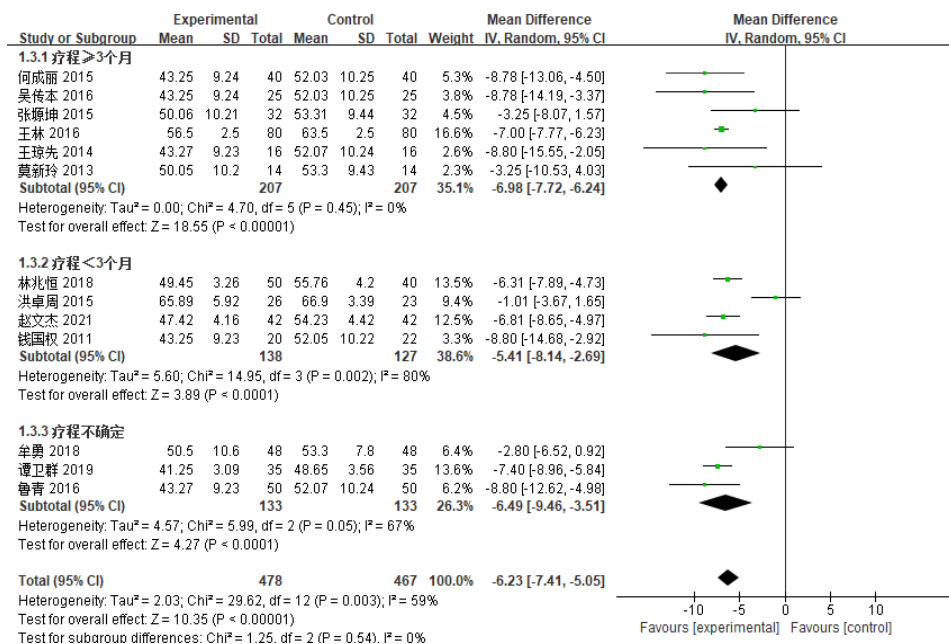


图5 LVEDD的Meta分析森林图
Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in LVEDD

质性, Meta分析结果显示[MD=-6.49, 95%CI(-9.46, -3.51), $P < 0.0001$], 表明试验组降低LVEDD均优于对照组, 差异均具有统计学意义; 亚组分析显示各研究间存在异质性的原因可能是疗程, 疗程 ≥ 3 个月组异质性较小, 结果更可靠。

2.3.4 IgG 纳入的9项研究^[11, 13, 19-21, 23-25, 28]报道了IgG指标, 包括986例患者。异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=94\%$)各研究间存在明显异质性, 故采用随机效应模型进行分析。结果显示[MD=-1.37, 95%CI(-1.96, -0.78), $P < 0.0001$], 表明与对照组相比试验组IgG抗体水平显著降低, 差异具有统计学意义。

为了研究异质性来源, 进行亚组分析, 见图6。结果显示: (1) 疗程 ≥ 3 个月纳入3项研究^[13, 23, 28], 异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=89\%$)各研究存在明显的异质性, Meta分析结果显示[MD=-0.88, 95%CI(-1.64, -0.12), $P=0.02$]; (2) 疗程 < 3 个月的纳入3项研究^[19-21], 异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=92\%$)各研究存在明显的异质性, Meta分析结果显示[MD=-0.88, 95%CI(-1.66, -0.10), $P=0.03$]; (3) 疗程不确定纳入3项研究^[11, 24-25], 异质性检验显示($P = 0.0001$, $I^2=89\%$)各研究间存在明显异质性, Meta分析结果显示[MD=-2.37, 95%CI(-3.27, -1.47), $P < 0.0001$]。通过亚组分析发现异质性并没有发生明显的变化, 其异质性可能与疗程、体质、年龄等多因素有关。

2.3.5 BNP 纳入的8项研究^[11, 19, 24-26, 29, 31, 33]报道了BNP指标, 包括636例患者。异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=99\%$)各研究间存在明显异质性, 故采用随机效应模型进行分析。结果显示[MD=-474.79, 95%CI(-609.29, -340.28), $P < 0.0001$], 表明试验组与对照组相比BNP水平显著降低, 差异具有统计学意义。

为研究异质性来源, 进行亚组分析, 见图7。结果显示: (1) 疗程 ≥ 3 个月的纳入3项研究^[26, 29, 31], 异质性检验显示($P=0.70$, $I^2=0$)各研究无明显的异质性, 结果显示[MD=-640.51, 95%CI(-686.34, -594.69), $P < 0.0001$], 表明试验组降低BNP水平优于对照组, 差异具有统计学意义; (2) 疗程 < 3 个月的纳入2项研究^[19, 33], 异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=99\%$)各研究存在明显的异质性, Meta分析结果显示[MD=-326.53, 95%CI(-857.95, 204.88), $P=0.23$], 差异不具有统计学意义; (3) 疗程不确定纳入3项研究^[11, 24-25], 异质性检验显示($P < 0.0001$, $I^2=99\%$)各研究间存在明显异质性, Meta分析结果显示[MD=-423.23, 95%CI(-687.49, -158.98), $P=0.002$], 表明试验组降低BNP水平优于对照组, 差异具有统计学意义。亚组分析显示各研究间存在异质性的原因可能是疗程, 疗程 ≥ 3 个月组异质性较小, 结果更可靠。

2.3.6 不良反应 21项研究中, 7项研究^[10-13, 22, 24-25]详细报告了不良反应例数, 试验组与对照组不良反

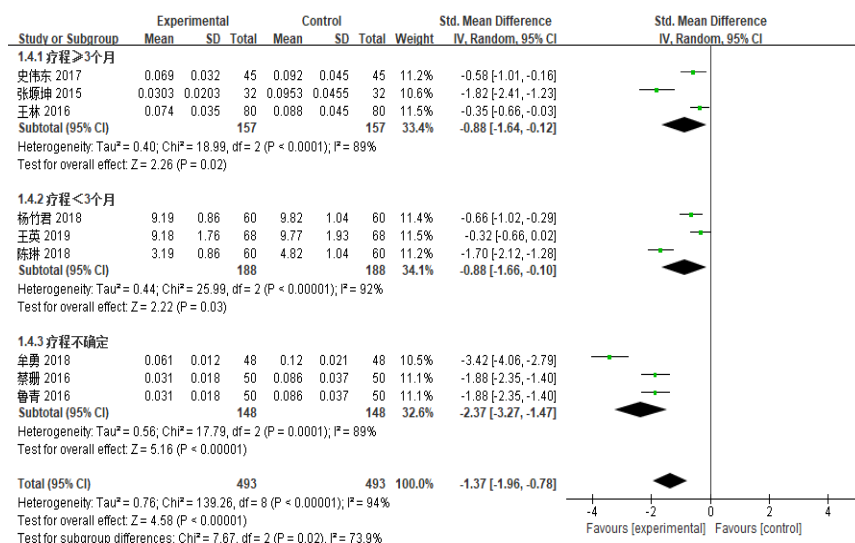


图6 IgG的Meta分析森林图
Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in IgG

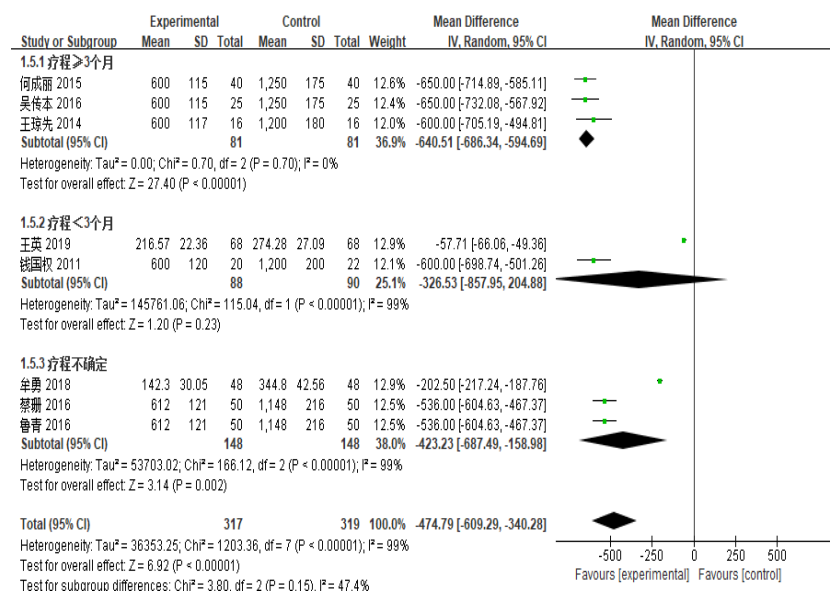


图7 BNP的Meta分析森林图
Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in BNP

应发生率分别为8.83%(28/317)、8.79%(27/307),主要表现为恶心、头晕、咳嗽、腹泻、呕吐、皮疹等症状(表2),其余均未出现明显不良反应。异质性检验显示($P=0.17$, $I^2=33\%$)各研究间无明显异质性,故采用固定效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示[OR=1.02, 95%CI(0.59, 1.76), $P=0.95$],表明试验组的不良反应与对照组不良反应相比未见明显

差异。有3项^[11,24-25]提及住院治疗期间无死亡病例。其余研究未提及不良反应,提示免疫球蛋白临床应用安全性较好。

2.4 发表偏倚及敏感性分析

对临床有效率指标绘制漏斗图,结果显示散点分布不完全对称,提示存在发表偏倚的可能(图9)。对临床有效率进行敏感性分析,发现分别剔除每个

表2 不良反应表现

Table 2 Performance of adverse reactions

组别	皮疹/例	低血糖/例	腹泻/例	呕吐/例	咳嗽/例	发热/例	恶心头晕/例	不详/例	不良反应率/%
对照	1	1	1	1	0	0	15	8	8.79
试验	6	0	2	1	2	3	13	1	8.83

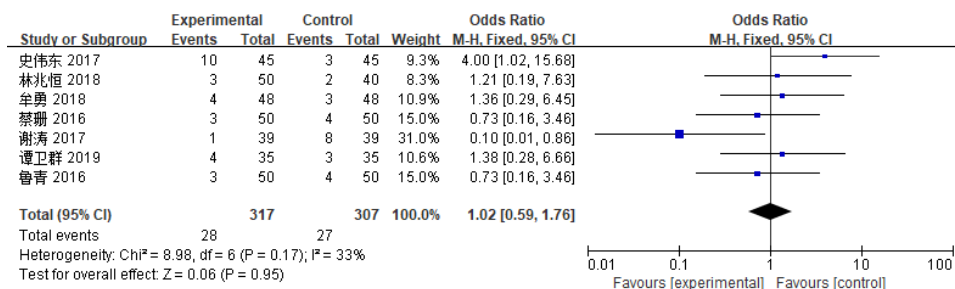


图8 不良反应Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in adverse reactions

研究后结果未发生明显的偏移(图10)。对LVEF结局指标绘制漏斗图,结果显示散点分布基本对称(图11)。

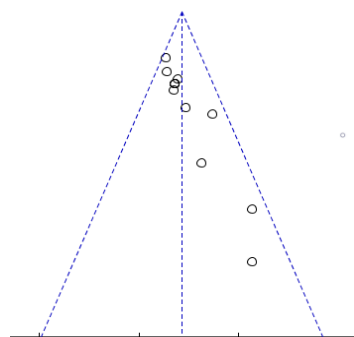


图9 临床有效率漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of clinical efficiency

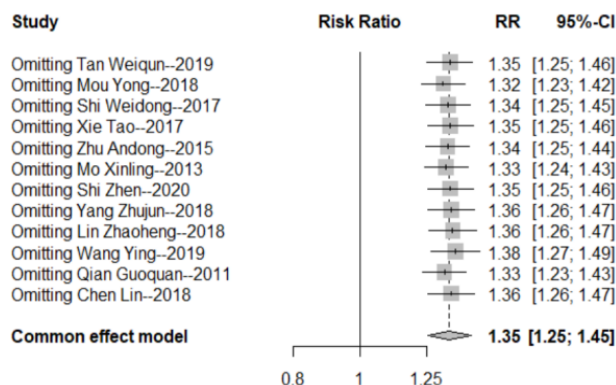


图10 临床有效率敏感性分析森林图

Fig. 10 Sensitivity-analysis forest plot of clinical efficiency

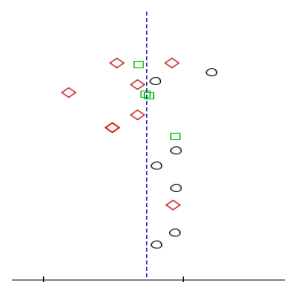


图11 LVEF漏斗图

Fig. 11 Funnel plot of LVEF

3 讨论

3.1 本研究的临床意义和选题依据

DCM病因复杂,发病机制不明,是心脏移植的最常见指征,也是心力衰竭的第3大常见病因^[34]。尤其对于老年患者,DCM病程进展快,病情较为危重,难以控制。目前临床对DCM暂无有效的治疗方案,大多采用药物对症治疗,以缓解心衰症状。但长期治疗可产生耐药,影响疗效,也无法有效挽救患者心肌损伤,仍会导致预后欠佳、远期死亡率高的结局,因此探索辅助治疗方法具有积极意义。

免疫球蛋白的作用模式多样,具有广泛活性。已知免疫球蛋白制剂具有抗感染、抗炎和免疫调节功效,可调节内皮细胞与白细胞黏附,减少心脏细胞凋亡,对心功能起到改善作用^[35-36]。故免疫球蛋白辅助治疗DCM能否进一步改善患者心脏功能、挽救患者心肌损伤、改善预后,需要大量的临床研究去证明。近年来,越来越多的临床研究证明免疫疗法在DCM治疗中取得了良好的疗效^[37]。随着循证医学的发展,越来越多的临床研究对免疫球蛋白的价值进行了肯定。但是有研究表明免疫球蛋白辅助治疗DCM产生的不良反应较高^[10-13]。因此,本研究对免疫球蛋白辅助治疗DCM的有效性和安全性进行Meta分析,进一步为临床用药提供循证医学证据。

虽然系统评价受个人影响因素较大,且纳入研究的质量参差不齐,但是目前缺少关于免疫球蛋白治疗DCM的多中心、大样本临床研究。本研究就免疫球蛋白辅助治疗DCM的疗效及安全性文献进行Meta分析,以期临床用药提供循证医学证据。

3.2 Meta分析结果

本研究Meta分析结果显示,与对照组患者比较,试验组患者的临床疗效更好,LVEF显著增加;LVEDD、IgG水平及BNP水平显著降低。表明免疫球蛋白能显著改善患者心功能和临床症状,延缓心

室重塑,有助于改善患者预后。这可能与免疫球蛋白能够清除IgG抗体,诱导补体失活,同时减轻细胞凋亡,通过一系列的生理作用,起到抗炎和调节心衰细胞因子的作用^[38]。免疫球蛋白还能与巨噬细胞FC受体结合,调节细胞因子的释放,进而调节抗体水平,改善心肌重塑,改善心脏功能^[39]。

谭卫群等^[10]研究表明免疫球蛋白治疗DCM在儿童患者中也取得了显著的效果,且安全性良好,未发生明显的不良反应;免疫球蛋白治疗可使儿童患者机体免疫力显著增加,对机体做出保护,降低其受损害率。同时,丙种球蛋白还可有效清除体内IgG抗体,使补体活性丧失,以防止细胞凋亡的发生。并对 β 肾上腺素能受体抗体起中和作用,使心衰细胞因子收到调控,改善临床症状,控制疾病发展,改善患者预后。王林等^[23]研究表明大剂量丙种球蛋白冲击治疗能够使患者心脏明显缩小、心功能明显改善,丙种球蛋白早期大剂量冲击治疗通过免疫吸附对抗IgG,增强抗体的清除并诱导补体失活,减少心脏细胞凋亡。免疫球蛋白剂量是否越大,对患者效果越好,两者之间是否存在线性关系,未来还需要进一步探讨分析。

安全性方面,本研究纳入的21项研究并无明显不良反应的发生,Meta分析结果表明试验组的不良反应与对照组不良反应比较未见明显差异,提示免疫球蛋白临床安全性较好。文献所报道的免疫球蛋白的不良反应主要表现为恶心、头晕、咳嗽、腹泻、呕吐、皮疹等症状,不需要特殊处理,均不影响治疗,患者可以耐受。

为了研究异质性来源,对存在异质性的结局指标用疗程进行亚组分析,比较治疗时间对DCM患者的影响。根据亚组分析可发现LVEF水平异质性存在的原因可能是疗程,疗程 ≥ 3 个月组异质性较小、结果更可靠,且治疗时间越长,改善DCM患者LVEF水平越显著;LVEDD水平,各研究间存在异质性的原因也可能是疗程,疗程 ≥ 3 个月组异质性较小、结果更可靠,且治疗时间越长,改善DCM患者LVEDD水平越显著;IgG水平的异质性并没有发生明显的变化,其异质性可能与疗程、体质、年龄等多因素有关,疗程对DCM患者IgG水平无明显变化;BNP水平,各研究间存在异质性的原因也可能是疗程,疗程 ≥ 3 个月组异质性较小、结果更可靠,且治疗疗程越长,改善DCM患者BNP水平越显著。

3.3 本研究的局限性

本研究由于纳入的21篇文献整体质量不高,部

分描述了随机分组方法,2项研究提及盲法,其余均未提及盲法和分配隐藏,在一定程度上降低了证据可靠性;所纳入的RCT均为小样本研究,纳入研究的观察周期较短;由于患者年龄差异、体质差异、病程差异以及临床医生用药差异等,均对临床结果产生影响;另外根据DCM疾病的特点,临床试验需长期随访,但目前大部分研究未进行长期随访等,缺乏终点事件的指标。希望未来再进行免疫球蛋白治疗DCM相关临床试验时,试验设计方案更加严谨,如描述具体的随机分配方法、采用盲法,增加样本量、长期随访,增加描述以心血管死亡或心血管事件为终点的指标等。

综上所述,免疫球蛋白治疗DCM可进一步改善患者心功能临床有效率、LVEF、LVEDD、IgG、BNP等水平,疗效及安全性较好。但由于纳入研究的质量整体一般,期待未来有大量多中心、大样本、高质量、以心血管死亡或心血管事件为终点的RCT以积累更多的循证医学证据来证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Codd M B, Sugrue D D, Gersh B J, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy, A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984 [J]. *Circulation*, 1989, 80(3): 564-572.
- [2] 王志民, 邹玉宝, 宋雷, 等. 超声心动图检查调查8080例成人肥厚型心肌病患率 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1090-1094.
Wang Z M, Zhou Y B, Song L, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in 8 080 adults by echocardiography [J]. *Chine J Cardiol*, 2004, 32(12): 1090-1094.
- [3] Komajda M, Jais J P, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 1990, 11(9): 824-831.
- [4] Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(9): 818-826.
- [5] Broch K, Muræach K, Reassen A K, et al. Contemporary outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 952-959.
- [6] 袁璟. 扩张型心肌病临床免疫治疗进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 103-105.
Yuan J. Clinical progress in the immunotherapy of dilated cardiomyopathy [J]. *J Clin Cardiol*, 2017, 33(2): 103-105.

- [7] 孟思妤,于亚楠,常莉,等.扩张型心肌病治疗研究进展[J].现代生物医学进展,2018,18(3): 573-576.
Meng S Y, Yu Y N, Chang L, et al. Progression in treatment of dilated cardiomyopathy [J]. Progr Mod Biomed, 2018, 18(3): 573-576.
- [8] Thain T, Bayry J, Metselaar H J, et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin [J]. Trend Immunol, 2008, 29: 608-615.
- [9] Gullestad L, Aass H, Fjeld J G, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 2001, 103: 220-225.
- [10] 谭卫群,刘琮,谢颖,等.美托洛尔联合丙种球蛋白对儿童扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J].中国医药科学,2019,9(12): 60-62, 85.
Tan W Q, Liu Z, Xie Y, et al. Observation on curative effects of metoprolol combined with gamma globulin in treatment of children with dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. China Med Pharm, 2019, 9(12): 60-62, 85.
- [11] 牟勇.大剂量丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(10): 15-16.
Mou Y. Efficacy of high-dose gamma globulin in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy [J]. Clin Res Pract, 2018, 3(10): 15-16.
- [12] 林兆恒,吴家奇,冯满芝.免疫球蛋白联合左西孟旦治疗老年扩张型心肌病的疗效及对血清Sema4D、sTWEAK的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(12): 1544-1546.
Liu Z H, Wu J Q, Feng M Z, et al. Curative effect of immunoglobulin combined with levosimendan on senile dilated cardiomyopathy and its influence on serum soluble Sema4D and sTWEAK [J]. Chin J Evid-Based Cardiovasc Med, 2018, 10(12): 1544-1546.
- [13] 史伟东,翟向伟,杨朴.大剂量丙种球蛋白对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及免疫调节的疗效[J].心血管康复医学杂志,2017,26(3): 277-281.
Shi W D, Zhai X W, Yang P, et al. Effects of large dose gamma globulin on cardiac function and immune regulation in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. Chin J Cardiovasc Rehab Med, 2017, 26(3): 277-281.
- [14] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5): 421-434.
Chinese Myocarditis Cardiomyopathy Collaborative Group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Cardiol, 2018, 34(5): 421-434.
- [15] Athanopoulos L V, Dritsas A, Doll H, et al. Comparative value of NYHA functional class and quality-of-life questionnaire scores in assessing heart failure [J]. J Cardiopulm Rehab Prev, 2010, 30(2): 101-105.
- [16] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [17] 赵文杰.免疫球蛋白联合左西孟旦对老年扩张型心肌病患者T淋巴细胞亚群的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(13): 8-9.
Zhao W J. Effects of Immunoglobulin combined with levosimendan on T lymphocyte subsets in elderly patients with dilated cardiomyopathy [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 21(13): 8-9.
- [18] 施珍.老年扩张型心肌病患者应用芪苈强心胶囊联合免疫球蛋白治疗的效果分析[J].保健文汇,2020(2): 245-246.
Shi Z. Effect Analysis of Qiliqiangxin Capsule combined with Immunoglobulin in treatment of elder dilated cardiomyopathy [J]. Health Liter, 2020(2): 245-246.
- [19] 王英,常凤军.芪苈强心胶囊联合免疫球蛋白治疗老年扩张型心肌病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(14): 1568-1570.
Wang Y, Chang F J. Clinical observation on Qiliqiangxin Capsule combined with immunoglobulin in treatment of elder dilated cardiomyopathy [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(14): 1568-1570.
- [20] 杨竹君,唐敏.免疫球蛋白联合去乙酰毛花苷注射液治疗老年扩张型心肌病临床观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(8): 881-883, 897.
Yang Z J, Tang M, et al. Clinical study on human immunoglobulin combined with Deslanoside Injection in treatment of elder dilated cardiomyopathy [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 27(8): 881-883, 897.
- [21] 陈琳.免疫球蛋白联合去乙酰毛花苷注射液治疗老年扩张型心肌病临床观察[J].中国心血管病研究,2018,16(6): 558-562.
Chen L. Clinical study on human immunoglobulin combined with Deslanoside Injection in treatment of elder dilated cardiomyopathy [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2018, 16(6): 558-562.
- [22] 谢涛.研究对扩张型心肌病心力衰竭患者采用丙种球蛋白治疗的临床效果[J].养生保健指南,2017,1: 19.
Xie T. The clinical effect of gamma-globulin in the treatment of heart failure and dilated cardiomyopathy [J]. Health Care Guide, 2017, 1: 19.
- [23] 王林,王崇全,李平,等.大剂量丙种球蛋白对扩张型心肌病心力衰竭患者心肌肌凝蛋白重链自身IgG抗体滴度的影响[J].心血管康复医学杂志,2016,25(1): 93-97.
Wang L, Wang C Q, Li P, et al. Influence of large dose γ globulin on myocardial cardiac myosin heavy chain own IgG antibody titer in patients with dilated cardiomyopathy heart failure [J]. Chin J Cardiovasc

- Rehab Med, 2016, 25(1): 93-97.
- [24] 鲁青, 宫婷, 王竹涛. 探讨丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(14): 117-118.
- Lu Q, Gong T, Wang Z T, et al. The clinical effect of gamma globulin in the treatment of heart failure and dilated cardiomyopathy [J]. China Health Stand Man, 2016, 7(14): 117-118.
- [25] 蔡珊, 苏丽军. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床分析 [J]. 中外女性健康研究, 2016(6): 185, 193.
- Cai S, Su L J. Effect Analysis of gamma globulin in treatment of dilated cardiomyopathy complicating heart failure [J]. Women's Health Res, 2016(6): 185, 193.
- [26] 吴传本. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床疗效 [J]. 医药前沿, 2016, 6(4): 29-30.
- Wu C B. The clinical efficacy of gamma globulin treatment of dilated cardiomyopathy heart failure [J]. J Front Med, 2016, 6(4): 29-30.
- [27] 洪卓周, 林宇鹏. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(15): 118-120.
- Hong Z Z, Lin Y P, et al. Clinical observation on gamma globulin in the treatment of dilated cardiomyopathy [J]. China Med Pharm, 2015, 5(15): 118-120.
- [28] 张振坤, 董万亮, 赵国安, 等. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效及免疫研究 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(10): 148-149.
- Zhang Y K, Dong W L, Zhao G A, et al. Efficacy and immune of gamma globulin in the treatment of dilated cardiomyopathy complicating heart failure [J]. China Pract Med, 2015, 10(10): 148-149.
- [29] 何成丽. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2015(16): 96-97.
- He C L. Clinical observation on gamma globulin in the treatment of dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. Prevent Treat Cardiovasc Dis: Acad Ed, 2015(16): 96-97.
- [30] 朱安东. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 赤子: 上中旬, 2015(16): 335.
- Zhu A D. Clinical observation on gamma globulin in the treatment of dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. Spirit Lead, 2015(16): 335.
- [31] 王琼先. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(15): 19-20.
- Wang Q X. Efficacy of gamma-globulin in treatment of dilated cardiomyopathy complicating heart failure [J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 2(15): 19-20.
- [32] 莫新玲, 谢福生, 侯广道. 丙种球蛋白治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效及免疫研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(27): 3249-3250, 3254.
- Mo X L, Xie F S, Hou G D, et al. Efficacy and immune of gamma globulin in treatment of dilated cardiomyopathy complicating heart failure [J]. Chongqing Med, 2013, 42(27): 3249-3250, 3254.
- [33] 钱国权, 韦凡平, 程震锋. 大剂量丙种球蛋白治疗扩张型心肌病的疗效观察 [A]// 浙江省医学会心血管病学分会. 第五届钱江国际心血管病会议暨2011浙江省心血管病年会论文汇编 [C]. 杭州: 浙江省医学会心血管病学分会. 2011: 211-213.
- Qian G Q, Wei F P, Cheng Z F. Clinical observation on large dose gamma globulin in the treatment of dilated cardiomyopathy [A]// Cardiovascular branch of Zhejiang Medical Association. The 5th Qianjiang International Cardiovascular Congress [C]. Hangzhou: Cardiovascular branch of Zhejiang Medical Association. 2011: 211-213.
- [34] Maron B J, Towbin J A, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, and Council on Epidemiology and Prevention [J]. Circulation, 2006, 113(14): 1807-1816.
- [35] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin [J]. Transfus Apher Sci, 2017(56): 45-49.
- [36] Nimmerjahn F, Ravetch J V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin [J]. Ann Rev Immunol, 2008 (26): 513-533.
- [37] 李亮, 王梅, 刘涛, 等. 扩张型心肌病的免疫治疗研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(11): 1031-1035.
- Li L, Wang M, Liu T, et al. Research progress of immunotherapy in dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Cardiol, 2017, 33(11): 1031-1035.
- [38] Goto D, Kinugawa S, Hamaguchi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: Report from the registry data in Japan [J]. J Cardiol, 2013, 61(1): 65-70.
- [39] 高伟, 王志永, 王雪艳. 扩张型心肌病心力衰竭患者血清HCY水平变化及临床意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(26): 36-38.
- Gao W, Wang Z Y, Wang X Y. Changes and clinical significance of serum HCY levels in patients with dilated cardiomyopathy heart failure [J]. Shandong Med J, 2013, 53(26): 36-38.

[责任编辑 李红珠]