

辅酶Q10辅助治疗心力衰竭有效性和安全性的Meta分析

谭云泽¹, 范宗静², 崔杰², 王禹萌¹, 薛栋华¹, 吴旻^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 北京中医药大学东方医院 心血管科, 北京 100078

摘要: 目的 系统评价辅酶Q10辅助治疗心力衰竭的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)。搜索应用辅酶Q10治疗心力衰竭的相关随机对照试验(RCT),检索时限为建库至2023年2月。由两位研究者独自筛选文献、提取相关有效信息和纳入评价研究的偏移风险后,使用RevMan 5.4.1分析工具进行Meta分析。结果 最终纳入27个RCTs,患者3 222例。Meta分析结果显示:辅酶Q10辅助治疗组的病死率低于对照组[RR=0.62, 95%CI (0.47, 0.82), P=0.000 6],射血分数高于对照组[MD=3.62, 95%CI (2.53, 4.71), P<0.000 01],NYHA心功能分级低于对照组[MD=-0.31, 95%CI (-0.40, -0.22), P<0.000 01],6 min步行测试(6MWT)优于对照组[MD=35.36, 95%CI (23.00, 47.72), P<0.000 01],不良反应低于对照组[RR=0.73, 95%CI (0.50, 1.06), P=0.10]。结论 当前证据显示,辅酶Q10能降低心力衰竭患者的病死率、NYHA心功能分级,改善射血分数、6MWT,而未出现明显不良反应。但受纳入研究质量的限制,上述结论尚需要开展高质量研究以进一步验证。

关键词: 辅酶Q10; 心力衰竭; Meta分析; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R969.3; R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 11-2432-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.021

Meta-analysis of efficacy and safety of coenzyme Q10 in adjuvant treatment of heart failure

TAN Yunze¹, FAN Zongjing², CUI Jie², WANG Yumeng¹, XUE Donghua¹, WU Yang²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of Cardiovascular, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of coenzyme Q10 in the adjuvant treatment of heart failure. **Methods** Databases such as PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of science, CNKI, SinoMed, VIP and Wanfang Data were consulted to obtain randomized controlled trials (RCTs) concerning the use of coenzyme Q10 in treating heart failure from the beginning to February 2023. After literature screening, relevant effective information extraction and deviation risk included in the evaluation study, the two researchers used RevMan 5.4.1 analysis tool for meta-analysis. **Results** A total of 27 RCTs were collected, and the total number of patients was 3 222. Meta-analysis results revealed that: The mortality rate of coenzyme Q10 adjuvant treatment group was lower than that of the control group [RR = 0.62, 95%CI (0.47, 0.82), P = 0.000 6], and the ejection fraction was higher than that of the control group [MD = 3.62, 95%CI (2.53, 4.71), P < 0.000 01], NYHA cardiac function grade was lower than control group [MD = -0.31, 95%CI (-0.40, -0.22), P < 0.000 01], and 6-minute walking test (6MWT) was superior to the control group [MD = 35.36, 95%CI (23.00, 47.72), P < 0.000 01], adverse reactions were lower than those in control group [RR = 0.73, 95%CI (0.50, 1.06), P = 0.10]. **Conclusion** The evidence currently available suggests that coenzyme Q10 has the potential to reduce

收稿日期: 2023-05-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573900);北京中医药大学新奥奖励基金(2019-XAJLJJ-019);北京中医药大学2019年度基本科研业务费项目(2019-JYB-JS-089)

第一作者: 谭云泽,男,硕士研究生,研究方向为中西医结合心血管疾病的诊治。E-mail: 877818483@qq.com

*通信作者: 吴旻,男,主任医师,博士生导师,研究方向为中西医结合心血管疾病的诊治。E-mail: drwuyang@163.com

mortality, NYHA cardiac function grade, and increase ejection fraction and 6-minute walking test in those with heart failure, without any major adverse effects. Nevertheless, due to the limited number of studies included, these conclusions must be further corroborated by more high-quality studies.

Key words: coenzyme Q10; heart failure; Meta-analysis; system evaluation; randomized controlled trial

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等^[1]。从1990年到2017年,全球心力衰竭患者人数增加了91.9%^[2]。辅酶Q10也称为泛醌,属于醌类有机化合物,1957年被分离出^[3-4]。辅酶Q10通常存在于细胞膜,尤其是线粒体膜中,既有还原的(泛醌)形式,也有氧化的(泛苯二酚)形式;这种化合物的第3种形式是泛醌,或部分还原的辅酶Q10^[5]。辅酶Q10参与线粒体的能量产生,最高浓度存在于心肌组织中。随着年龄的增长,心肌组织中辅酶Q10的浓度降低,这使其更容易受到自由基的损伤^[6]。研究表明,在心力衰竭患者中,疾病症状的加重与辅酶Q10的浓度呈负相关^[7]。重要的是,心力衰竭患者的辅酶Q10浓度是死亡风险的重要预测因素^[8]。补充辅酶Q10可能改善心力衰竭症状和减少主要心血管不良事件(MACE)。

已发表的对心力衰竭患者使用辅酶Q10的随机对照试验(RCT)的荟萃分析大多表明,无论是否改善纽约心脏协会(NYHA)的功能类别^[9-11],对左心室射血分数(EF)都有积极影响。在3项系统综述中,辅酶Q10要么有降低死亡率的趋势^[7, 12],要么对总死亡率没有影响^[13]。辅酶Q10虽然不是主要推荐的治疗方法,但其在改善心力衰竭的有效性与安全性的方面已被大量研究所证实,但由于样本数据小、研究的质量差异较大,无法准确地衡量其有效性和不良反应。因此,本研究对应用辅酶Q10治疗心力衰竭患者的有效性和安全性进行Meta分析,为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究设计 国内外公开发表的基于辅酶Q10辅助治疗慢性心力衰竭患者的RCT。

1.1.2 研究对象 明确诊断慢性心力衰竭^[1]的患者,年龄 ≥ 18 岁,其人种、国籍、病程不限。

1.1.3 干预措施 对照组单独采用常规心力衰竭治疗(包括根据病情服用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂等,对

伴有高血压、糖尿病、高脂血症等合并症的患者给予对症治疗)或在此基础上加用安慰剂,试验组患者在对照组治疗基础上给予辅酶Q10。两组给药剂量不限,给药时间不少于1个月。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:病死率(病死率=研究人群在研究时期内总死亡人数/该人群总人口数);次要结局指标:左室射血分数(LVEF)、NYHA心功能分级、6 min步行距离(6MWT)、脑利钠肽(BNP)、不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)动物实验、综述、个案报道;(3)无法获取足够信息或数据录入不规范的文献等;(4)非RCT类临床研究;(5)试验组在对照组治疗基础上,除了辅酶Q10还加用了其他影响药效评价的药物或疗法的研究。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data),搜索应用辅酶Q10治疗心力衰竭的RCT,检索时限均为建库至2023年2月,采用过主题词和自由词相结合的方式,以PICOS规范为基础,并根据特定数据库调整搜索模型。

英文文献检索词包括:ubiquinone、coenzyme Q10、heart failure、cardiac failure和adjuvant therapy等关键词。中文检索词包括:辅酶Q10、心力衰竭、辅助治疗等关键词。

1.4 文献的筛选与提取资料

由2位研究者严格遵守纳入、排除标准独自筛选文献与提取相关有效信息,通过NoteExpress 3.8软件对检索文献进行管理识别,去重后阅读标题和摘要,初步排除不符合标准的文献,在出现分歧的情况下,进行双方沟通,仍意见不同则请第3位研究人员,最终达成一致的观点。收集的信息包括纳入研究的第一作者与发表时间、偏倚风险评价的关键要素、研究对象的基线特征(年龄等因素)、试验组与对照组的治疗方案、结局指标及其相应的数值。

结局指标包括:(1)病死率;(2)射血分数;(3)心功能分级;(4)6 min 步行测试(6MWT);(5)不良反应。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

2位研究人员根据Cochrane手册5.1.0提供的RCT的偏倚风险评估工具^[14],对被纳入的研究进行偏倚风险的评估。并在必要时与第3方进行沟通,以确保最终的研究结果的准确性。从7个角度进行质量评估:(1)随机序列的构建;(2)分配隐藏;(3)对研究者和受试者施盲;(4)研究结局的盲法评价;(5)结局数据的完整性;(6)研究结果的选择性报告;(7)其他偏倚。通过“低偏倚风险”“偏倚风险未知”和“高偏倚风险”的标准对纳入研究的质量进行全面评估。

1.6 统计分析

使用RevMan5.4.1软件系统,以相对危险度(RR)作为二分类变量的效应量,以均数差(MD)作为连续型变量的效应量,各效应量均给出其点估计和95%置信区间(95%CI)。通过 P 定量分析,检验不同研究结果的异质性,若 $P>0.1$ 、 $P\leq 50\%$,表面各研究间无统计学异质性,则使用固定效应模型进行Meta分析;若 $P\leq 0.1$ 、 $P>50\%$,各研究间存在统计学异质性,则进一步分析异质性的来源,在排除明显的临床异质性干扰后,使用随机效应模型进行Meta分析。对于明显的临床异质性采用亚组分析、敏感性分析或描述性分析。

Meta分析的检验水准设为 $P=0.05$ 。为评估发表偏倚,使用病死率、射血分数、6MWT绘制漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索结果

文献初次检索共得到相关文献2907篇,其中Pubmed 216篇、Cochrane Library 65篇、Embase 941篇、Web of Science 330篇、SinoMed 684篇、CNKI 286篇、VIP 137篇, Wanfang Data 248篇;通过NoteExpress 3.8软件并进行人工校验,剔除1762篇重复文献后获得文献1145篇;对文题和摘要进行阅读后剔除与主题不相关文献879篇;阅读全文后剔除文献239篇(与主题不符52篇、分组不符59篇、研究类型不符50篇、无法提取有效数据78篇),经逐层筛选,最终获得文献27篇^[15-41],

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的所有文献包括中文文献13篇,英文文献14篇,共纳入27项RCTs^[15-41],包括3222例患者,其中试验组1625例、对照组1597例,样本量最大为641例、最小为12例。纳入的患者年龄在24~101岁,对照组均使用西医常规治疗,试验组在对照组的基础上加用辅酶Q10口服治疗,疗程1~24个月。其中5项研究^[17, 24, 35, 37, 39]疗程为1个月、1项研究^[41]疗程为1.5个月、3项研究^[27, 30, 36]疗程为2个月、9项研究^[18-21, 23, 28, 33-34, 40]疗程为3个月、1项研究^[15]疗程为4个月、1项研究^[22]疗程为6个月、1项研究^[25]疗程为14.5个月、4项研究^[16, 29, 32, 38]疗程为12个月、2项研究^[26, 31]疗程为24个月。其中18项研究^[15-19, 21-32, 34]使用安慰剂、其余9项研究^[20, 33, 35-41]未使用安慰剂。纳入的27项研究^[15-41]均采用口服给药。纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic features of included studies

纳入研究	组别	n/例	干预措施	疗程/个月	结局指标
Permanetter ^[15]	对照	10	常规治疗+安慰剂	4	③
	1992	15	常规治疗+辅酶Q10 33.3 mg,每天3次		
Morisco ^[16]	对照	322	常规治疗+安慰剂	12	①
	1993	319	常规治疗+辅酶Q10 50 mg,每天2~3次		
Morisco ^[17]	对照	6	常规治疗+安慰剂	1	②④
	1994	6	常规治疗+辅酶Q10 50 mg,每天3次		
Hofman-Bang ^[18]	对照	79	常规治疗+安慰剂	3	①②④
	1995	79	常规治疗+辅酶Q10 100 mg,每天1次		
Watson ^[19]	对照	30	常规治疗+安慰剂	3	①②
	1999	30	常规治疗+辅酶Q10 33 mg,每天3次		
牛敏芬 ^[20]	对照	72	常规治疗	3	①
	1999	89	常规治疗+辅酶Q10 30~60 mg,每天1次		
Munkholm ^[21]	对照	11	常规治疗+安慰剂	3	②
	1999	11	常规治疗+辅酶Q10 100 mg,每天2次		

续表 1

纳入研究	组别	n/例	干预措施	疗程/个月	结局指标
Khatta ^[22]	对照	27	常规治疗+安慰剂	6	①②
2000	试验	28	常规治疗+辅酶Q10 200 mg, 每天次		
Keogh ^[23]	对照	20	常规治疗+安慰剂	3	③④
2003	试验	19	常规治疗+辅酶Q10 50 mg, 每天3次		
Belardinelli ^[24]	对照	21	常规治疗+安慰剂	1	②
2006	试验	21	常规治疗+辅酶Q10 100 mg, 每天3次		
Adarsh ^[25]	对照	41	常规治疗+安慰剂	14.5	①
2008	试验	46	常规治疗+辅酶Q10 100 mg, 每天2次		
冯泽勇 ^[26]	对照	92	常规治疗+安慰剂	24	①②④
2010	试验	109	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
毕君富 ^[27]	对照	27	常规治疗+安慰剂	2	②③
2012	试验	27	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
姚秀萍 ^[28]	对照	50	常规治疗+安慰剂	3	②③④
2012	试验	50	常规治疗+辅酶Q10 100 mg, 每天1次		
杨栋梁 ^[29]	对照	100	常规治疗+安慰剂	12	①
2013	试验	100	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
吴炎 ^[30]	对照	35	常规治疗+安慰剂	2	①⑤
2014	试验	35	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
Mortensen ^[31]	对照	218	常规治疗+安慰剂	24	①②⑤
2014	试验	202	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
Zhao ^[32]	对照	66	常规治疗+安慰剂	12	①②
2015	试验	62	常规治疗+辅酶Q10 30 mg, 每天1次		
平广豫 ^[33]	对照	61	常规治疗	3	②④
2015	试验	61	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
Kawashima ^[34]	对照	9	常规治疗+安慰剂	3	②
2016	试验	5	常规治疗+辅酶Q10 200 mg, 每天2次		
Sobirin ^[35]	对照	14	常规治疗	1	②
2019	试验	14	常规治疗+辅酶Q10 100 mg, 每天3次		
吴彪 ^[36]	对照	33	常规治疗	2	②④⑤
2019	试验	34	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
姜仲卓 ^[37]	对照	100	常规治疗	1	②④⑤
2019	试验	100	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
甘凌鹏 ^[38]	对照	30	常规治疗	12	②
2019	试验	30	常规治疗+辅酶Q10 30 mg, 每天1次		
刘洋 ^[39]	对照	59	常规治疗	1	②④⑤
2020	试验	59	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
郑铎 ^[40]	对照	34	常规治疗	3	②
2021	试验	44	常规治疗+辅酶Q10 10 mg, 每天3次		
万小强 ^[41]	对照	30	常规治疗	1.5	②④⑤
2021	试验	30	常规治疗+辅酶Q10 20 mg, 每天3次		

①-病死率; ②-射血分数; ③-NYHA分级; ④-6MWT; ⑤-不良反应

①-mortality; ②-ejection fraction; ③-NYHA cardiac function grade; ④-6MWT; ⑤-adverse react

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

根据 Cochrane 提出的偏倚风险评估标准, 纳入的 27 项研究中, 1 项研究^[22]采用随机数字生成器随

机抽样, 2 项研究^[16, 31]采用计算机随机抽样, 1 项研究^[20]根据治疗方法不同抽样, 1 项研究^[39]根据奇偶顺序抽样, 1 项研究^[28]采用区组随机抽样, 其他文献

没有提及具体抽样方法。1项研究^[16]采用计算机分配隐藏,1项研究^[31]采用中心控制,其他文献未详细阐述分配隐藏。14项研究^[15-19, 21-24, 28-29, 31-32, 34]提及实施双盲,1项研究^[35]为开放标签,其余研究未提及是否实施盲法。12项研究^[15-16, 18-19, 22-25, 31-32, 34-35]数据报道完整且有报道失访、退出情况,1项研究^[26]数据报道不清楚,其余文献研究结果报道完整且未报道失访、退出情况。

所有文献对是否选择性报告研究结果未清楚描述。1项研究^[26]总例数与分组例数不符,1项研究^[36]试验分为多组,本研究取其中2组数据。纳入研究的偏倚风险结果见图1、2。

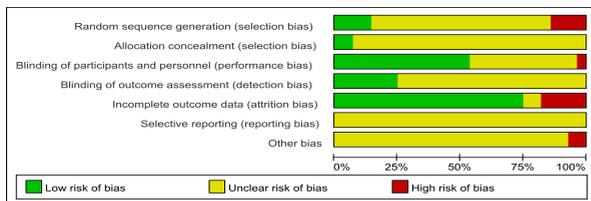


图1 纳入研究的偏倚风险评估结果
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

2.4 Meta分析结果

2.4.1 病死率 共纳入11项研究^[16, 18-20, 22, 25-26, 29-32], 包括2 083例患者,其中试验组1 042例、对照组1 041例。纳入研究异质性较小($P=0.99$ 、 $I^2=0$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示辅酶Q10组病死率优于对照组,其差异有统计学意义[RR=0.62,95%CI(0.47,0.82), $P=0.0006$]。

2.4.2 射血分数 共纳入20个研究^[17-19, 21-22, 24, 26-28, 31-41],包括2 041例患者,其中试验组1 023例、对照组1 018例。纳入研究存在异质性($P<0.00001$ 、 $I^2=67%$),故使用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,辅酶Q10组射血分数优于

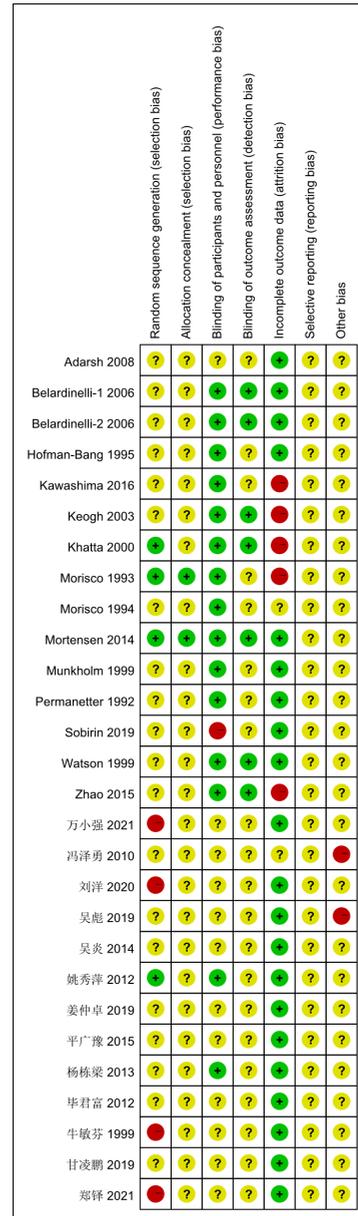


图2 纳入文献的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

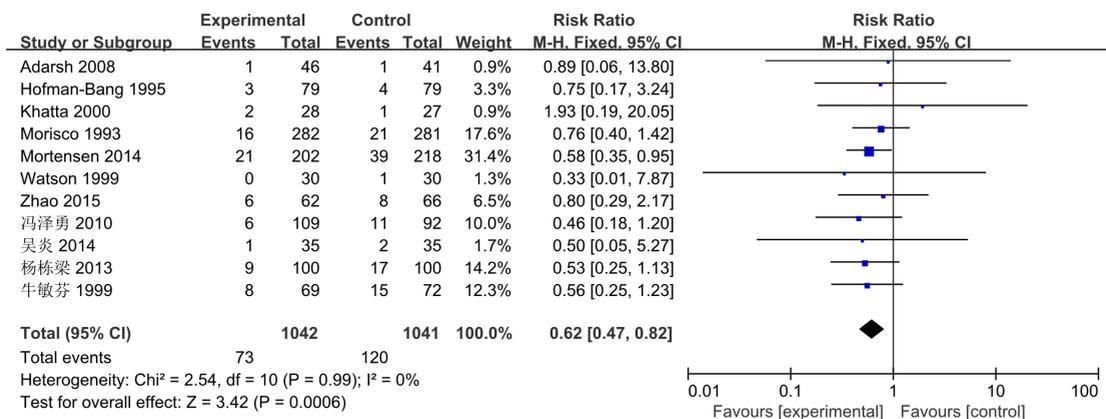


图3 两组病死率的Meta分析森林图
Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in mortality between two groups

对照组,差异具有统计学意义[MD=3.62,95%CI(2.53,4.71), $P<0.000\ 01$]。进一步按人种的不同进行亚组分析,结果显示:中国人群中辅酶Q10组射血分数优于对照组,差异有统计学意义[MD=4.85,95%CI(3.81,5.88), $P<0.000\ 01$];而非中国人群两组差异无统计学意义[MD=0.86,95%CI(-1.00,2.72), $P=0.36$]。

2.4.3 NYHA 分级 共纳入4项研究^[15,23,27,28],包括218例患者,其中试验组111例、对照组107例。纳入研究异质性较小($P=0.13$ 、 $I^2=48\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示,辅酶Q10组心功能分级低于对照组,差异具有统计学意义[MD=-0.31,95%CI(-0.40,-0.22), $P<0.000\ 01$]。

2.4.4 6MWT 共纳入10项研

究^[17,18,23,26,28,33,36,37,39,41],包括1077例患者,其中试验组547例、对照组530例。纳入研究存在异质性($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=83\%$),由于异质性偏高,故根据疗程(4周3项^[17,37,39]、6周1项^[41]、2个月1项^[36]、3个月4项^[18,23,28,33]、24个月1项^[26])进行亚组分析,结果显示异质性与疗程无关,故采用随机效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示,辅酶Q10组6MWT优于对照组,其差异有统计学意义[MD=35.36,95%CI(23.00,47.72), $P<0.000\ 01$]。采用每次删除某个独立研究后再重新统计的方法对Meta分析结果进行敏感性分析,结果未发生显著变化,说明Meta分析结果稳定。

2.4.5 不良反应 6项研究^[30-31,36-37,39,41]报道了不良反应情况。不良反应的主要表现为外周动脉血管事件、深静脉血栓形成、脑卒中、可能或最终心肌梗

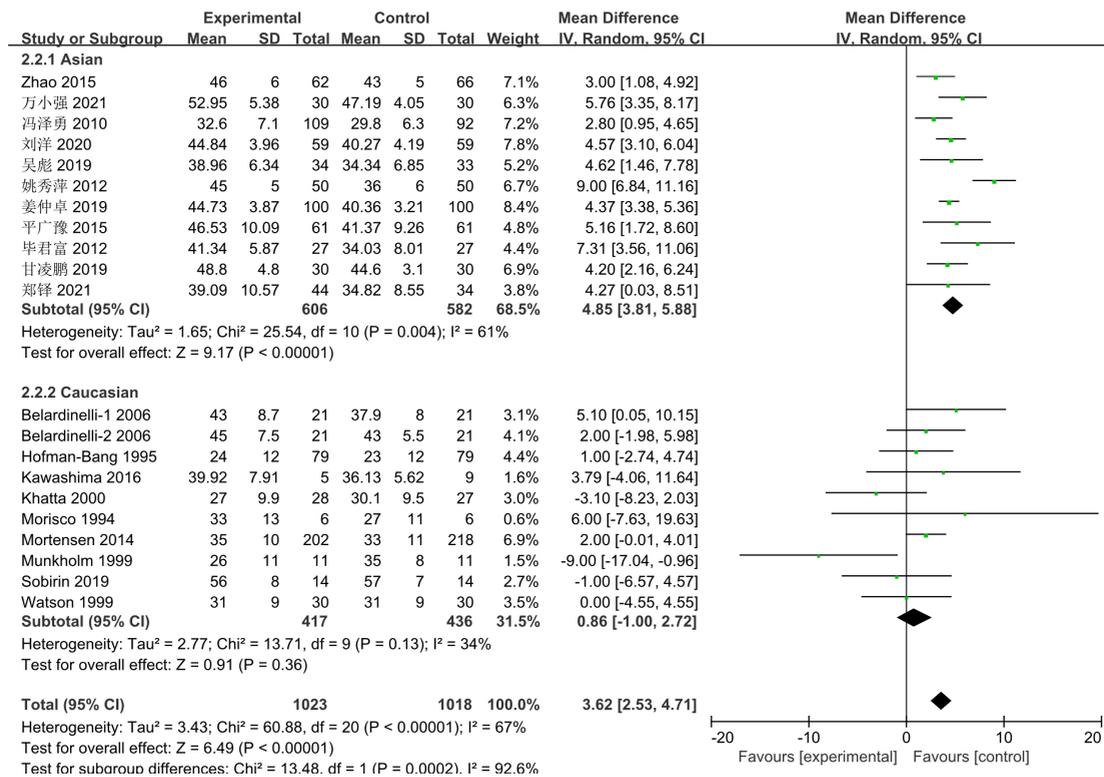


图4 两组射血分数的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in ejection fraction between two groups

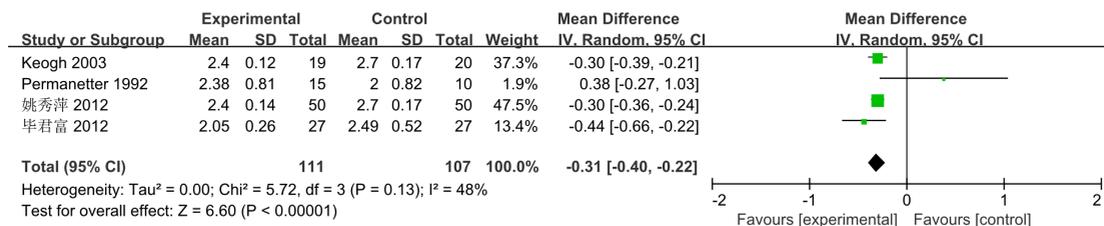


图5 两组NYHA分级的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in NYHA classification between two groups

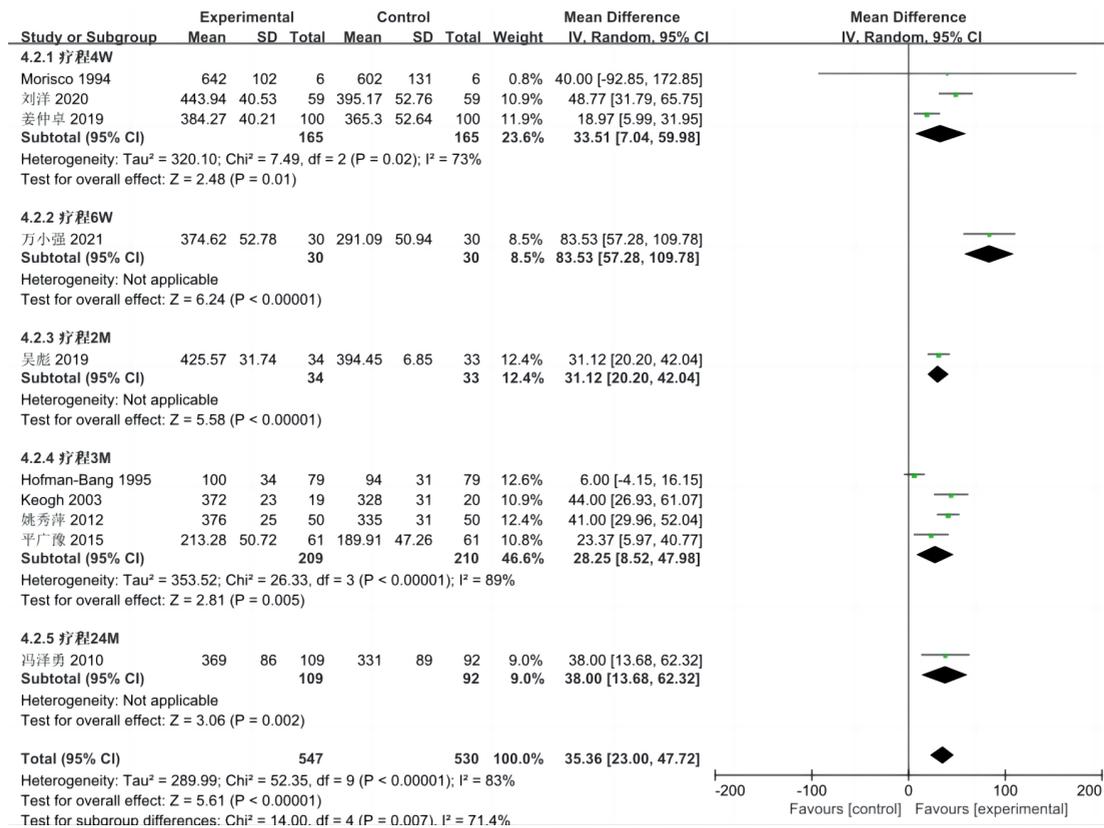


图 6 两组 6MWT 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in 6MWT between two groups

死、行冠状动脉旁路移植术、行经皮冠状动脉介入治疗、心律失常、胸痛、胃肠功能紊乱(恶心呕吐、腹胀腹泻、便秘、食欲下降、胃部不适)、过敏、感染、肿瘤、皮肤干燥、低血压、头疼、头晕乏力、未知死因、其他不良事件等(表 2)。共 935 名患者,其中试验组 460 例、对照组 475 例。纳入研究异质性较小($P=0.50$ 、 $P=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 7。结果显示,辅酶 Q10 组不良反应低于对照组,其差异无统计学意义[RR=0.73, 95%CI(0.50, 1.06), $P=0.10$]。

2.5 发表偏倚评估

选取病死率、射血分数、6MWT 指标评估研究的发表偏倚,可见病死率的漏斗图(图 8)各研究平

均分布于合并的效应值线的左右两侧,表明纳入的研究发表偏倚较小。射血分数、6MWT 的漏斗图(图 9、10)显示各研究点左右分布不完全对称,可能存在发表偏倚。其中射血分数较为明显,上述 Meta 分析结果提示,试验组射血分数优于对照组,差异具有统计学意义[MD=3.62, 95%CI(2.53, 4.71), $P<0.00001$];进一步结合 State 软件对射血分数进行敏感性分析,用逐一排除法检验射血分数合并效应量,结果显示合并效应量变化不明显,证明本研究结果较为可靠。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

尽管在医疗和设备治疗方面取得了重要的研

表 2 不良反应症状

Table 2 Adverse reaction symptom

组别	外周动脉事件/例	深静脉血栓/例	脑卒中/例	心肌梗死/例	行冠状动脉旁路移植/例	经皮冠状动脉介入/例	心律失常/例	胸痛/例	胃肠功能紊乱/例	过敏/例
对照	2	0	6	2	2	2	5	3	18	3
试验	2	1	1	3	1	3	3	0	11	1
组别	感染/例	肿瘤/例	皮肤干燥/例	低血压/例	头疼/例	头晕乏力/例	未知死因/例	其他不良事件/例	不良反应率/%	
对照	2	1	0	3	4	1	2	3	12.42	
试验	3	1	1	3	2	0	3	2	8.91	

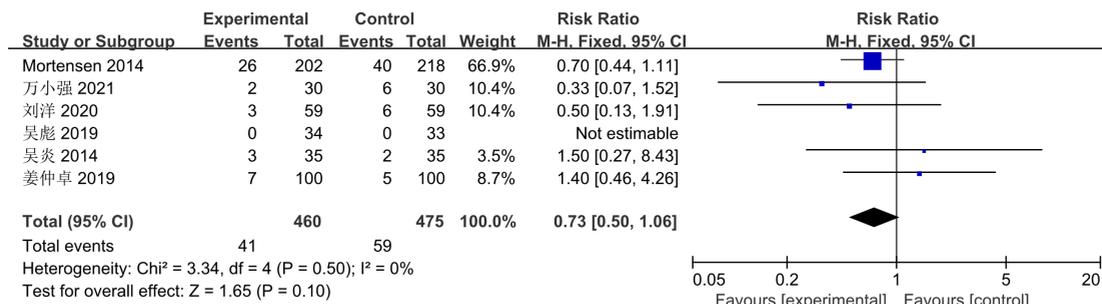


图7 不良反应的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in adverse reactions between two groups

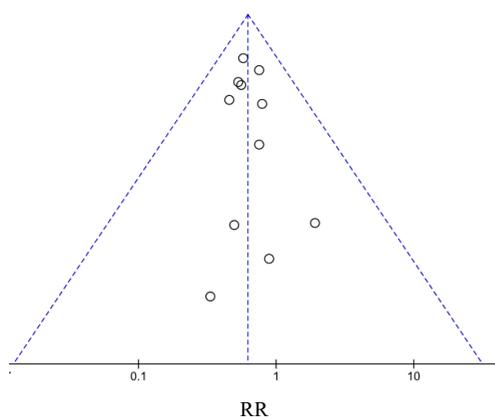


图8 病死率的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of mortality

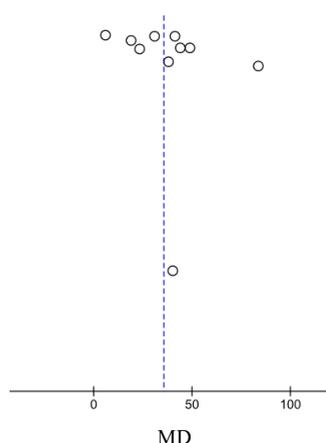


图10 6MWT的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of 6MWT

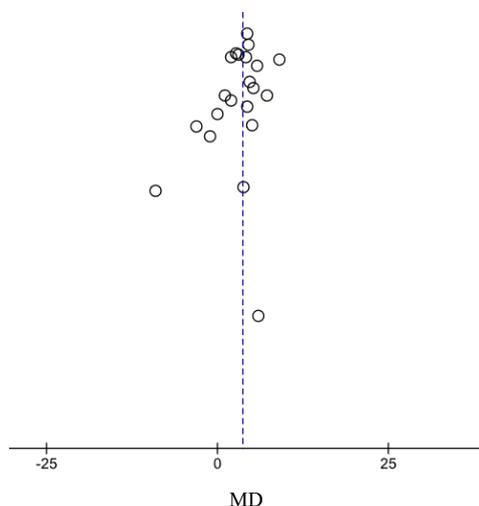


图9 射血分数的漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of ejection fraction

究进展,但心力衰竭仍然是一种复杂的多方面综合征,预后不佳^[42-43]。线粒体功能障碍是心衰综合征的一个标志,其主要特征是心肌三磷酸腺苷产生不足、钙交换脱轨和活性氧产生增加,导致内皮功能障碍^[44-46]。目前慢性心衰的治疗主要通过调节失调的神经激素途径(即肾素-血管紧张素-醛固酮系统)或通过抑制奈普赖氨酸途径发挥作用^[47-48]。这些治

疗策略通常受到不良反应的限制,限制了剂量的增加;电解质紊乱和低血压是主要的不良反应。因此,理想的药物应该具有血液动力学中性特征^[49-50]。辅酶Q10治疗可能通过线粒体氧化还原信号的有利改变来阻碍心力衰竭的恶性代谢循环^[51],从而导致衰竭心脏的能量产生增加。此外,辅酶Q10治疗可能导致线粒体通透性转换孔的稳定性增加,并可能保护心肌免受凋亡细胞损害^[52]。已有研究表明辅酶Q10可以改善内皮功能^[24],并可保护心肌免受缺血的影响^[53]。心力衰竭中氧化应激产生的高水平活性氧增加了对抗氧化剂的需求^[54]。这可能导致呼吸链中辅酶Q10的功能受损,并可能最终解释心力衰竭患者心肌组织中出现的低水平辅酶Q10^[55]。体内辅酶Q10的内源性合成随着年龄的增长而下降,老年患者补充辅酶Q10可能是有益的^[56]。在1项针对健康老年人的5年随机双盲安慰剂对照研究中,补充辅酶Q10和硒可显著降低心血管死亡率^[57]。由于辅酶Q10在细胞能量学中起关键作用,是有效的抗炎剂,可以改善内皮功能,因此它可能是心力衰竭患者可行的治疗选择^[58]。

当前,对辅酶Q10的临床应用及其相关的Meta

分析仍然有限, AHA/ACC/HFSA 2022 关于心力衰竭的指南在治疗章节中提到了辅酶 Q10, 但没有定义其在心力衰竭管理中的确切作用^[59]。Q-SYMBIO 研究^[31]表明: 服用辅酶 Q10 能够降低患者主要不良心血管事件发生率、心血管病死率, 并可改善 NYHA 心功能分级。

3.2 Meta 分析结果分析

本研究探讨辅酶 Q10 治疗心力衰竭的有效性和安全性, Meta 分析结果发现, 在疗效方面, 纳入病死率的 11 项研究显示加用辅酶 Q10 辅助治疗降低心力衰竭的病死率优于常规心力衰竭治疗组, 研究结果具有较高的可靠性, 验证了辅酶 Q10 对辅助治疗心力衰竭的疗效。临床上, 射血分数在一定程度上可以反映左心室功能不全的程度, 而左心室功能不全是心力衰竭死亡和预后的重要预测因子。本研究发现辅酶 Q10 可以降低心衰患者的病死率, 并可提高射血分数, 这与某些研究结果类似^[11]。同时, 辅酶 Q10 可以改善心衰患者的 NYHA 心功能分级, 而先前的荟萃分析^[12]研究了补充辅酶 Q10 对 NYHA 分类的影响, 这与本研究发现的相似的改善相关。本研究选取 6MWT 考察运动耐量, 6MWT 是简单且廉价的测试, 患者耐受性良好, 被认为是心力衰竭患者管理的有用工具^[60]。本 Meta 分析结果提示辅酶 Q10 联合常规心力衰竭治疗在改善 6MWT 方面更有优势。本研究纳入的结局指标中, 射血分数和 6MWT 的异质性较大 (P 分别为 67% 和 83%), 经采用不同人种对射血分数进行亚组分析未找到异质性来源, 纳入的研究中常规治疗措施一致, 且辅酶 Q10 的用法均相同, 异质性来源可能与不同患者对药物的耐受不同、环境不同、指标测量方式等差异有关, 也可能与患者的病情程度有关。

在安全性方面, 6 项研究报道了不良反应信息, 不良反应主要表现为外周动脉血管事件、深静脉血栓形成、脑卒中、可能或最终心肌梗死、行冠状动脉旁路移植术、行经皮冠状动脉介入治疗、心律失常、胸痛、胃肠功能紊乱 (恶心呕吐、腹胀腹泻、便秘、食欲下降、胃部不适)、过敏、感染、肿瘤、皮肤干燥、低血压、头疼、头晕乏力、未知死因、其他不良事件等。共 935 名患者, 其中试验组 460 例、对照组 475 例, 发现试验组发生不良反应的有 41 例, 对照组发生不良反应的有 59 例, 同对照组比较, 试验组能够降低不良反应的发生率, 说明辅酶 Q10 辅助治疗心力衰竭有良好的安全性。

3.3 本研究的局限性及改进措施

本研究结果也存在一定的局限性: (1) 纳入的部分文献信息有差异, 如疗程不完全相同; (2) 文献的数量少, 仅有 27 篇文献, 纳入文献的总样本量少, 且多数研究的样本量小; (3) 仅有 4 项研究报告采用了随机数字生成器随机抽样、计算机随机抽样或区组随机抽样, 剩余的研究未采用或未说明其具体随机分组方法, 可能对研究结果的真实性及可靠性造成一定的影响; (4) 纳入的文献对不良反应报道较少, 仅有 6 篇研究有报道。这些不足可能导致发表偏倚及异质性偏高, 未来应针对试验样本总量和临床异质性, 参照国内外 RCT 研究规范, 进一步提高试验设计, 开展大样本、多中心临床研究, 以不断提高系统评价的临床同质性。

当前证据显示, 辅酶 Q10 可以降低心力衰竭患者的病死率、改善 NYHA 心功能分级, 提高射血分数和 6MWT, 且其具有较好的安全性。本结论尚需进一步开展大样本、高质量的临床研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医学会心血管病学分会. 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.
Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] Bragazzi N L, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 [J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(15): 1682-1690.
- [3] Stefely J A, Pagliarini D J. Biochemistry of mitochondrial coenzyme Q biosynthesis [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(10): 824-843.
- [4] Gutierrez-Mariscal F M, de la Cruz-Ares S, Torres-Peña J D, et al. Coenzyme Q(10) and cardiovascular diseases [J]. Antioxidants (Basel), 2021, doi: 10.3390/antiox10060906.
- [5] Gutierrez-Mariscal F M, de Arenas L A, Limia-Perez L, et al. Coenzyme Q (10) Supplementation for the reduction of oxidative stress: Clinical implications in the treatment of chronic diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7870. doi: 10.3390/ijms21217870.
- [6] Filipiak K J, Surma S, Romańczyk M, et al. Heart failure-do we need new drugs or have them already? A case of coenzyme Q10 [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9(5):

161. doi: 10.3390/jcdd9050161.
- [7] Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, et al. Coenzyme Q10 for heart failure [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, doi: 10.1002/14651858.CD008684.pub3.
- [8] Molyneux S L, Florkowski C M, George P M, et al. Coenzyme Q10: An independent predictor of mortality in chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1435-1441.
- [9] Soja A M, Mortensen S A. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by Meta-analyses of clinical trials [J]. *Mol Aspects Med*, 1997, 18(Suppl): S159-S168.
- [10] Sander S, Coleman C I, Patel A A, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2006, 12(6): 464-472.
- [11] Fotino A D, Thompson-Paul A M, Bazzano L A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: A Meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 268-275.
- [12] Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, et al. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure [J]. *Biofactors*, 2003, 18(1/4): 91-100.
- [13] Madmani M E S A T A. Coenzyme Q10 for heart failure [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 18: 9.
- [14] 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.
- [15] Permanetter B, Rössy W, Klein G, et al. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 1992, 13(11): 1528-1533.
- [16] Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study [J]. *Clin Investig*, 1993, 71(8 Suppl): S134-S136.
- [17] Morisco C, Nappi A, Argenziano L, et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: Effects of short-term coenzyme Q10 treatment [J]. *Mol Aspects Med*, 1994, 15 (Suppl): s155-s163.
- [18] Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K, et al. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q10 Study Group [J]. *J Card Fail*, 1995, 1(2): 101-107.
- [19] Watson P S, Scalia G M, Galbraith A, et al. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6): 1549-1552.
- [20] 牛敏芬. 辅酶Q10辅助性治疗充血性心力衰竭161例报告 [J]. *九江医学*, 1999(3): 137-138.
Niu M F. 161 cases with congestive heart failure treated by coenzyme Q10 as an accessory therapy [J]. *Jiujiang Med*, 1999(3): 137-138.
- [21] Munkholm H, Hansen H H, Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure [J]. *Biofactors*, 1999, 9(2/4): 285-289.
- [22] Khatta M, Alexander B S, Krichten C M, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(8): 636-640.
- [23] Ram S B., Adarsh K, Mohammad N A. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q, therapy in class II and III systolic heart failure [J]. *J Nutr Envir Med*, 2003, 12(3): 135-141.
- [24] Belardinelli R, Muçaj A, Lacalaprice F, et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22): 2675-2681.
- [25] Adarsh K, Kaur H, Mohan V. Coenzyme Q10 (CoQ10) in isolated diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) [J]. *Biofactors*, 2008, 32(1/4): 145-149.
- [26] 冯泽勇, 白涛峰, 张留峰, 等. 辅酶Q10联合常规治疗心衰206例临床观察 [J]. *河北医学*, 2010, 16(10): 1184-1187.
Feng Z Y, Bai T F, Zhang L F, et al. Clinical observation on 206 cases CHF treated with CoQ10 combined with routine therapy [J]. *Hebei Med J*, 2010, 16(10): 1184-1187.
- [27] 毕君富. 辅酶Q₁₀治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(11): 1813-1814.
Bi J F. Clinical observation of coenzyme Q10 on the efficacy of dilated cardiomyopathy patients with heart failure [J]. *J Pract Cardiovasc Dis*, 2012, 20(11): 1813-1814.
- [28] 姚秀萍, 李华, 高永艳, 等. CoQ10治疗慢性心功能不全: 一项随机、双盲、对照研究 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11(6): 435-437.
Yao X P, Li H, Gao Y Y, et al. Coenzyme Q10 for chronic heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Chin Multip Organ Dis Elder*, 2012, 11 (6): 435-437.
- [29] 杨栋梁. 辅酶Q10降低慢性心力衰竭患者发生主要不良心血管事件的临床观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(30): 19.
Yang D L. Clinical observation of coenzyme Q10 in reducing the occurrence of major adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure [J]. *J Clin*

- Rational Drug Use, 2013, 6(30): 19.
- [30] 吴炎. 辅酶Q₁₀对高龄慢性心功能不全的疗效及安全性分析[J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(3): 42-43.
Wu Y. Coenzyme Q10 for the elderly with chronic heart failure efficacy and safety analysis [J]. Chin Geriatr Health Med, 2014, 12(3): 42-43.
- [31] Mortensen S A, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from Q-SYMBIO: A randomized double-blind trial [J]. JACC: Heart Failure, 2014, 2(6): 641-649.
- [32] Zhao Q, Kebbaty A H, Zhang Y, et al. Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure [J]. J Investig Med, 2015, 63(5): 735-739.
- [33] 平广豫, 林子丹, 凌淑芬. 辅酶Q10在心衰治疗中的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(13): 2983-2984.
Ping G Y, Lin Z D, Ling S F. Clinical efficacy observation of coenzyme Q10 in the treatment of heart failure [J]. Mod Diagn Treat, 2015, 26(13): 2983-2984.
- [34] Kawashima C, Matsuzawa Y, Akiyama E, et al. Ubiquinol improves endothelial function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A single center, randomized double-blind placebo-controlled cross-over study [J]. Circulation, 2016, 20(4): 363-372.
- [35] Sobirin M A, Herry Y, Sofia S N, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Drug Discov Ther, 2019, 13(1): 38-46.
- [36] 吴彪, 苏成标, 刘左玲, 等. 芪蒯强心胶囊联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(6): 662-665.
Wu B, Su C B, Liu Z L, et al. Clinical observation of Qiliqiangxin Capsule combined with coenzyme Q10 in the treatment of chronic heart failure [J]. J Guangdong Med Univ, 2019, 37(6): 662-665.
- [37] 姜仲卓. 辅酶Q10联合缬沙坦治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 346-350.
Jiang Z Z. Clinical study of coenzyme Q10 combined with valsartan in treatment of chronic heart failure [J]. Drugs Clin, 2019, 34(2): 346-350.
- [38] 甘凌鹏, 胡利. 辅酶Q10结合缬沙坦治疗慢性心力衰竭的作用观察[J]. 家庭医药, 2019(10): 184.
Gan L P, Hu L. Observation on the effect of coenzyme Q10 combined with valsartan in the treatment of chronic heart failure [J]. Family Med, 2019(10): 184.
- [39] 刘洋. 辅酶Q10联合血管紧张素II受体拮抗剂对慢性心力衰竭患者心功能及6 min步行距离的影响[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2020, 34(2): 122-124.
Liu Y. The effect of coenzyme Q10 combined with angiotensin II receptor antagonist on cardiac function and 6-minute walking distance in patients with chronic heart failure [J]. J Hubei Univ Sci Technol Med Ed, 2020, 34(2): 122-124.
- [40] 郑铎, 林春艳, 赵雪莲. 沙库巴曲缬沙坦联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭患者的效果[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(10): 66-68.
Zheng D, Lin C Y, Zhao X L. Effects of sacubitril valsartan combined with coenzyme Q10 in the treatment of patients with chronic heart failure [J]. Chin Pharmacoeconom, 2021, 16(10): 66-68.
- [41] 万小强, 杨国锋, 周庆华. 曲美他嗪联合辅酶Q10治疗对慢性心力衰竭患者心功能的影响研究[J]. 当代医学, 2021, 27(31): 4-6.
Wan X Q, Yang G F, Zhou Q H. Effect of trimetazidine combined with coenzyme Q10 on cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. Contemp Med, 2021, 27(31): 4-6.
- [42] Dunlay S M, Pereira N L, Kushwaha S S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure [J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(5): 662-676.
- [43] Giallauria F, Vigorito C, Piepoli M F, et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Cardiol, 2014, 175(2): 352-357.
- [44] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(5): 494-510.
- [45] Kumar A A, Kelly D P, Chirinos J A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2019, 139(11): 1435-1450.
- [46] Chaanine A H, Joyce L D, Stulak J M, et al. Mitochondrial morphology, dynamics, and function in human pressure overload or ischemic heart disease with preserved or reduced ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(2): e5131.
- [47] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [48] Seferovic P M, Ponikowski P, Anker S D, et al. Clinical

- practice update on heart failure 2019: Pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1169-1186.
- [49] Kapelios C J, Lainscak M, Savarese G, et al. Sacubitril/valsartan eligibility and outcomes in the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry: Bridging between European Medicines Agency/Food and Drug Administration label, the PARADIGM-HF trial, ESC guidelines, and real world [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1383-1397.
- [50] Vitale G, Romano G, Di Franco A, et al. Early effects of sacubitril/valsartan on exercise tolerance in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 262. doi: 10.3390/jcm8020262.
- [51] Opie L H. The metabolic vicious cycle in heart failure [J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1733-1734.
- [52] Haas R H. The evidence basis for coenzyme Q therapy in oxidative phosphorylation disease [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(Suppl): S136-S145.
- [53] Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, et al. Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and *in vitro* contractility of myocardial tissue [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(1): 25-32.
- [54] Ferrari R, Guardigli G, Mele D, et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(14): 1699-1711.
- [55] Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen S A. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(3): 901-904.
- [56] Kalén A, Appelkvist E L, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues [J]. *Lipids*, 1989, 24(7): 579-584.
- [57] Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, et al. Cardiovascular mortality and *N*-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1860-1866.
- [58] Ezekowitz J A. Time to energize coenzyme Q10 for patients with heart failure? [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 650-652.
- [59] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [60] Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, et al. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: A comparative analysis on clinical and prognostic insights [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 549-555.

[责任编辑 李红珠]