

美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的有效性及安全性的Meta分析

周琳琳, 郑亚都*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月21日

摘要

目的: 项目的人员对美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常进行Meta的数据分析, 探究其有效性及安全性。方法: 检索数据库建立以来至2022年9月17日中国知网(CNKI)、万方(WangFang)、维普(VIP)、Pumed、Web of science等数据库公开发表的期刊论文, 以美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常, 并且以美托洛尔作为对照组随机对照研究相关文献。经过剔除、筛选, 将纳入的文献进行相关数据提取, 采用RevMen5.4软件进行Meta分析。结果: 纳入的15篇文献, 包含1271名受试者, 在临床疗效、改善心率及安全性上, 联合用药组疗效优于对照组, 差异更具备统计含义($P < 0.05$)。结论: 与单用美托洛尔比较, 美托洛尔联合参松养心胶囊疗效更优, 且不增加其不良反应。

关键词

美托洛尔, 参松养心胶囊, 快速心律失常, Meta

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Metoprolol Combined with Shensong Yangxin Capsule Intreating Rapid Arrhythmia

Linlin Zhou, Yadu Zheng*

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 21st, 2023

Abstract

Objective: Project analyzed the Meta data of the treatment of rapid arrhythmia with metoprolol

*通讯作者。

文章引用: 周琳琳, 郑亚都. 美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2428-2436. DOI: 10.12677/acm.2023.132342

and Shensong Yangxin capsule to explore its efficacy and safety. **Methods:** Search the journal papers published since the establishment of the database to CNKI (CNKI), Wanfang (WangFang), VIP (VIP), Pamed, Web of Science until September 17, 2022, metoprolol combined with Shensong Yangxin capsule was used to treat fast arrhythmia, and metoprolol was used as the control group. After elimination, screening, the included literature underwent relevant data extraction and Meta-analysis was performed using RevMen5.4 software. **Results:** The 15 included articles, including 1271 subjects, outperformed the combination group than the control group in clinical efficacy, improvement of heart rate, and safety, and the difference had more statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with metoprolol alone, metoprolol combined with Shensong Yangxin capsule has better efficacy and does not increase its adverse effects.

Keywords

Metoprolol, Shenxin Capsule, Rapid Arrhythmias, Meta

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心律失常是指由于心脏冲动的起源部位和传导速度、激动次序的异常引起心脏搏动的频率或节律异常[1]。其中心血管内科中的常见病之一就为快速心律失常,一般发病迅速,心悸、心绞痛、抽搐及昏厥为其主要的临床表现,甚至严重的可能会引起死亡[2]。美托洛尔为临床主要用药之一,属于 β 受体阻滞剂,对心脏相应受体存在较大的选择性,可通过减缓房室传导、减慢窦性心率等降低心肌耗氧,是临床治疗冠心病、心律失常、慢性心力衰竭等心血管疾病的常用药物,但相关报道显示,其单一给药的临床疗效仍不够理想[3],并且长期单一用药在心血管疾病治疗中效果欠佳,且长期用药会导致心动过缓、血压下降等情况出现,甚至会造成其他形式的心律失常以及其他脏器的损害[4]。而且长期服用美托洛尔易产生耐药性,进而影响远期疗效。随着中医药的发展,参松养心胶囊因其“益气养阴、活血通络、清心安神”的独特主治,在临床上联合美托洛尔取得良好的疗效,但缺少其系统评价。为此,本研究从临床疗效,平均心率,房颤及不良反应方面进行分析。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

对中国知网(CNKI)、万方(WangFang)、维普(VIP)、Pamed、Web of science 等数据库从建库至 2022 年 9 月 17 日的全部应用美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的随机对照试验进行检索,中文检索词“参松养心胶囊”“美托洛尔”“快速心律失常”“心悸”“期前收缩”“房颤”等英文检索词“Shensong Yangxin Capsule”“Metoprolol”“Tachyarrhythmia”“Tachycardia”“Premature contraction”“Atrial Fillation”。

2.2. 纳入标准

① 符合快速心律失常诊断标准。② 对照组采用常规治疗基础上使用美托洛尔,使用药量不限。观察组在对照组的基础上加用剂量不限的参松养心胶囊。③ 疗效标准采用症状改善,心律失常情况是否改善以及不良反应是否增加等。④ 随机对照试验。

2.3. 排除标准

① 重复文献。② 非随机对照试验。③ 非期刊论文。④ 观察组在常规治疗基础上采用除参松养心胶囊及美托洛尔以外药品。⑤ 快速心律失常合并其他疾病。⑥ 结局指标不符合研究内容。

2.4. 质量评价

本文献资料由两名研究人员单独提取, 若出现分歧, 由第三名研究人员处理。本项目使用了 Cochrane 风险与偏倚评估技术, 高风险、低风险以及风险不确定作为风险评价的研究结果。其中风险研究内容包括是盲法的使用情况、是否隐藏的分配方案、随机方案的产生, 是否存在结果数据信息的不完全, 是否选择性报告研究结果, 及是否有其他偏倚。

2.5. 统计学方法

采用 Rev Man5.4 软件处理和分析数据, 开展 Meta 统计分析。对各文献数据进行异质性检验分析, 当 $I^2 > 50\%$ 时, 异质性差则应用随机效应模型进行异质性检验。若 $I^2 < 50\%$, 为说明研究结果间存在的异质化程度较小, 则可采取固定效应模式。当研究数据为连续性变量时可采用标准均数差(SMD)或均数差(MD)。研究数据为二分类变量时, 采用相对危险度(RR)或比值(OR)分析。偏倚程度可采用漏斗图进行分析。

3. 结果

3.1. 检索结果

共筛选出了 131 篇有关资料, 经过剔除重复资料, 排除不合格资料, 审阅资料和全文, 最终有 15 篇研究文献纳入研究, 共包含 1271 名受试者, 其中观察组 637 名, 对照组 634 名。所有纳入文献均为中文文献, 观察组与对照组均在常规治疗的基础上采用干预方案。文献检索及纳入文献基本特征见图 1、表 1。

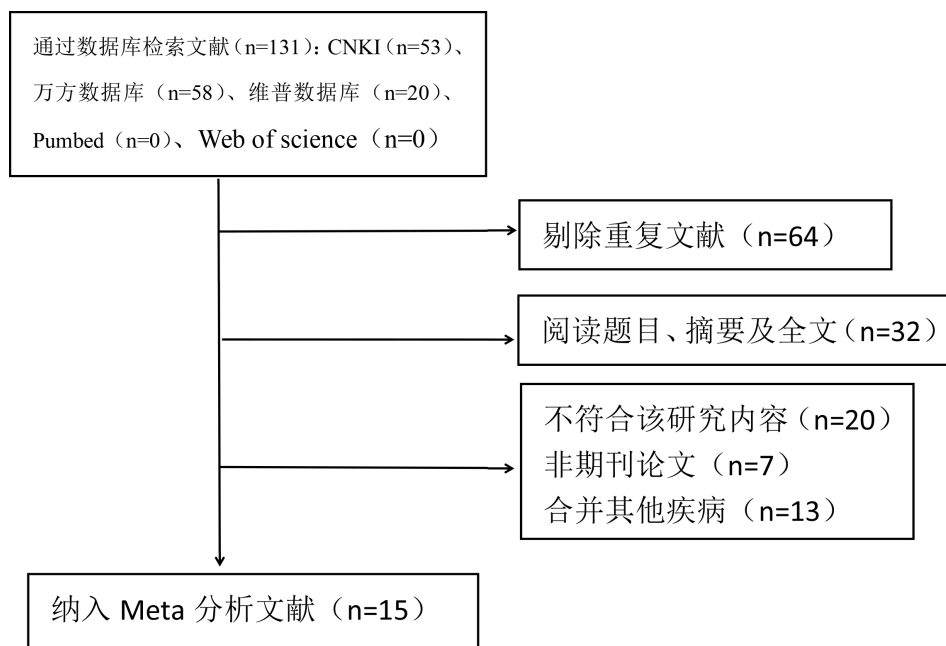


Figure 1. Literature screening process
图 1. 文献筛选流程

Table 1. Basic characteristics of the included literature
表 1. 纳入文献基本特征

纳入研究	例数(T/C)	干预措施		结局指标
		联合用药组	对照组	
刘楚言 2020 [5]	41/41	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
卢东亮 2019 [6]	20/20	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①②
周红霞 2020 [7]	40/40	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
孟丽娟 2020 [8]	43/43	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①③④
左红岩 2020 [9]	43/43	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①③
徐兰芳 2019 [10]	41/41	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
徐晓薇 2019 [11]	18/18	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①④
杨桂玲 2019 [12]	46/46	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①②④
杨虎成 2021 [13]	42/42	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
胡亚文 2015 [14]	59/58	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
赵永红 2019 [15]	35/35	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①
钱波 2017 [16]	40/40	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①②④
陆红苇 2018 [17]	39/40	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①④
顾转霞 2020 [18]	75/75	美托洛尔 + 参松养心胶囊	美托洛尔	①④
高学良 2021 [19]	48/47	美托洛尔+参松养心胶囊	美托洛尔	①②

① 临床疗效; ② 心率疗效; ③ 房颤疗效; ④ 不良反应疗效。

3.2. 纳入文献质量评价

偏倚风险评估结果见图 2, 图 3。

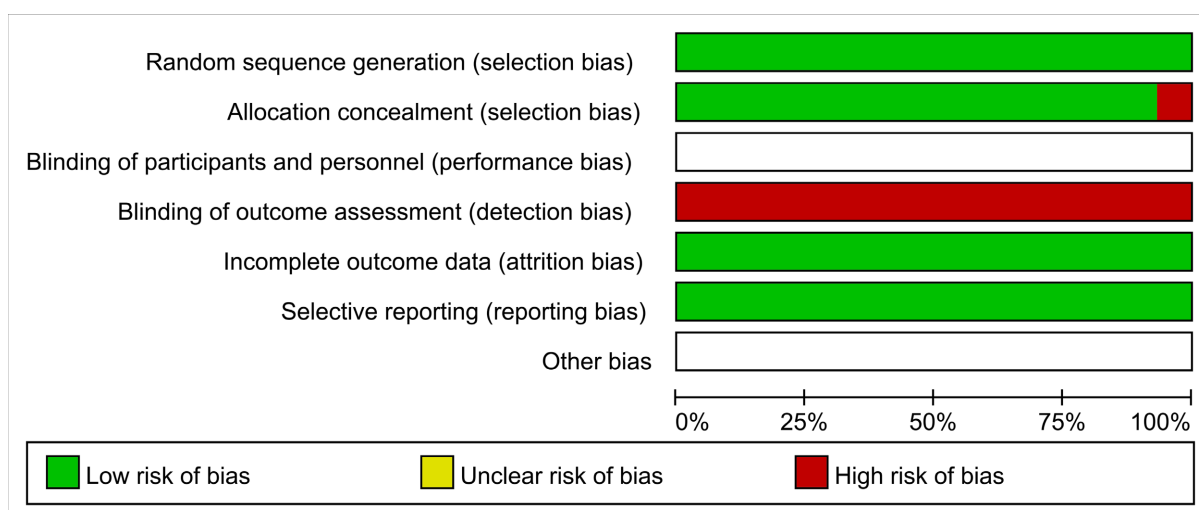


Figure 2. Cochrane
图 2. 随机对照实验

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
刘楚言2020	+	-		-	+	+	
卢东亮2019	+	+		-	+	+	
周红霞2020	+	+		-	+	+	
孟丽娟2020	+	+		-	+	+	
左红岩2020	+	+		-	+	+	
徐兰芳2019	+	+		-	+	+	
徐晓薇2019	+	+		-	+	+	
杨桂玲2019	+	+		-	+	+	
杨虎成2021	+	+		-	+	+	
胡亚文2015	+	+		-	+	+	
赵永红2019	+	+		-	+	+	
钱波2017	+	+		-	+	+	
陆宏苇2018	+	+		-	+	+	
顾转霞2020	+	+		-	+	+	
高学良2021	+	+		-	+	+	

Figure 3. Results of the randomized controlled experiment Cochrane evaluation
图 3. 评价结果

3.3. 临床疗效

共 14 项文献数据进行了美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的临床疗效的评价, 对此进行了异质性检验, 各研究间无异质性($P = 0.96$; $I^2 = 0\%$), 故使用固定效应模型加以研究。结果显示联合用药组在治疗快速心律失常上优于对照组。(OR = 4.50, 95% CI: 3.09~6.54), 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。见图 4。

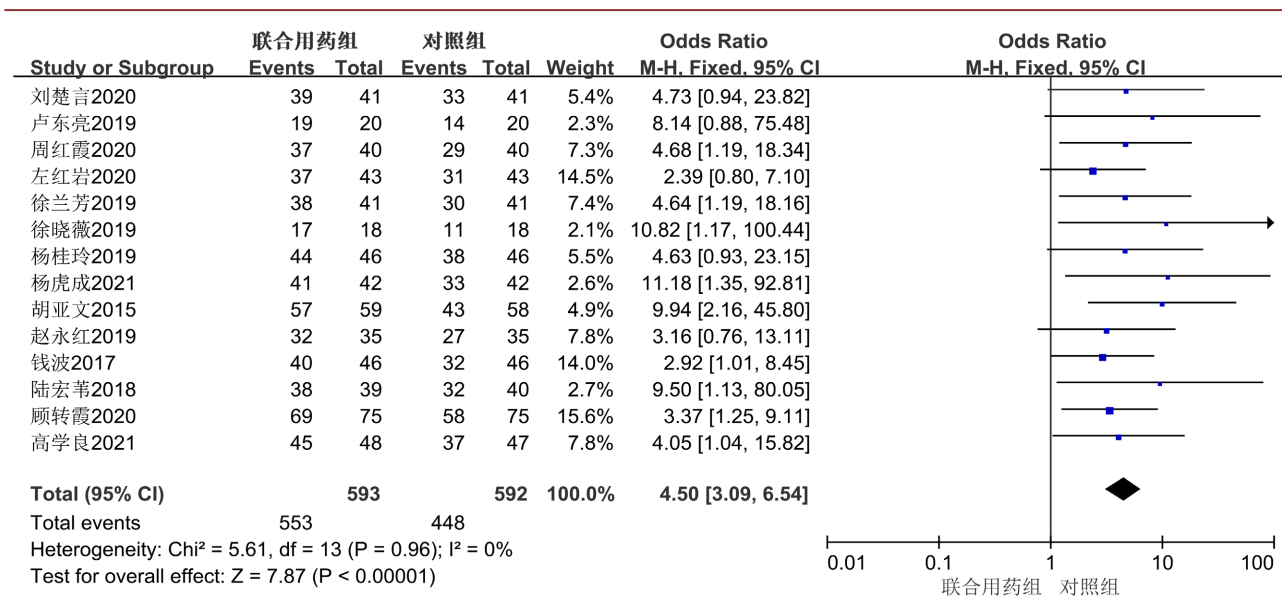


Figure 4. Results of the Meta-analysis of clinical efficacy

图 4. 临床疗效 Meta 分析结果

3.4. 心率

共 4 项研究评价了参松养心胶囊联合的美托洛尔治疗快速心律失常的心率改善情况, 对此进行了异质性检验, 各研究之间存在异质性($P < 0.00001$; $I^2 = 95$), 故使用随机效应模型加以研究。结果显示联合用药组在治疗快速心律失常上优于对照组($MD = -12.58$, 95% CI: $-20.93, -4.23$), 差异有统计学意义($P = 0.003$)。见图 5。

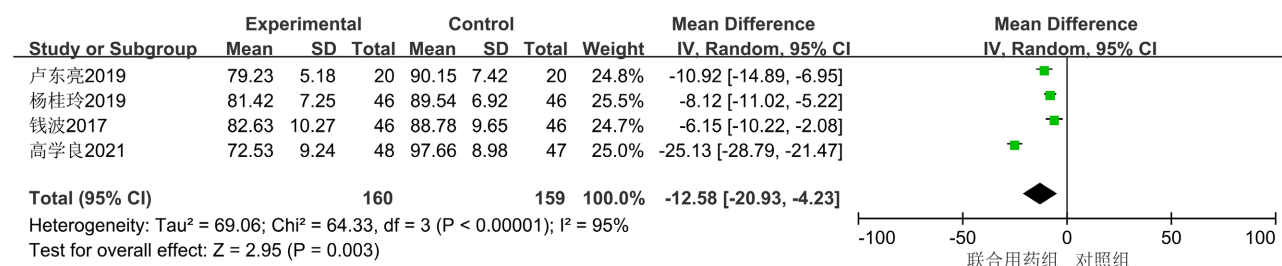


Figure 5. Results of the meta-analysis of heart rate improvement

图 5. 心率改善情况 Meta 分析结果

3.5. 房颤

共 2 项研究评价了美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的房颤改善情况, 对此进行了异质性检验, 各研究之间存在异质性($P < 0.00001$; $I^2 = 100\%$), 故使用随机效应模型加以研究。结果显示: ($MD = -136.62$; 95% CI: $-298.42, 25.17$), 差异无统计学意义($P = 0.10$)。见图 6。

3.6. 不良反应

共 6 项研究评价了美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的临床疗效, 对此进行了异质性分析检验, 各研究之间无异质性($P = 0.58$; $I^2 = 0\%$), 故使用固定效应模型加以研究。结果显示联合用药组在治疗快速心律失常上优于对照组($OR = 0.26$; 95% CI: $0.14\sim 0.48$), 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。见图

7。

3.7. 发表偏倚分析

15 项研究的临床有效率漏斗图显示, 各研究之间存在中度以上不对称, 表明可能存在潜在的发表偏倚。见图 8。

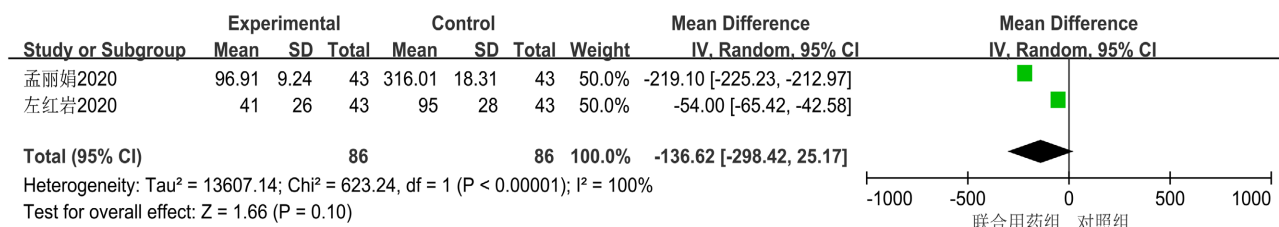


Figure 6. Results of meta-analysis of Improvement of AF

图 6. 房颤改善情况 Meta 分析结果

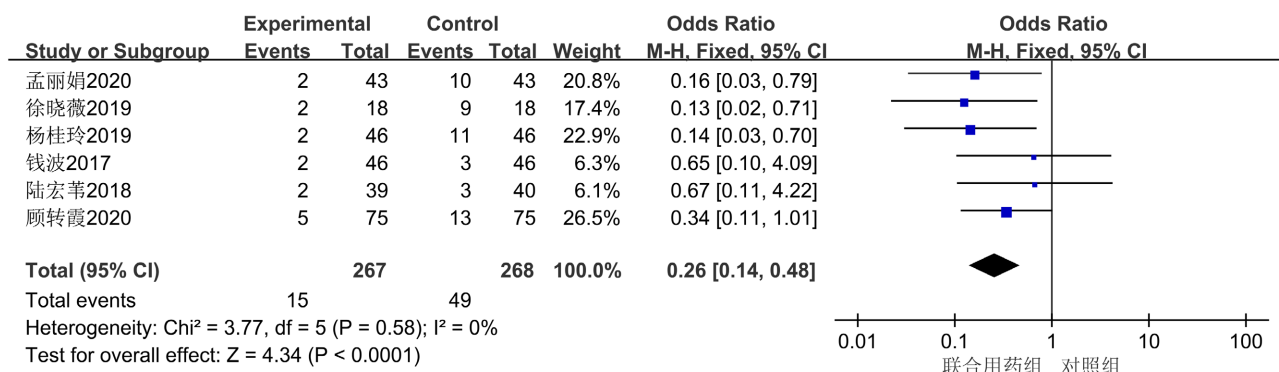


Figure 7. Safety Meta-analysis results

图 7. 安全性 Meta 分析结果

4. 讨论

中医认为, 快速性心律失常可归属于“心悸”“胸痹”范畴, 首次在《伤寒杂病论辨太阳病脉证并治》中记述: “伤寒, 脉结代, 心动悸。”朱丹溪在《丹溪手镜·悸》中认为: “心悸脉代, 气血内虚也。”气虚无以行血, 心脉运行不畅导致心失所养, 心神不宁, 发为心悸。气虚同时更应重视血瘀导致的心悸, 心气不足不能推动脉管中血液运行而形成血瘀。《证治汇补》中记载: “阴气内虚, 虚火妄动, 心悸体瘦。”心阴耗伤, 心失所养, 故而心悸。因此, 理应是养阴益气, 活血达滞, 安神养心。参松养心胶囊由人参、麦冬、五味子、山茱萸、酸枣仁、桑寄生、赤芍、丹参、甘松、黄连、土鳖虫等药物组成, 为中药复方制剂。诸药共用, 相辅相成, 参松养心胶囊通过补通合用, 补而不滞, 通而不泻的配伍特点从而达到益气养阴、活血通络、清心安神的功效。现代药理学研究表明, 参松养心胶囊对离子通道的调节效果良好, 对自主神经有调节作用, 对心肌电传导有促进作用, 并且对改善心肌供血及心功能的保护有良好作用[20]。基础研究证实, 参松养心胶囊不仅能阻滞心室肌细胞 Na⁺、K⁺、Ca²⁺等多离子通道[21], 可广谱抗心律失常而无致心律失常作用; 同时具有非离子通道调节作用, 可以改善窦房结及心肌传导功能, 缩短动作电位时程, 抑制心房、心室电重构[22]。有实验显示, 采用全细胞膜片钳技术观察参松养心胶囊对单个豚鼠心室肌细胞 Na⁺通道、L-型钙通道电流(ICa-L)的影响, 发现豚鼠心室肌细胞 INa 和 ICa-L 电流密度降低, 表现为电流密度 - 电压曲线上移, 但不改变其激活电位、峰电位、反转电位和曲线

形态[23], 提示参松养心胶囊在不同膜电位水平对 INa、ICa-L 均有抑制作用, 表现为 I 和 IV 类抗心律失常药物的作用。同样采用膜片钳技术进行的另一项实验研究则发现, 参松养心胶囊可抑制大鼠心肌细胞 ICa-L 电流的产生, 从而降低心肌细胞内钙超载, 发挥保护心肌的作用[24]。美托洛尔为 β 受体阻滞剂, 抑制儿茶酚胺对心脏带来的兴奋性作用, 减少心输出量和心肌耗氧量, 可对异位起搏细胞及窦房结结构的自律性起到抑制作用, 是临床中常用的治疗快速心律失常的药物。

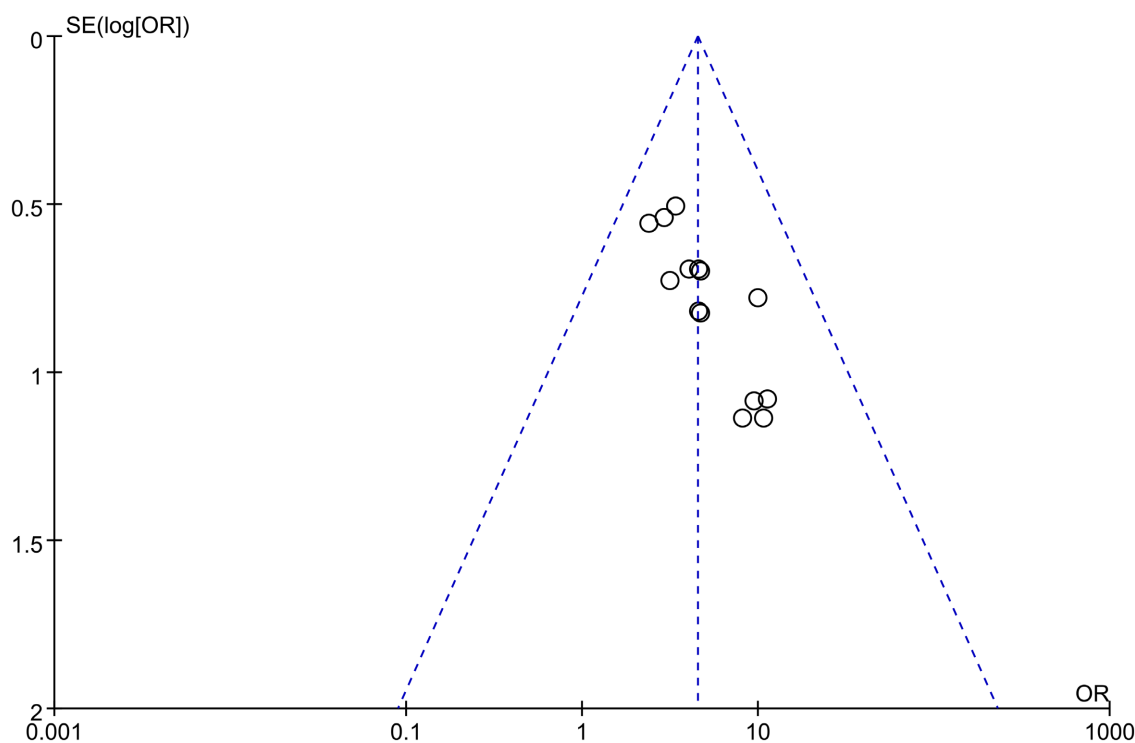


Figure 8. Publication bias analysis of clinical efficacy funnel plot

图 8. 临床疗效发表偏倚分析漏斗图

5. 结论

综上所述, 通过系统评价研究了美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的有效性及安全性, 研究表明美托洛尔联合参松养心胶囊治疗快速心律失常具有显著的临床效果, 快速心律失常的情况明显减少, 且不会增加不良反应, 安全性更高。但本研究纳入研究方法学质量普遍偏低, 尤其在分配隐藏和盲法实施方面, 纳入研究均未进行报告, 可能存在选择偏倚、实施偏倚等。研究之间患者基线情况, 特别是心律失常类型, 之间的干预用药和疗程间差异较大, 该临床异质性可能是部分研究间合并异质性较大的原因。并且本研究纳入论文均为中文文献, 论文品质不佳, 并且纳入研究的药物质量及制药公司不统一, 在一定程度上影响结局指标, 漏斗图可能存在偏倚。

参考文献

- [1] 汤日波, 董建增, 马长生. 快速性心律失常介入治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(1): 13-16. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9057.2015.01.003>
- [2] 敖勇. 胺碘酮治疗急诊快速型心律失常临床疗效与安全性分析[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3024-3026.
- [3] 彭城, 祁春梅, 冯建启. 酒石酸美托洛尔联合丹红注射液对冠心病 UAP 患者心电图及血清 BNP、sICAM-1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(2): 212-216.

- [4] 张升云. 参松养心胶囊联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗老年冠心病心律失常的疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(21): 3405-3406.
- [5] 刘楚言. 参松养心胶囊辅助西药治疗快速性心律失常患者的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(27): 5136-5138. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2020.27.061>
- [6] 卢东亮. 酒石酸美托洛尔及参松养心胶囊对快速心律失常的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(23): 42-43. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.23.020>
- [7] 周红霞. 快速心律失常患者应用倍他乐克联合参松养心胶囊治疗的临床效果分析[J]. 益寿宝典, 2020(29): 154
- [8] 孟丽娟, 左红岩, 杨宏国. 顽固性快速心律失常患者用参松养心胶囊联合 β 受体阻滞剂治疗的相关研究[J]. 养生保健指南, 2020(39): 81-82.
- [9] 左红岩, 杨宏国, 孟丽娟. 酒石酸美托洛尔联合参松养心胶囊对快速心律失常的疗效分析[J]. 养生保健指南, 2020(3): 80-81.
- [10] 徐兰芳. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的疗效及对心功能与生活质量的影响[J]. 健康大视野, 2019(19): 82. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0019.2019.19.126>
- [11] 徐晓薇. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的疗效及对心功能与生活质量的影响[J]. 养生保健指南, 2019(42): 218.
- [12] 杨桂玲. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的疗效及对心功能与生活质量的影响[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(6): 57-59. <https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.0634>
- [13] 杨虎成. 酒石酸美托洛尔+参松养心胶囊治疗快速心律失常的临床研究[J]. 中国保健营养, 2021, 31(22): 50.
- [14] 胡亚文. 参松养心胶囊联合美托洛尔治疗快速性心律失常疗效观察[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2015(22): 72-73.
- [15] 赵永红. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的疗效及对心功能与生活质量的影响研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(95): 156-157. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.95.102>
- [16] 钱波, 孙建辉, 柯海燕, 等. 参松养心胶囊联合倍他乐克缓释片治疗快速性心律失常的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1228-1229. <https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2017.06.041>
- [17] 陆红苇, 王兰恩. 参松养心胶囊联合倍他乐克治疗快速性心律失常的疗效及安全性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(26): 51, 54. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-6681.2018.26.033>
- [18] 顾转霞. 参松养心胶囊联合酒石酸美托洛尔治疗心房纤颤的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(2): 23-24. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.02.012>
- [19] 高学良, 宋鹤. 倍他乐克联合参松养心胶囊治疗快速心律失常的疗效[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(6): 27-28.
- [20] 马柳一, 尹玉洁, 刘焕, 等. 参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况[J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 794-797.
- [21] 石亮, 杨新春, 刘秀兰, 等. 参松养心胶囊干粉提取液对兔肺静脉肌袖心肌细胞动作电位和部分离子通道的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(30): 2142-2146.
- [22] Feng, L., Gong, J., Jin, Z.-Y., et al. (2009) Electrophysiological Effects of Chinese Medicine Shen Song Yang Xin (SSYX) on Chinese Miniature Swine Heart and Isolated Guinea Pig Ventricular Myocytes. *Chinese Medical Journal*, **122**, 1539-1543.
- [23] 李宁, 霍有平, 马克娟, 等. 通络药物对心肌细胞钠钙离子通道的影响[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(14): 995-998.
- [24] 高慧燕, 李学文. 参松养心胶囊对大鼠心室肌细胞 L 型钙电流和瞬时外向钾电流的抑制作用[J]. 中国药房, 2014, 23(25): 2128-2130.