

# 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗病毒性心肌炎疗效与安全性的Meta分析<sup>△</sup>

刘帅\*,牛珩,张金国<sup>#</sup>(济宁医学院附属医院心内二科/山东省心脏疾病诊疗重点实验室,山东济宁272029)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5113-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.26

**摘要** 目的:系统评价黄芪注射液联合曲美他嗪治疗病毒性心肌炎(VMC)的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集黄芪注射液联合曲美他嗪(试验组)对比西医常规治疗和/或加用曲美他嗪(对照组)治疗VMC的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1324例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.32,95%CI(1.25,1.39), $P<0.001$ ]、乳酸脱氢酶水平[MD=-99.80,95%CI(-135.52,-64.08), $P<0.001$ ]和肌酸激酶水平[MD=-49.66,95%CI(-80.43,-18.90), $P=0.002$ ]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.86,95%CI(0.48,1.55), $P=0.61$ ]。结论:黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC的疗效与安全性均较好。

**关键词** 黄芪注射液;曲美他嗪;病毒性心肌炎;Meta分析;疗效;安全性

## Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Astragali Radix Injection Combined with Trimetazidine in the Treatment of Viral Myocarditis

LIU Shuai, NIU Heng, ZHANG Jin-guo (The Second Dept. of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical College/Key Lab of Heart Disease Diagnose and Treatment in Shandong Province, Shandong Jining 272029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Astragali radix injection combined with trimetazidine in the treatment of viral myocarditis (VMC), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, CBM, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about Astragali radix injection combined with trimetazidine (test group) vs. western conventional treatment and (or) trimetazidine alone (control group) in the treatment of VMC were collected. After quality evaluation and data extraction, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistics software. RESULTS: A total of 14 RCT were included, involving 1324 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [RR=1.32, 95% CI (1.25, 1.39),  $P<0.001$ ], lactate dehydrogenase level [MD=-99.80, 95% CI (-135.52, -64.08),  $P<0.001$ ] and creatine kinase level [MD=-49.66, 95% CI (-80.43, -18.90),  $P=0.002$ ] in test group were significantly lower than those of control group, there was significant difference between 2 groups; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions [RR=0.86, 95% CI (0.48, 1.55),  $P=0.61$ ]. CONCLUSIONS: Astragali radix injection combined with trimetazidine has good efficacy and safety in the treatment of VMC.

**KEYWORDS** Astragali radix injection; Trimetazidine; Viral myocarditis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

黄芪注射液是临床常用的中药注射液,具有益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿之功效。曲美他嗪可改善心肌细胞氧的供需平衡及心肌功能。研究显示,黄芪注射液能显著

提高病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)患者的总有效率和病毒学指标阴转率,改善左心室射血分数,提高肌酸磷酸肌酶、天冬氨酸氨基转移酶水平等<sup>[1]</sup>。曲美他嗪为临床常用的抗

病疗效观察[J].中国农村卫生,2013(3):195.

△基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2011HL006)

\*硕士研究生。研究方向:心血管基础及临床。E-mail:ls775116155@qq.com

#通信作者:主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:冠心病、心力衰竭防治、药物临床。E-mail:cck112000@aliyun.com

[18] 黄仲娴,黄德仁.吡格列酮联合消渴丸治疗初诊2型糖尿病50例的疗效观察[J].吉林医学,2013,34(35):7387.

[19] 张玉泉.消渴丸联合血脂康对2型糖尿病高脂血症MBL的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(8):274.

(收稿日期:2014-12-16 修回日期:2015-10-13)

(编辑:申琳琳)

心绞痛心血管药物,可通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,阻止细胞内三磷酸腺苷(ATP)水平的下降,保证离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转,维持细胞内环境的稳定。多项研究比较了黄芪注射液联合曲美他嗪对比西医常规治疗和/或加用曲美他嗪治疗VMC的疗效和安全性,但各研究样本量较小、质量不高。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC的疗效和安全性,以为临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种、盲法均不限。

1.1.2 研究对象 均符合VMC诊断标准<sup>[2]</sup>。排除脑血管疾病、肝肾疾病及造血系统疾病患者;妊娠期及哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗和/或加服曲美他嗪;试验组患者给予常规治疗加黄芪注射液联合曲美他嗪。常规治疗主要包括卧床休息、镇静、抗病毒药物、维生素C、极化液等。心力衰竭患者给予强心苷类药物治疗。

1.1.4 评价指标 疗效指标:①总有效率,显效:心悸、胸闷等临床症状全部消失,胸部X线、心肌酶谱、心电图检查均恢复正常;有效:心悸、胸闷等临床症状明显改善,胸部X线、心肌酶谱、心电图检查均明显好转;无效:未达上述标准。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。②心肌酶水平,包括乳酸脱氢酶(LDH)水平、肌酸激酶(CK)水平。安全性指标:③不良反应(ADR)发生率。其中,主要指标为①总有效率。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②综述;③未公开发表或学术会议征文;④原始资料无法提取的文献;⑤重复报道的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,同时追溯

纳入文献的参考文献,检索时限均为各数据库建库起至2014年7月,采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索。英文检索词包括“Astragali radix injection”“Trimetazidine”“Diagnosis and treatment of viral myocarditis”;中文检索词包括“黄芪注射液”“曲美他嗪”“心肌炎”。

### 1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量,如遇分歧则通过讨论解决或交由第三方协助裁定。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容主要包括:纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表年份等;试验组与对照组患者的样本量等;干预措施,包括给药剂量、疗程等;结局指标等。

纳入研究的方法学质量采用Cochrane系统评价员手册5.1.0对RCT的偏倚风险评价工具进行评价,共包括6个方面:1)随机方法;2)分配隐藏;3)盲法;4)失访;5)选择性报道结果;6)其他偏倚。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用均数差(MD),两者均采用95%可信区间(CI)为有效分析统计量。首先,采用 $\chi^2$ 检验对各研究结果进行异质性检验,如果各研究间存在异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50%$ ),应分析异质性来源,在排除明显临床异质性的情况下,采用随机效应模型进行Meta分析;反之,采用固定效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

共检索到相关文献35篇,排除综述、非RCT、原始资料无法提取和重复报道等,最终纳入14篇(项)RCT<sup>[3-16]</sup>,均为中文文献,共计1324例患者。纳入研究基本信息见表1。

### 2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		疗程,周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
孙喜平(2013) <sup>[3]</sup>	40	40	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	2	①
徐武敏(2011) <sup>[4]</sup>	60	30	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 40 ml/d	常规治疗	2	①②
普显宏(2013) <sup>[5]</sup>	79	67	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	4	①
杨顺显(2009) <sup>[6]</sup>	45	43	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	4	①③
王宏川(2013) <sup>[7]</sup>	40	40	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d	3	①②
王纹石(2015) <sup>[8]</sup>	54	54	常规治疗+曲美他嗪 18 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	4	①③
王青(2012) <sup>[9]</sup>	35	35	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d	4	①③
葛海柱(2010) <sup>[10]</sup>	30	30	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	2	①
陈婷婷(2014) <sup>[11]</sup>	30	30	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	4	①
陈来成(2011) <sup>[12]</sup>	32	32	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	2	①③
陈柏荣(2007) <sup>[13]</sup>	65	61	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d	3	①
陈配桃(2014) <sup>[14]</sup>	80	80	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	4	①③
马振兴(2012) <sup>[15]</sup>	62	46	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗	2	①②
马方(2015) <sup>[16]</sup>	42	42	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d+黄芪注射液 50 ml/d	常规治疗+曲美他嗪 60 mg/d	4	①③

14项研究均采用随机分组<sup>[3-16]</sup>,7项研究描述了具体的随机分组方法<sup>[3,6,8-9,13-14,16]</sup>,其中3项研究采用随机数字表法<sup>[8-9,14]</sup>,3项研究采用信封随机抽签<sup>[6,13,16]</sup>,1项研究采用就诊日期随机分组<sup>[3]</sup>;2项研究提到盲法,均为单盲,均对研究者和受试者实施盲法<sup>[5-6]</sup>;仅2项研究进行了随访<sup>[5-6]</sup>;14项研究均未对选择性报道结果、分配隐藏和其他偏倚进行描述<sup>[3-16]</sup>。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 14项研究均对总有效率进行了报道<sup>[3-16]</sup>,对照组纳入630例患者,总有效454例,总有效率为72.06%;试验组纳入694例患者,总有效656例,总有效率为94.52%。各研究间无统计学异质性( $P=0.12$ ,  $I^2=32%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效

率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR=1.32, 95% CI (1.25, 1.39),  $P<0.001$ ].

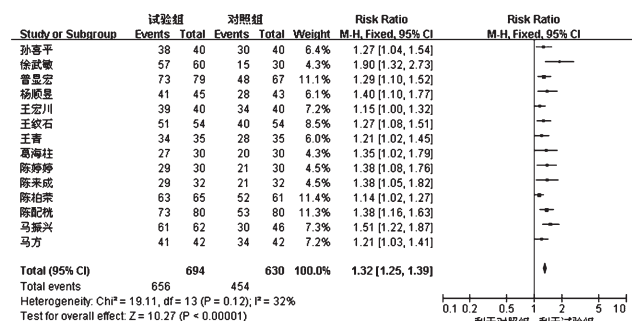


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in 2 groups

2.3.2 心肌酶水平 3项研究报道了LDH、CK水平<sup>[4,7,12]</sup>, 各研究间有统计学异质性 ( $P<0.001, I^2>50%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者的LDH水平 [MD=-99.80, 95% CI (-135.52, -64.08),  $P<0.001$ ], CK水平 [MD=-49.66, 95% CI (-80.43, -18.90),  $P=0.002$ ]均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。

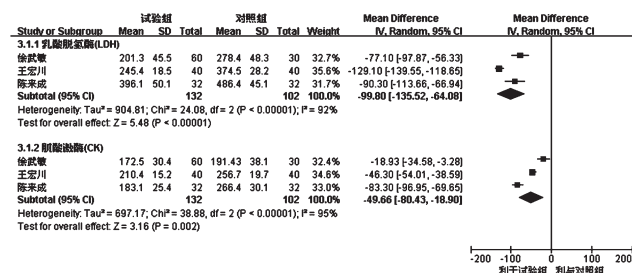


图2 两组患者心肌酶水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of myocardial enzyme level in 2 groups

2.3.3 ADR发生率 14项研究均报道了ADR发生率<sup>[3-16]</sup>, 其中9项研究只进行了描述性报道<sup>[3-5,7,10-13,15]</sup>, 5项研究报道了两组患者ADR发生率<sup>[6,8-9,14,16]</sup>。各研究间无统计学异质性 ( $P=0.89, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组患者ADR发生率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.86, 95% CI (0.48, 1.55),  $P=0.61$ ].

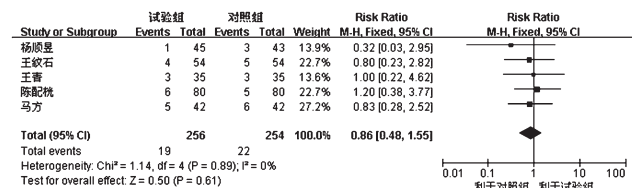


图3 两组患者ADR发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ADR incidence in 2 groups

## 2.4 发表偏倚分析

选取总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图4。结果, 大部分数据点分布在倒漏斗图的中、上部, 但个别数据点分布在倒漏斗图的外部, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。

## 3 讨论

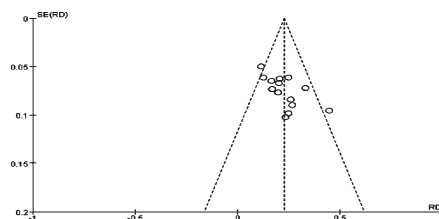


图4 总有效率的倒漏斗图

Fig 4 Invert funnel plot of total rate efficiency

现代医学对VMC尚缺乏特异而有效的治疗方法, 休息、对症处理及支持疗法是治疗VMC的主要手段<sup>[17]</sup>。目前, 临床多有黄芪注射液联合其他药物治疗VMC的循证医学研究<sup>[18-19]</sup>。但心肌炎患者静脉滴注过多药物会增加其心脏负担, 同时多种药物联合使用可致ADR发生率明显增加。曲美他嗪为口服药, 与黄芪注射液等注射液吸收途径不同, ADR发生率较低, 且患者依从性好。因此, 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC是近年来临床医师常采用的治疗方案, 但目前尚未有对这一方案的循证医学研究, 阻碍了该治疗方案的推广应用。

本系统评价共纳入14项RCT, 合计1324例患者。Meta分析结果显示, 与西医常规治疗和/或加用曲美他嗪治疗相比, 黄芪注射液联合曲美他嗪可显著提高VMC患者的临床疗效, 显著降低患者LDH和CK水平, 差异均有统计学意义; 安全性方面, 两组患者ADR发生率比较, 差异无统计学意义, 提示黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC安全性亦较好。

本研究也存在一定的局限性: (1) 纳入研究的样本量均较小, 且均为中文文献, 可能存在一定的选择偏倚; (2) 纳入研究的方法学质量较低, 可能影响结果的证据强度; (3) 各项研究间疗程差异较大, 可能导致某些阴性结果被遗漏; (4) 各项研究间对同一评价指标测量方法不统一, 导致某些评价指标之间的异质性明显。

综上所述, 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC的疗效与安全性均较好。受纳入研究方法学质量和样本量限制, 该结论尚需更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

## 参考文献

- [1] 何梅, 罗梦林, 陈路佳, 等. 黄芪注射液辅助治疗病毒性心肌炎的系统评价[J]. 中国药房, 2010, 21(48): 4570.
- [2] 张军平, 吕仕超, 朱亚萍, 等. 成人急性病毒性心肌炎诊断标准评价与建议[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(4): 449.
- [3] 孙喜平. 曲美他嗪和黄芪治疗急性病毒性心肌炎的临床观察[J]. 当代医学, 2013, 19(7): 148.
- [4] 徐武敏, 张淑芬. 黄芪注射液联合万爽力治疗病毒性心肌炎60例观察[J]. 当代医学, 2011, 17(19): 39.
- [5] 普显宏. 曲美他嗪合用黄芪注射液治疗134例心肌炎的临床效果分析[J]. 中国卫生产业, 2013, 11(6): 69.
- [6] 杨顺昱. 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎的疗效观察: 附45例分析[J]. 新医学, 2009, 40(2): 101.
- [7] 王宏川, 王胤辉. 黄芪注射液联合曲美他嗪片治疗对病毒性心肌炎预后的影响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(1): 125.
- [8] 王纹石. 曲美他嗪与黄芪注射液联合治疗病毒性急性心肌炎疗效观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(5): 847.

# 老年人接种23价肺炎球菌多糖疫苗药物经济学研究的系统评价

彭艳芹\*,余正#,王国栋(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5116-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.27

**摘要** 目的:为我国卫生决策部门科学、合理地制定老年人接种23价肺炎球菌多糖疫苗(PPV-23)政策提供理论支持。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、Elsevier、PubMed,筛选出老年人接种PPV-23的药物经济学评价的相关文献,分别从成本研究、效果指标、年龄等方面进行统计分析。结果:共纳入13篇文献,合计900 472例老年人,年龄均大于60岁。研究所在地为哥伦比亚、美国、意大利、比利时、荷兰及中国。从成本角度来看,每增加一个生存质量调查年(QALY)成本介于9 239~33 000美元之间;从效果指标来看,成本-效果比介于9 239~45 161美元/AQLY之间。除荷兰一项研究认为65岁以上老年人接种PPV-23不具有成本效益,应该再考虑外,其余研究均显示65岁以上老年人接种PPV-23有一定的成本效益。结论:老年人接种PPV-23具有一定的经济性,且多数国家已将其纳入国家免疫计划。我国现有的研究尚无法确定老年人接种PPV-23的经济性,因此有待开展更多、更高质量的相关研究加以确认。

**关键词** 23价肺炎球菌多糖疫苗;成本-效果分析;药物经济学

## Study on the Pharmacoeconomics of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Elderly: A Systematic Review

PENG Yan-qin, YU Zheng, WANG Guo-dong (International Medical School of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide theoretical support for the scientific and reasonable policy-making of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in elderly. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang Database, Elsevier and PubMed, literature about the pharmacoeconomics evaluation of PPV-23 in elder were selected and statistically analyzed in respects of cost studies, effect indexes and research perspectives. RESULTS: Totally 13 literatures were included, involving 900 472 patients, who were older than 60 years old. Study locations were mainly Colombia, the United States, Italy, Belgium and China. Study results showed, each additional quality-adjusted life-year(QALY) cost was between \$ 9 239-\$ 33 000 in respect of cost; cost-effectiveness ratio was between \$ 9 239-\$ 45 161/QALY in respect of effect indexes. Most researches showed PPV-23 in elderly older than 65 years old had certain cast-effectiveness. Only a research in Netherlands held the idea that PPV-23 in elderly was not considered cost-effectiveness. CONCLUSIONS: Putting PPV-23 inelderly has certain cost-effeectiveness and most countries has put it into national immunization program. The present researches can't ensure the economy of putting ppv-23 in elderly in china, so it needs more researches with high quality to ensure it.

**KEYWORDS** 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; Cost-effectiveness analysis; Pharmacoeconomics

- [9] 王青. 曲美他嗪联合黄芪注射液治疗急性病毒性心肌炎的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1 820.
- [10] 葛海柱, 徐勇, 覃焕艺. 黄芪注射液联合曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎60例临床观察[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(2): 134.
- [11] 陈婷婷. 曲美他嗪合用黄芪注射液治疗心肌炎的临床效果分析[J]. 现代养生, 2014, 30(20): 35.
- [12] 陈来成. 中西医结合治疗急性病毒性心肌炎32例[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(7): 57.
- [13] 陈柏荣, 林春淑. 曲美他嗪和黄芪注射液治疗病毒性心肌炎的临床观察[J]. 中国误诊医学杂志, 2007, 7(15): 3 469.
- [14] 陈配桃. 曲美他嗪与黄芪注射液联合治疗病毒性急性心肌炎疗效观察[J]. 中外医学研究, 2014, 12(1): 105.
- [15] 马振兴. 曲美他嗪联合黄芪注射液治疗病毒性心肌炎62例临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(3): 380.
- [16] 马方. 黄芪注射液和曲美他嗪治疗84例病毒性心肌炎的临床疗效观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(3): 406.
- [17] 李群, 刘尚, 陈莞春, 等. 曲美他嗪、左卡尼汀及黄芪注射液治疗急性病毒性心肌炎的临床分析[J]. 中国当代医药, 2013, 20(22): 50.
- [18] 王松云, 赵劲波, 江洪. 参麦注射液联合黄芪注射液治疗成人病毒性心肌炎的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(3): 237.
- [19] 李虎, 李晓艳, 蒋学俊, 等. 1-6二磷酸果糖联合黄芪注射液治疗病毒性心肌炎Meta分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(2): 71.

\* 硕士研究生。研究方向:健康产出。E-mail: 331784338@qq.com

# 通信作者:副教授。研究方向:国际医药商务、商贸英语、健康产出。E-mail: yuzhengenglish@163.com

(收稿日期:2015-03-07 修回日期:2015-07-19)  
(编辑:刘明伟)