

心脉隆注射液治疗心力衰竭安全性的Meta分析^Δ

刘志强^{1*},刘和波²,王博龙^{1#}(1.宜春学院化学与生物工程学院,江西宜春 336000;2.宜春学院医学院,江西宜春 336000)

中图分类号 R541;R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3152-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.28

摘要 目的:系统评价心脉隆注射液治疗心力衰竭的安全性。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、万方数据库、中国知网数据库和维普数据库,并人工检索相关会议论文集,收集心脉隆注射液联合常规治疗(试验组)对比常规治疗(对照组)用于心力衰竭的随机对照试验(RCT)和观察性研究,提取相关资料并按照改良Jadad量表(RCT)及纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)(观察性研究)评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入25项研究,其中18项为RCT,7项为观察性研究;共计2778例患者,其中试验组1421例,对照组1357例。试验组有106例患者发生不良反应(7.46%),对照组有68例患者发生不良反应(5.01%)。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应总发生率[RR=1.45,95%CI(1.09,1.91),P=0.01]、皮肤不良反应发生率[RR=2.04,95%CI(1.05,3.96),P=0.03]均显著高于对照组;两组患者神经系统、循环系统、消化系统、全身性损害及其他不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:心脉隆注射液治疗心力衰竭的不良反应发生率相对较高,临床应警惕皮肤不良反应的发生。

关键词 心脉隆注射液;心力衰竭;安全性;Meta分析

- 床研究[J].新医学,2003,34(z1):4-5.
- [9] 杨勇,陈自励,黄立文,等.门冬氨酸阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎的临床研究[J].中国妇幼保健,2006,21(8):1086-1087.
- [10] 陈海生,濮泽琼,张梅虹.阿奇霉素与红霉素治疗小儿支原体肺炎临床对照观察[J].中国临床医学,2004,11(4):535-536.
- [11] 彭冬霞.阿奇霉素在治疗小儿肺炎支原体感染中的临床效果[J/CD].转化医学电子杂志,2015,2(5):119-120.
- [12] 黄立传.阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效观察[J].西部医学,2007,19(14):636-637.
- [13] 李晓品,李艳红,许凤勤,等.阿奇霉素对肺炎支原体肺炎感染患儿Th1/Th2指标的影响研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(16):3797-3799.
- [14] 王文雅,张秀敏,杜会双,等.阿奇霉素对支原体肺炎患儿血清IgA、IgG、IgM水平及T淋巴细胞亚群的影响[J].蚌埠医学院学报,2016,41(2):175-177.
- [15] 冒宇峰,袁城城.阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效及其对Th1/Th2细胞亚群的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(10):123-125.
- [16] 王伟伟,刘霞,马国瑞.抗生素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎效果观察[J].中国综合临床,2013,29(6):657-659.
- [17] 彭昊.阿奇霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(9):81-82.
- [18] 高瑞宁,徐秀红,郭宇红.阿奇霉素序贯疗法与红霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效比较[J].儿科药学杂志,2009,15(2):18-19.
- [19] 严炜,刘丹,易海若.不同治疗方法对支原体肺炎患儿症状体征的影响[J].河北医学,2015,21(3):431-434.
- [20] 汤明,冯玲玲,乐敬文.小剂量红霉素与阿奇霉素治疗婴幼儿肺炎支原体肺炎临床研究[J].西部医学,2014,26(5):653-655.
- [21] 张正荣.阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎42例疗效观察[J].儿科药学杂志,2012,18(2):20-22.
- [22] 叶丽春.阿奇霉素和红霉素治疗小儿支原体肺炎临床疗效对比[J].中华全科医学,2013,11(6):883-884.
- [23] 李瑾.阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的效果分析[J].中国医药导报,2008,5(28):53-66.
- [24] 黄名震.阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎42例的疗效观察[J].广西医学,2010,32(12):1523-1524.
- [25] 诸葛远莉,薛春玲.阿奇霉素对支原体肺炎患儿心肌酶及CRP水平的影响[J].检验医学与临床,2017,14(21):3232-3234.
- [26] 李秀凤,李奇玉,唐英,等.阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎患儿临床效果及相关指标的比较[J].疑难病杂志,2018,17(1):22-25.
- [27] 许细财,戴柯.红霉素与阿奇霉素在小儿肺炎中的疗效对比观察及对机体免疫的影响研究[J].中国临床医生杂志,2018,46(2):235-237.
- [28] CHU HW, HONOUR JM, RAWILN SON CA, et al. Effects of respiratory Mycoplasma pneumoniae infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(3): 1520-1526.
- [29] 李东,方世平,闫小华,等.阿奇霉素在中国健康人体血浆中的药动学研究[J].中国现代应用药学,2007,24(z1):601-604.

Δ 基金项目:江西省科技计划项目(No.20123BBG70259)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:626814166@qq.com

通信作者:副教授。研究方向:药物临床有效性及安全性评价。E-mail:wblong77@126.com

(收稿日期:2018-03-01 修回日期:2018-09-28)

(编辑:孙冰)

Safety of Xinmailong Injection in the Treatment of Heart Failure: a Meta-analysis

LIU Zhiqiang¹, LIU Hebo², WANG Bolong¹ (1. School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China; 2. School of Medical Science, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To conduct a systematic review on the safety of Xinmailong injection in the treatment of heart failure. **METHODS:** PubMed, Cochrane library, Wanfang database, CNKI and VIP were retrieved, and meanwhile related meeting reports were retrieved manually. RCTs and observational study about Xinmailong injection combined with routine treatment (trial group) vs. routine treatment (control group) in the treatment of heart failure were collected. After extracting data and evaluating literature quality according to Jadad scale (RCTs) and NOS score (observational trials); Meta-analysis was carried out using the Rev Man 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 25 studies were included, involving 18 RCTs and 7 observational trials. There were 2 778 patients in totally, including 1 421 cases in trial group and 1 357 cases in control group. Totally 106 patients had ADR in trial group (7.46%) while 68 patients in control group (5.01%) had ADR. Results of Meta-analysis showed that the incidence of overall ADR [RR=1.45, 95% CI(1.09, 1.91), $P=0.01$] and the incidence of skin ADR [RR=2.04, 95% CI(1.05, 3.96), $P=0.03$] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistical significance in the incidence of ADR in nervous system, circulatory system, digestive system or systemic injury and other between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** For heart failure, Xinmailong injection has a high incidence of ADR. The occurrence of skin ADR should be paid attention in clinic.

KEYWORDS Xinmailong injection; Heart failure; Safety; Meta-analysis

心脉隆注射液是从美洲大蠊(又称蟑螂、蜚蠊)中分离提取生物活性组分制成的中药注射剂,主要含有腺苷酸、肌苷、原儿茶酸、焦谷氨酸二肽、蜚蠊碱等活性物质^[1-2]。《神农本草经》^[3]中记载蟑螂味咸,性寒,能散瘀、化积、通利血脉。现代药理学研究证实,心脉隆注射液能促进心肌细胞钙离子内流,抑制 Na^+/K^+ -腺苷三磷酸(ATP)酶活性,改善心肌能量代谢,增加超氧化物歧化酶表达,扩张冠状动脉血管,改善微循环,保护缺血心肌等^[4-6]。有临床研究表明,心脉隆注射液能显著提高慢性充血性心力衰竭患者的左室射血分数,降低脑钠肽水平及左心室舒张末期、收缩末期充血量,具有改善心功能、抑制心肌重构、延缓心力衰竭进程等作用^[7]。

而心脉隆注射液作为一种从蟑螂中分离提取的复合多肽类注射制剂,其临床使用安全性也备受关注。高秀荣^[8]报道了1例患者使用心脉隆注射液后,出现全身颤抖,并伴有胸闷、气短、恶心、呕吐等症状。《规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的专家共识》^[9]中指出,心脉隆注射液可致皮肤瘙痒、头晕、心悸等不良反应。尽管上述文献对心脉隆注射液致常见不良反应进行了准确描述,但均以个案为主,样本量有限。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了心脉隆注射液治疗心力衰竭的安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

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研究(RCT)及观察性研究(仅限队列研究、病例对照研究)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为心力衰竭的患者。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗;试验组患

者在对照组治疗的基础上给予心脉隆注射液。

1.1.4 结局指标 ①不良反应总发生率;②皮肤不良反应发生率;③神经系统不良反应发生率;④循环系统不良反应发生率;⑤消化系统不良反应发生率;⑥全身性损害不良反应发生率;⑦其他不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①类型不符合纳入标准的研究;②重复发表的或同一作者发表的类似研究;③药物用法用量不清楚、资料内容明显存在问题的研究;④综述及基础研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、万方数据库、中国知网数据库和维普数据库。检索时限均为各数据库建库起至2017年12月。中文检索词为“心脉隆”“心脉龙”“心力衰竭”“中药注射剂”;英文检索词为“Xinmailong”“Heart failure”“Chinese medicine injection”。同时,人工检索相关会议论文集收录的符合纳入标准的文献。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准进行文献筛选,如遇分歧则由第三位研究者协助裁定。提取数据包括第一作者及发表年份、患者年龄、例数及不良反应发生例数、干预措施、适应证、疗程、结局指标等。采用改良Jadad量表评价RCT质量,具体包括随机方法是否恰当(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、是否分配隐藏(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、是否实施盲法(实施2分、不清楚1分、未实施0分)、是否描述撤出或退出人数及原因(描述1分、未描述0分);总分为7分,0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究^[10]。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价观察性研究质量,具体包括研究对象选择(暴露组代表性如何1分、非暴露组代表性如何1

分、暴露因素确定方法1分、确定研究起始尚无要观察的结局指标1分)、组间可比性(暴露组与非暴露组的可比性2分)、结果测量(结果的评价是否充分1分、随访时间是否足够长1分、随访是否充分1分);总分为9分,0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究^[11]。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析,并讨论异质性来源,进行敏感性分析。同时,绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本信息

初检共得到相关文献872篇,通过阅读题目、摘要及全文,排除重复发表、类型不符、无法提取数据的研究及

同一作者发表的类似研究,最终纳入25篇文献^[12-36],共计2 778例患者;其中,对照组1 357例、试验组1 421例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

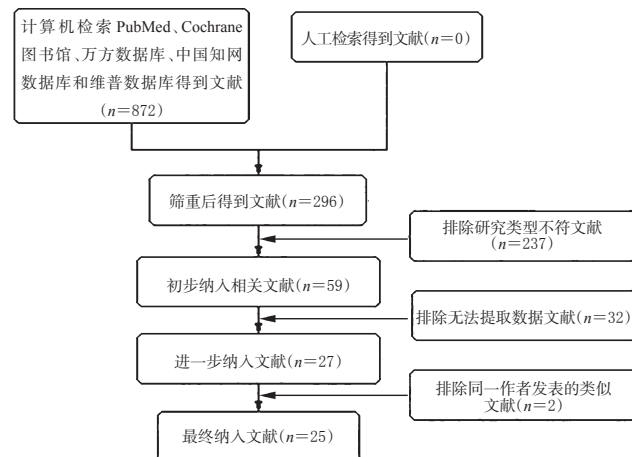


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁	试验组		对照组		干预措施		适应证	疗程	结局指标
		不良反应发生例数	例数	不良反应发生例数	例数	试验组	对照组			
肖立平2016 ^[23]	40~80	4	44	3	41	心脉隆注射液100 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	心力衰竭合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征	10 d	①④⑤⑦
王丽娅2012 ^[24]	未提及	3	26	0	26	心脉隆注射液100 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	10 d	①④⑥
杨晓芹2015 ^[25]	未提及	1	51	1	48	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	冠心病心力衰竭	10 d	①⑤⑥
尹丽2017 ^[25]	>60	5	39	6	39	心脉隆注射液300 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	糖尿病合并慢性心力衰竭	10 d	①②③
宋先贤2016 ^[26]	44~75	3	42	4	42	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	冠心病心力衰竭	10 d	①③④⑤
腾名子2017 ^[27]	60~90	4	40	1	40	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	冠心病慢性心力衰竭	5 d	①②⑤
杜林2016 ^[28]	49~79	1	49	0	49	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	10 d	①④
朱磊2017 ^[29]	60~75	13	43	18	43	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	急性心肌梗死后心力衰竭	14 d	①③④⑤
涂秋英2015 ^[29]	51~78	3	43	0	43	心脉隆注射液5 mg/kg,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	5 d	①⑤
赵志勇2010 ^[21]	未提及	1	131	1	112	心脉隆注射液5~10 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	①
陈剑峰2017 ^[22]	>18	7	50	0	50	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	急性心力衰竭	5 d	①③④⑤
宋文来2016 ^[23]	未提及	3	64	1	64	心脉隆注射液100 mg,静脉滴注,qd+常规治疗	常规治疗	急性心力衰竭	5 d	①④⑥
叶科峰2017 ^[24]	60~88	8	63	6	63	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	①③④⑤⑦
施昌礼2015 ^[25]	51~78	1	50	2	50	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	7 d	①③
薛金贵2015 ^[26]	40~80	2	115	1	120	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	5 d	①②⑦
吴传松2015 ^[27]	60~75	3	25	0	25	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	5 d	①③
张功己2011 ^[28]	45~85	2	31	0	30	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	5 d	①④
桂晓葵2014 ^[29]	40~77	11	58	8	58	心脉隆注射液5~10 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	①②③
黄涛2013 ^[30]	44~79	2	21	5	20	心脉隆注射液5~10 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	①③⑤
范崇超2016 ^[31]	54~68	9	64	5	46	心脉隆注射液100 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	7 d	①②③⑤⑦
李爱群2016 ^[32]	未提及	2	100	1	98	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	10 d	①④
赵晓蕾2017 ^[33]	58~86	2	26	0	24	心脉隆注射液300 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	急性脑梗死合并心力衰竭	10 d	①②
杨梅2015 ^[34]	34~84	4	128	3	132	心脉隆注射液300 mg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	①②③④
何帮华2017 ^[35]	>65	3	47	0	48	心脉隆注射液5 mg/kg,静脉滴注,bid+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	15 d	①②④
黄方2013 ^[36]	81~101	9	71	2	46	心脉隆注射液400 mg,静脉滴注,qd+常规治疗	常规治疗	慢性心力衰竭	14 d	②③

2.2 纳入研究的质量评价

18项RCT研究^[12-29]采用改良Jadad量表进行评价,其中7项研究^[12, 17, 20, 23-24, 26, 29]为高质量研究,11项研究^[13-16, 18-19, 21-22, 25, 27-28]为低质量研究。7项观察性研究^[30-36]采用NOS量表进行评价,结果7项研究^[30-36]均为高质量研究,详见表2。纳入研究中RCT占72%,观察性研究占28%;高质量研究占56%,低质量研究占44%;前瞻性研究占76%,回顾性研究占24%。

2.3 两组患者不良反应发生情况

两组患者发生的不良反应主要累及皮肤、神经系统、循环系统、消化系统等,详见表3。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 不良反应总发生率 25项研究^[12-36]报道了不良反应总发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.56, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应总发生率显著高于

表2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	Jadad评分,分	NOS评分,分
肖立平2016 ^[23]	RCT	4	
王丽娅2012 ^[13]	RCT	3	
杨晓芹2015 ^[14]	RCT	3	
尹丽2017 ^[15]	RCT	3	
宋先贤2016 ^[16]	RCT	3	
腾名子2017 ^[17]	RCT	4	
杜林2016 ^[18]	RCT	3	
朱磊2017 ^[19]	RCT	1	
涂秋英2015 ^[20]	RCT	4	
赵志勇2010 ^[21]	RCT	3	
陈剑峰2017 ^[22]	RCT	3	
宋文来2016 ^[23]	RCT	4	
叶科峰2017 ^[24]	RCT	4	
施昌礼2015 ^[25]	RCT	3	
薛金贵2015 ^[26]	RCT	5	
吴传松2015 ^[27]	RCT	3	
张功己2011 ^[28]	RCT	1	
桂晓葵2014 ^[29]	RCT	4	
黄涛2013 ^[30]	前瞻性队列研究		6
范崇超2016 ^[31]	回顾性队列研究		6
李爱群2016 ^[32]	回顾性队列研究		6
赵晓蕾2017 ^[33]	回顾性队列研究		6
杨梅2015 ^[34]	回顾性队列研究		6
何帮华2017 ^[35]	回顾性队列研究		6
黄方2013 ^[36]	回顾性队列研究		6

表3 两组患者不良反应发生情况

Tab 3 Occurrence of ADR in 2 groups

累及系统或器官	临床表现	试验组(n=1 421)		对照组(n=1 357)	
		不良反发生例数	不良反发生率, %	不良反发生例数	不良反发生率, %
皮肤	注射部位痒痒、红肿或局部皮肤痒痒、刺痛、皮疹	24	1.69	9	0.66
神经系统	头痛、头晕	29	2.04	21	1.55
循环系统	心悸、心慌、低血压、室性心动过速	22	1.55	16	1.18
消化系统	胃肠性恶心、呕吐或其他胃肠道反应	18	1.27	17	1.25
全身性损害	过敏反应、乏力	5	0.35	0	0.00
其他	脑梗死、白细胞升高、低血钾、肝功能异常	8	0.56	5	0.37
总计		106	7.46	68	5.01

对照组,差异有统计学意义[RR=1.45, 95% CI(1.09, 1.91), P=0.01]。亚组分析结果显示:①RCT中试验组患者不良反应总发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.41, 95% CI(1.02, 1.94), P=0.04];②观察性研究中两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.56, 95% CI(0.88, 2.75), P=0.13]。

2.4.2 皮肤不良反应发生率 9项研究^[15, 17, 26, 29, 31, 33-36]报道了皮肤不良反应发生率,各研究间无统计学异质性(P=0.84, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者皮肤不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=2.04, 95% CI(1.05, 3.96), P=0.03]。亚组分析结果显示:①RCT中两组患者皮肤不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.30, 95% CI(0.59, 2.87), P=0.51];②观察性研究中试验组患者皮肤不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=4.77, 95% CI(1.24, 18.37), P=0.02]。

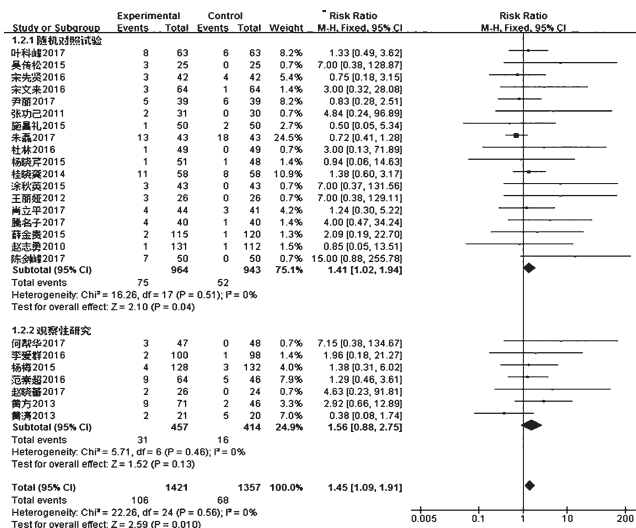


图2 两组患者不良反应总发生率的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of overall ADR in 2 groups

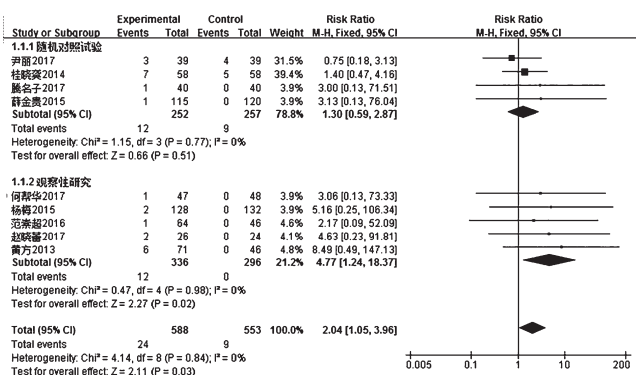


图3 两组患者皮肤不良反应发生率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of skin ADR in 2 groups

2.4.3 其余不良反应发生率 两组患者神经系统、循环系统、消化系统、全身性损害及其他不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。在消化系统不良反应发生率方面观察性研究亚组各研究间统计学异质性较大(P=0.08, I²=68%),采用随机效应模型进行Meta分析,除此之外均采用固定效应模型进行Meta分析,详见表4。

2.5 敏感性分析

剔除RCT亚组中的11项低质量研究^[13-16, 18-19, 21-22, 25, 27-28],仅对其中的高质量研究^[12, 17, 20, 23-24, 26, 29]进行敏感性分析,可知结果稳定性较好,详见表5。

2.6 发表偏倚分析

以不良反应总发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图4。由图4可知,各纳入研究散点均位于倒漏斗图范围内,分布基本对称,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较低,结果较为可靠。

3 讨论

中药注射剂是指在中医药理论指导下,采用现代工艺手段从传统中药中提取有效物质制成的注射剂,具有

表4 其余不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis of the incidence of other ADR

项目	所有研究				RCT亚组				观察性研究亚组			
	文献数量	异质性	RR(95%CI)	P	文献数量	异质性	RR(95%CI)	P	文献数量	异质性	RR(95%CI)	P
神经系统	12 ^[15-16,19,22,24-25,27,29-31,34,36]	P=0.91,I ² =0	1.26(0.75,2.12)	0.39	8 ^[15-16,19,22,24-25,27,29]	P=0.79,I ² =0	1.26(0.70,2.27)	0.44	4 ^[26-31,34,36]	P=0.68,I ² =0	1.25(0.42,3.76)	0.69
循环系统	12 ^[12-13,16,18-19,22-24,28,33-35]	P=0.78,I ² =0	1.30(0.74,2.27)	0.36	9 ^[12-13,16,18-19,22-24,28]	P=0.65,I ² =0	1.17(0.63,2.19)	0.61	3 ^[22,34-35]	P=0.67,I ² =0	1.88(0.52,6.87)	0.34
消化系统	10 ^[12,14,16-17,19-20,22,24,30-31]	P=0.37,I ² =8%	0.98(0.53,1.81)	0.95	8 ^[12,14,16-17,19-20,22,24]	P=0.47,I ² =0	1.31(0.63,2.74)	0.47	2 ^[26-31]	P=0.08,I ² =68%	0.44(0.03,7.59)	0.23
全身性损害	3 ^[13-14,23]	P=0.96,I ² =0	4.26(0.74,24.64)	0.11	3 ^[13-14,23]	P=0.96,I ² =0	4.26(0.74,24.64)	0.11	0			
其他	4 ^[12,24,26,31]	P=0.83,I ² =0	1.40(0.49,3.97)	0.53	3 ^[12,24,26]	P=0.89,I ² =0	1.85(0.51,6.68)	0.35	1 ^[21]		0.72(0.11,4.92)	0.74

表5 敏感性分析结果

Tab 5 Results of sensitive analysis

项目	所有高质量研究				高质量RCT亚组			
	文献数量	异质性	RR(95%CI)	P	文献数量	异质性	RR(95%CI)	P
总不良反应	14 ^[12,17,20,23-24,26,29-36]	P=0.83,I ² =0	1.64(1.12,2.41)	0.01	7 ^[12,17,20,23-24,26,29]	P=0.87,I ² =0	1.72(1.03,2.88)	0.04
皮肤	8 ^[17,26,29,31,33-36]	P=0.94,I ² =0	2.64(1.21,5.72)	0.01	3 ^[17,26,29]	P=0.83,I ² =0	1.67(0.63,4.42)	0.30
神经系统	6 ^[24,29,30-31,34,36]	P=0.86,I ² =0	1.12(0.51,2.44)	0.77	2 ^[24,29]	P=0.55,I ² =0	1.00(0.33,3.01)	1.00
循环系统	6 ^[12,23-24,32,34-35]	P=0.71,I ² =0	1.61(0.61,4.24)	0.33	3 ^[12,23-24]	P=0.45,I ² =0	1.31(0.30,5.71)	0.72
消化系统	6 ^[12,17,20,24,30-31]	P=0.29,I ² =19%	1.05(0.50,2.22)	0.89	4 ^[12,17,20,24]	P=0.53,I ² =0	1.95(0.68,5.59)	0.21
全身性损害	1 ^[23]		5.00(0.24,102.13)	0.30	1 ^[23]		5.00(0.24,102.13)	0.30
其他	4 ^[12,24,26,31]	P=0.83,I ² =0	1.40(0.49,3.97)	0.53	3 ^[12,24,26]	P=0.89,I ² =0	1.85(0.51,6.68)	0.35

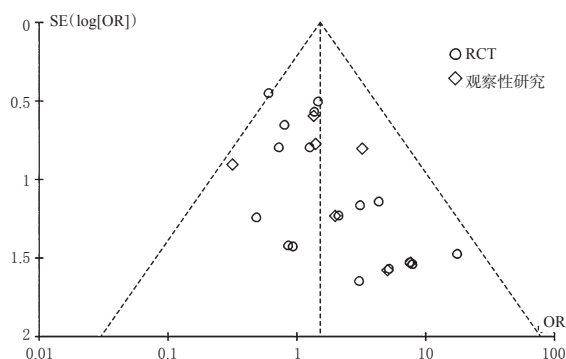


图4 不良反应总发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the incidence of overall ADR

起效迅速、作用可靠等优点^[37]。但因其药材来源差别大、化学成分复杂、工艺技术水平要求高,以致规范并提高其质量已成为一大难点^[38]。另外,由于临床用药不合理、药品配置操作不规范、监护处理不及时等多种原因,均使其不良反应事件时有发生^[39]。心脉隆注射液上市前I、II期临床研究的安全性良好,仅出现个别皮试阳性、血压轻微升高等现象,未见明显不良反应发生^[40-41]。随着上市后使用人群的扩大,其诸多不良反应逐渐被报道^[12-36]。

本次Meta分析结果显示,试验组患者不良反应总发生率、皮肤不良反应发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。心脉隆注射液的IV期临床研究提示,其不良反应总发生率为0.29%,皮试阳性率为1.45%^[9],而本研究中的不良反应总发生率高于0.29%,其原因可能与联合用药有关。杨延音等^[42]研究发现,心脉隆注射液致皮肤过敏反应阳性率约为1.94%,且在一定范围内与质量浓度相关。心脉隆注射液多中心RCT研究发现,发生的2例不良反应中有1例为与心脉隆注射液可能无关

的脑梗死,1例为与心脉隆注射液可能相关的皮肤瘙痒^[26]。上述文献提示,心脉隆注射液致皮肤不良反应发生率较高,这也是导致不良反应总发生率较高的主要原因。此外,心脉隆注射液还可致过敏性全身性损害^[26],虽不是过敏性休克类严重不良反应,但临床也应予以重视。

综上所述,心脉隆注射液治疗心力衰竭的不良反应发生率相对较高,临床应警惕皮肤不良反应的发生。

本研究的局限性:(1)纳入研究的适应证、患者年龄、药物用法用量也不尽相同,可能会对研究结果产生影响。(2)纳入研究中仅1项RCT^[26]采用了双盲法,其余研究均未采用双盲法,这可能会对主观结局指标的分析产生影响。因此,本研究所得结论尚需更多大样本、高质量研究加以验证。

参考文献

- [1] MA Q, LUO Y, GUO P, et al. Clinical effects of Xinmailong therapy in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(5):624-633.
- [2] 林喆, 李全学, 徐静, 等. 美洲大蠊化学成分和生物活性研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(17):3645-3648.
- [3] 清·孙星衍, 孙冯翼. 神农本草经[M]. 上海:群联出版社, 1955:87.
- [4] QI J, YU J, TAN Y, et al. Mechanisms of chinese medicine Xinmailong's protection against heart failure in pressure-overloaded mice and cultured cardiomyocytes[J]. *Sci Rep*, 2017. DOI:10.1038/srep42843.
- [5] 彭芳, 方春生, 刘晓波. 心脉龙注射液对大鼠心肌细胞内游离Ca²⁺的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2002, 13(4):224-225.
- [6] LI Z, LI S, HU L, et al. Mechanisms underlying action of Xinmailong injection, a traditional chinese medicine in cardiac function improvement[J]. *Afr J Tradit Comple-*

- ment Altern Med, 2017, 14(2):241-252.
- [7] LIU Y, WANG Z, XIAO W, et al. Use of gated myocardial perfusion imaging to assess clinical value of Xinmailong injection in chronic congestive heart failure[J]. *J Trad Chin Med*, 2014, 34(5):555-559.
- [8] 高秀荣. 心脉隆注射液致不良反应 1 例[J]. 中医临床研究, 2017, 9(24):114.
- [9] 刘红旭, 朱明军, 毛静远, 等. 规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3):280-284.
- [10] 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, 35(3):609-615.
- [11] WELLS GA, SHEAB, CONNELL DO, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses[J]. *Appl Eng Agric*, 2002, 18(6):727-734.
- [12] 肖立平, 邓俊国, 何方. 经鼻持续气道正压通气联合心脉隆注射液治疗心力衰竭并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(11):71-75.
- [13] 王丽娅, 胡美红, 张晓华, 等. 心脉隆对冠心病慢性心力衰竭患者心功能改善的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(11):1380.
- [14] 杨晓芹, 常瑜, 薛国敏, 等. 心脉隆注射液对慢性心力衰竭患者心功能及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4):529-530.
- [15] 尹丽, 刘雷, 庞小华, 等. 心脉隆注射液对糖尿病合并慢性心力衰竭老年病人的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6):701-703.
- [16] 宋先贤, 颜昌浩, 张旭涛, 等. 心脉隆注射液联合比索洛尔治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5):623-627.
- [17] 腾名子, 王晓彦. 心脉隆注射液联合曲美他嗪治疗冠心病慢性心力衰竭(气阳两虚证)的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(26):3705-3707.
- [18] 杜林, 伍勇, 李伟, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对心功能、BNP 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22):2656-2658.
- [19] 朱磊, 刘福元, 周恒, 等. 心脉隆注射液联合左西孟旦治疗老年急性心肌梗死后心力衰竭患者的疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4):157-160.
- [20] 涂秋英, 杨宇龙, 龚妍. 心脉隆注射液早期使用对心力衰竭病情进展和疗效的临床观察[J]. 江西医药, 2015, 50(9):918-920.
- [21] 赵志勇, 齐帆, 崔秀娥, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 武警医学院学报, 2010, 19(2):120-122.
- [22] 陈剑峰, 薛书峰, 段卡丹, 等. 心脉隆注射液治疗急性心力衰竭的对照研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9):1039-1040.
- [23] 宋文来, 李春红. 心脉隆注射液治疗急性左心力衰竭的临床观察[J]. 中国药业, 2016, 25(19):42-45.
- [24] 叶科峰, 孙佩, 张伟, 等. 心脉隆注射液治疗老年慢性心功能不全的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19):2428-2430.
- [25] 施昌礼, 朱捷燕, 丁月梅. 心脉隆注射液治疗慢性肺源性心脏病 50 例病例分析[J]. 上海医药, 2015, 36(21):36-38, 44.
- [26] 薛金贵, 王肖龙, 许勇, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)的多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7):796-799.
- [27] 吴传松. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭 50 例的疗效观察[J]. 海峡药学, 2015, 27(9):123-124.
- [28] 张功己, 章黎思, 黄玉树, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(16):71-72.
- [29] 桂晓葵. 心脉隆注射液治疗重症肺源性心脏病的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(8):53-54.
- [30] 黄涛. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(31):68-69.
- [31] 范崇超. 心脉隆注射液联合辛伐他汀治疗对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 B 型利钠肽的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6):844-846.
- [32] 李爱群, 关泽勇, 刘小伟, 等. 心脉隆注射液加载治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(5):527-528.
- [33] 赵晓蕾, 杨春光, 杨柳, 等. 心脉隆注射液治疗急性脑梗死合并慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(15):1862-1864.
- [34] 杨梅, 张刚, 曹雪滨, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭患者的回顾性研究[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(30):21-23.
- [35] 何帮华. 呋塞米并心脉隆注射液对心力衰竭患者左室射血分数及血乳酸的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(5):529-533.
- [36] 黄方, 张瑗, 方放, 等. 心脉隆注射液治疗住院高龄慢性心力衰竭患者的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2013, 16(1C):329-331.
- [37] 刘桂萍, 姚超俊. 我院近三年抗肿瘤及辅助用中药注射剂的应用和安全性调研[J]. 中成药, 2015, 37(8):1874-1876.
- [38] 李丽香, 李水福. 中药注射剂不良反应的发生原因及预防对策[J]. 中草药, 2009, 40(4):4-6.
- [39] 邢淑华, 朱志鸳. 中药注射液不良反应分析及对策探讨[J]. 新中医, 2015, 47(2):172-174.
- [40] 赵琰, 张瑞云. “心脉龙注射液” I 期临床研究[J]. 大理医学院学报, 1997, 6(3):4-5.
- [41] 李兴文, 王伯龄, 代路明. 心脉龙治疗慢性肺心病心力衰竭 II 期临床研究[J]. 昆明医学院学报, 1997, 18(2):30-33.
- [42] 杨延音, 李树楠, 彭芳. 心脉龙注射液人体皮肤过敏试验研究[J]. 大理医学院学报, 2001, 10(10):51-53.

(收稿日期:2018-08-01 修回日期:2018-09-11)
(编辑:陈宏)