

磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎疗效的Meta分析

杨洪清^{1,3*}, 吴俊超^{2#}, 杨静清², 宋道兵², 刘厚层², 杨国华³, 铁 楷³(1.老河口市第一人民医院小儿内科, 湖北老河口 441800; 2.随州市妇幼保健院儿内科, 湖北随州 441300; 3.武汉大学基础医学院医学遗传学系, 武汉 430071)

中图分类号 R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3392-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.08

摘要 目的:系统评价磷酸肌酸钠(CPS)对小儿病毒性心肌炎(VMCC)的疗效,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Medline、EMBASE、中国学术期刊网络出版总库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、中国博士学位论文全文数据库和中国优秀硕士学位论文全文数据库,收集有关CPS治疗VMCC的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计1 195例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=5.16, 95%CI(3.48, 7.65), $P<0.000$]、心肌酶谱转阴率[OR=2.86, 95%CI(1.97, 4.14), $P<0.000$]、心电图转阴率[OR=2.32, 95%CI(1.46, 3.70), $P<0.000$]显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:CPS治疗VMCC疗效较好。由于纳入研究数量较少、质量不高,该结论还需要大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 磷酸肌酸钠;小儿病毒性心肌炎;Meta分析;随机对照试验;疗效

Therapeutic Efficacy of Creatine Phosphate Sodium for Viral Myocarditis in Children: A Meta-analysis

YANG Hong-qing^{1, 3}, WU Jun-chao², YANG Jing-qing², SONG Dao-bing², LIU Hou-cen², YANG Guo-hua³, TIE Kai³(1.Dept. of Paediatrics, Laohekou Municipal First People's Hospital, Hubei Laohekou 441800, China; 2. Dept. of Paediatrics, Suizhou Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hubei Suizhou 441300, China; 3. Dept. of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of creatine phosphate sodium (CPS) on pediatric viral myocarditis (VMCC), and to provide evidence-based reference for the clinic. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Medline, EMBASE, CNKI, Wanfang database, VIP, CBM, CDFD, CMFD, RCT about CPS in the treatment VMCC were collected and evaluated in quality. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2.3 software. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 195 patients. Meta-analysis showed that the total efficiency [OR=5.16, 95% CI(3.48, 7.65), $P<0.000$], negative rate of cardiac enzymes [OR=2.86, 95% CI(1.97, 4.14), $P<0.000$] and negative rate of ECG [OR=2.32, 95% CI(1.46, 3.70), $P<0.000$] in trial groups were significantly higher than in control group; there were statistical significance. CONCLUSIONS: VMCC is effective for CPS. Due to the small scale and low quality of included studies, the conclusion should be confirmed by more large-scale and high-quality RCTs.

KEYWORDS Creatine phosphate sodium; Pediatric viral myocarditis; Meta-analysis; RCT; Therapeutic efficacy

小儿病毒性心肌炎(Viral myocarditis of children, VMCC)是小儿心血管系统常见疾病之一,其病理特征为心肌细胞的坏死或变性,偶可累及心包或心内膜^[1]。部分轻型VMCC患儿呈现迁延性、慢性进程,可演变为扩张性心脏病^[2];重型VMCC即小儿暴发性心肌炎,患儿会突然出现烦躁不安、呼吸困难、严重心律失常,可于数十小时内死亡^[3-4]。因此,国内外的研究者们经过40余年的不断探索,逐步形成了采取卧床休息、抗病毒、改善心肌营养等常规综合措施治疗该病^[1,5]。

2008年,磷酸肌酸钠(Creatine phosphate disodium, CPS)开始用于治疗VMCC,由于疗效较好,逐渐在临床广泛使用^[6-18]。文献称CPS可以稳定肌纤维膜,通过抑制核苷酸分解酶而保持细胞内腺嘌呤核苷酸水平,抑制缺血心肌部位的磷脂降解,

抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集而改善缺血部位的微循环,达到改善营养和保护心肌的目的^[19]。但是,这些研究样本量较小,且临床试验基线不尽一致,支持其用于治疗VMCC的证据是否充分可靠尚不清楚。鉴于此,本研究拟采用Meta分析的方法对CPS治疗VMCC的临床效果进行系统评价,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 所选研究均属随机对照试验(RCT),剔除数据有误、数据不完整或无法获得数据的文献以及重复发表文献。

1.1.2 研究对象 所选研究中的患儿符合公认的、权威的VMCC的诊断标准^[2],并经实验室检查排除中毒性、结缔组织性等侵犯心肌所致疾病,同时排除资料不全者。各组例数均在30例以上。

1.1.3 干预措施 试验组和对照组患者均采用相同的常规治

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:小儿药学。电话:0710-8232074。E-mail:wjcc6669@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:小儿药学。电话:0722-3323870。E-mail:522079555@qq.com

疗,包括卧床休息、抗病毒、给予1,6二磷酸果糖、大剂量维生素C、辅酶Q₁₀、维生素E、复合维生素B、参麦饮、黄芪口服液、丙种球蛋白、糖皮质激素等,出现心律失常、心功能不全和休克时给予相应治疗。在此基础上,试验组患者加用CPS静脉滴注,剂量及使用次数不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率,②心肌酶谱阴转率,③心电图阴转率。其中,总有效率为主要指标。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane Library (2013年第11期)、PubMed、Medline、EMBASE、中国学术期刊网络出版总库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国博士学位论文全文数据库和中国优秀硕士学位论文全文数据库。同时,手工检索相关资料及各论文参考文献目录,收集有关CPS治疗VMCC的RCT文献,检索文献起止时间均为建库起至2013年12月。检索无语种限制。中文检索主题词:“小儿病毒性心肌炎”“磷酸肌酸钠”“心肌营养”“治疗”等;英文检索主题词为:“creatine phosphate disodium”“viral myocarditis”“randomized controlled trials”。

中文检索策略式(以CBM为例)为:

#1(“小儿病毒性心肌炎”[常用字段:智能] OR “病毒性心肌炎”[常用字段:智能] OR “小儿心肌炎”[常用字段:智能]) AND (药物治疗)

#2(“磷酸肌酸钠”[常用字段:智能] OR “磷酸肌酸二钠”[常用字段:智能] OR “心肌营养”[常用字段:智能]) AND (治疗应用)

#3(#1) AND (#2)

1.3 资料提取与质量评价

剔除重复发表的文献,通过阅读文题和摘要,排除明显不相关文献,进一步阅读全文,检出符合纳入标准的文献。使用统一的数据提取表提取数据,数据收集和分析由两位研究者独立完成并互相核对,如有分歧,通过讨论或由第三位研究者协助解决。质量评价标准使用最新版Cochrane手册“对随机试验的偏倚风险评估工具”(Version 5.1.0)对纳入研究的方法学质量进行评价,包括以下7个方面:1)随机序列产生;2)分配隐藏;3)实施者和患者盲法;4)结局测量者盲法;5)结局指标数据不全;6)选择性报告;7)其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)、比值比(OR)或危险度差值(RD),三者均以95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。如果各研究间不存在统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$)和临床异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析异质性产生的来源,对可能导致异质性的因素进行恰当的处理(如亚组分析),如果仅有统计学异质而无临床异质性时,采用随机效应模型进行Meta分析。对于临床异质性大、不可合并的试验结果采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出47篇文献,均来自中文电子数据库,外文数据库无此类文献。通过阅读文题与摘要,剔除重复文献后获得文献43篇,阅读文题和摘要初筛排除5篇,进一步阅读全文又排除

25篇,最后纳入定性和定量合成的文献共13篇,合计1195例患者,其中试验组611例,对照组584例^[6-18]。文献筛选流程及结果详见图1。

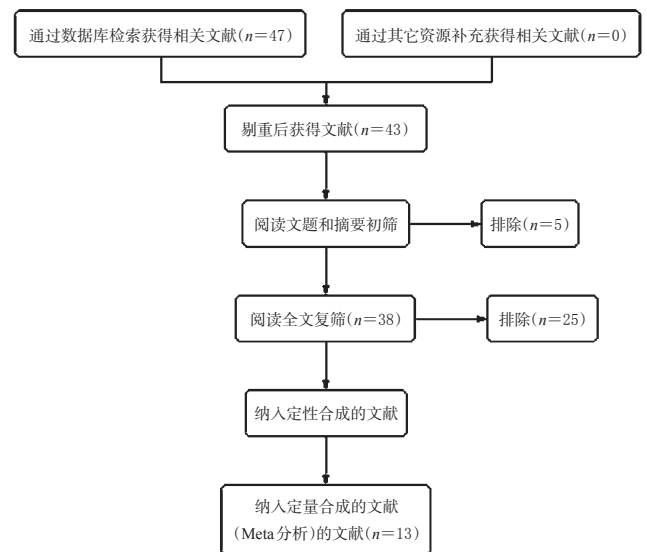


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究基本特征

13篇文献均采用了随机对照设计,试验组和对照组样本量符合统计学要求,两组患者性别、年龄、病情、病程、心电图变异率和心肌酶谱水平等方面均提到差异无统计学意义,基线具有可比性。13篇(项)RCT均采用CPS为试验组的治疗手段,剂量多为每次0.5~1.0g,每日1次,静脉滴注,疗程为7~14d^[6-18]。纳入研究基本特征详见表1。

2.3 纳入研究质量评价结果

纳入的13项RCT中均描述了具体的随机序列产生,5项为抽签^[6-10],8项为随机数字表^[11-18];12项采用了分配隐藏^[6-8,10-16];9项实施盲法,其中7项对受试者单盲^[10-16],2项对受试者和医师双盲^[6-7];10项结局指标规范完整^[6-8,10-11,13-15],测量偏倚小;8项结局数据完整^[8-10,13-16,18],无失访偏倚;7项试验计划书不能获取^[7-8,11-12,14-15,18],可能导致发表偏倚;8项无其他偏倚风险^[6,8,10-11,13-15,18]。经综合判定,随机序列产生、分配隐藏、患者盲法、结局指标及评价存在低偏倚风险,选择性报道存在高偏倚风险。纳入研究质量评价结果详见图2。就每项研究而言,曹杰星^[6]、冯媛元^[9]、张伟东^[17]的报道为高偏倚风险,耿志慧^[6]、张明开^[8]、杜慧锋^[10]、王小勇^[11]、姜悦哲^[12]、范科^[14]、李艳丽^[15]和蔡坚^[18]的报道为低偏倚风险,详见图3。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 13项RCT报道了总有效率^[6-18],各研究间无临床异质性和统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=5.16,95%CI(3.48,7.65), $P<0.000$]。

2.4.2 心肌酶谱阴转率 8项RCT报道了心肌酶谱阴转率^[6-7,9-10,12,14,16,18],各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者心肌酶谱阴转率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.86,95%CI(1.97,4.14), $P<0.000$]。

表1 纳入研究基本特征

Tab 1 The basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	年龄,岁		体质量,kg		干预措施		结局指标
		试验组/对照组	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组	对照组		
慈贞慧(2009) ^[6]	35/33	1.25 ± 0.78/1.22 ± 0.75	9.34 ± 3.02/9.38 ± 3.11	CPS 0.5 g~1 g/次, qd or bid+常规治疗	常规治疗	①②③		
曹杰星(2010) ^[7]	36/30	1.17 ± 0.57/1.15 ± 0.53	8.22 ± 3.13/8.36 ± 3.57	CPS 20 mg~50 mg/kg, qd+常规治疗	常规治疗	①②		
张明开(2010) ^[8]	40/40	1.30 ± 0.66/1.29 ± 0.77	9.26 ± 2.98/9.29 ± 2.53	CPS 1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①③		
冯媛元(2011) ^[9]	121/114	1.19 ± 0.72/1.24 ± 0.69	8.19 ± 2.88/8.39 ± 2.89	CPS 30 mg/kg, qd+常规治疗	常规治疗	①②		
杜慧锋(2012) ^[10]	35/35	1.26 ± 0.68/1.25 ± 0.79	8.52 ± 3.27/8.55 ± 3.36	CPS 30 mg/次, qd+常规治疗	常规治疗	①②		
王小勇(2012) ^[11]	40/36	1.28 ± 0.77/1.29 ± 0.78	8.87 ± 3.21/8.76 ± 3.34	CPS 1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①		
姜悦哲(2012) ^[12]	36/30	1.31 ± 0.66/1.30 ± 0.81	9.27 ± 3.87/9.62 ± 4.21	CPS 20 mg~50 mg/次, qd+常规治疗	常规治疗	①②		
朱光照(2013) ^[13]	46/46	1.33 ± 0.86/1.32 ± 0.89	9.24 ± 3.54/9.11 ± 3.62	CPS 1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①		
范科(2013) ^[14]	25/25	1.32 ± 0.86/1.32 ± 0.88	9.54 ± 3.54/9.52 ± 3.77	CPS 1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①②③		
李艳丽(2013) ^[15]	55/55	1.27 ± 0.83/1.26 ± 0.77	8.47 ± 2.87/8.42 ± 2.76	CPS 20 mg~50 mg/次, qd+常规治疗	常规治疗	①		
王子谦(2013) ^[16]	70/72	1.26 ± 0.76/1.27 ± 0.79	8.26 ± 2.87/8.35 ± 2.46	CPS 0.5 g~1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①②③		
张伟东(2013) ^[17]	40/40	1.29 ± 0.88/1.30 ± 0.90	8.77 ± 2.42/8.72 ± 2.34	CPS 0.5 g~1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①		
蔡坚(2013) ^[18]	32/28	1.26 ± 0.64/1.27 ± 0.70	8.47 ± 2.45/8.52 ± 2.36	CPS 1.0 g/次, qd+常规治疗	常规治疗	①②③		

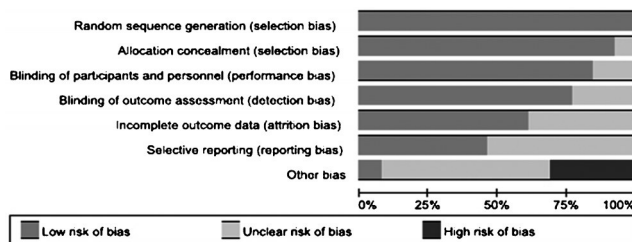


图2 所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断
Fig 2 Bias analysis diagram: the percentage of bias risk project in all included studies

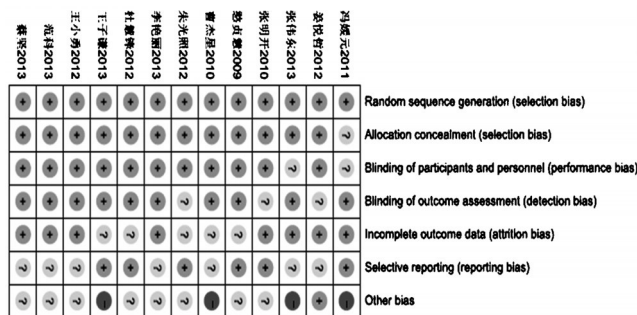


图3 所有纳入研究每个偏倚风险项目的判断
Fig 3 Bias risk graph: judgment of each bias risk project in all included studies

2.4.3 心电图阴转率 5项RCT报道了心电图阴转率^[6,8,14,16,18],各研究间无统计学异质性($P=0.40, I^2=1%$),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者心电图阴转率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.32, 95%CI(1.46, 3.70), $P<0.000$]。

2.5 安全性分析

13项RCT均描述了CPS治疗VMCC的安全性,结果均未发现过敏反应、血压下降和大量磷酸盐摄入时可能引起的对钙代谢、激素分泌的影响,患者肝、肾功能无异常表现。

2.6 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图7。结果显示,各研究离散度较小,处于倒漏斗图的顶部,漏斗图顶小底大,提示发表偏倚小。

2.7 敏感性分析

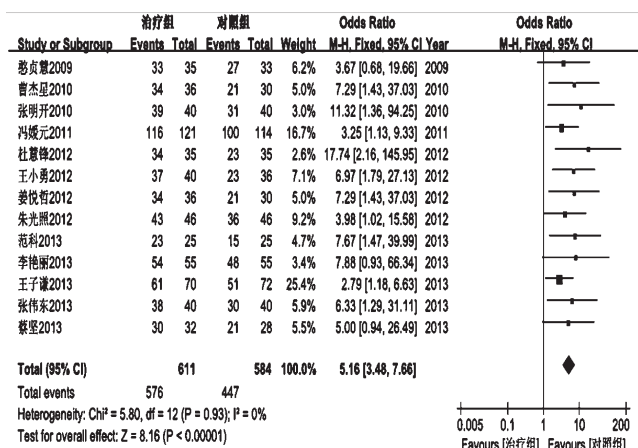


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

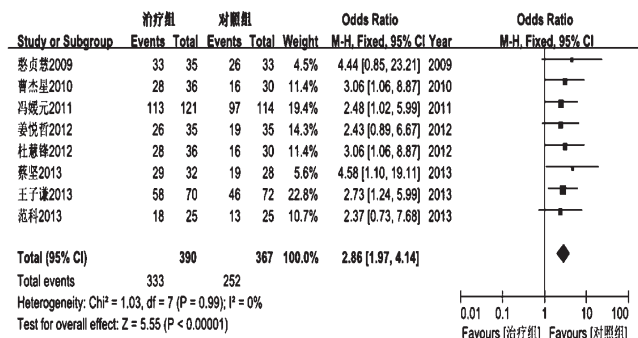


图5 两组患者心肌酶谱转阴率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of negative rate of myocardial enzyme spectrum in 2 groups

以剔除某1~2个RCT后,重新合并该效应量的方法对总有效率进行了敏感性分析,详见表2。结果,剔除前后的Meta分析数据未发生较大变化,提示本研究结果稳健性较高。

3 讨论

VMCC可由多种病毒感染引起,发病机制尚不完全明确,目前认为病毒对心肌的直接侵袭作用以及病毒感染引起的免疫功能紊乱是该病的主要发病机制^[1]。暴发性心肌炎是

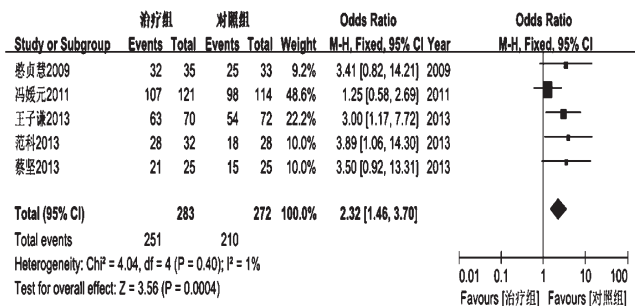


图6 两组患者心电图转阴率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of negative rate of ECG in 2 groups

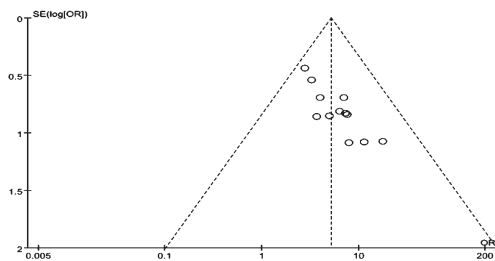


图7 总有效率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of total effective rate

表2 总有效率的敏感性分析

Tab 2 The sensitivity analysis of the total effective rate

Meta分析	纳入研究个数	例数		M-H(95%CI)	Chi ² 值	I ² (%)	Z	P
		治疗组	对照组					
剔除前	13	611	584	5.16(3.48, 7.65)	5.80	0	8.16	<0.001
剔除后	11	495	466	6.25(3.89, 10.05)	3.37	0	7.58	<0.001

VMCC重型,病死率高。由于VMCC临床表现多不典型,因此早诊断、早干预尤其重要^[4]。本研究结果显示,CPS治疗VMCC的总有效率[OR=5.16,95%CI(3.48,7.65), $P<0.000$]、心肌酶谱阴转率[OR=2.86,95%CI(1.97,4.14), $P<0.000$]和心电图阴转率[OR=2.32,95%CI(1.46,3.70), $P<0.000$]显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义,提示CPS治疗VMCC疗效较好。安全性方面,纳入的13项研究均未发现严重的不良反应发生,说明CPS治疗VMCC的安全性亦较好。

本研究仍存在以下局限性:(1)未能检索到国外的有关文献,纳入研究均为国内级别较低的医疗卫生机构的RCT,发表论文的杂志影响力也较小。(2)各个RCT的样本含量较小,易受机遇性因素的影响而增加偏倚的机会。(3)因伦理学要求,无法获得单用CPS治疗VMCC的RCT,可能存在实验的选择性、实施性和测量性偏倚。(4)未发表的文献亦无法获取,缺乏灰色文献,可能存在发表偏倚。(5)CPS单价过高,对病例的双盲选择有一定的不利影响。

综上所述,CPS治疗VMCC疗效较好,由于纳入研究数量较少、质量不高,此结论还需要大样本、高质量的RCT进一步验证。此外,CPS在救治VMCC时的适宜剂量、疗程等亦还需

进一步研究,以为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2010,2:300.
- [2] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.病毒性心肌炎诊断标准:修订草案[J].中华儿科杂志,2000,38(2):75.
- [3] Yun SH, Lee WG, Kim YC, et al. Antiviral activity of coxsackievirus B₃ 3C protease myocarditis[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(3):491.
- [4] 王颖,袁越,王勤,等.小儿暴发性心肌炎64例临床分析[J].中国实用儿科杂志,2013,28(12):935.
- [5] Mohite PN, Popov AF, Bartsch A. Successful treatment of novel H1N1 influenzarelated fulminant myocarditis with extracorporeal life support[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 20(6):164.
- [6] 慈贞慧.磷酸肌酸钠在病毒性心肌炎中的应用[J].临床医学,2009,29(8):67.
- [7] 曹杰星.磷酸肌酸对小儿病毒性心肌炎的治疗作用[J].中国实用医药,2010,5(33):185.
- [8] 张明开.小儿病毒性心肌炎两种治疗方法疗效比较[J].医学信息,2010,23(11):138.
- [9] 冯媛元.磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎的临床观察[J].中国中医药咨讯,2011,3(9):240.
- [10] 杜慧锋.磷酸肌酸钠治疗病毒性心肌炎的疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(23):171.
- [11] 王小勇,齐睿睿,李安民.磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎临床观察[J].中国实用医药,2012,7(22):162.
- [12] 姜悦哲.磷酸肌酸对小儿病毒性心肌炎的治疗体会[J].中外健康文摘,2012,9(8):87.
- [13] 朱光照.磷酸肌酸治疗小儿病毒性心肌炎的临床疗效分析[J].中国中医药咨讯,2012,4(3):202.
- [14] 范科.应用磷酸肌酸钠治疗急性病毒性心肌炎的疗效分析及体会[J].中国医药指南,2013,11(17):195.
- [15] 李艳丽.磷酸肌酸治疗小儿心肌炎的临床分析[J].中国实用医药,2013,8(5):159.
- [16] 王子谦.磷酸肌酸治疗儿童病毒性心肌炎70例疗效观察[J].重庆医学,2013,42(22):2603.
- [17] 张伟东.病毒性心肌炎患儿中应用磷酸肌酸钠的临床治疗效果[J].中国实用医药,2013,8(30):142.
- [18] 蔡坚,王晓乐,易晓雯,陈菲.磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎临床观察[J].基层医学论坛,2013,17(16):2042.
- [19] 艾涤生.中国医药收购朗依磷酸肌酸钠资料整理[EB/OL].(2010-02-04)[2014-01-10]. <http://xveqiu.com/9314691488/28520625?from=tonghuashun>.

(收稿日期:2014-04-01 修回日期:2014-08-02)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅