

# 参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗病态窦房结综合征疗效的系统评价

李跟旺\*,刘军刚(甘肃省中医院,兰州 730050)

中图分类号 R972\*.2;R541.7\*4;R256.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4576-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.23

**摘要** 目的:系统评价参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗病态窦房结综合征(SSS)的临床疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库、Cochrane图书馆、PubMed、PMC、Medline、EMBase,全面收集参附注射液(试验组)对比M胆碱受体阻滞药(对照组)治疗SSS的随机对照试验(RCT),采用Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,包括344例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床治疗总有效率[RR=1.44,95%CI(1.26,1.66), $P<0.000$ ]和心率[MD=3.65,95%CI(1.05,6.24), $P=0.006$ ]均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义;试验组患者窦房结恢复时间(SNRT)低于对照组,但两组比较差异无统计学意义[MD=-200.35,95%CI(-399.23,-1.47), $P=0.05$ ]。结论:参附注射液短期治疗SSS在临床总有效率、心率方面均优于M胆碱受体阻滞药。由于纳入的研究质量欠佳、存在发表偏倚等问题,该结论需要在此系统评价基础上设计样本量合理的、纳入标准遵循中医药理论的双盲RCT进一步研究验证。

**关键词** 参附注射液;M胆碱受体阻滞药;病态窦房结综合征;系统评价;Meta分析;疗效

## Shenfu Injection versus M Cholinceptor Blockers for Sick Sinus Syndrome: A Systematic Review

LI Gen-wang, LIU Jun-gang(Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of Shenfu injection vs. M cholinceptor blocker for sick sinus syndrome (SSS) systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CNKI, CBM, Wanfang database, VIP, Cochrane library, PubMed, PMC, Medline and EMBase, RCTs about Shenfu injection (trial group) vs. M cholinceptor blocker (control group) for SSS were collected. Meta-analysis was performed using Rev Man 5.2.3 software. RESULTS: 6 RCT were included, involving 344 patients. Results of Meta-analysis showed that total effective rate [RR=1.44, 95% CI(1.26, 1.66),  $P<0.000$ ] and HR [MD=3.65, 95% CI(1.05, 6.24),  $P=0.006$ ] of trial group were better than those of control group; there was statistical significance; SNRT of patients in trial group were lower than in control group. There was no significant difference between 2 groups [MD=-200.35, 95% CI(-399.23, -1.47),  $P=0.05$ ]. CONCLUSIONS: Shenfu injection is better than M cholinceptor blocker for short term therapy of SSS in total effective rate and the improvement of HR. Due to poor quality and publication of bias, it is necessary on the basis of this systematic review to perform the randomized double-blind controlled study with reasonable sample size and adhering to TCM theory.

**KEYWORDS** Shenfu injection; M cholinceptor blocker; Sick sinus syndrome; Systemic review; Meta-analysis; Therapeutic

选用利奈唑胺治疗。此次参与研究的患者数量相对较少,且患者基础疾病的情况及营养状况尚有不同,均有可能不同程度地影响研究结果。为此,今后仍需收集大样本病例资料,对这两种药物的临床疗效进行更为深入的研究。

### 参考文献

- [1] 李春辉,吴安华,黄昕,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子流行病学研究[J].中华医院感染学杂志,2009,19(9):1032.
- [2] 张静,倪培华,刘瑛,等.医院获得性肺炎的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌基因多态性研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(5):421.
- [3] 吴本权,刘慧,梁晶晶,等.利奈唑胺对医院获得性MRSA肺炎的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2010,20(22):3568.

- [4] Wunderink, RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. CHEST Journal, 2008, 134(6):1200.
- [5] 岳冀蓉,房晨鹏,张雪梅,等.利奈唑胺与万古霉素治疗革兰氏阳性菌血症效果比较的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(6):646.
- [6] Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, et al. Haematological safety of long-term therapy with linezolid[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2007, 29(4):480.
- [7] 吴建浓,施敏凤,王灵聪,等.万古霉素治疗葡萄球菌肺炎的疗效与肾毒性评价[J].中国新药与临床杂志,2005,24(3):245.

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-2687174。E-mail:ljj168\_wy@126.com

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-11-17)

病态窦房结综合征(Sick sinus syndrome, SSS)是一种因窦房结冲动形成异常或传导障碍而引起的严重窦性心动过缓、窦性停搏和/或窦房阻滞,致使重要器官供血不足的临床综合征,西医治疗以控制诱因、药物治疗或心脏起搏治疗为主。其药物治疗选择M胆碱受体阻滞药(阿托品、山莨菪碱)或 $\beta$ 受体激动药(异丙肾上腺素)短期应用提高心率,为心脏起搏治疗争取时间<sup>[1]</sup>。虽然该药物治疗方案费用低,短期效果佳,但副作用多。

中医治疗SSS运用其独到的辨证论治及整体观理论,在临床应用中显示出治疗优势。一项基于20家三级甲等医院的医院信息系统(HIS)数据库,涉及22 099例患者的回顾性调查研究表明,中药参附注射液用于治疗心律失常患者的临床应用占其全部临床应用的10.06%,仅次于治疗心功能不全、高血压及冠心病<sup>[2]</sup>。多项研究也系统评价了参附注射液在治疗休克、心力衰竭、冠心病、肺心病以及肺癌方面的有效性和安全性<sup>[3-8]</sup>,但参附注射液用于心律失常的有效性与安全性尚缺乏系统评价。因此,本研究以参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗SSS为切入点,全面收集相关临床随机对照试验(RCT),系统评价参附注射液治疗SSS的临床应用价值,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 全面检索国内外公开发表的参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗SSS的RCT。

1.1.2 研究对象 患者均符合SSS诊断,阿托品试验均为阳性。性别与年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予参附注射液治疗;对照组患者给予M胆碱受体阻滞药治疗。疗程和剂量均不限。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率;②心率;③窦房结恢复时间(SNRT)。

1.1.5 排除标准 干预措施、结局指标和分组策略不符合纳入标准的临床研究,自身对照试验、动物实验、综述等。

### 1.2 文献检索

以“参附注射液”“病态窦房结综合征”为主题词检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP);以“shenfu injection”“sick sinus syndrome”为主题词检索Cochrane图书馆、PubMed、PMC、Medline、EMBASE。检索时限为各数据库建库起至2013年12月。同时,搜索会议论文集、厂家资料等相关文献。

### 1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者检索和筛选文献,对纳入的文献分别进行质量评价并相互反复核对,对有异议的结果请相关专家决定。参照“Cochrane系统评价员手册5.1.0版”<sup>[9]</sup>的质量评估标准,对纳入文献从随机序列产生、分配隐藏、盲法实施(参与者盲法和结局盲法)、不完整资料、选择性报告等6个方面进行质量评价。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2.3统计软件<sup>[10]</sup>进行数据分析。计数资料

采用相对危险度(RR)、计量资料采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表示;采用 $\chi^2$ 检验分析统计学异质性。如果各研究间无统计学异质性( $P>0.1$ 且 $I^2<50%$ ),采用固定效应模型分析;反之,则首先分析其原因,如有统计学异质而无临床异质性,则采用随机效应模型分析,而如果存在临床异质性,则采用描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

按检索策略共检出相关文献165篇。排除数据库间重复文献80篇;阅读剩余85篇文献题目、摘要和全文,又排除79篇;最终纳入符合标准的文献6篇<sup>[11-16]</sup>,全部为中文。文献筛选流程详见图1。

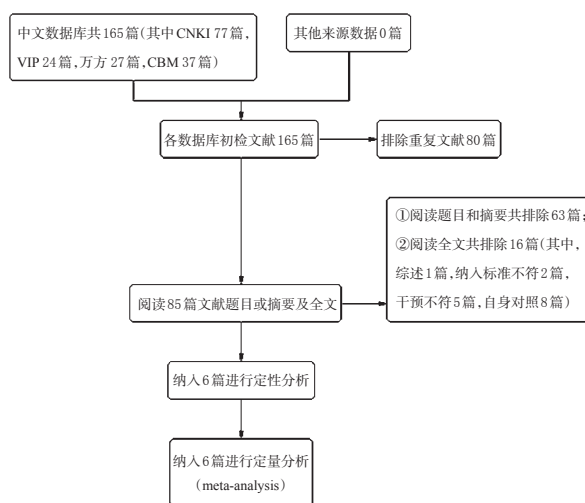


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入研究基本信息

共纳入6篇(项)研究,合计344例患者,其中试验组186例,对照组158例。所有纳入研究的干预措施均为:试验组患者给予参附注射液20~100 ml/d,静脉给药;对照组患者给予阿托品或山莨菪碱静脉或口服给药,疗程均2~6周。纳入研究基本信息详见表1。

### 2.3 纳入研究质量评价结果

纳入的6项研究中,在选择性偏倚方面,有1项研究描述按入院先后顺序随机分组,其方法不正确<sup>[14]</sup>,其余文献均提及随机但未描述随机方法;所有文献均描述两组资料具有可比性;所有文献均未描述分配隐藏。在实施性偏倚方面,所有文献均未说明有无盲法。在检出性偏倚方面,所有文献均描述结局判定标准,并较客观地应用判定标准评价结局指标。在失访性偏倚方面,所有文献可从试验结局资料中判断未发生失访。在报告性偏倚方面,所有文献均报道了本研究所关注的结局指标。纳入研究偏倚风险结果详见图2。

### 2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床总有效率 6项研究报道了临床总有效率<sup>[11-16]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.93, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.44,

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	组别	例数	男性/女性, 例	年龄, 岁	病程, 月	干预措施	疗程, 周	结局指标
刘素梅(2010) <sup>[11]</sup>	试验组	42	25/17	54.31 ± 11.50	73.2 ± 26.4	参附注射液 40 ml/d, 静脉滴注	2	①
	对照组	46	31/15	56.80 ± 9.71	89.04 ± 30.0	山莨菪碱注射液 20 mg/d, 静脉滴注		
谢扬明(2007) <sup>[12]</sup>	试验组	28	16/12	58 ± 31	28.8 ± 10.8	参附注射液 20 ml/d, 静脉滴注	2	①③
	对照组	18	13/5	56 ± 34	27.6 ± 9.6	阿托品注射液 1 mg/d, 静脉滴注		
黄世恩(2003) <sup>[13]</sup>	试验组	30	16/14	66	16.5	参附注射液 50 ml/d, 静脉滴注	2	①②
	对照组	28	13/15	67	17.0	阿托品 0.6 mg, 1日3次, 口服		
计高荣(2002) <sup>[14]</sup>	试验组	22				参附注射液 100 ml/d, 静脉滴注	2	①②
	对照组	10				阿托品注射液 1 mg/d, 静脉滴注		
殷泉忠(2001) <sup>[15]</sup>	试验组	34	18/16	64.25 ± 7.32	38.41 ± 9.23	首剂参附注射液 40 ml 静脉滴注, 之后 40 ml/d 静脉滴注, 1 周后 60 ml/d 静脉滴注, 维持 1 周	2	①③
	对照组	30	16/14	65.30 ± 7.65	39.10 ± 8.92	阿托品 0.6 mg, 1日3次, 口服		
缪英年(2001) <sup>[16]</sup>	试验组	30	19/11	36~78	17~72	参附注射液 60 ml/d, 静脉滴注	6	①
	对照组	26	16/10	38~75	14~84	阿托品 0.3 mg, 1日3次, 口服		

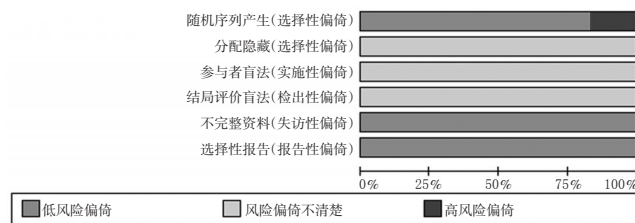


图2 偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias graph

95% CI (1.26, 1.66),  $P < 0.000$ 。根据对照组中M胆碱受体阻滞药不同的给药方式, 进一步行亚组分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 参附注射液比M胆碱受体阻滞药口服剂型[RR = 1.50, 95% CI (1.22, 1.85),  $P < 0.000$ ]和静脉剂型[RR = 1.40, 95% CI (1.16, 1.69),  $P < 0.000$ ]在治疗SSS总有效率方面均有优势, 但对口服剂型的比较效应更大。

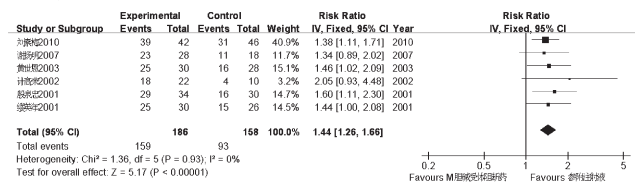


图3 两组患者临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

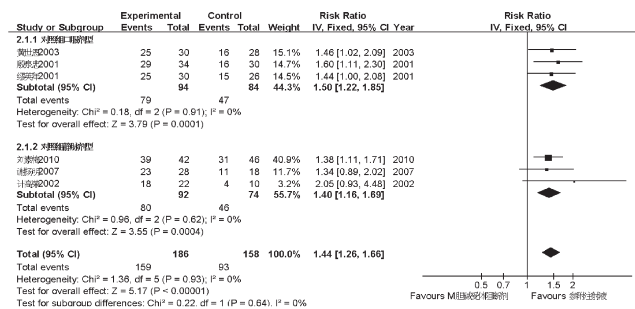


图4 不同剂型M胆碱受体阻滞药亚组分析的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of subgroup analysis of different dosage forms

2.4.2 心率 2项研究报道了心率<sup>[13-14]</sup>, 各研究间无统计学异质性( $P = 0.76, I^2 = 0$ ), 采用固定效应模型分析, 详见图5。

Meta分析结果显示, 试验组患者心率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD = 3.65, 95% CI (1.05, 6.24),  $P = 0.006$ ]。

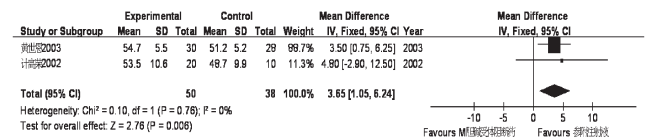


图5 两组患者心率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of HR in 2 groups

2.4.3 SNRT 2项研究报道了SNRT<sup>[12, 15]</sup>, 各研究间无统计学异质性( $P = 0.48, I^2 = 0$ ), 采用固定效应模型分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者SNRT低于对照组, 但两组比较差异无统计学意义[MD = -200.35, 95% CI (-399.23, -1.47),  $P = 0.05$ ]。

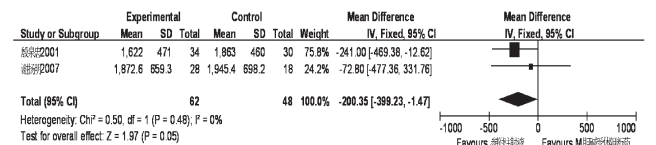


图6 两组患者SNRT的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of SNRT between 2 groups

2.5 发表偏倚

以临床总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图7。结果显示, 图形左右不对称, 提示可能存在发表偏倚, 这可能与阴性结果的文章未纳入, 已纳入研究的方法学质量低下有关。

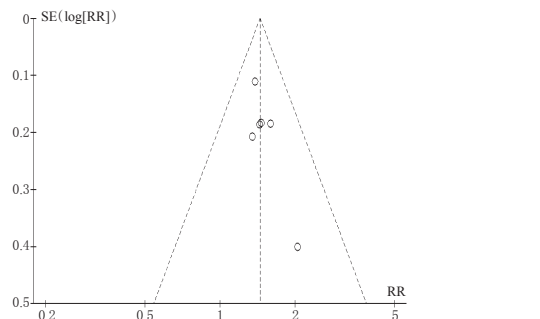


图7 临床总有效率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of total effective rate

## 2.6 敏感性分析

对以临床总有效率为结局指标的6项研究的Meta分析结果进行敏感性分析,剔除权重最大和最小的2项研究<sup>[11,14]</sup>及依次剔除其他研究均未影响结果。说明本次Meta分析结果稳定可靠。

## 2.7 不良反应

6项研究中,3项未提及不良反应<sup>[11-12,14]</sup>,另外3项对对照组有部分患者出现了M胆碱受体阻滞药引起的不良反应,主要表现为口干、尿潴留症状<sup>[13,15-16]</sup>,其中2项研究报道发生口干23例、尿潴留7例<sup>[13,15]</sup>。试验组患者未出现明显的不良反应,仅1项研究描述试验组部分患者有咽干、口燥感觉<sup>[16]</sup>,停药2d左右消失,且其不适感比口服阿托品的咽干反应轻。

## 3 讨论

SSS属中医“心悸”范畴,常有心气不足、心阳不振等证。参附注射液由红参提取物和黑附片提取物组成,具有回阳救逆、益气固脱之功。主要用于阳气暴脱的厥脱症(感染性、失血性、失液性休克等);也可用于阳虚(气虚)所致的惊悸、怔忡、喘咳、胃疼、泄泻、痹症等。参附注射液被推荐用于心阳不振所致的心悸<sup>[17]</sup>。现代药理研究表明,参附注射液对普萘洛尔所致的心动过缓有加快心率作用,作用类似异丙肾上腺素<sup>[18]</sup>;可缩短持续心脏骤停猪模型诱发心室颤动后的自发循环恢复时间,减少电除颤次数,作用与肾上腺素相似,而且可改善氧代谢,对血流动力学影响小于肾上腺素<sup>[19]</sup>,其作用机制与阻断钠通道有关<sup>[20]</sup>。

Meta分析结果表明,参附注射液在短期内治疗SSS可改善患者心率和SNRT,提高临床总有效率,有效性优于M胆碱受体阻滞药。但是,由于本系统评价纳入的研究未对随机方法、分配隐藏、盲法实施等信息进行详细描述,影响了文献质量评价,且存在有阴性结果的文章未纳入情况,使得本系统评价可能存在发表偏倚。另外,本系统评价所纳入的多数研究未区分SSS患者中医辨证分型且证型不统一,使得中药在中医理论指导下进行临床研究和应用的基本原则未能体现,同时部分研究未报道使用参附注射液的厂家,每个研究中使用剂量亦不一致,这些均影响了本系统评价的质量和证据水平。

综上所述,参附注射液短期治疗SSS在临床总有效率、心率方面均优于M胆碱受体阻滞药。由于本系统评价纳入的研究质量欠佳、存在发表偏倚等,该结论需要在本系统评价基础上设计样本量合理的、纳入标准遵循中医药理论的双盲RCT进一步研究验证。

## 参考文献

[1] 王吉耀,廖二元,黄从新,等.内科学[M].2版,北京:人民卫生出版社,2010:214.  
[2] 杨靖,赵若琪,谢雁鸣,等.基于HIS真实世界的参附注射液临床实效研究[J].中国中药杂志,2012,37(18):2730.

[3] 胡晶,符子艺,谢雁鸣,等.参附注射液治疗感染性休克的系统评价[J].中国中药杂志,2013,38(18):3209.  
[4] 杨倩春,毛炜,刘旭生,等.参附注射液治疗心源性休克有效性和安全性系统评价[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1052.  
[5] 侯雅竹,毛静远,王贤良,等.参附注射液治疗心力衰竭的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(3):292.  
[6] 尹寿祥,张少华.参附注射液治疗冠心病心绞痛Meta分析[J].中国现代药物应用,2011,5(13):56.  
[7] 李澎,曲文秀,吴健.参附注射液治疗慢性肺源性心脏病的系统评价[J].医药导报,2008,27(5):553.  
[8] 何海浪,王谦,赵阳,等.参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):331.  
[9] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [EB/OL]. (2011-03-01)[2014-02-04].<http://www.cochrane-handbook.org>.  
[10] The collaboration. *Review Manager (RevMan) : Version 5.2*[EB/OL]. [2014-04].<http://www.cochrane.org>.  
[11] 刘素梅,朱国英,靳文军.参附注射液治疗病态窦房结综合征42例疗效观察[J].中国中医急症,2010,19(3):418.  
[12] 谢扬明.参附注射液治疗病态窦房结综合征疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2007,27(2):64.  
[13] 黄世恩.参附注射液治疗病态窦房结综合征临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2003,13(9):557.  
[14] 计高荣.参附注射液治疗病态窦房结综合征疗效观察[J].中国中医急症,2002,11(2):113.  
[15] 殷泉忠,王东升.999参附注射液治疗病态窦房结综合征疗效观察[J].辽宁中医杂志,2001,28(10):608.  
[16] 缪英年,林棉,杨楠,等.参附注射液治疗病态窦房结综合征的临床观察[J].中药药理与临床,2001,17(4):44.  
[17] 王永炎,鲁兆麟.中医内科学[M].2版,北京:人民卫生出版社,2013:243.  
[18] 杨芳炬,尹华虎,林代平,等.参附注射液对动物心律失常的影响[J].华西药学杂志,2001,6(5):345.  
[19] Yin Wenpeng, Guo Zhijun, Li Chunsheng. Comparison of epinephrine and Shen-Fu injection on resuscitation outcomes in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. *Chin Med J*, 2014, 127(4):724.  
[20] Luo J, Min S, Wei K, et al. Ion channel mechanism and ingredient bases of Shenfu Decoction's cardiac electrophysiological effects[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3):439.

(收稿日期:2014-06-06 修回日期:2014-09-25)