

外源性磷酸肌酸在心脏手术中对心脏保护作用的Meta分析

叶飞*,张静,张喆,张蓉*(第三军医大学新桥医院药学部,重庆 400037)

中图分类号 R969;R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0356-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.21

摘要 目的:系统评价外源性磷酸肌酸在心脏手术中对心脏的保护作用,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库,收集关于外源性磷酸肌酸在心脏手术中对心脏保护作用的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计164例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的心肌肌钙蛋白I [MD=-1.43,95%CI(-1.89,-0.98), $P<0.000$]、乳酸脱氢酶 [MD=-93.34,95%CI(-178.24,-8.45), $P=0.03$]均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义;两组患者的肌酸激酶同工酶 [MD=30.39,95%CI(-65.26,4.47), $P=0.09$]比较,差异无统计学意义。结论:心脏手术中使用外源性磷酸肌酸能为患者提供心肌保护作用。但受纳入研究的质量和数量限制,该结论尚需高质量、大样本、设计严格的RCT进行验证。

关键词 外源性磷酸肌酸;心脏手术;保护作用;Meta分析

Protective Effect of Creatine Phosphate on Heart during Heart Surgery: a Meta-analysis

YE Fei, ZHANG Jing, ZHANG Zhe, ZHANG Rong (Dept. of Pharmacy, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review protective effect of exogenous creatine phosphate on heart during heart surgery, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBase, CNKI, Wanfang database, VIP and CBM, randomized controlled trial about protective effect of exogenous creatine phosphate on heart during heart surgery were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 6 studies were included, involving 164 patients. Results of Meta-analysis showed that CTnI [MD=-1.43,95%CI(-1.89,-0.98), $P<0.000$] and LDH [MD=-93.34,95%CI(-178.24,-8.45), $P=0.03$] of patients receiving creatine phosphate were significantly higher than those not receiving creatine phosphate; there was statistical significance. There were no significance of CK-MB in both group [MD=30.39,95%CI(-65.26,4.47), $P=0.09$]. CONCLUSIONS: exogenous creatine phosphate can protect cardiac muscle. Due to small-scale and low quality of included studies, large-scale and high-quality studies are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Exogenous creatine phosphate; Heart surgery; Protective effect; Meta-analysis

磷酸肌酸(CP)在肌肉收缩的能量代谢中发挥着重要作用。它是心肌和骨骼肌的化学能量储备,可用于三磷酸腺苷(ATP)的再合成,ATP的水解为肌动球蛋白收缩过程提供能

量。氧化代谢减慢导致的能量供给不足是心肌细胞损伤形成和发展的重要因素。CP水平不足在心肌收缩力和功能恢复能力的损伤中具有重要的临床意义。实际上,在心肌损伤中,细

Tidsskr Nor Laegeforen,2002,122(5):484.

- [23] Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA)[J]. *Clin Rheumatol*,2007,26(10):1769.
- [24] Girszyn N, Amiot N, Lahaxe L, et al. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy[J]. *QJM*,2008,101(8):669.
- [25] Anar C, Ünsal I, Ozanturk ME, et al. A case of Churg-Strauss syndrome treated with montelukast[J]. *Med Princ*

Pract,2012,21(2):186.

- [26] Xie JX, Wei JF, Meng L. Montelukast sodium-induced hematuria: a case report and literature review of 19 cases in mainland China[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*,2013,51(12):958.
- [27] Cetkovská P, Pizinger K. Childhood pemphigus associated with montelukast administration[J]. *Clin Exp Dermatol*,2003,28(3):328.
- [28] Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast [J]. *Thorax*,1999,54(6):558.

(收稿日期:2014-06-24 修回日期:2014-12-08)

(编辑:申琳琳)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-68774720。E-mail: yefei198602@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-68774720。E-mail: zrcq73@163.com

胞内高能磷酸化化合物的数量,与细胞的存活和收缩功能恢复能力之间存在紧密关系。因此,保持高能磷酸化化合物的水平成为各种限制心肌损伤方法的基本原则,同时也是心脏代谢保护的基础。外源性CP广泛使用于心脏手术中。已有研究表明,体外循环心脏手术使用CP对心肌有保护作用,但各研究样本量较小、结论不一致、参考价值有限^[1-2]。因此,笔者采用Meta分析的方法对外源性CP在心脏手术中对心脏的保护作用进行评价,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 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 体外循环下行心脏手术的患者,年龄、性别、手术原因不限。排除CP剂量不是2.5 g/L的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予CP 2.5 g/L加入心脏停搏液或灌注液中,同时进行强心、利尿等常规治疗。对照组患者给予等容积生理盐水和常规治疗或仅进行常规治疗。

1.1.4 结局指标 指标包括:①肌酸激酶同工酶(CK-MB);②心肌肌钙蛋白I (CTnI);③乳酸脱氢酶(LDH)。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库。检索时限均从建库起至2014年2月1日。英文检索词包括:“Phosphocreatine”“Creatine phosphate”“Neoton”;中文检索词包括:“磷酸肌酸”“护心通”“里尔统”。所有检索均采用主题词检索。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者独立阅读所获文题和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,进一步阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,并按事先设计好的表格提取资料,如遇分歧,则根据第三位研究人员的意见解决。采用Cochrane系统评价手册推荐的RCT偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。评价内容包括:(1)随机分配方法;(2)分配隐藏;(3)盲法;(4)数据的完整性;(5)选择性报告结果;(6)其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的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)或比值比(OR)分析统计量,计量资料采用标准差(MD)表示,各效应量均以95%可信区间(CI)表示。异质性包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。临床异质性包括人口学差异、疾病状态差异、干预措施差异等;方法学异质性包括研究设计类型(RCT、病例对照试验、队列研究、自身对照、交叉试验等)差异,本次试验只纳入RCT,故不存在此项异质性;统计学异质性根据 q 统计量检验,检验水准为0.10。当 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 < 50\%$ 时,视为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析;当 $P < 0.10$ 、 $I^2 \geq 50\%$ 时,视为各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行数据合并分析,并对可能导致异质性的因素进行分析,必要时进行亚组分析。如果两个研究组间存在统计学异质而无临床异质性,则采用随机效应模型进行数据合并分析,并进行敏感性分析。研究间异质性过大或无法寻找数据来源时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略和资料收集方法,共检出相关文献845篇;通过阅读文题及摘要排除非临床试验、非对照试验、综述等737篇;进一步阅读全文后,排除不符合纳入标准的文献102篇。最终纳入6篇(项)RCT,合计164例患者^[1-6]。

2.2 纳入研究基本信息和质量评价结果

纳入研究基本信息和质量评价结果详见表1、表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁	例数 试验组/对照组	干预措施		结局指标
			试验组	对照组	
马千里 ^[1] (2006)	35~60	20/20	灌注液+CP 2.5 g/L	灌注液+生理盐水	①③
姚冰薇 ^[2] (2009)	18~63	12/12	停搏液+CP 2.5 g/L	停搏液	①③
王革平 ^[3] (2006)	28~55	10/10	停搏液+CP 2.5 g/L	停搏液	①③
范国华 ^[4] (2008)	0.4~3	10/10	停搏液+CP 2.5 g/L	停搏液	①②
陈圣杰 ^[5] (2004)	22~36个月	10/10	停搏液+CP 2.5 g/L	停搏液	①②
蒋东 ^[6] (2009)	44~56	20/20	停搏液+CP 2.5 g/L	停搏液	①②

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodology quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	数据完整性	盲法	选择性报告研究结果	其他偏倚
马千里 ^[1] (2006)	单纯随机抽样	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
姚冰薇 ^[2] (2009)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
王革平 ^[3] (2006)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
范国华 ^[4] (2008)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
陈圣杰 ^[5] (2004)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
蒋东 ^[6] (2009)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚

2.3 Meta分析结果

2.3.1 CK-MB 5项研究报道了CK-MB,合计124例患者^[2-6]。各研究间存在统计学异质性($P < 0.000$, $I^2 = 99\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者CK-MB比较,差异无统计学意义[MD=30.39,95%CI(-65.26, 4.47), $P = 0.09$]。

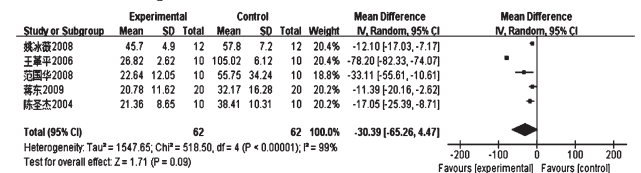


图1 两组患者CK-MB的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of CK-MB in 2 groups

2.3.2 CTnI 3项研究报道了CTnI,合计80例患者^[1-6]。各研究间无统计学异质性($P = 0.91$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者CTnI水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-1.43, 95%CI(-1.89, -0.98), $P < 0.000$]。提示在心脏手术中加用CP可以改善患者的CTnI水平。

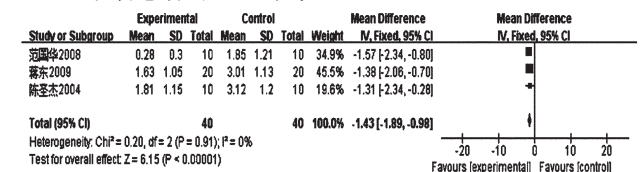


图2 两组患者CTnI的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of CTnI in 2 groups

2.3.3 LDH 3项研究报道了LDH,合计84例患者^[1-3]。各研

究间存在统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 94\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者LDH水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -93.34, 95% CI(-178.24, -8.45), $P = 0.03$],提示在心脏手术中加用CP可以改善患者的LDH水平。

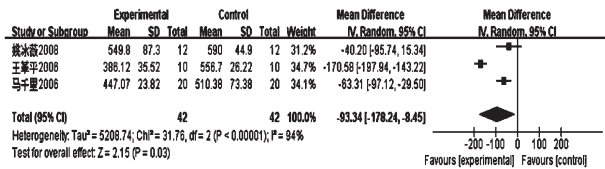


图3 两组患者LDH的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of LDH in 2 groups

2.4 不良反应

纳入研究均未报道试验过程中的不良反应,提示心脏手术中加用CP的安全性较好。

2.5 敏感性分析

对研究结果进行敏感性分析,发现王革平等^[3]的研究对结果有较大影响。将其剔除后Meta分析结果显示,两组患者CK-MB比较,差异有统计学意义。将王革平等^[3]的研究剔除后,把CTnI和LDH两项指标所得结果与之前比较,差异无统计学意义。

2.6 发表偏倚分析

以CK-MB为指标,绘制倒漏斗图,详见图4。结果,多数文献集中在漏斗图的顶端,仅王革平等^[3]的研究偏离较远,提示可能存在发表偏倚的影响。

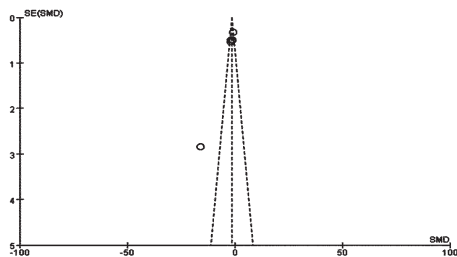


图4 CK-MB的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of CK-MB

3 讨论

CP是参与细胞能量代谢的重要能量供应源,用于ATP的合成,在肌肉收缩的能量代谢中发挥重要作用。保持高能磷酸化合物的水平是避免和减少心肌损伤的基础^[7],在肌肉的能量代谢中有着很重要的作用。在心脏停搏液或灌注液中加入CP对心脏有保护作用。而且CP有抗心律失常的作用,作为外源性能量底物加入心脏停搏液,可使缺血心肌细胞内能量得到补充,线粒体及细胞膜功能得到维护,从而使心肌保护作用得到加强。

心肌酶和心肌蛋白等生物化学指标的变化可以反映心肌缺血的损伤^[8]。肌酸激酶(CK)也称为肌酸磷酸激酶(CPK),主要存在于心肌细胞胞质和线粒体中,以骨骼肌、心肌中含量最多。CK是由2个亚单位组成的二聚体,形成3个不同的亚型:CK-MM(CK3)、CK-MB(CK2)、CK-BB(CK1)。其中,CK-MB主要存在于心肌中。CTnI以复合物和游离的形式存在于心肌细胞质中,当心肌损伤时,CTnI可释放入血液中。血清CTnI

浓度变化可以反映心肌细胞损伤的程度。有研究报道,CP预处理可明显减轻心肌损伤^[9]。CP对体外循环下行心脏瓣膜置换术患者具有明显的心肌保护作用^[10]。冠心病患者围术期使用CP亦具有一定的心肌保护作用^[11]。

本次Meta分析结果提示,加用CP后患者术后24h的CTnI、LDH水平显著低于对照组,差异有统计学意义;而两组患者CK-MB比较,差异无统计学意义。说明在心脏手术中加用CP可以改善患者的CTnI、LDH水平,但对患者的CK-MB影响不大。

本系统评价的局限性包括大多数研究未描述随机方法,未采用盲法和对分配方案进行隐藏,存在偏倚的可能性较大;且由于研究的样本量较小,没有进行多中心、大样本研究,使产生偏倚和误差的机会增加。

综上所述,心脏手术中使用外源性CP能为患者提供心肌保护作用。但受纳入研究的质量和数量限制,该结论尚需高质量、大样本、设计严格的RCT进行验证。

参考文献

- [1] 马千里,梁宜武,王宪德,等.风湿性心脏病换瓣手术中外源性磷酸肌酸的心肌保护作用[J].山东医药,2006,46(24):39.
- [2] 姚冰薇,王雁娟,王桂龙,等.磷酸肌酸对心脏直视手术中缺血心肌的保护作用[J].南通大学学报:医学版,2008,28(5):342.
- [3] 王革平,徐正安,刘国锋,等.磷酸肌酸冷血停搏液在双瓣替换术中的心肌保护作用[J].中国交通医学杂志,2006,20(2):194.
- [4] 范国华,毛志福,夏军,等.外源磷酸肌酸对法洛四联症的心肌保护作用[J].武汉大学学报:医学版,2008,29(5):663.
- [5] 陈圣杰,廖斌,易善永,等.外源磷酸肌酸对未成熟心肌保护作用的临床研究[J].江苏大学学报:医学版,2004,14(1):44.
- [6] 蒋东,郑世营,马周瑞,等.外源性磷酸肌酸对心脏瓣膜置换术患者的心肌保护作用及机制[J].山东医药,2009,49(47):93.
- [7] 陈庚,李敬来.磷酸肌酸在心脏直视手术中的心肌保护作用[J].求医问药:下半月,2013,11(3):71.
- [8] 陈文彬.诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2008:391.
- [9] 江涛,李元海,刘训芹,等.磷酸肌酸钠预处理对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者心肌损伤的影响[J].安徽医学,2014,35(4):463.
- [10] 徐鲁峰,封瑞,于嵩,等.磷酸肌酸对心脏瓣膜置换术患者心肌保护效果评价[J].中国公共卫生,2014,30(2):235.
- [11] 石佳,袁素,薛庆华,等.冠心病患者围术期应用磷酸肌酸的心肌保护作用研究[J].中国分子心脏病学杂志,2010,10(1):44.

(收稿日期:2014-09-03 修回日期:2014-12-09)

(编辑:申琳琳)