

# 卡维地洛对比美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效和安全性的Meta分析

李玲<sup>1\*</sup>, 胡汉昆<sup>2</sup>, 刘薇芝<sup>2</sup>, 宋薇<sup>1</sup>, 黎明丽<sup>1#</sup>(1.武汉大学医院, 武汉 430071; 2.武汉大学中南医院药学部, 武汉 430072)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0788-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.23

**摘要** 目的:系统评价卡维地洛对比美托洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库,全面收集卡维地洛(试验组)对比美托洛尔(对照组)治疗慢性心力衰竭的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,包括680例患者。Meta分析结果显示,试验组患者心功能改善有效率[OR=0.44, 95%CI(0.24, 0.81),  $P=0.008$ ]、左心室射血分数[MD=-4.62, 95%CI(-6.41, -2.82),  $P<0.000$ ]、心率[MD=5.56, 95%CI(2.69, 8.42),  $P<0.000$ ]、收缩压[MD=6.18, 95%CI(4.42, 7.94),  $P<0.000$ ]、血浆脑钠肽[MD=366.23, 95%CI(182.14, 550.32),  $P<0.000$ ]及头昏乏力发生率[OR=0.11, 95%CI(0.01, 0.92),  $P=0.04$ ]显著优于对照组;两组患者左心室舒张末期内径[MD=1.41, 95%CI(-1.82, 4.64),  $P=0.39$ ]、舒张压[MD=2.66, 95%CI(-0.15, 5.48),  $P=0.06$ ]、6 min步行距离[MD=11.89, 95%CI(-70.04, 93.81),  $P=0.78$ ]及其他不良反应发生率等比较,差异均无统计学意义。结论:卡维地洛治疗慢性心力衰竭疗效优于美托洛尔,安全性相当。由于纳入研究数量和质量有限,该结论仍需进行更多设计、执行和报道均良好的高质量RCT进一步验证。

**关键词** 卡维地洛;美托洛尔;慢性心力衰竭;Meta分析;疗效;安全性

## Therapeutic Efficacy and Safety of Carvedilol vs. Metoprolol in the Treatment of Chronic Heart Failure: a Meta-analysis

LI Ling<sup>1</sup>, HU Han-kun<sup>2</sup>, LIU Wei-zhi<sup>2</sup>, SONG Wei<sup>1</sup>, LI Ming-li<sup>1</sup>(1.Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2.Dept. of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of carvedilol vs. metoprolol in the treatment of chronic heart failure systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CNKI, VIP Database and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about carvedilol (trial group) vs. metoprolol (control group) in the treatment of chronic heart failure were collected, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistical software after evaluating the quality of included studies and extracting the data. RESULTS: A total of 10 RCT were included, involving 680 patients. Meta-analysis showed the effective rate of heart function improvement [OR=0.44, 95%CI(0.24, 0.81),  $P=0.008$ ], LVEF[MD=-4.62, 95%CI(-6.42, -2.82),  $P<0.000$ ], heart rate [MD=5.56, 95%CI(2.69, 8.42),  $P<0.000$ ], SBP [MD=6.18, 95%CI(4.42, 7.94),  $P<0.000$ ], plasma brain natriuretic peptide [MD=366.23, 95%CI(182.14, 550.32),  $P<0.000$ ] and the incidence of dizziness anaemic [OR=0.11, 95%CI(0.01, 0.92),  $P=0.04$ ] in trial group were significantly better than in control group; the LVDD [MD=1.41, 95%CI(-1.82, 4.64),  $P=0.39$ ], DBP [MD=2.66, 95%CI(-0.15, 5.48),  $P=0.06$ ], 6 min walk test [MD=11.89, 95%CI(-70.04, 93.81),  $P=0.78$ ], the incidence of other ADR showed no statistically significant difference in 2 groups. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of carvedilol is better than metoprolol in the treatment of chronic heart failure, but both have similar safety. Due to the limits of number and quality, more high-quality and large-scale long-term RCTs are required for further validation of the conclusion.

**KEYWORDS** Carvedilol; Metoprolol; Chronic heart failure; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏病终末期的共同归宿。随着人口老龄化,CHF的发生率日益增多,一旦出现心力衰竭症状,5年死亡率达50%,8年死亡率达70%~80%。该病在

60~70岁人群中的患病率为2%,80岁以上人群中的患病率为7.3%<sup>[1-2]</sup>。2005年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏学会(AHA)修订的“心力衰竭诊治指南”中推荐用于治疗CHF的4种基本药物中就包括了β受体阻滞药<sup>[3]</sup>。近年在治疗CHF的临床应用中,β受体阻滞药已成为CHF的标准治疗药物之一<sup>[4]</sup>。虽然已有临床研究证实,β受体阻滞药能明显提高心力衰竭存活率,其中尤以比索洛尔、美托洛尔及卡维地洛的治疗效果最

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:027-68772154。E-mail:906914185@qq.com

# 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病。电话:027-68772154。E-mail:1902307606@qq.com

好,并以卡维地洛为最优<sup>[6]</sup>,但各研究较为分散、样本量较小,参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价卡维地洛对比美托洛尔治疗CHF的疗效和安全性,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);论著作者单位、收录期刊、发表时间等基本资料齐全。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有入选对象为冠心病、扩张性心肌病、高血压型心脏病等引起CHF的患者。入选标准:患者心功能按纽约心脏病协会NYHA分级为Ⅱ~Ⅳ级,超声心电图检测左室射血分数(LVEF)<45%,病程>6个月。排除标准:①静息平卧时血压<90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率<60次/min;②明显肝、肾功能不全者;③有支气管哮喘、阻塞性肺疾病者;④未控制的病态窦房结综合征及Ⅱ度Ⅱ型以上房室传导阻滞者;⑤活动性心肌炎患者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦对 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻滞剂过敏者。

1.1.3 干预措施 所有入选患者在给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、利尿药、洋地黄、硝酸酯类药物等常规治疗基础上,试验组患者给予卡维地洛治疗,对照组患者给予美托洛尔治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①心功能改善有效率;②LVEF;③左心室舒张末期内径(LVDD);④心率(HR);⑤收缩压(SBP);⑥舒张压(DBP);⑦血浆脑肽钠(BNP);⑧6 min步行距离。安全性指标为⑨不良反应发生率,包括低血压、窦性心动过缓、心脏传导阻滞、心力衰竭加重、头昏乏力等。

1.1.5 排除标准 原始文献为动物实验报道;未设对照组;试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交待不清或不全等);重复发表或数据不详。

### 1.2 文献检索和筛选

以“Carvedilol”“Metoprolol”“Chronic heart failure”为检索词检索PubMed、Cochrane图书馆(2013年第12期);以“卡维地

洛”“美托洛尔”“慢性心力衰竭”为检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库。检索时限为各数据库建库起至2014年8月。使用主题词和关键词进行联合检索。

### 1.3 数据提取和质量评价

由两位研究员通过同一表格进行质量评价和资料提取,之后对数据进行交叉核对整理。对纳入的各项RCT的随机方法、盲法、失访情况进行评价,对每一篇报道的临床试验采用Cochrane系统评价员手册5.1版偏倚风险评估标准进行质量评价。其中的质量标准包括随机方法、分配隐藏、盲法及退出/失访情况。发生偏倚的可能性分为A、B、C 3级。A级:完全满足以上标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:有1项或1项以上未描述或描述为不清楚,发生偏倚的可能性为中度;C级:有1项或1项以上的标准不正确或未使用,发生各种偏倚的可能性均较高。

### 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。统计学异质性采用 $q$ 检验,检验水准设为 $\alpha=0.10$ 。对没有异质性( $P>0.10, I^2<50%$ )的研究采用固定效应模型分析;对有异质性( $P\leq 0.10, I^2\geq 50%$ )的研究采用随机效应模型分析。分类变量采用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)表示;连续变量采用标准差(MD)及其95%CI进行效应量合并分析。必要时进行稳定性分析和发表偏倚分析。若临床试验提供的数据不能进行Meta分析时,则只对其进行描述性分析。偏倚评估通过绘制倒漏斗图进行。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献107篇,经阅读文题及摘要后剔除明显不符合纳入标准的文献68篇;阅读全文后,进一步剔除不符合纳入标准和重复发表、交叉的文献;最终纳入10篇(项)研究,共680例患者<sup>[6-15]</sup>。其中,样本量最大为75例,最小为20例,平均50例。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者	发表年份	组别	例数	年龄,岁	疗程,月	干预措施	结局指标
John E <sup>[6]</sup>	1999	试验组	25	58.7±3.0	3	卡维地洛从3.125 mg开始,每隔1周增加剂量至25 mg, bid	②③④⑤⑥⑧⑨
		对照组	26	60.4±2.3		美托洛尔从6.25 mg开始,每隔1周增加剂量至50 mg, bid	
Kukin ML <sup>[7]</sup>	1999	试验组	30	57	6	卡维地洛从3.125 mg开始,每隔1周剂量加倍直至25 mg或最大耐受量, bid	②④⑧⑨
		对照组	37	29~87		美托洛尔从6.25 mg开始,每隔1周剂量加倍直至50 mg或最大耐受量, bid	
何少雷 <sup>[8]</sup>	2011	试验组	35	45~70	6	卡维地洛2.5 mg, bid, 每2周增加1次剂量, 剂量加倍直至最大剂量20 mg, bid	②③④⑤⑥⑦⑨
		对照组	35			美托洛尔6.25 mg, bid, 每2周增加1次剂量, 剂量加倍至最大剂量50 mg, bid	
叶胜桢 <sup>[9]</sup>	2010	试验组	30	60.4±22.26	6	卡维地洛3.125 mg, tid, 如患者能耐受每隔2周将剂量加倍至最大剂量25 mg, tid	②③④⑤⑥⑨
		对照组	30	61.2±23.18		美托洛尔6.25 mg, tid, 如患者能耐受每隔2周将剂量加倍至最大剂量50 mg, tid	
姚森 <sup>[10]</sup>	2006	试验组	30	40~70	6	卡维地洛5 mg, bid, 每2周递增1次, 每次加剂量2.5~5 mg至20 mg或最大耐受量, bid	①②④⑤⑥
		对照组	30			美托洛尔6.25 mg, bid, 每2周递增1次, 每次加剂量6.25~12.5 mg至50 mg或最大耐受量, bid	
曾涛 <sup>[11]</sup>	2010	试验组	42	70.8±3.8	3	卡维地洛起始剂量3.125 mg, bid, 每2周逐步递增至最大剂量25 mg, bid	①②③⑨
		对照组	40	71.2±5.9		美托洛尔起始剂量6.25 mg, bid, 每2周逐步递增至最大剂量50 mg, bid	
李天鸿 <sup>[12]</sup>	2004	试验组	21	60.0±12.5	6	卡维地洛3.125 mg, bid, 每隔2周剂量加倍至目标剂量25 mg, bid	①②④
		对照组	20	61.0±8.1		美托洛尔6.25 mg, bid, 每隔2周剂量加倍至目标剂量50 mg, bid	
杨凯 <sup>[13]</sup>	2010	试验组	24	65±10	6	卡维地洛2.5 mg, bid, 每2周递增剂量2.5 mg, 直至20 mg或最大耐受量, bid	①②③④⑤⑥⑦
		对照组	24			美托洛尔1.25 mg, bid, 每2周递增剂量6.25~12.5 mg, 直至50 mg或最大耐受量, bid	
杨锋 <sup>[14]</sup>	2007	试验组	74	60±12	12	卡维地洛初始剂量3.25 mg, bid, 病情稳定每2周剂量加倍1次, 3个月左右达到靶目标剂量50 mg, bid	①②⑧
		对照组	75	61±11		美托洛尔初始剂量6.25 mg, bid, 2周后加至12.5 mg, 以后逐渐增量3个月左右达到靶目标剂量150 mg, bid	
马国富 <sup>[15]</sup>	2012	试验组	26	58±10	6	卡维地洛3.125 mg, bid, 病情稳定1周后增至6.25 mg, 以后每1~2周增加6.25 mg至目标剂量25 mg或最大耐受量, bid	②③⑦⑧⑨
		对照组	26	57±11		美托洛尔6.25 mg, bid, 病情稳定后每1~2周增加6.25 mg至目标剂量50 mg或最大耐受量, bid	

## 2.2 方法学质量评价结果

所有研究均未报道盲法及分配方案隐藏情况。1项研究实施了盲法<sup>[6]</sup>,7项研究无失访<sup>[8-14]</sup>,3项研究描述了因不良反应退出造成的失访<sup>[6-7,15]</sup>。所有研究描述了无选择性报告结果,无其他偏倚来源。纳入研究质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究质量评价结果

Table 2 The methodological quality evaluation of included studies

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	退出例数/失访例数	质量等级
John E <sup>[6]</sup>	1999	未提及	未提及	双盲	5/3	B
Kukin ML <sup>[7]</sup>	1999	未提及	未提及	未提及	7/7	B
何少雷 <sup>[8]</sup>	2011	未提及	未提及	未提及		B
叶胜楨 <sup>[9]</sup>	2010	未提及	未提及	未提及		B
姚森 <sup>[10]</sup>	2006	未提及	未提及	未提及		B
曾涛 <sup>[11]</sup>	2010	未提及	未提及	未提及		B
李天鸿 <sup>[12]</sup>	2004	未提及	未提及	未提及		B
杨凯 <sup>[13]</sup>	2010	未提及	未提及	未提及		B
杨锋 <sup>[14]</sup>	2007	未提及	未提及	未提及		B
马国富 <sup>[15]</sup>	2012	未提及	未提及	未提及	1/3	B

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 心功能改善有效率 5项研究报道了心功能改善有效率<sup>[10-14]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.94, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者心功能改善有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.44,95%CI(0.24,0.81), $P=0.008$ ]。

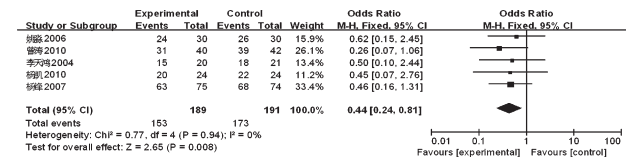


图1 两组患者心功能改善有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate of heart function improvement in 2 groups

2.3.2 LVEF 10项研究报道了LVEF<sup>[6-15]</sup>,各研究间有异质性( $P<0.000, I^2=82%$ ),采用随机效应模型合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者LVEF显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-4.62,95%CI(-6.41,-2.82), $P<0.000$ ]。

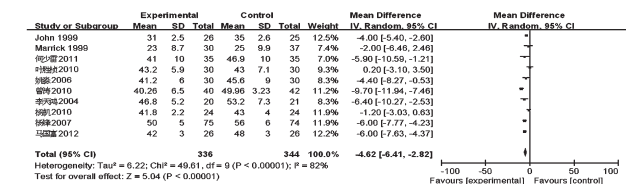


图2 两组患者LVEF的Meta分析森林图

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

2.3.3 LVDD 6项研究报道了LVDD<sup>[6,8-9,11,13,15]</sup>,各研究间有异质性( $P<0.000, I^2=94%$ ),采用随机效应模型合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者LVDD比较差异无统计学意义[MD=1.41,95%CI(-1.82,4.64), $P=0.39$ ]。

2.3.4 HR 7项研究报道了HR<sup>[6-10,12-13]</sup>,各研究间有异质性( $P=0.01, I^2=63%$ ),以随机效应模型合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者HR显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=5.56,95%CI(2.69,8.42), $P<0.000$ ]。

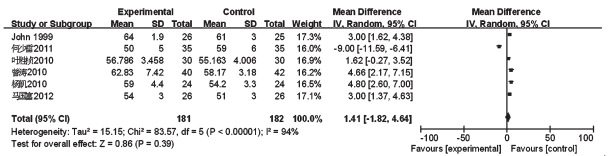


图3 两组患者LVDD的Meta分析森林图

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

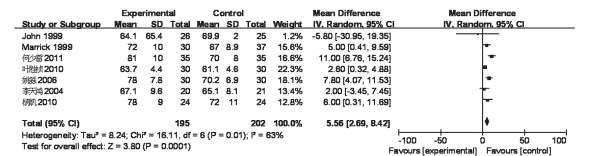


图4 两组患者HR的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of HR in 2 groups

2.3.5 SBP 5项研究报道了SBP<sup>[6,8-10,13]</sup>,各研究间无异质性( $P=0.40, I^2=2%$ ),采用固定效应模型合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,治疗组患者SBP显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=6.18,95%CI(4.42,7.94), $P<0.000$ ]。

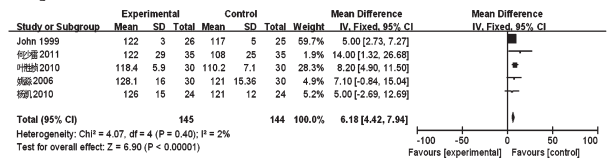


图5 两组患者SBP的Meta分析森林图

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

2.3.6 DBP 5项研究报道了DBP<sup>[6,8-10,13]</sup>,各研究间有异质性( $P=0.002, I^2=76%$ ),采用随机效应模型合并分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者DBP比较差异无统计学意义[MD=2.66,95%CI(-0.15,5.48), $P=0.06$ ]。

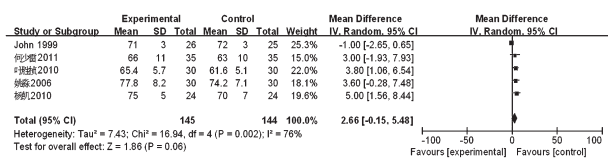


图6 两组患者DBP的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of DBP in 2 groups

2.3.7 BNP 3项研究报道了BNP<sup>[8,13,15]</sup>,各研究间有异质性( $P=0.010, I^2=78%$ ),采用随机效应模型合并分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者BNP显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=366.23,95%CI(182.14,550.32), $P<0.000$ ]。

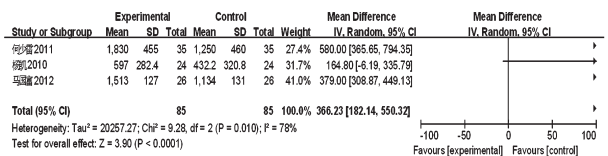


图7 两组患者BNP的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of BNP in 2 groups

2.3.8 6 min步行距离 4项研究报道了6 min步行距离<sup>[6-7,14-15]</sup>,各研究间有异质性( $P<0.000, I^2=94%$ ),采用随机效应模型合并分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者6 min步行距离比较差异无统计学意义[MD=11.89,95%CI(-70.04,93.81), $P=0.78$ ]。

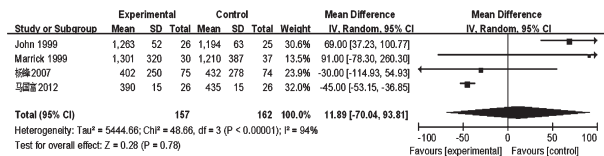


图8 两组患者6 min步行距离的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of 6 min walk test in 2 groups

2.3.9 不良反应发生率 对纳入研究报道的主要药物的不良反应(Adverse drug reactions, ADR)进行Meta分析,结果见表3。由表3可知,两组患者除头昏乏力外,低血压、窦性心动过缓、心脏传导阻滞、心力衰竭加重发生率比较差异均无统计学意义。

表3 主要不良反应的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of main adverse drug reaction

不良反应	报道文献个数	例数	合并分析模型	OR(95%CI)	P
低血压	2 <sup>[8,9]</sup>	130	固定效应模型	0.15(0.02,1.32)	0.09
窦性心动过缓	3 <sup>[8,11,15]</sup>	204	固定效应模型	0.83(0.24,2.90)	0.77
心脏传导阻滞	2 <sup>[7,8]</sup>	137	固定效应模型	0.36(0.04,3.54)	0.38
心力衰竭加重	5 <sup>[6-9,15]</sup>	305	固定效应模型	2.46(0.93,6.50)	0.07
头昏乏力	2 <sup>[6,11]</sup>	133	固定效应模型	0.11(0.01,0.92)	0.04

## 2.4 发表偏倚

以心功能改善有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图9。结果,图形左右基本对称,提示无明显发表偏倚。

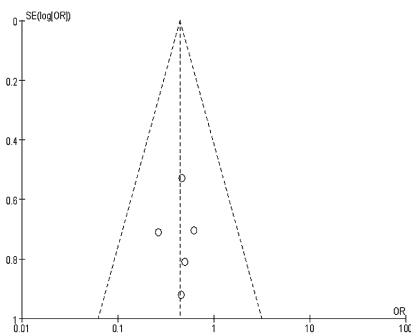


图9 心功能改善有效率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of effective rate of heart function improvement

## 3 讨论

### 3.1 疗效和安全性分析

$\beta$ 受体阻滞药治疗CHF的作用已受到全世界心血管内科医师的广泛关注和临床应用。尤其是第三代 $\beta$ 受体阻滞药卡维地洛,因其不良反应小,具有肾上腺素受体阻滞、扩血管、抗氧化及抗心律失常等作用,而在临床广泛应用<sup>[16-17]</sup>。本次系统评价结果显示,与美托洛尔相比,卡维地洛治疗CHF能有效地改善患者心功能、提高LVEF、减慢HR、降低SBP和BNP。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示两药的安全性相当。

### 3.2 纳入研究的特点及局限性

3.2.1 研究质量 本次纳入的10项研究,均未描述具体的随机方法和过程,1项使用了盲法<sup>[6]</sup>,7项无失访<sup>[8-14]</sup>,3项详细描述了失访并交代了退出原因<sup>[6-7,15]</sup>。纳入研究的质量和数量都有限,可能导致偏倚。

3.2.2 研究对象 所有研究都对患者性别、年龄、病情、治疗方案等基线资料进行了比较,结果均显示两组具有可比性。

但各研究的结局指标差异较大,难以采用更多项指标进行Meta分析。

3.2.3 研究间的异质性 对各指标进行分析时发现各研究间异质性较大,探讨其来源可能为不同地区人种的内在差别、纳入/排除标准、治疗措施(如给药剂量和给药时间)、评估严格程度和指标计算精确度之间有差异;各研究不良反应的评价指标不同,亦可导致一定的临床异质性。上述原因可能降低本系统评价的证据强度,故本结论仅供临床实践与研究参考。

### 3.3 对以后开展相关临床试验的建议

本研究对以后开展相关临床试验的建议有以下几点:(1)国内研究尚缺乏大样本的RCT,需收集更多的样本、采纳更高质量的研究方法、采用更标准化和全面的终点指标进一步研究;(2)目前尚缺乏远期疗效和生活质量的报道,希望以后的研究加强这方面的观察;(3)经济学数据报道较少,建议以后注意收集并报道,以便更好地进行经济学评价;(4)本次Meta分析纳入的研究对两药的安全性评价不够详细,因此作出的评价是不完善的,安全性方面尚缺乏可靠的循证医学证据,仍需后期研究进一步探讨。

综上所述,卡维地洛治疗慢性心力衰竭疗效优于美托洛尔,安全性相当。由于纳入研究数量和质量有限,该结论仍需进行更多设计、执行和报道均良好的高质量RCT进一步验证。

## 参考文献

- [1] American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2006 up-date[J]. *Dallas Tex American Heart Association*, 2006, 113(6):85.
- [2] Jong P, Vowineckel E, Liu PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(15):1 689.
- [3] Huut SA, Abraham WT, Chin NH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):e154.
- [4] 戴闰柱.  $\beta$ 受体阻滞药治疗慢性心力衰竭[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(6):381.
- [5] 崔山凤,沃联群.  $\beta$ 受体阻滞药在慢性心衰中的应用近况[J]. *江西中医学院学报*, 2005, 17(30):77.
- [6] Sanderson JE, Chan SK, Yip G, et al. Beta-blockade in heart failure, a comparison of carvedilol with metoprolol[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(5):1 522.
- [7] Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure[J]. *Circulation*, 1999, 99(20):2 645.
- [8] 何少雷. 美托洛尔与卡维地洛治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(24):3 754.
- [9] 叶胜桢. 美托洛尔与卡维地洛治疗慢性心力衰竭疗效的对比观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(24):55.
- [10] 姚森. 卡维地洛和美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(21):2 913.
- [11] 曾涛,高国栋. 卡维地洛治疗慢性心力衰竭的随机对照研

## UPLC-Q-TOF/MS法分析款冬花蜜炙前后的化学成分变化<sup>Δ</sup>

李红军<sup>1\*</sup>,王增绘<sup>2</sup>,李文涛<sup>2</sup>,王冬梅<sup>2</sup>,郑司号<sup>2</sup>,黄林芳<sup>2#</sup>(1.甘肃岷县农村经济经营管理站,甘肃岷县 748400; 2.中国医学科学院药用植物研究所,北京 100193)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0792-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.24

**摘要** 目的:考察款冬花蜜炙前后的化学成分变化,为研究其药理作用机制提供依据。方法:采用超高效液相色谱-飞行时间质谱联用(UPLC-Q-TOF/MS)技术进行分析鉴定,并运用MarkerLynx 4.1软件,通过主成分分析法和正交偏最小二乘判别法分析蜜炙前后款冬花化学成分的含量变化。结果:款冬花蜜炙后,其蔗糖、葡萄糖、芦丁、反式阿魏酸、棕榈酸、款冬酮的含量升高,绿原酸、芹菜素、亚麻酸、亚油酸的含量降低,肝毒吡咯里西啶生物碱成分(克氏千里光碱)含量下降。款冬花蜜炙前后指纹图谱的差异结果显示,蔗糖、芦丁、绿原酸可作为区分款冬花生品与炮制品的指标性成分。结论:款冬花蜜炙前后成分差异显著,其成分的化学变化是蜜炙后增效减毒的物质基础。

**关键词** 款冬花;蜜炙;超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术;指纹图谱;克氏千里光碱

### Analysis of the Variation of Chemical Composition of *Tussilago farfara* by UPLC-Q-TOF/MS before and after Fried with Honey

LI Hong-jun<sup>1</sup>, WANG Zeng-hui<sup>2</sup>, LI Wen-tao<sup>2</sup>, WANG Dong-mei<sup>2</sup>, ZHENG Si-hao<sup>2</sup>, HUANG Lin-fang<sup>2</sup>(1.Minxian County Management Station for Rural Economy and Management of Gansu Province, Gansu Minxian 748400, China; 2.Institute of Medicinal Plant Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the variation of chemical composition of *Tussilago farfara* before and after fried with honey, and to provide reference for analyzing pharmacological action of *T. farfara* before and after fried with honey. METHODS: Ultra-performance liquid chromatography (UPLC) coupled with quadrupole time of flight mass spectrometry (Q-TOF/MS) was adopted to analyze and identify chemical composition. By using MarkerLynx 4.1 software, principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squared discriminant analysis (OPLS-DA) were used to distinguish the contents variation of chemical composition before and after fried with honey. RESULTS: After fried with honey, the contents of sucrose, glucose, rutin, isoferulic acid, palmitic acid and tussilagone were increased, and the contents of chlorogenic acid, apigenin, linolenic acid and linoleic acid were decreased. Meanwhile, the content of senkirkin, which was hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, also became less. The difference of fingerprints for *T. farfara* before and after fried with honey indicated that sucrose, rutin and chlorogenic acid could be regarded as indicator component for identifying crude drug and processed product. CONCLUSIONS: There are great differences in chemical composition of *T. farfara* before and after fried with honey, and the variation of chemical composition lays material foundation for the change of drug property after fried with honey.

**KEYWORDS** *Tussilago farfara*; Fried with honey; UPLC-Q-TOF/MS; Fingerprint; Senkirkin

究[J].当代医学,2010,16(33):7.

[12] 李天鸿,李英华.卡维地洛、美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效比较[J].中国心血管病研究杂志,2004,2(12):966.

[13] 杨凯.美托洛尔与卡维地洛对慢性心力衰竭患者心功能及B型利钠肽的影响[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(12):1799.

[14] 杨锋,张宇雷,程小伟.卡维地洛与美托洛尔对慢性心力

衰竭的疗效比较[J].临床医学,2007,27(10):26.

[15] 马国富.卡维地洛和美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效观察[J].中国实用医刊,2012,39(12):104.

[16] 陈胤结.卡维地洛对慢性心力衰竭的近期疗效观察[J].中国医疗前沿,2007,2(22):1.

[17] 董蔚,任艺虹,智光,等.3种β受体阻滞药在慢性心力衰竭治疗中对糖脂代谢影响的比较[J].中国综合临床,2007,23(2):100.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81274013)

\* 农艺师。研究方向:中药材栽培。E-mail:zhwang1212@163.com

# 通信作者:副研究员。研究方向:中药资源学。电话:010-57833197。E-mail:lfhuang@implad.acn.cn

(收稿日期:2014-10-21 修回日期:2015-01-04)

(编辑:申琳琳)