中、前循环损伤,甚至失语、忽视、偏盲都可能为其高危因素[5]。然而,卒中后谵妄的机制目前不清[6-8]。

本研究收集375例脑卒中患者的临床资料,发现急性脑出血及脑梗死患者谵妄发生率分别为28.4%和13.6%,两者相比,差异有统计学意义($\chi^2=12.6$,$P<0.01$)。脑出血患者多因素回归分析示低龄、肺部感染、发热、大量出血均为谵妄发生的高危因素。

参考文献

[1] SHI QY, PRESUTTI R, SELCHEN D. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2012(43):645-649.

[2] 何鹏,杨锦,刘付军. 高血压脑出血术后谵妄发生情况和影响因素分析[J]. 海南医学,2013,24(23):3462-3464.

[3] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition: primary care version [M]. Washington DC: American psychiatric association, 1994:56-60.

[4] 吴晓,王利宏. 利培酮治疗老年骨科患者术后谵妄的临床观察[J]. 中国药房,2013,24(32):3023-3024.

[5] CARIN-LEVY G, MEAD GE, NICOL K, et al. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review[J]. J Neurol, 2012, 259(8): 1590-1599.

[6] HACKETT ML, KÖHLER S, O'BRIEN JT, et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(5):525-534.

[7] 邹会达,潘速跃. 急性卒中后谵妄[J]. 国际脑血管病杂志,2014,22(5):387-389.

[8] CARJLL-LEVY G, MEAD GE, NICOL K, et a1. Delirium in acute stroke: screening tools, incjdence rates and predktors: a systimatic revjew[J]. J Neurol, 2012, 259(8): 1590-1599.

(收稿日期:2017-01-09)

· 论著 ·

曲美他嗪治疗扩张型心肌病的 Meta 分析

李小鹏,唐海沁,张勇,徐智超

(安徽医科大学第一附属医院老年心血管科,合肥 230022)

[摘要] **目的** 评价联合应用曲美他嗪治疗扩张性心肌病的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、BioMed Central、中国学术期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库,收集曲美他嗪治疗扩张性心肌病的随机对照试验,按纳入和排除标准由2名评价者独立选择文献,提取资料,交叉核对并进行方法学质量评估,使用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入35项研究,2267例患者 。Meta 分析结果显示:与常规治疗比较,联合应用曲美他嗪明显增加左室射血分数($WMD=5.89$,95% CI:5.80~5.99,$P<0.01$),降低脑钠钛水平($WMD=-82.66$,95% CI:-97.40~-67.93,$P<0.01$),增加心搏出量($WMD=0.65$,95% CI:0.52~0.77,$P<0.01$)。**结论** 曲美他嗪可改善患者心功能。

[关键词] 心肌病,扩张型;曲美他嗪;Meta 分析

中图分类号:R542.2 **文献标识码**:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.012

A Meta-analysis on curative effect and safety of trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy

Li Xiaopeng, Tang Haiqin, Zhang Yong, Xu Zhichao (Department of Senile Cardiovascular Diseases, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Tang Haiqin, Email: tanghq898@sina.com

[**Abstract**] **Objective** To review the curative effect and safety of trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy. **Methods** The databases of Cochrane Controlled Trials Register/CENTRAL, Pubmed, Biomed Central, CJFD, VIP Database and Wang-

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015133)

作者简介:李小鹏,硕士在读,Email:450994204@qq.com

通信作者:唐海沁,主任医师,教授,博士生导师,Email:tanghq898@sina.com

Fang Database were retrieved with computers for collecting randomized controlled trials(RCT) about the treatment of dilated cardiomyopathy with trimetazidine. The RCT were selected by two researchers independently according to inclusion and exclusion criterions and materials were extracted, checked crossly and given methodological quality evalution. The Meta-analysis was conducted by using RevMan5.0 software. **Results** There were totally 35 RCTs enclosed, and the results of Meta-analysis showed that trimetazidine increased significantly LVEF(WMD = 5.89, 95% CI: 5.80 – 5.99, P < 0.01), decreased BNP level (WMD = – 82.66, 95% CI: – 97.40 – – 67.93, P < 0.01), increased CO (WMD = 0.65, 95% CI: 0.52 – 0.77, P < 0.01). **Conclusion** The existing evidences indicate that trimetazidine can improve the heart functional.

[**Key words**] Cardiomyopathy, dilated; Trimetazidine; Meta-analysis

扩张性心肌病(DCM)是一种以单侧或双侧心腔扩大,心肌收缩功能受损为特征的疾病,发病机制尚未完全阐明,现认为感染性因素、基因突变、遗传因素和自身免疫因素与 DCM 相关。同时目前针对扩张性心肌病和心力衰竭的患者,尚缺乏特异的治疗手段,其治疗目标仍在于改善症状,提高生存率,目前药物治疗仍是主要的[1]。曲美他嗪作为常见的抗心肌缺血药物,能有效利用有限的氧产生三磷酸腺苷(ATP),保护心肌细胞,促进心功能的恢复,近年来逐渐受到重视并在临床上广泛应用。目前针对曲美他嗪治疗 DCM 疗效的分析已有不少,本研究旨在通过荟萃分析的方式,纳入现有更多的随机对照试验,评价曲美他嗪治疗 DCM 的临床疗效及安全性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 Cochrane 临床对照试验库、Pubmed、BioMed Central、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库。筛选中英文文献,检索日期为 2006 年 1 月至 2016 年 1 月。中文检索词为:“曲美他嗪”“扩张型心肌病”“扩张性心肌病”。英文检索词为:“Trimetazidine”“Dilated cardiomyopathy”。限定文献类型为随机对照临床试验。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验(RCTs),无论是否用盲法,语种限于中英文。

1.2.2 研究对象 纳入患者的诊断参照国际 WHO 或国内公认的扩张性心肌病的诊断标准。

1.2.3 干预措施 对照组予内科常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用曲美他嗪 20 毫克/次,3 次/天,治疗时间至少 2 个月。

1.2.4 结局指标 主要为心功能指标的变化。

1.2.5 排除标准 ①原始文献设计不严谨;②非治疗性的临床研究、实验和非原始文献;③治疗组的干预措施除曲美他嗪外给予了对照组未使用的治疗方法。

1.3 资料提取 由 2 名研究者独立评价和提取资料,应用事先设计的表格从原始文献提取资料,对有分歧而难以确定的研究通过讨论解决。提取内容包括:研究对象的特点、干预措施、疗效评价及研究结果等。

1.4 质量评价 采用 Cochrane4.12RCT 的 5 条质量评价标准进行评价,完全满足以上 5 条标准者为 A 级;部分满足以上标准者为 B 级;完全不满足上述标准者为 C 级。

1.5 统计学处理 采用 REVMAN5.0 软件进行数据分析。本研究数据为计量资料,采用加权标准差(WMD)及其 95% 可信区间(CI)为效应量。采用 χ^2 检验分析其统计学异质性,最后通过漏斗图评价是否存在偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及研究质量评价 经检索及筛选共纳入 35 篇文献[2-36],全部为中文文献,总计 35 项研究,2267 例患者,治疗组 1137 例,对照组 1130 例。各研究中,均对干预前的年龄、性别、心功能分级等因素进行了基线一致性分析;各项研究均有“随机”字样,其中 4 项研究是按照随机数字表法分组,所有研究均未提及是否采用盲法级分配隐藏;其中 19 项研究为 B 级,余项研究均为 C 级。

2.2 左室射血分数(LVEF) 32 项研究报道了联合应用曲美他嗪后 LVEF 改善情况,结果显示治疗组 LVEF 明显高于对照组(WMD = 5.89, 95% CI: 5.80 ~ 5.99, P < 0.01),差异有统计学意义(图 1)。

2.3 脑钠钛(BNP) 6 项研究报道了联合应用曲美他嗪后 BNP 变化情况,结果显示治疗组 BNP 明显低于对照组(WMD = – 82.66, 95% CI: – 97.40 ~ – 67.93, P < 0.01),差异有统计学意义(图 2)。

2.4 心搏出量(CO) 10 项研究报道了联合应用曲美他嗪后 CO 变化情况,结果显示治疗组 CO 明显高于对照组(WMD = 0.65, 95% CI: 0.52 ~ 0.77, P < 0.01),差异有统计学意义(图 3)。

2.5 发表偏倚 漏斗图结果呈不对称倒漏斗型分布,说明有一定的发表偏倚(图 4)。

Study or Subgroup	Trimetazidine group Mean	SD	Total	Control group Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
任永宏2012	46	2.6	23	40	4.2	23	0.2%	6.00 [3.98, 8.02]
何琴2008	32.5	10.4	31	30.6	9.6	29	0.0%	1.90 [-3.16, 6.96]
侯喜丽2014	47.2	4.2	84	40.1	4.6	84	0.5%	7.10 [5.77, 8.43]
傅庆华2009	57.8	8.9	26	45.8	9.2	26	0.0%	12.00 [7.08, 16.92]
傅慎文2007	56	12	21	45	12	19	0.0%	11.00 [3.55, 18.45]
刘卫国2012	59.26	5.43	36	52.45	5.86	36	0.1%	6.81 [4.20, 9.42]
卢百春2011	46.2	4.2	45	41.6	4.3	45	0.3%	4.60 [2.84, 6.36]
吴法令2015	44.52	4.12	44	44.28	4.05	44	0.3%	0.24 [-1.47, 1.95]
娄长芹2011	41.2	4.1	21	37.7	3.2	21	0.2%	3.50 [1.28, 5.72]
宁靓2013	47.1	4.8	40	40.2	4.1	40	0.2%	6.90 [4.94, 8.86]
宋晓2014	46.5	4.1	35	40.6	4.4	35	0.2%	5.90 [3.91, 7.89]
常志红2013	46.2	4.9	31	43.9	4.4	31	0.2%	2.30 [-0.02, 4.62]
常晓坤2013	42.1	5.9	30	38	3	30	0.2%	4.10 [1.73, 6.47]
张应福2010	53	7	30	42	7	28	0.1%	11.00 [7.39, 14.61]
惠慧2015	45.2	5.3	30	36.8	6	30	0.1%	8.40 [5.54, 11.26]
李嘉萍2010	48	16	32	42	15	31	0.0%	6.00 [-1.66, 13.66]
李杨梅2015	42	6.2	25	40	5.8	26	0.1%	2.00 [-1.30, 5.30]
李跃洲2013	50	5	21	41	6	21	0.1%	9.00 [5.66, 12.34]
杜宋歌2012	50	4	20	42	7	18	0.1%	8.00 [4.32, 11.68]
杨海涛2011	44.1	4.1	50	40.9	4.5	50	0.3%	3.20 [1.51, 4.89]
洪泽文2009	48.3	0.21	27	42.4	0.16	27	93.2%	5.90 [5.80, 6.00]
王林2009	58.1	8.5	25	45.6	8.9	25	0.0%	12.50 [7.68, 17.32]
王秩2009	44	5	14	41	6	14	0.1%	3.00 [-1.09, 7.09]
王绍红2014	46.5	9.98	30	37.89	5.78	30	0.1%	8.61 [4.48, 12.74]
甘剑挺2013	38.3	2.4	50	36.6	2.8	55	0.9%	1.70 [0.70, 2.70]
甘毅2008	42	5.4	23	38	3.2	23	0.1%	4.00 [1.43, 6.57]
赵新国2011	44.3	4.2	41	40.7	5.1	41	0.2%	3.60 [1.58, 5.62]
邵秀洋2014	55	1	31	45	2	31	1.5%	10.00 [9.21, 10.79]
郭瑞华2014	47.1	4.1	41	41.4	3.9	41	0.3%	5.70 [3.97, 7.43]
陆健2011	51.1	11.2	30	45.2	12.2	30	0.0%	5.90 [-0.03, 11.83]
韩荣萍2010	50	5	30	42	7	28	0.1%	8.00 [4.85, 11.15]
马跃2006	45.36	2.5	23	38.12	6.8	23	0.1%	7.24 [4.28, 10.20]
Total (95% CI)			**1040**			**1035**	**100.0%**	**5.89 [5.80, 5.99]**

Heterogeneity: Chi² = 298.42, df = 31 (P < 0.00001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 120.18 (P < 0.00001)

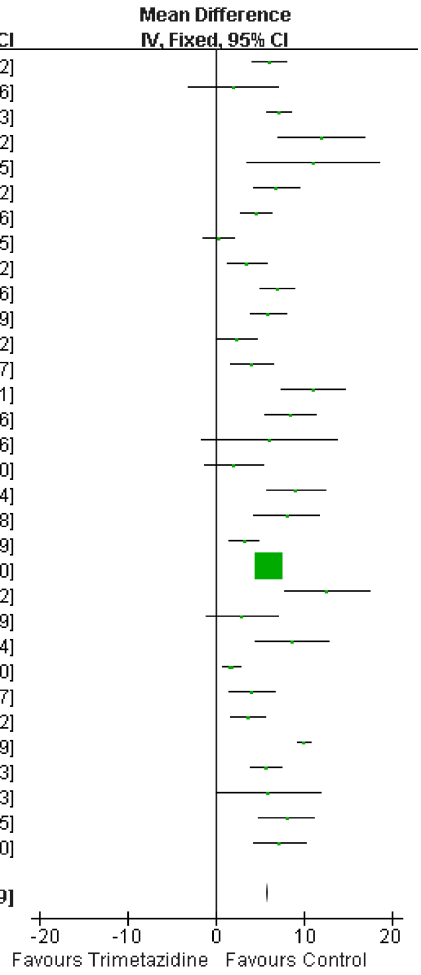

图 1　曲美他嗪组和对照组 LVEF 改善情况

Study or Subgroup	Trimetazidine group Mean	SD	Total	Control group Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
傅慎文2007	120	34	21	190	50	19	30.3%	-70.00 [-96.78, -43.22]
张应福2010	262	143	30	374	145	38	4.6%	-112.00 [-180.88, -43.12]
李嘉萍2010	183	30	32	265	48	31	55.2%	-82.00 [-101.84, -62.16]
李跃洲2013	260	133	21	370	148	21	3.0%	-110.00 [-195.10, -24.90]
杜宋歌2012	265	140	20	378	135	18	2.8%	-113.00 [-200.49, -25.51]
韩荣萍2010	262	135	30	373	145	28	4.2%	-111.00 [-183.24, -38.76]
Total (95% CI)			**154**			**155**	**100.0%**	**-82.66 [-97.40, -67.93]**

Heterogeneity: Chi² = 3.01, df = 5 (P = 0.70); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 11.00 (P < 0.00001)

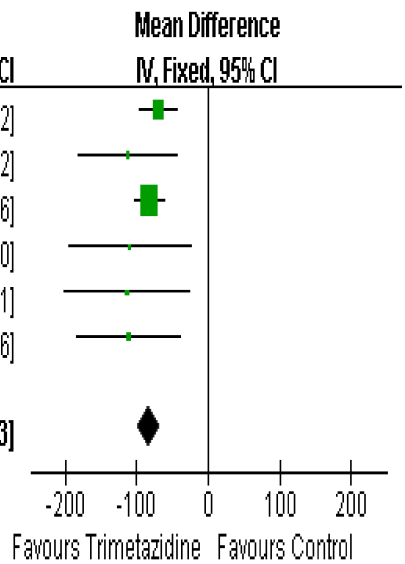

图 2　曲美他嗪组和对照组 BNP 改善情况

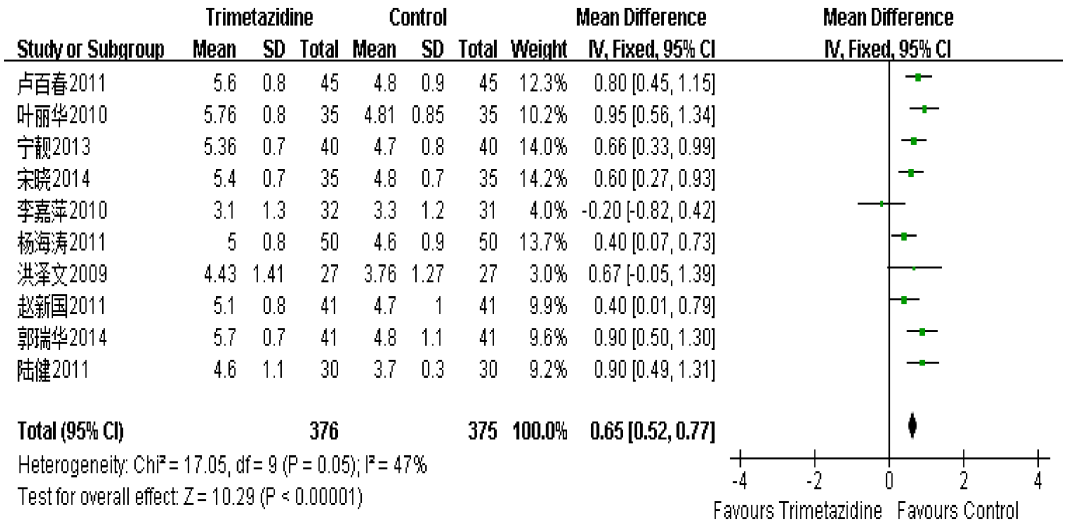

图 3 曲美他嗪组和对照组 CO 改善情况

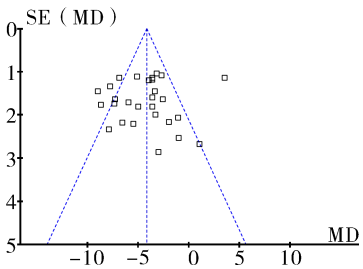

图 4 联合应用曲美他嗪治疗扩张型心肌病漏斗图

3 讨论

扩张性心肌病是以心室扩张和心室收缩功能减退为特征的原发性心肌疾病，左心功能不全的程度是 DCM 患者最重要的预后因素，而 DCM 左室球形扩张，心室重构与心脏功能及运动耐量相关。心力衰竭状态下由于心肌收缩力下降，从而引起 LVEF 降低、CO 降低，因此超声心动图检测 LVEF、CO 是临床评价心功能改善情况的主要检查手段[37-38]，同时 DCM 多以充血性心力衰竭为首发症状，临床治疗上主要针对充血性心力衰竭和各种心律失常，增加心肌收缩力和减轻心脏负荷，依靠一些药物改善血流动力学（包括 β 受体阻滞剂、血管扩张剂、ARB、洋地黄和利尿剂等），近年来也认识到心力衰竭患者中出现心肌能量代谢障碍，心肌细胞能量代谢失调是充血性心力衰竭的病理生理机制之一[39]。

曲美他嗪作为一种哌嗪类衍生物，通过改变心肌细胞的有氧代谢途径，提高 ATP 的生成效率，保护线粒体的结构与功能，促进游离脂肪酸合成磷脂，直接在细胞水平发挥作用，起到优化心肌能量代谢，稳定心肌细胞膜，加快心肌细胞功能的恢复，提高心肌细胞对缺氧的耐受性，改善心力衰竭状态[40-41]。同时还可以减少心肌缺血时细胞内酸中毒和钙超载，保护心肌细胞，一定程度上阻断了 Ca/Calcineurin 介导的心肌肥厚，改善心肌功能，另外有研究表明应用曲美他嗪能降低小鼠体内转化生长因子 β 的表达，抑制心肌纤维化的进展，而 MF 与慢性心力衰竭有着密切的联系[42]，这也可能是治疗扩张型心肌病的机制之一。

本研究显示联合曲美他嗪治疗扩张性心肌病可提高患者的 LVEF、CO，降低 BNP，表明可以改善患者心力衰竭情况及生活质量。

但由于本研究纳入的 RCT 文献均来自国内研究，总体质量等级不高，大多为小样本且设计不严谨，部分研究的异质性较大，使得结论的论证强度受到一定的限制，仅供临床参考。因此，进一步的临床疗效及安全性评价，需要更多的高质量的随机对照试验进行研究。

参考文献

[1] JEFFERIES JL, TOWBIN JA. Dliated cardiomyopathy[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 752-762.

[2] 马跃，刘侠，赵路明，等. 曲美他嗪对改善原发性扩张性心肌病患者心功能的疗效观察[J]. 临床军医杂志，2006，34(1): 37-38.

[3] 傅慎文，杜永远，金烈. 曲美他嗪对扩张型心肌病患者的临床疗效[J]. 医药导报，2007，26(4): 372-375.

[4] 何琴，任江华. 曲美他嗪对扩张型心肌病并慢性心力衰竭患者的疗效观察[J]. 华中医学杂志，2008，32(6): 424-425.

[5] 甘毅，王惠伦，吴晓秋，等. 曲美他嗪对扩张型心肌病

心力衰竭患者心功能的疗效观察[J]. 中国心血管病研究,2008,6(1):16-18.
[6] 洪泽文. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病左心功能不全的临床观察[J]. 广西医科大学学报,2009,26(6):943-944.
[7] 王林. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭临床疗效观察[J]. 中国当代医药,2009,16(22):24-26.
[8] 王轶,李明,舒妍. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭疗效分析[J]. 山东医药,2009,49(36):106.
[9] 傅庆华,李向平. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭患者心室重构和心功能的影响[J]. 中国医师杂志,2009,11(3):412-413.
[10] 李嘉萍,郁志明,吴小庆. 曲美他嗪对扩张性心肌病患者 B 型利钠肽水平及心功能的影响[J]. 黑龙江医药,2010,23(6):974-975.
[11] 叶丽华. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病左心功能不全效果观察[J]. 心脑血管病防治,2010,10(1):47-49.
[12] 韩荣萍. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心功能不全 30 例临床观察[J]. 疑难病杂志,2010,9(4):253-254.
[13] 张应福. 曲美他嗪对扩张型心肌病心功能不全患者 B 型尿钠肽和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 疑难病杂志,2010,9(10):759-760.
[14] 陆健. 曲美他嗪改善扩张型心肌病患者心功能的临床研究[J]. 中国实用医药,2011,18(6):139-140.
[15] 赵新国. 曲美他嗪改善扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的疗效观察[J]. 海军总医院学报,2011,24(4):211-212,225.
[16] 卢百春. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的疗效观察[J]. 吉林医学,2011,32(33):7040-7041.
[17] 杨海涛,郑华锋,黄鹏. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的疗效观察[J]. 中国当代医药,2011,18(15):62-63.
[18] 张国天,陈永生. 曲美他嗪对扩张型心肌病患者运动耐量及生活质量的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(10):1005-1006.
[19] 娄长芹,李冬梅,王雁先. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭治疗效果的临床观察[J]. 中国医药导报,2011,8(7):64-65.
[20] 任永宏,胡兵. 扩张型心肌病应用曲美他嗪治疗临床观察[J]. 安徽医药,2012,16(4):524-525.
[21] 刘卫国,张淑浩,姜利. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病患者心力衰竭临床研究[J]. 求医问药(下半月),2012,10(1):445.
[22] 杜宋耿. 曲美他嗪用于扩张型心肌病治疗效果观察[J]. 中外健康文摘,2012,9(41):200-201.
[23] 常晓坤. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中国基层医药,2013,20(16):2497-2498.
[24] 常志红,牛青英,高三玲,等. 曲美他嗪辅助治疗扩张型心肌病心力衰竭疗效观察[J]. 长治医学院学报,2013,27(6):428-429.
[25] 甘剑挺,林智海,谢文超,等. 曲美他嗪在扩张型心肌病的应用研究[J]. 中国医药指南,2013,11(10):167-168.
[26] 宁靓,买泓. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 西部医学,2013,25(6):897-898,901.
[27] 李跃洲. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 医学理论与实践,2013,26(15):2004-2006.
[28] 王绍红. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(6):51-52.
[29] 凌红日. 曲美他嗪在扩张型心肌病心力衰竭中的治疗效果[J]. 吉林医学,2014,35(13):2755-2756.
[30] 邰秀洋. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭治疗效果的临床观察[J]. 基层医学论坛,2014,18(23):3038-3039.
[31] 侯喜丽. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭治疗效果的临床观察[J]. 大家健康(学术版),2014,8(23):3.
[32] 郭瑞华. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭治疗效果的临床观察[J]. 基层医学论坛,2014,18(32):4344-4345.
[33] 宋晓. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效[J]. 中国实用医刊,2014,41(9):99-100.
[34] 惠慧. 曲美他嗪对扩张型心肌病心力衰竭患者左室功能的影响[J]. 中国现代药物应用,2015,9(15):134-135.
[35] 李杨梅. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 基层医学论坛,2015,19(4):488-490.
[36] 吴法令. 盐酸曲美他嗪对扩张型心肌病患者中的应用[J]. 中国社区医师,2015,31(3):16-17.
[37] 吴棘,李智贤,郭盛兰,等. 扩张型心肌病左室重构的形态学评价及心功能的关系[J]. 中国临床医学影像学杂志,2006,17(6):304-306.
[38] 朱文玲. 心力衰竭患者的临床评定[J]. 中华心血管杂志,2002,2(2):125.
[39] STANLEY WC. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angine to ischemic- cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Suppl,2001,3suppl_O:2-7.
[40] STANLEY WC, MARZILI M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacologs of trimetazidine[J]. Fundam Clin Pharmacol,2003,17(2):133-145.
[41] SAMBANDAM N, LOPANCHUK GD, BROWNACY RW, et al. Energy metabolism in the hypertrophied heart[J]. Heart Fail Rev,2007,7(2):161-173.
[42] 彭玉娟,谢亚芹,康大伟,等. 曲美他嗪与雷米普利对慢性心力衰竭大鼠心肌组织转化生长因子 β1 表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):21-24.

(收稿日期:2016-07-10)