

卡维地洛治疗射血分数保留心力衰竭的疗效及安全性 Meta 分析

陈宏¹, 刘涛², 邓诗武¹, 侯霖芯³, 黄磊³, 王秋林³

(1. 四川成都市新都区人民医院心内科, 成都 610500; 2. 四川彭州市人民医院老年科; 3. 成都医学院第一附属医院心内科)

[摘要] **目的** 对卡维地洛治疗射血分数保留心力衰竭(HFpEF)的疗效及安全性进行 Meta 分析。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国万方数据库、中国知网数据库, 检索时间从建库截止到 2016 年 12 月, 纳入卡维地洛治疗 HFpEF 患者疗效及安全性的随机对照实验, 文献语种限定为中文和英文, 提取相关资料, 对纳入研究的方法学质量进行评价, 用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 7 个研究, 共计 667 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比卡维地洛能改善 HFpEF 患者的临床心功能疗效($RR = 1.29, 95\% CI: 1.05 \sim 1.58, P = 0.02$)和显著改善左室舒张功能(E/A 值; $MD = 0.20, 95\% CI: 0.11 \sim 0.29, P < 0.001$)。**结论** 卡维地洛能改善 HFpEF 患者心功能和左室舒张功能。

[关键词] 心力衰竭; 肾上腺素能拮抗剂; Meta 分析

中图分类号: R541.61 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.009

Efficacy and safety of carvedilol for patients with heart failure with preserved ejection fraction: a Meta analysis

Chen Hong*, Liu Tao, Deng Shiwu, Hou Jixin, Huang Lei, Wang Qiulin (* Department of Cardiology, Xindu District People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610500, China)

Corresponding author: Wang Qiulin, Email: wangredox@163.com

[Abstract] **Objective** To systematically review the efficacy and safety of carvedilol in the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) by meta analysis. **Methods** A thorough literature search about studies on the relationship between carvedilol and Patients with heart failure with preserved ejection fraction was performed among PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, WANFANG, CNKI database from inception to December 2016. Only Chinese and English language papers were included. Then relevant datas were extracted and the quality of studies was evaluated. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** Seven randomized controlled trials involving 667 patients were included in the meta analysis. Compared with the control group, carvedilol resulted in a improvement of efficacy($RR = 1.29, 95\% CI: 1.05 - 1.58, P = 0.02$) and significant improvement of diastolic function in HFpEF patients(E/A ratio; $MD = 0.20, 95\% CI: 0.11 - 0.29, P < 0.001$). **Conclusion** Carvedilol can improve the heart and diastolic function in patients with HEpEF.

[Keywords] Heart failure; Adrenergic antagonists; Meta-analysis

据《中国心血管病报告 2017》概要报道, 我国现患心血管病人数 2.9 亿, 其中, 心力衰竭(HF)450 万^[1]。HF 是各种心血管疾病的终末阶段, 长期以来, 其高患病率和不良预后严重影响着居民健康。既往研究显示, HF 在成年人中的患病率 1% ~ 3%^[2], van Riet 等^[3]的系统评价显示 HF 在老年人群中患病率高达 11.8%, 而射血分数保留的心力衰

竭(HFpEF)约占其中的一半, 随着年龄的增加, HFpEF 患病率快速增加。面对我国人口老龄化, 尚没有哪种特定治疗能降低 HFpEF 的发病率和病死率。HFpEF 的防治成为一项亟待解决的难题。动物实验表明, 卡维地洛能逆转心力衰竭模型小鼠左室重构和改善左室舒张功能^[4]既往临床研究也表明, 卡维地洛能明显改善射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患

基金项目: 四川省科技厅基金资助项目(2016SZ0052)

作者简介: 陈宏, 医师, Email: 349855997@qq.com

通信作者: 王秋林, 主任医师, 教授, Email: wangredox@163.com

者的病死率和心力衰竭再次住院率^[5]。但卡维地洛在 HFpEF 患者中疗效不确切,本研究旨在系统评价卡维地洛对 HFpEF 患者的疗效及安全性,以扩大检验效能。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 所有比较卡维地洛与常规治疗(不包括其他 β 受体阻滞剂)或安慰剂作为对照的随机对照试验,所有文献均为公开发表,要求资料完整。文献语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 要求年龄大于 18 岁,其诊断符合 2001 年 ACC/AHA 的标准^[6]或 Framingham 标准^[7]或左室舒张功能障碍修订标准^[8]或慢性心力衰竭诊断治疗指南^[9]提出的 HFpEF 诊断标准。所有纳入实验均经伦理委员会批准,签署知情同意书。

1.1.3 干预措施 治疗组给予卡维地洛,对照组给予其他药物或安慰剂。两组给药时间、给药剂量不限。

1.1.4 结局指标 ①临床心功能疗效;②左室舒张功能;③全因死亡率;④心力衰竭相关住院率;⑤血浆 B 型钠尿肽(BNP);⑥空腹血糖;⑦三酰甘油;⑧胆固醇;⑨不良反应

1.1.5 排除标准 ①除卡维地洛外的其他 β 受体阻滞剂;②患者基线资料明显不齐;③有使用卡维地洛或 β 受体阻滞剂的禁忌证。

1.2 文献检索

1.2.1 数据库检索 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国万方数据库、中国知网数据库,检索卡维地洛治疗 HFpEF 的随机对照实验,检索时间限定为各数据库建库至 2016 年 12 月,检索语种限定为中文和英文。

1.2.2 检索策略 根据各个数据库的特点,采取相应的策略。中文数据库以射血分数保留心力衰竭、舒张性心力衰竭、卡维地洛、随机等为检索词分别以题目或标题/摘要检索中国生物医学文献数据库、中国万方数据库、中国知网数据库。英文数据库采取主题词与自由词相结合的方式检索,英文检索词包括 heart failure with preserved ejection fraction、Diastolic Heart Failure、heart failure with normal ejection fraction、carvedilol、Random、control、Trial、randomized controlled trial 等。

1.3 文献筛选与质量评价 由两位研究者独立阅读标题、摘要,排除明显不符合纳入的文献,对可能

纳入的文献进一步阅读全文,评价是否符合纳入标准,如遇到不一致的情况,通过讨论决定或由第三位研究者决定是否纳入。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 针对随机对照实验的偏倚风险评估工具^[10]评价纳入研究的偏倚风险。

1.4 数据提取 由 2 人独立进行数据提取,有分歧时协商确定。提取各研究发表信息,纳入研究的基线特征、试验方法、结局指标等。然后由其余研究者对数据提取资料进行核对,保证其准确性、真实性。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 统计软件进行分析。二分类变量采用危险比(RR),计量资料采用均数差(MD)为效应统计量,各效应量均以 95% 可信区间(95% CI)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验对各项研究结果进行异质性检验。若各研究间不存在异质性时($P > 0.01$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型分析;若各研究间有统计学异质性($P < 0.01$, $I^2 > 50\%$)时,则分析异质性产生的原因,对可能产生异质性的因素,进行亚组分析或进行敏感性分析,分析无临床异质性后采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献 218 篇,剔除重复后获得文献 161 篇,通过阅读标题、摘要后排除 129 篇,剩余 32 篇,阅读全文后又排除 25 篇,最终纳入 7 个随机对照实验,其中 1 篇^[11]研究地在瑞典,2 篇^[12,17]研究地在中国,4 篇^[13-16]研究地在中国。

2.2 纳入文献的基本特征 基本特征见表 1 与质量学评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床心功能疗效 共计 6 个研究^[11-16]报告了临床心功能疗效,按照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,改善 NYHA 1 级以上认定为,改善临床心功能疗效为有效,各研究间有统计学异质性($P = 0.05$, $I^2 = 55\%$),故采用随机效应模型,Meta 分析结果显示与对照组相比,卡维地洛能改善 HFpEF 患者的临床心功能疗效($RR = 1.29$, 95% CI: 1.05 ~ 1.58, $P = 0.02$),见图 1。

2.3.2 左室舒张功能 共有 6 个研究^[11-16]报告了左室舒张功能,以左房室瓣舒张早期血流速度与左房室瓣舒张晚期血流速度比值(E/A 值)恒量,其中一个研究^[12]的 E/A 值无法提取。采用随机效应模型 Meta 分析结果显示,异质性很大($P < 0.001$, $I^2 = 95\%$)。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	年龄 (T/C,岁)	性别 (男/女,例)	干预措施		疗程	结局指标
				T	C		
2004 Bergström ^[11]	47/50	67/66	55/42	CAS 25mg(bid) 或 50mg(bid)	安慰剂	6 个月	①②③④⑤⑨
2004 Takeda ^[12]	19/21	69. 1/73. 1	21/19	常规 + CAS 平均 10. 9 mg/d	常规	12 个月	①②③④⑤
2005 叶炳华 ^[13]	27/26	(54. 82 ± 13. 61)/ (53. 77 ± 12. 49)	34/19	常规 + CAS 5 ~ 40 mg/d	常规	6 月	①②③⑨
2009 郑雁 ^[14]	34/42	(76. 12 ± 6. 46)/ (73. 74 ± 6. 21)	46/30	常规 + CAS 3. 125mg (bid) ~ 25mg(bid)	常规	3 ~ 6 月	①②⑥⑦⑧
2011 何德功 ^[15]	34/38	59 ~ 76	44/28	常规 + CAS 3. 125mg (bid)至最大耐受量	常规	3 月	①②⑥⑦⑧
2012 杨宇 ^[16]	42/42	(73. 25 ± 6. 37)/ (71. 52 ± 6. 18)	53/31	常规 + CAS 3. 125mg (bid) ~ 25mg(bid)	常规	3 月	①②
2013 Yamamoto ^[17]	120/125	(73 ± 10)/ (71 ± 11)	142/103	常规 + CAS 1. 25mg (bid) ~ 10mg(bid)	常规	2 年	③④⑤⑨

注:T/C 为卡维地洛组/对照组;bid 为 1 天 2 次;CAS 为卡维地洛;①为临床心功能疗效;②为左室舒张功能;③为全因死亡率;④为心力衰竭相关住院率;⑤为 B 型钠尿肽;⑥为空腹血糖;⑦为酰甘油;⑧为胆固醇;⑨为不良反应

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机 方法	分配 隐藏	盲法		数据完整性 (退出/失访)	选择报告偏倚	其他 偏倚
			研究者、受试者	结局测量者			
2004 Bergström ^[11]	不清楚	是	是	是	完整	否	不清楚
2004 Takeda ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	T 组 8 例退出	否	不清楚
2005 叶炳华 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
2009 郑雁 ^[14]	计算机	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
2011 何德功 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
2012 杨宇 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
2013 Yamamoto ^[17]	不清楚	是	不清楚	不清楚	T 组 5 例失访, C 组 3 例失访	否	不清楚

注:T/C 为卡维地洛组/对照组

敏感性分析:去掉一个研究^[16]后各研究间有统计学异质性($P=0.02,I^2=70\%$),采用随机效应模型结果显示:与对照组相比卡维地洛组能显著改善 HFpEF 患者的 E/A 值($MD=0.20,95\%CI:0.11\sim0.29,P<0.01$)(见图 2,3)。分析研究^[16]产生较大异质性的原因可能与研究样本量偏小、HFpEF 诊断标准不一、对照组使用了可能改善左室舒张功能的药物血管紧张素转化酶抑制剂有关。

2.3.3 全因死亡率 共有 4 个研究^[11-13,17]报告了全因死亡率,其中两个^[11-12]报告两组全因死亡均为 0 不纳入 Meta 分析,固定机效应模型 Meta 分析显示,卡维地洛不能改善舒张性心力衰竭患者的全因

死亡率($RR=0.78,95\%CI:0.45\sim1.36,P=0.38$)(见图 4)。

2.3.4 心力衰竭相关住院率 共 3 个研究^[11-12,17]报告了心力衰竭相关住院率,固定效应模型 Meta 分析显示,与对照组相比,卡维地洛组不能改善 HFpEF 患者心力衰竭相关住院率($RR=0.80,95\%CI:0.53\sim1.22,P=0.30$)(见图 5)。

2.3.5 血浆生化指标 有 3 个研究^[11-12,17]报告了 BNP,其中 1 个研究^[17]数据无法提取,随机效应模型 Meta 分析显示,两组在改善 BNP 水平方面差异无统计学意义($MD=-0.90,95\%CI:-48.00\sim40.2,P=0.86$)(见图 6)。

2.3.6 其他指标 2 个研究^[14-15] 报告了空腹血糖、三酰甘油、胆固醇, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与对照组相比卡维地洛组降低了空腹血糖 ($MD = -0.67, 95\% CI: -0.90 \sim -0.44, P < 0.001$)、三酰甘油 ($MD = -0.74, 95\% CI: -0.92 \sim$

$-0.55, P < 0.001$)、胆固醇 ($MD = -0.66, 95\% CI: -0.86 \sim -0.45, P < 0.001$) 水平 (见图 7~9)。3 个研究^[11,13,17] 报告了不良反应, 包括窦性心动过缓、低血压头晕等, 这可能与卡维地洛阻断心脏 β 受体, 导致心肌收缩力减弱、心输出量减少有关。

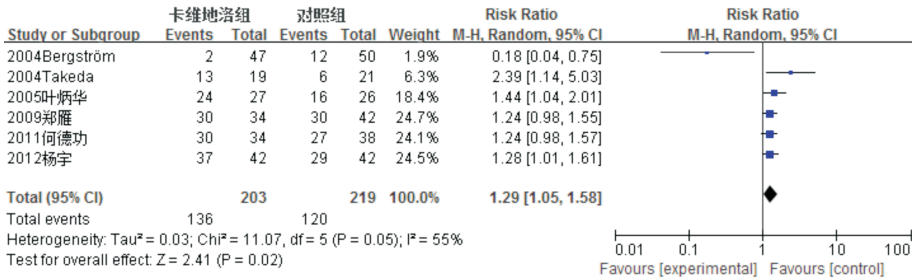


图 1 两组临床心功能疗效(NYHA 分级改善)的 Meta 分析

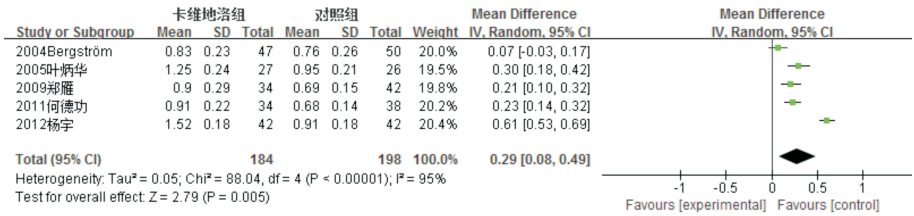


图 2 5 个研究的两组 E/A 比较的 Meta 分析

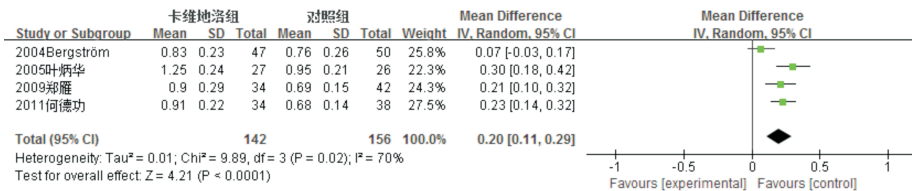


图 3 4 个研究的两组 E/A 比较的 Meta 分析

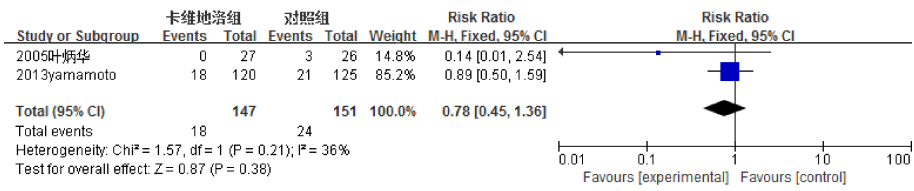


图 4 两组全因死亡率比较的 Meta 分析



图 5 两组心力衰竭相关住院率比较的 Meta 分析

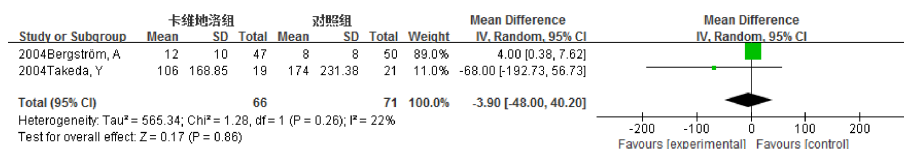


图 6 两组血浆 BNP 水平的 Meta 分析

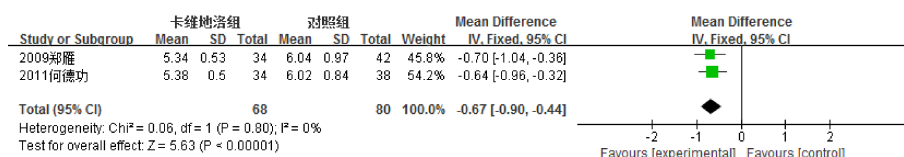


图 7 两组空腹血糖水平的 Meta 分析

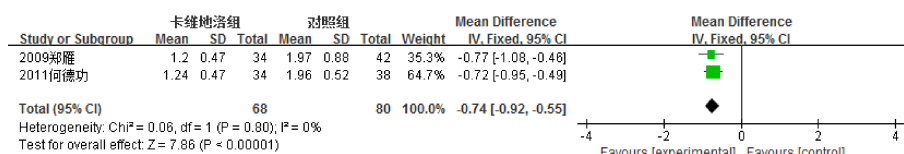


图 8 两组三酰甘油水平的 Meta 分析

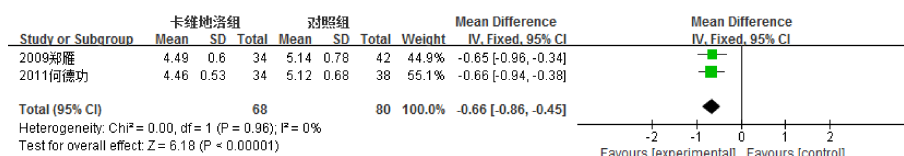


图 9 两组胆固醇水平的 Meta 分析

3 讨论

HFpEF 是一组具有典型心力衰竭症状、体征,射血分数正常,以舒张功能不全、左室僵硬、左室顺应性下降为特征的临床综合征^[18]。HFpEF 是以激活神经内分泌系统、炎症介质生成导致心肌细胞肥大和间质纤维化为主要机制的综合征^[19]。卡维地洛作为第三代 β 受体阻滞剂,其特有的抗氧化作用、降低内皮素-1 受体水平、阻断 α 受体减少细胞外基质形成,从而有利于减缓心肌纤维化形成^[20]。同时,动物实验表明 β 受体阻滞剂能提高 HFpEF 大鼠的生存率^[21]。

本研究显示卡维地洛除了能改善 HFpEF 患者临床心功能疗效、左室舒张功能外,其余指标如全因死亡率、心力衰竭相关住院率、血浆 BNP 指标两组差异无统计学意义。但是在 J-DHF 研究^[17]中卡维地洛标准剂量组能显著改善心血管事件的复合终点,另一项研究^[11]中,与心率 < 71 次/分组相比,卡维地洛应用于心率 > 71 次/分组的 HFpEF 能显著提高 E/A 值。其次在本研究中发现卡维地洛可能会降低血糖、血脂水平,对于糖尿病患者应用卡维地

洛可能要慎重。

本研究的局限性:①纳入的大多研究样本量较小,观察时间较短;②纳入研究的质量参差不齐,有些研究没有说明随机产生方法、分配隐藏、盲法等随机对照实验基本步骤;③纳入研究对 HFpEF 诊断标准不一,有些研究以 40% 作为射血分数临界点,一些研究为 45%、50%;④纳入研究对照组为常规治疗,包含 ACEI/ARB、醛固酮拮抗剂等药,两组对比可能混淆了某些药物的疗效;⑤卡维地洛使用剂量、使用方法、使用疗程、人类种群、研究人群合并症不尽相同。

综上所述,卡维地洛能显著改善临床心功能疗效、左室舒张功能,受纳入研究 HFpEF 诊断标准不规范、研究质量、实验药物剂量等的影响,尚需开展更多高质量的前瞻性试验加以验证。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [2] DUNLAY S M, ROGER V L, REDFIELD M M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J].

- Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10):591-602.
- [3] VAN RIET E E S, HOES A W, WAGENAAR K P, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3): 242-252.
- [4] HAMPTON C, ROSA R, SZETO D, et al. Effects of carvedilol on structural and functional outcomes and plasma biomarkers in the mouse transverse aortic constriction heart failure model[J]. SAGE Open Med, 2017, 30(5):1-13.
- [5] PACKER M, FOWLER M B, ROECKER E B, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study[J]. Circulation, 2002, 106(17):2194-2199.
- [6] HUNT S A, BAKER D W, CHIN M H, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation, management of heart failure). International Society for Heart, Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA guidelines for the evaluation, management of chronic heart failure in the adult; executive summary A. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure); developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America[J]. Circulation, 2001, 104(24):2996-3007.
- [7] MCKEE P A, CASTELLI W P, MCNAMARA P M, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study[J]. N Engl J Med, 1971, 285(26):1441-1446.
- [8] 张子彬. 左室舒张功能障碍性心力衰竭的诊断修订标准中国心力衰竭协会(CHFA)[J]. 心血管病学进展, 2002, 22(3):126.
- [9] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076-1095.
- [10] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of Interventions Version 5.1.0[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011:68-75.
- [11] BERGSTRÖM M A, ANDERSSON B, EDNER M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC)[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(4):453-461.
- [12] TAKEDA Y, FUKUTOMI T, SUZUKI S, et al. Effects of carvedilol, on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(4):448-453.
- [13] 叶炳华, 李爱云, 朱晓燕. 卡维地洛治疗舒张性心力衰竭临床观察[J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(11):4842-4844.
- [14] 郑雁, 孟磊, 董均树, 等. 卡维地洛对老年舒张性心力衰竭患者心功能及糖、脂代谢的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(6):1111-1114.
- [15] 何德功. 卡维地洛治疗老年舒张性心力衰竭的疗效及对血糖、血脂的影响[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(7):100-101.
- [16] 杨宇, 冯德辉, 王俊贤, 等. 卡维地洛治疗老年舒张性心力衰竭患者疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(18):90-91.
- [17] YAMAMOTO K, ORIGASA H, HORI M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF)[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(1):110-118.
- [18] SHARMA K, KASS D A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. Circ Res, 2014, 115(1):79-96.
- [19] JUMEAN M F, KONSTAM M A. Heart failure with preserved ejection fraction: what is in a name? [J]. Cardiol Rev, 2015, 23(4):161-167.
- [20] 孙涛, 沈璐华, 陈晖, 等. β 受体阻滞剂对心力衰竭大鼠模型心肌纤维化的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(1):68-71.
- [21] KOBAYASHI M, MACHIDA N, MITSUISHI M, et al. Beta-blocker improves survival, left ventricular function, and myocardial remodeling in hypertensive rats with diastolic heart failure[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(12):1112-1119.

(收稿日期:2017-06-19)