

炙甘草汤加减方治疗心房颤动随机对照试验的 Meta 分析

谢冰昕 李树斌 马丽华 张博 李乔 吴宝

(中国中医科学院广安门医院南区,北京,102600)

摘要 目的:对炙甘草汤加减方治疗心房颤动的疗效进行评价。方法:在中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库中检索2000年1月至2017年4月发表的炙甘草汤加减方治疗心房颤动的随机对照试验文献,对文献进行二次筛选并进行Jadad评分,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:炙甘草汤加减方在改善心房颤动临床症状方面具有明显疗效(OR值为1.89,OR值的95%CI为1.24~2.86, $P=0.003$, $I^2=45%$);在心电图(或24h动态心电图)是否转复为窦性心律方面较单独西医常规疗法有优势(OR值为2.70,OR值的95%CI为1.71~4.26, $P<0.0001$, $I^2=7%$)。结论:炙甘草汤加减治疗心房颤动可能具有一定的疗效。

关键词 炙甘草汤;心房颤动;随机对照试验;Meta分析

Randomized Controlled Trials of Liquorice Root Decoction in Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis

Xie Bingxin, Li Shubin, Ma Lihua, Zhang Bo, Li Qiao, Wu Bao

(Southern Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effect of Liquorice Root Decoction in the treatment of atrial fibrillation (AF). **Methods:** The references of randomized controlled trials of Liquorice Root Decoction in the treatment of AF were searched from CNKI, VIP, and Wanfang Database published from January 2000 to April 2017. The articles were screened again and graded by Jadad Quality Scale. RevMan 5.3 was used for the meta-analysis. **Results:** Liquorice Root Decoction had a significant effect in improving the clinical symptoms of AF (OR = 1.89, 95% CI 1.24 ~ 2.86, $P=0.003$, $I^2=45%$). It had advantages over conventional Western medicine therapy alone in converting to sinus rhythm on ECG (or 24 hour dynamic electrocardiogram) (OR = 2.70, 95% CI 1.71 ~ 4.26 $P<0.0001$, $I^2=7%$). **Conclusion:** Liquorice Root Decoction may have a certain effect in the treatment of AF.

Key Words Liquorice Root Decoction; atrial fibrillation; Randomized controlled trial; Meta-analysis

中图分类号:R256.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.057

心房颤动(简称房颤)是目前临床最常见的心律失常之一,在全球范围内呈逐渐升高趋势,越来越受到医学界的关注。美国成人房颤的患病率为0.4%~1.0%^[1]。国内某研究结果显示,中国的房颤总患病率为0.65%^[2]。西医治疗房颤的药物主要治疗包括^[3]:1)转复房颤并维持窦性心律;2)预防血栓栓塞;3)预防新发房颤或房颤复发的上游治疗;4)控制心室率等。传统中医药学治疗房颤目前临床经方研究较多的是炙甘草汤和生脉散^[3],由以研究炙甘草汤居多。但是,通过对相关临床随机对照试验(Randomised Controlled Trial, RCT)报告进行分析后发现,仍然存在许多不足。因此,针对近些年来炙甘草汤治疗房颤的临床研究文献进行一次系统评价就显得十分必要。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以炙甘草汤、房颤、房颤、心房纤颤、随机、对照、临床试验为中文检索词对中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP)进行检索。发表年限为2000年1月至2017年4月间发表的文献。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 试验类型为人类临床试验,研究对象为针对心房颤动的临床研究。

1.2.2 研究对象 纳入的文献为2000年1月至2017年4月之间发表的RCTs文献,试验对象为患有房颤的成人。

1.2.3 干预措施 观察组要求使用口服炙甘草汤汤剂(或颗粒剂)进行干预(单用炙甘草汤或与西药

联用),炙甘草汤可用原方或随证加减;对照组为西药基础治疗。试验治疗时间不少于7 d。观察组和对照组试验样本量均不少于15例。

1.2.4 质量评价标准 采用改良后的Jadad评分表对纳入的文献进行质量评估评分并记录。2名研究员分别独立完成,出现不一致与第3名研究员讨论解决。

1.2.5 结局指标 1)临床总有效率;2)心电图(24 h动态心电图)是否转复为窦性心律。

1.3 排除标准 1)研究目的中没有本系统评价中需要统计的指标描述;2)研究对象中包含未成年人(<18周岁)房颤类型的研究;3)研究方法中观察组包含其他中医药干预措施,如针灸、推拿、穴位贴敷及合用其他方剂等情况。

1.4 诊断标准 经心电图或24 h动态心电图(Holter)诊断为心房颤动的病例。

1.5 资料提取 根据相关检索策略获得文献后,下载原文献,由两名研究员分别进行文献筛选,剔除如库间重复、不符合纳入标准等文献,将最终入选的文献信息利用Excel软件进行归纳和整理,记录如样本量、中西医诊断描述、结局指标、干预措施等信息。

1.6 统计分析 将研究文献信息通过RevMan 5.3软件进行数据分析,主要对数据的异质性、敏感性及发表偏倚等进行分析。二分类变量效应值采用相对危险度(Relative Risk, RR)或比值比(Odds Ratio, OR)及其95%可信区间(Confidence Intervals, CI)表示。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过前述检索策略共得到相关文献241篇,由2名研究员人工进行进一步审查

筛选后最终纳入9篇RCTs文献^[4-12],全部为中文文献。符合纳入标准的文献分布于2000—2015年之间。3项研究^[4,7,11]只采用临床总有效率作为评价指标,2项研究^[6,12]只采用是否转复为窦性心律作为疗效评价指标,4项研究^[5,8-10]采用临床总有效率及是否转复为窦性心律作为疗效评价指标。纳入的9项研究中没有一篇为较高质量(Jadad评分 ≥ 4 分)文献,均为低质量文献。

2.2 纳入研究表 9项纳入研究的基本信息及方法学质量见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 炙甘草汤加减对照西医常规疗法治疗房颤的临床总有效率的Meta分析 有7项研究^[4-5,7-11](共580例患者)采用临床总有效率做为效应指标,采用固定效应模型进行Meta分析,森林图见图1。图形中显示,菱形图标位于无效线右侧,提示观察组效益大于对照组,即炙甘草汤加减在改善房颤临床症状方面具有明显疗效(OR值为1.89,OR值的95%CI为1.24~2.86, $P=0.003$, $I^2=45\%$)。对7项研究进行发表偏倚分析,倒漏斗图(见图2)显示两侧趋势不对称,提示存在发表偏倚。因入选的7项研究均为低质量研究,因此未做敏感性分析。

2.3.2 炙甘草汤对照西医常规疗法治疗房颤心电图(或24 h动态心电图)是否转复为窦性心律的总有效率的Meta分析 有6项研究^[5-6,8-10,12](共414例患者)采用心电图(或24 h动态心电图)是否转复为窦性心律的总有效率作为临床结局指标,采用固定效应模型进行Meta分析。森林图见图3。图形中显示,菱形图标位于无效线右侧,提示观察组效益大于对照组,即炙甘草汤加减在改善房颤心电图是否转复为窦性心律方面具有明显疗效(OR值为2.70,

表1 纳入文献的基本信息及方法学质量

作者	样本量	西医诊断标准描述	西医排除标准	中医证型描述	观察组干预	对照组干预	临床总有效率	是否复律	随机方法	随机隐藏	盲法	脱落	Jadad评分
周国栋 ^[4] 等	96	有	有	有	加味炙甘草汤	胺碘酮	有	无	无	无	无	无	2
张玉会 ^[5] 等	120	有	无	无	炙甘草汤加减+乙胺碘呋酮	乙胺碘呋酮	有	有	无	无	无	无	2
董泊 ^[6] 等	36	有	无	无	炙甘草汤加减+胺碘酮	胺碘酮	无	有	无	无	无	无	2
李杰 ^[7] 等	106	无	无	有	炙甘草汤加减+胺碘酮	胺碘酮	有	无	无	无	无	无	2
许金凤 ^[8]	58	有	无	无	炙甘草汤加味+胺碘酮	胺碘酮	有	有	无	无	无	无	2
姚渭芬 ^[9]	60	无	无	无	炙甘草汤加减+胺碘酮	胺碘酮	有	有	无	无	单盲	无	3
黄家聪 ^[10]	60	有	有	有	炙甘草汤加减+胺碘酮	胺碘酮	有	有	无	无	无	无	2
蒋正强 ^[11]	80	有	有	有	炙甘草汤加减+螺内酯、 氢氯噻嗪、胺碘酮	螺内酯、氢氯 噻嗪、胺碘酮	有	无	无	无	无	无	2
黄金稳 ^[12] 等	80	有	有	有	炙甘草汤+胺碘酮	胺碘酮	无	有	无	无	无	无	2

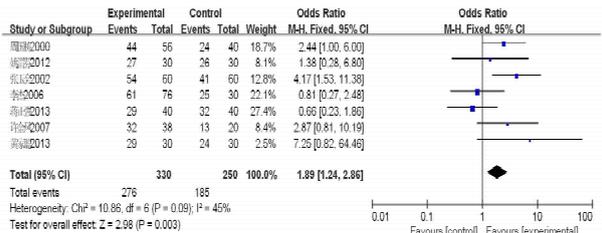


图1 炙甘草汤加减对照西医常规疗法治疗房颤的临床总有效率的 Meta 分析森林图

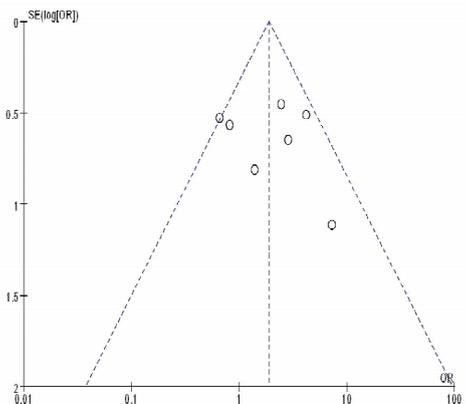


图2 炙甘草汤加减对照西医常规疗法治疗房颤的临床总有效率的发表偏倚分析

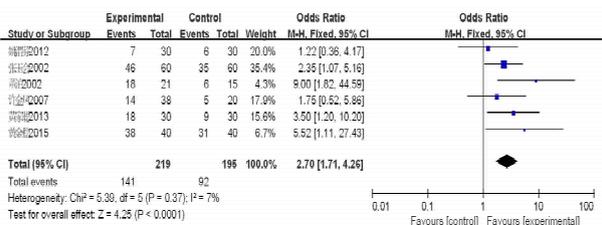


图3 炙甘草汤加减对照西医常规疗法治疗房颤心电图(或24 h动态心电图)是否转复为窦性心律的总有效率的 Meta 分析森林图

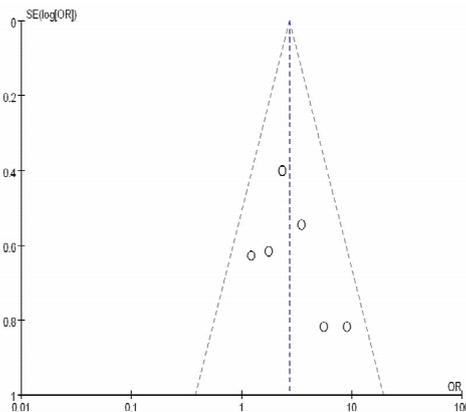


图4 炙甘草汤加减对照西医常规疗法治疗房颤心电图(或24 h动态心电图)是否转复为窦性心律的总有效率的发表偏倚分析

OR 值的 95% CI 为 1.71 ~ 4.26, $P < 0.0001$, $I^2 = 7%$ 。对 6 项研究进行发表偏倚分析,倒漏斗图(见图 4)显示两侧趋势不对称,提示存在发表偏倚。因入选的 6 项研究均为低质量研究,因此未做敏感

性分析。

3 讨论

本研究所纳入的文献均是使用中医经典方剂炙甘草汤加减配合西医治疗对照西医常规疗法治疗房颤的 RCTs 文献。入选的 9 篇 RCT 中有 5 篇^[4,7,10-12]提到了中医证型,这 5 篇 RCT 中患者的临床证型均包含气阴两虚型。炙甘草汤又名复脉汤,本方是《伤寒论》中治疗心动悸、脉结代的明方。其具有益气滋阴,通阳复脉之功效。其主要成分为炙甘草、生姜、桂枝、人参、生地黄、阿胶、麦门冬、麻仁、大枣等。现代中药药理也对其组成成分进行了大量的研究,有研究发现^[13],使用炙甘草汤可逆转房颤兔心肌纤维化,同时缩短 fAPD(右心耳组织场电位时程)。在《伤寒论》原文中,炙甘草用量为“四两”(12 g),而生地黄用“一斤”,麦冬用“半升”,却冠名以“炙甘草汤”,可见炙甘草在炙甘草汤中的独特地位。现代药理显示,炙甘草在心血管系统中具有抗心律失常、抗炎等药理作用^[14]。而针对生地黄的研究发现,其中的乙酸乙酯提取物,具有较强的抗氧化活性^[15]。现代学者通过对麦冬的主要成分进行研究发现其具有抗心肌缺血,抗心律失常的作用^[16]。中药人参在心血管系统中有着广泛的应用,在其抗心律失常方面研究发现,主要成分之一人参皂苷 Rb1 通过对钙、钾等多种离子通道的影响而起到抗心律失常作用^[17]。而桂枝中的桂皮醛具有扩张血管、抗血小板聚集和体内抗血栓作用^[18];因此,通过对炙甘草汤中的主要成分进行的药理研究结果可以推断,入选的 9 篇文献的结果存在一定的可信度。9 项研究中有 8 项研究^[4-11]报告了随证加减情况。如黄家聪^[10]报告,阳虚湿痰型加半夏、瓜蒌皮、白术、竹茹各 10 g;李杰等^[7]报告,如胸闷,加半夏、薤白各 10 g、瓜蒌皮 15 g,咳嗽气喘加葶苈子、白芥子各 10 g,心前区疼痛加三七粉(分吞)、乳香、没药各 6 g,桃仁、红花各 10 g。由此可以看出,在改善房颤患者的伴随症状方面,中医药优势更加明显,针对不同的症状特点灵活地调整用药方案,这样一来,可以更好的改善临床症状,该项结论在其他相似类型的 Meta 分析^[19]讨论中也有体现。

通过本次系统评价,发现炙甘草汤加减方治疗房颤的 RCT 报告存在几方面问题:1)对 2 个结局指标的倒漏斗图分析可以发现,入选的研究存在发表偏倚,一定程度上影响了 RCT 报告结论的可信度。2)纳入的 9 项研究中,仅 1 项研究^[4]报告了单用炙甘草汤加减与西医常规治疗比较情况,其余 8 项研

究均为炙甘草汤加减联合西药与西医常规治疗比较情况,说明单用炙甘草汤在房颤的临床治疗中应用仍不广泛,其单用治疗效果缺乏有效的试验数据支撑,还望有更多的 RCT 对其疗效进行进一步探索。

3) 房颤复律后的高复发率是学界高度关注的问题,对于干预措施的效果判断有时需要长期随访,但入选的 9 项研究中只有 3 项^[5-6,12] 报告了随访情况。虽然有时在临床实践中面临较多困难,但如能完善专业的随访系统,必将推动房颤治疗整体评价体系的建立,从而提供更加科学的评价。

综上所述,通过本随机对照试验的 Meta 分析可以看出,临床利用经方炙甘草汤加减方治疗房颤时,在改善患者临床症状及转复为窦性心律方面可能具有一定的疗效。但通过对所有纳入文献的方法学以及报告质量进行分析后可以发现,研究结果存在一定的偏倚性,临床上仍然需要更多的、质量更高的随机对照试验对该结果进行论证。

参考文献

- [1] 别立展,赵丹丹,黄春恺,等. 心房颤动的流行病学研究现状及进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(13):2562-2568.
- [2] 周自强,胡大一,陈捷.“中国心房颤动流行病学研究”结果解读[J]. 中华内科杂志,2010,49(3):198-199.
- [3] 谢冰昕. 口服中药治疗阵发性心房颤动随机对照试验的系统评价[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [4] 周国栋,张京春,史大卓. 加味炙甘草汤治疗阵发性心房颤动 56 例[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(10):756.
- [5] 张玉会,韩猛祥. 中西医结合治疗冠心病缓慢型房颤 60 例[J]. 实用中医药杂志,2002,18(9):28-29.
- [6] 董泊,刘军. 中西医结合治疗慢性心房纤颤复律 36 例的疗效观

察[J]. 中原医刊,2002,29(10):14-15.

- [7] 李杰,侯月梅. 炙甘草汤合用胺碘酮治疗阵发性房颤疗效观察[J]. 新疆中医药,2006,24(1):10-11.
- [8] 许金凤. 炙甘草汤加味治疗老年房颤 38 例[J]. 中医药信息,2007,24(3):27-27.
- [9] 姚渭芬. 中西医结合治疗阵发性房颤 30 例[J]. 山东中医杂志,2012,31(4):266-267.
- [10] 黄家聪. 炙甘草汤加减配合胺碘酮治疗慢性房颤疗效观察[J]. 广西中医药,2013,36(3):20-21.
- [11] 蒋正强. 炙甘草汤治疗原发性高血压并阵发性心房颤动 40 例[J]. 河南中医,2013,33(6):844-846.
- [12] 黄金稳,曹峰,邓北珍,等. 缙沙坦联合炙甘草汤治疗高血压合并持续性房颤的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,6(21):120-121.
- [13] 娜几娜·吾格提,艾力曼·马合木提,王坤,等. 炙甘草汤减缓兔右心房颤所致心肌纤维化作用[J]. 中国实验诊断学,2014,(11):1754-1758.
- [14] 张梦龙,王梦月,杨静玉,等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.
- [15] 袁保刚,何全磊,尹丹丹,等. 生地黄提取物的抗氧化活性研究[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版,2011,39(3):137-140,145.
- [16] 于学康. 麦冬的药理作用研究进展[J]. 天津药学,2012,24(4):69-70.
- [17] 陈梅卿,李卫华,石柱秀. 人参皂苷 Rb1 对心血管系统的药理作用研究进展[J]. 医学综述,2015,(3):519-521.
- [18] 许源,宿树兰,王团结,等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材,2013,36(4):674-678.
- [19] 谢冰昕,李树斌,李勤,等. 单用口服中药治疗成人病毒性心肌炎随机对照试验的 Meta 分析[J]. 安徽中医药大学学报,2016,35(6):14-17.

(2017-07-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2218 页)

- [6] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 北京:江苏科学技术出版社,2001.
- [7] 陈金鹏,周敏,刘兴静,等. 中药治疗慢性荨麻疹临床研究的系统评价[J]. 上海中医药杂志,2012,46(9):57-60.
- [8] 黎波,石磊,杜元灏,等. 针灸治疗慢性荨麻疹随机对照临床试

的系统评价[J]. 中医杂志,2009,50(5):432-436.

- [9] 钱海良,熊俊,陈日新,等. 基于现代文献的灸法治疗荨麻疹的临床证据研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3196-3200.

(2016-12-05 收稿 责任编辑:张文婷)