

- CRT 治疗计划中 95% 等剂量线包括的体积比常规治疗减少 50% 以上,但是否能因此减轻血液学毒性尚无定论。因此,全中枢放疗期间密切监测血常规,尽早发现骨髓抑制,及时干预仍是目前预防重度骨髓抑制、保证放疗顺利进行的首要手段。一旦发生重度骨髓抑制后,应缩短复查血常规的间隔时间,甚至暂停放疗。

目前的研究多倾向于通过联合化疗来减少放疗的范围和剂量,特别是对年幼患者。但亦有认为化疗并无益处,化疗可导致的骨髓原始细胞的损伤,使得骨髓的应激能力下降,在一项放疗相关骨髓抑制原因分析报道里,同期化疗后放疗较单纯放疗骨髓抑制发生的相对危险度(OR 值)高达 48.6^[7]。Yen 等^[8]分析了 38 名颅内生殖细胞瘤全中枢放疗患者资料,患者中 26 例接受单纯放疗,12 例采用诱导化疗后联合放疗,结果显示化疗对生存期的影响没有统计学意义,却与治疗相关的毒性发生率较高有关。另一项研究对比了 80 名患者不同模式治疗后的 5 年无复发生率,结果与前相仿^[9]。本组中,经诱导化疗患者的骨髓抑制程度明显较单纯放疗者重, $P < 0.05$,这与 Jeffries 等^[3]的报道亦是一致的。考虑化疗相关重度骨髓抑制发生的风险,笔者认为临床全脑全脊髓放疗前进行化疗应慎重选择。

全脑全脊髓照射期间出现骨髓抑制情况常见,放疗期间要密切监测血常规。诱导化疗的应用应慎重,以降低重度骨髓抑制发生的风险,对出现重度骨髓

抑制的患者,经对症处理后大多数患者均可恢复正常。

参考文献

- 1 赵向飞,康静波,聂青,等.髓母细胞瘤患者全脑全脊髓放疗的血液学毒性观察[J]. 军事医学,2012,36(5):385-387
- 2 Paulino AC, Wen BC, Mayr NA, *et al.* Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma[J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 55-59
- 3 Jeffries S, Rajan B, Ashely S, *et al.* Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation[J]. Radiother Oncol, 1998, 48(1): 23-27
- 4 徐韬,古模发,李群,等.一种新型全脑全脊髓放疗技术[J]. 中国神经肿瘤杂志,2008, 6(1): 48-51
- 5 Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma. [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): 273-280
- 6 Thornton AF, Hegarty TJ, Ten Haken RK, *et al.* Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 20(6): 1309-1315
- 7 Mac MM, Lamborn K, Khan W, *et al.* Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of a predictive model[J]. Blood, 1997, 89(7): 2303-2310
- 8 Yen SH, Chen YW, Huang PI, *et al.* Optimal treatment for intracranial germinoma: can we lower radiation dose without chemotherapy? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(4): 980-987
- 9 Chen YW, Huang PI, Ho DM, *et al.* Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute[J]. Cancer, 2012, 118(10): 2752-2762

(收稿日期:2013-07-15)

(修回日期:2013-07-24)

培哌普利联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的 Meta 分析

唐其柱 袁潇频 刘文卫

摘要 目的 评价培哌普利联合胺碘酮与单独使用胺碘酮治疗阵发性心房颤动的疗效。方法 计算机检索 Embase、Medline、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库 2001~2013 年中关于培哌普利联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的随机对照研究,依据纳入、排除标准选择文献,对纳入文献中的参考文献进行筛选,对文献质量进行严格评价和资料提取,对符合质量标准的 RCT 采用 Review Manager 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 Meta 分析显示,培哌普利联合胺碘酮后对心房颤动患者窦律维持的 OR 为 2.54 (95% CI: 1.83~3.53, $P = 0.000$),左心房内径比单纯胺碘酮组减少 0.31 (95% CI: 0.07~0.56, $P = 0.010$)。结论 心房颤动患者联合服用培哌普利与胺碘酮可降低心房颤动发生率及复发率,并更好的维持窦律,同时,对延缓心房颤动患者左心房扩大及改善心功能均有一定作用。

关键词 培哌普利 胺碘酮 心房颤动 Meta 分析

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科(唐其柱、袁潇频);441000 湖北省襄阳市中心医院心内科(袁潇频、刘文卫)

通讯作者:刘文卫,医学博士,教授、主任医师、硕士生导师,电子信箱:liuwenwei@medmail.com.cn

A Meta – analysis of Perindopril Combined with Amiodarone in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Tang Qizhu, Yuan Xiaopin, Liu Wenwei. Department of cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To compare the efficacy of combination use of perindopril and amiodarone with simply use of amiodarone for the paroxysmal atrial fibrillation. **Methods** We used computer to search through the database including Embase, Medline, Pubmed, PUBMED, Cochrane Central Register of Controlled trial, CBMdisc, CNKI, and wanfangdata to collect the original papers focus on the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Strictly according to the including criteria and excluding criteria, we conducted the meta – analysis on this topic. **Results** The OR of combination use of perindopril and amiodarone for paroxysmal atrial fibrillation was 2.54 (95% CI: 1.83 – 3.53, $P = 0.000$). The inner diameter of left atrium decrease 0.31cm (95% CI: 0.07 – 0.56, $P = 0.010$). **Conclusion** Combination use of perindopril and amiodarone for paroxysmal atrial fibrillation can reduce the frequency of attack. Meantime, it is valid to delay the left atrial enlargement and improve the cardiac function.

Key words Perindopril; Amiodarone; Atrial fibrillation; Meta – analysis

心房颤动是一种十分常见的心律失常,其在很大程度上增加患者心血管系统的发生率及病死率,影响心房电重构及结构重构,表现在心房纤维化、心房复极时间延长、心房传导时间弥散等方面^[1]。而心房的重构对心房颤动的复发和窦律维持发挥关键作用。多年来,临床上主要使用传统抗心律失常药物控制心房颤动的复发,这类药物主要作用机制是抑制心房的电重构,另一类药物则是抑制心房的结构重构,主要有 ACEI、ARB 类药物等。胺碘酮作为临床一线用药,对心房颤动的复律,窦律的维持、心室率的控制、改善心功能及远期预后方面均有重要作用。此次 Meta 分析的目的在于评价培哚普利与胺碘酮联合应用于治疗阵发性心房颤动的临床疗效。

资料与方法

1. 文献检索:计算机检索 Embase、Medline、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库 2001 ~ 2013 年中纳入比较单独使用胺碘酮与培哚普利、胺碘酮联合使用治疗心房颤动的随机对照研究 (RCT),文献语种为中文及英文。

2. 检索策略及质量评价:依据各数据库特点,采取相应检索策略。将“培哚普利、胺碘酮、房颤、心房颤动”作为检索词在中文数据库中进行检索。检索的英文关键词是“perindopril、amiodarone、atrial fibrillation、AF”。按照 Jadad 法^[2]对搜集到的文献进行评分,总分范围为 0 ~ 5 分,0 ~ 2 分为低质量文献,≥ 3 分则文献质量较高。

3. 入选标准:①研究类型:临床试验均为随机对照研究 (RCT),均为公开发表的一次性文献,文献资料完整,无论是否采用盲法;文献语种为英文及中文;②干预措施:对照组都是单独使用口服胺碘酮的基础治疗,用药剂量为:第 1 周 600mg/d,第 2 周减至 400mg/d,第 3 周改为 200mg/d 维持。实验组都是在对照组的基础上加用培哚普利,具体用药为:前

3 天 2mg,如无低血压反应则改为 4mg 维持;③结局指标:随访结束时新发心房颤动、复发心房颤动或作为不良反应出现的心房颤动例数。心房颤动的诊断根据心电图或 24h 动态心电图的结果。

4. 排除标准:①实验缺少对照组;②原始文献无相应统计指标;③不能获得全文及重复发表的文献。

5. 发表偏倚:搜集到的文献利用 Funnel plot 倒漏斗图进行评价。若所得图形对称,则不存在发表偏倚,若不对称,则可能存在发表偏倚。

6. 数据提取:所有数据按照预先设计的标准数据表格形式进行独立提取。从各篇文献提取的数据资料包括:第一作者、发表年份、试验的质量评分、患者用药情况、随访情况以及心房颤动的发生情况等。

7. 统计学方法:采用 Review Manager (RevMan) 5.0 软件对数据进行分析。用相对危险度 (RR) 对二分类资料进行评估,用计算加权均数差值 (weighted mean difference, WMD)、95% 可信区间 (CI) 对单位相同的连续性变量进行评估,并进行异质性检验,当 χ^2 检验 $P < 0.05$ 、 $I^2 > 50\%$ 时表示有异质性,此时使用随机效应模型;无异质性,则采用固定效应模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入研究文献的基本情况:首次检索出相关文献 94 篇,其中重复发表的有 25 篇,与纳入标准不符合的文献有 32 篇,再剔除描述性研究和病例对照设计,最终有 10 篇文献纳入此次 Meta 分析,纳入文献的一般情况见表 1。

2. 方法学质量评价:根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 质量评价标准对 RCT 行质量评价。本次纳入的 10 项研究为中等。其中有 8 篇文献报道了丢失的随访病例,并交代了病例退出、失访原因。各研究组将患者的性别、年龄、既往史等基础资料做了比较,差异无统计学意义。

表 1 纳入文献的一般情况

入选试验	发表年份 (年)	病例数 (n)	实验组 (n)	对照组 (n)	退出 (n)	性别(男性/ 女性)	年龄 (岁)	试验时间 (年)	Jadad 评分
叶新和 ^[3]	2006	89	41	48	0	47/42	42~81	3	3
张士谅 ^[4]	2012	63	32	31	4	-	45~70	8	3
陈德宣 ^[5]	2009	83	40	43	0	45/38	-	2	3
陈永辉 ^[6]	2012	92	46	46	8	44/40	-	3	2
郭景枝 ^[7]	2009	120	60	60	5	78/42	32~78	1.5	3
张晓华 ^[8]	2009	120	60	60	13	63/57	28~72	2	3
王霞 ^[9]	2005	48	24	24	0	36/12	<60	1	3
殷跃辉 ^[10]	2004	100	51	49	0	-	-	1.5	2
王咏梅 ^[11]	2008	56	32	24	2	31/25	65~87	3	3
张后民 ^[12]	2009	54	28	26	5	24/25	-	1.5	3

3. 培哚普利联用胺碘酮对窦律维持的影响:有 10 个试验比较了两组患者使用后窦律控制的情况,异质性检验 $P=0.980, I^2=0$, 应用固定效应模型。合

并 $OR=2.54$ (95% CI: 1.83 ~ 3.53), 总体效应 $Z=5.59, P=0.000$, 差异有统计学意义(图 1)。

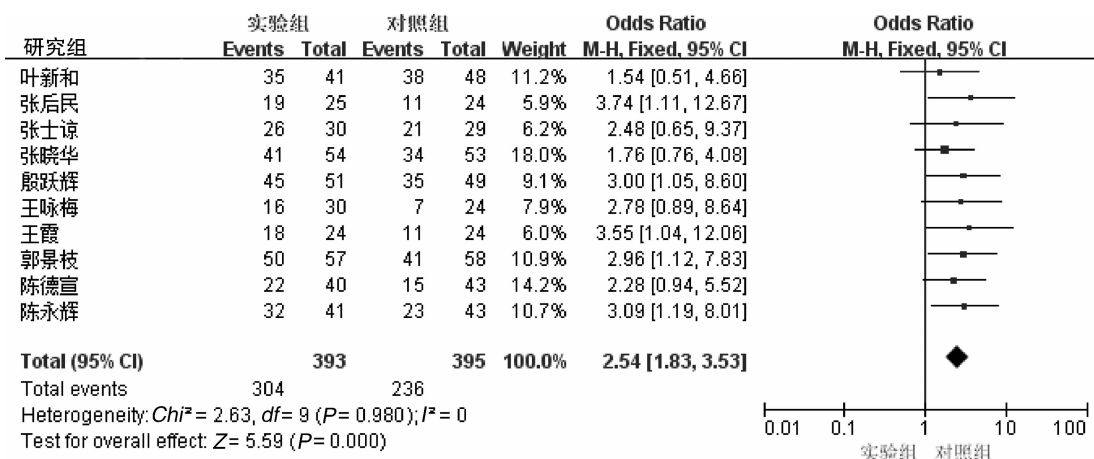


图 1 培哚普利与胺碘酮联合应用对房颤患者窦律维持影响的森林图

4. 培哚普利联用胺碘酮对心房颤动患者左心房内径的影响:8 个试验将两组患者用药前后左心房内径做了比较,其中 1 个实验统计结果显示治疗前后两组间的左心房内径差异无统计学意义。异质性检

验 $P=0.870, I^2=0$, 应用固定效应模型。与对照组比较,胺碘酮联合培哚普利实验组患者左心房内径减少 0.31 (95% CI: 0.07 ~ 0.56), 总体效应 $Z=2.47, P=0.010$, 差异有统计学意义(图 2)。

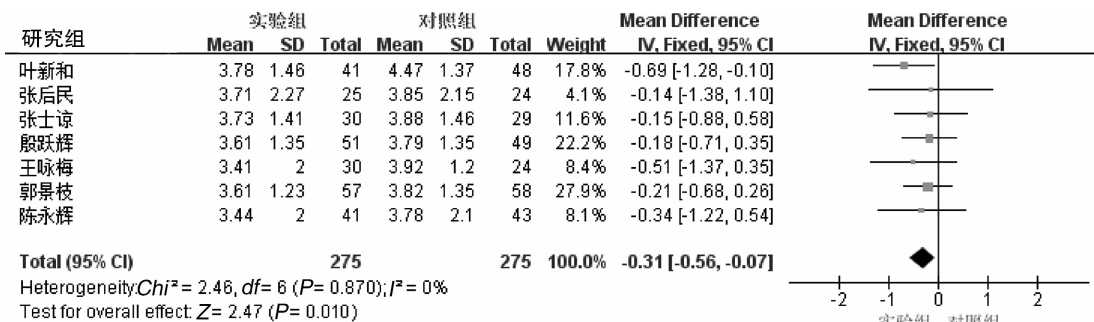


图 2 培哚普利与胺碘酮联合应用对心房颤动患者左心房内径影响的森林图

5. 发表偏倚的评估:用 RevMan5.0 软件将搜集到的文献利用 Funnel plot 倒漏斗图进行评价。所得图形对称,说明发表偏倚不大,详见图 3。

讨 论

将 10 个随机对照研究的结果进行 Meta 分析,结果显示胺碘酮联合培哚普利对心房颤动患者的窦律

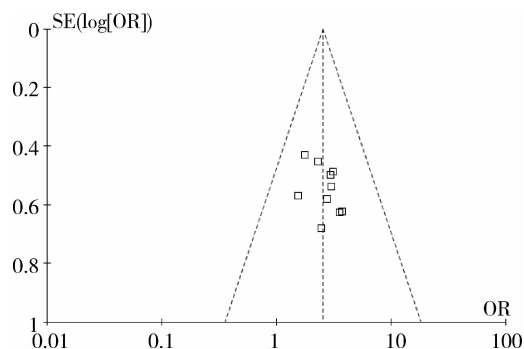


图 3 纳入 10 项研究的漏斗图

维持以及延缓左心房扩大方面均优于单独使用胺碘酮者。

心房颤动的发病机制较为复杂,心房颤动发生时,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS 系统)明显激活,心房局部血管紧张素(Ang)Ⅱ的浓度升高,而血管紧张素Ⅱ不仅能够促进心肌纤维的增生,还降低了胶原酶的活性,心肌顺应性也随之下降^[13,14]。而心房有效不应期的缩短进一步促进了心房电重构的产生,为心房颤动的复发创造了条件。此外,血管紧张素Ⅱ具有很强的致心律失常作用^[15]。Goette 等^[15,16]研究者发现心房纤维化、解剖重构的基础在于心房颤动与心房肌细胞中 AT1 受体上调,AT2 受体下调以及细胞外信号调节激酶的表达式增加。如果能够有效的阻断 Ang Ⅱ 浓度升高,可则能防止心房颤动的发生。既往临床上多采用Ⅲ类抗心律失常药物胺碘酮来维持窦律,主要通过延长动作电位时程及有效不应期发挥作用,其疗效、安全性已得到证实。ACEI 类药物的作用机制主要是通过减弱血管紧张素转化酶的活性,控制血管紧张素Ⅱ的产生。Komatsu 等^[17]在单独使用抗心律失常药物时,窦律的维持率为 82.6%,加用 ACEI 类药物后窦律的维持率上升至 97.1%,且两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,ACEI 类药物可显著改善心房颤动患者窦性心律的维持,减少心房颤动的复发。与一线抗心律失常药物胺碘酮联合应用抑制左心房扩大^[18]。本次 Meta 分析所得出的结论,与纳入的各研究组所得结论均一致。

目前国内已发表的随机对照试验的质量普遍不高,进行培哚普利与胺碘酮联合治疗心房颤动疗效对比的临床例数十分有限,尽管在纳入标准上尽可能做到一致,但在实验方法和研究方法方面也各有不同,纳入对象的基本信息也可能有所不同,某种程度上影响了纳入资料的质量,而对于心房颤动复发的判断,各实验组的标准也未统一。因此,在一定程度上

也会对结果有所影响。为了能可得更科学的实验结论,还需要纳入大样本、高质量、随访资料完善的随机双盲对照实验数据。

参考文献

- 1 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, *et al.* A population - based study of the long - term risks associated with atrial fibrillation: 20 - year follow - up of the Renfrew Paisley study [J]. *Am J Med*, 2002, 113: 359 - 364
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1 - 12
- 3 叶新和, 杨承建, 王晓兰, 等. 胺碘酮联合培哚普利对初发性心房颤动复律后窦性心律维持的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27(1): 4
- 4 张士谅. 胺碘酮与培哚普利联合治疗阵发性房颤的临床观察 [J]. *心血管病防治知识*, 2012, 2: 34 - 37
- 5 陈德宣, 张洁, 潘辉年. 培哚普利联合胺碘酮对老年高血压合并房颤患者复律效果观察 [J]. *山西医药杂志*, 2009, 38(2): 161 - 162
- 6 陈永辉. 培哚普利联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的临床研究 [J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(11): 72 - 73
- 7 郭景枝, 张嫩英. 培哚普利联合胺碘酮转复心房颤动的临床观察 [J]. *中国现代医生*, 2009, 47(29): 32
- 8 张晓华, 赵正琦, 刘红彬, 等. 培哚普利预防持续性心房纤颤复发的疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(31): 3810 - 3811
- 9 王霞, 姚福梅, 赵弛, 等. 培哚普利预防心房颤动复发的疗效 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2005, 11(2): 122 - 123
- 10 殷跃辉, 刘增长, 杨小渝, 等. 小剂量胺碘酮与培哚普利联合治疗阵发性心房颤动的临床疗效 [J]. *中国循环杂志*, 2004, 19(1): 19 - 21
- 11 王咏梅, 周发展, 张焕轶. 培哚普利对老年房颤患者心率维持作用的研究 [J]. *泰山医学院报*, 2008, 29(8): 568 - 570
- 12 张后民, 陈明. 培哚普利联合胺碘酮在非瓣膜性房颤复律后维持窦性心律的观察 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(9): 1086 - 1087
- 13 Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, *et al.* A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2004, 291(14): 1720 - 1729
- 14 Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus - maintenance of sinus rhythm [J]. *Am J Cardio*, 2003, 91(Suppl): 27 - 32
- 15 Goette A, Rocken C, Arndt M, *et al.* Increased expression of extracellular signal - regulated kinase and angiotensin - converting enzyme in human atrial during atrial fibrillation [J]. *Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1667 - 1669
- 16 Goette A, Arndt M, Rocken C, *et al.* Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in human [J]. *Circulation*, 2000, 101: 2678 - 2681
- 17 Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, *et al.* Long - term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation importance of the timing of administration [J]. *Cardiology*, 2003, 101(2): 73 - 80
- 18 Yin Y, Dalal D, Liu Z, *et al.* Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1841 - 1846

(收稿日期: 2013 - 07 - 18)

(修回日期: 2013 - 07 - 24)