

曲美他嗪治疗扩张型心肌病的Meta分析**◆

龚 韧, 黄 晓, 吴延庆

Meta analysis of trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy

Gong Ren, Huang Xiao, Wu Yan-qing

Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine, Department of Cardiology, Second Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Gong Ren★, Studying for master's degree, Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine, Department of Cardiology, Second Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
gongren.student@sina.com

Correspondence to: Wu Yan-qing, Doctor, Professor, Master's supervisor, Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine, Department of Cardiology, Second Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
wuyanqing01@sina.com

Supported by: the Youth Foundation, the National Natural Science Foundation of China, No. 08300846*

Received: 2010-07-20
Accepted: 2010-09-05

Abstract

BACKGROUND: Trimetazidine has shown safety and efficacy in the treatment of ischemic heart disease, whether it has similar effect on treating dilated cardiomyopathy remains unclear.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy.

METHODS: Cochrane, PubMed, Medline and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases were searched for the literatures on the clinical trials of Trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy using key words of "Trimetazidine, dilated cardiomyopathy". A manual search of those trials was simultaneously performed. A meta-analysis was conducted on the outcomes of the included trials with the assistance of RevMan 4.2.2 software.

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 6 of the randomized controlled trials including 339 patients were analyzed, and 1 study was of high methodological quality. Meta-analysis indicated that, compared with control group, the rehospitalization rate of the Trimetazidine group was decreased, $OR=0.21(95\% CI, 0.07-0.59)>0$, Z value was 2.98 ($P=0.003$), mortality declined $OR=0.14(95\% CI, 0.03-0.69)>0$, Z value was 2.43 ($P=0.01$), and the walking distance increased, $OR=57.27(95\% CI, 46.17-72.38)>0$, Z value was 8.86 ($P<0.000 01$). The left ventricular ejection fraction of the Trimetazidine group was greater the control group (conventional therapy group) at the end of follow-up, $OR=2.44(95\% CI, 0.89-3.99)>0$, Z value was 3.08 ($P<0.002$), and the left ventricular end diastolic diameter was obviously minificated, $OR=-1.42(95\% CI, -5.06 to -3.18)<0$, Z value was 8.57 ($P<0.000 01$). These findings demonstrated that, it is safe and effective to treat dilated cardiomyopathy using Trimetazidine.

Gong R, Huang X, Wu YQ. Meta analysis of trimetazidine in the treatment of dilated cardiomyopathy. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2): 368-372. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 曲美他嗪治疗缺血性心脏病的安全性及有效性已有定论,但其对于扩张型心肌病治疗的安全性和有效性评价鲜有报道。
目的: 运用 Meta 分析评价曲美他嗪治疗扩张型心肌病的有效性和安全性。

方法: 检索 Cochrane 临床对照试验中心注册库、Medline 数据库、PubMed 数据库和 CNKI 全文数据库、维普全文数据库自建库以来至 2009-12 公开发表的与曲美他嗪治疗扩张型心肌病相关的文章,并辅以手工检索。英文检索词为 "Trimetazidine; Dilated cardiomyopathy", 中文检索词为 "曲美他嗪; 扩张型心肌病"。同时,限定文献发表类型为随机对照临床试验。对资料进行初筛,选取针对性强的文章,排除重复研究,同一领域的文献则选择近期发表或权威杂志的文章。对筛选出的文献查找全文。采用 RevMan 4.2.2 软件对纳入的试验结果进行统计学分析。

结果与结论: 纳入 6 篇随机对照实验研究,共 339 例患者,其中高质量研究 1 篇。Meta 分析结果显示,曲美他嗪与对照组相比较,再住院率降低, $OR = 0.21(95\% CI, 0.07-0.59)>0$, Z 值为 2.98($P = 0.003$); 死亡率降低 $OR=0.14(95\% CI, 0.03-0.69)>0$, Z 值为 2.43($P = 0.01$); 6 min 步行实验曲美他嗪组较对照组步行距离增加, $OR=57.27(95\% CI, 46.17-72.38)>0$, Z 值为 8.86($P<0.000 01$); 左室射血分数结果显示随访终点的曲美他嗪组均高于对照组(常规治疗组) $OR=2.44(95\% CI, 0.89-3.99)>0$, Z 值为 3.08($P = 0.002$); 曲美他嗪组明显缩小左室舒张末期径, $OR=-1.42(95\% CI, -5.06~-3.18)<0$, Z 值为 8.57($P<0.000 01$)。研究结果表明曲美他嗪治疗扩张型心肌病是安全有效的。

关键词: 曲美他嗪; 扩张型心肌病; 疗效; 安全性; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.044

龚韧, 黄晓, 吴延庆. 曲美他嗪治疗扩张型心肌病的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):368-372. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种以左心室和(或)右心室扩大、心肌收缩功能障碍为主要特征的心肌疾病,最终可导致进行性难治性的心力衰竭,且常伴发室性心律失常,猝死率高。病理改变主要表现为心肌细胞肥大、缺氧、变性等。由于扩张型心肌病的病因尚未阐明,对该病的治疗也一直是临

床上的难点^[1]。

血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等的应用可使扩张型心肌病患者的生存率明显提高,心功能有一定的改善,但其心力衰竭仍会呈进行性发展,病死率仍居高不下。曲美他嗪作为一种哌嗪类的新型代谢类细胞保护剂,具有保护线粒体的功能,减轻细胞内酸中毒、钙超载、清除氧自由基和抗氧化作用,具有细胞保护作用,是值得关注的治疗心肌缺血抗损伤的新药^[2]。但现今

的研究多集中于曲美他嗪对缺血性心脏疾病心衰的治疗, 而曲美他嗪对扩张型心肌病的治疗意义以及疗效评价鲜有报道。本研究旨在收集曲美他嗪治疗扩张型心肌病的随机对照临床试验, 从而在较大样本量的前提下对曲美他嗪治疗扩张型心肌病的疗效和安全性进行系统评价, 为临床扩张型心肌病的治疗以及曲美他嗪的应用提供客观依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索 在Cochrane临床对照试验中心注册库、Medline数据库、PubMed数据库和CNKI全文数据库、维普全文数据库检索自建库以来至2009-12公开发表与曲美他嗪治疗扩张型心肌病相关的文章, 并辅以手工检索。英文检索词为“Trimetazidine; Dilated cardiomyopathy”, 中文检索词为“曲美他嗪; 扩张型心肌病”。同时, 限定文献发表类型为随机对照临床试验。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 文献内容为曲美他嗪治疗扩张型心肌病的随机对照研究; 所有研究入选的病例均符合世界卫生组织(WHO/ISFC) 扩张型心肌病的诊断标准^[3]; 药物疗效以量表的量化性质反应出来; 论文一般资料齐全。

排除标准: 入选病例合并下列并发症者: ①明显肾功能障碍。②低血压(血压 \leq 11.97/7.98 kPa)、休克。③严重心律失常。④严重电解质紊乱未纠正者。⑤严重感染者。原始文献未设对照组; 原始文献试验设计不严谨(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); 药物疗效以计量资料反映; 重复发表或数据不详的文献。

1.3 质量评估 由两名研究者分别对纳入的各项临床试验的随机方法、盲法、失访情况进行评价, 对存在分歧的项目经讨论或咨询第3位研究者的意见达成一致。评分标准采用Jadad等^[4]制定的改良量表, 一二分视为低质量研究, 3~5分视为高质量研究。

1.4 结局指标 采用Meta分析专用统计软件Revman(4.2.2版)进行数据整理和分析, 绘制森林图判定曲美他嗪治疗扩张性心肌病的有效性及安全性。

1.5 资料提取 资料先由两名作者分别进行提取, 再交叉核对, 对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或由第三作者决定是否

纳入。提取的内容包括: 论文发表的情况, 第一作者的姓名, 论文发表刊物的年代, 研究对象的来源; 试验设计; 研究对象的特点, 如研究对象例数、年龄、性别、诊断及随访期限; 实验终点的检测方法 & 计数资料等。

1.6 统计学分析 采用Meta分析专用统计软件Revman(4.2.2版)进行数据整理和分析。主要统计过程包括异质性检验、Meta分析、漏斗图分析、敏感性分析。异质性检验即利用常用计数资料的Meta分析法进行资料合并, 以比值比(odds ratio, OR)为效应量, 对多个研究结果进行合并, 计算95%可信区间(confidence intervals, CI)。偏倚评估即通过绘制漏斗图评估选择性、低质量性、真实异质性及假象等偏倚; 根据Egger等^[5]模型进行直线回归分析, 以检验漏斗图的对称性, 识别发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 按照纳入与排除标准, 共纳入6篇文献^[6-11], 共计339例患者, 其中试验组175例患者, 对照组164例患者。研究过程中, 所有患者依从性良好, 试验组发生不良反应2例, 有11例失访, 但未描述原因。各文献的基本情况见表1。

2.2 纳入文献质量评价 纳入的6篇文献均描述采用“随机分组”, 但未描述产生随机的具体方法, 也无随机方案是否隐藏等信息。6篇文献均进行了基线相似性比较, 并作了统计分析(报告了 $P > 0.05$)。其中1篇文献采用了单盲^[10], 其余未作阐明。有1篇文献未对有无退出或失访病例进行文字记录, 也无随访等信息^[8], 其余均有描述撤出或退出的数目, 但未描述具体方法。按Jadad评分^[4]有1项研究超过3分^[10], 为高质量研究, 其余5项均属低质量研究。

2.3 曲美他嗪治疗扩张性心肌病疗效的Meta分析结果 纳入研究的结局指标不完全相同, 其中3项研究对扩张型心肌病患者因心力衰竭加重的再住院率及死亡率进行了比较^[7,10-11]; 3项研究比较了心功能分级情况^[6-9], 2项研究未量化心功能分级情况^[6,8]; 3项研究进行了6 min步行试验测定^[6-7,11]; 6项研究均比较了超声心功能参数, 其中分别包括室间隔厚度, 左室前壁厚度, 左室舒张末容积指数和左室收缩末容积指数, 并计算左室射血分数等; 1项研究检测了血浆Nt-pro脑钠肽水平^[9], 1项研究检测了血浆脑钠肽水平^[8]; 3项研究监测了血压、心率等变化^[8-10]。

南昌大学第二附属医院心内科, 江西省分子医学重点实验室, 江西省南昌市 330006

龚韧★, 男, 1985年生, 江西省宜春市人, 汉族, 南昌大学在读硕士, 主要从事动脉粥样硬化的发生发展机制研究。
gongren.student@sina.com

通讯作者: 吴延庆, 博士, 教授, 硕士生导师, 南昌大学第二附属医院心内科, 江西省分子医学重点实验室, 江西省南昌市 330006
wuyanqing01@sina.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)02-00368-05

收稿日期: 2010-07-20
修回日期: 2010-09-05
(20100302025/ZW Z)

表 1 曲美他嗪治疗扩张型心肌病的随机对照研究

研究及年份	随机分配	分配隐藏	盲法	依从性	失访退出	基线相似性	实验人数 T/C	疗程	疗效判定指标	不良反应	Jadad 评分
刘雪保 2005 ^[6]	提及随机但未描述具体方法	未提及	未用	好	8, 未描述原因	相似	43/45	3~4 个月	心功能分级、超声检查、6 min 步行距离;	0	2
王宝玉 2006 ^[7]	提及随机但未描述具体方法	未提及	未用	好	1, 未描述原因	相似	27/26	1 年	6 min 步行距离、超声检查	0	2
付慎文 2007 ^[8]	提及随机但未描述具体方法	未提及	未用	好	0	相似	21/19	2 个月	心功能分级, 超声检查, 血浆脑钠肽	0	2
何琴 2008 ^[9]	提及随机但未描述具体方法	未提及	未用	未描述	未描述数目及原因	相似	31/29	2 个月	心功能分级、超声血浆 Nt-pro 脑钠肽, 血压、心率监测	0	1
Tuunanen H 2008 ^[10]	提及随机但未描述具体方法	未提及	单盲	好	0	相似	12/7	3 个月	超声, 心电图, 血液动力学: 血压, 心率	2	3
李香 2009 ^[11]	提及随机但未描述具体方法	未提及	未用	好	2, 未描述原因	相似	35/33	6 个月	6 min 步行试验、超声检查	0	2

再住院及死亡率: 3项研究对患者因心力衰竭加重而再住院及死亡率进行比较^[7,10-11], 结果均显示在使用了曲美他嗪的患者中因心衰加重再住院率及心血管事件死亡率降低, 其中再住院率 $OR=0.21(95\%CI, 0.07\sim0.59)>0$, Z 值为 $2.98(P=0.003)$; 死亡率 $OR=0.14(95\%CI, 0.03\sim0.69)>0$, Z 值为 $2.43(P=0.01)$, 见图1, 2。

况^[6-9], 但2项研究未量化心功能分级情况^[6,8]; 3项研究进行了6 min步行试验测定^[6-7,11]。分析结果显示6 min步行实验曲美他嗪组较对照组步行距离增加, $OR=57.27(95\%CI, 46.17\sim72.38)>0$, Z 值为 $8.86(P<0.00001)$, 见图3。

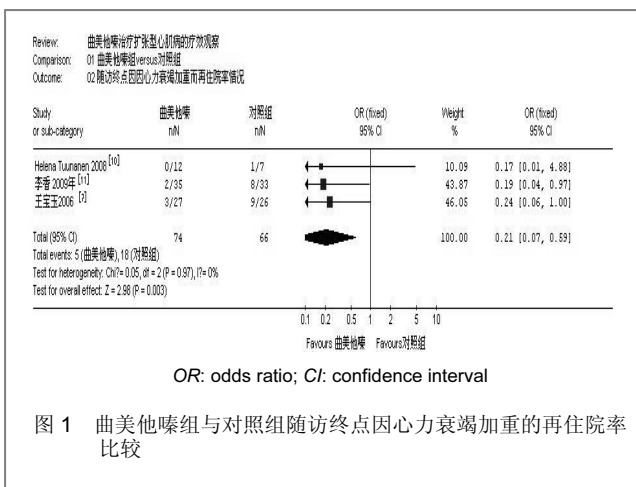


图 1 曲美他嗪组与对照组随访终点因心力衰竭加重的再住院率比较

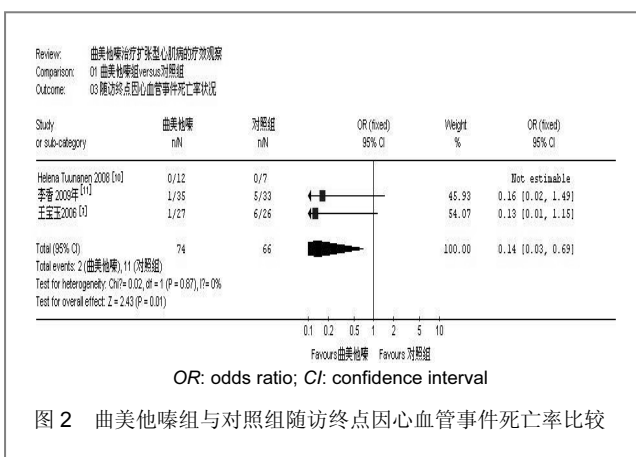


图 2 曲美他嗪组与对照组随访终点因心血管事件死亡率比较

心功能情况: 3项研究比较了心功能(NYHA)分级情

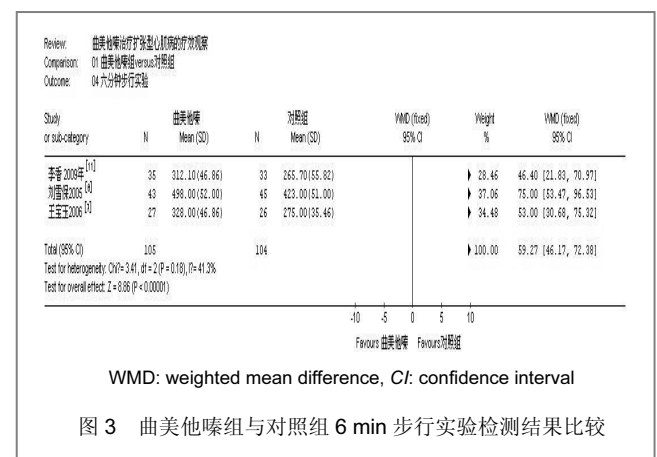


图 3 曲美他嗪组与对照组 6 min 步行实验检测结果比较

超声心功能参数的分析: 6项研究的左室射血分数结果显示随访终点的曲美他嗪组均高于对照组(常规治疗组) $OR=2.44(95\%CI, 0.89\sim3.99)>0$, Z 值为 $3.08(P=0.002)$, 漏斗图所见文章基本无发表偏倚, 见图4, 5。

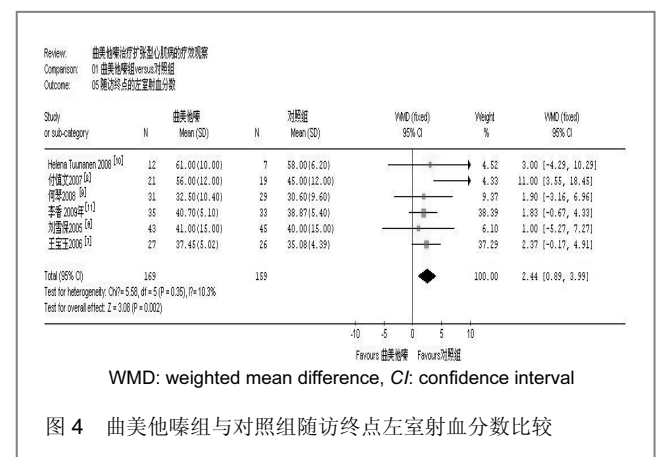


图 4 曲美他嗪组与对照组随访终点左室射血分数比较

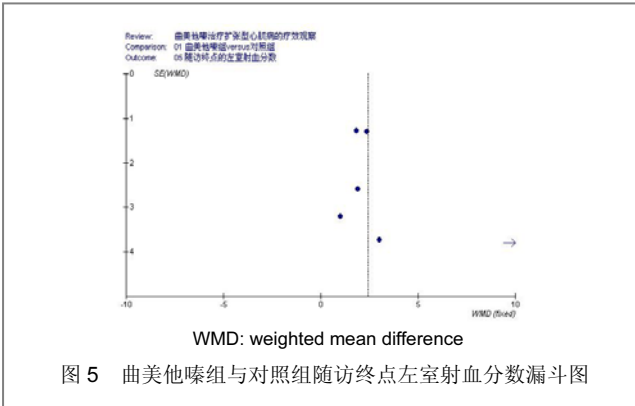


图 5 曲美他嗪组与对照组随访终点左室射血分数漏斗图

5项研究对治疗前后左室舒张末期内径进行了对比^[6-10], 除Tuunanen等^[10], 其余4个实验均证明曲美他嗪组明显缩小左室舒张末期内径, $P < 0.05$, $OR = -1.42(95\%CI, -5.06 \sim -3.18) < 0$, Z 值为8.57($P < 0.00001$), 见图6。

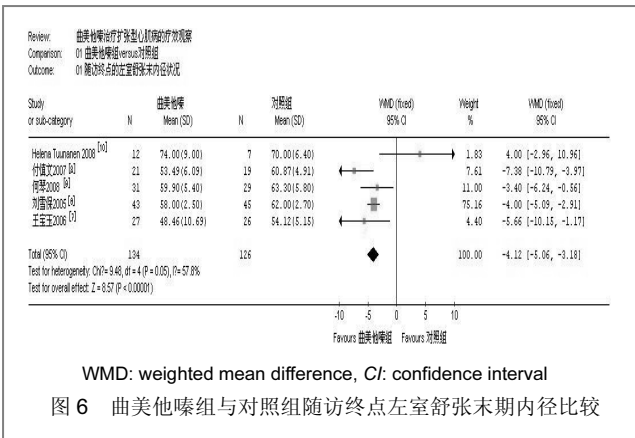


图 6 曲美他嗪组与对照组随访终点左室舒张末期内径比较

其他心功能指标: Tuunanen等^[10]研究显示曲美他嗪治疗组显著增加了室间隔厚度($P = 0.002$); 付慎文等^[8]和何琴^[9]的研究检测了曲美他嗪组与对照组治疗前后的血浆脑钠肽含量, 均显示曲美他嗪组显著降低了血浆脑钠肽的水平

2.4 曲美他嗪治疗扩张性心肌病用药安全性的Meta分析结果 见图7。

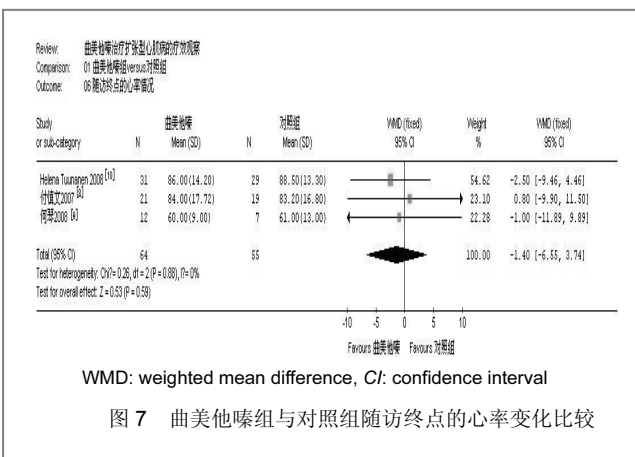


图 7 曲美他嗪组与对照组随访终点的心率变化比较

在6项研究中, 除Tuunanen等^[10]研究曲美他嗪组有2例服药早期的腹泻不良反应之外, 其余研究均无不良反应报告; 3个研究监测了血压、心率等血流动力学指标变化^[8-10], 其中心率变化监测显示研究中曲美他嗪组与对照组患者心率均有一定程度下降, 且两者之间无统计学意义, 见图7。

3 讨论

扩张型心肌病可使患者心肌质量、心室容量增加, 心室形态改变, 单位质量的心肌毛细血管数目减少, 氧的弥散间距增大, 产生相对心肌低氧^[12], 从而使糖酵解及脂肪代谢增强^[13-14]。脂肪酸作为心肌能量来源不如葡萄糖有效, 产生等量三磷酸腺苷(ATP)需要多消耗10%的氧, 且游离脂肪酸浓度的升高, 可以抑制线粒体氧化过程和Na-K-ATP酶, 影响ATP水解能力及肌质网对Ca²⁺的摄取, 导致细胞内酸中毒、钙超载, 从而影响心肌细胞的结构和功能^[15-16]。

现今的扩张型心肌病治疗主要仍是针对充血性心力衰竭和各种心律失常^[17]。一般是限制体力活动, 低盐饮食, 应用洋地黄、利尿剂、扩血管药、血管紧张素转化酶抑制剂和β-受体阻滞剂^[18-19]。β-受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂可显著改善心功能, 减少心力衰竭患者的病死率、病残率和住院率^[20], 但现实情况是即使有血管紧张素转化酶抑制剂和β-受体阻滞剂的应用, 心力衰竭仍呈进行性发展, 病死率仍居高不下^[21]。

曲美他嗪作为一种新型的细胞保护药物, 其对缺血心肌的保护作用已广泛应用于冠心病心肌缺血的治疗^[22-25]。其通过保存缺血细胞内的能量代谢, 防止细胞内ATP水平下降, 在维持细胞内环境稳定的同时确保离子泵的功能完善和跨膜钠-钾泵正常转运, 抑制氧化磷酸化和脂肪酸利用^[26]。代谢从脂肪酸转化为葡萄糖氧化, 保护慢性缺氧时的线粒体功能和能量代谢^[27], 从而改善心肌的舒缩功能, 提高心功能和运动耐力^[28]。

本研究收集扩张型心肌病心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用曲美他嗪的研究, 系统评价曲美他嗪对扩张型心肌病的疗效及安全性。研究发现在加用了曲美他嗪的患者中因心衰加重的再住院率及心血管事件死亡率均有降低, 6 min步行试验分析结果显示曲美他嗪组较对照组步行距离增加, 这表明曲美他嗪可以改善患者的心功能等级及运动能力。对运动负荷、运动时间以及生活质量改善方面亦明显优于常规治疗。且曲美他嗪组提高了患者的左室射血分数, 降低了左室舒张末容积指数和左室收缩末容积指数等指标, 这表明曲美他嗪常规抗心衰治疗改善心衰患者的心功能分级优于常规治疗。曲美他嗪还降低了心衰敏感指标脑钠肽的水平, 证明其较常规治疗的对照组有着更强的抗心衰疗效。

在曲美他嗪的各项研究中除2例服药早期的腹泻, 后来均自愈的不良反应之外, 其余研究均无不良反应报告, 且对于血压、心率等血流动力学指标变化无明显影响。

综上所述, 本研究联合分析再住院率、死亡率、超声心脏形态学指标和功能检查、运动试验检测心脏功能、血清脑钠肽水平等指标, 证实曲美他嗪对扩张型心肌病的治疗是安全有效的。但由于研究的病例总数共339例, 总样本量较小, 部分研究的质量不足, 要肯定曲美他嗪对扩张型心肌病的疗效和安全性, 还需扩大样本量和采用死亡率为主要终点指标进一步研究证实。

4 参考文献

[1] Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch*. 2010;460(2):295-306.

[2] Skierczynska A, Beresewicz A. Demand-induced ischemia in volume expanded isolated rat heart; the effect of dichloroacetate and trimetazidine. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(2):153-162.

[3] Yang YG. Linchuang Xinxueguanbing Zazhi. 1995;11(6):324-326. 杨英珍. 全国心肌炎心肌病专研讨论会纪要[J]. 临床心血管病杂志, 1995, 11(6):324-326.

[4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials is blinding necessary. *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

[5] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109):629-634.

[6] Liu XB, Zhou DX, Ge JB. Jiangxi Yiyao. 2005;40(1):50-51. 刘雪保, 周达新, 葛均波. 曲美他嗪佐治扩张型心脏病心功能的作用. 江西医药, 2005, 40(1):50-51.

[7] Wang BY, Li R, Bai HD. Zhongguo Meitan Gongye Yixue Zazhi. 2006;9(8):804-805. 王宝玉, 李茹, 白华东. 曲美他嗪治疗扩张型心脏病心力衰竭疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(8):804-805.

[8] Fu SW, Jin L, Xu YH. Zhongguo Linchuang Yixue. 2005;12(3):533-534. 付慎文, 金烈, 徐育红. 曲美他嗪对扩张型心脏病心功能衰竭的疗效观察. 中国临床医学, 2005, 12(3):533-534.

[9] He Q, Ren JH. Huazhong Yixue Zazhi. 2008;32(6):424-425. 何琴, 任江华. 曲美他嗪对扩张型心脏病并慢性心力衰竭患者的疗效观察. 中华医学杂志, 2008, 32(6):424-425.

[10] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(12):1250-1258.

[11] Li X. Jilin Yixue. 2009;30(13):1312-1313. 李香. 曲美他嗪治疗扩张型心脏病心力衰竭的临床观察. 吉林医学, 2009, 30(13):1312-1313.

[12] Wexler RK, Elton T, Pleister A. Cardiomyopathy: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;79(9):778-784.

[13] Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, et al. Meabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians perspective. *Heart Fail Rev*. 2002;7(2):187-203.

[14] Fatkin D, Otway R, Richmond Z. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2010;6(2):129-140.

[15] Parvatiyar MS, Pinto JR, Liang J, et al. Predicting cardiomyopathic phenotypes by altering the Ca²⁺ affinity of cardiac troponin C. *J Biol Chem*. 2010; In press.

[16] Hong TT, Smyth JW, Gao D, et al. BIN1 localizes the L-type calcium channel to cardiac T-tubules. *PLoS Biol*. 2010;8(2):e1000312.

[17] Palaniswamy C, Mellana WM, Selvaraj DR, et al. Metabolic Modulation: A New Therapeutic Target in Treatment of Heart Failure. *Am J Ther*. 2010;. In press.

[18] Juillerat L, Nussberger J, Menard J, et al. Determinans of angioensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertention*. 1990;16:564-572.

[19] Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Telmisartan, an angiotensin-II receptor blocker ameliorates cardiac remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res*. 2010; 33(7):695-702.

[20] Slart RH, Tio RA, van der Vleuten PA, et al. Myocardial perfusion reserve and contractile pattern after beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(3):479-485.

[21] Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, et al. The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1377-1384.

[22] Demir T, Turgut B, Ozercan I, et al. Trimetazidine for prevention of induced ischemia and reperfusion of guinea pig retina. *Clin Ophthalmol*. 2010;2(4):21-26.

[23] Onay-Besikci A, Ozkan SA. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(2):147-165.

[24] Da Silveira M, Bonetti Yoshida W. Trimetazidine and N-acetylcysteine in attenuating hind-limb ischemia and reperfusion injuries: experimental study in rats. *Int Angiol*. 2009; 28(5):412-417.

[25] Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009; 12(3):E175-179.

[26] Demir T, Turgut B, Ozercan I, et al. Trimetazidine for prevention of induced ischemia and reperfusion of guinea pig retina. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:21-26.

[27] Liu XH, Gai YL, Liu F, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovasc Res*. 2010. In press.

[28] Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels*. 2009;24(4):277-282.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 国家自然科学基金青年基金资助 (No.08300846), 项目名称: 热休克蛋白 22 对缺氧所致人脐静脉内皮细胞的损伤的作用。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点: 曲美他嗪治疗缺血性心脏病的安全性及有效性已有定论, 但其对于扩张型心肌病的治疗是否有效且安全尚无分析报道。因此, 本研究收集扩张型心脏病心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用曲美他嗪的研究, 系统评价曲美他嗪对扩张型心肌病的疗效及安全性, 具有一定的创新性。

课题评估的“金标准”: 采用 Meta 分析专用统计软件 Revman(4.2.2 版)进行数据整理和分析, 绘制森林图判定曲美他嗪治疗扩张型心肌病的有效性及其安全性。森林图等均为国际公认的金标准。

设计或课题的偏倚与不足: 研究的总样本量较小, 部分研究质量不足, 要肯定曲美他嗪对扩张型心肌病的疗效和安全性, 还需扩大样本量和采用死亡率为主要终点指标进一步研究证实。

提供临床借鉴的价值: 本研究联合分析再住院率、死亡率、超声心脏形态学指标和功能检查、运动试验检测心脏功能、血清脑钠肽水平等指标, 探讨曲美他嗪对扩张型心肌病的治疗作用, 系统地评价曲美他嗪在扩张型心肌病治疗中的应用进行了评价, 初步显示曲美他嗪对扩张型心肌病有效, 对临床用药具有指导作用。