

本文引用:唐梅玲,卢健棋,余梅平,林浩.稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的系统评价及 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):898-907.

稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的系统评价及 Meta 分析

唐梅玲¹,卢健棋^{2*},余梅平¹,林浩¹

(1.广西中医药大学,广西 南宁 530001;2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

【摘要】目的 对稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性进行系统评价。**方法** 检索中国知网数据库(CNKI)、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CMB)、万方数据库(WANFANG)、PubMed、Cochrane Library等数据库,时间截止至2019年03月31日。由两名评价员根据Cochrane手册分别进行文献筛选、资料提取和质量评价,并运用Revman 5.3软件进行Meta分析和相应的描述性分析。**结果** 本系统评价共纳入16项研究,对其中14项研究进行Meta分析,共纳入患者1457例,包括观察组729例,对照组728例。其中8项研究观察组为稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗,对照组为曲美他嗪+常规治疗;6项研究观察组为稳心颗粒联合曲美他嗪治疗,对照组为单纯使用曲美他嗪治疗。Meta分析结果显示:两类观察组分别与其对照组进行比较,心绞痛临床有效率、心绞痛发作次数及心绞痛发作持续时间的差异均有统计学意义,均优于对照组;不良反应则与对照组差异无统计学意义。**结论** 在研究过程中,不良反应主要表现为不同程度的恶心、呕吐、食欲不振,但所有研究均未报告患者治疗后随访情况,稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的安全性有待进一步研究与明确。依据现有证据,稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛具有一定的疗效,但因纳入文献质量不高,样本量少,严重影响结果的可靠性,今后仍需开展高质量、多中心、大样本的临床随机对照试验进行疗效验证。

【关键词】 稳心颗粒;曲美他嗪;不稳定型心绞痛;系统评价;Meta分析

【中图分类号】R256.2;R541.4

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.07.024

Efficacy and Safety of Wenxin Granules Combined with Trimetazidine on Unstable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis

TANG Meiling¹, LU Jianqi^{2*}, YU Meiping¹, LIN Hao¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China)

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Wenxin Granules combined with trimetazidine in the treatment of unstable angina pectoris. **Methods** CNKI, VIP, CMB, WANFANG, PubMed, Cochrane Library and other electronic databases were searched since the establishment of the databases to March 31, 2019. According to the evaluation standards in Cochrane Handbook, 2 independent reviewers screened out the literature, extracted the data and assessed the quality of the studies included. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis and corresponding descriptive analysis. **Results** A total of 16 studies were included in the systematic review, in which 14 were used to perform Meta-analysis. A total of 1457 patients were included, with 729 cases in the observation group and 728 cases in the control group. Among them, the observation groups in 8 studies were treated by Wenxin Granules combined with trimetazidine plus conventional treatment, and the control groups in them were treated by trimetazidine plus conventional treatment; the observation groups in

【收稿日期】2019-02-20

【基金项目】国家自然科学基金资助(81560760,81673891)。

【作者简介】唐梅玲,女,医师,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。

【通讯作者】*卢健棋,男,教授,主任医师,E-mail:lujianqi666@163.com。

another 6 studies were treated by Wenxin Granules combined with trimetazidine, and their control groups were simply treated with trimetazidine. **Results** of the Meta-analysis showed that compared these 2 kinds of observation groups with their control groups respectively, the differences of clinically effective rate in unstable angina pectoris, the number of angina attacks and duration of angina pectoris were statistically significant, and those in the observation groups were better than those in the control groups. In terms of adverse reactions, compared with the control groups, there was no statistically significant difference. **Conclusion** During the study, the adverse reactions were mainly characterized by various degrees of nausea, vomiting, and loss of appetite. However, all the studies did not report the situation of follow-up after the treatment. The safety of Wenxin Granules combined with trimetazidine in the treatment of unstable angina pectoris needs to be further studied and clarified. According to the available evidence, Wenxin Granules combined with trimetazidine has certain curative effect in unstable angina pectoris. However, due to the low quality of the literature and the small sample size, it seriously affects the reliability of the results. In the future, high-quality, multicenter-based and large-sample clinical randomized controlled trials are needed to perform efficacy validation.

[**Keywords**] Wenxin Granules; trimetazidine; unstable angina pectoris; systematic review; Meta-analysis

不稳定型心绞痛指介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的临床状态,是急性冠脉综合征中的常见类型,病情多变,治疗不及时可进展为急性心肌梗死或猝死^[1]。中国疾病预防控制中心研究的研究报告表明,自1990年至2013年中国人群冠心病死亡占总死亡的比率由8.6%增至15.2%;同期,冠心病死亡占有心血管疾病死亡的比率由29%增至37%。该研究估算,2013年中国冠心病死亡总人数为139.4万,较1990年冠心病死亡人数增加了90%。随着我国老龄化进程的推进,冠心病的发生发展趋势将更加迅猛。

中西医结合治疗不稳定型心绞痛常取得较好的临床疗效,曲美他嗪作为抗心肌缺血药物,通过调节心肌能源底物,抑制脂肪酸氧化,优化心肌能量代谢,从而改善心肌缺血及左心功能,缓解心绞痛^[2]。稳心颗粒作为可与抗心律失常药相媲美的中成药,疗效显著且无明显毒副作用,随着研究的进一步深入,其巨大的潜力得到发掘,现有多位学者开展了关于稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验。本研究旨在对稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性进行系统评价及Meta分析,为其在临床治疗不稳定型心绞痛的疗效与安全性提供更多的证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索中国知网数据库(CNKI)、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CMB)、万方数据库(WANFANG)、PubMed、Cochrane Library自建库以来至2019年3月31日发表的稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的临床试验,语种

限制为中、英文。中文检索词为“不稳定型心绞痛”“不稳定性心绞痛”“初发型劳累性心绞痛”“恶化型劳累性心绞痛”“自发性心绞痛”“稳心颗粒”“曲美他嗪”。英文检索词为“unstable angina”、“unstable angina pectoris”、“UA”、“UAP”、“WenxinKeli”、“Wenxin Keli”、“Wenxin granules”、“Wenxin granule”。

1.2 纳入标准

(1)研究对象:符合不稳定型心绞痛的诊断标准,无年龄、性别及种族限制。(2)研究类型:稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验。(3)干预措施:观察组服用稳心颗粒联合曲美他嗪,对照组服用曲美他嗪,两组其他治疗一致。(4)主要评价指标:心绞痛临床症状改善的有效率;次要评价指标:心绞痛发作次数、心绞痛发作持续时间、心电图改变、血液流变学指标、心血管事件及不良反应发生率。(5)药品规格:稳心颗粒9 g/包;曲美他嗪20 mg/片;观察周期 ≥ 2 周。

1.3 排除标准

(1)不稳定型心绞痛诊断不明确;(2)观察组与对照组基础用药不一致;(3)非随机对照试验、动物试验、个案、综述;(4)观察指标治疗前后差值无法计算的临床试验;(5)合并严重肝、肾、血液系统疾病的患者。

1.4 文献筛选

两名评价员分别进行检索,将检索到的文献导入Endnote软件中进行管理,先识别并删除重复文献,再通过阅读题目、摘要及全文逐次剔除不符合纳入标准的文献,最终确定纳入文献,如过程中存在争议,交由第三位评价员决定。

1.5 资料提取与管理

对纳入的文献进行数据提取,主要包括第

一作者及发表年份、研究对象基本信息(例数、年龄、性别、疾病严重程度、病程等)、干预措施(西医常规治疗药物、药物服用方法、疗程等)、研究方法学及质量评估特征、观察指标(主要指标、次要指标)与结果,如数据信息提供不全影响评估则通过联系作者以获取相关资料。

1.6 纳入文献质量评价

参照 Cochrane 手册,对文献随机分配方案的产生方法、分配方案是否隐藏、研究对象和研究人员是否采用盲法、对结果评价者是否采用盲法、数据资料完整性与否、是否存在选择性报告结果及其他偏倚进行评估,从而总结和报告文献偏倚风险评估结果,分为高风险、低风险、不确定。

1.7 统计学方法

运用 Rev Man 5.3 软件对文献中的数据进行分析,对各种疗效评价指标进行 Meta 分析。运用 Q 检验和 I^2 检验对各研究数据进行异质性检验,当 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,研究的异质性有统计学意义,应分析异质性的来源,包括临床异质性和方法学异质性,进一步行敏感性分析或亚组分析;若仍存在异质性,可采用随机效应模型进行 Meta 分析;如异质性无法解释,则采用描述性分析。当 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,研究的异质性无统计学意义,采用固定效应模型。效应指标如临床疗效、不良反应等分类资料采用相对危险度(RR)进行数据分析,连续性资料采用加权均数差(MD)进行数据分析。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到文章 453 篇(CNKI:121、VIP:89、CMB:

84、WANFANG:110、PubMed:12、Cochrane Library:37),其中中文文献 404 篇,英文文献 49 篇,经过查重、剔除不合格文献,系统评价共纳入文献 16 篇,其中 14 篇可行 Meta 分析,具体流程图见图 1。

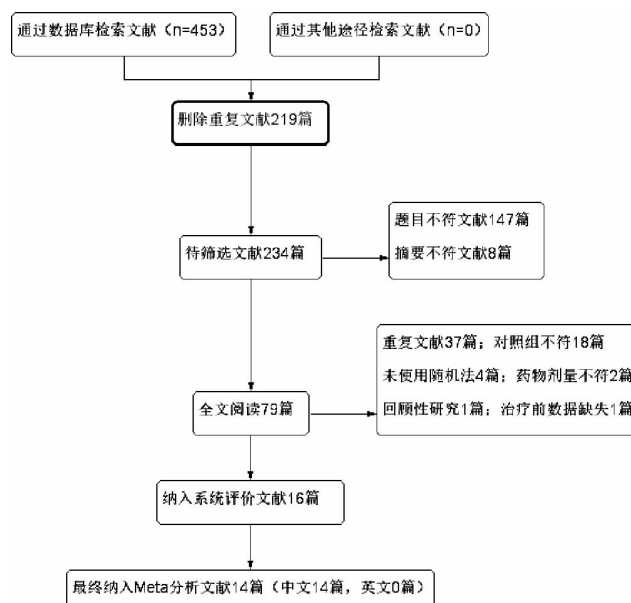


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征

纳入 Meta 分析的 14 个研究共有患者 1 457 例,包括观察组 729 例,对照组 728 例。由于基础治疗存在差异,为保证基线均衡具有可比性,将其分为两个 Meta 分析进行评价。其中 8 项研究观察组为稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗,对照组为曲美他嗪+常规治疗;6 项研究观察组为稳心颗粒联合曲美他嗪治疗,对照组为单纯使用曲美他嗪治疗。纳入研究基本情况见表 1。

2.3 疗效标准

心绞痛疗效判定标准参照 2002 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[19]。

表 1 纳入研究基本特征表

纳入文献	n(T/C)	男/女	年龄/岁	病程/年	治疗药物(T/C)	疗程	观察指标
黄振华 2015 ^[3]	38/38	46/30	65.2±5.9	3.2±0.9	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、ACEI、β受体阻滞剂、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间
陈军霞 2017 ^[4]	55/55	T 34/21 C 35/20	T 56.2±7.8 C 55.9±7.4	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、ACEI、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④不良反应
赵晓静 2014 ^[5]	75/75	T 45/30 C 43/32	T 66.5±7.8 C 63±10	T 2.5±1.2 C 2.6±1.3	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④心电图变化 ⑤血液流变学指标
李道鸿 2012 ^[6]	58/58	T 37/21 C 35/23	T 58±12 C 57±12	T 5.5±2.5 C 5.6±2.6	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效 ②不良反应

续表 1

纳入文献	n(T/C)	男/女	年龄/岁	病程/年	治疗药物(T/C)	疗程	观察指标
王应忠 2013 ^[7]	59/59	67/51	T 52.7±14.9 C 53.5±12.3	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效 ②不良反应
李文平 2015 ^[8]	46/46	T 36/10 C 36/10	T 65.87±7.78 C 65.11±7.11	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间④不良反应
江长忠 2018 ^[9]	50/50	T 28/22 C 29/21	T 63.8±4.5 C 62.2±4.8	T 3.2±1.2 C 3.0±1.3	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、β受体阻滞剂、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④不良反应
孙晓伟 2017 ^[10]	42/41	T 25/17 C 26/15	T 65.19±5.90 C 65.18±5.92	T 3.20±0.90 C 3.18±0.92	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、β受体阻滞剂、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④不良反应
高磊 2016 ^[11]	45/45	48/42	70.7±3.9	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间
刘瑞芬 2015 ^[12]	60/60	T 38/22 C 37/23	T 56.2±7.4 C 56.4±7.3	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、ACEI、β受体阻滞剂、抗血小板等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④不良反应
颜士龙 2017 ^[13]	47/47	T 27/20 C 29/18	T 61.4±7.4 C 59.5±7.9	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、ACEI、β受体阻滞剂、抗血小板等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间
游崇进 2013 ^[14]	50/50	T 31/19 C 29/21	T 58 C 60	未提及	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间④不良反应
杜志翔 2018 ^[15]	48/48	T 27/21 C 26/22	T 69.26±6.18 C 68.74±6.28	T 4.78±1.36 C 4.25±1.53	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、β受体阻滞剂、阿司匹林等) C 曲美他嗪+常规治疗	2周	①心电图变化 ②心绞痛SAQ量表
李文军 2013 ^[16]	56/56	T 35/21 C 36/20	T 54.57±10.62 C 54.48±10.56	T 6.51±1.53 C 6.56±1.57	T 稳心颗粒+曲美他嗪 C 曲美他嗪	2周	①临床疗效 ②不良反应
杨正 2016 ^[17]	48/48	T 25/23 C 26/22	T 64.5±3.2 C 64.2±3.3	T 6.1±1.4 C 6.0±1.3	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、抗血小板等) C 曲美他嗪+常规治疗	15天	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间 ④不良反应
张锋 2017 ^[18]	28/28	T 20/8 C 18/10	T 64.2±5.5 C 64.6±5.2	T 12.2±3.1 C 12.5±3.0	T 稳心颗粒+曲美他嗪+常规治疗(硝酸酯类、CCB、β受体阻滞剂等) C 曲美他嗪+常规治疗	4周	①临床疗效 ②心绞痛发作次数 ③心绞痛持续时间

2.4 纳入文献质量

对纳入文献逐一进行偏倚风险评估:所有研究均提及随机字样,但仅有4项研究说明了具体随机方法^[3-4,15-16];所有研究均未报告是否对分配方案进行隐藏以及是否对研究者、被研究者及结果评价者使用盲法;所有研究提供数据均较完整,未见失访及中途退出的情况;1项研究较全面地报告了与心绞痛疗效相关的必要指标^[5];4项研究仅报告心绞痛有临床有效率^[6-7,15-16],存在选择性报告可能;9项研究

未报告心绞痛疗效重要理化指标^[3-4,8-14],无法判断是否存在选择性报告。详见图2、图3。

2.5 系统评价与 Meta 分析

纳入系统评价的16项研究中,其中14项研究可进行Meta分析,另2项因观察周期与其他研究存在差异,故仅作描述性分析^[17-18],结果显示:观察周期为15d或4周,结果均存在统计学差异,稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗优于曲美他嗪+常规治疗。

2.5.1 心绞痛临床有效率 14项研究均报告了心

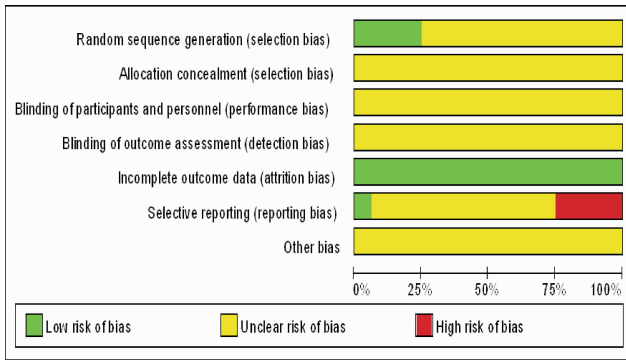


图 2 偏倚风险总体特征图

绞痛临床有效率,其中稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗 8 项^[3-4,9-13,15],稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪治疗 6 项^[5-8,14,16],分别

对两组研究进行统计学检验,稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗异质性较小 ($P=0.64, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示:纳入研究的心绞痛临床有效率有统计学差异,即稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗优于曲美他嗪+常规治疗($RR=1.23, 95\%CI=[1.16, 1.31], P<0.000 01$),见图 4。稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪治疗存在异质性($P=0.006, I^2=69\%$),分析异质性的来源,临床未见明显异质性存在,进行敏感性分析,考虑异质性因纳入文献质量较低,样本量小所致,采用随机效应模型进行分析。结果显示:纳入研究的心绞痛临床有效率有统计学差异,即稳心颗粒联合曲美他

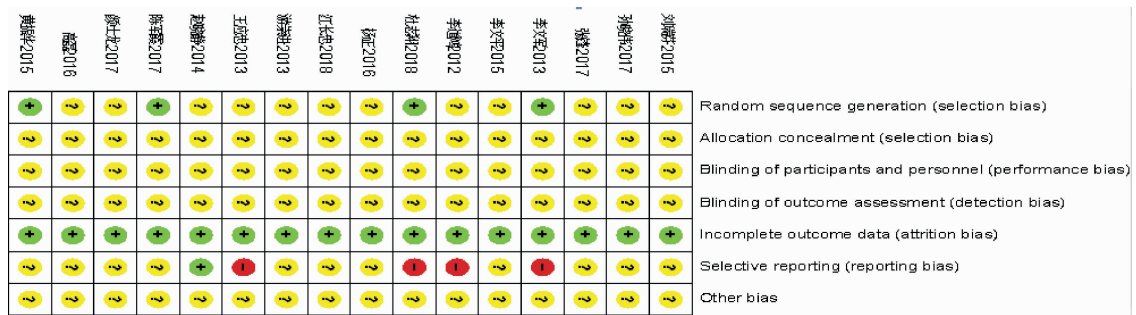


图 3 纳入研究偏倚风险图

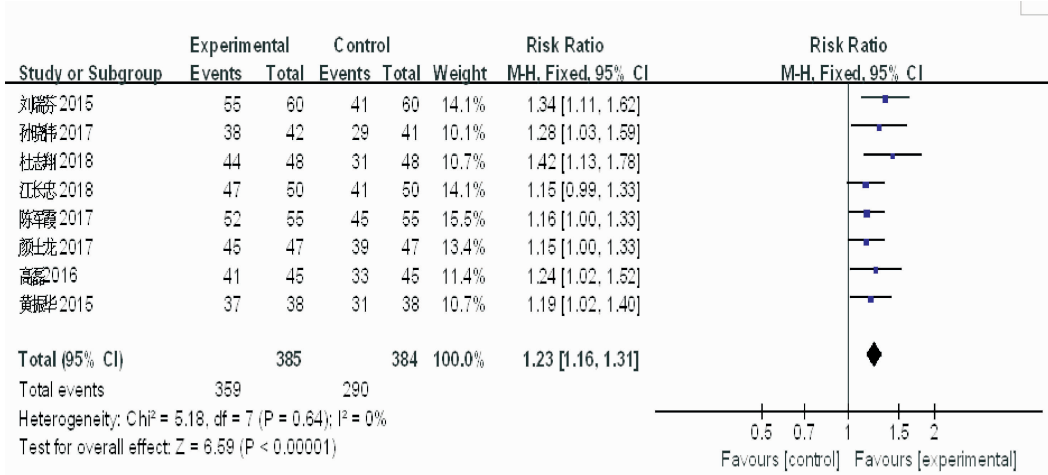


图 4 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗:心绞痛临床有效率的森林图

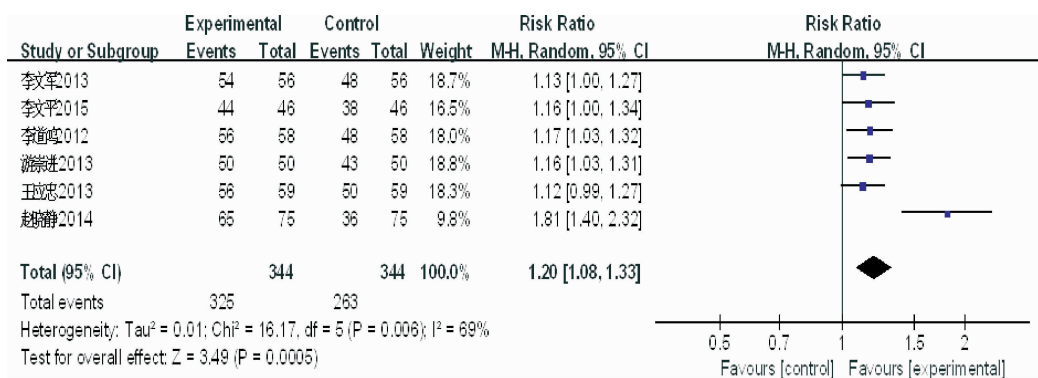


图 5 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪:心绞痛临床有效率的森林图

嗪优于曲美他嗪治疗(RR=1.20,95%CI=[1.08,1.33], $P<0.0005$),见图 5。

2.5.2 心绞痛发作次数 10 项研究报告了心绞痛发作次数,其中稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗 7 项^[3-4,9-13],根据文献提供的试验前后心绞痛的发作次数,计算差值(改变量),并对其进行标准差估计。经统计学检验,研究间存在明显异质性($P<0.0001$, $I^2=89%$),2 项研究^[3,10]的 95% CI 与其他研究完全分离,进一步查看文献数据,发现研究间试验前心绞痛发作次数存在较大差异,故按试验前心绞痛发作次数是否超过 5 次/周进行亚组分析,发现各研究间的异质性消失,其中心绞痛发作次数 <5 次/周($P=0.99$, $I^2=0%$),心绞痛发作次数 ≥ 5 次/周($P=1.00$, $I^2=0%$),采用随机效应模式进行分析,结果显示:心绞痛发作次数 <5 次/周(MD=-1.08,95%CI[-1.20,-0.96], $P<0.00001$);心绞痛发作次数 ≥ 5 次/周(MD=-2.25,95%CI[-2.66,-1.84], $P<0.00001$),2 亚组试验前后心绞痛发作次数均有统计学差异,稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗优于

曲美他嗪+常规治疗,见图 6。稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪治疗 3 项^[5,8,14],研究间无异质性($P=0.60$, $I^2=0%$),采用固定效应模式,结果提示稳心颗粒联合曲美他嗪优于曲美他嗪治疗(MD=-1.01,95%CI[-1.19,-0.82], $P<0.00001$),见图 7。

2.5.3 心绞痛发作持续时间 10 项研究报告了心绞痛发作持续时间,其中 7 项研究^[3-4,9-13]为稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗,计算试验前后心绞痛发作持续时间的差值及标准差,各研究间异质性较大($P<0.0001$, $I^2=86%$),分析异质性来源可能与治疗前心绞痛发作持续时间长短有关,故按试验前后心绞痛发作持续时间是否超过 20 min/次进行亚组分析。经统计学检验,研究间无明显异质性,心绞痛发作持续时间 ≤ 20 min/次($P=0.38$, $I^2=5%$),心绞痛发作持续时间 >20 min/次($P=0.97$, $I^2=0%$),使用随机效应模式分析,结果提示:心绞痛发作持续时间 ≤ 20 min/次(MD=-2.47,95%CI[-2.84,-2.10], $P<0.00001$);心绞痛发作持续时间 >20 min/次(MD=-8.77,95%CI[-10.71,-6.84], $P<0.00001$),2

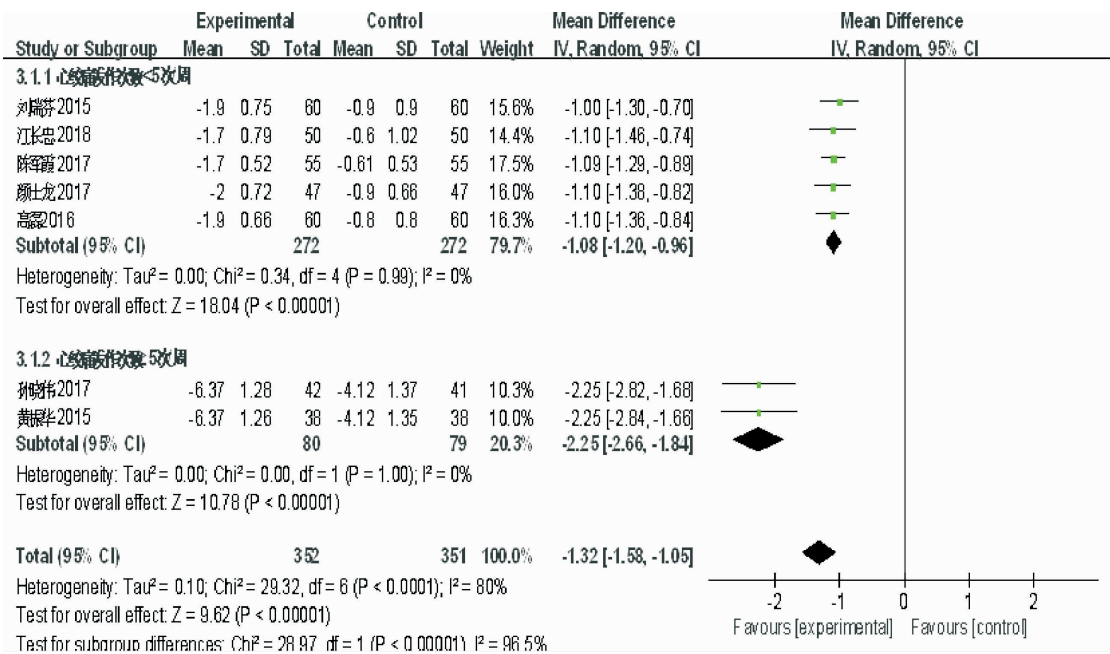


图 6 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗:心绞痛发作次数的森林图

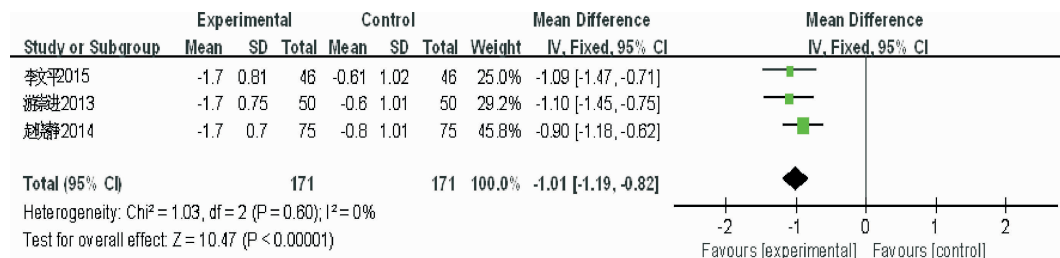


图 7 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪:心绞痛发作次数的森林图

亚组试验前后心绞痛发作持续时间均有统计学差异, 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗优于曲美他嗪+常规治疗, 见图 8。3 项研究^[5,8,14]为稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪治疗, 异质性检验提示同质 ($P=1.00, I^2=0\%$), 使用固定效应模式分析, 结果显示稳心颗粒联合曲美他嗪优于曲美他嗪治疗 ($MD=-2.71, 95\%CI[-3.33, -2.09], P<0.000 01$), 见图 9。

2.5.4 心电图疗效、血液流变学指标 2 项研究报告了心电图疗效, 因两者采用的基础治疗不一致, 故不能进行比较; 仅 1 项研究报告了血液流变学指标中纤维蛋白原、血小板聚集率变化情况; 故对以上研究均进行描述性分析。结果显示: 2 项研究^[5,15]的心电图疗效、1 项研究^[9]的血液流变学指标在治疗前后比较均有统计学差异, 稳心颗粒联合曲美他嗪优于曲

美他嗪治疗。

2.5.5 安全性评价 纳入 Meta 分析的 14 项研究中, 4 项研究^[3,11,13,15]未报告不良反应发生情况, 1 项研究^[9]报告受试者血常规、尿常规、肝肾功能及电解质水平治疗前后无明显差异, 9 项研究报告了不良反应具体发生情况, 主要表现为不同程度的恶心、呕吐、食欲不振等, 其中稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗 4 项^[4,9-10,12] ($OR=0.58, 95\%CI[0.30, 1.12], P=0.10$), 见图 10; 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪治疗 5 项^[6-8,14,16] ($OR=0.72, 95\%CI[0.43, 1.19], P=0.20$), 见图 11; 两组间不良反应的发生率均无统计学差异。

2.5.6 发表偏倚 分别对稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗、稳心颗粒联合曲

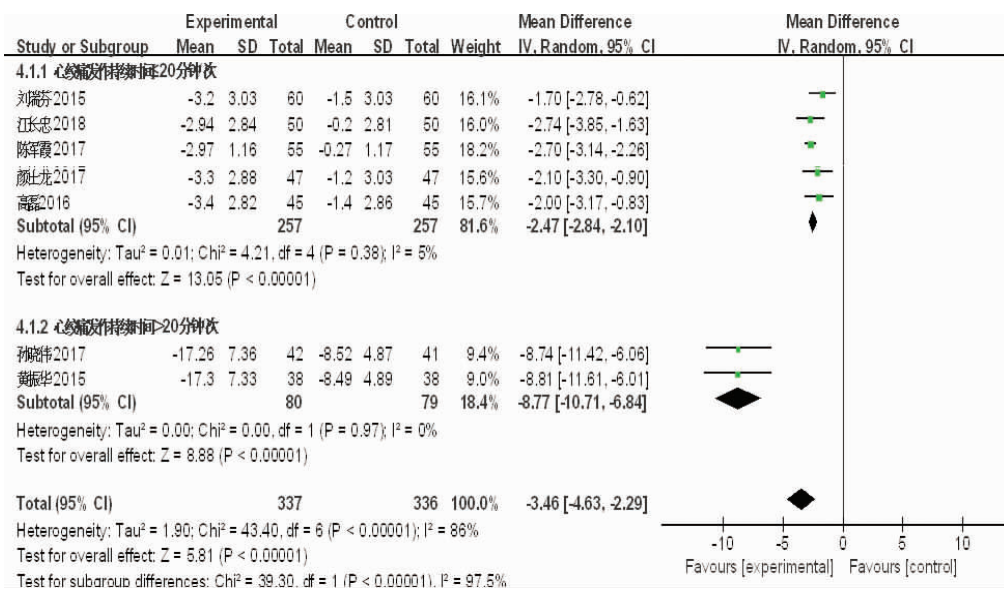


图 8 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗: 心绞痛发作持续时间的森林图

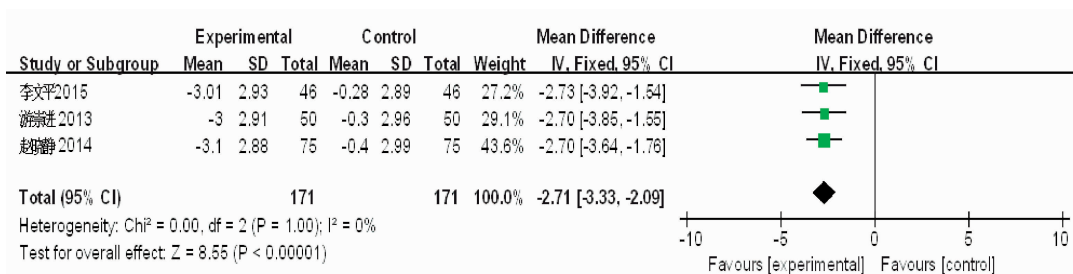


图 9 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪: 心绞痛发作持续时间的森林图

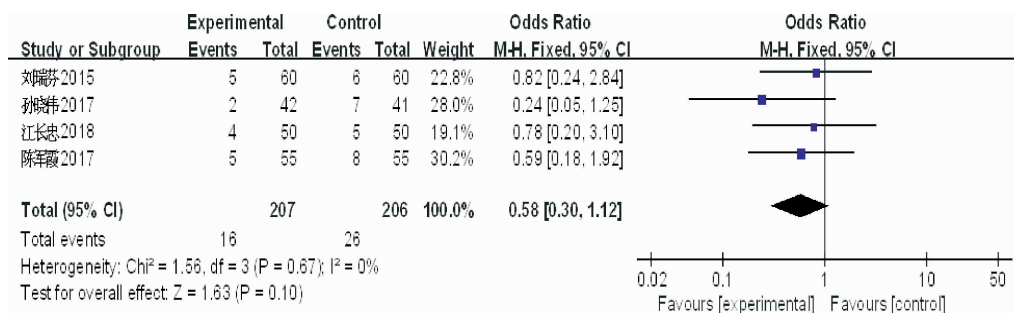


图 10 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗: 不良反应发生情况的森林图

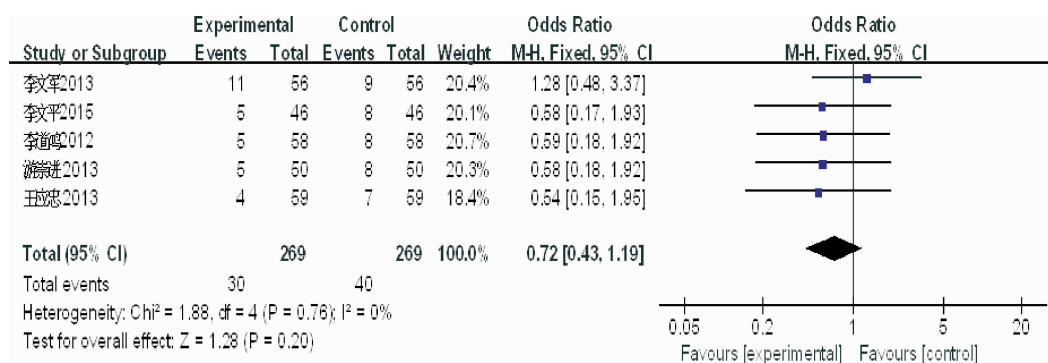


图 11 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪:不良反应发生情况的森林图

美他嗪 VS 曲美他嗪治疗心绞痛临床有效率进行漏斗图分析(见图 12 和图 13),左右对称性差,考虑可能与样本量少,纳入文献质量差,以及部分阴性结果未得到发表等因素相关。

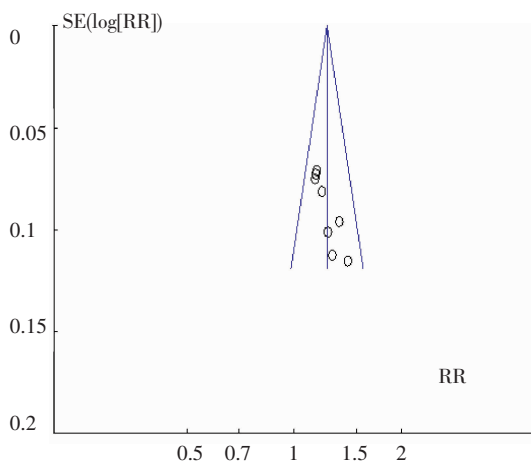


图 12 稳心颗粒联合曲美他嗪+常规治疗 VS 曲美他嗪+常规治疗:心绞痛临床有效率的漏斗图

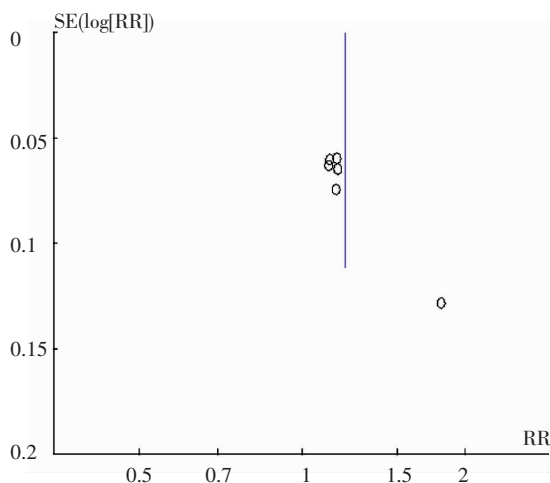


图 13 稳心颗粒联合曲美他嗪 VS 曲美他嗪:心绞痛临床有效率的漏斗图

3 讨论

不稳定型心绞痛属于中医“胸痹”“心痛”的范畴,病机为本虚标实、虚实夹杂之证。其本虚可分为气、血、阴、阳虚衰,且阴可损及阳,阳可损及阴,从而表现出气阴两虚、气血双亏、阴阳两虚等证;标实则常为血瘀、气滞、痰浊及寒凝。临床上常虚实错杂,治疗上应补中寓通,通中寓补,通补兼施^[20]。

稳心颗粒由黄精、党参、三七、琥珀及甘松组成,功用益气养阴、活血化瘀,主治气阴两虚、心脉瘀阻所致的心悸不宁、气短乏力、胸闷胸痛^[21]。方中黄精为君,益气补脾,滋润肺肾,善补诸虚。党参为臣,健运中气,气血双补。三七化瘀止血,活血定痛;琥珀镇惊安神,活血散瘀;甘松理气止痛,醒脾健胃,共为佐药^[22]。诸药合用,共奏益气养阴,活血散瘀之效。现代药理学研究发现黄精的主要作用成分黄精多糖可增强血清中超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量^[23-24],具有增加冠脉血流量、抗心肌缺血、抗氧化、降血脂等作用^[25]。党参的有效成分党参总皂苷可显著降低 TXB₂ 含量而不影响前列环素 PGI₂ 的合成,党参水提醇沉物则通过提高试验大鼠抗氧化酶超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性发挥抗血小板聚集、改善血液流变性、降脂、抗心肌缺血作用^[26]。研究发现三七可抑制血小板聚集、扩张冠脉,增加冠脉血流量,其含有的三七总皂苷成分可减慢心率,降低心肌收缩力,延缓缺血组织 ATP 的分解,从而改善能量代谢,降低心肌氧耗;同时其在扩张外周血管、减轻心脏负荷、恢复心肌供血与耗氧平衡方面也发挥着重要的作用^[26]。琥珀所含琥珀酸具有中枢抑制作用,能镇静、促睡眠,有利于缓解不稳定型心绞痛患者的紧张情绪^[27]。甘松具有镇静、安定作用,所含有效成分可抗心律失常及心肌缺血。上述

药物主要通过改善血液成分以及心肌组织功能从而起到保护心脏、缓解心绞痛临床症状的作用。

本 Meta 分析结果显示:与对照组相比,稳心颗粒联合曲美他嗪在改善心绞痛临床症状,包括心绞痛发作次数、心绞痛发作持续时间方面具有较显著的作用,且无明显不良反应的发生。然而,本研究所纳入文献质量具有一定的局限性:(1)从目前获取的稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验来看,现有的临床研究在方法学质量上普遍偏低,绝大部分研究仅简单提及“随机”字样,所有研究均未提及是否对分配方案进行隐藏以及是否使用盲法,无法判断是否真正做到了随机和盲法,以上因素均有可能夸大治疗组的疗效。(2)所有研究均未提及脱落、失访及其处理措施,导致对研究的真实性和可靠性存在质疑。纳入研究均未对研究对象进行长期随访和记录,长期疗效及安全性缺乏数据支持。(3)绝大部分研究的观察指标为心绞痛临床有效率、心绞痛发作次数及持续时间,均为短期疗效,受研究对象主观及外界影响因素干扰较大,稳定性差;绝大部分研究未提及心电图变化、硝酸甘油减停药情况,相关的理化指标报告较少,缺乏相关有力的证据支撑。(4)纳入研究样本量少,均未报告样本量估算方法。

稳心颗粒联合曲美他嗪较广泛应用于不稳定型心绞痛患者的临床治疗,其在改善心绞痛症状方面疗效显著。因现有临床研究的试验设计及具体实施方案存在较多局限性,导致纳入研究质量普遍偏低,稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛疗效的可信度降低,建议今后相关的研究能更好地完善方法学设计,详细报告随机方法、盲法、病例脱落及治疗后随访等情况,采用国内外统一、公认的疗效评价标准,避免选择性报告的出现,并尽量不使用主观的复合结局指标,同时加强对心血管事件、终点事件发生情况的报告。通过严格开展高质量的临床随机对照试验为稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效与安全性提供更为有力的证据支撑。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:236.
[2] VITALE C, SPOLETINI I, MALOMI W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO—angina study[J]. International Journal of Cardiology, 2013,168(2): 1078–1081.

[3] 黄振华.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定性心绞痛的价值[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(15):2212–2213.
[4] 陈军霞.稳心颗粒联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2017,10(21):45–46.
[5] 赵晓静,牛连英,周辰光,等.曲美他嗪与稳心颗粒联合治疗不稳定性心绞痛疗效观察[J].现代生物医学进展,2014,14(7):1327–1330.
[6] 李道鸿.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J].当代医学,2012,18(34):54–55.
[7] 王应忠.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J].医药前沿,2013(20):31–32.
[8] 李文平,王文虎.稳心颗粒联合曲美他嗪片治疗不稳定型心绞痛的临床效果观察[J].临床医学工程,2015,22(9):1199–1200,1203.
[9] 江长忠.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J].心血管病防治知识(学术版),2018(13):32–34.
[10] 孙晓伟.曲美他嗪与稳心颗粒联合治疗不稳定性心绞痛临床效果观察[J].中国处方药,2017,15(3):66–67.
[11] 高磊.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛临床分析[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(59):11854.
[12] 刘瑞芬.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(24):127–128.
[13] 颜士龙.探讨曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的临床效果[J].中国保健营养,2017,27(24):228–229.
[14] 游崇进.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J].佳木斯教育学院学报,2013(9):453–454.
[15] 杜志翔.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定性心绞痛的效果分析[J].河南医学研究,2018,27(2):290–291.
[16] 李文军.曲美他嗪联合步长稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛临床疗效和安全性[J].中外健康文摘,2013(23):203–204.
[17] 杨正.曲美他嗪与稳心颗粒联合治疗不稳定性心绞痛疗效观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(10):152–153.
[18] 张锋.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛 28 例[J].内蒙古中医药,2017,36(12):86–87.
[19] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:72–73.
[20] 吴勉华,王新月.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:135–137.
[21] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:1682.
[22] 傅宏义.2012年版国家基本药物手册[M].北京:中国医药科技出版社,2014:367.
[23] 杨华杰,龚千锋,于欢,等.黄精不同炮制品抗疲劳及抗氧化作用比较研究[J].江西中医药,2018,49(2):64–67.
[24] 马怀芬,方欢乐,师西兰,等.黄精多糖对心脏重塑小鼠心脏组织中 ICAM-1、VCAM-1 蛋白表达的影响[J].环球中医药,2018,11(1):25–29.
[25] 朱胤龙.实用临床中医学[M].西安:陕西科学技术出版社,2013:472.
[26] 孙建宇.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2014:291–292.
[27] 路军章.实用本草纲目彩色图鉴(中)[M].北京:中医古籍出版社,2013:341.