

葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死的系统评价

吴嘉瑞, 张晓朦, 张冰*
(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] **目的:**系统评价葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死的疗效及安全性。**方法:**全面收集葛根素注射液用于辅助治疗急性前壁心肌梗死的随机对照试验,采用 Cochrane 风险评价表评价其研究质量,提取资料并通过 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 6 篇文献,共计受试者 354 例,1 篇文献采用抽签确定随机序列,其他均未提及随机分组方法及盲法。Meta 分析显示,葛根素注射液辅助西医常规疗法治疗急性前壁心肌梗死具有较好的疗效,可以有效降低 QRS 记分 [MD = -1.69, 95% CI (-2.07, -1.32), $P < 0.000\ 01$], 提高左心室射血分数 [MD = 12.18, 95% CI (2.97, 21.39), $P = 0.010$], 减少梗死面积 [MD = -9.46, 95% CI (-11.37, -7.55), $P < 0.000\ 01$], 提高红细胞超氧化物歧化酶 (SOD) 值 [MD = 611.47, 95% CI (464.80, 758.14), $P < 0.000\ 01$], 降低死亡率,仅报道 1 例不良事件。**结论:**葛根素注射液辅助治疗前壁心肌梗死具有较好的疗效和安全性。

[关键词] 葛根素注射液; 急性前壁心肌梗死; 系统评价; 随机对照试验

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0213-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110213

Systemic Review of Puerarin Injection of Adjuvant Therapy for Acute Anterior Wall Myocardial Infarction

WU Jia-rui, ZHANG Xiao-meng, ZHANG Bing*
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate systematically the clinical efficacy and safety of puerarin injection for the adjuvant therapy of acute anterior wall myocardial infarction. **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) about puerarin injection for acute anterior wall myocardial infarction were searched systemically and comprehensively. Two reviewers assessed the quality of the included studies by the Cochrane risk of bias, and extracted the information from them. Meta-analysis was conducted with the software Review Manager 5.2. **Result:** A total of 6 studies with 354 participants were included, and the quality of the studies was relatively low. There was only one study to generate random sequence by drawing lots. In the meta-analysis, the results of puerarin group were significantly superior to the west conventional therapy group in decreasing the score of QRS [MD = -1.69, 95% CI (-2.07, -1.32), $P < 0.000\ 01$], reducing the infarct size [MD = -9.46, 95% CI (-11.37, -7.55), $P < 0.000\ 01$], increasing the ejection fraction left ventricular ejection fraction (LVEF) [MD = 12.18, 95% CI (2.97, 21.39), $P = 0.010$] and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) values [MD = 611.47, 95% CI (464.80, 758.14), $P < 0.000\ 01$], and reducing mortality rate, and so on. And there was only 1 adverse drug reaction (ADR) reported, more quality studies should be included. **Conclusion:** Comparing with the conventional therapy of the control group used for treating acute anterior wall myocardial infarction, puerarin injection combined with the conventional therapy was relatively effective and safety, which was based on the

[收稿日期] 20130628(018)

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2006BAI21B11)

[第一作者] 吴嘉瑞,副教授,博士,硕士研究生导师,从事临床中药学研究, Tel:010-84738662, E-mail:exogamy@163.com

[通讯作者] *张冰,教授,博士,博士研究生导师,从事临床中药学研究, Tel:010-84738606, E-mail:zhangbing@263.net

systematic review.

[Key words] puerarin injection; acute anterior wall myocardial infarction; systemic review; randomized controlled trials

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,可并发心律失常、休克或心力衰竭。葛根素注射液可用于辅助治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、视网膜膜动、静脉阻塞、突发性耳聋及缺血性脑血管病、小儿病毒性心肌炎、糖尿病等,是临床常用的治疗急性心肌梗死的注射剂品种。本研究旨在运用循证医学系统评价的方法,全面收集现有临床研究资料,客观评价葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死的有效性和安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究类型 临床上关于葛根素注射液治疗急性前壁心肌梗死的随机对照试验。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 纳入研究的患者其诊断标准遵循采用国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题报告 1979 年标准和 2001 年中华医学会心血管病学学会发布的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[2],入院时常常规 18 导联心电图、血清心肌标记物等检查确诊。所有患者均诊断为急性前壁心肌梗死,入院时间少于 24 h。但年龄、性别、种族及疾病严重程度不限。

1.2.2 干预措施 实验组在对照组常规治疗基础上予以葛根素注射液,用药剂量、疗程不限,但无配伍中药,无手术等治疗手段辅助,若存在其他并发症等也予以治疗。对照组常规治疗包括硝酸酯类药物扩张血管,β受体阻滞剂,并采取抗凝、抗血小板等治疗。

1.2.3 结局指标 参照《急性心肌梗死诊断和治疗指南》进行临床疗效评定,主要结局指标包括有① QRS 记分:QRS 记分是一种简便而精确的方法,对 AMI 梗死面积及左室收缩功能的判断具有重要意义,是目前评价心功能的“金指标”。用 Wagner 等 QRS 记分法测出每份心电图的分值,即测量各导联(除Ⅲ、avR 导联)的 Q 波和 R 波宽度,R/Q 及 R/S 波振幅比值,计算分值,将各项分值相加即得 1 份心电图的分值。②左心室射血分数(LVEF): $LVEF = \frac{\text{舒张末心室容积} - \text{收缩末心室容积}}{\text{舒张末心室容积}}$ 。③预测梗死面积:按 Yoshishko 公式测定梗死面积,即 $(5.31 \times QRSS) + 8.32$ 。④超氧化物歧化酶(SOD):急性 AMI 可导致 SOD 的降低,对治疗疗效跟踪和预后判断与评估等具有重要参考价值。⑤死亡率。⑥不良反应数。

1.3 文献检索 计算机检索并限定检索时间中国期刊全文数据库(CNKI)(1979-2013/6)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1978~2013/6)、万方数据库(1990~2013/6)、PubMed(1990~2013/6)和 Cochrane Library(1990~2013/6)。检索方式以“葛根素注射液”或“普乐林注射液”或“葛根素”为主题检索词初次检索。再以“急性心肌梗死”或“急性前壁心肌梗死”为主题词进行二次检索。发表语言不限。

1.4 数据提取与质量评价 由 2 位研究者独立阅读文献题目和摘要,筛除明显不相关文献,如为对照试验则阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准。再由 2 位研究者分别独立进行质量评价,如有分歧,通过讨论或咨询第 3 位评价者。质量评价包括选择性偏倚,实施偏倚,检测偏倚,磨损偏倚,报告偏倚和其他偏倚几方面内容。每一方面内容均有 3 个等级“high”,“unclear”,“low”。“high”指随机方法不对,或是未使用隐藏分组,或是未用盲法等。“unclear”指文中未描述,情况不详。“low”指随机方法描述详细且正确,运用适当的盲法,且在实施过程中不易破盲等。

1.5 资料统计分析 应用 Revman 5.2 统计相关数据,二分类变量指标用选用相对危险度(RR),连续变量计量采用均数差(MD),及其 95%可信区间(95%CI)表示。采用卡方分析各研究间的异质性,并用 I² 来评价异质性的程度。检验结果 P>0.1, I²<25% 时,Meta 分析采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。如果存在临床或方法学异质性,则采用亚组分析或敏感性分析。如果纳入研究满足一定数量,对潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 检索及筛选结果 初检出文献 254 篇,去重、阅读题目及摘要后排除明显不相关文献,共收集葛根素注射液用于急性前壁心肌梗死辅助治疗的临床研究 80 篇,进一步阅读全文,排除个案研究以及不符合纳入标准的文献,共纳入研究 6 项^[6-11],均为已发表的中文文献,发表年代为 2000-2008 年。文献筛选流程见图 1。

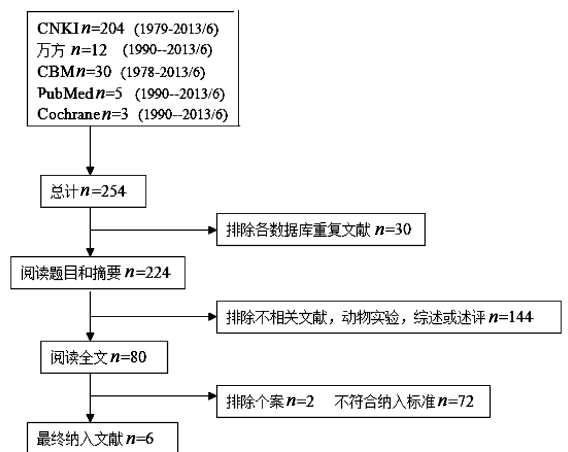


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征 6 篇文献共纳入患者共 354 例,实验组 186 例,对照组 168 例。患者均为首发,入院时间均≤24 h。男性明显多于女性,占所有患者的 74.6%,年龄分布在 38~77 岁,平均年龄为 61.3 岁。对照组治疗措施无明显差异,实验组葛根素的剂量为 300~500 mg,符合

其常规用量。患者入院接受治疗时间为2~4周。所有病例均符合诊断标准,结局指标包括有QRS记分、预测梗死面积、死亡率、左室射血分数(LVEF)、红细胞SOD值等。见表1。

2.3 纳入研究的质量评价 采用Cochrane风险评价表评价其研究质量,仅有1篇文献^[10]描述了通过抽签产生随机序列,其他文献均未详细说明具体随机方法以及盲法等情况,均未有不完整数据报告或数据缺失。

表1 纳入研究文献基本情况

研究 ID	性别/例 (男/女)	年龄 /岁	病例数 (实验组/ 对照组)	病程 (≤h)	实验组 措施	对照组措施	疗程 /周	结局指标	ADR /ADE
齐华阁,等 2000 ^[6]	55/13	61.95 (38~77)	37/31	24	葛根素 500 mg + 常规	常规(10%氯化钾 + 硝酸甘油 5~10 mg + 普 通胰岛素 8 U)	3	QRS 记分值梗死面积估测 左室射血分数(LVEF)、峰射 血率(PER)血浆 CPO、红细 胞 SOD 及 CEC	无
吕红敏,等 2001 ^[7]	42/18	60.95 (38~75)	32/28	24	葛根素 400 mg + 常规	常规(10%氯化钾 + 硝酸甘油 5~10 mg + 普 通胰岛素 8 U)	3	QRS 记分值梗死面积估测 左室容积、左室射血分数 (LVEF)	未提及
崔红玲 2004 ^[8]	38/10	61.95 (38~77)	26/22	24	葛根素 300 ~ 500 mg + 常规	常规	3	QRS 记分值左室射血分数 (LVEF)、短轴缩短率(FS)E 峰、A 峰峰值, E/A 比值	无
顾顺忠,等 2004 ^[9]	49/16	61.5 (39~77)	34/31	24	葛根素 500 mg + 常规	常规(静脉溶栓 + 抗 凝 + 硝酸酯类 + ACEI)	3	QRS 记分值左心室舒张末 期直(LVEDD)、左室射血分 数(LVEF)、NYHA 的评分值	1 例
肖立中,等 2004 ^[10]	43/18	60.75 (45~73)	31/30	12	葛根素 500 mg + 常规	常规(尿激酶、卡托普 利、美托洛尔及硝酸酯 类)	2	QRS 记分值梗死面积估测 死亡率血浆 FFA、C2 反应 蛋白	未提及
曲春英 2008 ^[11]	37/15	60.5 (43~72)	26/26	12	葛根素 500 mg + 常规	常规(尿激酶、卡托普 利、美托洛尔及硝酸酯 类)	4	QRS 记分值梗死面积估测 死亡率	无

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 QRS 记分 纳入的6篇研究均提及了QRS记分,经过异质性检验,结果 $P < 0.000 01$, $I^2 = 95\% > 25\%$,采用随机效应模型即可。结果显示葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死可以有效降低QRS记分,组间差异有统计学意义 [MD = -1.69, 95% CI(-2.07, -1.32), $P < 0.000 01$] (图2)。

2.4.2 敏感性分析 对纳入的6个研究进行敏感性分析,分别剔除权重最大的研究和权重最小的研究,并将随机效应模型转变为固定模型,重新进行Meta分析的结果与未改变前的结果比较,结果分别为 -1.64 (-2.12, -1.15), -1.71 (-2.13, -1.28), -1.82 (-1.90, -1.74),临床及统计学

意义均无质的改变。证明其敏感性不高,结果较为稳定。

2.4.3 预测梗死面积 纳入的6篇研究均比较了梗死面积,经过异质性检验,结果 $P < 0.000 01$, $I^2 = 98\% > 25\%$,采用随机效应模型。结果显示葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死可以有效减少梗死面积,组间差异有统计学意义 [MD = -9.46, 95% CI(-11.37, -7.55), $P < 0.000 01$]。

2.4.4 左室射血分数(LVEF) 纳入的4篇研究^[6-8,10]提及了LVEF,经过异质性检验,结果 $P < 0.000 01$, $I^2 = 96\% > 25\%$,采用随机效应模型。结果显示葛根素注射液辅助治疗急性前壁心肌梗死可以有效提高左室射血分数,组间差异有统计学意义 [MD = 12.18, 95% CI(2.97, 21.39), $P = 0.010$] (图3)。

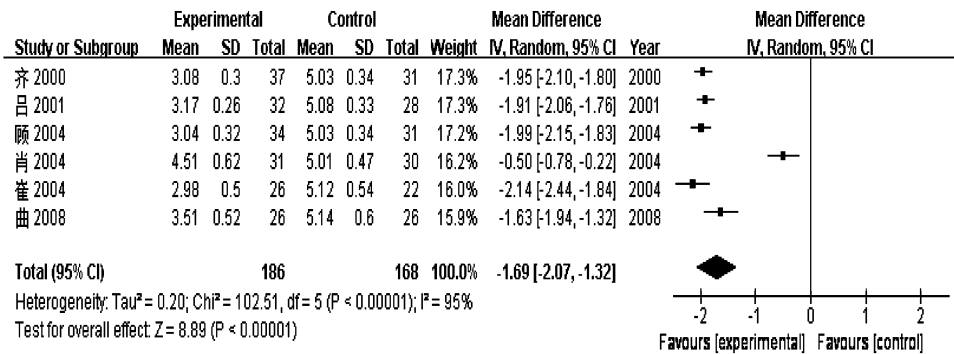


图2 葛根素注射液治疗急性前壁性心梗 QRS 记分比较

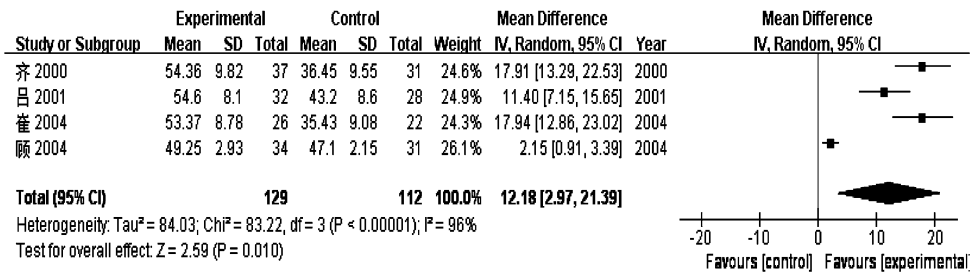


图 3 葛根素注射液治疗急性前壁性心梗左室射血分数分析

2.4.5 SOD 有 1 个研究^[6]提及了 SOD,采用随机效应模型即可。结果显示葛根素注射液辅助治疗急性前壁心梗可以有效提高 SOD 值,组间差异具有统计学意义 [MD = 611.47, 95% CI(464.80, 758.14), P < 0.000 01]。

2.4.6 死亡率 有 2 个研究^[9,11]报道了死亡率,异质性检

验结果 P = 0.79 > 0.1, I² = 0% < 25%,采用固定效应模型即可。结果显示葛根素注射液辅助治疗急性前壁心梗与常规治疗的对照组在降低死亡率方面无异,组间差异无统计学意义 [RR = 0.56, 95% CI(0.17, 1.81), P = 0.33] (图 4)。

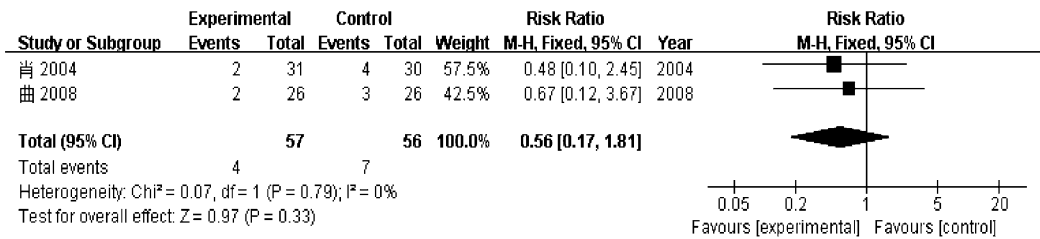


图 4 葛根素注射液治疗急性前壁性心梗死亡率分析

2.4.7 发表偏倚 对纳入的文献进行偏倚性分析,结果显示,所纳入的研究存在一定的发表偏倚,见图 5。

梗死的治疗以积极抢救“边缘带”濒死心肌,缩小梗死面积,增加心肌氧供,减少氧耗,保护心肌细胞,减少其凋亡、坏死为目的^[13]。临床上除西医常规治疗外,常使用葛根素注射液等中药注射剂辅助其急救工作^[12]。葛根素(普乐林)注射液是 1993 年被批准的国家级 4 类新药,广泛用于缺血性心脑血管疾病的治疗^[14]。其主要成分为异黄酮化合物单体,可使正常或痉挛的冠状动脉扩张,增加心肌血流量,改善心肌供血,减慢心率,增加心肌收缩力等^[15-16]。刘启功等^[17]用葛根素对心肌梗死犬实验证实,葛根素对缺血心肌有保护作用,并能促进缺血心肌侧支循环的建立。现代药理实验亦表明^[18]葛根素注射剂还有降血糖、降血脂、消除自由基和抗脂质氧化的作用,可以有效应对急性前壁心肌梗死并发症。

本研究显示,葛根素注射液辅助西医常规疗法治疗急性前壁心肌梗死有良好的疗效,可以有效降低 QRS 记分,提高左室射血分数,减小梗死面积,增加 SOD 值,降低死亡率。再者,本研究收集文献中仅有 1 篇文献报道 1 例患者出现头晕症状,可以推断葛根素注射液用于急性前壁心肌梗死是相对安全的。诚然,近年来随着葛根素注射液临床使用的增加,其不良反应报道数量亦呈上升趋势,主要临床表现包括过敏性休克、溶血反应、皮肤损害等^[19]。这就提醒临床医师、药师在使用葛根素注射液时,要严密监控患者的情况,用药后有皮疹、发热等过敏现象,应立即停药或对症治疗。

综上所述,通过对葛根素注射液治疗急性前壁心肌梗死的文献进行系统评价,初步证实了葛根素注射液对急性前壁

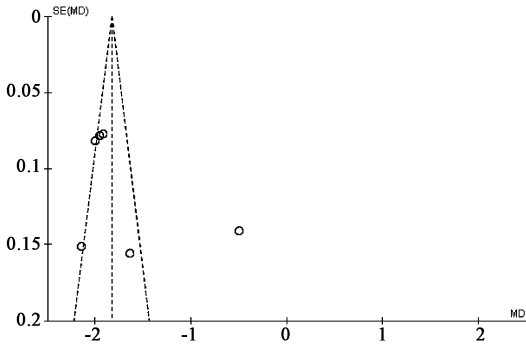


图 5 葛根素治疗急性前壁心肌梗死 QRS 记分纳入的 6 个研究 Meta 分析漏斗

2.5 安全性 纳入的 6 篇文献中,仅有 1 篇文献^[9]报道了不良事件,治疗期间治疗组有 1 例发生头昏,但症状轻微未作特殊处理,两组均无严重不良反应发生。3 篇文献^[6,8,11]明确表示无不良反应或不良事件的发生。其他文献均未对不良反应情况进行明确说明,需要更多的文献进行分析。

3 讨论

急性前壁性心肌梗死属于中医学“真心痛”、“胸痹”范畴,中医辨证多属虚证、瘀证,伴发高血压、糖尿病、高血脂的比例均较高^[12]。临床主要表现为突发性持续胸痛,伴烦躁闷乱、晕厥、喘促等,甚者可致猝死^[4]。所以,急性前壁心肌

心肌梗死的有效性和安全性。但由于符合纳入标准的文献较少,临床研究数量不够,存在一定的发表偏倚,所以仍需进一步讨论研究。且本研究仅纳入公开发表且被数据库收录的文献,可能会造成文献选择偏倚性,还需设计严谨的、大样本的随机双盲对照试验作进一步的评价。

[参考文献]

[1] 黄兆铨. 急性心肌梗死的急诊处理[C]. 杭州:浙江省中西医结合学会心血管病专业委员会第五次学术年会暨省级继续教育学习班,2005.

[2] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(12):9.

[3] 高伟,王士雯,赵玉生,等. 1827例急性心肌梗死患者梗死部位的相关分析[J]. 中华急诊医学杂志,2004,13(1):41.

[4] 王玲,邹志东,刘红旭. 中药静脉注射制剂治疗急性心肌梗死研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(8):91.

[5] 江庆华. 葛根素的药理作用与临床应用近况[J]. 中国热带医学,2006,6(2):326.

[6] 齐华阁,李跃恒,张素杰,等. 普乐林注射液对急性心肌梗死患者梗死面积及心功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(9):694.

[7] 吕红敏,吕杰民,吕爱敏. 葛根素对心肌梗死面积及左心室功能的影响[J]. 中国误诊学杂志,2001,1(1):1811.

[8] 崔红玲. 葛根素注射液对急性心肌梗塞的治疗作用[J]. 中国误诊学杂志,2004,4(5):739.

[9] 顾顺忠,王志明. 葛根素对急性前壁心肌梗死患者梗死面积及心功能的影响[J]. 右江医学,2004,32(2):140.

[10] 肖立中,黄志,马绍椿,等. 葛根素对急性心肌梗死患者梗死面积的影响及其机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(9):790.

[11] 曲春英. 葛根素对急性心肌梗死患者梗死面积的影响[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(21):5091.

[12] 刘红旭,雷燕,王硕仁,等. 北京地区中医医院400例急性心肌梗死患者住院治疗状况初步分析[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(7):488.

[13] 黄晓莉,王燕妮. 急性心肌梗死的治疗进展——从再通到再灌注[J]. 心血管病学进展,2005,26(2):113.

[14] 徐蕴. 葛根素对心血管疾病治疗作用的研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(12):3114.

[15] 马佳佳,李红梅,董治宇,等. 葛根素的药理作用及其临床应用[J]. 第四军医大学学报,2002,23(1):64.

[16] 赵虹,魏嘉平,李耘,等. 普乐林注射液对急性心肌梗死患者心肌梗死面积和缺血总负荷的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2001,8(6):367.

[17] 刘冬梅. 葛根素对心血管作用的研究[J]. 天津中医学院学报,2004,23(1):47.

[18] 韩春妍. 葛根素治疗相关疾病的研究[J]. 实用药物与临床,2012,15(3):178.

[19] 吴嘉瑞,张冰. 葛根素注射剂不良反应流行病学特点研究[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(6):588.

[责任编辑 邹晓翠]

天津中医药大学期刊编辑部 2014 年征订启事

《天津中医药》月刊,每期8元,年定价96元,联系电话:022-59596310,联系人:张震之。邮局订阅:邮发代号6-83 电子邮件:zhongyiyao@vip.126.com, xuebaobj@126.com,网址:http://www.tjzhongyiyao.com,地址:天津市南开区鞍山西道312号,邮政编码:300193。

《天津中医药大学学报》双月刊,每期6元,年定价36元,联系电话:022-59596310,联系人:张震之。邮局订阅:邮发代号6-153,电子邮件:xuebaobj@vip.126.com, xuebaotxd@126.com,网址:http://www.tjzhongyiyao.com,地址:天津市南开区鞍山西道312号,邮政编码:300193。