

· 数据挖掘 ·

丹红注射液治疗稳定型心绞痛的系统评价

吴嘉瑞, 张晓滕, 张冰*
(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] **目的:**系统评价丹红注射液治疗稳定型心绞痛的疗效及安全性。**方法:**全面系统地收集丹红注射液治疗稳定型心绞痛的随机对照试验,采用Cochrane风险评价表评价研究质量,提取资料并通过RevMan5.2进行Meta分析。**结果:**共纳入9篇文献,共计受试者596例。其中1篇按照入院先后顺序分组,1篇提及双盲,其他均只提及随机未说明盲法。Meta分析的结果显示,丹红注射液联合西医常规疗法治疗稳定性心绞痛具有较好的疗效,可以有效提高总有效率[RR = 1.30, 95% CI (1.21, 1.41), P < 0.000 01],减少心绞痛发作频率,改善血流变指数。有5篇文献表示未发生不良反应,2篇研究报道了共6例不良反应,无重大不良反应发生。**结论:**丹红注射液用于治疗稳定型心绞痛具有一定的疗效和安全性。

[关键词] 丹红注射液; 稳定型心绞痛; 系统评价; Meta分析; 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)14-0219-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140219

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140528.1331.012.html>

[网络出版时间] 2014-05-28 13:31

Systemic Review of Danhong Injection for Treatment of Stable Angina Pectoris

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

[Abstract] **Objective:** To evaluate systematically the clinical efficacy and safety of Danhong injection for the treatment of stable angina pectoris. **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) about Danhong injection for stable angina pectoris were searched systemically and comprehensively. Two reviewers assessed the quality of the included studies by the Cochrane risk of bias, and extracted the information. Meta-analysis was conducted with the software Review Manager 5.2. **Result:** A total of 9 studies with 596 participants were included, and the quality of the studies was relatively low. There was one study divided into groups by the order of seeking medical advice, one study used the double-blinding method, one study may have 2 patients dropped, and the others mentioned random only. In the meta-analysis, the results of Danhong group were significantly superior to the west conventional therapy group in increasing the total effective rate [RR = 1.30, 95% CI (1.21, 1.41), P < 0.000 01], reducing the frequency of angina pectoris, and improving the herorheology index. There were 5 authors explained none adverse drug reactions (ADR) reported in their studies, and 2 studies reported 6 cases of ADRs, none series ADR occurrence. **Conclusion:** Comparing with the conventional therapy of the control group used for treating stable angina pectoris, Danhong injection combined with the conventional therapy was relatively effective and safety, which was based on the systematic review.

[Key words] Danhong injection; stable angina pectoris; systemic review; Meta-analysis; randomized controlled trials

[收稿日期] 20130802(009)

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2006BAI21B11);北京中医药大学科研创新团队项目(2011-CXTD-14)

[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

稳定型心绞痛(SAP)是常见的心血管疾病,也称其为劳力性心绞痛。其主要病因为冠状动脉供血不足导致心肌暂时缺氧或缺血,临床表现为胸部不适或者是间歇性的胸痛。稳定型心绞痛患者常于劳累、运动或情绪激动时,出现发作性心前区疼痛,日常频繁的发作严重影响了病人的生活,后期可导致急性心肌梗死甚至突然猝死^[1-3]。丹红注射液作为活血化瘀类中药注射剂,具有抗心肌缺血活血通络的作用,临床上已被广泛用于治疗冠心病心绞痛。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,客观评价丹红注射液用于治疗稳定型心绞痛的有效性和安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究类型 临床上关于丹红注射液治疗稳定型心绞痛的随机对照试验,无论是否使用盲法。

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《中药新药临床研究指导原则》(试行)或《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[6],入院时常常规心电图检查确诊为稳定型心绞痛,每周心绞痛发作次数 > 2 次。排除重高血压、肝肾功能不全,出血性疾病和主动脉夹层等抗凝禁忌证。年龄、性别、种族及疾病严重程度不限。

1.2.2 干预措施 治疗组在对照组常规治疗基础上予以丹红注射液,用药剂量、疗程不限,但无配伍中药、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。即丹红 + 常规 vs 常规,或丹红 + 西药 + 常规 vs 常规。

1.2.3 结局指标 参照文献^[6]进行临床疗效评定,主要结局指标包括有①总有效率:总有效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数 $\times 100\%$ 。显效:临床症状消失和(或)心绞痛发作次数与持续时间减少 > 80%,心电图显示心肌缺血表现明显改善,即缺血性 ST 段恢复正常或恢复 > 0.1 mV,倒置的 T 波直立;有效:临床症状显著减轻,心绞痛发作次数减少 > 50%,心电图心肌缺血表现有所改善,即缺血性 ST 段恢复 > 0.05 mV 或者主要导联的 T 波变浅 > 50%;无效:临床症状无改善,心绞痛发作次数减少 < 50%,心电图心肌缺血表现无变化。②心绞痛发作频率。③血流变指数,包括血浆黏度和纤维蛋白原。④不良反应数。

1.3 文献检索 计算机检索期刊全文数据库中国期刊全文数据库 CNKI(1979 - 2013/7)、维普数据库 VIP、中国生物医学文献数据库 CBM(1978 - 2013/7)、万方数据库(1990 - 2013/7)、PubMed(1990 - 2013/7)和 Cochrane Library(1990 - 2013/7)。检索方式以“丹红注射液”为主题检索词初次检索。再以“稳定型心绞痛”为主题词(并且不含不稳定型心绞痛)进行二次检索。检索期限从建库截至 2013 年 7 月 30 日,发表文字不限。

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),均计算 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 I^2 来评价异质性的。检验结果 $P > 0.1, I^2 < 25\%$ 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 131 篇,去重、阅读题目及摘要后排除明显不相关文献,共收集丹红注射液用于稳定型心绞痛治疗的临床研究 74 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 9 项^[7-15],均为已发表的中文文献,发表时间为 2008 ~ 2013 年。文献筛选流程见图 1。

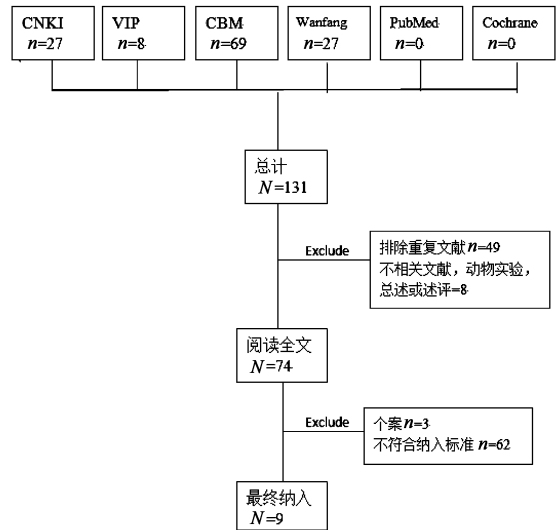


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征 9 篇文献共纳入患者共 596 例,实验组 381 例,对照组 215 例,患者均为稳定型心绞痛。其中男性明显多于女性,占有患者的 71.3%,年龄分布在 36 ~ 80 岁,平均年龄为 61.6 岁。治疗组因用药差异可以分为 2 个亚组,5 篇文献为丹红 vs 常规治疗,4 篇文献为丹红 + 西药 vs 常规治疗,西药分别为氯吡格雷和盐酸曲美他嗪,丹参注射液的剂量为 20 ~ 40 mL,符合其常规用量。对照组治疗措施无明显差异,均为西医常规治疗。两组患者入院接受治疗时间为 2 ~ 4 周。所有案例均符合诊断标准,结

局指标包括总有效率,心绞痛发作频率和血流变指数等(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,1篇^[9]文献通过入院先后分为两组,其余均只

提及随机,但未描述产生随机序列的方法。1篇^[15]文献采用双盲的方法,其余为提及盲法问题。还有1篇^[10]文献有2例患者脱落,其他文献均未有不完整数据报告或数据缺失。详见图2,3。

表1 纳入研究基本情况

研究 ID	性别比 (男/女)	年龄 /岁	诊断	病例数 (治疗组 /对照组)	治疗措施	疗程 /d	结局指标	ADR /ADE
惠 2008 ^[7]	45/15	69	SAP	30/30	丹红 20 mL + 常规	14	总有效率,血流变,血脂	不明
李 2010 ^[8]	34/26	40 ~ 75	SAP	30/30	丹红 40 mL + 常规	14	总有效率	无
邓 2011 ^[9]	70/50	62.1 (39 ~ 73)	SAP 6.88 (3 ~ 12)	60/60	丹红 30 mL + 常规	15	总有效率,血流变指标	无
孟 2011 ^[10]	68/52	57.1 (40 ~ 79)	SAP 4.57 (1 ~ 10)	60/60	丹红 30 mL + 常规	14	总有效率	无
王 2012 ^[11]	43/41	63.3 (43 ~ 80)	SAP	44/40	丹红 40 mL + 常规	30	总有效率,心绞痛发作频率	5
王 2009 ^[12]	71/49	56.5 (43 ~ 79)	SAP	64/46	丹红 20 mL + 氯吡格雷 75mg + 常规	14	总有效率	无
杨 2010 ^[13]	43/39	60.85	SAP	42/40	丹红 30 mL + 盐酸曲美他嗪 20 mg + 常规	14	总有效率	不明
吴 2013 ^[14]	28/34	57.5 (36 ~ 78)	SAP	36/36	丹红 30 mL + 盐酸曲美他嗪 20 mg + 常规	14	总有效率,血流变指标	无
陆 2013 ^[15]	23/7	67.05 ± 5.56	SAP	15/15	丹红 30 mL + 盐酸曲美他嗪 20 mg + 常规	14	总有效率	1

注:对照组措施均为常规治疗:吸氧、卧床休息、他汀类药物、硝酸酯类制剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、抗血小板药物、并发症的治疗等,心绞痛发作时给予硝酸酯类或速效救心丸等。

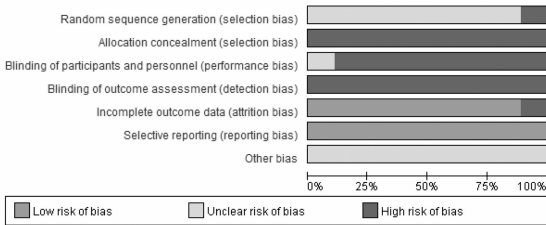


图2 偏倚风险

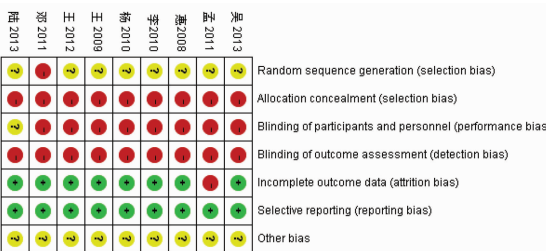


图3 偏倚风险总结

2.4 临床疗效分析

2.4.1 总有效率 总有效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数 × 100%。纳入的9个研究均比较了总有效率,由于干预措施的不同,所有研究分为以下2个亚组,丹红 + 常规 vs

常规以及丹红 + 西药 + 常规 vs 常规,亚组分析结果见图4。

丹红 + 常规 vs 常规:有5个研究^[7-11]报道了总有效率,异质性检验结果 $P = 0.24 > 0.1$, $I^2 = 28%$,采用固定效应模型即可。结果显示丹红注射液在西医常规治疗的基础上,临床治疗稳定型心绞痛的总有效率优于西医常规治疗,组间差异有统计学意义 [$RR = 1.30$, 95% CI (1.18, 1.43), $P < 0.000 01$]。

丹红 + 西药 + 常规 vs 常规:有4个研究^[11-15]报道了总有效率,异质性检验结果 $P = 0.77 > 0.1$, $I^2 = 0% < 25%$,可采用固定效应模型。结果显示丹红注射液联合抗心绞痛类西药,其治疗稳定型心绞痛的总有效率明显优于临床常规治疗,组间差异有统计学意义 [$RR = 1.32$, 95% CI (1.17, 1.48), $P < 0.000 01$]。

两亚组间通过异质性检验,结果 $P = 0.55 > 0.1$, $I^2 = 0% < 25%$,具有良好的同质性,可以将总有效率的结果进行合并,丹红治疗组的疗效较对照组,总有效率明显提高,差异有统计学意义 [$RR = 1.30$, 95% CI (1.21, 1.41), $P < 0.000 01$]。

2.4.2 敏感性分析 对“丹红 + 常规 vs 常规”亚组总有效率进行敏感性分析,分别剔除权重最大的研究邓2011^[9],剔除权重最小的研究惠2008^[7],并将固定模型转变为随机效

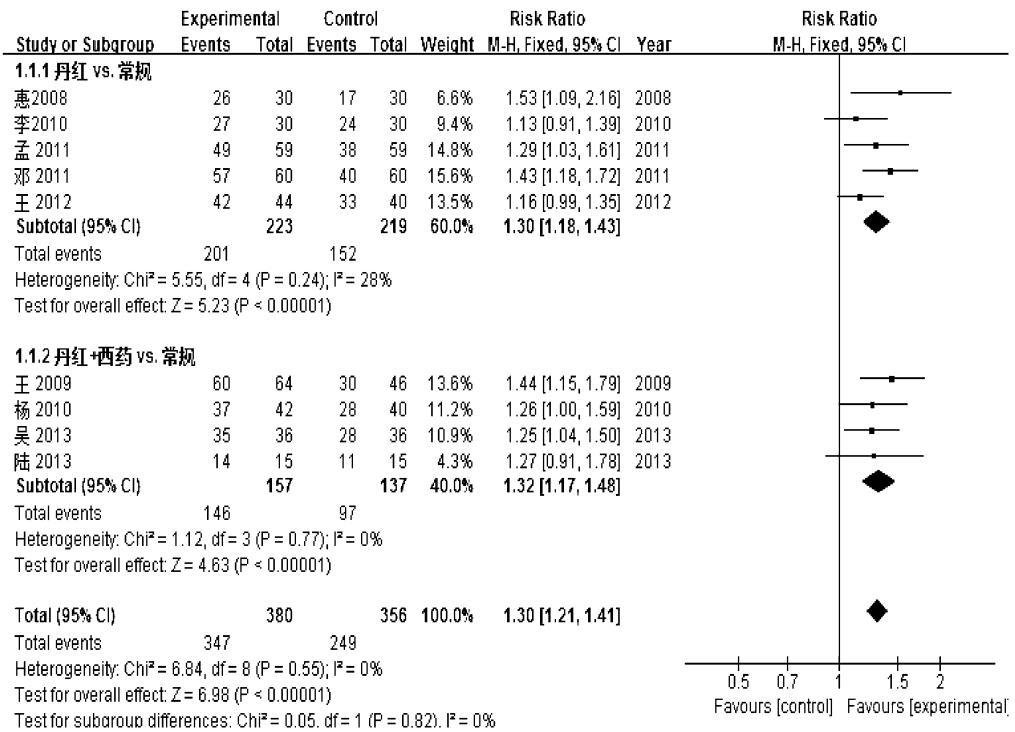


图 4 丹红注射液治疗稳定性心绞痛总有效率分析森林

应模型,重新进行 Meta 分析的结果分别为 1.25 (1.12, 1.40), 1.27 (1.15, 1.40), 1.26 (1.13, 1.41)。与未改变前的结果比较,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 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,详见图 5。

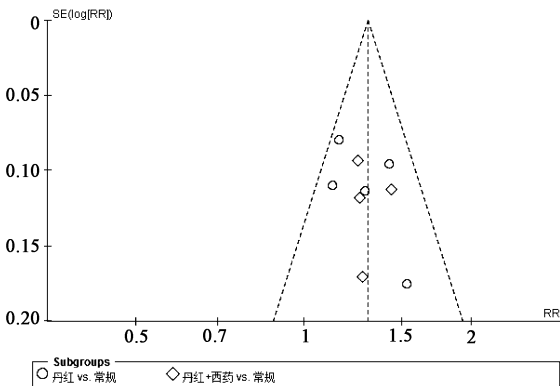


图 5 Meta 分析漏斗

2.4.4 心绞痛发作频率 有 1 个研究^[12]提及了心绞痛发作频率,采用随机效应模型即可。结果显示丹红注射液临床用于治疗稳定型心绞痛药物可以有效降低心绞痛发作频率,组间差异具有统计学意义 [RR = -0.85, 95% CI (-1.24, -0.46), P < 0.0001]。

2.4.5 血流变指数 血流变指数异常在稳定性心绞痛的发生中起非常重要的作用,其对降低患病率、病死率都有肯定的作用^[16]。共有 3 篇研究^[7,9,14]提及了血液流变学指数,本次主要分析血浆黏度和纤维蛋白原指数。

丹红 + 常规 vs 常规亚组中,有 2 个研究^[7,9],血浆黏度指数经异质性检验 P = 0.87 > 0.1, I² = 0% < 25%,可采用固定效应模型。结果显示丹红注射液在西医常规治疗的基础上,改善稳定性心绞痛患者血浆黏度优于西医常规治疗,组间差异有统计学意义 [MD = -0.28, 95% CI (-0.30, -0.26), P < 0.0001]。纤维蛋白原指数经异质性检验 P = 0.39 > 0.1, I² = 0% < 25%,可采用固定效应模型。结果显示丹红注射液在西医常规治疗的基础上,改善稳定性心绞痛患者血液中纤维蛋白原指数优于西医常规治疗,组间差异有统计学意义 [MD = -0.08, 95% CI (-0.09, -0.07), P < 0.0001]。

丹红 + 西药 + 常规 vs 常规亚组中,仅有 1 篇研究^[14],需采用随机效应模型。结果显示,丹红注射液在西医常规治疗的基础上,改善稳定性心绞痛患者血浆黏度和血液中纤维蛋白原指数均优于西医常规治疗,组间差异具有统计学意义。血浆黏度指数结果为 [MD = -1.20, 95% CI (-1.97, -0.43), P = 0.002], 纤维蛋白原指数结果为 [MD = -0.27, 95% CI (-0.38, -0.16), P < 0.0001]。

2.5 安全性 纳入的 9 篇文献中,有 5 篇文献表明未有不良反应的发生,有 2 篇文献^[11,15]报道了共计 6 例不良反应,另有 2 篇文献未关注不良反应。由此可见,近年来,临床观察除关注药物的疗效外,药物的不良反应也被放到同等重要的位置。2 篇文献所报道的 6 例不良反应有 1 例出现轻度头痛, 5 例患者出现腹胀感,均自行缓解。两组患者治疗前后血常规、肝肾功能及血糖、血脂均无异常,无严重不良反应发生。

3 讨论

本研究显示,丹红注射液联合西医常规疗法治疗稳定型

心绞痛药物有良好的疗效,可以有效提高总有效率,减少心绞痛发作频率,改善血流变指数。丹红联合西药亚组中所用西药为氯吡格雷和曲美他嗪,氯吡格雷为血小板聚集抑制剂,与丹红联用起到协同作用而增强疗效。曲美他嗪是一种直接刺激心肌或间接促进心肌葡萄糖代谢的药物,改善心肌收缩力,缩小缺血面积,抑制细胞内 pH 和 ATP 的降低,从而缓解心绞痛的发生^[17],与丹红注射液作用机制不同,二药联用可从多方面缓解病症,提高疗效。

稳定型心绞痛是由多种因素导致的慢性疾病,多以瘀血阻滞为主要病机,因此活血化瘀为治疗之根本^[18],控制血脂、血压、降低血液黏稠度等,可防止其发生和发展^[19]。丹红注射液具有明显的活血通络,抗心肌缺血作用,可增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量,改善缺血心脏的功能,同时具有抗凝、降低血黏度、改善微循环以及降血脂等作用。因而,能迅速缓解胸闷、心悸、气短、心绞痛等症状^[1]。丹红注射液以丹参和红花为主要成分,丹参味苦性微寒,红花味辛性温,两药皆入心、肝经,有祛瘀生新、除邪而不伤正之功效,二药一升一降,达到内外通和,行气活血,通络止痛^[19]。其注射液中主要成分为丹参酚酸、红花黄色素和丹参酮等,有实验表明丹参酚酸能改善微循环,抑制血小板的聚集,防止血栓形成,红花黄色素不但能抑制血小板黏附,降低三酰甘油含量和胆固醇及血中的纤维蛋白原,使患者体内的血液流速加快,从而很好地改善了患者心肌缺氧缺血的状态,能迅速控制心绞痛的发作。另外,丹参有肝素样作用,可促进受损的血管内皮细胞修复,从而减轻心绞痛患者血管内皮细胞损伤^[1,20]。结合本研究得到的结果,不难发现,在常规治疗的基础上,适时加用丹红注射液治疗,可以取得明显疗效。

本研究中,仅有 2 篇文献报道了有 6 例患者出现轻度头痛或腹胀感,均可自行缓解,不影响用药,考虑可能和联合用药或患者体质有关。5 篇文献未发生任何不良反应,所以丹红注射液临床上用于稳定型心绞痛的治疗是相对安全的。笔者检索既往文献,亦有些许丹红注射剂不良反应报道。其不良反应以轻度皮肤过敏反应为主,亦有过敏性休克、支气管痉挛、喉头水肿、头痛、药物热等个别严重不良反应^[21]。这就提示在临床使用时要按照药品说明书用药,应注意用药前应详细询问患者用药史、过敏史,特别是初次用药患者,另外过敏体质患者禁用。加强用药监测,使用开始的前 15 ~ 30 min,应密切注意观察患者情况,出现不良反应后积极处理,及时停药,对症处理,保证用药安全^[22]。

综上所述,丹红注射液对稳定型心绞痛有较好的疗效和安全性,临床上值得推广使用。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等,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,可能会造成文献的选择性偏倚,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] 王兵义. 100 例稳定型心绞痛的临床分析[J]. 医学

信息, 2011, 32(7):2949.

- [2] 沈卫峰. 稳定性心绞痛的治疗[J]. 新医学, 2009, 40(2):117.
- [3] 曹丽. 冠心病稳定型心绞痛中医辨证分型规律初探[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [4] 陆宇, 马先林. 稳定型心绞痛药物治疗与介入治疗对比[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(1):59.
- [5] 张广宏. 中西医结合治疗慢性稳定型心绞痛临床探讨[J]. 中国民康医学, 2011, 23(10):1270.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3):195.
- [7] 惠丽. 丹红注射液治疗稳定型心绞痛 60 例疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(23):3562.
- [8] 李焱绯, 贾秋颖. 丹红注射液治疗稳定型心绞痛 30 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(29):147.
- [9] 邓琼梅. 丹红治疗冠心病稳定性心绞痛疗效观察[J]. 中医中药, 2011, 23(9):142.
- [10] 孟庆宏, 杨雨民, 王晓玲, 等. 丹红注射液治疗冠心病稳定型心绞痛临床研究[J]. 河北中医, 2011, 33(6):907.
- [11] 王晓峰. 中西药联合干预稳定型心绞痛的临床试验研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(34):7413.
- [12] 王儒学. 氯吡格雷加丹红注射液治疗稳定型心绞痛的观察[J]. 实用心电学杂志, 2009, 18(5):352.
- [13] 杨师华. 曲美他嗪联合丹红注射液治疗稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(8):131.
- [14] 吴晓军. 中西药联合治疗稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 18(5):78.
- [15] 陆业成, 何学明, 程静. 丹红注射液与盐酸曲美他嗪片联合治疗老年患者稳定型心绞痛 15 例临床疗效观察[J]. 临床与实践, 2013, 10(9):42.
- [16] 麻华武, 张平, 王红芳, 等. 冠心病稳定型心绞痛患者的降脂治疗现状分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5):235.
- [17] 贺春晖, 马依彤, 苏冉, 等. 曲美他嗪治疗稳定型心绞痛疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6):700.
- [18] 刘梅. 丹红注射液治疗心绞痛心血瘀阻证疗效观察[J]. 中国中医急症, 2007, 16(11):1325.
- [19] 张红. 丹红注射液治疗冠心病稳定型心绞痛疗效观察[J]. 人民军医, 2011, 54(6):476.
- [20] 赵胜利. 丹红注射液对稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(11):58.
- [21] 吴嘉瑞, 张冰. 中药注射剂不良反应与安全应用[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:239.
- [22] 李学林, 唐进法, 孟菲, 等. 10409 例丹红注射液上市后安全性医院集中监测研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20):2783.

[责任编辑 邹晓翠]