

· 数据挖掘 ·

参麦注射液对急性心肌梗死病死率影响的系统评价及试验序贯分析

王震^{1,2}, 鞠建庆¹, 李运伦^{1,2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 目的:系统评价参麦注射液对急性心肌梗死病死率的影响。方法:检索电子数据库,搜集以病死率为结局评价参麦注射液治疗急性心肌梗死(AMI)的随机对照试验,进行系统评价和 Meta 分析,并按照发表年份进行累积 Meta 分析,然后采用序贯试验分析(TSA)的方法对结果进行检验。结果:共纳入 16 项合格研究,Meta 分析和累积 Meta 分析结果显示参麦注射液可降低 AMI 的病死率, [RR = 0.61, 99% CI(0.43, 0.85)], [RD = -0.06, 99% CI(-0.09, -0.03)], NNT ≈ 15.3], TSA 分析进一步确证了该结果。结论:参麦注射液可降低 AMI 患者的病死率,但由于研究的局限性,仍建议今后开展设计合理、执行严格的临床试验以提供更加真实可靠的证据。

[关键词] 参麦注射液; 急性心肌梗死; 系统评价; Meta 分析; 试验序贯分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0189-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015190189

Systematic Evaluation and Trial Sequential Analysis of Shenmai Injection on Mortality Rate of Patients with Acute Myocardial Infarction WANG Zhen^{1,2}, JU Jian-qing¹, LI Yun-lun^{1,2*} (1. *The First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China*)

[Abstract] **Objective:** To systematically assess the efficacy of Shenmai injection on the mortality rate of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Method:** Randomized controlled trials for evaluating Shenmai injection for AMI patients with the mortality rate as an outcome were collected from electronic databases for a systematic evaluation and meta-analysis. Besides, a cumulative meta-analysis according to the year of publication was conducted, and trial sequential analysis (TSA) was also adopted to test their results. **Result:** Sixteen qualified trials were included. Meta-analysis and cumulative meta-analysis indicated that Shenmai injection can decrease the mortality rate of AMI patients, with RR = 0.61, 99% CI (0.43, 0.85), RD = -0.06, 99% CI (-0.09, -0.03), NNT ≈ 15.3. TSA further verified the results. **Conclusion:** Shenmai injection can decrease the mortality rate of patients with AMI. Due to the limitations of the study, clinical trials with rational design and strict execution shall be carried out in the future to provide more reliable evidence.

[Key words] Shenmai injection; acute myocardial infarction; systematic evaluation; Meta-analysis; trial sequential analysis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉硬化性心脏病的危急重症,是导致心血管相关死亡最常见的原因。近年来,具有益气养阴作用的参麦注射液被广泛

用于 AMI 的治疗,早期的系统评价^[1]和 Meta 分析^[2]显示参麦注射液可降低 AMI 的病死率。

Meta 分析^[3]是系统评价中常用的统计分析方法,它将

[收稿日期] 20141221(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273700)

[第一作者] 王震,博士,副主任医师,从事中医药治疗心系疾病的研究, Tel:0531-68617936, E-mail: zdwangzhen2004@163.com

[通讯作者] *李运伦,博士,教授,博士生导师,从事高血压血管重塑的病理机制及中医证候的客观化研究, Tel:0531-68616036, E-mail: li.yunlun@163.com

针对同一主题的多个研究进行定量综合分析,通过增大样本量以提高统计效能,增强结果的可信度。但 Meta 分析对同一研究主题进行反复的“显著性检验”会增大犯 I 类错误的风险,即假阳性概率明显增大^[4]。试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)^[5]是新近提出的统计分析方法,它引入序贯设计的原理和方法,通过对每次检验的 P 及其对应的可信区间水准进行反复校正,在不增大 I 类错误的前提下,可更早的得出确切的结论,并能估算 Meta 分析所需的样本量,通过量化和图的形式给之后的研究以提示,相对于传统的 Meta 分析,其具有明显的优势^[6-7]。本研究拟在系统评价和 Meta 分析的基础上,采用 TSA 的方法,进一步评价参麦注射液对 AMI 病死率的影响,以期得到较前期研究更为客观的结论,并探索 TSA 在中医药临床疗效评价中的应用。

1 材料与方法

1.1 纳入、排除标准 根据 Cochrane 协作网的工作手册^[8],制定参麦注射液治疗急性心肌梗死随机对照试验的纳入标准和排除标准。根据 PICOS 原则构建纳入标准,①研究对象(participants):试验研究对象符合 AMI 公认的诊断标准;②干预措施(interventions):在西医常规治疗的基础上加用参麦注射液;③对照措施(comparators):西医常规治疗;④结局指标(outcomes):包含住院或随访期间的病死率;⑤研究类型(study type):随机对照试验。排除标准:随机方法不恰当的研究;研究对象诊断标准不明确的研究;对照组为中药相互对照的研究;存在干扰或污染的研究。

1.2 文献检索 检索范围:①中国知网系列数据库(CNKI);②万方数据库;③维普数据库(VIP);④中国生物医学文献数据库(CBM);⑤The Cochrane Library;⑥PubMed。检索策略:以“参麦”,“参麦注射液”,“心肌梗死”,“心肌梗塞”,“心梗”等为中文检索词,以“Shenmai injection”,“acute myocardial infarction”等为英文检索词,根据各数据库特点制定相应的检索策略进行检索。中文检索策略以 CBM 为例: {[(自由词)心肌梗死 OR (自由词)心肌梗塞 OR (自由词)心梗 OR (主题词)心肌梗死/全部树/全部副主题词] AND [(自由词)参麦 OR (自由词)参麦注射液]};英文检索策略以 PubMed 为例: {[(Title/Abstract) acute myocardial infarction OR (Title/Abstract) AMI] AND (Title/Abstract) Shenmai injection}。获得题目与摘要,将文献题录导入文献管理软件 EndNoteX 6,并进行重复文献筛查。

1.3 文献筛选 阅读题目及摘要进行初筛,然后进行全文阅读及评价,确定纳入研究。

1.4 资料提取及方法学质量评价 根据事先设计好的纳入研究资料提取表,提取纳入研究的相关资料。根据 Cochrane Handbook 5.0 推荐的“偏倚风险评估工具”对纳入研究进行方法学质量评价,包括以下 6 个方面:①随机分配方法;②隐藏分组;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者和统计人员实施盲法;④结局数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚(定义为基线一致)。针对每项纳入研究,对上述 6 条做出具体描述。

1.5 统计学分析 应用 Stata 11.0 软件完成 Meta 分析、累积 Meta 分析和异质性检验。随机效应模型通过统计研究内的抽样误差和研究间的变异估计合并效应量,当研究来源于已发表文献时,应用该模型更为合理^[9],故选用随机效应模型进行 Meta 分析,按照研究发表年份进行累积 Meta 分析,用 I^2 值估计统计学异质性的程度;病死率结局为二分类变量,相对危险度(relative risk, RR)具有较好的可解释性^[10],故选用 RR 及其 99% 可信区间(CI)为相对合并效应量,以率差(risk difference, RD)和需要治疗病例数(the number needed to treat, NNT)为绝对合并效应量;应用 Begg's 法^[11]和 Egger's 法^[12]定量检验发表偏倚。应用丹麦哥本哈根临床试验中心开发的 TSA v0.9 软件进行试验序贯分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

2.1.1 纳入研究的基本资料 检索相关数据库,去除重复文献后,共获得中文文献 330 篇,英文文献 24 篇,初筛后剩余 50 篇,通过阅读全文,根据纳入和排除标准,最终纳入 16 项合格研究,文献纳入流程图见图 1。共计纳入 1 975 例患者,试验组 935 例,对照组 1 040 例。纳入研究的基本资料见表 1。

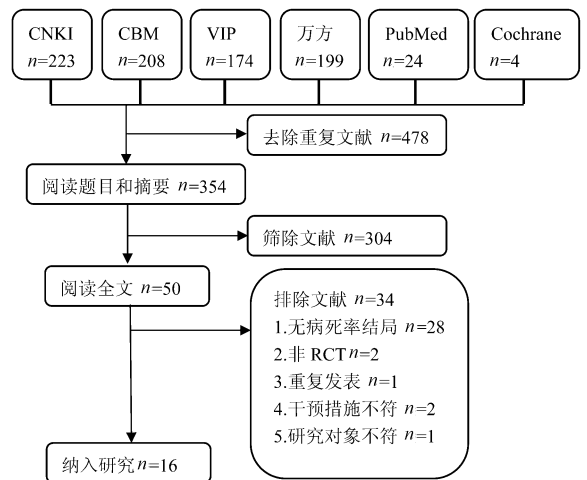


图 1 文献纳入流程

Fig. 1 Literature inclusion process

2.1.2 纳入研究的方法学质量 16 项纳入研究均提及“随机分组”,其中魏丹霞等^[16]研究采用“分层随机化”,16 项研究均未交待具体随机分配方法及分配方案的隐藏,且均未实施盲法,3 项研究^[13,24,26]存在选择性报告研究结局,所有研究均报告研究对象的基线特征一致。

2.2 Meta 分析结果 对以上 16 项研究应用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示参麦组病死率为 7.7%,对照组病死率为 14.23%,相对合并效应量 RR = 0.61, 99% CI (0.43, 0.85),进一步计算绝对合并效应量 RD = -0.06, 99% CI (-0.09, -0.03), NNT ≈ 15.3, 两组差异具有统计学意义;异质性检验 $I^2 = 0.0%$, $P = 0.84$,说明各研究间不存在统计学异质性。见图 2。

2.3 累积 Meta 分析结果 累积 Meta 分析森林图显示,合

表 1 纳入研究的基本资料

Table 1 Basic information of included trials

作者	年份	样本量(T/C)/例	试验组干预措施 [#]	疗程/d	随访时间
陈民 ^[13]	1999	27/31	参麦注射液 60 mL, qd	7 ~ 10	4 周
郭松鹏 ^[14]	1999	243/259	参麦注射液 60 mL, qd	14	5 周
水心富 ^[15]	2000	43/42	参麦注射液 30 ~ 50 mL, qd	10 ~ 14	住院期间
魏丹霞 ^[16]	2001	19/15	参麦注射液 60 mL, qd	14 ~ 28	住院期间
温爱萍 ^[17]	2001	56/46	参麦注射液 50 ~ 60 mL, qd	10	住院期间
吴文胜 ^[18]	2001	34/34	参麦注射液 80 mL, qd	7	住院期间
白云昆 ^[19]	2002	62/60	参麦注射液 100 mL, qd/bid	10 ~ 14	住院期间
韩广明 ^[20]	2003	21/18	参麦注射液 30 mL, qd	14	住院期间
刘少奎 ^[21]	2004	41/96	参麦注射液 40 ~ 60 mL, qd	10 ~ 15	住院期间
陈晓 ^[22]	2005	55/47	参麦注射液 50 mL, qd	14	住院期间
赵宪平 ^[23]	2005	20/20	参麦注射液 50 mL, qd	10	30 d
王少黎 ^[24]	2006	162/228	参麦注射液 50 mL, qd	14	30 d
翟运忠 ^[25]	2007	38/30	参麦注射液 50 mL, qd	10	住院期间
袁兴华 ^[26]	2009	38/38	参麦注射液 60 mL, qd	10	4 周
叶登菊 ^[27]	2010	34/34	参麦注射液 40 mL, qd	14	住院期间
张森 ^[28]	2011	42/42	参麦注射液 60 mL, qd	7	住院期间

注: T. 试验组; C. 对照组; [#]试验组均是在对照组的的治疗基础上加用参麦注射液; 对照组干预措施均为常规治疗, 包括再灌注治疗、抗血小板、抗凝、抗心肌缺血等措施。

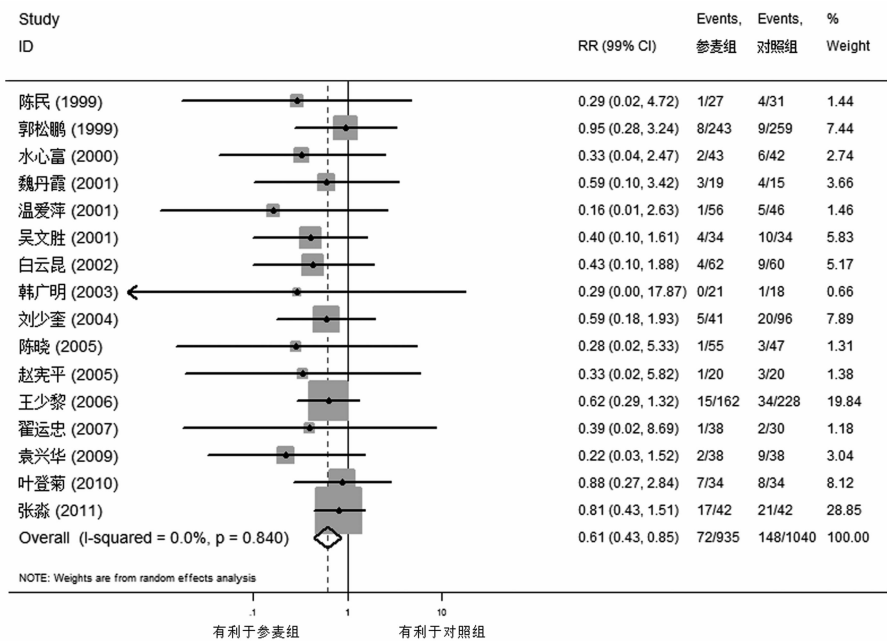


图 2 病死率为结局的 Meta 分析森林

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis with mortality rate as outcome

并至 2002 年白云昆等^[19]的研究后, Meta 分析结果已显示出统计学意义 RR = 0.49, 99% CI (0.26, 0.94), 随着时间的推移和研究数目的增加, RR 的 99% CI 精度逐渐提高。见图 3。

2.4 试验序贯分析 根据 Meta 分析结果, 相对危险度减少

率 (relative risk reduction, RRR) 为 39%, 对照组事件数为 14.23%, 设置 I 类错误概率为 $\alpha = 0.01$, II 类错误概率 $\beta = 0.1$, 以样本量为期望信息量 (required information size, RIS), 对 16 项研究进行试验序贯分析。结果 (图 4) 显示: 累计的 Z 值 (曲线 A) 在纳入第 7 项研究后即穿过了传统界值

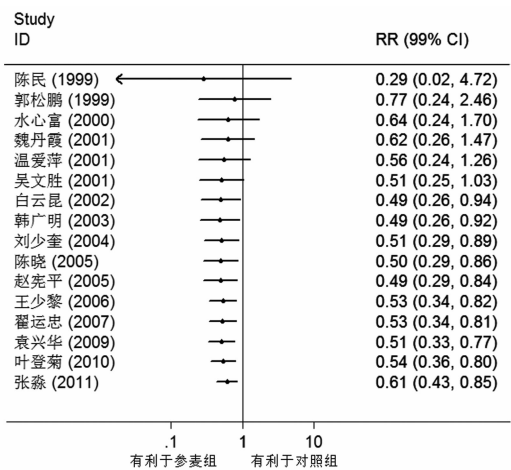


图 3 病死率为结局的累积 Meta 分析森林

Fig.3 Forest plot of cumulative Meta-analysis of mortality rate as outcome

(虚线 C),与累积 Meta 分析结果一致,但未穿过 TSA 界值(曲线 B);在纳入第 12 项研究王少黎 2006^[24]后,累计的 Z 值穿过了 TSA 界值;RIS 为 1 960 例,在纳入最后一项研究张淼 2011^[28]后,样本量达到了 RIS,可认为在 RRR = 39% 的效应下参麦注射液降低 AMI 病死率证据充分。比较累积 Meta 分析和 TSA 结果可知,累积 Meta 分析可较早的得出阳性结论,但此时的结果存在假阳性的可能性较大,经过 TSA 校正检验水准后,结论更为可靠。

①纳入研究方法学质量较低:纳入研究所能鉴定为随机对照试验的标志仅是文中提及采用“随机分组”,均未交待具体随机分配方法及分配方案的隐藏;所有研究均未实施盲法,病死率为客观终点结局,未实施盲法观察虽不会带来测量性偏倚,但仍然建议未来的研究中采用盲法以提高研究质量。②临床异质性的存在:各研究间虽无明显的统计学异质性,但由于患者病情、药物厂家、药物用量和疗程等差异,导致各研究间仍存在较大的临床异质性。③随访时间不足:纳入研究多对住院期间的病死率进行观察,5 项研究进行了出院后随访,但随访时间均较短。④TSA 的局限:TSA 用于系统评价也有其局限性,它不能解决原始研究方法学质量的缺陷和结局报告偏倚等引起的误差^[6],低质量的原始研究同样影响了 TSA 结果的可靠性。

3.3 对未来研究的启示 本研究首次引入 TSA 的方法评价参麦注射液对 AMI 病死率的影响,并估算了系统评价/Meta 分析所需的样本量。虽然 TSA 结果表明参麦注射液降低 AMI 病死率证据充分,并达到终止试验所需的样本量,但由于本研究的局限性,仍建议今后进一步开展设计合理、执行严格的高质量临床试验并参照 CONSORT 标准^[30]进行报告,以提供更加真实可靠的证据,同时建议今后的系统评价研究充分考虑采用 TSA 的方法以客观评价中医药临床疗效。

[参考文献]

[1] 胡晶,张雯,谢雁鸣,等.参麦注射液治疗急性心肌梗死的 Meta 分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2760-2767.

[2] 曾研津,王娇,周迎春,等.参麦注射液对急性心肌梗死病死率影响的系统评价[J].现代中西医结合杂志,2010,19(28):3555-3558.

[3] 詹思延.如何报告系统综述和 Meta 分析[J].药物不良反应杂志,2006,8(4):312-314.

[4] Borm G F, Donder A R. Updating Meta-analyses leads to larger type I errors than publication bias [J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(8):825-830.

[5] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis [J]. J Clin Epidemiol, 2008, 61(1):64-75.

[6] 夏芸,孙瑛,刘兆兰,等.系统综述或 Meta 分析的样本量估算——试验序贯分析[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2013,20(5):31-33.

[7] 王权,田金徽,李伦,等.试验序贯分析简介[J].中国循证医学杂志,2013,13(10):1265-1268.

[8] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org/>.

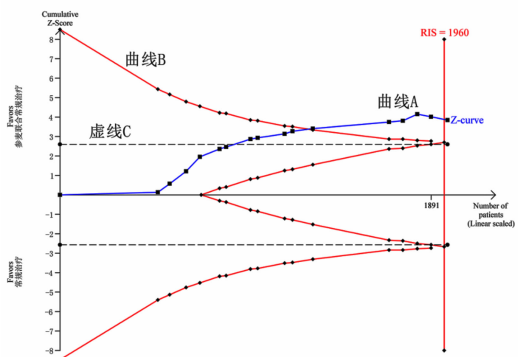


图 4 试验序贯分析结果

Fig.4 Result of TSA

2.5 发表偏倚检验 发表偏倚检验显示,Begg's 检验, $P = 0.087$, Egger's 检验, $P = 0.001$ 。由于纳入研究小于 25 个,Egger's 检验具有更高的检验效能^[29],且纳入研究均为中文文献,可认为存在发表偏倚的可能性较大。

3 讨论

3.1 证据总结 Meta 分析和累积 Meta 分析结果显示,参麦注射液联用西药治疗组的 AMI 死亡风险是单纯西药对照组的 61%,参麦注射液降低了 6% 的绝对死亡风险,每治疗 15.3 例患者可减少 1 例死亡,说明常规西药治疗的基础上加用参麦注射液可降低 AMI 患者的病死率,TSA 进一步证实了该结果。

3.2 局限性 由于以下原因,对上述结果的解读仍应慎重:

- [9] Michael B, Larry V H, Julian P T H, et al. Introduction to Meta-analysis. Part 3: Fixed-effect versus Random-effect models [M]. West Sussex: John Wiley & Sons, 2009; 61-102.
- [10] 文进, 李幼平. Meta分析中效应尺度指标的选择 [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 606-613.
- [11] Begg C B, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [12] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [13] 陈民, 赵刚, 董丽. 参麦注射液对尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗塞再灌注性损伤的防治 [J]. 中国急救医学, 1999, 19(5): 287-289.
- [14] 郭松鹏, 张言镇. 参麦注射液在尿激酶溶栓治疗急性心肌梗塞中的抗心肌抑制作用 [J]. 潍坊医学院学报, 1999, 21(4): 271-273.
- [15] 水心富, 常清康, 叶天舟, 等. 参麦注射液对急性心肌梗塞溶栓后再灌注性损伤的防治 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 435-436.
- [16] 魏丹霞, 刘明. 静脉溶栓加静滴参麦注射液治疗急性心肌梗死 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(S1): 45-46.
- [17] 温爱萍, 施陈刚. 参麦注射液治疗急性心肌梗塞 56 例 [J]. 中国医师杂志, 2001(S1): 212-213.
- [18] 吴文胜, 滕雅轩. 中西医结合治疗急性心梗合并源性休克 34 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(7): 428-428.
- [19] 白云昆, 王毓华, 郝应禄, 等. 999 参麦合西药治疗急性心肌梗死 62 例观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(4): 285-286.
- [20] 韩广明, 韩希英, 孟怡红. 中西医结合治疗急性心肌梗死 21 例临床观察 [J]. 山东中医杂志, 2003, 22(8): 485-487.
- [21] 刘少奎, 刘莹, 王媛媛. 参麦注射液治疗急性心肌梗死临床疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(5): 108-109.
- [22] 陈晓. 参麦注射液对急性心肌梗死病人 QT 离散度和心率变异性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(5): 405-406.
- [23] 赵宪平, 陈娟, 郭淑安. 参麦注射液治疗急性心肌梗死静脉溶栓后再灌注损伤研究 [J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(4): 195-196.
- [24] 王少黎, 郭艳霞. 参麦注射液治疗急性心肌梗死近期疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(6): 64-65.
- [25] 瞿运忠. 参麦注射液对急性心肌梗死患者 Q-T 离散度的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(7): 916-917.
- [26] 袁兴华. 静脉溶栓合用参麦注射液治疗急性心肌梗死疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(10): 56-59.
- [27] 叶登菊. 参麦注射液对急性心肌梗死患者血液流变学的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(16): 1-2.
- [28] 张森, 陈珂, 杨清泉. 参麦注射液对急性大面积心肌梗死患者恶性心脏事件及病死率的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(3): 92-93.
- [29] 王丹, 牟振云, 翟俊霞, 等. Stata 软件在 Meta-分析发表性偏倚识别中的探讨 [J]. 现代预防医学, 2008, 35(15): 2819-2822.
- [30] Moher D, Hopewell S, Schulz K F, 等. Consort 2010 说明与详述: 报告平行对照随机临床试验指南的更新 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 701-741.

[责任编辑 邹晓翠]