

基于 Meta 分析的生脉注射液治疗冠心病心绞痛系统评价

吴嘉瑞, 杨树谊, 张晓朦, 张丹, 刘施, 张冰*, 杨冰
(北京中医药大学 中药学院, 北京 100102)

[摘要] **目的:**系统评价生脉注射液治疗冠心病心绞痛的有效性及安全性。**方法:**计算机检索中国期刊全文数据库 CNKI, 万方数据库, 维普数据库 VIP, PubMed 和 Cochrane Library 等数据库, 全面收集生脉注射液治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT)的文献。采用 Cochrane 风险评价表进行文献质量评价, 运用 Revman 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 14 项随机对照试验, 共包括 932 例患者, 其中实验组 472 例, 对照组 460 例。Meta 分析结果显示, 在西医常规治疗的基础上, 生脉注射液治疗冠心病心绞痛的临床疗效总有效率高于对照组, 组间差异有统计学意义 [RR = 1.24, 95% CI (1.17, 1.32), $P < 0.000\ 01$]; 在西医常规治疗的基础上, 联合使用生脉注射液可以有效降低高敏 C 反应蛋白水平, 差异具有统计学意义 [MD = -4.46, 95% CI (-6.79, -2.12), $P = 0.000\ 2$]; 在西医常规治疗的基础上, 联合使用生脉注射液可以有效降低血浆黏度, 差异具有统计学意义 [MD = -0.11, 95% CI (-0.18, -0.03), $P = 0.006$]。**结论:**生脉注射液用于治疗冠心病心绞痛具有较好疗效。

[关键词] 生脉注射液; 冠心病心绞痛; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0222-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220222

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1343.008.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 13:43

Systematic Evaluation on Shengmai Injection in Treatment of Angina Pectoris in Coronary Heart Disease

WU Jia-rui, YANG Shu-yi, ZHANG Xiao-meng, ZHANG Dan, LIU Shi, ZHANG Bing*, YANG Bing
(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Shengmai injection in the treatment of angina pectoris in coronary heart disease. **Method:** Literatures concerning randomized controlled trials (RCTs) regarding Shengmai injection in the treatment of angina pectoris in coronary heart disease were searched in CNKI, VIP, WanFang Database, CBM, PubMed, Embase and Cochrane Library. Quality of the included studies was evaluated with the method recommended in Cochrane, extracted the required information, and statistical was performed using the Review Manager 5.2 software. **Result:** A total of 14 RCTs with 932 participants were included, and the experimental group was 472 cases and the control group was 460 cases. Clinical effect analysis: Firstly, 9 studies included compare the total clinical effective rate, the Meta-analysis indicated that Shengmai injection combined with conventional treatment with western medicine is effective in treating angina pectoris in coronary heart disease, on the basis of conventional therapy, Shengmai injection's total clinical effective rate is higher compared to the control group, there were statistically significant differences between groups [RR = 1.24, 95% CI (1.17, 1.32), $P < 0.000\ 01$]. Secondly, 3 studies compared Hs-CRP and the Meta-analysis indicated that Shengmai injection combined with conventional treatment with western medicine can reduce Hs-CRP effectively [MD = -4.46, 95% CI (-6.79, -2.12), $P = 0.000\ 2$]. Finally, 2 studies compared the rheology of blood and the Meta-analysis indicated Shengmai injection combined with conventional treatment with western

[收稿日期] 20150915(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473547); 中华中医药学会立项课题项目(CACMRE2014-A-03); 北京市与中央在京高校共建项目(BJGJ1420)

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

[通讯作者] * 张冰, 博士, 教授, 博士生导师, 从事临床中药学研究, Tel:010-84738606, E-mail: zhangbing6@263.net

medicine can reduce rheology of blood effectively [MD = - 0. 11, 95% CI (- 0. 18, - 0. 03), P = 0. 006].

Conclusion: Shengmai injection combined with conventional treatment with western medicine is effective in treating cardiovascular and cerebrovascular diseases.

[**Key words**] Shengmai injection; angina pectoris in coronary heart disease; systemic evaluation

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 简称冠心病, 是常见的严重影响人类生命健康的疾病, 主要表现为由冠状动脉供血不足, 心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧引起的临床综合征。现代医学中的冠心病包含: 隐匿型冠心病、心绞痛、心肌梗死、缺血性心肌病和猝死等 5 个部分。其中, 与中医学中“胸痹心痛”、“真心痛”、“厥心痛”范畴对应密切的是冠心病心绞痛^[14]。生脉注射液源于我国传统中医古方“生脉散”, 主要组成药物为人参、麦冬、五味子, 具有生津复脉、益气强心等功效^[5]。其广泛应用于冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、休克、病毒性心肌炎、急性脑梗死、脑梗死、脑出血、肿瘤、各类中毒、糖尿病等疾病的治疗及辅助治疗。药理学研究还证明, 生脉注射液可降低心肌耗氧量, 扩张血管, 增加心肌收缩力和冠状动脉流量, 对心血管疾病的治疗有着独特的疗效^[6-7]。

近年来, 虽然生脉注射剂治疗冠心病心绞痛的临床应用日渐广泛, 且现已有大量临床报道称其用于治疗冠心病心绞痛有较好的疗效^[8], 但目前尚无系统评价且缺乏有力的循证医学证据支持。本文采用 Meta 分析的方法旨在填补这方面循证评价空白, 在广泛收集文献的基础上, 对生脉注射液治疗冠心病心绞痛的疗效和安全性进行系统评价, 以期为临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床上关于生脉注射液治疗冠心病心绞痛的随机对照试验, 无论是否使用盲法。

1.1.2 研究对象 冠心病心绞痛的住院患者, 诊断标准依据《不稳定性心绞痛诊断和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南》^[9], 年龄、性别、种族及疾病严重程度不限。

1.1.3 干预措施 实验组在对照组的基础上联合使用生脉注射液, 对照组采用西医常规治疗, 主要包括血管紧张素转化酶抑制剂、肾上腺素 β -受体阻滞药、阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗药、利尿药、洋地黄制剂以及硝酸酯类药物等。

1.1.4 结局指标 疗效评价标准遵循《中药新药临床研究指导原则》^[10] 中拟定的冠心病心绞痛疗效评定。主要结局指标为临床疗效总有效率; 次要指标为血液流变学, 高敏 C 反应蛋白, ADR/ADE 发生数等。

1.2 排除标准 研究涉及以下任一条即可排除: ①数据有误、数据不完整或无法获得数据的文献; ②合并严重认知障碍等无法合作者, 严重感染者, 严重心肝肾功能不全者, 以及出血倾向者和昏迷患者等; ③接受手术、针灸等物理治疗; ④实验组或对照组合并使用中药。

1.3 文献检索 以查全为原则, 全面收集计算机检索期刊文献数据库中国期刊全文数据库 CNKI, 万方数据库, 维普数

据库 VIP, PubMed 和 Cochrane Library。时间限定在从建库到 2014 年 8 月。在中文数据库中, 以“生脉注射液”为主题检索词初次检索。再以“冠心病” OR “心绞痛”为主题词进行二次检索。在英文数据库中, 以“Shengmai injection”和“Angina pectoris”为主题检索词进行检索。

1.4 数据提取与质量评价 通过阅读文献题目和摘要, 筛除明显不相关文献, 如为随机对照试验则阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准。再进行质量评价, 主要包括选择性偏倚, 实施偏倚, 检测偏倚, 磨损偏倚, 报告偏倚和其他等几方面内容。每一方面内容均有 3 个等级“高”, “不清楚”, “低”。“高”指随机方法不对, 或是未使用隐藏分组, 或是未用盲法等。“不清楚”指文中未描述, 情况不详。“低”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 软件统计相关数据, 二分类变量指标选用相对危险度 (RR), 连续变量指标采用均数差 (MD), 均计算 95% 可信区间 (95% CI) 表示, 当 $P < 0.05$ 时认为实验组和对照组结果差异明显。采用卡方分析各研究间的异质性, 并用 I^2 来评价异质性的程度。检验结果 $P > 0.1, I^2 < 50%$ 时^[11], Meta 分析采用固定效应模型, 否则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索及筛选结果 初检出文献 750 篇去重、阅读题目及摘要后排除明显不相关文献, 共收集生脉注射液用于冠心病心绞痛治疗的临床研究 58 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^[12-20], 均为已发表的中文文献, 发表年代为 2004—2014 年。文献筛选流程见图 1。

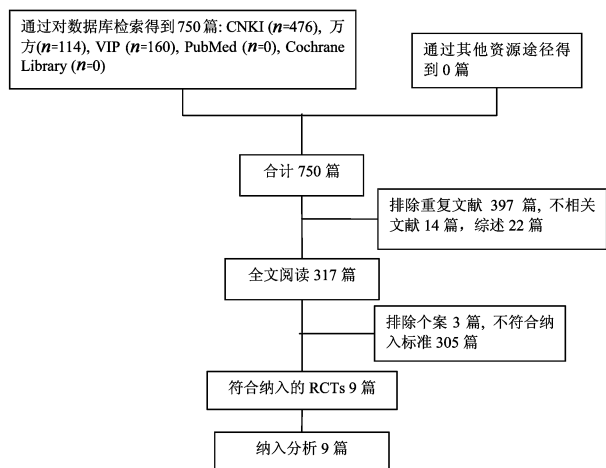


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Creening process of included studies

2.2 纳入研究的基本特征 9 篇文献共纳入患者共 932 例, 实验组 472 例, 对照组 460 例。男性患者多于女性(1.41:1)

患者年龄分布在 41~84 岁, 生脉注射液使用剂量分布在 20~50 mL, 疗程均在 3 周内。见表 1。

表 1 本研究纳入文献基本情况

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	性别 (男/女)/例	年龄 /岁	例数 (E/C)	实验组措施	疗程 /周	结局指标	ADR /ADE
王 2005 ^[7]	70/50	61.75	60/60	生脉 25 mL + WM	1.5	疗效总有效率、血液流变学	不明
毕 2005 ^[8]	76/44	67.9 ± 8.65	60/60	生脉 40 mL + WM	2	疗效总有效率、血液流变学	无
张 2007 ^[9]	43/57	61~82	50/50	生脉 40 mL + WM	3	疗效总有效率	不明
张(育斌) 2007 ^[10]	56/32	60~77	44/44	生脉 40 mL + WM	2	疗效总有效率、C 反应蛋白	不明
梁 2008 ^[11]	69/41	41~84	55/55	生脉 40 mL + WM	2	疗效总有效率	不明
潘 2011 ^[12]	76/70	42~78	73/73	生脉 20 mL + WM	3	疗效总有效率、C 反应蛋白	不明
王 2013 ^[13]	37/35	62~82	36/36	生脉 40 mL + WM	3	疗效总有效率	不明
陈 2013 ^[14]	82/30	48~71	58/54	生脉 40 mL + WM	1.5~2	疗效总有效率	不明
孟 2014 ^[15]	37/27	54.9 ± 63.5	36/28	生脉 50 mL + WM	1	疗效总有效率、C 反应蛋白	不明

注: E. 实验组; C. 对照组; ADR. 药物不良反应; ADE. 不良事件; WM. 西医常规治疗, 主要包括血管紧张素转化酶抑制剂、肾上腺素 β-受体阻滞药、阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗药、利尿药、洋地黄制剂以及硝酸酯类药物等; 对照组干预措施均为“WM”。

2.3 纳入文献质量 采用 Cochrane 偏倚风险评价工具评价纳入研究质量, 2 篇文献通过随机数字表法随机分组, 其他文献均未详细说明具体随机方法以及盲法等情况。见图 2。

床疗效总有效率, 异质性检验结果为 $P = 0.23, I^2 = 23%$, 采用固定效应模型分析。结果显示, 在西医常规治疗的基础上, 生脉注射液治疗冠心病心绞痛的临床疗效总有效率高于对照组, 组间差异有统计学意义 [RR = 1.24, 95% CI(1.17, 1.32), $P < 0.00001$]。见图 3。

2.4 临床疗效分析

2.4.1 临床疗效总有效率 纳入的 9 个研究均比较了临

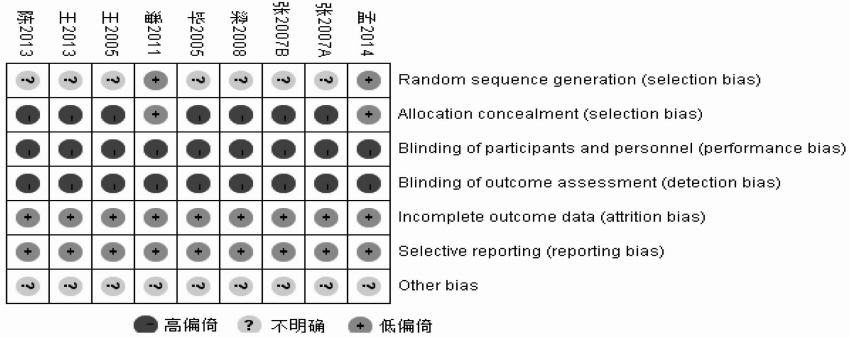


图 2 偏倚风险评价

Fig.2 Bias risk assessment chart

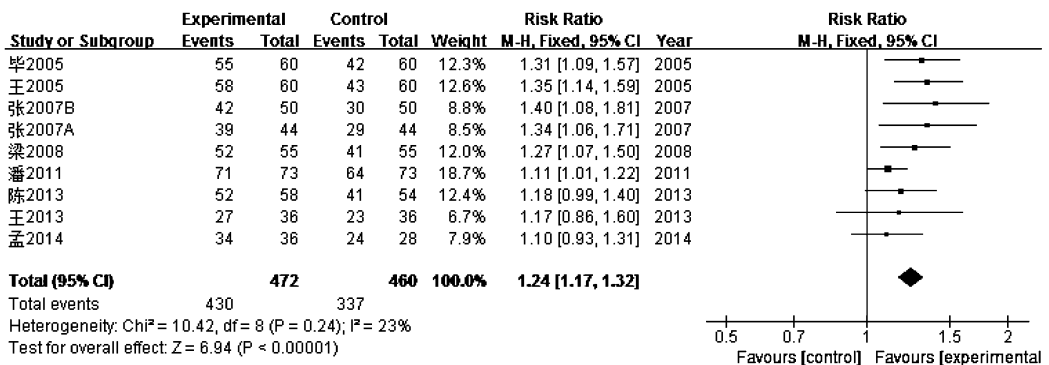


图 3 “生脉注射液 + WM VS WM” 治疗冠心病心绞痛总有效率森林

Fig.3 Meta-analysis on total effective rate between two groups

2.4.2 敏感性分析 对临床疗效总有效率进行敏感性分析,分别剔除权重最大的研究陈 2013^[19],剔除权重最小的研究毕 2005^[13],将固定效应模型变为随机模型,Meta 分析的结果分别为 1.28 (1.21, 1.34), 1.29 (1.23, 1.35), 1.28 (1.22, 1.34),与未改变前的结果比较,临床及统计学意义均无明显的改变,结果较为稳定。

2.4.3 高敏 C-反应蛋白 3 篇研究^[15,17,20]比较了 Hs-CRP,异质性检验结果为 $P < 0.000\ 01$, $I^2 = 96\%$,异质性较大,采用随机效应模型。结果显示,在西医常规治疗的基础上,联合使用生脉注射液可以有效降低高敏 C 反应蛋白水平,差异具有统计学意义 [MD = -4.46, 95% CI (-6.79, -2.12), $P = 0.000\ 2$]。

2.4.4 血浆黏度 2 篇研究^[13,18]比较了血浆黏度,异质性检验结果为 $P = 0.07$, $I^2 = 69\%$,异质性较大,采用随机效应模型。结果显示,在西医常规治疗的基础,联合使用生脉注射液可以有效降低血浆黏度,差异具有统计学意义 [MD = -0.11, 95% CI (-0.18, -0.03), $P = 0.006$]。

2.5 安全性 纳入的 9 篇文献仅有 1 篇表明无不良反应发生,其他均未对此做出说明,因此尚不能对其安全性做出结论。

3 讨论

现代医学认为,冠心病发病机制是由于脂质代谢异常,血液黏稠度增高导致冠状动脉壁损伤、脂质沉着、粥样硬化斑块形成,从而使冠状动脉管腔狭窄,心肌供血不足而致。中医学认为,胸痹的基本病机为胸阳不振,气虚血瘀,络脉痹阻,痰气互结,而其中以气虚血瘀、络脉痹阻之证最为常见,治疗当以益气固本为主,以活血化瘀、通络止痛为辅。生脉注射液生津复脉、益气强心、理气开窍、活血化瘀;方中人参益气养元、麦冬生津养阴、五味子固涩养心;其配伍使用可降低心肌耗氧量,扩张血管,增加心肌的收缩力、冠状动脉的流量,对心血管疾病的治疗有着独特的疗效。

本研究对生脉注射液治疗冠心病心绞痛的文献进行了系统评价分析,结果初步证实了生脉注射液联合西医常规用药治疗心脑血管疾病的有效性,较对照组可以更好的提高临床疗效总有效率,降低高敏 C 反应蛋白,改善血液流变学情况等,从而减少冠心病心绞痛的发生。

但由于本研究纳入文献对安全性说明不足,无法做出结论,欲全面、科学验证生脉注射液的有效性、安全性还需设计严谨的、大样本的随机双盲对照试验作进一步的评价。

[参考文献]

[1] 王东海,董波.冠心病心绞痛证型分布的回归性分析[J].世界中西医结合杂志,2015,10(3):387-389.
[2] 张红栓,贾钰华,华何与,等.冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证的尿液代谢组学研究[J].中国中医基础医学杂

志,2010,16(2):126-128.
[3] 钱峰.冠心病心绞痛痰瘀阻络证病机研究[J].吉林中医药,2008,28(4):241-242.
[4] 杨巧宁,谷丰,高铸焯,等.冠心丹参滴丸治疗冠心病随机对照试验的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):218-224.
[5] 陈运华.应用生脉注射液治疗心血管疾病[J].中国卫生产业,2012,15(7):64-65.
[6] 董权.生脉注射液对治疗心血管疾病的临床探析[J].深圳中西医结合杂志,2014,24(6):43-44.
[7] 杨亚男,高卫真,柳钢,等.生脉注射液不良反应及原因探索[J].中草药,2014,45(9):1349-1352.
[8] 杨茗茜,张哲,袁东超,等.冠心病心绞痛中医证候的相关研究[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(7):174-178.
[9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
[10] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S].1993:41-45.
[11] 郑明华.Meta 分析软件应用与实例解析[M].北京:人民卫生出版社,2013:1.
[12] 王玉亭.生脉注射液治疗冠心病心绞痛临床观察[J].黑龙江中医药,2005,27(5):20-21.
[13] 毕淑霞.生脉注射液治疗老年冠心病不稳定型[J].中国中医急症,2005,14(7):648-649.
[14] 张兰英.生脉注射液治疗老年冠心病[J].医药论坛杂志,2007,28(13):42-42.
[15] 张育彬.生脉注射液对老年冠心病不稳定型心绞痛 NO、VEGF 及 hs-CRP 的影响[J].长春中医药大学学报,2007,23(5):39-40.
[16] 梁显锋.生脉注射液配合西医综合治疗心绞痛疗效观察[J].社区中医药,2008,10(18):87-87.
[17] 潘昌和.生脉注射液佐治不稳定型心绞痛患者疗效及对血清 hs-CRP、ET-1 水平的影响[J].中国中医急症,2011,20(11):1851-1851.
[18] 王峰.生脉注射液在老年冠心病心绞痛患者中的疗效观察[J].内蒙古中医药,2013,30(11):108-109.
[19] 陈郁文.生脉注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].中外医学研究,2013,11(17):126-126.
[20] 孟宪文.生脉注射液对不稳定型心绞痛患者氧化应激与临床疗效的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(14):1549-1550.

[责任编辑 邹晓翠]