

# 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛的系统评价

韩燕鸿\*, 张荷

(广州中医药大学, 广州 510405)

**[摘要]** **目的:**系统评价苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性。**方法:**计算机检索VIP, CBM, CNKI, Wanfang以及PubMed, 查找有关苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验。根据纳入及排除标准筛选文献, 按照Jadad质量评价标准进行评价, 采用Revman 5.3软件进行Meta分析。**结果:**共10个临床随机对照试验纳入系统评价, 均为Jadad评分<3分的低质量研究, Meta分析结果显示:苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛在临床心绞痛总有效率[OR = 3.31, 95% CI (2.23, 4.92),  $P < 0.000\ 01$ ], 显效率[OR = 1.67, 95% CI (1.28, 2.18),  $P = 0.000\ 1$ ]以及心电图疗效[OR = 2.70, 95% CI (1.95, 3.74),  $P < 0.000\ 01$ ]方面优于对照组, 其差异有统计学意义。**结论:**苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛可显著提高总有效率、显效率以及心电图疗效, 且具有较好的安全性。但现有小样本的临床随机对照试验方法学和报告质量偏低, 还需要大样本、高质量的临床研究进一步证实。

**[关键词]** 苦碟子注射液; 不稳定型心绞痛; 随机对照试验; 系统评价

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)11-0189-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110189

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160415.1013.022.html>

**[网络出版时间]** 2016-04-15 10:13

## Systematic Review of Kudiezi Injection in Treatment of Unstable Angina Pectoris

HAN Yan-hong\*, ZHANG He

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically review the efficacy and safety of Kudiezi injection in the treatment of unstable angina pectoris. **Method:** VIP, CBM, CNKI, Wanfang and PubMed were searched to find the clinical randomized controlled trials on Kudiezi injection treatment for unstable angina. The literature were screened according to inclusion and exclusion criteria, and evaluated according to Jadad quality assessment criteria; Revman 5.3 software was used for Meta-analysis. **Result:** A total of 10 randomized controlled trials were included in the systematic review, all of which were low-quality studies with Jadad score <3 points. Meta analysis showed that Kudiezi injection was better than the control group in total effective rate [OR = 3.31, 95% CI (2.23, 4.92),  $P < 0.000\ 01$ ], markedly effective rate [OR = 1.67, 95% CI (1.28, 2.18),  $P = 0.000\ 1$ ] and electrocardiogram efficacy [OR = 2.70, 95% CI (1.95, 3.74),  $P < 0.000\ 01$ ] for the treatment of unstable angina pectoris, with statistically significant differences. **Conclusion:** Kudiezi injection in the treatment of unstable angina can significantly improve the total effective rate, markedly effective rate and electrocardiogram efficacy with satisfactory safety. However, the existing small-sample randomized controlled trials are of low methodological and reporting quality, so large-sample high-quality clinical studies are required for further verification.

**[Key words]** Kudiezi injection; unstable angina pectoris; randomized control trial; systematic review

**[收稿日期]** 20151115(004)

**[基金项目]** 广东省大学生创新实验项目(1057213022)

**[通讯作者]** \*韩燕鸿, 从事中医临床的研究工作, Tel:13149092114, E-mail:286258268@qq.com

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是冠心病中常见的临床类型, 是指介于稳定型心绞痛及急性心肌梗死之间的一种状态。目前认为 UAP 是由于冠状动脉内不稳定的粥样斑块继发病理改变, 使局部心肌血流量明显降低, 如斑块内出血, 斑块纤维帽出现裂隙, 表面上有血小板聚集及刺激冠状动脉痉挛, 导致缺血性心绞痛<sup>[1]</sup>。临床上抗心绞痛的治疗方案常采用单硝酸山梨酯、阿司匹林、阿托伐他汀钙、低分子肝素钙等联合用药, 能够抗凝、抗血小板聚集, 稳定斑块, 预防血栓的形成, 改善冠状动脉微循环, 增加心肌的供血供氧量<sup>[2]</sup>。但由于 UAP 患者病情不稳定, 如得不到及时有效的治疗, 很容易转变为急性心肌梗死, 甚至引起猝死。因此, 寻找防治动脉硬化的药物也是目前研究冠心病的热点之一。

苦碟子注射液是经过现代工艺提取精制而成的中药注射液, 主要成分包括腺苷以及黄酮类。现代药理研究表明, 腺苷能够与 A<sub>2A</sub> 受体结合, 扩张冠状动脉和抑制血小板的聚集, 从而增加心肌的供氧量<sup>[3]</sup>, 此外, 腺苷还能够减少氧自由基的产生, 降低中性粒细胞对血管内皮细胞的趋化作用, 防止细胞内钙超负荷, 保护血管内皮细胞的完整性等作用, 从而起到保护心肌组织的作用<sup>[4]</sup>。黄酮类能够扩张冠状动脉, 增加冠状动脉血流, 减少血栓的形成, 提高心肌供氧能力, 降低心肌耗氧量, 调节血脂、血液黏度, 抑制血小板聚集, 具有抗凝血作用, 对缺氧心肌可起到保护<sup>[5]</sup>。

目前, 许多有研究报道苦碟子注射液治疗 UAP 能够提高临床疗效, 但现有的研究样本量大小不一, 研究报道的真实性以及方法学质量的可靠性也缺乏客观的评价。本研究旨在采用循证医学的方法, 查找所有关于苦碟子注射液治疗 UAP 的临床随机对照试验, 系统评价苦碟子注射液治疗 UAP 的有效性, 为 UAP 的临床用药提供可靠的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选自国内外公开发表的关于苦碟子注射液治疗 UAP 的临床随机对照研究。

### 1.2 研究文献

**1.2.1 纳入标准** ①患者诊断符合国际心脏病协会及 WHO 命名标准化联合专题会的命名和诊断标准<sup>[6]</sup>或中华医学会心血管病学分会关于不稳定心绞痛的诊断标准<sup>[7]</sup>; ②临床随机对照试验, 不明论是否采用盲法; ③试验组和对照组的基线情况相似, 具有可比性; ④干预措施, 对照组给予西医常规药物

治疗, 包括抗血小板、抗凝、扩张冠状动脉、降脂等治疗, 包括氯吡格雷、阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂类药物、他汀类降脂药等, 试验组在对照组的基础上加用苦碟子注射液治疗; ⑤结局指标主要包括患者心绞痛疗效以及心电图改善疗效, 参照中华医学会心血管病学分会制定的疗效判断标准<sup>[7]</sup>, 显效: 患者心绞痛症状消失或发作次数减少 > 75%, 心电图原有 ST 段压低或 T 波倒置恢复正常。有效: 心绞痛发作的次数降低 50% ~ 74%, 硝酸甘油用量降低 50% ~ 74%, 心电图 ST 段改善 > 50% 或 T 波恢复正常。无效: 心绞痛发作次数降低 < 50%, 硝酸甘油用量降低 < 50%, 心电图无改善。总有效率 = 显效率 + 有效率。

**1.2.2 排除标准** ①稳定型心绞痛患者; ②单纯的描述性研究而无对照组; ③未公布疗效评定结果或统计分析不明确的临床研究; ④非临床研究的文献。

**1.2.3 检索方法与策略** 以“苦碟子注射液/Kudiezi injection”, “冠心病/coronary heart disease”, “不稳定型心绞痛/Unstable angina pectoris”作为中英文主题词和关键词, 检索维普中文科技期刊数据库 (VIP), 中国生物医学文献数据库 (CBM), 万方数字化期刊全文数据库 (Wanfang Data), 中国期刊全文数据库 (CNKI) 和美国国立图书馆 (PubMed), 检索年限为各数据库建库日起至 2015 年 10 月。计算机检索与手工检索并用, 所有的检索策略均经过多次预检后确定。追查已纳入研究的参考文献, 与通信作者取得联系, 获取以上检索方法未能够发现的相关信息。

**1.2.4 文献筛选及数据提取** 由 2 名研究人员根据本次研究所制定的纳入及排除标准独立阅读计算机检索出的文献题目和摘要进行初步筛选, 排除其中明显不符合纳入标准的文献, 通过阅读全文进一步筛选出符合标准的文献, 最后进行相关数据提取。如果出现同一研究被不同文献多次的报道, 则选择其中内容最为详细的一篇文献进行纳入。2 名研究人员均为背靠背独立的完成文献筛选以及数据提取工作, 然后进行交叉核对, 若出现有分歧的文献则共同讨论最终决定是否将其纳入。数据提取的内容包括患者的基线情况、随机序列的产生、盲法、干预措施、测量指标、分配隐藏等。

**1.3 文献质量的评价** 参照 Jadad 质量评价法<sup>[8]</sup>的标准对符合纳入标准的研究进行评价, 评价指标包括随机方法、分配隐藏、退出或失访及盲法等, 其中低质量研究评分为 1 ~ 3 分, 高质量研究评分为

4~7 分。

**1.4 统计分析** 采用 Cochrane 协作网研制的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 或比值比 (odds ratio, OR) 进行评价,计量资料使用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 进行评价,两组区间估计均采用 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。利用  $\text{Chi}^2$  检验纳入研究的异质性检验,并且用  $I^2$  评价异质性的程度。若各项纳入研究间无统计学异质性 ( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行分析;

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 General Information of included studies

纳入研究	例数 (T/C)	年龄 /岁	男/女 /例	干预措施	
				T	C
陶贵周等 2010 <sup>[9]</sup>	72/68	51~86	76/64	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (阿司匹林, 阿托伐他汀, 硝酸酯类)
唐思雯 2015 <sup>[10]</sup>	47/40	47~79	38/49	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸酯类, $\beta$ -受体阻滞剂, 阿司匹林, 氯吡格雷, 他汀类药物)
何素贤等 2008 <sup>[11]</sup>	60/60	41~78	70/50	常规 + 苦碟子注射液 30 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸甘油, 阿司匹林, $\beta$ -受体阻滞剂, 钙拮抗剂)
石可等 2007 <sup>[12]</sup>	38/38	65.1	42/34	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸酯类, 钙拮抗剂, $\beta$ -受体阻滞剂, 阿司匹林, 低分子肝素)
章璟等 2009 <sup>[13]</sup>	40/40	50~80	54/26	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸酯类, $\beta$ -受体阻滞剂, 钙拮抗剂)
丁美玲 2011 <sup>[14]</sup>	60/60	50~80	60/60	常规 + 苦碟子注射液 30 mL 静滴, 1 次/d	常规 (拜阿司匹林, 阿托伐他汀钙, 单硝酸异山梨酯, 低分子肝素钙)
王玉平等 2014 <sup>[15]</sup>	46/46	45~75	58/34	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (阿托伐他汀钙, 拜阿司匹林, 硝酸酯类, $\beta$ -受体阻滞剂)
史晓燕等 2009 <sup>[16]</sup>	31/34	50~71	44/21	常规 + 苦碟子注射液 20 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸酯类, 抗血小板凝聚药物, $\beta$ -受体阻滞剂)
闫晓萍 2013 <sup>[17]</sup>	51/49	37~74	68/32	常规 + 苦碟子注射液 40 mL 静滴, 1 次/d	常规 (抗血小板凝聚药物, 钙拮抗剂, 硝酸酯类)
段艳培等 2010 <sup>[18]</sup>	40/40	47~80	61/19	常规 + 苦碟子注射液 30 mL 静滴, 1 次/d	常规 (硝酸酯类, 阿司匹林, $\beta$ -受体阻滞剂, 钙拮抗剂, 他汀类降脂药)

注: T. 试验组; C. 对照组; 两组疗程均为 14 d。

**2.2 纳入研究质量评价** 所有的纳入研究均提及了随机分组, 只有 1 项研究<sup>[10]</sup>采用随机数字表法, 其余研究未提及具体随机分配方法; 纳入的所有研究均未提及盲法和分配隐藏, 亦未作意向性分析, 但是所有的研究均描述了研究对象的基线情况, 对试验组和对照组的的治疗方法 & 结局指标均有详细的描述。根据 Jadad 评分标准, 所有的纳入研究均为  $\leq 3$  分的低质量研究。

**2.3 Meta 分析结果**

**2.3.1 心绞痛总有效率** 所有纳入研究<sup>[9-18]</sup>均报道了患者心绞痛总有效率的情况, 共 960 例患者,

反之, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。必要时对纳入研究进行倒漏斗图分析, 分析文献是否存在发表偏倚。

**2 结果**

**2.1 检索结果和纳入研究的基本特征** 计算机检索各数据库共获得文献 92 篇, 去重后阅读题目及摘要初步筛选出 24 篇文献, 通过阅读全文排除不符合纳入及排除要求的文献, 最后共纳入 10 篇文献<sup>[9-18]</sup>, 共包括 960 例患者, 纳入研究的基本情况见表 1。

其中包括试验组 485 例, 对照组 475 例, 合并进行异质性检验, 各纳入研究之间无统计学异质性 ( $P = 0.29, I^2 = 17\%$ ), 故采用固定效应模型; Meta 分析结果显示, 苦碟子注射液治疗 UAP 在心绞痛总有效率方面优于对照组, 具有统计学意义 [ $OR = 3.31, 95\% CI(2.23, 4.92), P < 0.000 01$ ], 见图 1。

**2.3.2 心绞痛显效率** 所有纳入研究<sup>[9-18]</sup>均报道了患者心绞痛显效率的情况, 共 960 例患者, 其中包括试验组 485 例, 对照组 475 例, 合并进行异质性检验, 各纳入研究之间无统计学异质性 ( $P = 0.87,$

$I^2 = 0\%$ ), 故采用固定效应模型; Meta 分析结果显示, 苦碟子注射液治疗 UAP 在心绞痛显效率方面优于对照组, 其差异具有统计学意义 [OR = 1.67, 95% CI (1.28, 2.18),  $P = 0.0001$ ], 见图 2。

**2.3.3 心电图疗效** 所有纳入研究<sup>[9-18]</sup>均报道了患者心电图疗效的情况, 共 960 例患者, 其中包括试

验组 485 例, 对照组 475 例, 合并进行异质性检验, 各纳入研究之间无统计学异质性 ( $P = 0.55, I^2 = 0\%$ ), 故采用固定效应模型; Meta 分析结果显示, 苦碟子注射液治疗 UAP 在心电图疗效方面优于对照组, 其差异具有统计学意义 [OR = 2.70, 95% CI (1.95, 3.74),  $P < 0.0001$ ], 见图 3。

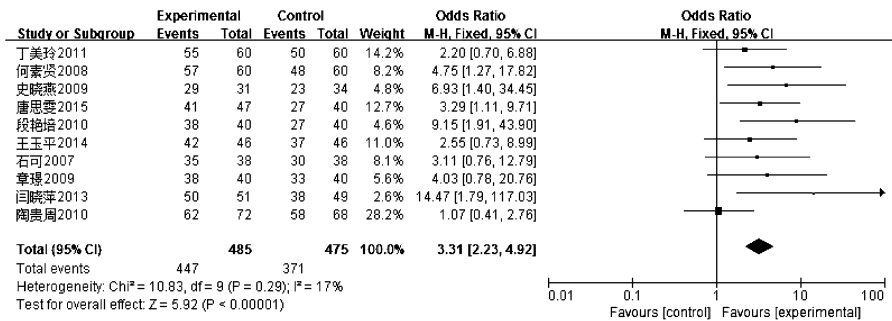


图 1 两组心绞痛总有效率的 Meta 分析森林

Fig. 1 Meta-analysis forest plot on total effective rate for angina in two groups

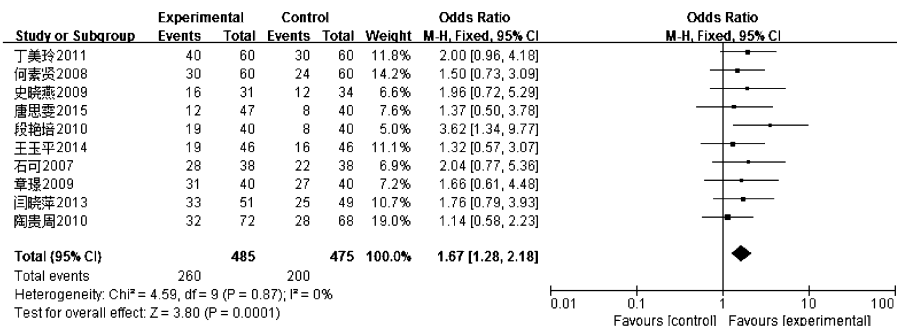


图 2 两组心绞痛显效率的 Meta 分析森林

Fig. 2 Meta-analysis forest plot on markedly effective rate for angina in two groups

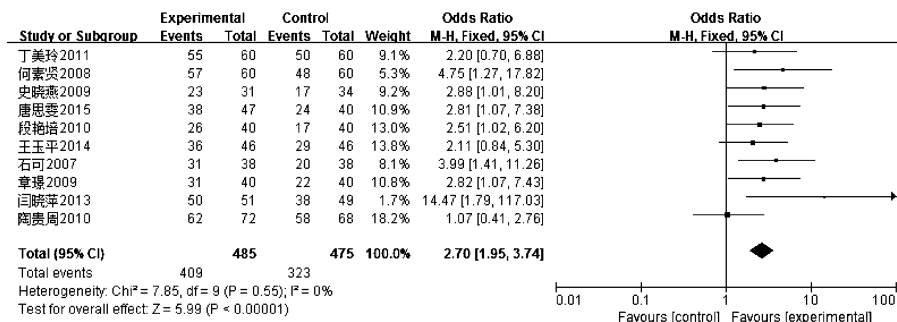


图 3 两组心电图疗效的 Meta 分析森林

Fig. 3 Meta-analysis forest plot on ECG efficacy in two groups

**2.3.4 发表偏倚分析** 本研究以 OR 值为横坐标, 以 OR 值的对数标准误 SE (log OR) 为纵坐标, 根据心绞痛总有效率为结局指标纳入的 10 项研究<sup>[9-18]</sup>的数据绘制漏斗图。结果显示, 以真值为中心, 评价指标倒漏斗图形显示纳入的研究呈偏态分布, 提示纳入的研究文献存在潜在发表偏倚的可能。

**2.4 不良反应** 所有纳入研究中有 4 篇文

献<sup>[11, 14, 16, 18]</sup>对不良反应进行了报道, 其中对照组未见不良反应, 试验组出现 1 例患者自觉头部胀痛伴面部潮红, 考虑与输液速度过快有关, 经调整滴速后症状消失。所有纳入研究均为报道出现严重不良反应, 提示苦碟子注射液治疗 UAP 的安全性较好。

### 3 讨论

**3.1 临床疗效分析** 苦碟子注射液主要成分是腺

苷及黄酮类物质,具有扩张血管,改善血液循环,增加组织供氧量,提高纤溶酶活性,抑制血小板聚集,减少血栓形成,抑制自由基产生,防止再灌注损伤等作用。在许多的临床研究报道中,苦碟子注射液治疗 UAP 均有较好的临床疗效。本研究结果显示,与对照组比较,苦碟子注射液治疗 UAP 在临床心绞痛显效率、总有效率以及心电图疗效方面优于对照组,其差异有统计学意义。但是由于纳入的研究数量较少,部分纳入研究的样本量不足对其结果可能存在一定的偏差。

**3.2 纳入研究质量** 本系统评价纳入的所有研究的试验方法学质量普遍较低。虽然全部研究都提及了采用随机分组,但仅有 1 项研究提及采用随机数字表法,其余研究都没有描述具体的随机分配方法,所以没有足够信息判断试验是否合理进行,所有纳入研究均存在选择性偏倚的可能性。所有的研究均未描述分配方案的隐藏和是否实施盲法,存在测量性偏倚的可能性。

**3.3 局限性** 本系统评价所纳入的 10 项研究中部分样本量过小,各项研究的方法学质量均不高,可能导致统计检验的效能存在不足。由于阳性结果的论文比较容易发表,本次研究在文献检索过程中,检索到的文献均为苦碟子注射液治疗 UAP 的疗效优于对照组,未检索到负性或阴性的研究,漏斗图分析显示研究结果的分布呈偏态分布。纳入的所有研究试验组均未出现严重不良反应情况,提示苦碟子注射液具有较好的安全性,但是由于缺乏长期研究报告和随访资料,尚不能回答苦碟子注射液的长期安全性。

综上所述,通过对部分已经公开发表的关于苦碟子注射液治疗 UAP 的临床研究进行 Meta 分析,初步证实苦碟子注射液治疗 UAP 的有效性和较好的安全性。但现有的研究证据级别偏低,还要更多大样本、高质量的临床随机对照试验,进一步验证苦碟子注射液治疗 UAP 的疗效和安全性。

[参考文献]

[ 1 ] 叶任高,陆再英.内科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2004:281-283.  
[ 2 ] 陆再英.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:274-282.

[ 3 ] Yao Z, Gross G J. A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy time course, and role of KATP channels [J]. Circulation, 1994, 89(3):1229.  
[ 4 ] Norton D V M, Jackson P D, Turner B A, et al. The effects of intravenous infusion of selective adenosine a receptor and a receptor agonists on myocardial reperfusion injury [J]. Am Heart J, 1992, 123(2):332.  
[ 5 ] 邢同国. 苦碟子治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(10):45-46.  
[ 6 ] 国际心脏病学会和协会及 WHO 命名标准化联合专题会. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1998, 9(1):75.  
[ 7 ] 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. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6):409-412.  
[ 8 ] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(11):112.  
[ 9 ] 陶贵周,李云霞. 苦碟子对不稳定型心绞痛患者血脂影响及临床疗效观察 [J]. 广东医学, 2010, 31(7):910-912.  
[ 10 ] 唐思雯. 苦碟子注射液对不稳定型心绞痛的干预作用 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 19(9):12-14.  
[ 11 ] 何素贤,甄娜优. 苦碟子治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2008, 22(14):67-68.  
[ 12 ] 石可,张洪颖. 苦碟子治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 中国误诊学杂志 2007, 7(9):1970-1971.  
[ 13 ] 章璟,陈勤,欧阳先国,等. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛 40 例临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(3):112-113.  
[ 14 ] 丁美玲. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 中外医学研究, 2011, 33(9):121.  
[ 15 ] 王玉平,侯秀明. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛 46 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(6):74.  
[ 16 ] 史晓燕,徐兆龙. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 辽宁医学院学报, 2009, 30(2):170-171.  
[ 17 ] 闫晓萍. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛 100 例临床疗效观察 [J]. 中国药物经济学, 2013(5):263-264.  
[ 18 ] 段艳培,张其相,郭慧. 苦碟子注射液治疗不稳定型心绞痛临床分析 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(2):66-67.

[责任编辑 邹晓翠]