

冠心宁片治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析及 GRADE 证据评价

李晓颖¹, 孙东霞¹, 许雅妮³, 高晓涵¹, 樊凯芳^{1, 2*}

(1. 山西中医药大学, 山西 晋中 030619; 2. 山西中医药大学附属医院, 山西 太原 030024;
3. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 系统评价冠心宁片+常规西药治疗冠心病心绞痛的疗效与安全性,为临床用药提供依据。计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、EMbase、Cochrane Library,检索时间从建库至2022年4月,搜索冠心宁片治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献并采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量,采用RevMan 5.3、Stata 14.0软件对结局指标进行Meta分析。共纳入18项RCTs,2281例患者。Meta分析结果显示,与单用常规西药相比,冠心宁片+常规西药在提高心绞痛疗效($RR=1.33, 95\%CI[1.13, 1.57], P=0.0008$)、心电图疗效($RR=1.32, 95\%CI[1.02, 1.71], P=0.03$)、运动持续时间($MD=59.53, 95\%CI[39.16, 79.90], P<0.00001$)、降低心血管事件发生率(MACE)($RR=0.43, 95\%CI[0.30, 0.61], P<0.00001$)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)($MD=-2.75, 95\%CI[-3.71, -1.79], P<0.00001$)、内皮素-1(ET-1)($MD=-9.34, 95\%CI[-11.36, -7.32], P<0.00001$)水平方面,疗效均更显著。2组间不良反应发生率差异无统计学意义($RR=0.91, 95\%CI[0.68, 1.22], P=0.52$)。亚组分析表明,冠心宁片治疗心血瘀阻证的短期疗效(小于6个月)可能更好。GRADE分级显示心绞痛疗效、心电图疗效、MACE、ET-1为中级,hs-CRP、不良反应发生率为低级,运动持续时间为极低级。结果表明,冠心宁片+常规西药的疗效优于单用常规西药,且安全性良好,推荐用于心血瘀阻证患者的短期治疗,但部分结局证据质量较低,尚需更多设计严谨的多中心RCT增加证据强度。

[关键词] 冠心宁片; 冠心病; 心绞痛; 有效性; Meta分析; GRADE

Meta-analysis and GRADE evaluation of Guanxinling Tablets in treatment of angina pectoris of coronary heart disease

LI Xiao-ying¹, SUN Dong-xia¹, XU Ya-ni³, GAO Xiao-han¹, FAN Kai-fang^{1, 2*}

(1. Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China; 2. Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China; 3. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China)

[Abstract] This study aims to evaluate the efficacy and safety of Guanxinling Tablets+conventional western medicine in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease, and provide evidence-based references for clinical medication. Retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, EMbase, Cochrane Library, randomized controlled trial (RCT) about Guanxinling Tablets for the treatment of angina pectoris of coronary heart disease from the inception to April 2022 were collected. After literature screening and data extraction, the bias risk assessment tool recommended by the Cochrane evaluation manual handbook 5.1.0 was used to evaluate the quality of the included literature, and RevMan 5.3 and Stata 14.0 were used for Meta-analysis. Eighteen RCTs were finally included, involving 2281 patients. Meta-analysis showed that, compared with conventional western medicine treatment alone, Guanxinling Tablets+conventional western medicine significantly improved angina pectoris efficacy ($RR=1.33, 95\%CI[1.13, 1.57], P=0.0008$), electrocardiogram efficacy ($RR=1.32, 95\%CI[1.02, 1.71], P=0.03$), and exercise duration ($MD=59.53, 95\%CI[39.16,$

[收稿日期] 2022-08-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81302875); 山西省应用基础研究计划项目(201901D211537)

[通信作者] * 樊凯芳, 博士, 教授, 主要从事中药及复方的基础和临床应用研究, E-mail: fankaifang108@163.com

[作者简介] 李晓颖, 硕士研究生, E-mail: 307444024@qq.com

79.90], $P < 0.000\ 01$) and reduced the incidence of cardiovascular events (MACE) ($RR = 0.43$, 95%CI [0.30, 0.61], $P < 0.000\ 01$), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ($MD = -2.75$, 95%CI [-3.71, -1.79], $P < 0.000\ 01$), and endothelin-1 (ET-1) levels ($MD = -9.34$, 95%CI [-11.36, -7.32], $P < 0.000\ 01$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($RR = 0.91$, 95%CI [0.68, 1.22], $P = 0.52$). Subgroup analysis showed that Guanxinning Tablets may have better short-term efficacy (less than 6 months) in the treatment of heart-blood stasis syndrome. GRADE grading showed that angina pectoris efficacy, electrocardiogram efficacy, MACE, and ET-1 were in the medium grade, hs-CRP and adverse reactions were in the low grade, and exercise duration was in the extremely low grade. In conclusion, the efficacy of Guanxinning Tablets+conventional western medicine is better than conventional western medicine treatment alone, with good safety. Therefore, it is recommended for the short-term treatment of patients with heart-blood stasis syndrome. However, the evidence quality of some results is low, and more rigorous RCT is still needed to enhance the reliability of evidence.

[Key words] Guanxinning Tablets; coronary heart disease; angina pectoris; effectiveness; Meta-analysis; GRADE

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20221015.501

随着经济与社会的发展,冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为危害人类健康的重大疾病^[1],流行病学资料显示中国现有冠心病患者1 139万,并且这一数字将持续增长^[2]。当CHD发展到一定程度时会伴发心绞痛,心绞痛因冠状动脉供血不足而引起心肌急剧、短暂性缺血缺氧,进而引起心胸痛、心悸等临床表现为主的综合征。近年来,随着抗血小板药、降脂药、 β 受体阻滞剂、介入治疗等医疗措施的广泛应用,冠心病患者的急性血栓事件发生率及病死率得到了有效控制^[3]。但由于阿司匹林抵抗、血管炎症损伤、患者依从性差等问题的存在,致使部分患者仍有较大发生严重心脏事件的风险^[4]。

中医药治疗CHD由来已久,中医学将心绞痛归属“胸痹”“心痛”范畴,其基本病机为瘀血阻滞^[5],中药可同时作用于多靶点多通路,形成综合效应,促进血液循环,消除血瘀,可有效防治CHD,且其成本低,在世界范围内越来越受欢迎^[6-8]。冠心宁片主要由丹参和川芎组成,具有活血化瘀、通脉养心的功效,主要用于胸痹之心血瘀阻的证型^[9]。有研究表明冠心宁片能有效抑制血小板聚集、降低血液黏度、清除自由基,这些都是促进血栓形成的关键因素^[10]。目前,已经有多项临床研究报道冠心宁片可治疗CHD^[11-27],但有效性和安全性存在争议,大多数研究停留在临床观察阶段,缺少对多项研究成果的系统性总结,在一定程度上限制了冠心宁片的推广使用。因此,本研究采用Meta分析,系统评价冠心宁片治疗冠心病心绞痛的效果,为临床用药提供循证医学依据和治疗思路参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型为国内外公开发表的随机对照试验

(RCT),语言限定为中、英文,是否采用盲法不限。研究对象为符合国际心脏病学会和世界卫生组织所规定的冠心病心绞痛诊断标准的患者^[28]。患者性别、年龄、地区不限。对照组干预措施为 β 受体阻滞剂、抗血小板药、降脂药、硝酸酯类等常规西药治疗,试验组在对照组基础上加用冠心宁片(正大青春宝药业有限公司)。主要疗效指标为心血管事件发生率(MACE),次要疗效指标为心绞痛疗效(判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[29]),其他结局指标为心电图疗效(判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[29])、运动持续时间、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、内皮素1(ET-1)、不良反应发生率。

1.2 排除标准

重复发表的文献;数据存在明显错误的文献。

1.3 检索策略

2位研究者独立检索PubMed、Cochrane Library、EMbase、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed),检索时间为各数据库建库至2022年4月。中文检索词为“冠心宁片”“冠心病”“冠状动脉粥样硬化性心脏病”“心绞痛”“缺血性心肌病”“心肌缺血”“对照试验”“临床观察”等;英文检索词为“Guanxinning Tablets”“coronary artery disease”“coronary atherosclerotic heart disease”“angina”“ischemic cardiomyopathy”“randomized controlled trial”。采用主题词结合自由词的方式进行检索,或单用主题词或自由词进行检索以确保检索文献的完整性。

1.4 文献筛选与数据提取

由2名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选,如有意见不同则讨论解决。最终纳入文献

分别由 2 名研究者独立进行数据提取后,再交叉检查并修正。提取内容主要包括纳入研究的基本信息、一般特征、文献质量评价相关信息、对照措施及疗程、结局指标等。

1.5 文献质量评价

采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括随机序列的产生、分配隐藏、患者和工作人员实施盲法、结局评价者实施盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、利益冲突、样本量估算、基金资助等其他偏倚来源,每项均分为“低风险”“不清楚”“高风险”^[30]。

1.6 GRADE 证据质量评级

采用 GRADE 分级系统对结局指标进行证据质量评价,将证据质量分为高、中、低和极低 4 个级别。RCT 的默认证据质量为高级,主要从研究的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚 5 个降级因素评价结局指标的的证据质量等级^[31]。

1.7 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比 (RR) 及 95% 置信区间 (CI) 进行分析,连续型变量采用加权均数差 (MD) 表示。以 P 和 I^2 作为检验标准评价异质性大小。若 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$,表示各研究间统计学异质性较小,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$,则表示异质性较明显,采用随机效应模型进行合并分析。若

研究无法合并则进行描述性分析。按照疗程、中医证型以及病程对主要疗效指标和次要疗效指标进行亚组分析。若某个结局指标纳入文献量 ≥ 10 篇,则使用 Stata 软件进行 Egger's 检验发表偏倚分析,并采用剪补法评价发表偏倚对合并结果有无影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选与纳入研究的基本信息

按照相应检索式进行检索后共获得相关文献 210 篇,查重去除重复文献后获得 106 篇,经初步阅读标题、摘要后剔除文献 72 篇,再经阅读全文后剔除文献 17 篇,最终纳入 17 篇^[11-27]。其中 1 篇文献共进行 2 项研究,因此最终纳入 18 项,2 281 例患者,其中试验组 1 138 例,对照组 1 143 例。文献筛选流程见图 1,纳入研究的基本信息见表 1。

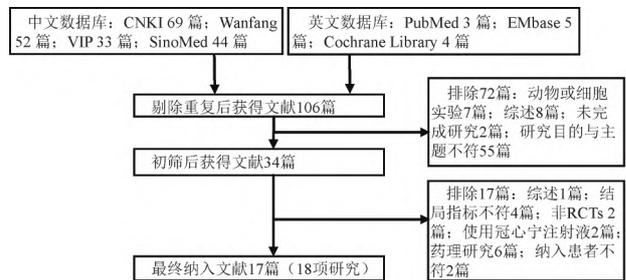


图 1 文献筛选流程
Fig.1 Article screening process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入研究	疾病类型	中医证型	样本量(男/女)		平均年龄/岁		对照组干预措施	平均病程/年		疗程	结局指标
			T	C	T	C		T	C		
SUN M Y 2019 ^[11]	SAP	心血瘀阻	80(40/40)	80(37/43)	57.83±6.83	57.15±6.07	CWM+安慰剂	-	-	3个月	①②④⑦
余祖善 2020 ^[12]	SAP	心血瘀阻	30(19/11)	30(17/13)	56.4±7.4	56.4±7.4	CWM	6.09±1.44	5.93±1.47	3个月	③⑥
余祖善 2020 ^[12]	UAP	心血瘀阻	30(16/14)	30(18/12)	55.8±7.1	55.8±6.9	CWM	6.14±1.58	6.18±1.53	3个月	③⑥
俞峰 2020 ^[13]	SAP	心血瘀阻	75(39/36)	75(40/35)	64.41±10.29	63.38±10.55	CWM	-	-	3个月	①
刘春秀 2019 ^[14]	SAP	心血瘀阻	34(20/14)	32(18/14)	62.26±8.45	62.71±9.01	CWM	-	-	3个月	①③⑦
吴宇 2019 ^[15]	SAP	心血瘀阻	55(30/25)	55(28/27)	64.75±4.28	64.32±2.98	CWM	1.07±0.16	1.28±0.10	3个月	①②④
吴海宏 2020 ^[16]	UAP	心血瘀阻	90(58/32)	90(61/29)	63.22±15.33	65.12±18.93	CWM	5.53±3.87	5.67±4.01	0.5个月	①⑥
唐伟良 2021 ^[17]	UAP	未限定	40(18/22)	40(23/17)	52.6±14.5	54.1±15.7	CWM	-	-	3个月	⑤
朱微微 2012 ^[18]	SAP	心血瘀阻	26(14/12)	24(12/12)	54.15±2.66	53.25±2.76	CWM+安慰剂	-	-	3个月	①②④⑦
朱萍 2020 ^[19]	SAP+UAP	心血瘀阻	127(67/60)	127(64/63)	58.29±4.24	59.59±5.25	CWM	4.45±1.73	4.23±1.47	3个月	①
杨凯 2017 ^[20]	UAP	气滞血瘀	40(18/22)	46(21/25)	65.65±5.42	65.58±5.52	CWM	5.54±1.57	5.39±1.74	2个月	①②⑤⑦
杨江华 2018 ^[21]	SAP+UAP	气滞血瘀	84(44/40)	84(48/36)	61.56±9.34	63.28±10.34	CWM	6.57±3.12	6.98±2.58	18个月	①
林志能 2021 ^[22]	UAP	未限定	40(27/13)	40(24/16)	63.7±10.1	62.3±11.2	CWM	7.31±2.69	7.05±2.42	2周	①②⑤⑦
王奇 2020 ^[23]	UAP	未限定	80(52/28)	80(49/31)	65.3±10.9	68.7±11.2	CWM	-	-	3个月	③
王敬民 2020 ^[24]	SAP	心血瘀阻	51(32/19)	52(35/17)	64.35±3.26	65.28±4.03	CWM	1.82±0.48	1.64±5.14	3个月	④⑥
董珂特 2020 ^[25]	UAP	未限定	58(41/17)	58(43/15)	61.1±9.8	64.8±9.6	CWM	-	-	3个月	①③⑤⑥
陈展 2020 ^[26]	SAP	未限定	150(77/73)	150(72/78)	71.23±9.09	69.26±7.59	CWM	-	-	12个月	①③
黄晓城 2020 ^[27]	SAP+UAP	未限定	50(36/14)	50(32/18)	68.68±7.27	67.38±8.41	CWM	3.43±1.46	3.24±1.57	1个月	②⑤⑦

注: T. 试验组; C. 对照组; -. 未报道; SAP. 稳定型心绞痛; UAP. 不稳定型心绞痛; CWM. 常规西药(包括抗血小板药、他汀类降脂药、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类等); 试验组干预措施均为冠心宁片+常规西药; ①心绞痛疗效; ②心电图疗效; ③心血管事件发生率(MACE); ④运动持续时间; ⑤高敏 C 反应蛋白(hs-CRP); ⑥内皮素 1(ET-1); ⑦不良反应发生率。

2.2 纳入文献的质量评价

所有研究均为 RCT, 其中 11 项^[11-15, 17, 24-27] 详细描述了随机分配的方式且方法正确(文献[12]按 2 项研究计算, 后文同), 其他研究均未描述随机分配方式; 1 项^[11] 研究采用分配隐藏, 其余 17 项未提及分配隐藏; 2 项^[11, 18] 研究采用双盲, 其余 16 项未提及盲法; 所有研究的数据均完整, 评为低风险; 所有研究均具体描述了干预措施及结局指标, 评为低风险; 所有研究均报告了基金资助情况, 1 项^[11] 研究报告无利益冲突, 评为低风险, 其余研究未报告, 评为高风险, 见图 2。

2.3 Meta 分析

2.3.1 MACE

6 项^[12, 14, 23, 25-26] 研究报道了 MACE, 共 737 例患者。异质性检验显示各研究间异质性较小($P=0.30$, $I^2=17%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁

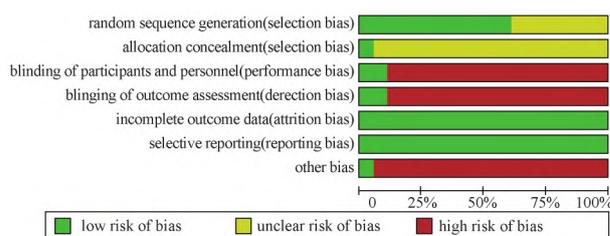


图 2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig.2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

片可有效降低 MACE(RR = 0.43, 95% CI [0.30, 0.61], $P < 0.00001$) 见图 3。分别对中医证型、病程和疗程进行亚组分析, 以明确这些因素对治疗效果的影响, 结果表明中医证型为心血瘀阻(RR = 0.33), 病程 > 5 年(RR = 0.32), 疗程 3~6 个月(RR = 0.31) 组别的效应值更低, 效果可能更显著, 见表 2。

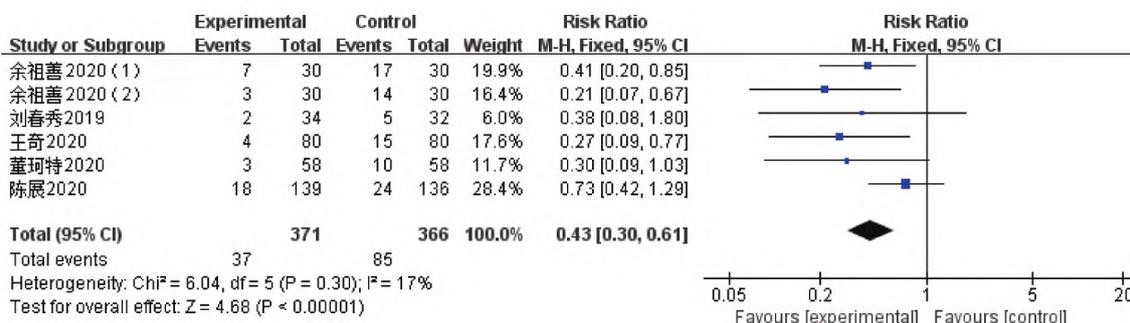


图 3 MACE 的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of MACE

表 2 MACE 的亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of MACE

分组	亚组组别	RCTs/项	异质性	RR [95% CI]	P
中医证型	心血瘀阻	3	$P=0.62$, $I^2=0$	0.33 [0.19, 0.58]	0.0001
	未限定	3	$P=0.15$, $I^2=47%$	0.50 [0.32, 0.79]	0.003
病程	>5 年	2	$P=0.33$, $I^2=0$	0.32 [0.17, 0.60]	0.0003
	未明确	4	$P=0.27$, $I^2=24%$	0.49 [0.32, 0.76]	0.001
疗程	3~6 个月	5	$P=0.89$, $I^2=0$	0.31 [0.19, 0.49]	<0.00001
	>6 个月	1	-	0.73 [0.42, 1.29]	0.28

注: -, 无数据。

2.3.2 心绞痛疗效

12 项^[11, 13-16, 18-22, 25-26] 研究报道了心绞痛疗效, 共 1 677 例患者。异质性检验显示各研究间异质性较大($P < 0.00001$, $I^2=93%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁片可有效提高心绞痛疗效

(RR = 1.33, 95% CI [1.13, 1.57], $P = 0.0008$) 见图 4。分别对中医证型、病程和疗程进行亚组分析, 以明确这些因素对治疗效果的影响, 同时判断其是否为异质性来源, 结果表明中医证型为心血瘀阻(RR = 1.27) 和气滞血瘀(RR = 1.24) 的效应值差别

不大, 而证型未明确 (RR=1.53) 效应值更高; 病程 > 5 年 (RR=1.22) 效应值略高于 <5 年 (RR=1.13), 均低于病程未明确 (RR=1.49); 疗程小于 3 个月

(RR=1.21) 与 3~6 个月 (RR=1.29) 的效应值差别不大, 超过 6 个月试验组与对照组差异无统计学意义, 见表 3。

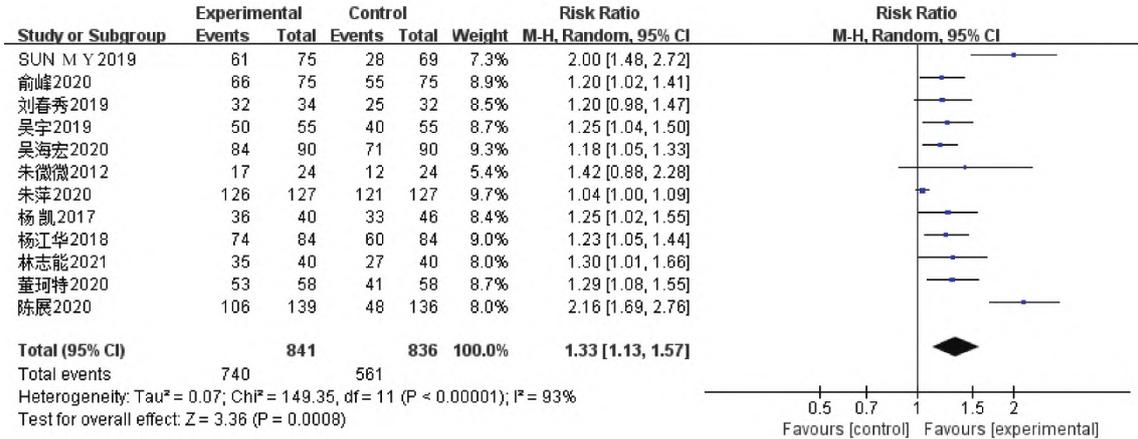


图 4 心绞痛疗效的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of angina pectoris efficacy

表 3 心绞痛疗效的亚组分析

Table 3 Subgroup analysis of angina pectoris efficacy

分组标准	亚组组别	RCTs/项	异质性	RR [95%CI]	P
中医证型	心血瘀阻	7	$P < 0.000 01$ $I^2 = 91%$	1.27 [1.05, 1.53]	0.01
	气滞血瘀	2	$P = 0.90$ $I^2 = 0$	1.24 [1.09, 1.41]	0.000 7
	未明确	3	$P = 0.000 5$ $I^2 = 87%$	1.53 [1.07, 2.19]	0.02
病程	≤5 年	2	$P = 0.007$ $I^2 = 86%$	1.13 [0.88, 1.45]	0.35
	>5 年	4	$P = 0.90$ $I^2 = 0$	1.22 [1.12, 1.32]	<0.000 01
	未明确	6	$P < 0.000 1$ $I^2 = 84%$	1.49 [1.18, 1.88]	0.000 9
疗程	<3 个月	3	$P = 0.75$ $I^2 = 0$	1.21 [1.10, 1.34]	<0.000 1
	3~6 个月	7	$P < 0.000 01$ $I^2 = 92%$	1.29 [1.04, 1.62]	0.02
	>6 个月	2	$P < 0.000 1$ $I^2 = 94%$	1.62 [0.88, 3.00]	0.12

2.3.3 心电图疗效 6 项^[11, 15, 18, 20, 22, 27] 研究报道了心电图疗效, 共 535 例患者。异质性检验显示各研究间异质性明显 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 85%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁片可有效提高心电图疗效 (RR = 1.32, 95%CI [1.02, 1.71], $P = 0.03$), 见图 5。

2.3.4 运动持续时间 4 项^[11, 15, 18, 24] 研究报道了运动持续时间, 共 421 例患者。异质性检验显示各研究间异质性较大 ($P = 0.01$, $I^2 = 72%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁片可有效提高运动持续时间 (MD = 59.53, 95%CI [39.16, 79.90], $P < 0.000 01$), 见图 6。

2.3.5 hs-CRP 6 项研究报道了 hs-CRP, 其中 1

项^[13] 研究评价标准不一致, 予以剔除, 剩余 5 项^[17, 20, 22, 25, 27] 共 462 例患者。异质性检验显示各研究间异质性较大 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 93%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁片可有效降低 hs-CRP (MD = -2.75, 95%CI [-3.71, -1.79], $P < 0.000 01$), 见图 7。

2.3.6 ET-1 5 项^[12, 16, 24-25] 研究报道了 ET-1, 共 519 例患者。异质性检验显示各研究间异质性较小 ($P = 0.29$, $I^2 = 20%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 对比常规西药治疗, 联用冠心宁片可有效降低 ET-1 (MD = -9.34, 95%CI [-11.36, -7.32], $P < 0.000 01$), 见图 8。

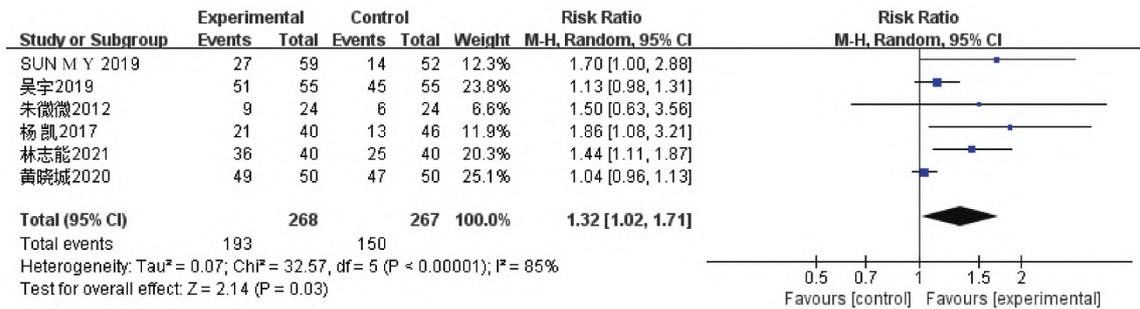


图5 心电图疗效的 Meta 分析

Fig.5 Meta-analysis of electrocardiogram efficacy

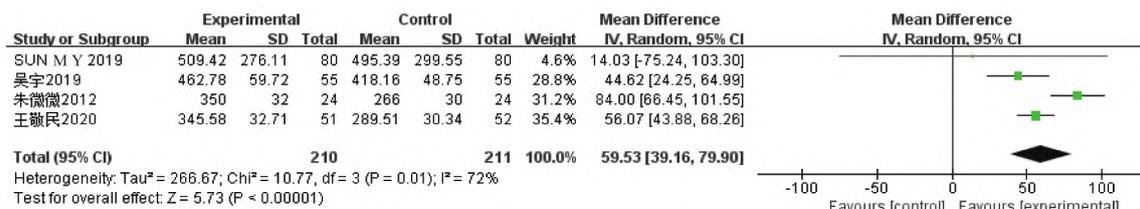


图6 运动持续时间的 Meta 分析

Fig.6 Meta-analysis of exercise duration time

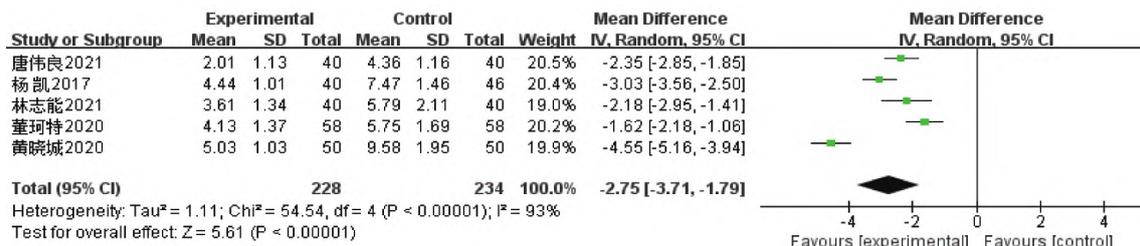


图7 hs-CRP 的 Meta 分析

Fig.7 Meta-analysis of hs-CRP

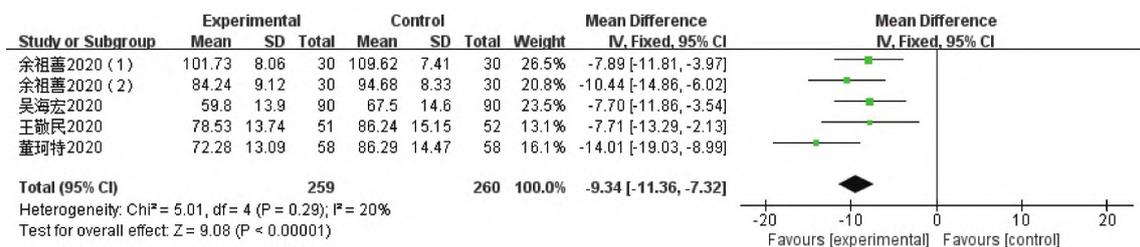


图8 ET-1 的 Meta 分析

Fig.8 Meta-analysis of ET-1

2.3.7 不良反应发生率 6项研究报道了不良反应发生率,共540例患者,其中3项^[18,20,22]显示试验组与对照组均无不良反应发生,故无法进行合并,余下3项^[11,14,27]异质性检验显示各研究间无异质性

($P=0.81, I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2组不良反应发生率差异无统计学意义($RR=0.91, 95\%CI [0.68, 1.22], P=0.52$)。见图9。

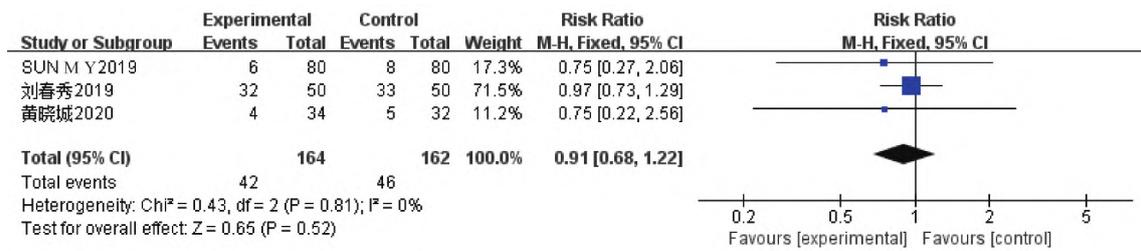


图 9 不良反应发生率的 Meta 分析

Fig.9 Meta-analysis of incidence of adverse reactions

2.4 发表偏倚分析

对心绞痛疗效行 Egger's 检验,结果显示该结果 ($P=0$) 存在发表偏倚的可能,见图 10。遂用剪补法评价发表偏倚对合并结果有无影响,结果显示心绞痛疗效的发表偏倚对合并结果无影响。

2.5 GRADE 证据质量评级

对纳入的各结局指标进行 GRADE 证据质量评价,其中心绞痛疗效、心电图疗效、MACE、ET-1 为中级质量证据,hs-CRP、不良反应发生率为低级质量证据,运动持续时间为极低级质量证据,见表 4。

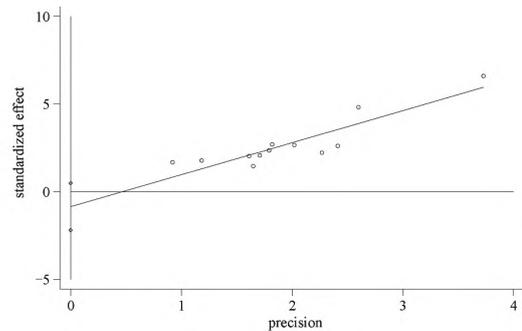


图 10 心绞痛疗效的 Egger's 检验

Fig.10 Egger's test of angina pectoris efficacy

表 4 结局指标证据质量分级

Table 4 Evidence quality classification of outcome indicators

结局指标	RCTs/项	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
心绞痛疗效	12	无	无	无	无	存在	中级
心电图疗效	6	严重 ¹⁾	无	无	无	无	中级
MACE	6	严重 ¹⁾	无	无	无	无	中级
运动持续时间	4	严重 ¹⁾	严重 ³⁾	无	严重 ²⁾	无	极低级
hs-CRP	5	严重 ¹⁾	严重 ⁴⁾	无	无	无	低级
ET-1	5	严重 ¹⁾	无	无	无	无	中级
不良反应发生率	3	严重 ¹⁾	无	无	严重 ²⁾	无	低级

注: MACE. 心血管事件发生率; hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白; ET-1. 内皮素 1; ¹⁾ 盲法缺失, 分配隐藏不充分; ²⁾ 研究数量及样本量偏小; ³⁾ $I^2 = 72%$; ⁴⁾ $I^2 = 93%$ 。

3 讨论

中国冠心病的发病率和病死率逐年升高,其防治至关重要^[32]。丹参和川芎用于治疗心绞痛等心血管疾病已有数百年历史^[33-34]。既往实验研究和临床试验表明,丹参通过抑制血小板聚集,减少低密度脂蛋白氧化,防止单核细胞黏附在内皮上,阻碍平滑肌细胞迁移和增殖,巨噬细胞胆固醇积累和促炎症细胞因子的产生等多种途径预防动脉硬化^[35-36];川芎中活性化合物四甲基吡嗪和阿魏酸具有清除氧自由基、抑制血小板聚集、抗血栓形成、扩张冠状动脉、抑制血管平滑肌痉挛等作用^[37-38]。两药共同组

成的冠心宁片更大程度上可以改善冠状动脉灌注和心脏功能^[39-42]。既往一项 Meta 分析表明^[43],在常规治疗的基础上,加用“冠心宁注射液”可有效改善心绞痛症状及心电图 ST 段压低水平,但由于其为注射剂型,大范围推广和长期应用受到限制。冠心宁片是由“冠心宁注射液”改进工艺和剂型而成,用药更方便,使患者有更好的长期依从性,因此长期口服冠心宁片的治疗效果令人期待。

本研究共纳入 18 项^[11-27] RCTs,共 2 281 例患者,各项研究与基线期相比均具有可比性。本次 Meta 分析结果显示,相对于常规西药治疗,加用冠

心宁片具有以下优势: 有效提高心绞痛疗效, 提示冠心宁片能够改善临床症状; 有效提高心电图疗效, 提示冠心宁片能够有效改善心肌缺血; 有效提高运动持续时间、运动耐量; 有效降低 MACE, 提示冠心宁片能有效改善预后; 显著降低 hs-CRP 及 ET-1 水平, 提示冠心宁片可控制炎症因子水平并改善内皮功能, 进而起到提升疗效、改善预后的作用, 这与动物实验结果保持一致。安全性方面, 2 组差异无统计学意义, 提示冠心宁片安全性较好。此外 GRADE 证据质量评级结果显示, 心绞痛疗效、心电图疗效、MACE、ET-1 证据质量为中级, 不良反应发生率、hs-CRP 为低级, 运动持续时间为极低级, 这提示部分结局指标的可信度仍有待加强, 相关结果需谨慎对待。为进一步挖掘中医证型、病程和疗程等重要临床因素对治疗效果的影响, 进行了亚组分析。在降低 MACE 方面, 对心血瘀阻证效果可能更好; 而疗程方面, 短期疗程(3~6 个月) 2 组间的疗效差距更为明显。在提高心绞痛疗效方面, 短期疗程(小于 6 个月) 2 组间的疗效差距更为明显。由于部分研究未明确提及中医证型或病程, 该分析结果可能不全面, 需谨慎解读。

本研究尚存在以下局限性: 仅有 2 项^[11, 48] 研究为随机双盲安慰剂试验, 其余 16 项均未提及分配隐藏和盲法的使用, 因此所纳入的研究总体质量较低, 导致文献的说服力下降; 纳入研究中对照药物及冠心宁片服用剂量不尽相同, 受试者年龄、性别差异, 可能导致临床异质性的增加; 纳入的 18 项^[11-27] 研究治疗周期跨度较大(最短半个月、最长 18 个月), 可能会导致研究间的异质性; 不良反应发生率、hs-CRP、运动持续时间的 GRADE 评级为低级或极低级, 由此产生的研究结果需谨慎对待; 所纳入研究均为已发表的期刊文献, 并未纳入相关灰色文献。

4 结论

冠心宁片联合常规西药的疗效优于单用西医常规, 且安全性良好, 推荐用于心血瘀阻证患者的短期治疗(疗程小于 6 个月)。由于纳入文献质量大多较低, 因此需要更多设计合理、样本量大及随机双盲安慰剂研究来验证冠心宁片治疗 CHD 的疗效与安全性, 为冠心宁片的临床使用提供更可靠的循证依据。

[参考文献]

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (25): 2982.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(6): 521.
- [3] RIDKER P M, ANTMAN E M. Pathogenesis and pathology of coronary heart disease syndromes [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 1999, 8(3): 167.
- [4] MASON P J, JACOBS A K, FREEDMAN J E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6): 986.
- [5] 毛静远, 吴永健, 史大卓. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年) [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(9): 1409.
- [6] JIA Y, LEUNG S W. Drug efficacy in treating stable angina pectoris: a protocol for network Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e005453.
- [7] RÖSSLER W, LAUBER C, ANGST J, et al. The use of complementary and alternative medicine in the general population: results from a longitudinal community study [J]. *Psychol Med*, 2007, 37(1): 73.
- [8] SU D, LI L. Trends in the use of complementary and alternative medicine in the United States: 2002—2007 [J]. *J Health Care Poor Underserved*, 2011, 22(1): 296.
- [9] 应华忠, 潘永明, 陈民利, 等. 冠心宁片对麻醉犬血流动力学的影响 [J]. *浙江中医学院学报*, 2005, 4(4): 57.
- [10] 陈民利, 寿旗扬, 潘永明, 等. 冠心宁片对气滞血瘀大鼠抗血小板聚集和保护血管内皮作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 4(5): 586.
- [11] SUN M Y, MIAO Y, JIN M, et al. Effect and safety of Guanxinning Tablet for stable angina pectoris patients with Xin (heart) - blood stagnation syndrome: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(9): 684.
- [12] 余祖善, 徐丹蕾, 林杨闯. 冠心宁片对冠心病心绞痛患者介入治疗术后心肌微循环的影响 [J]. *现代实用医学*, 2020, 32(11): 1365.
- [13] 俞峰, 郑毅敏, 张帅, 等. 冠心宁片联合西药治疗冠心病稳定型心绞痛临床研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(3): 52.
- [14] 刘春秀, 程小航. 冠心宁片治疗冠心病稳定性心绞痛 66 例临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2019, 7(16): 75.
- [15] 吴宇. 冠心宁片联合西药治疗冠心病稳定型心绞痛 55 例疗效观察 [J]. *浙江中医杂志*, 2019, 54(10): 753.
- [16] 吴海宏, 靳颖颖, 卓倩吉. 冠心宁片对不稳定性心绞痛患者血清炎症指标及疗效的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(5): 335.
- [17] 唐伟良, 郑招海, 张鹏, 等. 冠心宁对不稳定型心绞痛患者心肺功能保护作用的研究 [J]. *临床医学进展*, 2021, 11(4): 1787.
- [18] 朱微微. 冠心宁片治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证) 临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.

- [19] 朱萍,张新华,吕琴,等.观察冠心宁对冠心病心绞痛治疗的效果[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(42):173.
- [20] 杨凯,马尹梅,周希胜,等.冠心宁片联合艾司洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(10):1849.
- [21] 杨江华,薛锦燃.冠心宁片佐治冠心病心绞痛 84 例临床观察[J].浙江中医杂志,2018,53(5):387.
- [22] 林志能,尹永坤,池仙芳.冠心宁片治疗冠心病合并轻度高血压的临床分析[J].现代实用医学,2021,33(3):379.
- [23] 王奇.冠心宁片对冠心病介入治疗术后血小板高反应性的疗效[J].浙江实用医学,2020,25(5):338.
- [24] 王敬民,于古文,韩丽莹,等.冠心宁片治疗稳定性冠心病临床疗效及对血清相关炎症因子的影响[J].浙江中医杂志,2020,55(2):151.
- [25] 董珂特.冠心宁片联合替格瑞洛在经皮冠状动脉介入治疗心肌梗死患者中的临床疗效分析[J].现代实用医学,2020,32(9):1085.
- [26] 陈展,王晓岚.冠心宁片结合小剂量氯吡格雷对冠心病患者预后及凝血酶功能的影响[J].浙江中医杂志,2020,55(4):309.
- [27] 黄晓城,江瑞来,李莉,等.冠心宁片治疗冠心病合并抑郁症临床研究[J].新中医,2020,52(18):72.
- [28] Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease[J]. Circulation, 1979, 59(3):607.
- [29] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [30] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. Br Med J, 2011, 18(343):d5928.
- [31] HOWARD B, MARK H, HOLGER J, et al. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J].中国循证医学杂志,2011,11(4):451.
- [32] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1.
- [33] 耿洪娇,谢雁鸣,王志飞.脑心通胶囊治疗气虚血瘀证脑梗死及冠心病心绞痛的临床综合评价[J].中国中药杂志,2021,46(23):6087.
- [34] WANG Y, GUO G, YANG B R, et al. Synergistic effects of Chuanxiong-Chishao herb-pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(9):654.
- [35] 肖顺利,丁世兰,孙正霄,等.血小板功能检测方法及中药抗血小板研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(19):4907.
- [36] TSAI H H, LIN H W, LU Y H, et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5):e64255.
- [37] LI M, ZHAO C, WONG R N, et al. Inhibition of shear-induced platelet aggregation in rat by tetramethylpyrazine and salvianolic acid B[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2004, 31(2):97.
- [38] LI M, HANDA S, IKEDA Y, et al. Specific inhibiting characteristics of tetramethylpyrazine, one of the active ingredients of the Chinese herbal medicine Chuanxiong on platelet thrombus formation under high shear rates[J]. Thromb Res, 2001, 104(1):15.
- [39] 陈民利,王辉,林琳,等.冠心宁片对老年大鼠血液流变学的影响[J].实验动物与比较医学,2006,26(4):231.
- [40] 潘永明,应华忠,陈民利,等.冠心宁片对犬心肌耗氧量的影响[J].实验动物与比较医学,2007,27(3):190.
- [41] 王木兰,潘永明,金敏,等.斑马鱼血栓模型的建立与冠心宁片的干预作用[J].中国实验动物学报,2016,24(4):432.
- [42] 潘铨,陈礼平,雷后兴,等.冠心宁片对冠心病舒张性心力衰竭患者穿透素 3 及相关性血细胞分析数值水平的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(23):2893.
- [43] JIA Y, LEUNG S W, LEE M Y, et al. The efficacy of Guanxin-ning Injection in treating angina pectoris: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:282707.

[责任编辑 张燕]