

丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学影响的系统评价

李莎*,王芳,马兰,梁婵,陈孙欣,刘皈阳*(解放军总医院第一附属医院药剂药理科,北京 100048)

中图分类号 R972*.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4236-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.21

摘要 目的:系统评价丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学的影响,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,并手工检索相关文献,收集常规治疗加用丹红注射液对比常规治疗对冠心病心绞痛患者血液流变学影响的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1160例患者。Meta分析结果显示,在常规治疗的基础上加用丹红注射液能更有效地改善冠心病心绞痛患者全血高切黏度[MD=-0.87,95%CI(-1.24,-0.50), $P<0.001$]、全血低切黏度[MD=-2.43,95%CI(-3.99,-0.87), $P=0.002$]、红细胞比容[MD=-0.05,95%CI(-0.10,-0.00), $P=0.04$]、血浆黏度[MD=-0.58,95%CI(-0.78,-0.38), $P<0.001$]及纤维蛋白原水平[MD=-1.06,95%CI(-1.65,-0.47), $P<0.001$],与常规治疗比较,差异均有统计学意义。结论:在常规治疗基础上加用丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学相关指标有改善作用。受纳入研究的方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

关键词 丹红注射液;冠心病;心绞痛;血液流变学;Meta分析

Systematic Review of the Effect of Danhong Injection on Hemorheology in Patients with Angina Pectoris in Coronary Heart Disease

LI Sha, WANG Fang, MA Lan, LIANG Chan, CHEN Sun-xin, LIU Gui-yang (Dept. of Pharmacology, the First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of Danhong injection on hemorheology in patients with angina pectoris in coronary heart disease (CHD), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Medline, Cochrane Library, CJFD, VIP database, Wanfang database, and retrieved relevant literatures manually, the randomized controlled trials (RCT) about the effect of Danhong injection on hemorheology in patients with angina pectoris in CHD were collected. After the quality evaluation and information collection of clinical studies with inclusion criteria, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 12 RCT were enrolled, involving 1160 patients. Results of Meta-analysis showed the conventional treatment of Danhong injection could more effectively improve the high blood viscosity [MD=-0.87, 95%CI(-1.24, -0.50), $P<0.001$], low blood viscosity [MD=-2.43, 95%CI(-3.99, -0.87), $P=0.002$], hematocrit value [MD=-0.05, 95%CI(-0.10, -0.00), $P=0.04$], plasma viscosity [MD=-0.58, 95%CI(-0.78, -0.38), $P<0.001$] and fibrinogen level [MD=-1.06, 95%CI(-1.65, -0.47), $P<0.001$], compared with conventional treatment, there were significant differences. CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, Danhong injection has improvement effect on the related indicators of hemorheology in patients with angina pectoris in CHD. Due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

KEYWORDS Danhong injection; Coronary heart disease; Angina pectoris; Hemorheology; Meta-analysis

冠心病是冠状动脉粥样硬化引起血管腔狭窄或阻塞、造成心肌缺血缺氧而导致的心脏病。冠心病患者血液流变学的异常可导致心绞痛发作^[1],且心绞痛的发生率和严重程度与血液流变学的异常程度有关。因此,改善冠心病患者血液流变学特征已成为当前研究的热点课题之一^[2]。丹红注射液由丹参、红花经过现代工艺提取而成,具有活血化瘀、通脉舒络之功效^[3-5],能够有效缓解冠心病心绞痛患者的临床症状、改善其血管内皮功能。目前已有关于该药治疗冠心病心绞痛的有效率、心电图复查有效率等指标的系统评价^[6]。然而,虽然多项研究比较了丹红注射液对比其他药物治疗冠心病心绞痛的疗效,但各研究样本量较小,质量不高,所得结论价值有限,而且

与其密切相关的血液流变学指标尚未见系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学的影响,以为临床治疗冠心病心绞痛提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。无论是否采用盲法均纳入研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 冠心病患者,诊断均符合2005年《实用内科学》(第12版)中关于冠心病的诊断标准,性别和年龄均不限。病例排除标准:①其他心脏病患者及对本药过敏者;②心、脑、肝、肾功能不全者;③出血性疾病患者;④未控制的严重高血压等禁忌证患者;⑤精神病患者和不配合用药者。

1.1.3 干预措施 两组患者均行冠心病常规治疗,包括休息、吸氧,口服硝酸酯类、阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂或

* 药师,硕士。研究方向:循证药理学。电话:010-66867403。E-mail:cherry9390@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药理学。电话:010-66867081

血管紧张素 II 受体拮抗药、 β_2 受体阻滞药,并予调脂治疗及对症支持治疗。试验组患者在此基础上静脉滴注丹红注射液;部分研究的对照组患者在常规治疗的基础上加用了其他治疗冠心病心绞痛的药物。两组患者剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①全血高切黏度;②全血低切黏度;③红细胞比容;④血浆黏度;⑤纤维蛋白原水平。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②重复发表的文献;③未提供相关结局指标的文献;④无法获取全文的文献;⑤未提供充分原始数据且向原作者索取数据无果的文献;⑥样本量小于20例的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Medline、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,并手工检索相关文献,检索时限均从各数据库建库起至2014年9月。英文检索词包括“Danhong injection”“Coronary artery disease”“Angina pectoris”“Hemorheology”“Random”“Placebo”“Blind”“Trial”“Single”“Double”“Meta”;中文检索词包括“丹红注射液”“冠心病”“心绞痛”“血液流变学”“随机”“对照”“盲法”“单盲”“双盲”“安慰剂”“系统评价”“Meta分析”。运用逻辑符、通配符、范围运算符等制定检索式。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 制作文献登记表,对题目和摘要所示信息进行采集。查找纳入评价文献的全文,由两位研究者经统一培训后按统一规范的评价方法独立评价,逐篇阅读初选文献,填写单个文献信息采集表。提取的文献信息包括原文题目、作者、研究对象、研究方法、干预措施、结局测量与评价、是否采用盲法、是否采用分配隐藏、是否进行随访、有无失访等。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane手册“对随机试验的偏倚风险评估工具”5.0.1版进行评价,共包括6个方面:①随机方法;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据完整;⑤选择性报道研究结果;⑥其他偏倚来源。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧听取第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行统计分析,分类变量使用比值比(OR)或相对危险度(RR)为效应分析统计量,连续型变量采用均数差(MD),区间估计采用95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究结果进行异质性检验,如果各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,并采用随机效应模型进行分析;而如果两组间异质性过大或无法寻找异质性来源,则采用描述性分析。同时,采用倒漏斗图法进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献431篇,去重259篇,阅读题目和摘要去除43篇,阅读全文去除102篇,去除有效性指标不合适的RCT研究15篇,最终纳入12篇(项)研究,合计1160例患者^[2,7-9,13-16]。12篇文献全部为中文文献,试验例数在50~275之间,试验组患者给予常规治疗加用丹红注射液20~40 ml, qd, 疗程2~4周。8项研究的对照组患者仅给予常

规治疗^[2,7-9,13-16],剩余研究的对照组患者在常规治疗的基础上加用了其他治疗冠心病心绞痛的药物^[1,10-12]。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的12项RCT均对患者的基线情况进行了报道^[1-2,7-16],均在文中提及了“随机”,但均未提及具体的分配隐藏方案;12项RCT均未提及对资料收集和分析人员所实施的盲法方案;12项RCT数据报道完整,均对缺失结果数据或缺失原因进行了描述。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 全血高切黏度 7项研究(541例患者)报道了全血高切黏度值^[2,6-8,12-14],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 93\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者全血高切黏度显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -0.87, 95% CI (-1.24, -0.50), $P < 0.001$]。

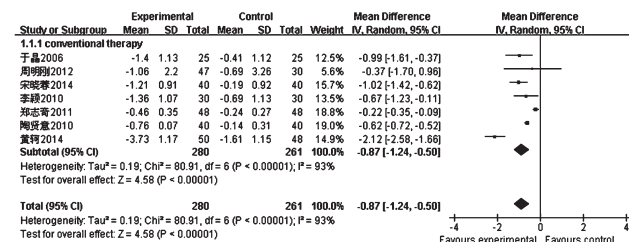


图1 两组患者全血高切黏度的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of high blood viscosity level in 2 groups

2.3.2 全血低切黏度 7项研究(541例患者)报道了全血低切黏度值^[2,6-8,12-14],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 99\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者全血低切黏度显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -2.43, 95% CI (-3.99, -0.87), $P = 0.002$]。

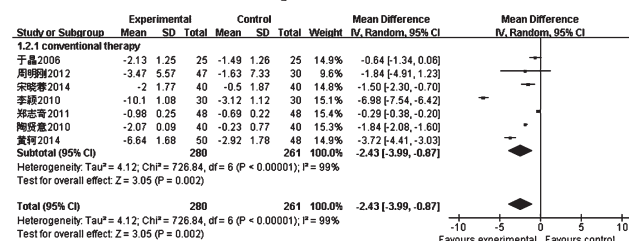


图2 两组患者全血低切黏度的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of low blood viscosity level in 2 groups

2.3.3 红细胞比容 6项研究(427例患者)报道了红细胞比容^[2,6-8,13,15],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 98\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者红细胞比容显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -0.05, 95% CI (-0.10, -0.00), $P = 0.04$]。

2.3.4 血浆黏度 5项研究(366例患者)报道了血浆黏度值^[6-8,14-15],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 93\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者血浆黏度显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -0.58, 95% CI (-0.78, -0.38), $P < 0.001$]。

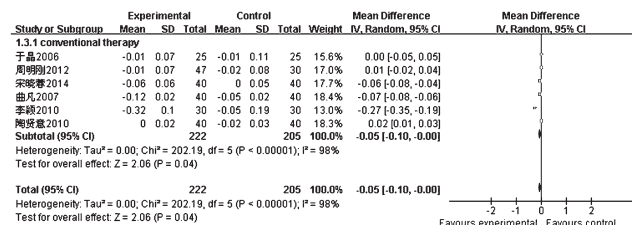


图3 两组患者红细胞比容的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of hematocrit value level in 2 groups

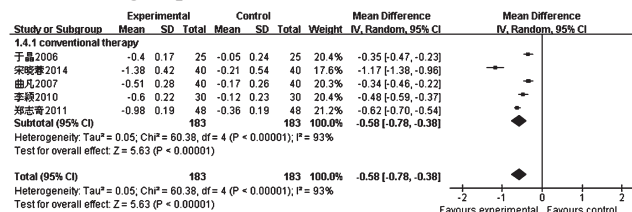


图4 两组患者血浆黏度的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of plasma viscosity level in 2 groups

2.3.5 纤维蛋白原水平 5项研究(381例患者)报道了纤维蛋白原水平^[2,6-7,12,14],各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 93%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者纤维蛋白原水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -1.06, 95% CI (-1.65, -0.47), $P < 0.001$]。

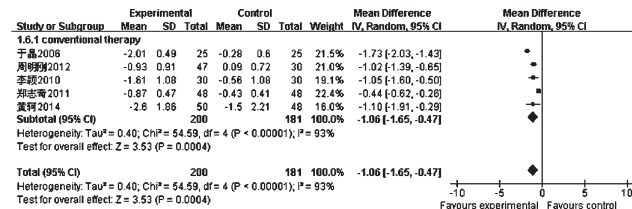


图5 两组患者纤维蛋白原水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of fibrinogen level in 2 groups

2.3.6 丹红注射液对比其他药物对血液流变学的影响 本研究除分析了常规治疗加用丹红注射液对比常规治疗对患者血液流变学的影响外,还有4项RCT(合计539例患者)报道了患者丹红注射液对比其他药物对患者血液流变学的影响^[1,10-12],其中2项(196例患者)比较了丹红注射液与丹参注射液^[1,10],1项(275例患者)比较了丹红注射液与脉络宁注射液^[11],1项(168例患者)比较了丹红注射液与川穹嗪注射液^[12],Meta分析结果见表1。

2.4 不良反应

9项研究报道了904例不良反应发生情况^[1-2,7,8,10-13,16],主要表现为头晕、恶心,部分患者服药后上腹部不适难以忍受,停药后症状自然消失。所有患者用药前后血糖、血脂、肝功能、肾功能及凝血时间等均未见明显变化。

2.5 发表偏倚分析

选取全血高切黏度为指标,以各研究效应量的标准误SE作为纵坐标、以各研究效应量MD作为横坐标绘制倒漏斗图,详见图6。结果,倒漏斗图左右出现不对称,提示存在发表偏倚的可能性较大。

3 讨论

表1 丹红注射液对比其他药物对血液流变学影响的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of the effects of Danhong injection vs. other medicines on hemorhology

观察指标	纳入研究个数	n	MD(95%CI)	效应模型	I ² , %	P
全血高切黏度	4 ^[1,10-12]	539	-1.51(-2.10, -0.92)	随机效应模型	92	<0.001
全血低切黏度	4 ^[1,10-12]	539	-2.24(-3.67, -0.81)	随机效应模型	94	0.002
红细胞比容	4 ^[1,10-12]	539	-1.34(-2.48, -0.19)	随机效应模型	100	0.02
血浆黏度	4 ^[1,9-11]	539	-0.33(-0.46, -0.20)	随机效应模型	72	<0.001
纤维蛋白原水平	1 ^[11]	275	-1.16(-1.38, -0.94)	随机效应模型		<0.001

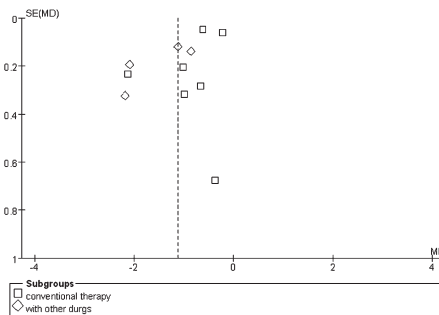


图6 全血高切黏度的倒漏斗图

Fig 6 Invert plot of high blood viscosity

本系统评价共纳入12项RCT,合计1160名患者。Meta分析结果表明,与常规治疗相比,常规治疗加用丹红注射液具有降低冠心病心绞痛患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞比容、血浆黏度及纤维蛋白原水平的作用,而以上指标与冠心病心绞痛的发作存在相关性^[17],提示丹红注射液具有治疗冠心病心绞痛的作用。而丹红注射液对比其他药物的资料较少,纳入的4项RCT涉及了3种不同药物,虽然Meta分析结果表明与其他药物相比丹红注射液有改善患者血液流变学的作用,但意义较小。

本次系统评价的结果可能受以下因素影响:(1)各研究间的常规治疗采取的不是完全相同的治疗方法,由于部分纳入的研究中并未详细说明具体对症治疗的药物,笔者在分析时认为这些治疗不会对血液流变学指标造成影响;(2)服药剂量不统一,对照组患者中丹红注射液的剂量为20~40 ml不等;(3)疗程为2~4周不等,也可能影响丹红注射液的疗效。因此,提示今后的临床试验应注意:(1)写明基础治疗的药物;(2)按说明书制订药物治疗剂量和疗程;(3)长期随访,便于终点指标的观察,从而得出肯定性结论。

本系统评价的局限性包括:大部分试验描述采用了随机分组,但没有足够信息判断该试验是否恰当进行,且纳入的研究未详细描述具体的随机方法及随机分配方案的隐藏;纳入的研究均存在选择性偏倚的可能。冠心病心绞痛的最终目标是长期缓慢地扩张冠状动脉,逐渐建立侧支循环,改善患者生活质量,但本系统评价纳入研究多采用实验室检测指标,与患者生活质量密切相关的终点指标报道很少。

综上所述,在常规治疗的基础上加用丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学相关指标有改善作用。受纳入文献的方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

[1] 程效,叶椿香,林维庄.丹红注射液治疗38例冠心病疗效观察[J].福建医药杂志,2008,30(3):123.

甘肃产红芪中活性成分含量与生态因子的相关性研究[△]

李成义*, 强正泽, 王 燕, 李 硕, 王明伟(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

中图分类号 R282.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4239-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.22

摘要 目的:探讨红芪中活性成分含量与生态因子的相关性。方法:采用高效液相色谱法同时测定甘肃产红芪中毛蕊异黄酮和芒柄花素含量;采用紫外分光光度法测定红芪多糖含量;采用热浸法测定红芪中浸出物含量。以因子分析法分析其活性成分含量与生态因子的相关性。结果:影响红芪分布的4个公因子为热量、地理、光照、降水,其中热量是关键性因子。 ≥ 10 °C积温是对红芪多糖含量影响最显著变量;纬度是对红芪中芒柄花素和毛蕊异黄酮含量影响最显著变量;年均辐射量是对红芪中浸出物含量影响最显著变量。结论:不同的生态因子对红芪中活性成分含量的影响存在差异,红芪品质是各生态因子综合作用的结果。

关键词 红芪;活性成分;生态因子;相关性

Study on the Correlation between Contents of Active Ingredients in *Hedysarum polybotrys* from Gansu and Ecological Factors

LI Cheng-yi, QIANG Zheng-ze, WANG Yan, LI Shuo, WANG Ming-wei(College. of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the correlation between contents of active ingredients in *Hedysarum polybotrys* and ecological factors. METHODS: HPLC was used for the simultaneous determination of calycosin and formononetin in *H. polybotrys*; UV spectrophotometry was used to determine the content of hedysari polysaccharide; and hot-dip method was used to determine the content of extracts in *H. polybotrys*. Factor analysis method was used to analyze the correlation between contents of active ingredients and ecological factors. RESULTS: 4 common factors, which were heat, geography, illumination and precipitation, were extracted. The heat was an ecological dominant factor influencing the quality of *H. polybotrys*. And ≥ 10 °C accumulated temperature was the most significant variate influencing hedysari polysaccharide, latitude was the most significant variate influencing the contents of calycosin and formononetin *H. polybotrys*; and annual average amount of radiation was the most significant variate influencing content of extracts in *H. polybotrys*. CONCLUSIONS: Different ecological factors have different effects on the contents of active ingredients in *H. polybotrys*, and it is the result of the combined effect of various of ecological factors.

KEYWORDS *Hedysarum polybotrys*; Active ingredient; Ecological factors; Correlation

-
- [2] 周明刚,谢兰,罗贵全,等.丹红注射液对冠心病患者血液流变学的影响[J].首都医药,2012,19(2):40.
 - [3] 李黔云,李冰.丹红注射液治疗冠心病30例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2006,27(2):26.
 - [4] 欧亚龙.高血压病与血瘀关系的实验观察[J].四川中医,1991,9(6):324.
 - [5] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2002:377.
 - [6] 彭丽宏,余正,盛春雷.丹红注射液治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(1):57.
 - [7] 于晶,张志新.丹红注射液治疗冠心病的临床观察[J].牡丹江医学院学报,2006,27(5):18.
 - [8] 李颖,黄楨,丁慧,等.丹红注射液治疗冠心病患者血栓前状态的临床研究[J].吉林医学,2010,31(13):1 818.
 - [9] 宋晓蓉,谢陈玲.丹红注射液对冠心病患者血液流变学影响的临床观察[J].临床和实验医学杂志,2014,13(2):126.
 - [10] 庄玉红.丹红注射液治疗冠心病临床疗效观察[J].吉林医学,2008,29(15):1 291.
 - [11] 闵碧秋,宋晓.丹红注射液对冠心病血液流变学的影响[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(5):195.
 - [12] 赵文霞.丹红注射液与注射用盐酸川芎嗪治疗冠心病稳定型心绞痛的疗效观察[J].河北医药,2014,36(15):2 309.
 - [13] 黄轲,李冬梅.丹红注射液治疗冠心病50例[J].武警医学,2014,25(7):736.
 - [14] 陶贤意.丹红注射液对冠心病心绞痛并高脂血症临床及血液流变学的影响[J].甘肃中医,2010,23(3):20.
 - [15] 郑志奇.丹红注射液对冠心病心绞痛及心肌缺血的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(9):1 563.
 - [16] 曲凡.丹红注射液治疗冠心病心绞痛疗效观察[J].中国中医急症,2007,16(10):1 180.
 - [17] 李勇.血液流变学的临床意义[J].人民军医,2002,45(6):357.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360621)

* 教授,博士生导师。研究方向:中药品种与质量控制。电话:

0931-8765385。E-mail:gslichengyi@163.com

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-07-17)

(编辑:刘明伟)