

血府逐瘀汤辅助治疗不稳定型心绞痛的Meta分析[△]

郭 惟^{1*}, 庄振杰², 鲁 可², 温俊茂², 吴 伟^{3#}(1.广州中医药大学第四临床医学院2013级, 广东深圳518000; 2.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

中图分类号 R765.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3809-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.18

摘要 目的:系统评价血府逐瘀汤辅助治疗不稳定型心绞痛的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM),收集血府逐瘀汤联合常规方案(试验组)对比单纯常规方案(对照组)治疗不稳定型心绞痛的随机对照试验(RCT),提取RCT资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后,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1 252例患者。Meta分析结果表明,试验组患者总有效率[OR=3.56,95%CI(2.49,5.10), $P<0.001$]、血清高密度脂蛋白水平[WMD=0.25,95%CI(0.05,0.45), $P=0.01$]和心电图改善率[OR=2.76,95%CI(1.97,3.87), $P<0.001$]均显著高于对照组,血清总胆固醇[WMD=-1.14,95%CI(-1.46,-0.82), $P<0.001$]、三酰甘油[WMD=-0.53,95%CI(-0.84,-0.22), $P<0.001$]和C反应蛋白水平[WMD=-0.91,95%CI(-1.14,-0.69), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:血府逐瘀汤辅助治疗不稳定型心绞痛疗效较好,可显著改善患者血脂和炎症因子水平。

关键词 血府逐瘀汤;不稳定型心绞痛;系统评价;疗效

Meta-analysis of Xuefu Zhuyu Decoction in the Adjuvant Treatment of Unstable Angina Pectoris

GUO Wei¹, ZHUANG Zhenjie², LU Ke², WEN Junmao², WU Wei³(1. Grade 2013, the Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of TCM, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy of Xuefu zhuyu decoction in the adjuvant treatment of unstable angina pectoris (UAP), and to provide systematic evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane library, CJFD, Wanfang database, VIP and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about Xuefu zhuyu decoction+conventional treatment (trial group) vs. single conventional treatment (control group) in the treatment of UAP were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after data extraction and Cochrane systematic review manual 5.1.0. RESULTS: Totally 12 RCTs were included, involving 1 252 patients. The results of Meta-analysis showed that total response rate [OR=3.56,95%CI(2.49,5.10), $P<0.001$], serum HDL [WMD=0.25,95%CI(0.05,0.45), $P=0.01$] and the rate of ECG improvement [OR=2.76,95%CI(1.97,3.87), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group, while serum TC [WMD=-1.14,95%CI(-1.46,-0.82), $P<0.001$], TG [WMD=-0.53,95%CI(-0.84,-0.22), $P<0.001$] and CRP [WMD=-0.91,95%CI(-1.14,-0.69), $P<0.001$] levels of trial group were significantly lower than those of control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Xuefu zhuyu decoction in adjuvant treatment have good therapeutic efficacy and can significantly improve the blood lipid and inflammatory factors level.

KEYWORDS Xuefu zhuyu decoction; Unstable angina pectoris; Systematic review; Therapeutic efficacy

作为冠状动脉粥样硬化性心脏病的一种类型,不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris, UAP)是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死(Acute myocardium infarction, AMI)之间的一种临床状态,以不稳定的冠状动脉粥样斑块破裂、继发形成急性血栓,导致冠状动脉血流中断为主要病理生理机制,严重威胁着人类的健康和生命^[1-2]。目前,西医治疗UAP主要通过应用硝酸酯类、他

汀类、抗凝和抗血栓等常规药物来缓解疼痛和防止血栓形成,但仍有不少患者心绞痛症状控制不佳,从而影响生活质量^[3]。UAP中医辨证为本虚标实,本虚以心之气血阴阳亏虚为主,标实则血瘀、气滞、寒凝、痰阻等,尤以血瘀最为多见^[4],因此多采用活血化瘀法治疗。血府逐瘀汤出自清代王清任所著《医林改错》,被誉为活血化瘀第一方^[5],其应用于UAP的辅助治疗已经颇为常见。虽然已有较多的临床研究表明血府逐瘀汤辅助治疗UAP疗效较好,但各研究样本量偏小、所得结论难以有效评价血府逐瘀汤辅助治疗UAP的疗效,且目前尚未见相关循证研究报道。因此,本研究采用Meta分析的方法

△基金项目:国家中医药管理局资助项目(No.JDZX2015241);广东省中医药管理局资助项目(No.2015LP01)

*本科生。研究方向:中医学。E-mail:859132472@qq.com

#通信作者:教授,博士。研究方向:中医心血管内科。电话:020-36591357。E-mail:zywuwei@163.com

系统评价了血府逐瘀汤辅助治疗UAP的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合UAP临床诊断标准的患者,西医诊断标准为《不稳定性心绞痛诊断和治疗建议》^[6],中医诊断标准为《中医内科学》辨证的心血瘀阻证^[7]。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗,包括卧床休息、吸氧、服用硝酸酯类药物、抗血小板药物(阿司匹林/氯吡格雷抗凝药物)、普通肝素/低分子肝素、他汀类药物、β受体阻滞药、钙离子通道拮抗药^[8];试验组患者在对照组治疗的基础上加用血府逐瘀汤,疗程不少于1周。

1.1.4 结局指标 总有效率、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、C反应蛋白(CRP)水平和心电图改善率。疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》,分为显效、有效、无效、加重^[9]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。心电图改善疗效判定标准参照《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》,分为显效、好转、无改变、加重^[10]。心电图改善率=(显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.2 排除标准

①动物实验、个案病例报道、专家经验;②重复发表的文献;③非血府逐瘀汤治疗UAP的研究;④血府逐瘀汤联合其他中医方剂治疗UAP的研究;⑤无对照组的试验;⑥原文不规范,有明显错误的研究。

1.3 检索方法

计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。中文检索式:以包括“血府逐瘀汤”为主题词(#1)、“不稳定性心绞痛”or“不稳定型心绞痛”为主题词(#2),检索策略为#1 and #2;英文检索式:“Xuefu Zhuyu Decotion”and “unstable angina pectoris”,采用自由词检索。检索年限为各数据库建库起至2016年12月。同时,根据参考资料追踪查阅相关文献。

1.4 资料提取与质量评价

由两位研究者独立完成对文献的初步筛查,完成后交叉核对,由第三位研究者解决筛选过程中的不一致问题。资料提取内容:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、发表年份、第一作者等;②研究对象的基线特征,包括年龄、性别、病程、疗程等;③结局指标和结果数据。由两位评价员按Cochrane系统评价员手册5.1.0的标准条目和工具评价纳入研究质量,具体内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出等。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件对数据进行分析。计数

资料以比值比(OR)表示,计量资料以加权均数差(WMD)表示,两者均以95%置信区间(CI)合并效应量。各研究结果间的异质性采用 I^2 检验,分析检验水准为 $\alpha=0.1$ 。当 $P<0.1, I^2>50\%$ 时,提示各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型分析;反之,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据文献检索式进行检索,在各个数据库初检出相关文献171篇(其中CJFD 68篇,万方数据库25篇,VIP 23篇,CMB 55篇,PubMed、EMBASE和Cochrane图书馆均为0篇),排除重复文献67篇,排除动物实验、个案病例报道以及专家经验23篇;通过阅读文题和摘要,排除血府逐瘀汤联合其他中医方剂治疗UAP的临床报道44篇,排除无对照组的临床试验21篇;进一步阅读全文后,排除不符合结局指标4篇,最终纳入12篇(项)研究,合计1252例患者,其中试验组640例,对照组612例^[11-22]。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价

12项研究均提及性别、年龄、干预措施以及结局指标等内容。样本量为60~200例,疗程为10~68 d。血府逐瘀汤配方以生地10 g、桃仁12 g、红花10 g、当归10 g、川芎10 g、赤芍10 g、牛膝10 g、桔梗5 g、柴胡5 g、枳壳10 g、炙甘草5 g为主,随患者年龄、体质、症状情况而加减用药/增减药量。每剂水煎2次,共取300 mL左右,分2次服用,每日1剂。

12项研究均为RCT。所有研究均提及随机分组,其中8项采用随机数字表法^[11-18],1项按治疗方法的不同分组^[22],其余3项研究未说明具体的随机方法^[19-21];2项研究描述了随访、脱落病例以及退出情况^[16-17],其余研究均未提及;所有研究均未报道随机化隐藏、盲法,但均指出了组间基线比较且报道基线相似度良好。纳入研究偏倚风险见图1、图2。

年份	作者	随机序列生成 (selection bias)	分配隐藏 (selection bias)	盲法 (performance bias)	盲法 (detection bias)	不完整结局数据 (attrition bias)	选择性报告 (reporting bias)	其他偏倚
2016	仇雪等	●	●	●	●	●	●	●
2016	刘冲峰	●	●	●	●	●	●	●
2016	张民昌	●	●	●	●	●	●	●
2016	张珍等	●	●	●	●	●	●	●
2016	杨恩等	●	●	●	●	●	●	●
2012	王丽等	●	●	●	●	●	●	●
2008	王凤等	●	●	●	●	●	●	●
2006	王梅等	●	●	●	●	●	●	●
2012	罗玉王	●	●	●	●	●	●	●
2013	孙楠	●	●	●	●	●	●	●
2015	廖应利	●	●	●	●	●	●	●

图1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 12项研究报道了总有效率^[11-22],各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.56, 95%CI(2.49, 5.10), $P<0.001$]。

2.3.2 血脂指标 血清TC、TG和HDL水平的Meta分析结果见表1。

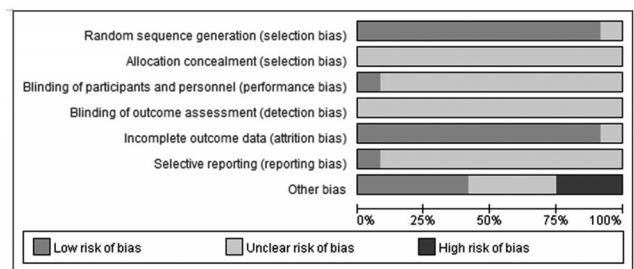


图2 偏倚风险条形图
Fig 2 Bias risk bar chart

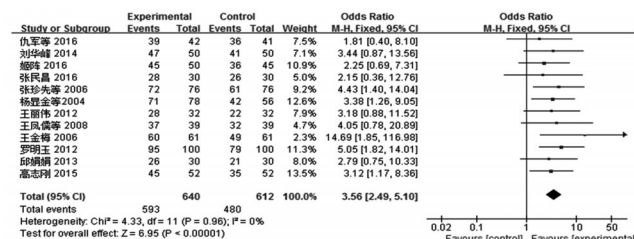


图3 两组患者有效率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of response rate of 2 groups

表1 两组患者血脂指标的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of blood lipid indexes in 2 groups

指标	纳入研究数	异质性结果	统计学模型	统计学结果
TC	5 ^[4,16-18,22]	$P < 0.001, I^2 = 89%$	随机效应模型	WMD = -1.14, 95% CI (-1.46, -0.82), $P < 0.001$
TG	5 ^[4,16-18,22]	$P < 0.001, I^2 = 94%$	随机效应模型	WMD = -0.53, 95% CI (-0.84, -0.22), $P < 0.001$
HDL	5 ^[4,16-18,22]	$P < 0.001, I^2 = 89%$	随机效应模型	WMD = 0.25, 95% CI (0.05, 0.45), $P = 0.01$

2.3.3 CRP水平 3项研究报道了CRP水平^[14,16-17],各研究间有统计学异质性($P = 0.12, I^2 = 53%$),采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者CRP水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD = -0.91, 95% CI (-1.14, -0.69), $P < 0.001$]。

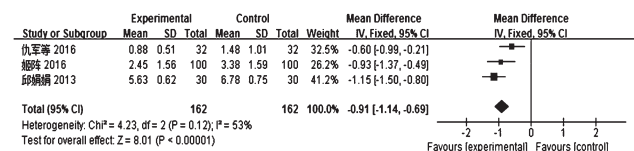


图4 两组患者CRP水平的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of CRP level of 2 groups

2.3.4 心电图改善率 8项研究报道了心电图改善率^[11-13,15-16,19-21],各研究间无统计学异质性($P = 0.31, I^2 = 15%$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者心电图改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR = 2.76, 95% CI (1.97, 3.87), $P < 0.001$]。

2.4 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,详见图6。由图6可知,11项研究分布于漏斗顶端,

表明纳入研究样本量尚可^[11-13,15-22],1项研究分布于垂直线右侧^[4],考虑可能与纳入研究的样本量较小有关;各个研究效应点分布不对称,提示可能存在发表偏倚。

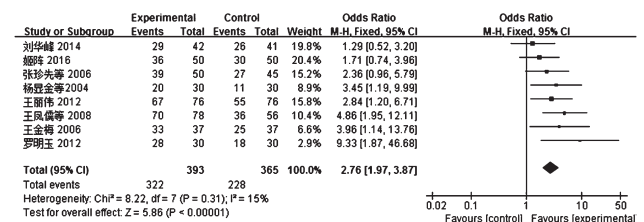


图5 两组患者心电图改善率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the rate of ECG improvement in 2 groups

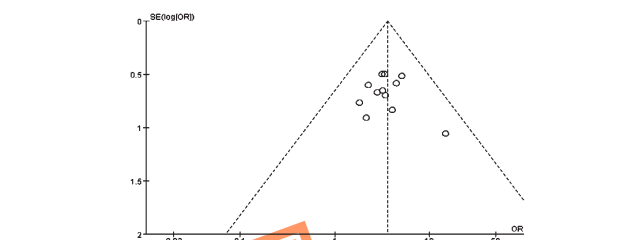


图6 总有效率的倒漏斗图
Fig 6 Funnel plot of total response rate

2.5 安全性

纳入研究中有4项研究提及了不良反应发生情况^[11,15-17],其中2项研究表明未见不良反应与过敏反应^[11,16],2项研究提及受试者出现轻微恶心、口干、身体发热、皮肤瘀斑等不良反应^[15,17],其余研究均未报道服药期间的安全性,提示血府逐瘀汤辅助治疗UAP不会增加不良反应的发生。

3 讨论

UAP是急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)的主要表现形式,其主要病理生理过程包括冠状动脉壁上的斑块破裂、冠脉痉挛、血小板聚集和血栓形成^[22]。因此,西医主要以抗血小板聚集、抗凝及稳定斑块为治疗原则^[23];现阶段治疗UAP主要以阿司匹林抗血小板聚集、氯吡格雷抗凝、他汀类药物控制血脂为主,而上述药物均有明确的禁忌证及毒副作用,且费用昂贵。因此,探索疗效较好、毒副作用较小的中医药方法治疗UAP具有重大意义^[24]。

UAP在祖国医学中归属“胸痹”“心痛”的范畴,本病发病病因多与年老体虚、饮食不节、情志失调、劳逸失调、寒邪内侵有关,病机多为血行瘀滞、胸阳闭阻、心脉不畅,治疗尤重活血、行气、止痛。血府逐瘀汤是活血化瘀名方,由桃仁、红花、枳壳、桔梗、牛膝、柴胡、甘草、当归、川芎、生地、赤芍等11味中药材组成,专为“胸中血府血瘀”而设。方中桃仁、红花、川芎、牛膝、当归活血化瘀,治疗血分瘀滞,营血运行,再配以桔梗开宣肺气,枳壳、柴胡疏肝理气,治疗气分郁结。疼痛虽因淤阻不通所致,脉络挛急也是原因之一,配伍赤芍、甘草,有柔和

经脉、缓其挛急之意;再配以当归、地黄,以滋阴血,使该方寓补于攻,活血而不伤血。已有药效学研究表明,活血化瘀中药可降低血液黏稠度,拮抗血小板聚集,扩张冠状动脉,减少心肌耗氧量,并对缺血、缺氧心肌细胞具有一定保护和修复作用^[25-26];有临床研究表明,血府逐瘀汤还具有较强的抑制血小板活化、抑制炎症因子释放、改善血栓前状态的作用^[27]。

血脂紊乱与冠心病的发病密切相关,典型的动脉粥样硬化的血脂特点是TC、TG、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)等增高和HDL下降。CRP是诊断炎症的敏感指标,在UAP患者肌酸激酶和心肌肌钙蛋白浓度正常时,血清CRP升高是预后较差的标志^[28]。本次Meta分析结果显示,试验组患者总有效率、HDL水平和心电图改善率均显著高于对照组,TC、TG和CRP水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,血府逐瘀汤辅助治疗UAP疗效较好,可以显著改善患者血脂紊乱和炎症因子水平。

由于纳入研究存在方法学质量缺陷,总体样本量偏小,而且存在发表偏倚,因此本研究所得结论还需要大样本、方法规范、方案科学的RCT进一步验证。建议今后的研究重点注意以下几个方面:(1)注册临床方案,完善临床研究;(2)重视对患者的远期随访以及不良反应的记录;(3)注意分配隐藏和盲法的实施。

综上所述,血府逐瘀汤辅助治疗UAP疗效较好,可显著改善患者血脂和炎症因子水平。

参考文献

[1] 洪敬党.中西医结合治疗冠心病不稳定型心绞痛临床观察[J].中国中医急症,2014,23(9):1736-1737.

[2] 何姗姗,王留义,郭雷生,等.不稳定型心绞痛患者血管内皮功能与同型半胱氨酸及颈动脉内膜中膜厚度相关[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(7):705-710.

[3] 杨波,邓云超,曹腾,等.曲美他嗪联合复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛治疗效果的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(1):23-27.

[4] 梅建伟,于海艳,黄巍,桔梗、牛膝对血府逐瘀汤治疗冠心病心绞痛疗效影响的临床观察[J].中药药理与临床,2013,29(6):159-161.

[5] 黄超原,孙术宁,卢洋,等.血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变疗效的Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(13):188-194.

[6] 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.不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6):8-11.

[7] 吴勉华,王新月.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:134-137.

[8] 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.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.

[9] 卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.

[10] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会.冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准[J].中国药事,1987,1(2):17-20.

[11] 王凤儒,李凤霞,戚彬.血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛心血瘀阻型30例临床观察[J].黑龙江医药,2008,21(6):85-86.

[12] 王丽伟.加味血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛78例[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):1002-1003.

[13] 罗明玉.中西医结合治疗冠心病不稳定型心绞痛76例[J].按摩与康复医学,2012,3(4):177-178.

[14] 邱娟娟.血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血脂和C-反应蛋白水平的影响[J].中国医药指南,2013,11(25):13-14.

[15] 刘华峰.血府逐瘀汤治疗不稳定性心绞痛37例疗效观察[J].中国保健营养,2014(1):528-529.

[16] 姬阵.血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛(心血瘀阻型)的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2016.

[17] 仇军,顾晶.血府逐瘀汤加减治疗气虚血瘀型不稳定性心绞痛100例[J].环球中医药,2016,9(11):1386-1389.

[18] 张民昌.血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床研究[J].山西中医,2016,32(10):36-37.

[19] 杨显金,曾晓雄,林东正.血府逐瘀汤加减治疗不稳定型心绞痛42例疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2004,14(1):28-29.

[20] 张珍先,宋小平.血府逐瘀汤加减治疗不稳定型心绞痛50例临床观察[J].河北中医,2006,28(4):275-276.

[21] 王金梅.血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛50例分析[J].中国冶金工业医学杂志,2006,23(2):257.

[22] 高志刚.血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(15):1785-1787.

[23] 崔寒尽,何浩宇,邢之华.血府逐瘀汤制剂治疗不稳定型心绞痛的系统评价和Meta分析[J].中国中医急症,2011,20(7):1071-1074.

[24] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:3658.

[25] 陈秋芳,朱晓峰,韩莉,等.丹参川芎嗪注射液治疗不稳定型心绞痛的Meta分析[J].中成药,2016,38(2):272-277.

[26] 高冬,吴立娅,陈可冀,等.血管内皮生长因子通路在血府逐瘀汤影响内皮祖细胞功能中的作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):104-107.

[27] 张秋雁,苏剑峰,邓冰湘,等.超微血府逐瘀汤对急性心肌梗死大鼠心肌梗死面积及血清NO、ET的影响[J].中医药导报,2010,16(5):111-112.

[28] 张艳丽.血府逐瘀胶囊对不稳定型心绞痛患者血栓前状态的影响[J].新中医,2017,9(2):29-30.

(收稿日期:2017-03-21 修回日期:2017-07-08)

(编辑:申琳琳)