

不同活血化瘀类中成药注射液联合常规治疗用于PCI术后疗效与安全性的贝叶斯网状Meta分析[△]

石础硕^{1,2*}, 刘家玥¹, 黄英杰¹, 薛玮琪¹, 温俊茂^{1,2}, 李俊哲¹, 吴伟^{1,2#}(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一附属医院心血管内科, 广州 510405)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2267-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.21

摘要 目的:系统评价不同活血化瘀类中成药注射液联合常规治疗用于经皮冠状动脉介入(PCI)术后疗效、安全性、心功能的差异,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集不同活血化瘀类中成药注射液联合常规治疗(试验组)对比常规治疗(对照组)用于PCI术后的随机对照试验(RCT)。筛选文献,提取资料后采用改良Jadad量表对纳入研究质量进行评价,采用Stata 14.0软件及马尔科夫链-蒙特卡罗方法进行贝叶斯网状Meta分析。结果:共纳入15项RCT,共计1 364例患者,涉及丹参注射液、葛根素注射液、益气复脉注射液、血必净注射液、参附注射液、疏血通注射液、丹参川芎嗪注射液、大株红景天注射液、丹红注射液等9种干预措施(中成药注射液)。Meta分析结果显示,在提高心电图总有效率方面,共涉及8种干预措施,与对照组比较,试验组除参附注射液($P>0.05$)外,其余7种干预措施均可提高心电图总有效率,网状Meta排序结果为丹参注射液>葛根素注射液>参附注射液>丹参川芎嗪注射液>疏血通注射液>大株红景天注射液>丹红注射液>常规治疗。在降低不良心血管事件(MACE)发生率方面,共涉及8种干预措施,与对照组比较,试验组除葛根素注射液($P>0.05$)外,其余7种干预措施均可降低MACE发生率,网状Meta排序结果为丹参川芎嗪注射液>丹红注射液>血必净注射液>疏血通注射液>丹参注射液>大株红景天注射液>葛根素注射液>常规治疗。在改善治疗后左心室射血分数(LVEF)方面,共涉及8种干预措施,与对照组比较,试验组除大株红景天注射液($P>0.05$)外,其余7种干预措施均可改善治疗后LVEF,网状Meta排序结果为丹参川芎嗪注射液>益气复脉注射液>丹红注射液>参附注射液>丹参注射液>疏血通注射液>大株红景天注射液>常规治疗。结论:与常规治疗相比,在提高心电图总有效率方面,丹参注射液效果最佳,在降低MACE发生和改善治疗后LVEF方面,丹参川芎嗪注射液效果最佳。

关键词 中成药注射液;活血化瘀;经皮冠状动脉介入术;疗效;安全性;心功能;贝叶斯网状Meta分析

Bayesian Network Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Different Chinese Patent Medicine Injection for Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis Combined with Routine Treatment after PCI

SHI Chushuo^{1,2}, LIU Jiayue¹, HUANG Yingjie¹, XUE Weiqi¹, WEN Junmao^{1,2}, LI Junzhe¹, WU Wei^{1,2} (1. First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the difference in therapeutic efficacy, safety and cardiac function of Chinese patent medicine injection for promoting blood circulation and removing blood stasis combined with routine treatment after percutaneous coronary intervention (PCI), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database and Chinese sci-tech periodicals database, RCTs about different Chinese patent medicine injection for promoting blood circulation and removing blood stasis combined with routine treatment (trial group) versus routine treatment (control group) after PCI were collected. After screening the literature and extracting the data, the quality of the included studies was evaluated by modified Jadad scale. Bayesian network Meta-analysis was performed by using Stata 14.0 software and Markov Chain-Monte Carlo method. RESULTS: A total of 15 RCTs involving 1 364 patients were included, involving *Salvia*

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403225,816739-23);广州中医药大学第一临床医学院创新强院团队孵化计划(No.2018XXDT01)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:心血管内科。E-mail: 997974255@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,硕士。研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。E-mail:3520306636@qq.com

multiorrhiza injection, Puerarin injection, Yiqi fumai injection, Xuebijing injection, Shenfu injection, Shuxuetong injection, *Salvia miltiorrhiza* and ligustrazine injection, *Rhodiola wallichiana* injection, Danhong injection. Results of Meta-analysis showed that in the aspect of improving total response rate of ECG, 8 kinds of intervention measures were involved; compared with control group, 7 kinds of intervention measures could improve the total response rate of ECG of trial group except for Shenfu injection ($P > 0.05$); network Meta-analysis ranking showed that *S. miltiorrhiza* injection > Puerarin injection > Shenfu injection > *S. miltiorrhiza* and ligustrazine injection > Shuxuetong injection > *R. wallichiana* injection > Danhong injection > routine treatment. In terms of reducing adverse cardiovascular events (MACE) incidence, 8 kinds of intervention measures were involved; compared with control group, 7 kinds of intervention measures could reduce the MACE incidence of trial group except for Puerarin injection ($P > 0.05$); network Meta-analysis ranking showed that *S. miltiorrhiza* and ligustrazine injection > Danhong injection > Xuebijing injection > Shuxuetong injection > *S. miltiorrhiza* injection > *R. wallichiana* injection > Puerarin injection > routine treatment. In terms of improving left ventricular ejection fraction (LVEF) after treatment, 8 kinds of intervention measures were involved; compared with control group, 7 intervention measures could significantly improve LVEF after treatment of trial group except for *R. wallichiana* injection ($P > 0.05$); network Meta-analysis ranking showed that *S. miltiorrhiza* and ligustrazine injection > Yiqi fumai injection > Danhong injection > Shenfu injection > *S. miltiorrhiza* injection > Shuxuetong injection > *R. wallichiana* injection > routine treatment. CONCLUSIONS: Compared with routine treatment, *S. miltiorrhiza* injection is the best in improving total response rate of ECG; *S. miltiorrhiza* and ligustrazine injection is the best in reducing MACE incidence and improving LVEF after treatment.

KEYWORDS Chinese patent medicine injection; Promoting blood circulation and removing blood stasis; Percutaneous coronary intervention; Therapeutic efficacy; Safety; Cardiac function; Bayesian network Meta-analysis

随着生活水平的提高和人口老龄化的加剧,冠心病的发生率越来越高,已成为世界各国高度关注的健康问题^[1]。经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)可疏通病变的冠状动脉管腔,改善心肌血流灌注,具有恢复冠状动脉供血、供氧的作用,是国际公认的治疗冠心病的重要手段^[2]。但PCI术后易出现冠状动脉再狭窄、心肌损伤、血栓形成等不良事件,从而影响患者预后,严重者甚至危及生命^[3]。因此如何有效地改善患者PCI术后的心功能、减少不良心血管事件(MACE)的发生,已成为临床研究的热点和重点。

中医认为,冠心病属“胸痹心痛”范畴,其病机为本虚标实,本虚可见气、血、阴、阳不足,标实以血瘀、痰浊较为常见,而气虚、血瘀是较为重要的病机,因此以益气、活血为主的中医疗法对患者预后具有重要意义^[4]。而此类中成药注射液具有活血化瘀、益气活血、促进心脏血液灌流、扩张血管、抑制血栓形成、改善心肌血氧供求平衡及心肌功能等作用,于PCI术前术后应用,虽然能改善患者预后及心功能,但结论存在争议^[5-9]。

网状Meta分析是一种新兴的统计学方法,与传统的Meta分析相比,网状Meta分析可采用直接比较和间接比较的方式,对同一疾病的3种及以上干预措施进行综合对比,并对不同干预措施的效果进行排序,以为临床用药提供更加准确、可靠的依据^[10]。本研究前期对活血化瘀类中成药注射液进行检索后发现,丹参注射液、葛根素注射液、益气复脉注射液、血必净注射液、参附注射液、疏血通注射液、丹参川芎嗪注射液、大株红景天注射液、丹红注射液等9种注射液纳入研究的患者例数较

多,指标较全。基于此,本研究采用贝叶斯网状Meta分析的方法系统评价了这9种活血化瘀类中成药注射液联合常规治疗用于PCI术后的疗效、安全性、心功能等差异,旨在为临床合理用药提供循证参考。

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 行PCI术的冠心病患者。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗;试验组患者在对照组治疗的基础上给予活血化瘀类中成药注射液,包括丹参注射液、葛根素注射液、益气复脉注射液、血必净注射液、参附注射液、疏血通注射液、丹参川芎嗪注射液、大株红景天注射液、丹红注射液。

1.1.4 结局指标 ①心电图总有效率;②MACE发生率;③治疗后左心室射血分数(LVEF)。心电图疗效判定标准——显效:心电图恢复至正常水平(包括基本正常);有效:治疗后ST段较前回落0.05 mV以上,但未达正常水平,主要导联倒置T波变浅(达25%以上者)或T波由平坦变为直立,房室或室内传导阻滞改善;无效:心电图较治疗前无明显改善^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。MACE包括非致死性心肌梗死、非致死性心源性休克、冠状动脉血运重建等。

1.1.5 排除标准 ①数据不全或治疗方案描述不清的文献;②重复发表的文献;③无法获得原始数据,且与第一作者联系后仍无法获得数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库。中文检索词为“经皮冠状动脉介入术”“PCI术后”“随机对照试验”“中成药注射液”“丹参注射液”“葛根素注射液”“益气复脉注射液”“血必净注射液”“参附注射液”“疏血通注射液”“丹参川芎嗪注射液”“大株红景天注射液”“丹红注射液”；英文检索词为“PCI”“Percutaneous coronary intervention”“RCT”“Randomized controlled trial”“Chinese patent medicine injection”“Danshen injection”“Gegen injection”“Yiqifumai injection”“Xuebijing injection”“Shenfu injection”“Shuxuetong injection”“Danshenchuanxiongqin injection”“Hongjingtian injection”“Dan-hong injection”。检索时限均为各数据库建库起至2018年12月。

1.3 资料提取与质量评价

采用 EndNote X6 软件剔除重复文献，由2名研究者独立阅读文题、摘要以及全文，排除不符合纳入标准的研究，并交叉核对，如遇分歧则通过讨论或由第3名研究者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。按改良 Jadad 量表对纳入文献质量进行评价，具体包括：随机序列的产生（恰当2分，不清楚1分，不恰当0分）、随机化隐藏（恰当2分，不清楚1分，不恰当0分）、盲法（恰当2分，不清楚1分，不恰当0分）、撤出与退出（描述1分，未描述0分）；0~3分为低质量研究，4~7分为高质量研究^[11]。

1.4 统计学方法

采用 Stata 14.0 软件及马尔科夫链-蒙特卡洛(MC-MC)方法进行贝叶斯网状 Meta 分析。二分类资料采用比值比(OR)及其95%预测区间(CrI)表示。通过绘制

网状关系图呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较关系。采用 χ^2 检验分析双臂研究及网络的总体异质性。若网络总体 $I^2 \leq 50\%$ ，则异质性较小，可选择固定效应模型进行网状 Meta 分析；若网络总体 $I^2 > 50\%$ ，则异质性较大，分析造成异质性的原因，在排除异质性因素后，再选择随机效应模型进行网状 Meta 分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献715篇，包括中文文献220篇、英文文献495篇；剔除重复发表文献后，阅读文题和摘要，并进一步阅读全文，最终纳入15篇文献^[12-26]，共计1364例患者，其中试验组695例，对照组669例。共涉及9种干预措施（中成药注射液），包括丹参注射液、葛根素注射液、益气复脉注射液、血必净注射液、参附注射液、疏血通注射液、丹参川芎嗪注射液、大株红景天注射液、丹红注射液。文献筛选流程图见图1；纳入研究基本信息见表1。

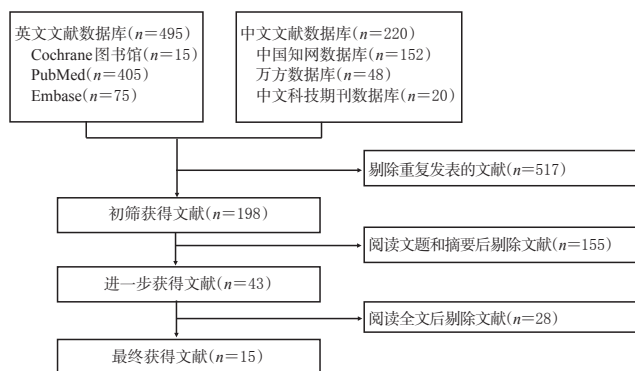


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施	结局指标	Jadad评分
	试验组	对照组	试验组	对照组			
赵新军2018 ^[2]	50	50	69.68 ± 14.38	74.26 ± 11.33	术后,丹参注射液直流电导入20 min, qd+对照组干扰措施	β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、抗栓药、调脂药、钙离子拮抗剂等对症治疗	① 5
吕哲2018 ^[3]	45	45	61.1 ± 5.3	61.0 ± 5.3	术前,疏血通注射液8 mL,加入0.9%氯化钠注射液400 mL,静脉滴注, qd,连续10 d+对照组干预措施	术前口服阿司匹林300 mg+氯吡格雷300 mg+前列地尔5~10 μg, qd; 术后酌情减少阿司匹林、氯吡格雷用量,连续10 d	①②③ 5
张玉蓉2018 ^[4]	56	56	60.11 ± 14.03	61.04 ± 13.29	术后,血必净注射液50 mL,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注, bid,连续3个月+对照组干预措施	术后口服阿司匹林100 mg, qd+氯吡格雷75 mg, qd+饭后口服匹伐他汀1~2 mg, qd,连续3个月	② 5
王明2018 ^[5]	40	30	62.13 ± 1.87	61.72 ± 3.67	大株红景天注射液10 mL,加入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注, qd, 10 d为1个疗程,共2个疗程+口服冠心舒通胶囊1.2 g, tid, 15 d为1个疗程,共2个疗程+对照组干预措施	口服阿司匹林肠溶片100 g, tid+硫酸氢氯吡格雷片75 mg, qd+辛伐他汀片200 mg, bid+单硝酸异山梨酯缓释胶囊25 mg, bid, 15 d为1个疗程,共2个疗程	① 4
姬洪涛2018 ^[6]	40	40	51.4 ± 5.1	49.3 ± 4.6	大株红景天注射液5 mL/支, 2支/d,加入0.9%氯化钠注射液中静脉滴注, 2周为1个疗程,共2个疗程+对照组干预措施	术前口服阿司匹林肠溶片300 mg+氯吡格雷片600 mg+皮下注射肝素5 000 U; 术后口服阿司匹林肠溶片100 mg, qd+氯吡格雷片75 mg, qd+睡前口服阿托伐他汀钙片20 mg+降脂、抗凝、抗血小板等对症治疗	①②③ 3
王伟2018 ^[7]	32	32	62.86 ± 2.97	62.28 ± 2.37	葛根素注射液400 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,治疗15 d+对照组干预措施	胺碘酮150 mg,加入5%葡萄糖注射液20 mL, 15 min内静脉滴注完毕;病情缓解后,静脉滴注胺碘酮1 mg/min, 6 h后滴注速度调节为0.5 mg/min,连续3 d,治疗15 d	① 3

续表 1

Continued tab 1

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施		结局指标	Jadad 评分
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
侯丽芳 2018 ^[26]	47	46	63.64 ± 5.28	62.83 ± 4.92	术前 7 d 给予丹参多酚酸盐注射液 150 mg, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, 术后继续给药 7 d+对照组干预措施	术前术后, 口服拜阿司匹林 100 mg, qd+辛伐他汀 10 mg, qd+比索洛尔 5 mg, qd, 连用 7 d	②③	3
杨洋 2018 ^[26]	44	29	53.8 ± 5.6	54.1 ± 6.9	葛根素注射液 400 mg, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, qd, 治疗 2 周+对照组干预措施	盐酸胺碘酮注射液 150 mg, 加入 5% 葡萄糖注射液 20 mL, 15 min 内缓慢静脉滴完; 后持续静脉泵入, 24 h 总量为 1 200 mg, 连续 72 h+口服盐酸胺碘酮片 0.2 g, tid, 1 周后, 调至 0.2 g, bid+对症治疗(抗凝、营养心肌、减轻心脏负担、调节血压、控制血糖、营养支持等), 治疗 2 周	①②	3
任良强 2018 ^[26]	54	54	54.97 ± 11.29	53.92 ± 12.78	丹参川芎嗪注射液 10 mL, 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注, qd, 连续治疗 14 d+对照组干预措施	术后口服替格瑞洛片, 首次负荷量 180 mg, qd, 此后 90 mg, bid+对症治疗(吸氧、补液、抗凝、抗血小板聚集、降血糖、降血压、调血脂), 连续治疗 14 d	①②③	3
高红雨 2018 ^[26]	40	40	52.6 ± 10.3	53.4 ± 11.2	益气复脉注射液 2.6 g, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, qd, 治疗 7 d+对照组干预措施	术后口服阿司匹林 100~300 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d+对症治疗(稳定血压、血脂、血糖), 治疗 7 d	③	3
罗瑞星 2018 ^[26]	43	43	57.85 ± 4.61	58.01 ± 5.02	丹参酮 II _A 磺酸钠注射液 80 mg, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, qd, 治疗 7 d+对照组干预措施	术后口服替格瑞洛 90 mg, bid, 治疗 7 d	②③	5
周红敏 2018 ^[26]	38	38	59.2 ± 5.4	58.7 ± 6.7	术后, 丹红注射液 40 mL, 静脉滴注, qd, 治疗 10 d+对照组干预措施	入院后口服阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg; 入院次日口服阿司匹林 100 mg, 氯吡格雷 75 mg, qd, 术后治疗 10 d	①②③	3
秦立 2018 ^[26]	63	63	63.98 ± 1.25	63.41 ± 1.16	入导管室时, 丹红注射液 4 mL, 加入 50% 葡萄糖注射液 20 mL, 缓慢注射; 丹红注射液 20 mL, 5% 葡萄糖注射液 100 mL, 缓慢静脉滴注, 至手术结束+对照组干预措施	术前 3 d 口服瑞舒伐他汀片 10 mg, 早晚各 1 次; 术后口服瑞舒伐他汀片 10 mg, qd+对症治疗(硝酸酯类、低分子肝素、β受体阻滞剂等), 治疗 7 d	②③	3
张珍侠 2018 ^[26]	38	38	63.32 ± 1.78	63.91 ± 5.86	参附注射液 50 mL, 加入 0.9% 氯化钠注射液 500 mL, 静脉滴注, qd, 治疗 28 d+对照组干预措施	口服阿司匹林 100 mg/d+卡托普利 25 mg, bid+辛伐他汀 20 mg/d, 治疗 28 d	①③	3
Zhao S 2018 ^[26]	65	65	68.88 ± 5.75	67.26 ± 5.49	丹红注射液治疗 1 周, 脑心通胶囊治疗 11 周+对照组干预措施	口服阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d+阿托伐他汀 20 mg/d+血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、肝素、β受体阻滞剂等对症治疗	③	7

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究^[12-26]均为 RCT, 均描述了随机分组, 6 项研究^[12-15, 22, 26]描述了随机方法且方法正确; 1 项研究^[26]采用了分配隐藏; 1 项研究^[26]采用了盲法; 1 项研究^[26]描述了撤出与退出情况。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 心电图总有效率 9 项研究^[12-13, 15-17, 19-20, 23, 25]报道了心电图总有效率。本次网状 Meta 分析网络中共有 8 种干预措施, 分别是常规治疗、丹参注射液、疏血通注射液、大株红景天注射液、葛根素注射液、丹参川芎嗪注射液、参附注射液、丹红注射液, 证据关系见图 2(图中球形越大表示使用该干预措施的患者越多, 直线越粗表示使用两种干预措施进行直接比较的患者越多, 下同)。

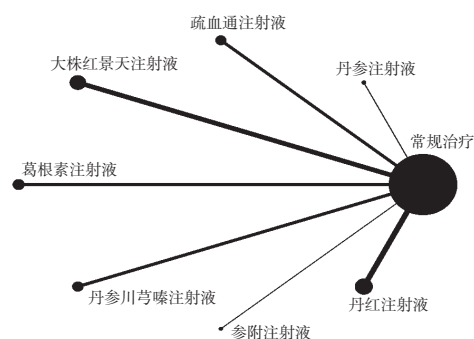


图 2 心电图总有效率的纳入研究证据关系

Fig 2 Evidence relationship of included studies about the total response rate of ECG

网状 Meta 分析的异质性检验结果显示, 双臂研究间总体 $I^2=36\%$, 一致性模型下研究网络总体 $I^2=0\%$, 表明各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行网状 Meta 分析, 详见表 2。网状 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 各试验组除参附注射液差异无统计学意义 [OR=4.35, 95% CrI(0.46, 40.90), $P>0.05$] 外, 丹参注射液 [OR=9.33, 95% CrI(1.12, 77.70), $P<0.05$]、疏血通注射液 [OR=3.73, 95% CrI(1.10, 12.64), $P<0.05$]、大株红景天注射液 [OR=2.82, 95% CrI(1.07, 7.43), $P<0.05$]、葛根素注射液 [OR=6.33, 95% CrI(1.99, 20.15), $P<0.05$]、丹参川芎嗪注射液 [OR=3.96, 95% CrI(1.20, 13.08), $P<0.05$]、丹红注射液 [OR=2.61, 95% CrI(1.03, 6.58), $P<0.05$] 均可显著提高心电图总有效率, 差异均有统计学意义; 但各试验组之间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

采用 Stata 14.0 软件对网状 Meta 分析结果进行排序, 记录 9 种干预措施的曲线下面积(用百分比表示, 百分比越大, 表示治疗效果越好, 下同)。网状 Meta 排序结果显示, 在提高心电图总有效率方面, 丹参注射液 (78.3%) > 葛根素注射液 (74.2%) > 参附注射液 (55.8%) > 丹参川芎嗪注射液 (55.3%) > 疏血通注射液 (50.3%) > 大株红景天注射液 (41.7%) > 丹红注射液 (38.9%) > 常规治疗 (2.8%)。

2.3.2 MACE 发生率 9 项研究^[13-14, 16, 18-20, 22-24]报道了 MACE 发生率。本次网状 Meta 分析网络中共有 8 种干

表2 两组患者心电图总有效率的网状Meta分析结果

Tab 2 Network Meta-analysis results of total response rate of ECG in 2 groups

组别	OR(95%CrI)						
对照组	9.33(1.12,77.70)	3.73(1.10,12.64)	2.82(1.07,7.43)	6.33(1.99,20.15)	3.96(1.20,13.08)	4.35(0.46,40.90)	2.61(1.03,6.58)
试验组	丹参注射液	0.40(0.03,4.61)	0.30(0.03,3.10)	0.68(0.06,7.59)	0.42(0.04,4.84)	0.47(0.02,10.19)	0.28(0.03,2.82)
		疏血通注射液	0.76(0.16,3.59)	1.70(0.32,9.14)	1.06(0.19,5.87)	1.17(0.09,14.98)	0.70(0.15,3.24)
		大株红景天注射液	2.25(0.50,10.16)	1.41(0.30,6.55)	1.54(0.13,17.73)	0.93(0.24,3.53)	
		葛根素注射液	0.63(0.12,3.31)	0.69(0.06,8.56)	0.41(0.09,1.81)		
		丹参川芎嗪注射液	1.10(0.09,13.91)	0.66(0.15,2.98)			
		参附注射液	0.60(0.05,6.76)				
		丹红注射液					

预措施,分别是常规治疗、丹参注射液、疏血通注射液、大株红景天注射液、血必净注射液、丹参川芎嗪注射液、葛根素注射液、丹红注射液,证据关系见图3。

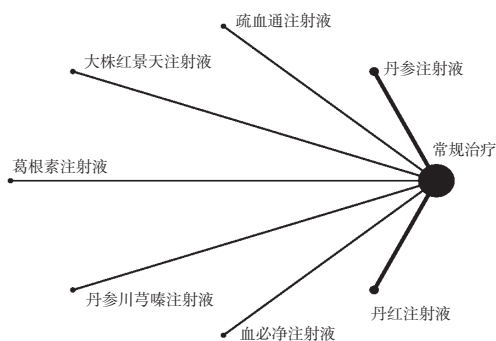


图3 MACE发生率的纳入研究证据关系

Fig 3 Evidence relationship of included studies about the incidence of MACE

网状Meta分析的异质性检验结果显示,双臂研究间总体 $I^2=0\%$,一致性模型下研究网络总体 $I^2=0\%$,表

明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行网状Meta分析,详见表3。网状Meta分析结果显示,与对照组比较,各试验组除葛根素注射液差异无统计学意义[OR=0.99,95%CrI(0.31,3.14), $P>0.05$]外,丹参注射液[OR=0.31,95%CrI(0.12,0.79)($P<0.05$)]、疏血通注射液[OR=0.28,95%CrI(0.09,0.85), $P<0.05$]、大株红景天注射液[OR=0.35,95%CrI(0.14,0.88), $P<0.05$]、丹参川芎嗪注射液[OR=0.12,95%CrI(0.03,0.57), $P<0.05$]、血必净注射液[OR=0.22,95%CrI(0.04,1.10), $P<0.05$]、丹红注射液[OR=0.23,95%CrI(0.09,0.55), $P<0.05$]均可显著降低MACE发生率,差异均有统计学意义。各试验组之间,与葛根素注射液比较,丹参川芎嗪注射液[OR=0.12,95%CrI(0.02,0.85), $P<0.05$]、血必净注射液[OR=0.23,95%CrI(0.03,1.62), $P<0.05$]的MACE发生率均显著降低,差异均有统计学意义;其余各试验组之间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组患者MACE发生率的网状Meta分析结果

Tab 3 Network Meta-analysis results of the incidence of MACE in 2 groups

组别	OR(95%CrI)						
对照组	0.31(0.12,0.79)	0.28(0.09,0.85)	0.35(0.14,0.88)	0.99(0.31,3.14)	0.12(0.03,0.57)	0.22(0.04,1.10)	0.23(0.09,0.55)
试验组	丹参注射液	0.89(0.21,3.85)	1.13(0.31,4.19)	3.18(0.72,14.08)	0.39(0.06,2.38)	0.72(0.11,4.56)	0.73(0.20,2.65)
		疏血通注射液	1.27(0.30,5.41)	3.56(0.71,17.90)	0.44(0.06,2.96)	0.80(0.11,5.66)	0.81(0.19,3.42)
		大株红景天注射液	2.81(0.64,12.34)	0.35(0.06,2.09)	0.63(0.10,4.00)	0.64(0.18,2.32)	
		葛根素注射液	0.12(0.02,0.85)	0.23(0.03,1.62)	0.23(0.05,0.99)		
		丹参川芎嗪注射液	1.83(0.20,16.90)	1.86(0.31,11.06)			
		血必净注射液	1.01(0.16,6.33)				
		丹红注射液					

网状Meta排序结果显示,在降低MACE发生率方面,丹参川芎嗪注射液(85.3%)>丹红注射液(67.4%)>血必净注射液(66.4%)>疏血通注射液(58.7%)>丹参注射液(54.2%)>大株红景天注射液(48.1%)>葛根素注射液(11.9%)>常规治疗(8.1%)。

2.3.3 治疗后LVEF 10项研究^[13,16,18,20-26]报道了治疗后LVEF。本次网状Meta分析网络中共有8种干预措施,分别是常规治疗、丹参注射液、疏血通注射液、大株红景天注射液、丹参川芎嗪注射液、益气复脉注射液、丹红注射液、参附注射液,证据关系见图4。

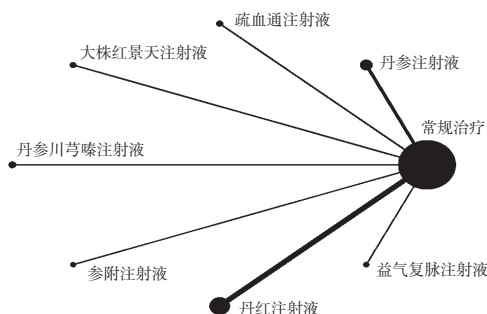


图4 治疗后LVEF的纳入研究证据关系

Fig 4 Evidence relationship of included studies about LVEF after treatment

网状Meta分析的异质性检验结果显示,双臂研究间总体 $I^2=0\%$,一致性模型下研究网络总体 $I^2=0\%$,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行网状Meta分析,详见表4。网状Meta分析结果显示,与对照组比较,各试验组除大株红景天注射液差异无统计学意义[OR=1.72, 95% CrI(0.77, 3.85), $P>0.05$]外,丹参注射液[OR=2.42, 95% CrI(1.38, 4.27), $P<0.05$]、疏血

通注射液[OR=2.35, 95% CrI(1.06, 5.23), $P<0.05$]、丹参川芎嗪注射液[OR=3.45, 95% CrI(1.56, 7.59), $P<0.05$]、参附注射液[OR=2.78, 95% CrI(1.22, 6.36), $P<0.05$]、丹红注射液[OR=3.00, 95% CrI(1.90, 4.75), $P<0.05$]、益气复脉注射液[OR=3.02, 95% CrI(1.33, 6.87), $P<0.05$]均能显著改善LVEF,差异均有统计学意义;但各试验组之间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表4 两组患者治疗后LVEF的网状Meta分析结果

Tab 4 Network Meta-analysis of LVEF in 2 groups after treatment

组别	OR(95%CrI)						
对照组	2.42(1.38, 4.27)	2.35(1.06, 5.23)	1.72(0.77, 3.85)	3.45(1.56, 7.59)	2.78(1.22, 6.36)	3.00(1.90, 4.75)	3.02(1.33, 6.87)
试验组	丹参注射液	0.97(0.36, 2.59)	0.71(0.26, 1.90)	1.42(0.54, 3.76)	1.15(0.42, 3.13)	1.24(0.60, 2.57)	1.24(0.46, 3.38)
	疏血通注射液	0.73(0.23, 2.28)	0.73(0.23, 2.28)	1.47(0.48, 4.51)	1.18(0.37, 3.74)	1.28(0.51, 3.21)	1.28(0.41, 4.04)
	大株红景天注射液			2.01(0.65, 6.21)	1.62(0.51, 5.14)	1.75(0.69, 4.42)	1.76(0.55, 5.56)
	丹参川芎嗪注射液				0.81(0.26, 2.53)	0.87(0.35, 2.17)	0.88(0.28, 2.74)
	参附注射液					1.08(0.42, 2.78)	1.08(0.34, 3.48)
	丹红注射液						1.01(0.39, 2.58)
	益气复脉注射液						

网状Meta排序结果显示,在改善LVEF方面,丹参川芎嗪注射液(75.3%)>益气复脉注射液(67.1%)>丹红注射液(66.9%)>参附注射液(59.7%)>丹参注射液(50.4%)>疏血通注射液(48.8%)>大株红景天注射液(30.1%)>常规治疗(7.1%)。

2.4 发表偏倚分析

以心电图总有效率、MACE发生率、治疗后LVEF为指标,以每个研究效应量为横坐标,效应量的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图5~图7。结果显示,倒漏斗图基本对称,各研究散点基本在倒漏斗图范围内,提示本研究存在小样本效应或发表偏倚的可能性较小。

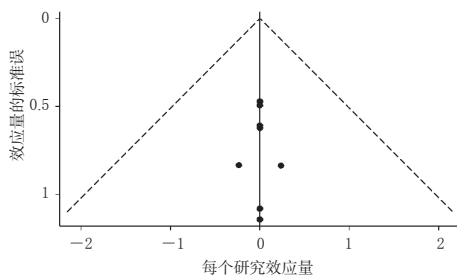


图5 心电图总有效率的倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of total response rate of ECG

3 讨论

PCI术已成为临床最常用、最有效的治疗冠心病和心肌梗死的方法,其能在心肌梗死后最短时间内恢复冠状动脉血流通畅,降低心肌细胞死亡率^[27]。但有研究显示,冠状动脉支架作为异物在血管壁内,易造成血管内膜及心肌细胞损伤,可加重机体炎症反应,患者术后易出现MACE,从而影响了其预后和生活质量^[3]。因此,有研

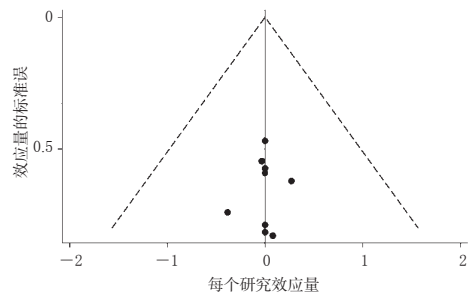


图6 MACE发生率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of the incidence of MACE

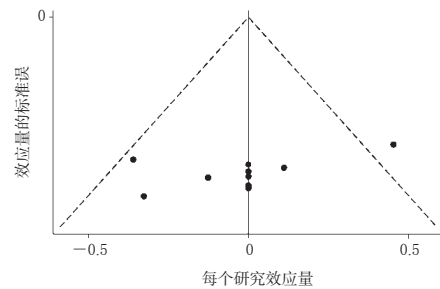


图7 治疗后LVEF的倒漏斗图

Fig 7 Funnel plot of LVEF after treatment

究认为,PCI术前及术后,在常规治疗的基础上给予活血化瘀类中成药注射液能在一定程度上改善患者预后,提高疗效,促进心功能恢复^[28]。

本研究采用贝叶斯网状模型比较了9种活血化瘀类中成药注射液联合常规治疗对PCI术后患者在心电图总有效率、MACE发生率、治疗后LVEF方面的差异,该模型可清晰地呈现不同干预措施的直接比较结果,进而指导临床用药,且倒漏斗图显示基本对称,本研究存在小样本效应或发表偏倚的可能性较小。

本研究结果还显示,试验组除参附注射液外,其余8

种中成药注射液均可显著提高心电图总有效率;其网状Meta排序为:丹参注射液>葛根素注射液>参附注射液>丹参川芎嗪注射液>疏血通注射液>大株红景天注射液>丹红注射液>常规治疗。这提示,在提高心电图总有效率方面,丹参注射液效果最佳。试验组除葛根素注射液外,其余8种中成药注射液均可显著降低MACE发生率;其网状Meta排序为:丹参川芎嗪注射液>丹红注射液>血必净注射液>疏血通注射液>丹参注射液>大株红景天注射液>葛根素注射液>常规治疗。这提示,在降低MACE发生率方面,丹参川芎嗪注射液效果最佳。试验组除大株红景天注射液外,其余8种中成药注射液均可显著改善治疗后LVEF;其网状Meta排序为:丹参川芎嗪注射液>益气复脉注射液>丹红注射液>参附注射液>丹参注射液>疏血通注射液>大株红景天注射液>常规治疗。这提示,在改善治疗后LVEF方面,丹参川芎嗪注射液效果最佳。

综上所述,与常规治疗相比,在提高心电图总有效率方面,联合使用丹参注射液效果最佳;在减少MACE发生和改善治疗后LVEF方面,联合使用丹参川芎嗪注射液效果最佳。本研究的局限性为:(1)纳入文献样本量较小;(2)未评价联合药物对指标的影响。故此结论有待大样本、多中心、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 李倩倩.冠心病介入术后心脏康复护理研究现状及进展[J].心血管外科杂志,2019. DOI: 10.3969/j.issn.2095-2260.

[2] 刘磊.中医综合疗法对经皮冠状动脉介入术后冠心病患者心功能及心肌缺血再灌注的影响[J].河南中医,2018,38(10):1511-1514.

[3] 赵宏杰,郭利平,杨丰文,等.PCI术后中西药联用的临床研究现状分析[J].天津中医药,2018,35(12):916-920.

[4] 张辰浩,刘冠男,孔晓琳,等.801例冠心病患者PCI术后中医证候及相关因素的回顾性研究[J].中医杂志,2018,59(20):1766-1770.

[5] 简俊会.内科住院患者活血化瘀中成药注射剂临床应用的分析[J].内蒙古中医药,2017. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.

[6] 张友红,程仁力,尚亚东,等.参附注射液治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察[J].中国中医急症,2019,28(2):317-319.

[7] 张宾,王飞,李畅忠,等.益气复脉注射液辅助治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效分析[J].解放军药理学学报,2017,33(2):183-185.

[8] 谭雪峰.葛根素注射液治疗老年冠心病心绞痛疗效观察[J].山西医药杂志,2018,47(20):2459-2461.

[9] 彭浩,陈亚焱,肖毅.大株红景天联合前列地尔治疗急性冠脉综合症的疗效及对血脂水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(1):104-108.

[10] 杨丰文,张俊华,张伯礼.中医药网状Meta分析质量评价[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4599-4606.

[11] 梁万年.医学科研方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:451-486.

[12] 赵新军,李荣,吴伟.丹参注射液直流电导入疗法对急性心肌梗死PCI术后患者心脏康复作用的临床观察[J].中国中医急症,2018,27(12):2179-2181.

[13] 吕哲,李慧,李国峰.疏血通注射液联合前列地尔对行经皮冠状动脉介入术的急性心肌梗死患者的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(4):67-70.

[14] 张玉蓉,高荣敏,陈家艺,等.匹伐他汀联合血必净注射液对急性冠脉综合征病人行PCI术后疗效观察[J].内蒙古医科大学学报,2018,40(1):50-54,61.

[15] 王明,王东雁,吴河山,等.大株红景天注射液与冠心舒通胶囊治疗冠心病介入术后再狭窄疗效观察[J].新中医,2018,50(9):41-44.

[16] 姬洪涛,刘源.大株红景天注射液对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症因子和左心功能的影响[J].世界中医药,2018,13(3):635-639.

[17] 王伟.葛根素注射液联合胺碘酮治疗冠心病患者行PCI术后并发心律失常的疗效和安全性[J].中外女性健康研究,2018,30(15):108-109.

[18] 侯丽芳,首云锋.丹参多酚酸盐注射液对PCI术相关心肌损伤及神经内分泌激素、血管内皮功能及心功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(23):2573-2576.

[19] 杨洋.葛根素联合胺碘酮治疗PCI术后并发心律失常疗效分析[J].实用中西医结合临床,2018,18(8):68-69.

[20] 任良强,吴忠,廖旺,等.丹参川芎嗪注射液联合替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(8):1921-1927.

[21] 高红雨,张岚.益气复脉注射液对急性心肌梗死患者PCI后心功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(25):2829-2831.

[22] 罗瑞星.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液联合替格瑞洛对急性心肌梗死PCI术后患者的影响[J].河南医学研究,2018,27(16):2987-2988.

[23] 周红敏,张明昊,周淑娟.丹红注射液对PCI术后AMI病人冠状动脉血流、左心室功能及心功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(16):2296-2299.

[24] 秦立,赵莹,张斌.丹红注射液联合瑞舒伐他汀对急性心肌梗死PCI术后心肌无复流及IL-6、Cys-C、Hcy的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(17):2453-2456.

玻璃酸钠联合复方倍他米松对比玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎疗效的Meta分析^Δ

宋萍*,王小荣,黎一页,林薇薇,朱雪飞,孟志斌(海南医学院第一附属医院关节创伤外科,海口 570102)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2274-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.22

摘要 目的:系统评价玻璃酸钠联合复方倍他米松对比玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的疗效,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网数据库、万方数据库、维普数据库、百度学术数据库,收集玻璃酸钠联合复方倍他米松(观察组)对比玻璃酸钠(对照组)治疗KOA的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后采用Jadad量表对纳入文献质量进行评价,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入24项RCT,共计2 929例患者。Meta分析结果显示,观察组患者总有效率[OR=5.33, 95% CI(3.85, 7.38), $P<0.000 01$]、美国特种外科医院膝关节评分[SMD=1.63, 95% CI(1.32, 1.93), $P<0.000 01$]、膝关节功能评分[SMD=1.22, 95% CI(0.84, 1.59), $P<0.000 01$]均显著高于对照组,视觉模拟评分[SMD=-1.44, 95% CI(-1.76, -1.11), $P<0.000 01$]显著低于对照组。结论:玻璃酸钠联合复方倍他米松治疗KOA的疗效显著优于单用玻璃酸钠,且能显著改善膝关节功能。

关键词 玻璃酸钠;复方倍他米松;膝关节骨性关节炎;疗效;Meta分析

Meta-analysis of the Therapeutic Efficacy of Sodium Hyaluronate Combined with Compound Betamethasone versus Sodium Hyaluronate in the Treatment of Knee Osteoarthritis

SONG Ping, WANG Xiaorong, LI Yiye, LIN Weiwei, ZHU Xuefei, MENG Zhibin (Dept. of Traumatology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy of sodium hyaluronate combined with Compound betamethasone versus sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis (KOA), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Randomized controlled clinical trials (RCTs) about sodium hyaluronate combined with Compound betamethasone (observation group) versus sodium hyaluronate (control group) in the treatment of KOA were collected from Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang database and Baidu academics database, etc. By literature screening, data extraction and quality evaluation of included literatures with Jadad scale, Meta-analysis was carried out by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: Totally 24 RCTs were included, involving 2 929 patients. Meta-analysis showed that total response rate [OR=5.33, 95% CI(3.85, 7.38), $P<0.000 01$], knee joint score of American Special Surgical Hospital [SMD=1.63, 95% CI(1.32, 1.93), $P<0.000 01$], knee function score [SMD=1.22, 95% CI(0.84, 1.59), $P<0.000 01$] of the

[25] 张珍侠,张延.参附注射液联合PCI手术对急性心肌梗死合并心功能不全患者心功能及预后的作用[J].临床医学研究与实践,2018(29):134-136.

[26] ZHAO S, TANG Y, CAI H, et al. Treatment of Danhong injection combined with naoxintong capsule in acute coronary syndrome patients undergoing PCI operation: study for a randomized controlled and double-blind trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018. DOI: 10.1155/

2018/8485472.

[27] 田立国,张立欣,嵇诚,等.前列地尔联合复方丹参滴丸对冠心病病人PCI术后血管内皮功能及心血管不良事件的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(24):3680-3682.

[28] 吴晓静,聂鹏坤,陈霞.心脏康复治疗对冠脉支架术后患者心脏功能的效果研究[J].现代诊断与治疗,2019,30(5):701-704.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-06-24)

(编辑:陈宏)

^Δ 基金项目:海南省自然科学基金项目(No.20168297)

* 副主任护师。研究方向:骨科康复护理。E-mail: songp1002@163.com