

# 宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛有效性和安全性的Meta分析<sup>△</sup>

王恒生\*,唐耀平#,邓凯烽,冯娇群,韦夏薇,刘若雅(广西中医药大学附属瑞康医院心内科,南宁 530011)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)14-1755-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.14.17

**摘要** 目的:系统评价宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛的疗效和安全性,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、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库等,检索时限均为建库起至2020年3月20日,收集宽胸气雾剂(试验组)对比硝酸甘油(对照组)治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献,提取资料并采用 Cochrane 系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价纳入文献质量后,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析,对结果的稳定性进行敏感性分析,并采用 TSA 0.9 软件进行序贯分析。结果:共纳入 11 项 RCT,共计 1 847 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者心绞痛缓解显效率(3 min 内)[RR=1.11, 95% CI(1.02, 1.22), P=0.02]、心绞痛缓解总有效率(5 min 内)[RR=1.04, 95% CI(1.01, 1.07), P=0.01]均显著高于对照组,不良反应发生率[RR=0.44, 95% CI(0.35, 0.57), P<0.000 01]显著低于对照组;两组患者心电图总有效率[RR=1.02, 95% CI(0.97, 1.09), P=0.42]、治疗后一氧化氮水平[SMD=-0.08, 95% CI(-0.61, 0.45), P=0.76]比较,差异均无统计学意义。敏感性和序贯分析结果均显示,宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛的疗效证据不确切,但安全性证据确切。结论:宽胸气雾剂可能会提高冠心病心绞痛患者的疗效,且安全性较好,但疗效结论需扩大样本量进一步证实。

**关键词** 宽胸气雾剂;冠心病心绞痛;硝酸甘油;Meta 分析;疗效;安全性

## Efficacy and Safety of Kuanxiong Aerosol in the Treatment of Coronary Heart Disease Angina: A Meta-analysis

WANG Hengsheng, TANG Yaoping, DENG Kaifeng, FENG Jiaoqun, WEI Xiawei, LIU Ruoya (Dept. of Cardiology, Ruikang Hospital, Guangxi University of TCM, Nanning 530011, China)

- therapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance[J]. *Patient Prefer Adher*, 2016. DOI:10.2147/PPA.S104446.
- [13] BEYER-WESTENDORF J, MICHALSKI F, TITTL L, et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10):e480-e488.
- [14] FERREIRA M, BARSAM S, PATEL JP, et al. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(2):314-315.
- [15] BRYK AH, PIROG M, PLENS K, et al. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.vph.2016.11.003.
- [16] MYERS B, WEBSTER A. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban comparison with apixaban[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5):833-835.
- [17] BATE A, EVANS SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6):427-436.
- [18] COLILLA S, TOV EY, ZHANG L, et al. Validation of new signal detection methods for web query log data compared to signal detection algorithms used with FAERS[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(5):399-408.
- [19] TIEU C, BREDER CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12):1375-1385.
- [20] MARTINELLI I, LENSING AW, MIDDELDORP S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use[J]. *Blood*, 2016, 127(11):1417-1425.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81774115)

\* 住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail: whs1072277390@126.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师,博士。研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail: typqc@126.com

(收稿日期:2020-03-23 修回日期:2020-05-28)

(编辑:陈宏)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Kuanxiong aerosol in the treatment of coronary heart disease angina, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CKNI, Wanfang data, VIP, and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about Kuanxiong aerosol (trial group) versus nitroglycerin (control group) in the treatment of coronary heart disease angina were collected during the inception to Mar. 20th, 2020. After literature screening and data extraction, quality assessment was performed using the bias risk assessment tool recommended by the Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. Sensitivity analysis was conducted for the stability of the result, and trial sequential analysis (TSA) was performed by using TSA 0.9 software. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, with a total of 1 847 cases. Meta-analysis showed that improvement rate of angina pectoris (within 3 min) [RR=1.11, 95% CI(1.02, 1.22),  $P=0.02$ ] and total response rate of angina pectoris (within 5 min) [RR=1.04, 95% CI(1.01, 1.07),  $P=0.01$ ] in trial group were significantly higher than control group; the incidence of ADR [RR=0.44, 95% CI(0.35, 0.57),  $P<0.000\ 01$ ] in trial group was significantly lower than control group. There was no statistical significance in total response rate of ECG [RR=1.02, 95% CI(0.97, 1.09),  $P=0.42$ ] or the level of NO after treatment [SMD=-0.08, 95% CI(-0.61, 0.45),  $P=0.76$ ] between 2 groups. The results of sensitivity analysis and TSA showed that the efficacy evidence of Kuanxiong aerosol in the treatment of coronary heart disease pectoris was not accurate, but the evidence of safety was accurate. CONCLUSIONS: Kuanxiong aerosol can improve the efficacy in patients with coronary heart disease angina, and the safety is better, but the conclusions of efficacy needs to be further confirmed by enlarging sample size. **KEYWORDS** Kuanxiong aerosol; Coronary heart disease angina; Nitroglycerin; Meta-analysis; Efficacy; Safety

2019年世界卫生组织(WHO)指出,在影响人类健康的十大威胁中,心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)为第二大威胁<sup>[1]</sup>。据《中国心血管病报告2018》统计,我国是CVD大国,其中冠心病(Coronary heart disease, CHD)作为一种常见的CVD,其发病率、致残率及致死率均呈持续上升的趋势,已成为我国卫生经济的重大负担<sup>[2]</sup>。CHD指冠状动脉发生粥样硬化或功能性痉挛改变,使得冠状动脉血管狭窄或堵塞,从而造成心肌缺血、缺氧坏死;心绞痛为CHD最常见的症状之一,并常伴有阵发性、压榨性前胸部疼痛等典型临床表现<sup>[3]</sup>。目前,硝酸酯类药物是治疗冠心病心绞痛的常规标准药物,以舌下含服硝酸甘油片、舌下喷服硝酸甘油气雾剂为干预的关键措施,已得到国内外相关临床指南的高度认可与推荐<sup>[4-6]</sup>。但该类药物在临床应用中具有易产生耐药性、不良反应较多,甚至可致患者心肌梗死或猝死等问题<sup>[6-7]</sup>。因此,如何更有效、安全地防治冠心病心绞痛是当前临床研究的热点。

中药气雾剂具有起效快、携带方便、不良反应少等优点,是治疗CVD急危证的有效剂型<sup>[8]</sup>。宽胸气雾剂由葶苈、细辛、檀香、高良姜及冰片等药材组成。现代药理研究表明,葶苈挥发油能够显著降低高脂血症模型大鼠的血脂水平<sup>[9]</sup>;细辛挥发油中主要成分甲基丁香酚具有较好的镇痛、抗炎作用<sup>[10]</sup>;檀香、高良姜均具有抗氧化、抗炎及镇痛等作用<sup>[11-12]</sup>;冰片能够通过改善心肌梗死模型大鼠的ST段异常抬高、缓解心功能及心肌组织病理损伤、抑制血清心肌酶异常升高、调节氧化应激因子表达等途径而发挥心肌保护作用<sup>[13]</sup>。有研究发现,宽胸气雾剂在改善心绞痛症状、心电图疗效方面与硝酸甘油相

当<sup>[14-24]</sup>,且部分研究显示出宽胸气雾剂的耐受性更好、不良反应更少<sup>[14-15, 17-19, 21-23]</sup>,但现有研究的样本量较小且结论不一,难以全面反映其疗效与安全性,以致该药在目前CHD合理用药指南中的推荐级别仍较低<sup>[6]</sup>。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛的疗效与安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

## 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)。无论是否采用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者均符合《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》<sup>[25]</sup>及《不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》<sup>[26]</sup>中的相关诊断标准,确诊为冠心病心绞痛。

1.1.3 干预措施 两组患者均按照相关治疗指南接受常规治疗<sup>[4-6]</sup>,包括阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板聚集、他汀类药物调脂稳斑、 $\beta$ 受体阻滞药控制心率、钙通道阻滞药扩张冠状动脉,并行控制血压、降糖等治疗。当心绞痛发作时,对照组患者舌下含服硝酸甘油片或舌下喷服硝酸甘油气雾剂;试验组患者则舌下喷服宽胸气雾剂。两组患者剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①心绞痛缓解显效率(3 min内);②心绞痛缓解总有效率(5 min内)。显效:治疗后3 min内(含3 min)心绞痛症状消失或基本缓解;有效:治疗后3~5 min内(含5 min)心绞痛症状消失或基本缓解;无效:治疗后超过5 min心绞痛症状才逐渐缓解或无变化,甚至加重;心绞痛缓解显效率=显效例数/总例数×

100%；心绞痛缓解总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%<sup>[27]</sup>。③心电图总有效率。显效：治疗后心电图恢复至正常或基本正常；有效：治疗后心电图ST段下降，约恢复到0.05~0.10 mV，但未达到正常范围，或倒置T波变浅幅度≥50%或T波直立；无效：心电图较治疗前变化不大或无变化；加重：ST段和T波较治疗前更差甚至出现心律失常；心电图总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%<sup>[28]</sup>。④不良反应(ADR)发生率，主要包括头晕头胀、头痛、心悸出汗、恶心呕吐、乏力、面红等<sup>[7]</sup>；⑤治疗后一氧化氮(NO)水平。

1.1.5 排除标准 ①非RCT，如综述、基础研究、个案报道、系统评价及Meta分析等；②重复发表或数据相同的文献；③干预措施及结局指标完全不符的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库中英文文数据库。中文检索式为“宽胸气雾剂”和“硝酸甘油”和“冠心病心绞痛”或“心绞痛”或“冠心病”；英文检索式为“Kuanxiong aerosol”OR“Kuan-xiong aerosol”OR“Kuan xiong aerosol”AND“Nitroglycerin”AND“Coronary heart disease angina”OR“Angina pectoris”OR“Coronary heart disease”OR“CHD”OR“AP”。另以宽胸气雾剂为检索词进行主题词与关键词检索。检索时限均为各数据库建库起至2020年3月20日。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立根据纳入与排除标准进行文献筛选，并交叉核对；若遇分歧，则与第3位研究者进行讨论后协商裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。

## 1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价，包括随机分配方

法；分配方法隐藏；实施双盲；结果评价盲目性；结果数据完整性；选择性报告结果；其他偏倚；每项均分为“不清楚”“低风险”“高风险”<sup>[29]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95% 置信区间(CI)表示；连续变量采用标准化均数差(SMD)及其 95% CI 表示。若  $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ ，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型分析。对结果的稳定性进行敏感性分析。采用倒漏斗图、Eeggr's 检验评价发表偏倚。采用 TSA 0.9 软件进行序贯分析(TSA)。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

初检共得到相关文献 146 篇，经阅读题目、摘要、全文后，最终纳入 11 篇文献<sup>[14-24]</sup>，共计 1 847 例患者，其中试验组 930 例、对照组 917 例。文献筛选流程见图 1，纳入研究基本信息见表 1。

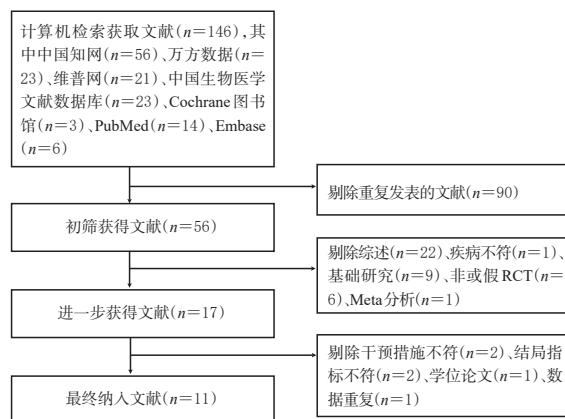


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入研究质量评价结果

所有研究<sup>[14-24]</sup>均为 RCT；1 项研究<sup>[17]</sup>采用区间随机化

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄( $\bar{x} \pm s$ ), 岁		干预措施		疗程	结局指标
	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组		
王峻 2012 <sup>[14]</sup>	26	32	58.23 ± 5.16	57.28 ± 4.95	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	未报道	①②③④
何德化 2013 <sup>[15]</sup>	15	15	未报道	未报道	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 2 喷/次	未报道	①②③④
李琳 2014 <sup>[16]</sup>	30	32	65.97 ± 8.93	65.44 ± 8.10	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	7 d	①②③
李立志 2014 <sup>[17]</sup>	374	376	64.13 ± 8.65	64.01 ± 9.10	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	7 d	①②③④
刘年安 2015 <sup>[18]</sup>	30	30	57.08 ± 8.63	56.40 ± 8.93	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷	未报道	①②③④
刘钰龙 2015 <sup>[19]</sup>	28	30	66.0 ± 10.0	70.0 ± 7.0	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	7 d	①②③④
方金燕 2015 <sup>[20]</sup>	200	200	64.11 ± 8.75	63.91 ± 9.08	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷	未报道	①②③
孙晓君 2018 <sup>[21]</sup>	116	116	58.03 ± 4.11	58.27 ± 4.52	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	未报道	①②③④
宋丁发 2019 <sup>[22]</sup>	40	40	65.55 ± 7.99	66.34 ± 10.89	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	30 d	①②③④⑤
刘玲玲 2019 <sup>[23]</sup>	27	27	64.04 ± 4.55	64.09 ± 4.53	舌下含服硝酸甘油片, 0.5 mg/片, 1 片/次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 3 喷/次	7 d	①②③④
王宝君 2015 <sup>[24]</sup>	31	32	63.81 ± 8.05	66.69 ± 10.74	舌下喷服硝酸甘油气雾剂, 0.5 mg/喷, 1 喷/次, 共 3 次	舌下喷服宽胸气雾剂, 0.6 mL/喷, 1 喷/次, 共 3 次	7 d	①②③⑤

分组及分配隐藏的方法,5项研究<sup>[14,16,18,23-24]</sup>采用随机数字表法或计算机随机分组但未描述分配隐藏的方法,5项研究<sup>[15,19-22]</sup>仅提及随机分组但未详细描述分配隐藏的方法;5项研究<sup>[14,16-17,19,24]</sup>详细描述了病例剔除或退出的理由,其结果数据完整性偏倚较低;1项研究<sup>[17]</sup>描述了结果评价盲目性;8项研究<sup>[14,16-17,19,21-24]</sup>未选择性报告结果;所有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见表2。

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机分配方法	分配方法隐藏	双盲法	结果数据完整性	结果评价盲目性	选择性结果报告	其他偏倚
王峻2012 <sup>[4]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚
何德化2013 <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
李琳2014 <sup>[6]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚
李立志2014 <sup>[17]</sup>	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚
刘年安2015 <sup>[18]</sup>	低风险	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
刘钰龙2015 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚
方金燕2015 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
孙晓君2018 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
宋丁发2019 <sup>[22]</sup>	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
刘玲玲2019 <sup>[23]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
王宝君2015 <sup>[24]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 心绞痛缓解显效率(3 min内) 11项研究<sup>[14-24]</sup>均报道了心绞痛缓解显效率(3 min内)。各研究间无统计学异质性( $P=0.99, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者心绞痛缓解显效率(3 min内)显著高于对照组[RR=1.11, 95%CI(1.02, 1.22),  $P=0.02$ ]。

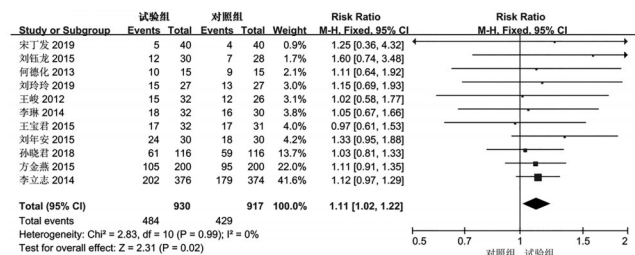


图2 两组患者心绞痛缓解显效率(3 min内)的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of improvement rate of angina pectoris in 2 groups (within 3 min)

2.3.2 心绞痛缓解总有效率(5 min内) 11项研究<sup>[14-24]</sup>均报道了心绞痛缓解总有效率(5 min内)。各研究间无统计学异质性( $P=0.91, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者心绞痛缓解总有效率(5 min内)显著高于对照组[RR=1.04, 95%CI(1.01, 1.07),  $P=0.01$ ]。

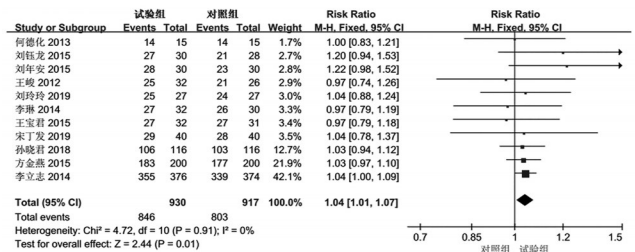


图3 两组患者心绞痛缓解总有效率(5 min内)的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the total response rate of angina pectoris in 2 groups (within 5 min)

2.3.3 心电图总有效率 11项研究<sup>[14-24]</sup>均报道了心电图总有效率。各研究间无统计学异质性( $P=0.94, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者心电图总有效率比较,差异无统计学意义[RR=1.02, 95%CI(0.97, 1.09),  $P=0.42$ ] (因文献<sup>[17]</sup>中试验组有189例患者心电图完整,对照组有201例患者心电图完整,本研究剔除了心电图不完整者的数据,只对心电图完整者进行分析,故总例数与表1不一致)。

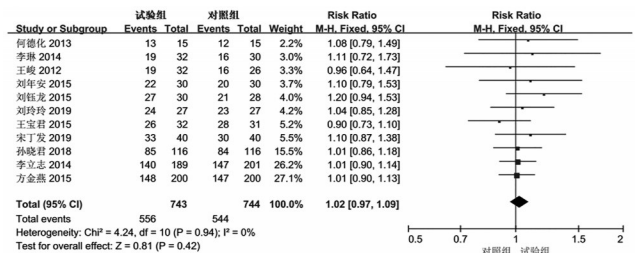


图4 两组患者心电图总有效率Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of ECG in 2 groups

2.3.4 ADR发生率 8项研究<sup>[14-15, 17-19, 21-23]</sup>报道了ADR发生率。各研究间无统计学异质性( $P=0.63, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者ADR发生率显著低于对照组[RR=0.44, 95%CI(0.35, 0.57),  $P<0.00001$ ]。

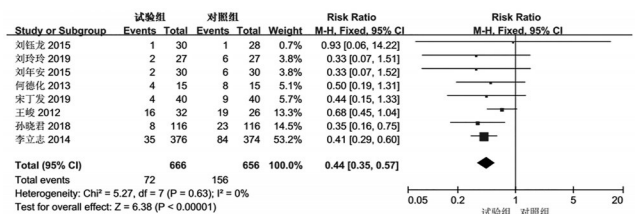


图5 两组患者ADR发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

其中有6项研究<sup>[14-15, 18-19, 22-23]</sup>报道了具体的ADR症

状,详见表3。由表3可知,两组患者头晕头胀、头痛、心悸出汗、恶心呕吐、乏力、面红等发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。将上述6项研究<sup>[14-15, 18-19, 22-23]</sup>进行合并后发现,试验组患者ADR发生率显著低于对照组[RR=0.52, 95% CI(0.36, 0.75),  $P=0.0005$ ]。

表3 两组患者ADR发生率的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

相关指标	纳入研究数	异质性		合并模型	RR(95%CI)	P
		P	I <sup>2</sup> , %			
头晕头胀	6 <sup>[14-15, 18-19, 22-23]</sup>	0.96	0	固定效应模型	0.57(0.29, 1.13)	0.11
头痛	4 <sup>[14-15, 22-23]</sup>	0.86	0	固定效应模型	0.43(0.12, 1.50)	0.19
心悸出汗	5 <sup>[14-15, 18, 22-23]</sup>	0.97	0	固定效应模型	0.44(0.16, 1.17)	0.10
恶心呕吐	5 <sup>[14-15, 18, 22-23]</sup>	0.94	0	固定效应模型	0.96(0.30, 3.06)	0.95
乏力	3 <sup>[14-15, 18]</sup>	0.86	0	固定效应模型	0.70(0.18, 2.74)	0.61
面红	3 <sup>[14-15, 23]</sup>	0.97	0	固定效应模型	0.48(0.14, 1.70)	0.26
合计	6 <sup>[14-15, 18-19, 22-23]</sup>	0.78	0	固定效应模型	0.52(0.36, 0.75)	0.0005

2.3.5 治疗后NO水平 2项研究<sup>[22, 24]</sup>报道了治疗后NO水平,各研究间有统计学异质性( $P=0.11, I^2=60%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者治疗后NO水平比较,差异无统计学意义[SMD=-0.08, 95% CI(-0.61, 0.45),  $P=0.76$ ]。

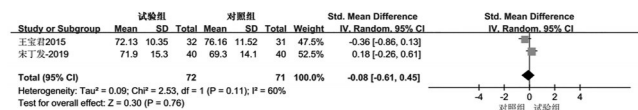


图6 两者患者治疗后NO水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of NO level in 2 groups after treatment

## 2.4 敏感性分析

以心绞痛缓解显效率(3 min内)为疗效指标进行敏感性分析,在剔除最大权重的研究<sup>[17]</sup>后,Meta分析结果显示两组患者无显著差异[RR=1.11, 95% CI(0.98, 1.25),  $P=0.09$ ];在剔除最小权重的研究<sup>[22]</sup>后,Meta分析结果显示试验组显著高于对照组[RR=1.11, 95% CI(1.02, 1.22),  $P=0.02$ ];改为随机效应模型后,结果显示试验组显著高于对照组[RR=1.11, 95% CI(1.02, 1.22),  $P=0.02$ ]。这提示心绞痛缓解显效率(3 min内)的Meta分析结果稳定性不高,易受到大样本研究<sup>[17]</sup>的影响,故疗效结果尚需更多大样本的RCT加以验证。

以ADR发生率为安全性指标进行敏感性分析,在剔除最大权重的研究<sup>[17]</sup>后,Meta分析结果显示试验组显著低于对照组[RR=0.48, 95% CI(0.34, 0.67),  $P<0.0001$ ];在剔除最小权重的研究<sup>[19]</sup>后,Meta分析结果亦显示试验组显著低于对照组[RR=0.44, 95% CI(0.34, 0.57),  $P<0.0001$ ];改为随机效应模型后,结果依旧相同[RR=0.48, 95% CI(0.38, 0.61),  $P<0.0001$ ]。这提示ADR发生率的Meta分析结果稳定性较好,所得安全性结果较

为可靠。

## 2.5 发表偏倚分析

以心绞痛缓解显效率(3 min内)为指标,采用Rev Man 5.3软件绘制倒漏斗图,采用Stata 15.1软件进行Egger's检验,结果见图7、图8。由图7、图8可见,各研究散点主要分布在倒漏斗图的上方,左右两侧对称;Egger's检验结果显示, $t=0.51, P=0.625>0.05$ 。这提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

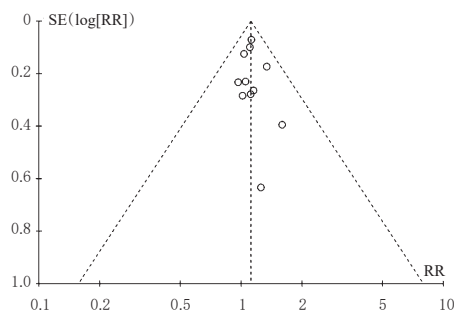


图7 心绞痛缓解显效率(3 min内)的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot for improvement rate of angina pectoris (within 3 min)

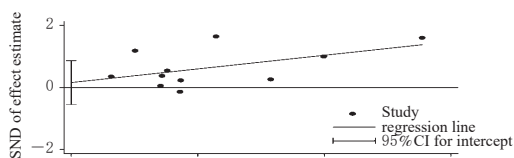


图8 心绞痛缓解显效率(3 min内)的Egger's检验图

Fig 8 Egger's test chart for improvement rate of angina pectoris (within 3 min)

## 2.6 TSA分析

以心绞痛缓解显效率(3 min内)为指标,设定I类错误概率 $\alpha$ 为0.05, II类错误概率 $\beta$ 为0.1,因一项研究<sup>[17]</sup>为低偏倚研究,采用低偏倚信息量(LBIS)得出相对危险度减少率(RRR=1-RR=-12.25%)和对照组阳性事件发生率(CER=46.78%),采用TSA 0.9软件计算期望信息值(RIS),并进行TSA分析,结果见图9。由图9可见,累计Z值在纳入第5项研究<sup>[18]</sup>时已越过传统界值( $Z=1.96$ ),纳入第11项研究<sup>[22]</sup>时(样本量累计为1847例,累计Z值为-2.31)仍未越过TSA界值(当前TSA界值为-2.83)。由于累计Z值未超过TSA界值,总样本量未达到RIS(RIS为3201例),提示心绞痛缓解显效率(3 min内)的Meta分析结果可能存在I类错误(假阳性),需以纳入3201例患者的临床研究来验证心绞痛缓解显效率的Meta分析结果。

以ADR发生率为指标,设定I类错误概率 $\alpha$ 为0.05, II类错误概率 $\beta$ 为0.1,因一项研究<sup>[17]</sup>为低偏倚研究,采用LBIS得出RRR(58.54%)与对照组CER(23.78%),采用

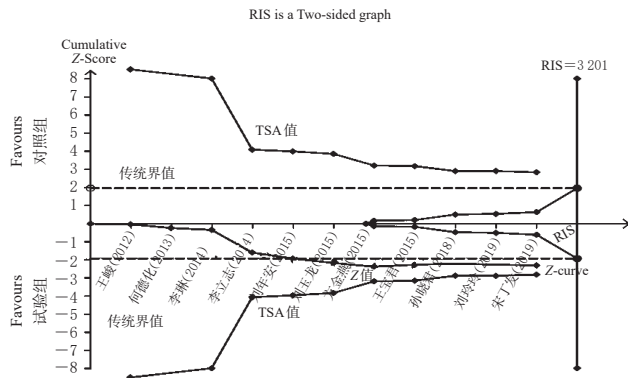


图9 心绞痛缓解显效率(3 min内)的TSA分析图

Fig 9 TSA analysis chart of improvement rate of angina pectoris (within 3 min)

TSA 0.9 软件计算 RIS, 并进行 TSA 分析, 结果见图 10。由图 10 可见, 累积 Z 值在纳入第 2 项研究<sup>[15]</sup>时已越过 TSA 界值(当前 TSA 界值为 1.96), 纳入第 3 项研究<sup>[17]</sup>时(样本量累计为 838 例, 累计 Z 值为 5.24)已经超过 RIS (RIS 为 304 例)。这提示现有患者例数可证实 ADR 发生率的 Meta 分析结果, 无需增加样本量即可得出较为可靠的结论。

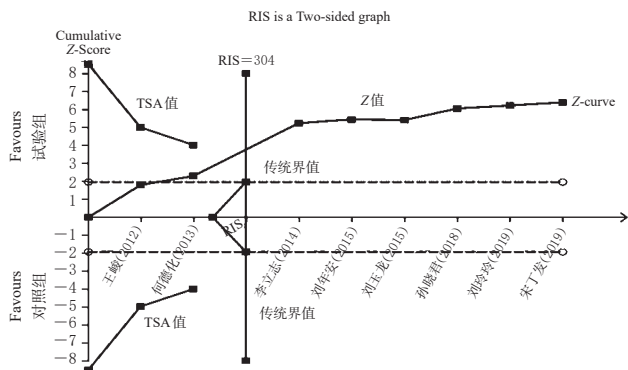


图 10 ADR 发生率的 TSA 分析图

Fig 10 TSA analysis chart of the incidence of ADR

### 3 讨论

中医将冠心病心绞痛归为“胸痹心痛”“厥心痛”范畴<sup>[30]</sup>。《金匮要略讲义》中明确指出,“阳微阴弦”为胸痹的基本病机<sup>[31]</sup>。杨卫平等<sup>[32]</sup>认为,冠心病心绞痛病机为“正虚为本,寒凝、气滞、血瘀与痰阻致胸中阳气闭塞不通”,推崇温通法为基本治则,贯穿胸痹治疗的全过程。刘龙涛等<sup>[33]</sup>以祖国医学为基础,结合现代临床实践,总结了芳香温通法治疗冠心病心绞痛的独特疗效和优势,为宽胸气雾剂、冠心 II 号方等药物的进一步研究提供了理论基础。

宽胸气雾剂由《古今医鉴》中的古方哭来笑去散<sup>[34]</sup>化裁而成,由葶苈、细辛、檀香、高良姜、冰片组成。方中,葶苈、檀香为君药,以芳香开窍、辛温散寒;高良姜、

细辛为臣药,以温中行气、通脉止痛,君臣相互配伍以增强辛温通脉、行气止痛之效;再辅以冰片为佐使,取其辛散,反佐辛凉,共奏芳香温通、行气止痛之功效<sup>[17]</sup>。早期临床研究表明,宽胸气雾剂可快速缓解心绞痛,且疗效与硝酸甘油相当<sup>[35-36]</sup>。现代药理研究发现,宽胸气雾剂能够有效降低心肌缺血模型小鼠的乳酸脱氢酶、血清肌酸激酶及肌酸激酶同工酶活性,改善心肌缺血病理状态,且不影响心率、血压,安全性较好<sup>[37]</sup>。此外,宽胸气雾剂还能够改善冠心病心绞痛患者的心肌缺血症状,提高心脏功能及运动储备能力<sup>[38]</sup>。

本研究结果显示,试验组患者心绞痛缓解显效率(3 min 内)、心绞痛缓解总有效率(5 min 内)均显著高于对照组;两组患者心电图总有效率、治疗后 NO 水平比较,差异均无统计学意义;试验组患者 ADR 发生率显著低于对照组。这提示宽胸气雾剂可能会提高冠心病心绞痛患者的疗效,且安全性较好。敏感性和 TSA 分析结果均显示,宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛的疗效证据不确切,但安全性证据确切,故所得疗效结论尚需扩大样本量进一步验证。

本研究的局限性如下:(1)纳入文献质量不高,且均为国内研究,研究方法及标准未完全统一;(2)纳入文献样本量较小,疗程、用药剂量不尽相同;(3)纳入文献缺乏对稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛的分析,可能会对结论造成一定的偏倚;(4)纳入文献数量较少,且未检索到相关灰色文献,易造成假阳性结果。故本研究所得结论尚需更多大样本、多中心、高质量的 RCT 加以证实。

### 参考文献

- [1] FRIEDRICH MJ. WHO's top health threats for 2019[J]. *JAMA*, 2019. DOI: 10.1001/jama.2019.1934.
- [2] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(8): 712-716.
- [3] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M]. 9 版.北京:人民卫生出版社, 2019: 218-223.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694.
- [5] DANCY L, O'GALLAGHER K, MILTON P, et al. New NICE guidelines for the management of stable angina[J]. *Br J Gen Pract*, 2018, 68(669): 202-203.
- [6] 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/CD]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2018, 10(6): 1-130.

- [7] 孙付军.硝酸甘油制剂的合理应用[J].现代中西医结合杂志,2002,11(3):282-283.
- [8] 王宝君,董国菊,刘剑刚,等.中药气雾剂在心血管疾病中的应用研究[J].中国药房,2013,24(3):283-285.
- [9] 姚峰,顾健,张亮亮,等.草茛挥发油与去油水提物降血脂作用的比较研究[J].中药药理与临床,2010,26(1):39-41.
- [10] 杨华,徐风,万丹,等.甲基丁香酚镇痛抗炎作用及机制研究[J].中药新药与临床药理,2017,28(3):292-297.
- [11] 何天竺,辛宇,宋岩,等.药用植物檀香的药理活性研究进展[J].科学技术与工程,2019,19(8):1-7.
- [12] 熊远果,沈瑶,张洪.高良姜药理活性研究新进展[J].中南药学,2017,15(10):1418-1421.
- [13] 樊亚梅,王立映,王建,等.3种冰片防治给药对AMI模型大鼠的心肌保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(6):64-72.
- [14] 王峻,张华,赵东杰.宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛33例[J].浙江中西医结合杂志,2012,22(7):522-524.
- [15] 何德化,张紫冠,谢强,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的疗效观察[J].慢性病学杂志,2013,14(12):943-944.
- [16] 李琳,李春岩,顾焕,等.宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛的临床观察[J].中医药信息,2014,31(3):131-133.
- [17] 李立志,董国菊,葛长江,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的多中心随机对照临床研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(4):396-401.
- [18] 刘年安.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛临床价值研究[J].心血管病防治知识(学术版),2015(9):55-57.
- [19] 刘钰龙,谈晓东,陈义,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛发作的疗效分析[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(4):124-126.
- [20] 方金燕,王弋.宽胸气雾剂对急诊冠心病心绞痛患者心电图改善的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(2):223-224.
- [21] 孙晓君,邵秀庆,王晓娜.宽胸气雾剂对急诊冠心病心绞痛患者心电图改善的临床分析[J].中国医疗器械信息,2018,24(2):52-53.
- [22] 宋丁发,曹金良,柯秋菊,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛临床观察及对心电图改善的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2519-2522.
- [23] 刘玲玲,周婷婷,刘威.宽胸气雾剂与硝酸甘油对治疗冠心病心绞痛发作的临床疗效及安全性分析[J/CD].中西医结合心脑血管病电子杂志,2019,7(25):19,21.
- [24] 王宝君,董国菊,刘剑刚,等.宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛发作及对血管内皮功能的影响[J].中国中医急症,2015,24(12):2175-2178.
- [25] 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.慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [26] 柯元南,陈纪林.不稳定性心绞痛和非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.
- [27] 中药、天然药物治疗冠心病心绞痛和女性更年期综合征临床研究技术指导原则印发[J].中国医药导刊,2011,13(8):13-20.
- [28] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:85-86.
- [29] DING H, HU GL, ZHENG XY, et al. The method quality of cross-over studies involved in cochrane systematic reviews[J]. *PLoS One*, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0120519.
- [30] 李艳娟,王凤荣,张明雪,等.冠心病心绞痛中医证候的文献研究[J].世界中医药,2016,11(3):558-564.
- [31] 张琦,林昌松.金匱要略讲义[M].北京:人民卫生出版社,2016:243-244.
- [32] 杨卫平,冯泳,何前松,等.试论温通法在胸痹心痛治疗中的意义[J].辽宁中医杂志,2009,36(1):43-44.
- [33] 刘龙涛,陈可冀.芳香温通方药在冠心病心绞痛防治中的古今应用[J].中国中西医结合杂志,2013,33(8):1013-1017.
- [34] 龚信.古今医鉴[M].北京:中国中医药出版社,1997:1-528.
- [35] 郭士魁,陈可冀,钱振淮,等.宽胸气雾剂中止心绞痛发作速效作用的观察[J].中西医结合杂志,1981,2(1):9,18,61.
- [36] 中医研究院西苑医院心血管病研究组.宽胸气雾剂对心绞痛急性发作解痛作用的观察[J].新医药学杂志,1973(10):14-16.
- [37] 吴碧寒,王国伟,鲁潇,等.基于网络药理学探究宽胸气雾剂治疗心绞痛的作用机制[J].中国中西医结合杂志,2019,39(12):1483-1493.
- [38] 徐丹苹,吴炳鑫,李倩,等.宽胸气雾剂改善冠心病合并活动后胸闷胸痛患者运动耐力临床研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(3):287-289.

(收稿日期:2020-02-10 修回日期:2020-05-23)

(编辑:陈宏)