

益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛有效性的Meta分析

唐文*, 谭建玲, 贾亮亮, 金桂兰(三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院药学部, 湖北宜昌 443000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0351-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.22

摘要 目的:系统评价益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛的有效性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、Medline和EMBase,收集益心舒胶囊(试验组)对比其他药物(对照组)辅助治疗冠心病心绞痛有效性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用改良后的Jadad量表进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计1 827例患者。Meta分析结果显示,试验组患者心绞痛改善总有效率[OR=0.30,95%CI(0.23,0.40), $P<0.001$]、心电图改善总有效率[OR=0.52,95%CI(0.41,0.66), $P<0.001$]均显著高于对照组,差异有统计学意义。结论:益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛的有效性较好。

关键词 益心舒胶囊;冠心病心绞痛;有效性;Meta分析

Efficacy of Yixinshu Capsule in the Adjuvant Treatment of Angina Pectoris: A Meta-analysis

TANG Wen, TAN Jianling, JIA Liangliang, JIN Guilan(Dept. of Pharmacy, Affiliated People's Hospital of Three Gorges University/the First People's Hospital of Yichang City, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy of Yixinshu capsule in the adjuvant treatment of angina pectoris, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, VIP Database, Wanfang Database, Medline and EMBase, randomized controlled trials(RCT) about the efficacy of Yixinshu capsule(test group) versus other drugs(control group) in the adjuvant treatment of angina pectoris were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation by modified Jadad. RESULTS: Totally 11 RCTs were enrolled, involving 1 827 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate of angina pectoris improvement [OR=0.30, 95% CI(0.23, 0.40), $P<0.001$] and electrocardiogram improvement [OR=0.52, 95% CI(0.41, 0.66), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group, there was significant difference between 2 groups. CONCLUSIONS: Yixinshu is effective for the adjuvant treatment of angina pectoris.

KEYWORDS Yixinshu capsule; Angina pectoris; Effectiveness; Meta-analysis

冠心病是冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。其中因冠状动脉供血不足,心肌急剧暂时缺血和缺氧的临床综合征称为冠心病心绞痛。该病属中医“厥心痛”“胸痹心痛”范畴,气虚、阴虚是其主要本虚证型,血瘀是其主要标实证,故益气养阴、活血通脉在该病治疗中占有重要地位。

益心舒胶囊是由人参、麦冬、五味子、黄芪、丹参、川芎、山楂组成,其中人参和丹参为君药,麦冬、黄芪、川芎为臣药,五味子、山楂为佐使,具有益气补虚复脉、活血化瘀和养阴生津之功效,适用于气阴两虚兼血瘀患者。多项研究观察了益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛的有效性,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛的有效性,以为临床提供循证参考。

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,国家和地区均不限。

1.1.2 研究对象 符合国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专业组的报告中冠心病心绞痛的诊断标准^[1]的患者,排除重度高血压($>180/110$ mm Hg(1 mm Hg=

0.133 kPa)、心功能Ⅲ~Ⅳ级、慢性梗死性肺疾病、肝肾功能不全、有出血倾向或伴有其他严重疾病者。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予硝酸酯类、 β 受体阻滞剂及其他汀类药物等常规治疗;试验组患者在对照组治疗的基础上加服益心舒胶囊,每次3粒,每日3次。

1.1.4 结局指标 疗效标准依据中华医学会心血管病学分会、《中华心血管病杂志》编辑委员会组织有关专家结合我国心血管病防治的具体情况,参考美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)及欧洲心脏病学会(ESC)的有关指南制定的评定标准^[2]。同时,参考全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会修订的《冠心病心绞痛疗效评定标准》^[3]。心绞痛症状疗效标准分为——显效:心绞痛发作次数和硝酸甘油消耗量比用药前减少 $\geq 80\%$;有效:心绞痛发作次数和硝酸甘油消耗量比用药前减少50%~80%;无效:未达上述标准。心电图疗效标准分为——显效:静息心电图缺血性ST段或倒置T波恢复正常;有效:静息心电图缺血性ST段恢复0.05 mV以上但未达到正常,或主导联倒置T波变浅达50%以上,或T波由平坦转为直立;无效:静息心电图变化未达到上述标准。心绞痛/心电图改善总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①益心舒胶囊治疗冠心病心绞痛的非RCT;②试验组和对照组使用除益心舒胶囊外的其他改善冠心病心绞痛的中成药;③有退出、失访情况或治疗时间不明确的

* 主管药师。研究方向:医院临床用药评价与分析。电话:0717-6287501。E-mail: Twen120@163.com

研究。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、Medline和EMBase。检索时限:中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库均从建库起至2014年9月,Medline为1966年1月—2013年12月,EMBase为1989年1月—2013年12月。中文检索词包括“益心舒胶囊”“冠心病心绞痛”“随机对照试验”;英文检索词包括“Yixinshu capsule”“Angina pectoris”“Randomized controlled trial”。此外,追溯纳入研究的参考文献。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 由两位研究者独立根据纳入与排除标准筛选试验,并用统一的提取表提取资料后交叉核对,如遇分歧讨论解决。提取的主要资料包括:①基本信息,包括原始研究题目、出处、作者、发表年份;②纳入文献合格性的资料,包括研究人群、干预措施、对照与研究类型、疗程、结局指标;③研究设计方案、随机方案的产生、随机分配的隐藏、盲法。

1.3.2 质量评价 采用改良后的Jadad评分量表评价纳入研究质量,主要包括以下4项内容:①随机序列的产生。恰当2分;不清楚1分;不恰当0分。②随机化隐藏。恰当2分;不清

楚1分;不恰当或未使用0分。③盲法。恰当2分;不清楚1分;不恰当0分。④撤出与退出:描述1分;未描述0分。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~5分为中等质量研究,6~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若纳入研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,去除异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;当各组间异质性过大时,则采用描述性分析。

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662篇,通过阅读文献的题目、摘要及全文共收集到文献167篇,排除不符合纳入标准、不符合试验设计标准及重复文献后,最终纳入11篇(项)RCT^[4-14],合计1 827例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of the included studies

第一作者及发表年份	随机方法	组别	n	干预措施	治疗时间,周	心绞痛改善总有效率,%	心电图改善总有效率,%
张新平(2009) ^[6]	随机抽签	试验组	71	益心舒胶囊+硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗	12	91.55	71.83
		对照组	52	硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗			
陈满清(2010) ^[8]	随机	试验组	105	益心舒胶囊+硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗	4	90.5	65.7
		对照组	92	硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗			
王立新(2009) ^[6]	随机	试验组	100	益心舒胶囊+抗血小板聚集和抗凝血药物、抗心绞痛药物	4	74	74
		对照组	50	抗血小板聚集和抗凝血药物、抗心绞痛药物			
陶琦婧(2009) ^[7]	随机	试验组	52	益心舒胶囊+抗血小板聚集、抗凝药物等常规治疗	4	88.5	61.5
		对照组	50	抗血小板聚集、抗凝药物等常规治疗			
常富业(2009) ^[8]	按随机数字表法	试验组	110	益心舒胶囊+硝酸酯类、 β 受体阻滞药、他汀类药物等常规治疗	4	93	88.2
		对照组	70	硝酸酯类、 β 受体阻滞药、他汀类药物等常规治疗			
曹春(2010) ^[8]	随机	试验组	102	益心舒胶囊+硝酸异山梨酯片	4	94.1	86.3
		对照组	100	硝酸异山梨酯片			
邢湘君(2010) ^[10]	随机抽签	试验组	165	益心舒胶囊+硝酸异山梨酯片、阿司匹林片及常规降糖扩冠治疗	4	90.9	72.1
		对照组	60	硝酸异山梨酯片、阿司匹林片及常规降糖扩冠治疗			
侯震(2012) ^[11]	按随机数字表法	试验组	138	益心舒胶囊+硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗	4	93.48	91.3
		对照组	92	硝酸酯类、 β 受体阻滞药及他汀类药物等常规治疗			
李海滨(2013) ^[12]	随机	试验组	33	益心舒胶囊+糖尿病及不稳定型心绞痛常规药物治疗	12	90.91	87.88
		对照组	30	糖尿病及不稳定型心绞痛常规药物治疗			
张大炜(2013) ^[13]	按随机数字表法	试验组	79	益心舒胶囊+抗血小板聚集、抗凝、降压、抗心绞痛药物	4	88.6	84.7
		对照组	79	抗血小板聚集、抗凝、降压、抗心绞痛药物			
周江(2013) ^[14]	随机	试验组	99	益心舒胶囊+硝酸异山梨酯片+阿司匹林片+降脂药	8	95.96	73.47
		对照组	98	硝酸异山梨酯片+阿司匹林片+降脂药			

纳入的11项RCT均提及随机,但均未提及随机化隐藏、盲法,均无撤出与退出情况^[4-14];有5项研究对随机序列的产生进行了描述^[4,8,10-11,13];11项研究均属4~5分的中等质量文献^[4-14]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 心绞痛改善总有效率 11项研究(1 827例患者)报道了心绞痛改善总有效率^[4-14],其中试验组1 054例,对照组773例,各研究间有统计学异质性($P=0.06, I^2=43%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者心绞痛改善总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=0.30, 95%CI(0.23, 0.40), $P<0.001$]。

2.3.2 心电图改善总有效率 10项研究(1 630例患者)报道

了心电图改善总有效率^[4-13],其中试验组955例,对照组675例,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者心电图改善总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=0.52, 95%CI(0.41, 0.66), $P<0.001$]。

2.4 中医证候方面及不良反应情况

6项研究^[6-9,11,13]报道口服益心舒胶囊试验组在中医证候心悸、气短、乏力、自汗等方面疗效优于对照组。2项研究^[8,11]报道对照组有12例、试验组有8例患者出现丙氨酸氨基转氨酶(ALT)轻度增高,可能与服用他汀类药物相关,其他研究均报道无不良反应发生^[4-7,9-10,12-14]。

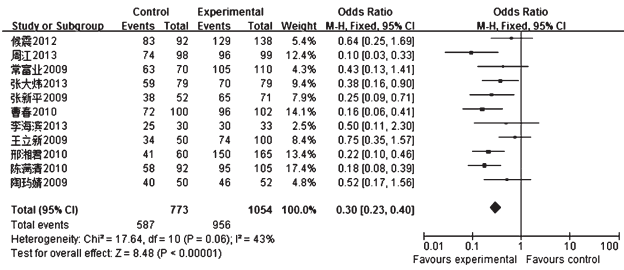


图1 两组患者心绞痛改善总有效率的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate of angina pectoris improvement in 2 groups

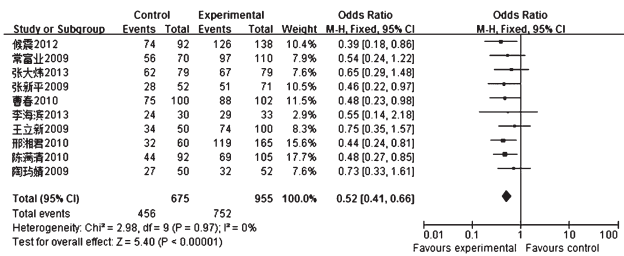


图2 两组患者心电图改善总有效率的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate of electrocardiogram improvement in 2 groups

2.5 发表偏倚

以心电图改善总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图3。结果, 图形分布较对称且呈倒漏斗状, 表明纳入的研究存在的偏倚较小。

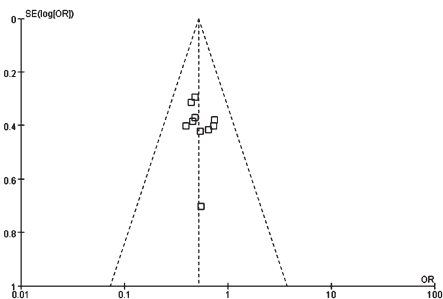


图3 心电图改善总有效率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of effective rate of electrocardiogram improvement

3 讨论

现代药理研究表明, 人参和黄芪具有强心、补中益气、抗缺氧和保护心肌、改善血流动力学和抗血栓作用; 丹参和川芎有活血通络、祛瘀止痛的作用, 能扩张冠状动脉, 改善心肌缺血, 降低血液黏稠度, 激活纤溶, 对抗血栓形成; 麦冬有养阴生津作用, 能增加冠脉流量, 对心肌缺血具有保护作用^[5]。益心舒胶囊用于气阴两虚、瘀血阻脉所致的胸痹、胸痛胸闷、心悸气短、脉结代以及冠心病心绞痛见上述证候者。

本系统评价共纳入 11 项 RCT, 合计 1 827 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者心绞痛改善总有效率、心电图改善总有效率均显著高于对照组, 差异有统计学意义。试验组患者在中医证候心悸、气短、乏力、自汗等方面疗效显著优于对照组; 试验组患者出现 ALT 轻度升高的例数少, 且可能与服用他汀类药物相关。

本次 Meta 分析的局限性包括: (1) 没有纳入全部的相关研究; (2) 由于各项研究结局指标多样化, 不能提取全部相关数据。

综上所述, 益心舒胶囊辅助治疗冠心病心绞痛的有效性较好。受纳入研究质量和样本量限制, 本结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [2] 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. 中国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.
- [3] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会. 冠心病心绞痛疗效评定标准[J]. 中国药事, 1987, 1(2): 71.
- [4] 张新平, 张勇. 益心舒胶囊治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(1): 6.
- [5] 陈满清, 陈景开, 夏阳, 等. 益心舒胶囊对中老年冠心病患者血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 539.
- [6] 王立新, 李富军, 李杨. 益心舒胶囊治疗老年冠心病不稳定型心绞痛 100 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1 102.
- [7] 陶琦婧, 江蓓湖, 丘洪, 等. 益心舒胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5): 596.
- [8] 常富业, 袁英, 李长新, 等. 益心舒胶囊治疗稳定型心绞痛 110 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1 013.
- [9] 曹春, 谢芳. 益心舒胶囊治疗冠心病心绞痛 102 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 136.
- [10] 邢湘君. 益心舒胶囊治疗糖尿病合并冠心病心绞痛疗效观察[J]. 中国医药, 2010, 5(2): 103.
- [11] 侯震. 益心舒胶囊联合化学药物治疗气阴两虚型稳定型心绞痛 230 例临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(4): 338.
- [12] 李海滨, 成翕悦. 益心舒胶囊治疗不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 415.
- [13] 张大炜, 周旭升, 韩垚, 等. 益心舒胶囊干预冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效及对心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(7): 791.
- [14] 周江, 郭靖涛, 王青雷, 等. 益心舒胶囊治疗心绞痛的临床观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 394.
- [15] 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 168.

(收稿日期: 2015-02-28 修回日期: 2015-10-28)

(编辑: 刘明伟)