

# 冠心舒通胶囊辅助治疗不稳定型心绞痛疗效的Meta分析与序贯分析<sup>Δ</sup>

习元堂<sup>1\*</sup>,王素丹<sup>1</sup>,袁丽宜<sup>2</sup>,刘湘云<sup>1</sup>,吴伟<sup>3#</sup>(1.广州中医药大学第一临床医学院,广州 510405;2.广州中医药大学第二临床医学院,广州 510405;3.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 R972<sup>\*</sup>.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0956-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.20

**摘要** 目的:系统评价冠心舒通胶囊辅助治疗不稳定型心绞痛的临床疗效,为临床治疗不稳定型心绞痛提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据,检索时限均为建库起至2018年10月11日,收集冠心舒通胶囊联合西医常规治疗(试验组)对比西医常规治疗(对照组)治疗不稳定型心绞痛的随机对照试验(RCT),对符合标准的文献进行资料提取并采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件对心绞痛总有效率、心电图总有效率、血脂水平[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)]、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平进行Meta分析;采用TSA 0.9软件对心绞痛总有效率和心电图总有效率进行序贯分析。结果:共纳入11项RCT,合计946例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的心绞痛总有效率[RR=1.24,95%CI(1.16,1.32), $P<0.001$ ]和心电图总有效率[RR=1.22,95%CI(1.11,1.34), $P<0.001$ ]均显著高于对照组,试验组患者TC[SMD=-1.55,95%CI(-1.81,-1.29), $P<0.001$ ]、TG[SMD=-0.84,95%CI(-1.08,-0.60), $P<0.001$ ]、HDL-C[SMD=0.15,95%CI(0.06,0.25), $P=0.001$ ]、LDL-C[SMD=-0.62,95%CI(-0.76,-0.48), $P<0.001$ ]、hs-CRP[SMD=-2.54,95%CI(-3.88,-1.88), $P<0.001$ ]改善程度均优于对照组;试验序贯分析结果提示证据可靠。结论:冠心舒通胶囊联合西医常规治疗方案治疗不稳定型心绞痛可提高患者心绞痛总有效率、心电图有效率,改善患者血脂和hs-CRP水平。

**关键词** 不稳定型心绞痛;随机对照试验;冠心舒通胶囊;系统评价;Meta分析

- [20] PALACIOS-BAENA ZR, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, CALBO E, et al. Empiric therapy with carbapenem-sparing regimens for bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae: results from the INCREMENT cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10):1615-1623.
- [21] ZIÓLKOWSKI G, PAWŁOWSKA I, KRAWCZYK L, et al. Antibiotic consumption versus the prevalence of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014-2015[J]. *J Infect Public Heal*, 2018, 11(5):626-630.
- [22] LYNCH JP, ZHANEL GG, CLARK NM. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: treatment options [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38(3):311-325.
- [23] KENGKLA K, KONGPAKWATTANA K, SAOKAEW S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(1):22-32.
- [24] 唐洪影,胡志东,李静,等. 2014—2017年血培养常见病原菌的菌群分布及其耐药性变迁[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(5):566-571.
- [25] CHMIELARCZYK A, POBIEGA M, ZIÓLKOWSKI G, et al. Severe infections caused by Multidrug-resistant non-fermentative bacilli in southern Poland[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(3):401-407.
- [26] KATCHANOV J, ASAR L, KLUPP EM, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: prevalence, clinical implications and the role of novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195757.

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673923);广州中医药大学青年科研人才培优项目(No.2017QN10)

\* 硕士研究生。研究方向:中医药治疗内科疾病的循证医学。E-mail:2465961559@qq.com

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

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2019-01-11)

(编辑:邹丽娟)

# Guanxin Shutong Capsule in the Adjuvant Treatment of Unstable Angina Pectoris: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis

XI Yuantang<sup>1</sup>, WANG Sudan<sup>2</sup>, YUAN Liyi<sup>2</sup>, LIU Xianguyun<sup>1</sup>, WU Wei<sup>3</sup> (1.First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3.Dept. of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy of Guanxin shutong capsule (GSC) in the adjuvant treatment of unstable angina pectoris (UAP), and to provide evidence-based reference for clinical treatment of UAP. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials(RCTs) about routine treatment (trial group) of GSC combined with western medicine versus western medicine routine treatment (control group) in the treatment of UAP were collected during database establishment to Oct. 11th, 2018. After data extraction of included literatures and quality evaluation with Cochrane bias risk evaluation tool 5.1.0, Meta-analysis of total response rate of angina pectoris, total response rate of ECG, blood lipid levels (TC, HDL-C, LDL-C, TG), the level of hs-CRP were performed by using Rev Man 5.2 statistical software. TSA 0.9 software was used for trial sequential analysis (TSA) of the total response rate of angina pectoris and response rate of ECG. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, involving 946 patients. Results of Meta-analysis showed that total response rate of angina pectoris [RR=1.24, 95% CI(1.16, 1.32),  $P<0.001$ ] and total response rate of ECG [RR=1.22, 95% CI(1.11, 1.34),  $P<0.001$ ] in trial group were significantly higher than control group. The improvement of TC [SMD=-1.55, 95% CI(-1.81, -1.29),  $P<0.001$ ], TG [SMD=-0.84, 95% CI(-1.08, -0.60),  $P<0.001$ ], HDL-C [SMD=0.15, 95% CI(0.06, 0.25),  $P=0.001$ ], LDL-C [SMD=-0.62, 95% CI(-0.76, -0.48),  $P<0.001$ ] and hs-CRP [SMD=-2.54, 95% CI(-3.88, -1.88),  $P<0.001$ ] in trial group were better than control group. TSA analysis showed that the evidence of Meta-analysis was reliable. CONCLUSIONS: GSC combined with western medicine routine treatment can improve total response rate of angina pectoris, total response rate of ECG, blood lipid and hs-CRP level of UAP patients.

**KEYWORDS** Unstable angina pectoris; Randomized controlled trial; Guanxin shutong capsule; Systematic evaluation; Meta-analysis

世界卫生组织(WHO)曾在2016年指出,心血管疾病已成为全球死亡的头号原因,每年死于心血管疾病的人中,有740万死于缺血性心脏病<sup>[1]</sup>。不稳定型心绞痛(UAP)是一种常见的缺血性心脏病,临床常表现为弥散性动脉粥样硬化导致的长期胸痛,如若硝酸盐治疗效果不佳,可恶化为急性心肌梗死(AMI)或猝死<sup>[2]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞药、有机硝酸盐、抗血小板药物和抗血栓药物是西医常规治疗UAP的药物。这些药物虽疗效较好,但其引起的血栓并发症、血压和心率降低及血流动力学变化的问题仍不容小觑<sup>[1]</sup>。近年来,中医药已广泛用于治疗UAP。研究表明,中医药有助于弥补西医治疗UAP的不足<sup>[3]</sup>。冠心舒通胶囊可以对血小板的黏附性以及聚集性起到抑制性作用,能够增加冠状动脉血流量,对心肌缺血有一定的改善作用,近年来被广泛应用于UAP的治疗<sup>[4-5]</sup>,但是以冠心舒通胶囊联合西医常规治疗UAP的随机对照试验(RCT)规模均较小,单个RCT论证强度较弱,因此,本研究采用Meta分析的方法对现有的冠心舒通胶囊联合西医常规治疗UAP的RCT进行系统、定量的综合评价分析,对冠心舒通胶囊的临床疗效进行循证评价,为临床治疗UAP提供循证参考。

## 1 资料与方法

本研究的设计、实施、统计分析和报道是按照系统评价和Meta分析的首选报道项目(PRISMA)声明来实施的<sup>[6]</sup>。

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 临床确诊为UAP的患者,且纳入患者至少符合1种公认的UAP的诊断标准,即满足以下任何一种诊断标准均纳入研究:①2007年中国《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>[7]</sup>(UAND);②《中医病证诊断疗效标准》(1994年中国)<sup>[8]</sup>(CSD);③1979年WHO《缺血性心脏病的命名及诊断标准》<sup>[9]</sup>(ICND);④2012年美国《不稳定心绞痛-非ST段抬高的心肌梗死患者管指南》<sup>[10]</sup>(ACCF/AHA);⑤2002年中国《中药新药临床研究指导原则:试行》<sup>[11]</sup>(CLD);⑥2000年中国《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》<sup>[12]</sup>(NCDS);⑦《美国心脏病学院和美国心脏学会新的不稳定性心绞痛/非ST段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南解读》(2007年美国心脏病学会及美国心脏病协会制定)<sup>[13]</sup>(ACND)。

1.1.2 干预措施 对照组患者采用单纯的西医常规治疗,常规治疗药物如他汀类药物、抗血小板药物、 $\beta$ 受体阻滞药、血管紧张素-肾素-醛固酮系统阻滞药或钙离子

通道阻滞药; 试验组患者在对照组常规治疗的基础上, 加服冠心舒通胶囊(陕西步长制药有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20020055, 规格: 每粒装 0.3 g) 0.9 g, tid; 且任何一组患者没有额外的中药、针灸、按摩、手术或任何其他治疗方法。

1.1.3 结局指标 ①心绞痛总有效率<sup>[14]</sup>。显效: 心绞痛发作次数减少  $\geq 90\%$ , 同时硝酸甘油用量减少  $\geq 80\%$ ; 有效: 心绞痛发作次数下降  $\geq 50\%$  但  $< 80\%$ , 硝酸甘油用量下降  $\geq 50\%$  但  $< 90\%$ ; 无效: 心绞痛发作次数和硝酸甘油用量降低幅度均  $< 50\%$ , 或心绞痛发作次数增加, 硝酸甘油用量增加, 或心绞痛程度加重或心绞痛发作持续时间延长, 总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ ; ②心电图总有效率<sup>[15]</sup>。显效: 原来的低静息心电图 ST 段或 T 波倒置恢复到正常; 有效: ST 段恢复到 0.05~0.10 mV, 但未达到正常范围, 或倒置 T 波变浅幅度  $\geq 50\%$  或 T 波直立; 无效: 静息心电图变化不大或没有达到治疗前后的上述指标, 或 ST 段和 T 波变得比原来更差, 心电图总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ ; ③血脂指标水平。包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG); ④高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平; ⑤药物不良反应(ADR)或药物不良事件(ADE), 主要包括恶心呕吐、头晕、头痛、胃肠道反应等。

1.1.4 研究类型 国内、外公开发表的 RCT, 无论是否采用盲法, 语种限定为中文和英文。

1.1.5 排除标准 排除病例报道、综述、会议报道、重复发表或者数据重复的文献, 结局指标不全的文献。

## 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据, 检索时限为各数据库建库起至 2018 年 10 月 11 日。英文检索词包括“Guanxin shutong capsule”“Coronary artery disease”“Unstable anginas”“Chest pain syndrome”“Randomized controlled trial”“Controlled trial”“Clinical observation”等; 中文检索词包括“冠心舒通胶囊”“冠心病”“不稳定型心绞痛”“胸痹”“随机对照试验”“对照试验”“临床观察”等。

## 1.3 资料提取与质量评价

剔除重复文献后, 由两位研究者独立阅读文献的题目和摘要, 必要时阅读全文, 剔除不满足纳入标准的文献, 最终对符合纳入标准的文献进行数据提取, 并进行交叉核对, 如遇分歧则请第三位研究者最终裁决。提取的主要信息包括作者姓名、发表时间、随机对照实施的具体过程、干预措施、结局指标等。纳入研究的质量评价按照 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.1.0 的条目要求完成<sup>[16]</sup>, 包括 7 个部分: 随机序列的产生、盲法的分配、研究

者和参与者的盲法、结果评估的盲法、结果数据的完整性、选择性报道研究结果以及其他偏倚来源, 评价结果以“偏倚高风险”“偏倚风险未知”“偏倚低风险”来表示<sup>[17]</sup>。

## 1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析, 效应量以相对危险度(Risk ratio, RR)和标准化均数差(SMD)及其 95% 置信区间(CI)表示。异质性检验采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 当各研究间无统计学异质性时 ( $P > 0.10$ ,  $I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析<sup>[18-19]</sup>, 否则采用随机效应模型进行合并分析。结合不同疗程、不同研究权重占比进行亚组分析和敏感性分析<sup>[20]</sup>, 并通过倒漏斗图、Egger's 检验和非参数剪补法评估发表偏倚<sup>[21-22]</sup>, 采用 TSA 0.9 软件进行试验序贯分析<sup>[23]</sup>。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与结果

初检共收集到 293 篇文献, 其中中文文献 281 篇, 英文文献 12 篇, 采用 Endnote X 7 剔除重复文献后剩余 67 篇, 阅读题目、摘要、全文后纳入 11 篇(项) RCT<sup>[24-34]</sup>, 均为中文文献, 涉及 946 例患者, 文献筛选流程见图 1。

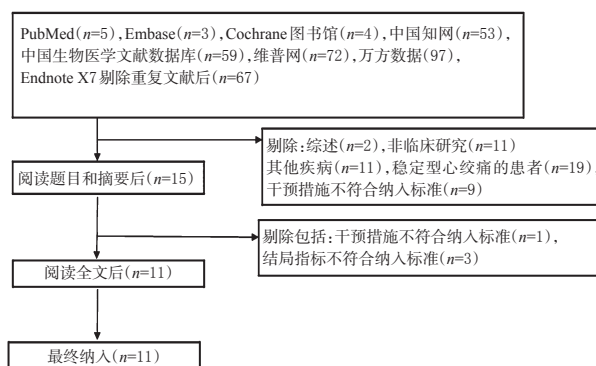


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature search

### 2.2 纳入研究的基本信息

所有纳入的研究均于 2013—2018 年间以中文形式出版。疗程均为 4 周, 其中 1 项研究<sup>[27]</sup>为 12 周。患者年龄为 33~82 岁。最小样本量为 60 例, 最大样本量为 104 例。在所纳入的研究中, 冠心舒通胶囊均由陕西步长制药有限公司生产, 药物剂量均为 0.9 g, 给药频次均为 tid。纳入研究基本信息见表 1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

9 项 RCT<sup>[24-25, 28-34]</sup>报道采用了随机数字表法, 1 项研究<sup>[26]</sup>按照入院顺序分组, 1 项研究<sup>[27]</sup>仅提及随机二字, 没有任何一项研究提及分配隐藏和盲法以及盲法结果的评估、选择性报道结果或其他偏倚来源的信息, 纳入研究的整体质量不高, 纳入研究偏倚风险情况见图 2。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	诊断标准	n(试验组/对照组)		性别(男性/女性),例		年龄( $\bar{x} \pm s$ ),岁		干预措施		疗程,周	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组(均由在对照组上加用)	对照组		
林杨阁(2016) <sup>[24]</sup>	UAND	39/39	21/18	23/16	65.13 ± 7.04	64.81 ± 6.97	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(阿司匹林、β受体阻滞药、硝酸酯类、他汀类和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等)	4	①	
苗灵娟(2017) <sup>[25]</sup>	CSD	44/43	27/17	25/18	55.90 ± 7.29	56.88 ± 7.32	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(硝酸异山梨酯片 5 mg/次, 3次/d; 阿托伐他汀钙片 10 mg/次, 1次/d + 其他常规治疗)	4	②⑤	
赵继胜(2015) <sup>[26]</sup>	UAND	40/40	24/16	22/18	55.45 ± 8.35	56.86 ± 9.04	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(阿司匹林肠溶片 0.1 g, 每日1次口服, 单硝酸异山梨酯缓释片 50 mg, 每日1次口服; 阿托伐他汀钙片 10 mg, 每日1次口服; 盐酸地尔硫片 30 mg, 每日3次口服, 合并糖尿病、高血脂、原发性高血压分别予相应治疗)	4	①②	
梁波(2015) <sup>[27]</sup>	UAND和CSD	43/43	27/16	25/18	61.80 ± 4.2	61.10 ± 5.6	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(β受体阻滞药、硝酸酯类、ACEI、他汀类以及血小板抑制剂等, 并给予相应的对症治疗)	4	①	
郭道群(2013) <sup>[28]</sup>	ICND	42/40	23/19	22/18	63.42 ± 17.73	62.21 ± 6.34	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(β受体阻滞药、硝酸酯类、ACEI、他汀类、血小板抑制剂等常规治疗, 合并高血压、糖尿病等基础病者予降压、降糖等治疗)	4	②⑤	
武文广(2015) <sup>[29]</sup>	CLD	40/40	22/18	21/19	53.13 ± 3.25	54.25 ± 3.75	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗[单硝酸异山梨酯缓释片 20 mg/次, 2次/d + 基础治疗(治疗原发病、抗血小板、调脂、β受体阻滞药以及对症治疗)]	4	①	
孔令阁(2016) <sup>[30]</sup>	NCDS	30/30	19/11	17/13	64.79 ± 7.21	65.23 ± 7.46	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(阿托伐他汀片 10 mg/d, 阿司匹林片 100 mg/d, 硝酸异山梨酯片 10 mg/d, 3次/d)	4	①⑤	
李丹(2013) <sup>[31]</sup>	NCDS	48/49	29/19	29/20	63.00 ± 1.0	62.50 ± 1.0	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(硝酸酯类药物、他汀类药物、β受体阻滞药或钙离子拮抗药、ACEI、抗血小板药物等)	4	①②③④⑤	
陈亚静(2016) <sup>[32]</sup>	ACND	50/50	21/29	24/26	53.00 ± 13	54.00 ± 14	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗常规治疗(盐酸曲美他嗪 20 mg, 每日3次 + 硝酸异山梨酯、低分子肝素钙、β受体阻滞药、抗血小板聚集药、钙通道拮抗药、降脂药、降压药等)	4	①	
陈春英(2018) <sup>[33]</sup>	NCDS	52/52	29/23	27/25	59.20 ± 4.2	58.70 ± 3.6	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗(辛伐他汀片 10 mg/片, 20 mg/d + 硝酸酯类、β受体阻滞药、钙离子拮抗药、抗血小板药等)	4	①②③⑤	
乔尚(2017) <sup>[34]</sup>	NCDS	46/46	30/16	31/15	64.30 ± 3.1	65.30 ± 3.50	冠心舒通胶囊(0.9 g, tid)	西医常规药物治疗[低分子量肝素钙 5 000 u/次, 皮下注射, 2次/d, 维持7 d, 口服肠溶阿司匹林片 100 mg/次, 1次/d; 如有必要, 可给予以下药物联合治疗: 硝酸酯类、β受体阻滞药、ACEI、转化酶受体拮抗药(ARB)、钙离子拮抗药、他汀类]	12	②③④	

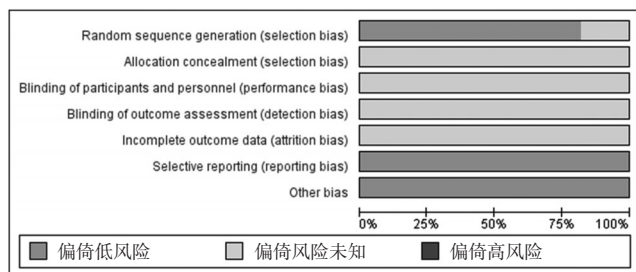


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bar graph of bias risk

2.4 Meta分析结果

2.4.1 心绞痛总有效率 8项研究<sup>[24, 26-27, 29-33]</sup>报道了心绞痛总有效率, 合计685例患者。各研究间无统计学异质性( $P=0.66, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示, 试验组患者心绞痛总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.24, 95%CI(1.16, 1.32),  $P<0.001$ ], 详见图3。

2.4.2 心电图总有效率 6项研究<sup>[25-26, 28, 31, 33-34]</sup>报道了心电图总有效率, 合计542例患者。各研究间无统计学异质性( $P=0.55, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分

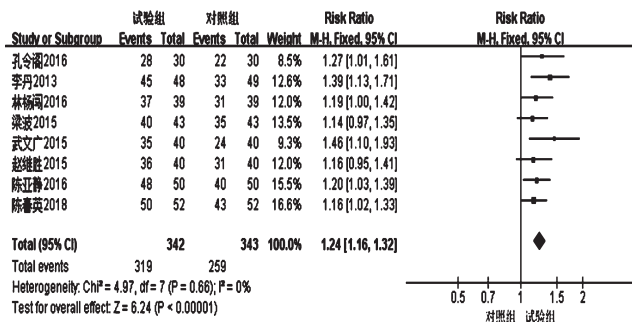


图3 心绞痛总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of angina pectoris

析。Meta分析结果显示, 试验组患者的心电图总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.22, 95%CI(1.11, 1.34),  $P<0.001$ ], 详见图4。

2.4.3 血脂水平及hs-CRP 共有3项研究<sup>[31, 33-34]</sup>报道了TC的变化, 结果试验组患者TC改善程度优于对照组, 差异有统计学意义[SMD=-1.55, 95%CI(-1.81, -1.29),  $P<0.001$ ]. 3项研究<sup>[31, 33-34]</sup>报道了TG变化, 结果试验组患者TG改善程度优于对照组, 差异有统计学意义

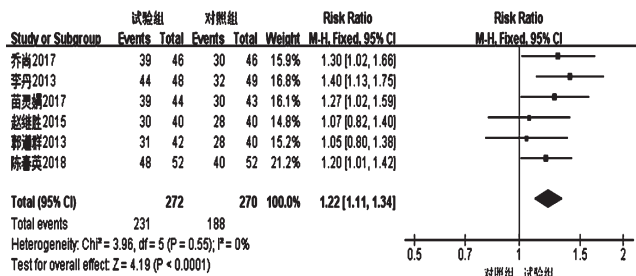


图4 心电图总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of response rate of ECG

[SMD = -0.84, 95% CI (-1.08, -0.60),  $P < 0.001$ ]. 3项研究<sup>[31,33-34]</sup>报道了HDL-C变化,结果试验组患者HDL-C改善程度优于对照组,差异有统计学意义[SMD = 0.15, 95% CI (0.06, 0.25),  $P = 0.001$ ]. 3项研究<sup>[31,33-34]</sup>报道了LDL-C变化,结果试验组患者LDL-C改善程度优于对照组,差异有统计学意义[SMD = -0.62, 95% CI (-0.76, -0.48),  $P < 0.001$ ]. 2项研究<sup>[31,34]</sup>报道了hs-CRP变化,结果试验组患者hs-CRP改善程度优于对照组,差异有统计学意义[SMD = -2.54, 95% CI (-3.88, -1.88),  $P < 0.001$ ],详见表2。

表2 血脂及hs-CRP改善情况的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of the improvement of blood lipid and hs-CRP

指标	纳入研究数	<i>n</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	合并效应模型	SMD(95%CI)	<i>P</i>
TC	3 <sup>[31,33-34]</sup>	146	0	固定效应模型	-1.55(-1.81,-1.29)	<0.001
TG	3 <sup>[31,33-34]</sup>	146	91	随机效应模型	-0.84(-1.08,-0.60)	<0.001
HDL-C	3 <sup>[31,33-34]</sup>	146	39	固定效应模型	0.15(0.06,0.25)	0.001
LDL-C	3 <sup>[31,33-34]</sup>	146	80	随机效应模型	-0.62(-0.76,-0.48)	<0.001
hs-CRP	2 <sup>[31,34]</sup>	189	0	固定效应模型	-2.54(-3.88,-1.88)	<0.001

## 2.5 不良反应发生情况

除5项研究<sup>[24,26-27,29,34]</sup>未提及不良反应,1项研究<sup>[22]</sup>提及未见明显不良反应外,其余5项研究<sup>[25,28,30-31,33]</sup>均报道了不良反应的发生情况,其中主要以恶心呕吐、胃胀、头痛为主,2项研究<sup>[28,31]</sup>提到对照组未出现不良反应,其中郭道群等<sup>[28]</sup>提到试验组出现1例现恶心、胃胀、胃部嘈杂不适,后未予处理后自行缓解,李丹等<sup>[31]</sup>提到试验组出现1例现轻微恶心及上腹部不适,未予特殊处理自行缓解,3项研究<sup>[25,30,33]</sup>报道了不良反应的发生率,其中孔令阁等<sup>[30]</sup>报道了试验组不良反应发生率为6.6%,对照组不良反应发生率为10.0%,苗灵娟等<sup>[25]</sup>报道了试验组不良反应发生率为4.5%,对照组不良反应发生率为9.3%,陈亚静等<sup>[33]</sup>报道了试验组不良反应发生率为17.3%,对照组不良反应发生率为7.6%,3项研究试验组与对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),且3项研究<sup>[25,30,33]</sup>中两组患者出现的不良反应均较轻微,患者容易接受,未经特殊处理后都均自行缓解。

## 2.6 发表偏倚和敏感性分析

由于纳入研究个数较少时,倒漏斗图对发表偏倚判断的稳定性不高,判断价值有限,所以本研究未进行倒漏斗图分析,但不排除存在发表偏倚的可能。以心绞痛总效率为例,通过剔除最大和最小权重的研究,或改变合并模型来进行敏感性分析,提示在剔除最大权重的RCT后<sup>[26]</sup>,结果为[RR = 1.23, 95% CI (1.15, 1.32),  $P < 0.001$ ],而删除最小权重的RCT后<sup>[31]</sup>,结果为[RR = 1.21, 95% CI (1.13, 1.29),  $P < 0.001$ ];改变合并模型后,结果为[RR = 1.22, 95% CI (1.14, 1.30),  $P < 0.001$ ],均与原结论无明显差异,提示敏感性不高,结果相对稳定。

## 2.7 试验序贯分析

分别对心绞痛总效率和心电图总效率两个主要结局指标进行试验序贯分析,设定I类错误概率为 $\alpha = 0.05$ ,II类错误概率为 $\beta = 0.1$ ,以样本量为期望信息值(RIS),由Meta分析的结果设置相对危险度减少率(RRR)和对照组阳性事件发生率,进行序贯分析,结果见图5、图6。

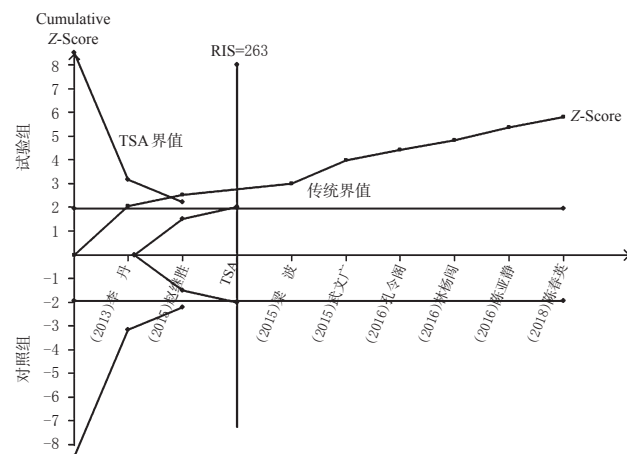


图5 心电图总效率的试验序贯分析

Fig 5 TSA analysis of response rate of ECG

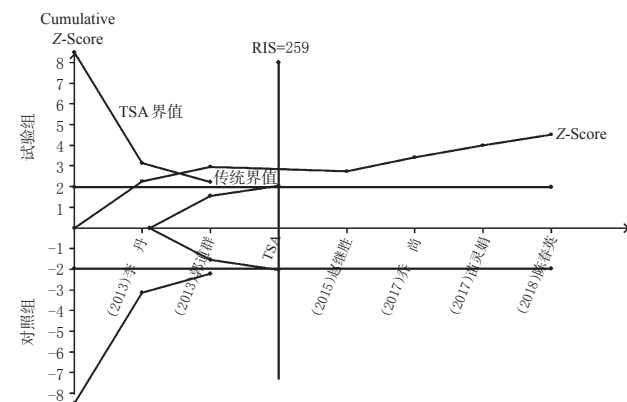


图6 心绞痛总效率的试验序贯分析

Fig 6 TSA analysis of total response rate of angina pectoris

由图5可见,第2个<sup>[28]</sup>研究纳入时样本量已越过传统界值和TSA界值,提前得到肯定结论,与上述Meta分

析结果一致,RIS为259例;在纳入第3项<sup>[26]</sup>研究后,样本量达到RIS。因此,可认为,对比对照组,试验组治疗UAP可提高患者的心绞痛总有效率,而且证据可靠。

由图6可见,第2个<sup>[26]</sup>研究纳入时样本量已越过传统界值和TSA界值,提前得到肯定结论,与上述Meta分析结果一致,RIS为263例;在纳入第3项<sup>[27]</sup>研究后,样本量达到RIS。因此,可认为,对比对照组,对照组治疗UAP可提高患者的心电图总有效率,证据可靠。

### 3 讨论

冠心病是临床上的常见病、多发病,随着现代生活水平的不断提高,人们的作息规律和饮食习惯都发生了较大的变化,冠心病的发病率也逐年攀升,严重威胁着人类的健康。目前冠心病的治疗主要仍以化学药为主,但化学药存在着副作用,同时患者的依从性、耐受性也存在很大的问题。UAP属于中医学里“胸痹”的范畴,临床上以心悸、胸痛、胸闷、气短、乏力等为主要表现。冠心病病位在心,心胸疼痛为其主要的临床表现,其病机主要是正气亏虚,邪气痹阻于心脉,心脉痹阻,导致气血运行失调,心失其所养,从而进发为胸痹心痛病。近年来,中医中药在治疗冠心病不稳定型心绞痛方面取得较好的临床疗效。

冠心舒通胶囊是一种由现代工艺制成的中药胶囊制剂,由广枣、丹参、丁香、冰片和天竺黄组成,全方具有活血化瘀、通经活络、行气止痛的作用<sup>[35]</sup>。研究表明,冠心舒通胶囊能增加冠脉血流量,抑制血小板的黏附和聚集,改善血流动力学,调节心脏血管收缩,发挥改善心肌血供,提高心脏功能的作用<sup>[36-37]</sup>。现代药理学研究表明,冠心舒通胶囊能通过降低血浆纤维蛋白原的集合,发挥降低胆固醇的作用,研究患者用药数周后血浆纤维蛋白原和胆固醇水平均可显著降低,动物实验亦表明冠心舒通胶囊还可以降低动脉粥样硬化大鼠的血脂,保护血管内皮、稳定斑块、抑制血小板的黏附和聚集;降低血液黏稠度,促进冠脉血流,抑制血栓形成等,从而抑制动脉粥样硬化的进展,这些机制也与现代冠心病治疗理念中的调脂、抗炎、保护血管内皮功能及稳定动脉粥样斑块等作用契合<sup>[37-38]</sup>。

本研究结果提示,相比西医常规治疗方案,冠心舒通胶囊联合西医常规治疗方案治疗UAP可提高患者心绞痛总有效率和心电图总有效率,Egger's线性回归结果提示不存在发表偏倚,敏感性分析表明结果稳定、可信。试验序贯分析提示冠心舒通胶囊联合西医常规治疗方案治疗UAP疗效证据确切,结论稳健性较好。在安全性方面,其ADR主要为恶心呕吐、胃胀、头痛等,且两组患者比较差异无统计学意义,个别研究提到了胃肠道反应、心悸、乏力、面色潮红,试验组和对照组比较差异

无统计学意义。

本研究的优点包括:本研究首次以系统评价的方式评价了冠心舒通胶囊辅助治疗UAP的临床疗效;此外,本研究所有纳入研究的患者所使用的冠心舒通胶囊均来自同一厂家,服法均为口服,每次0.9 g, tid,一致性较好,提高了结果的稳定性;另外,本研究利用了试验序贯分析的方法对结果的稳健性进行了评价,提前得到肯定结论,表明证据可靠。但本研究也存在着一定的局限性:首先,本研究仅仅纳入11项RCT,大部分研究均是单中心小样本,会有一些不足之处,因此仍需要更多多中心、大样本的调查来验证本研究的结果。此外,本研究所纳入的研究没有任何关于分配隐藏或盲法的细节描述,因此,所纳入RCT的总体质量均不高,这可能会影响结果的说服力。再次,可能存在发表偏倚,因为本系统评价中所包含的研究只发表在数据库中,而并没有纳入相关的灰色文献。最后,由于纳入的RCT均为在中国开展的,目前尚不清楚本研究结论是否也同样适用于其他人种。总体来说,本研究结论尚需高质量、大规模、多中心的RCT来进一步证实。

### 参考文献

- [1] SONG H, WANG P, LIU J, et al. Panaxnotoginseng preparations for unstable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(8): 1162-1172.
- [2] JIA Y, BAO F, HUANG F. Is tongxinluo more effective than isosorbide dinitrate in treating angina pectoris? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Altern Complement Med*, 2014, 17(12): 1109-1117.
- [3] PARIKH R, KADOWITZ PJ. Angina pectoris: current therapy and future treatment options[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(2): 175-186.
- [4] 黄壮壮, 刘锋, 何旭, 等. 冠心舒通胶囊及其各单味药对心肌细胞和主动脉平滑肌细胞损伤的保护作用机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12): 226-230.
- [5] 李丹, 李永成. 冠心舒通胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. *实用老年医学*, 2013, 27(8): 657-659.
- [6] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): 873-880.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 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.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 102.

- [9] 国际心脏病学会和协会,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.
- [10] 徐亚伟,李宪凯.不断更新的抗栓治疗:2012年ACCF/AHA不稳定性心绞痛和非ST段抬高性心肌梗死指南[J].中国循环杂志,2012,27(s1):12-15.
- [11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:139-140.
- [12] 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):409-412.
- [13] 马礼坤.美国心脏病学院和美国心脏学会新的不稳定性心绞痛/非ST段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南解读[J].临床内科杂志,2007,24(12):808-810.
- [14] 高慧锋.益气化痰法治疗不稳定性心绞痛临床研究[J].中医学报,2012,27(11):1481-1482.
- [15] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会,等.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J].中华急诊医学杂志,2016,25(4):397-404.
- [16] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GOTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [17] Cochrane Training. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1*[EB/OL]. (2008-09-01)[2018-10-01]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [18] DER SIMONIAN R, NAN L. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [19] 郑明华. Meta分析软件应用与实例解析[M].北京:人民卫生出版社,2013:4-5.
- [20] HIGGINS JP, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [21] STERNE JA, EGGER M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis[J]. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(10):1046-1055.
- [22] SONG F, GILBODY S. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Increase in studies of publication bias coincided with increasing use of meta-analysis[J]. *BMJ*, 1998, 316(7129):637-641.
- [23] 王权,田金徽,李伦,等.试验序贯分析简介[J].中国循证医学杂志,2013,13(10):1265-1268.
- [24] 林杨闯.冠心舒通胶囊保护不稳定型心绞痛患者血管内皮细胞功能的作用及疗效观察[J].新中医,2016,48(5):18-20.
- [25] 苗灵娟,程广书.冠心舒通胶囊对不稳定型心绞痛患者心电图、心肌酶的影响[J].亚太传统医药,2017,13(16):152-153.
- [26] 赵继胜,张永前.冠心舒通胶囊对不稳定型心绞痛患者QT离散度的影响[J].河北中医,2015,37(11):1698-1700.
- [27] 梁波.冠心舒通胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛43例临床观察[J].云南中医中药杂志,2015,36(2):23-32.
- [28] 郭道群,李萍.冠心舒通胶囊治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].中国临床医生,2013,41(12):37-38.
- [29] 武文广,杜明明,武文冲.冠心舒通胶囊对稳定性心绞痛患者VEGF及ICAM的影响[J].中西医结合心血管杂志,2015,3(6):79-80.
- [30] 孔令阁,孙欣,金春丽.冠心舒通胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J].临床医药文献杂志,2016,3(30):6074-6075.
- [31] 李丹,李永成.冠心舒通胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].实用老年医学,2013,27(8):657-659.
- [32] 陈亚静,陈亚青,肖暖.冠心舒通胶囊联合曲美他嗪对不稳定型心绞痛病人IL-6、NT-proBNP的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(27):2181-2186.
- [33] 陈春英,曹中伟.冠心舒通胶囊联合辛伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2270-2275.
- [34] 乔尚,董巧玲,郭曙军.冠心舒通胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2017,28(19):3561-3563.
- [35] 黄壮壮,刘峰,何旭,等.冠心舒通胶囊及其各单味药对心肌细胞和主动脉平滑肌细胞损伤的保护作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(12):226-230.
- [36] 孙志坚,奥·乌力吉.冠心舒通胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J].内蒙古民族大学学报(自然科学版),2006,21(4):422-424.
- [37] 霍煜,姚天明,梁卓,等.冠心舒通胶囊对动脉粥样硬化大鼠血脂代谢及血流变指标的影响[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(11):248-250.
- [38] 孙志坚,邱祥眷,赵明.冠心舒通胶囊对急性心肌梗死大鼠心功能作用的实验研究[J].中国心血管病研究,2010,8(12):944-946.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-01-07)

(编辑:刘明伟)