

通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析

林新铎^a, 唐俊明^a, 杨建业^a, 张蕾^a, 曹腾^a, 姜峰波^b, 张旭阳^c, 王家宁^a

(湖北医药学院附属人民医院, ^a 临床医学研究所, ^b 神经内科, ^c 血液内科, 十堰 442000)

[摘要] **目的** 评价通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性。**方法** 应用计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、PEDro、NTIS、CNKI、VIP 和万方数据库等电子数据库, 查找所有通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT), 检索时限均为各数据库建库至 2016 年 3 月 31 日。由 2 名评价员按照纳入和排除标准独立选择文献并提取资料, 交叉核对并进行方法学质量评估, 应用 RevMan5.2 软件对所提取的数据进行 Meta 评价。**结果** 共纳入 13 个随机对照研究, 1183 例患者。Meta 分析显示: 与对照组相比, 通心络联合倍他乐克组临床疗效、心电图改善效果显著提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。RR(95% CI) 分别为 1.34 (1.26 ~ 1.42)、1.23 (1.15 ~ 1.32)、0.64 (0.28 ~ 1.46)。**结论** 现有证据表明通心络和倍他乐克具有协同作用, 能有效改善心脏供血, 增加心肌细胞活力, 降低复发率, 显著提高临床症状疗效和心电图疗效, 安全性较好。

[关键词] 冠心病; 心绞痛; 肾上腺素能 β -1 受体拮抗剂; 中成药; Meta 分析

中图分类号: R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.015

Tongxinluo combined with betaloc in treating coronary heart disease patients with angina: a Meta-analysis

Lin Xinduo*, Tang Junming, Yang Jianye, Zhang Lei, Cao Teng, Jiang Fengbo, Zhang Xuyang, Wang Jianing
(* Institute of Clinical Medicine, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Corresponding author: Wang Jianing, Email: rywjn@vip.163.com

[Abstract] **Objective** To objectively evaluate the efficacy and safety of tongxinluo combined with betaloc in treating coronary heart disease patients with angina. **Methods** Such databases as Cochrane Library, PubMed, Embase, PEDro, NTIS, Wangfang Database, CNKI and VIP Database were searched from their establishment to March 2016 for collecting the randomized controlled trials (RCTs) about tongxinluo combined with betaloc in treating coronary heart disease patients with stenocardia, and the references of those RCTs were also searched by hand. Two reviewers independently selected documents and extracted information according to the inclusion and exclusion criteria, having cross-checked and assessed methodological quality. Application of RevMan5.2 software evaluated the extracted dataes. **Results** Thirteen studies involving 1183 patients were included. The results of meta-analyses showed that compared with the control group, the curative effect of clinic and ECG of the observation group were significantly improved and the differences were statistically significant, but adverse reactions of both groups were not statistically significant. RR (95% CI) were respectively 1.34 (1.26 - 1.42), 1.23 (1.15 - 1.32), 0.64 (0.28 - 1.46). **Conclusion** The clinical effect and EKG improvement are significantly improved after tongxinluo combined with betaloc in treating CHD patients with angina.

[Key words] Coronary disease; Angina pectoris; Adrenergic beta-1 receptor antagonists; Chinese patent drugs; Meta-analysis

冠心病心绞痛是一种临床上比较常见的内科疾病。心绞痛是由于冠状动脉供血和供氧不足, 导致心肌急剧、短暂性地缺血与缺氧而引起的发作性胸痛综合征^[1]。近年来全球范围内冠心病心绞痛的

发病率和患病率呈现逐年增高趋势, 而在我国每年因冠心病心绞痛发作致死的患者人数约占心脏病死亡总人数的 10% ~ 20%^[2]。目前临床上主要使用药物进行治疗, 包括硝酸酯类、 β -受体阻滞剂、降脂药物、钙离子拮抗剂及抗血小板药物等。但随着中西医结合的不断发展, 临床上治疗冠心病心绞痛时不断融入中西医结合治疗的方式。

通心络是一种中成药, 主要由人参、土鳖虫、水

基金项目: 国家自然科学基金 (81270221)

作者简介: 林新铎, 硕士在读, Email: 983358600@qq.com

通信作者: 王家宁, 主任医师, 教授, Email: rywjn@vip.163.com

蛭、全蝎、蜈蚣、赤芍、蝉蜕、檀香、冰片、降香等配伍组成,具有促进血管内皮再生、调节血脂、减少炎症反应、改善冠脉循环及扩张冠状动脉的作用,已广泛用于治疗心肌缺血引起的胸闷、心绞痛及心肌梗死等。倍他乐克是一种选择性 β_1 受体阻滞剂^[3],通过抑制心肌细胞对交感神经及儿茶酚胺的反应,减慢心率、降低心肌耗氧量、提高运动量及重新分配心肌血流,从而改善心脏供血,缓解心绞痛症状,在预防心脏性猝死方面有着显著作用。本研究拟通过对通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的临床随机对照试验进行 Meta 分析,为临床上冠心病心绞痛的中西医结合治疗提供可靠的参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 关于通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的临床随机对照试验,且随访时间至少大于3个月;无论是否采用盲法或隐藏;语种只限于中英文。

1.1.2 研究对象 具有典型心绞痛症状和体征的冠心病心绞痛患者,均符合 WHO 制定的有关冠心病心绞痛的诊断标准^[4],并排除具有严重肝肾功能不全、急性心肌梗死、心源性休克以及相关药物过敏等患者。

1.1.3 干预及对照措施 对照组患者给予冠心病心绞痛常规治疗及对应护理,观察组在对照组治疗的基础上增加服用倍他乐克和通心络。

1.1.4 结局指标 ①临床疗效;②心电图改善效果;③不良反应。临床疗效评定:显效:患者经治疗后心绞痛症状及临床体征基本消失或心绞痛发作频率降低80%以上;有效:患者经治疗后心绞痛发作频率减少50%~80%;无效:患者经过治疗后未达到上述有效标准甚至加重。心电图改善效果评定:显效:静息心电图 ST 段和 T 波大致恢复到正常心电图;有效:经治疗后压低的 ST 段回升 0.05 mV 以上,或者 T 波由平坦变为直立;无效:治疗后静息心电图与治疗前相比无明显改善或未达到上述有效标准甚至加重。

1.1.5 排除标准 ①非临床随机对照试验;②未给出本研究所要观察的指标;③观察组除接受倍他乐克和通心络治疗外还接受了对照组未使用的其他治疗方法;④有倍他乐克、通心络禁忌证或不能耐受治疗者;⑤纳入的研究资料不全,如年龄、性别等;⑥已经重复发表的文献以及未提供原始数据的文献。

1.2 文献检索 检索 Cochrane Library、PubMed、NTIS、PEDro、Embase、CNKI、万方数据库和 VIP 等电子数据库,筛选中、英文文献及其参考文献,检索时间为建库至 2016 年 3 月 31 日。中文检索词为:“倍他乐克”“通心络”“冠心病”“心绞痛”“随机”“随机对照试验”;英文检索词:“Tongxinluo”“Betaloc”“Coronary Heart Disease”“Stenocardia”“Random”“Random Controlled Trials”“RCTs”,并同时检索近年国内外冠心病心绞痛学术会议论文集。

1.3 文献筛选和资料提取 两名评价员根据事先设计好的表格独立进行原始文献筛选并提取所有符合条件的资料,以讨论方式解决评价员之间的分歧。资料提取包括基线情况、疗效评价指标、干预措施特点等,当上述任何信息不清楚时,试图联系原始作者让他提供更加详细的信息。

1.4 质量评价 两名评价员根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 质量评价标准^[5]对每个纳入的研究进行偏倚风险评估,并且通过请教专家或讨论解决分歧。评价内容包括:①是否产生随机序列,②是否分配隐蔽,③是否对研究者和受试者实施双盲,④研究结果是否进行盲法评价,⑤结果数据是否完整,⑥是否避免选择性结果报告,⑦是否避免造成偏倚风险的其他问题。

1.5 统计学处理 采用 Review Manager 5.2 软件进行 Meta 分析,对于计数资料以相对危险度(RR)为效应量进行评估;对于计量资料,以加权均数差(WMD)为效应量进行评估。各效应量以 95% 可信区间(CI)表示。应用 χ^2 检验分析统计学异质性,若 $P > 0.1, I^2 < 50%$ 认为多个同类研究具有同质性,可应用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1, I^2 \geq 50%$ 则认为各研究间存在异质性,分析异质性产生的原因并进行亚组分析,若找不出异质性来源,则采用随机效应模型进行分析。应用绘制漏斗图的方法观察是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 以上述关键词从电子数据库和其他途径共搜索出 687 篇文献,通过限定临床随机对照试验排除 556 篇关于基础研究、综述、系统评价和非随机对照试验,阅读余下的 131 篇文献的题目和摘要排除 88 篇,然后对余下的 43 篇文献进行仔细全文阅读,按纳入和排除标准共纳入 13 项研究。

2.2 纳入研究的一般特征及质量评价 按照纳入标准,本试验共纳入 13 个临床随机对照研究,包

括 1183 例患者,其中观察组 593 例,对照组 590 例,平均年龄(54.3 ± 3.6)岁,女性占 37.2%,两组患者在年龄、性别及病程方面比较差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。对照组患者给予常规治疗及对应护理,观察组在对照组治疗的基础上增加服用倍他乐克和通心络。13 项研究结局指标均包含临床疗效,9 项研究结局指标包含心电图改善效果和不良反应(各研究一般情况见表 1)。13 项研究均为临床随机对照试验且研究质量均为 B 级,其中 2 项研究^[14-15]详细描述了随机数字分配方法,但所有研究均未提及是否采用盲法及分配隐藏。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 通心络联合倍他乐克治疗对临床疗效改善

的比较 纳入的 13 项研究均报道了临床疗效,因各研究间存在同质性($I^2 = 17\%$, $P = 0.27$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果示通心络联合倍他乐克组临床疗效显著优于对照组($RR = 1.34$, 95% $CI: 1.26 \sim 1.42$, $P < 0.01$),差异有统计学意义。

2.3.2 通心络联合倍他乐克治疗对心电图疗效改善的比较 纳入的文献中有 9 篇文献报道了心电图疗效改善的影响,因各研究间存在同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.72$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果示通心络联合倍他乐克组心电图疗效显著优于对照组($RR = 1.23$, 95% $CI: 1.15 \sim 1.32$, $P < 0.01$),差异有统计学意义。

2.3.3 通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛不良反应的比较 本次评价纳入的 13 项研究中有 4

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	例数 (T/C)	干预措施及疗程		结局指标	质量方法学评价		等级
		观察组	对照组		R C B	Q	
陈博雅 2014 ^[6]	15/15	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果、不良反应	N N N	无退出	B
蔡木泾 2010 ^[7]	50/50	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果	N N N	无退出	B
马忠保 2015 ^[8]	27/27	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(12 个月)	常规治疗(12 个月)	临床疗效、不良反应	N N N	无退出	B
胡京津 2015 ^[9]	64/64	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果、	N N N	无退出	B
赖景涛 2010 ^[10]	50/50	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果、不良反应	N N N	无退出	B
金玉 2015 ^[11]	35/33	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果	N N N	无退出	B
梁琦 2015 ^[12]	40/40	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果	N N N	无退出	B
冯凤萍 2013 ^[13]	33/32	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(6 个月)	常规治疗(6 个月)	临床疗效、心电图改善效果、不良反应	N N N	无退出	B
杨庆国 2014 ^[14]	42/42	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、不良反应	Y N N	无退出	B
王晓兵 2015 ^[15]	40/40	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、不良反应	Y N N	无退出	B
秦廷兵 2009 ^[16]	34/34	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果、不良反应	N N N	无退出	B
张恩伟 2013 ^[17]	80/80	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(3 个月)	常规治疗(3 个月)	临床疗效、心电图改善效果、不良反应	N N N	无退出	B
刘智林 2009 ^[18]	83/83	常规治疗 + 倍他乐克 + 通心络(12 个月)	常规治疗(12 个月)	临床疗效、不良反应	N N N	无退出	B

注:T/C:试验组/对照组;N:未描述;R:随机序列产生方法;C:分类隐藏方法;B:盲法;Q:退出与失访

个研究提及通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛期间无不良反应或未见毒性反应,有4个研究未提及不良反应,另外有5个研究提及治疗期间患者出现头痛、头晕、低血压及呕吐等不良反应,患者均为轻度反应,对疾病治疗无影响。因各研究间存在同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.96$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组不良反应差异无统计学意义($RR = 0.64$, $95\% CI: 0.28 \sim 1.46$, $P = 0.29$)。

3 讨论

本次 Meta 分析尚存在许多不足,有待于进一步完善:①对于不良反应,只有5项研究提及通心络联合倍他乐克治疗期间出现不良反应;②本研究检索后所纳入的13篇文献均为国内文献,0篇英文文献,国内临床证据等级较低,影响研究结果的外推性;③所纳入的研究随访时间偏短,样本量较小,缺乏高质量、大样本、标准化、多中心的随机对照试验;④所纳入的研究对于分组只提到随机二字,大多数研究未详细地阐述样本分配的具体方法,可见漏斗图左右分布不对称,说明纳入的研究存在发表偏倚。

综上所述,通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的临床效果较目前常规心绞痛药物治疗显著,无明显不良反应,患者耐受性好,值得在临床上推广应用。但由于本 Meta 分析纳入的临床随机对照研究的文献数量及样本量均较小,总体研究质量等级较低,远期预后尚缺乏有力证据,使得结论的论证强度受到一定程度的限制。因此,需要更多设计合理的随机对照试验,特别是按照 CONSORT 标准设计的大样本多中心长期的双盲临床随机对照试验来验证其临床疗效与安全性,以期获得最佳循证证据更好地指导临床实践。

参考文献

[1] 姚依群,尹秋生,曹少军,等.老年冠心病及其高危患者生活方式干预的效果[J].中国临床保健杂志,2011,14(5):461-463.

[2] 陈灏珠.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:1494.

[3] 於忠伟.倍他乐克联合参松养心胶囊对室性早搏患者T波峰-末间期的影响[J].中国临床保健杂志,2011,14(3):317-318.

[4] 武凤华,陈卓鹏.倍他乐克联合丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床观察[J].北方药学,2015,12(4):9-10.

[5] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated Macch 2011] [M/OL]. London: The Cochrane Collaboration, 2011 [2016-07-15]. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook>.

[6] 陈博雅,秦玉花,赵红卫,等.30例冠心病心绞痛患者的临床治疗分析[J].中外医疗,2014,11(2):3-4.

[7] 蔡木泾,陈秀娟.倍他乐克、通心络联合治疗冠心病心绞痛100例疗效观察[J].临床医学工程,2010,17(1):69-70.

[8] 马忠保.倍他乐克、通心络联合治疗冠心病心绞痛的临床分析[J].中外医学研究,2013,11(32):189-190.

[9] 胡京津,张代刚.倍他乐克、通心络联合治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J].中国实用医药,2015,10(34):14-16.

[10] 赖景涛.倍他乐克、通心络联合治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J].当代医学,2010,16(21):136-137.

[11] 金玉,开芸,赵少华.倍他乐克联合通心络治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中西医结合心血管病杂志:电子版,2015,3(21):130-131.

[12] 梁琦.倍他乐克联合通心络治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中西医结合心血管病杂志:电子版,2015,3(24):57-59.

[13] 冯凤萍.倍他乐克联合通心络治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J].大家健康(学术版),2013,12(6):113-114.

[14] 杨庆国.倍他乐克通心络联合治疗冠心病心绞痛的临床应用疗效评价[J].中西医结合心血管病杂志:电子版,2014,2(13):60-62.

[15] 王晓兵,张薇,武云涛,等.冠心病心绞痛患者倍他乐克与通心络联合治疗的临床效果[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(5):696-697.

[16] 秦廷兵.倍他乐克、通心络联合治疗冠心病心绞痛68例临床分析[J].中外医学研究,2009,7(11):69-70.

[17] 张恩伟.倍他乐克联合通心络治疗冠心病心绞痛的临床疗效[J].中国保健营养,2013,6(3):859-860.

[18] 刘智林,贾芳.通心络联合倍他乐克治疗稳定型心绞痛的临床观察[J].当代医学,2009,15(9):140-141.

(收稿日期:2016-08-20)