

丹参川芎嗪注射液辅助治疗慢性阻塞性肺病疗效及安全性的 Meta 分析

陈世春, 谢保城, 田 浩, 鲁澄宇*

广东医科大学, 广东 东莞 523808

摘 要: 系统评价丹参川芎嗪注射液治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 的有效性与安全性。计算机检索 PubMed、EMBase、ClinicalTrials、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据 (CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库 (VIP)。纳入丹参川芎嗪注射液联合西医疗法 (试验组) 对比常规疗法 (对照组) 治疗慢性阻塞性肺病的随机对照试验 (RCTs), 检索时限为建库起至 2018 年 2 月, 提取资料并按照 Cochrane 系统评价员手册 5.3 评价质量后, 采用 Revman 5.3 对数据进行 Meta 分析。通过对入选的文献进行质量评价与筛选, 共纳入 16 篇 RCTs, 合计 1 259 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者的总有效率显著优于对照组 [OR=4.67, 95% CI (3.03, 7.19), $P<0.000\ 01$], 第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 改善情况显著优于对照组 [SMD=1.43, 95% CI (1.14, 1.72), $P<0.000\ 01$], 用力肺活量 (FVC) 恢复程度显著优于对照组 [SMD=1.53, 95% CI (1.17, 1.90), $P<0.000\ 01$], FEV₁/FVC 显著高于对照组 [SMD=1.12, 95% CI (0.90, 1.34), $P<0.000\ 01$], FEV₁ 占预计值显著优于对照组 [SMD=0.62, 95% CI (0.31, 0.93), $P<0.000\ 1$], 血氧分压 (PaO₂) 水平明显高于对照组 [MD=9.7, 95% CI (7.92, 11.65), $P<0.000\ 01$], 血二氧化碳分压 (PaCO₂) 显著低于对照组 [SMD=-1.51, 95% CI (-1.90, -1.12), $P<0.000\ 01$], 动脉血氧饱和度 (SaO₂) 显著高于对照组 [SMD=0.94, 95% CI (0.48, 1.40), $P<0.000\ 1$]。对于治疗慢性阻塞性肺疾病, 在常规西医疗法的基础上加用丹参川芎嗪注射液患者能明显改善患者的肺功能, 但该研究结论仍需更多高质量的临床试验支持。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 慢性阻塞性肺病; Meta 分析; 随机对照试验; 安全性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)21-5211-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.037

Meta-analysis of efficacy and safety of *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection in treatment of chronic obstructive pulmonary diseases

CHEN Shi-chun, XIE Bao-cheng, TIAN Hao, LU Cheng-yu

Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

Abstract: To evaluate therapeutic efficacy and safety of *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). All clinical trial databases were retrieved from PubMed, EMBase, ClinicalTrials, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, and Wanfang. Data were searched from inception to February 2018, randomized controlled trials (RCTs) by *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with chemotherapy (experimental group) compared with conventional therapy (control group) in the treatment of COPD were included. All included studies were critically appraised by two independent reviewers according to the cochrane systematic review method and using Revman 5.3 Software and State 12.0 for Meta-analysis. There were 16 RCTs were included in the evaluation and screening of selected articles with a total of 1 259 patients. The Meta-analysis showed that the total clinical efficacy of the patients in the experimental group after treatment was significantly better than that in the control group [OR = 4.67, 95% CI (3.03, 7.19), $P < 0.000\ 01$]; The improvement of forced expiratory volume in one second (FEV₁) was significantly better than control group [SMD = 1.43, 95% CI (1.14, 1.72), $P < 0.000\ 01$]; Forced vital capacity (FVC) was significantly better than control group [SMD = 1.53, 95% CI (1.17, 1.90), $P < 0.000\ 01$]; FEV₁/FVC was significantly better than control group [SMD = 1.12, 95% CI (0.90, 1.34), $P < 0.000\ 01$]; FEV₁ in the percentage of the predicted value forced vital capacity (FVC) was significantly better than control group [SMD = 0.62, 95% CI (0.31, 0.93), $P < 0.000\ 1$] and the blood gas index of PaO₂ was significantly higher than control group [MD= 9.7, 95% CI (7.92, 11.65), $P < 0.000\ 01$]; PaCO₂ was

收稿日期: 2018-03-19

作者简介: 陈世春 (1992—), 女, 广东医科大学研究生, 研究方向为药动学研究。Tel: 15296004243 E-mail: 477912514@qq.com

*通信作者 鲁澄宇 (1967—), 男, 教授, 医学博士, 硕士生导师, 研究方向为药动学研究。Tel: 15916829616 E-mail: gdmclu@qq.com

significantly lower than control group [SMD = -1.51, 95% CI (-1.90, -1.12), $P < 0.000\ 01$]; SaO_2 was significantly higher than control group [SMD = 0.94, 95% CI (0.48, 1.40), $P < 0.000\ 1$]. For the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with chemotherapy can significantly improve the lung function of patients, but the conclusions of the study still need to be confirmed by more high-quality clinical trials.

Key words: *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection; chronic obstructive pulmonary diseases; Meta-analysis; randomized controlled trials; safety

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以不完全可逆气流受限特征为主, 呈进行性发展的慢性气道炎症性肺部疾病^[1], 是医院呼吸科常见的疾病之一。其表现为肺内通气和换气功能的障碍, 导致患者出现低血氧症和高碳酸血症, 最终发展为呼吸衰竭。申永春等^[2]研究表明, 随着人体肺内吸入的有害颗粒或有害气体逐年增多, COPD 的患病率和病死率也逐渐升高。据 WHO 和流行病学数据统计, 预测到 2020 年 COPD 将居世界疾病经济负担的第 5 位^[3], 成为全球第 3 大致死的疾病^[4], 严重威胁人们的生命健康和生活质量。如何降低 COPD 的患病率和病死率已成为临床研究重点关注的热点之一。

目前, 西医常规治疗 COPD 的方法主要是吸氧, 解痉平喘 (氨茶碱、沙美特罗替卡松等), 化痰 (盐酸氨溴索等), 保持水、电解质以及酸碱平衡, 抗感染 (头孢哌酮舒巴坦钠、左氧氟沙星等) 等对症治疗。根据病人情况, 必要时可给予中枢呼吸兴奋药 (如洛贝林、可拉明等) 及使用有创或无创呼吸机通气。近年来研究^[5]发现, 中药合理地介入治疗, 在一定程度上能提高患者的临床疗效、改善症状、缩短疗程及降低西医治疗的副作用等。丹参川芎嗪注射液是一种中药复方制剂, 其主要成分为丹参素及盐酸川芎嗪。据药理研究^[6-10]表明, 二者联合应用具有抑制血小板凝集、扩张肺部血管、松弛支气管平滑肌、降低气道阻力、缓解炎症反应、改善肺功能等作用。多项临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RTCs) 对丹参川芎嗪注射液辅助治疗 COPD 疗效进行了研究, 但缺乏其质量与疗效的系统评价。因此, 本文采用循证医学的方法, 系统评价丹参川芎嗪注射液辅助治疗 COPD 对患者肺功能及临床疗效的影响, 为临床合理用药及辅助用药管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、EMBase、ClinicalTrials、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库 (CNKI)、

中国生物医学文献数据 (CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库 (VIP), 检索时限为各数据库建库起至 2018 年 2 月。英文检索词为 “*Salvia miltiorrhiza* ligustrazine” “chronic obstructive pulmonary disease” “COPD” “RCT”; 中文检索词为 “丹参川芎嗪” “慢性阻塞性肺疾病” “慢性阻塞性肺病” “阻塞性肺病” “随机对照试验”。

1.2 文献纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型: 随机对照试验和半随机对照试验; ②语种: 中文或英文; ③研究对象为符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[1]诊断标准的 COPD 患者, 不包括其他肺疾病引起的肺功能下降、伴有肝肾功能不全以及恶性肿瘤等病症, 年龄与性别不限; ④干预措施: 试验组患者给予西医常规治疗及丹参川芎嗪注射液辅助治疗, 对照组患者给予西医常规治疗。⑤结局指标: 以肺功能第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC)、 FEV_1/FVC 以及 FEV_1 占预计值为主要疗效结局指标, 以动脉血气分析血氧分压 (PaO_2)、血二氧化碳分压 (PaCO_2)、动脉血氧饱和度 (SaO_2)、血清中各炎症因子水平 [白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 为次要疗效结局指标。

1.2.2 排除标准 ①无法提取数据或重复发表的文献; ②动物实验或基础研究; ③非随机对照试验和临床设计不严谨; ④诊断及疗效判定标准不规范等设计不好的临床报道。

1.3 资料提取和质量评价

初筛文献时, 由 2 位评价者独立阅读文献的题目与摘要, 按照共同制定的纳入标准与符合条件, 提取信息并进行交叉讨论核对, 若出现争议或意见不一时参考第 3 评价者意见。所获数据信息包括作者、发表年份、样本量、性别、年龄、临床分期、干预措施、结局指标等内容。采用 Cochrane 系统评价工具推荐的“偏倚风险评估”对纳入研究的文献进行质量评价, 主要包括 7 个方面的内容: ①随机序列产生; ②分配隐藏; ③受试者和研究者盲法;

④研究结局的盲法评价；⑤结局数据的完整性；⑥选择性报告偏倚；⑦其他偏倚。临床试验采取随机分配且分配方式隐藏、对受试者和研究者以及结果评价者实施盲法、结果数据完整且无抄袭等情况均可评为“低风险”，反之则为“高风险”，未提及可视为“未知风险”，由此对研究质量进行判断。

1.4 统计与分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。分类变量资料采用比值比 (OR) 表示，连续型变量采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 表示，效应量以 95% 可信区间 (CI) 表示。异质性检验采用 I^2 检验。若 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ ，表明各研究结果间异质性小，采用固定效应模型分析；反之，则采用随机效应模型分析。采用森林图、漏斗图以及 Stata 12.0 软件的 Egger 检验对纳入研究的潜在性发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本信息

初始全部高级检索得到 116 篇文献，剔除重复文献后得 78 篇文献；按照纳入标准与符合条件，通过阅读题目和摘要，排除案例报道 ($n=3$)、非联合丹参川芎嗪注射液 ($n=1$)、综述 ($n=2$) 以及动物或基础 ($n=4$) 等实验文献 10 篇，得到相关文献 28 篇；查阅全文后，排除非化疗对照 ($n=4$)、非治疗慢性阻塞性肺疾病 ($n=5$)、结局指标不符合病例 ($n=3$) 共 12 篇，最终纳入 16 篇 RCT 文献^[11-26]，均为中文文献。文献筛选流程见图 1，纳入研究基本信息见表 1。

2.2 纳入研究质量评价

16 项研究中所有文献均提及随机对照的方法，其中 6 项研究^[11-16]采用“随机数字表法” (可判断为低风险偏倚)，所有研究均未提及分配隐藏；所有研究均未提及对受试者和研究者及结局评价者施盲 (判断为不清楚)；所有研究在治疗过程中均未出现失访 (可判断为低风险偏倚)；所有研究均未注册，无法获取研究方案 (可视为高风险偏倚)；所有研究均未提及报告选择性偏倚 (判断为不清楚)，而其他偏倚评估中研究提供的信息可能存在可疑性 (视为高风险偏倚)。纳入研究偏倚风险见图 2、3。

2.3 临床疗效评价

2.3.1 总有效率 11 项研究^[11-13,15,17-22,25]报道了总有效率比较，试验组共 444 例，对照组共 437 例。异质性检验结果 ($P=0.96$ ， $I^2=0$)，采用固定效应

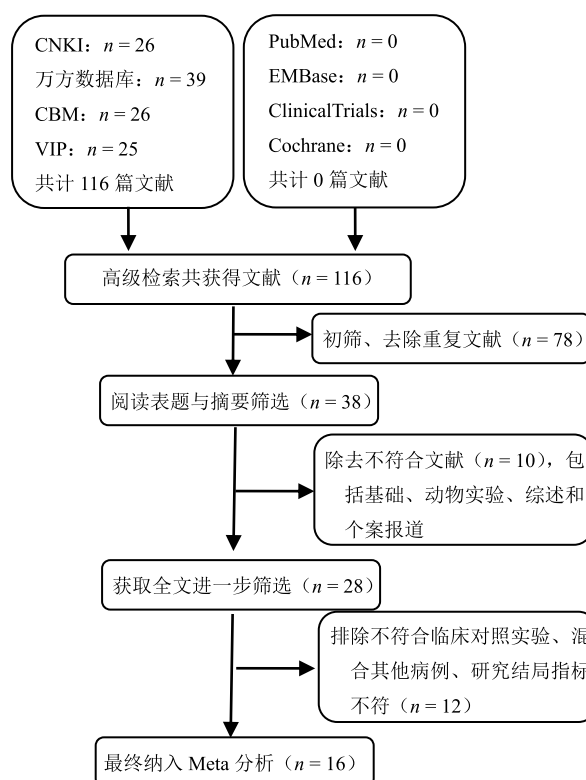


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literatures screening process and results

模型进行合并分析，各研究间无明显异质性，见图 4。Meta 分析结果显示，在西医常规治疗基础上联用丹参川芎嗪注射液能显著提高 COPD 的总有效率，差异有统计学意义 [$OR=4.67$ ，95% CI (3.03, 7.19)， $P<0.000\ 01$]，见图 4。

2.3.2 FEV₁ 7 项研究^[12-14,16-17,19,26]报道了肺功能中 FEV₁ 的水平，试验组共 296 例，对照组共 296 例。经各个研究间异质性检验表明 ($P=0.02$ ， $I^2=61\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，在常规治疗基础上，联用丹参川芎嗪注射液能显著提高 FEV₁ 的水平 [$SMD=1.43$ ，95% CI (1.14, 1.72)， $P<0.000\ 01$]，差异有统计学意义，见图 5。

2.3.3 FVC 纳入的 6 项研究^[12-14,16,19,26]报道了治疗后患者的 FVC 水平，包括试验组共 247 例，对照组共 247 例。各研究间存在的异质性 ($P=0.008$ ， $I^2=68\%$)，采用随机效应模型，分析结果显示，联用丹参川芎嗪注射液治疗的患者的 FVC 水平 [$SMD=1.53$ ，95% CI (1.17, 1.90)， $P<0.000\ 01$] 高于仅采用西医常规治疗的患者，差异有统计学意义，见图 6。

2.3.4 FEV₁/FVC 共有 5 项研究^[13-14,16,18,22]报道了患者经常规疗法联用丹参川芎嗪注射液后 FEV₁/FVC

表 1 纳入研究基本信息
Table 1 General information of included studies

纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C)/岁	人数 (男/女)	干预措施		疗程/d	判定指标
				T	C		
贾铷等 ^[17]	49/49	63.8/62.9	51/47	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+洛贝林 9 mg+可拉明 1.125 mg	14	a~d
朱颖炜等 ^[11]	44/44	57.4/56.4	55/33	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗	14	a~c
丁海飞 ^[23]	20/20	68.7	22/18	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+无创正压机械通气 (NIPPV)	7	a~c
陈建新 ^[26]	43/43	70.6/69.3	45/41	C+丹参川芎嗪注射液 5~10 mL	常规治疗	10	b、d
郑玉兰等 ^[12]	58/58	69.5/69.1	71/45	C+丹参川芎嗪注射液 5~10 mL	常规治疗+有创无创序贯机械通气	10	a~d
张燕敏等 ^[16]	35/35	69.1/68.3	45/25	C+丹参川芎嗪注射液 5~10 mL	常规治疗+无创正压机械通气 (NIPPV)	10	a~c
董建平 ^[25]	44/43	63.3/62.3	47/40	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+无创呼吸机(飞利浦, BIPAPST)	14	a~e
徐文华 ^[18]	20/20	61.4	19/21	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗	12	a、b、d
王彬 ^[13]	35/35	65.6/67.3	46/24	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+痰热清注射液 20 mL	7	a~c、e
莫健平 ^[21]	42/42	59.5/60.4	50/34	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+洛贝林 9 mg+可拉明 1.125 g	14	a、c
范荣梅 ^[19]	30/30	58.8	46/14	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+阿奇霉素 0.125 g	14	a~c
刘红怡 ^[20]	40/40	72.5	47/33	常规治疗+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗+洛贝林 9 mg+可拉明 1.125 mg+ 盐酸纳洛酮注射液 4 mg	10	a、b
孙宁霞等 ^[14]	46/46	65.0	67/25	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗	14	a~c
甘文云等 ^[24]	45/45	57.6/56.7	53/37	C+丹参川芎嗪注射液 5 mL	常规治疗	15	c、e
夏倩等 ^[22]	46/46	58.2/57.7	51/41	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗	12	a~c
韩宝勇等 ^[15]	36/30	65.3	38/28	C+丹参川芎嗪注射液 10 mL	常规治疗包括: 沙美特罗替卡松 (舒利迭) 1 吸+茶碱缓释片 (舒氟美) 0.2 g+盐酸 氨溴索 (沐舒坦) 30 mg+头孢哌酮舒巴 坦钠 3.0 g+左氧氟沙星 0.3 g+甲泼尼龙 40 mg	14	a~c

T-试验组 C-对照组 常规治疗-给予持续低流量吸氧, 解痉平喘化痰, 通气, 维持酸碱、水、电解质平衡, 抗感染等对症治疗 a-总有效率
b-肺功能指标 c-血气指标 d-炎症因子水平 e-出现不良反应

T-treatment group C-control group Conventional treatment group was treated with constant low flow oxygen inhalation, ease cough, reduce phlegm, ease grasp, keep respiratory tract from impeding, maintain balance of acid-base, water and electrolyte metabolism, and anti-infection etc a-total effective rate b-lung function index c-blood gas indexes d-levels of inflammatory cytokine e-adverse reactions

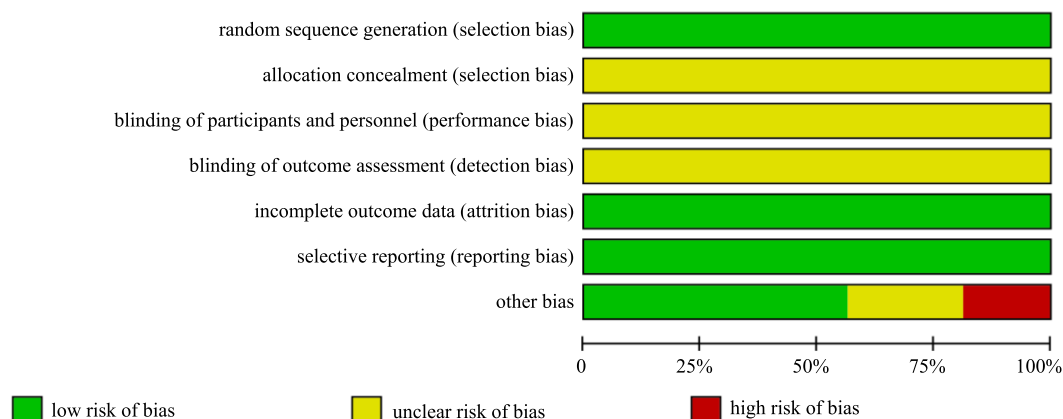


图 2 偏倚风险条形图

Fig. 2 Bar chart of bias risk

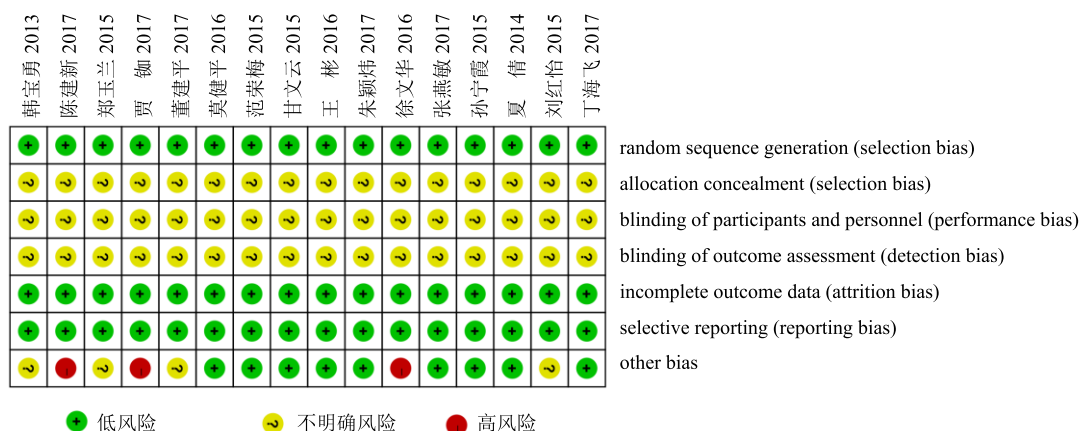


图 3 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 3 Assessment of risk of bias for each included study

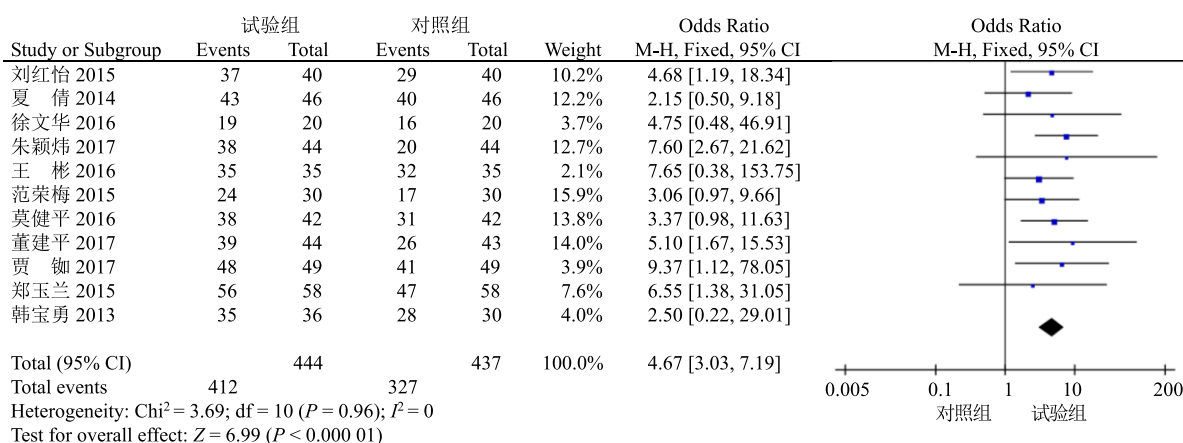


图 4 两组患者临床总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate between experimental group and control group

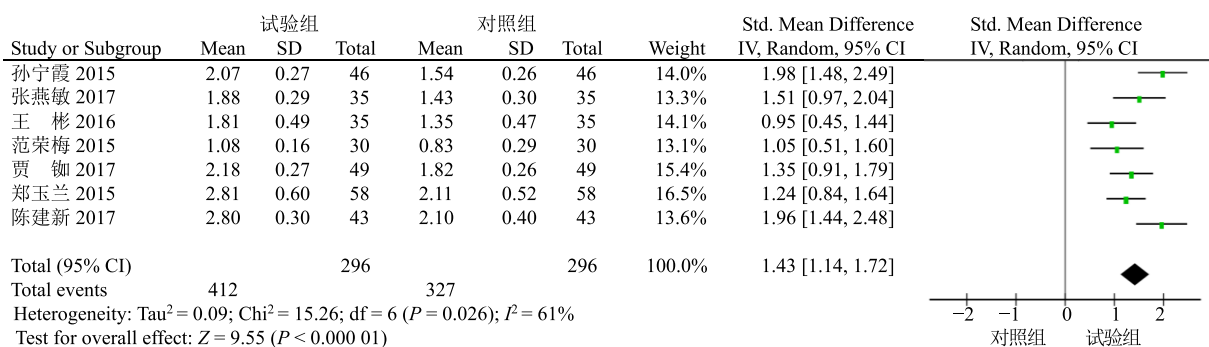


图 5 两组患者临床 FEV₁ 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁ between experimental group and control group

水平, 试验组共 182 例, 对照组共 182 例。各研究间经异质性检验 ($P=0.21$, $I^2=32\%$), 采用固定效应模型进行分析, Meta 分析结果显示, 试验组患者 FEV₁/FVC 水平高于对照组 [SMD=1.12, 95% CI (0.90, 1.34), $P<0.000\ 01$], 差异具有统计学意义, 提示常规疗法联用丹参川芎嗪注射液能明显改善

COPD 患者的 FEV₁/FVC 水平, 见图 7。

2.3.5 FEV₁ 占预计值 共 3 项文献^[18,22-23]报道了治疗前后 FEV₁ 占预计值的变化, 试验组共 86 例, 对照组共 86 例。经异质性检验 ($P=0.69$, $I^2=0$), 采用固定效应模型 Meta 分析, 结果显示常规治疗联用丹参川芎嗪注射液组高于仅采用常规治疗组

[SMD=0.62, 95% CI (0.31, 0.93), $P<0.000\ 1$], 两组比较差异有统计学意义, 提示丹参川芎嗪注射液辅助性治疗 COPD 具有明显临床疗效, 见图 8。

2.3.6 其他结局指标 对联用丹参川芎嗪注射液治疗 COPD 患者的各项次要结局指标(动脉血气指标、炎症反应因子水平)进行 Meta 分析, 结果见表 2、3。

2.3.7 安全性分析 本研究纳入的 16 篇文献中共有 3 篇^[13,24-25]分析患者治疗后的不良反应。王

彬等^[13]COPD 患者经治疗后, 对照组患者发生的不良反应有 7 例, 其中消化系统 2 例、口干现象 3 例及血液循环系统 2 例, 而联合丹参川芎嗪注射液治疗组发生的不良反应有 4 例, 包括消化系统 3 例、口干现象 1 例。甘文云等^[24]研究报道所有患者经治疗后均无药物不良反应, 分别对治疗后的两组患者进行血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、尿常规以及粪常规检查, 结果无异常改变。董建平^[25]联用

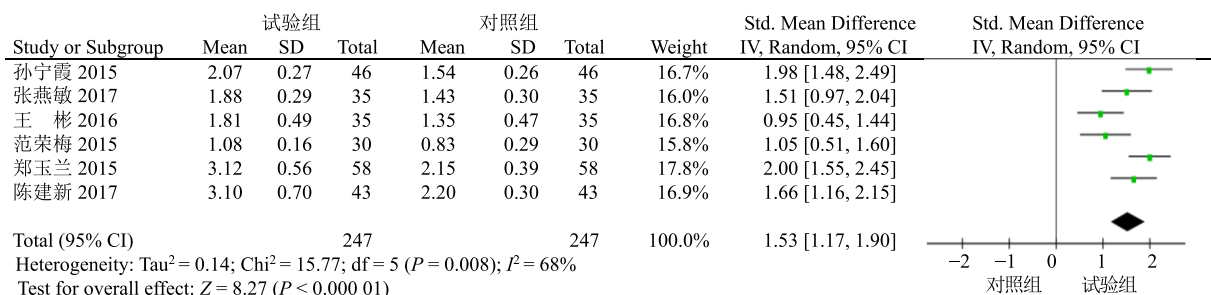


图 6 两组患者临床 FVC 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of FVC between experimental group and control group

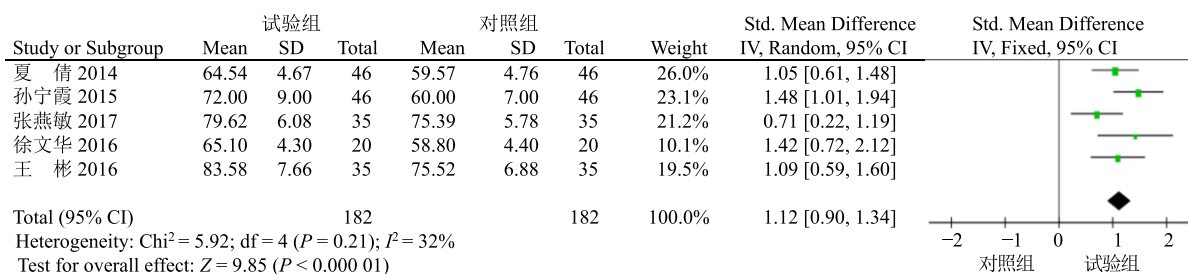


图 7 两组患者临床 FEV₁/FVC 的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁/FVC between experimental group and control group

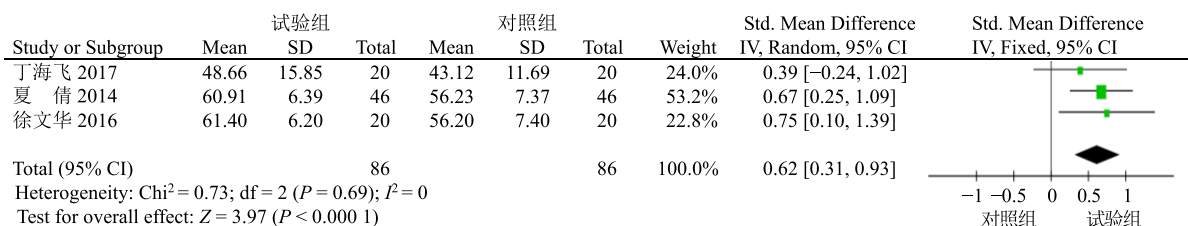


图 8 两组患者临床 FEV₁ 占预计值的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁ in percentage of predicted value between experimental group and control group

表 2 血气指标分析结果

Table 2 Results of meta-analysis of the blood gas

血气指标	纳入研究个数	异质性检验 $I^2/\%$	效应模型	效应量 (95% CI)	P 值
PaO ₂	10 ^[12-13,16-17,19,21-25]	79	随机	MD = 9.7 (7.92, 11.65)	$P < 0.000\ 01$
PaCO ₂	10 ^[12-13,16-17,19-23,25]	83	随机	SMD = -1.51 (-1.90, -1.12)	$P < 0.000\ 01$
SaO ₂	7 ^[13,16-17,21-22,24-25]	86	随机	SMD = 0.94 (0.48, 1.40)	$P < 0.000\ 1$

表 3 炎症反应因子水平分析结果

Table 3 Results of Meta-analysis of inflammatory factors

炎症反应因子	纳入研究个数	异质性检验 $I^2/\%$	效应模型	效应量 (95% CI)	P 值
IL-6	3 ^[12,17,26]	92	随机	SMD = -2.20 (-3.23, -1.18)	$P < 0.000\ 1$
IL-8	2 ^[17,25]	81	随机	MD = -8.35 (-12.19, -4.52)	$P < 0.000\ 1$
CRP	4 ^[12,17,25-26]	95	随机	SMD = -2.94 (-4.29, -1.60)	$P < 0.000\ 01$
TNF- α	4 ^[12,17,25-26]	87	随机	MD = -1.78 (-2.44, -1.12)	$P < 0.000\ 01$

丹参川芎嗪注射液治疗 COPD 的患者出现仅恶心呕吐 1 例、呼吸急促 1 例，而单独采用常规治疗组出现的不良反应有 9 例，主要表现为意识模糊 2 例、心率下降 2 例、恶心呕吐 3 例、呼吸急促 2 例。

2.4 发表偏倚评价与敏感性分析

本研究以常规疗法联合丹参川芎嗪注射液治疗 COPD 的临床总有效率得出的漏斗图进行分析，见图 9。结果显示，散点分布 95% 的可信区间内的顶部和中部，左右两侧基本对称。Egger 检验 ($t=0.86$, $P>0.413$)，认为存在明显发表偏倚可能性较低，结果较可靠，见图 10。如果纳入的研究异质性较大，应进一步对其异质性来源进行探讨、分亚组以及敏感性分析，若剔除指标中产生结局差异较大或大样本的研究后，异质性检验结果未改变且或剔除前后的差异仍无统计学意义，说明本研究的稳定性较好，反之，则不稳定且其可能属于异质性来源。例如，在结局炎症因子 (CRP、TNF- α) 水平中，将贾铷等^[17]的研究剔除后的异质性检验 $I^2=0$ ，结果在剔除前后的差异有统计学意义；在血气指标 (PaCO₂、SaO₂) 结局中，将莫健平^[21]研究的数据剔除后发现，异质性检验结果均有明显下降，以上例子说明该研究的稳定性较差，可判断为异质性来源。

3 讨论

临床上针对 COPD 患者的治疗通常是采用常规西医治疗，只能暂时缓解病人的临床症状，但仍存在诸多因素会使患者病情反复发作，或出现严重的不良反应^[27]，达不到治疗效果，且降低了患者用药的依从性。因此为探讨如何提高 COPD 患者的疗效。中医研究认为，COPD 患者出现的咳嗽、咳痰、喘息、胸闷气短等症状，参照《中医症状鉴别诊断学》^[28]将上述证候命名属“痰热壅肺、肺气上逆”。根据中医学理论体系的主要特点中的辨证论治，治疗 COPD 时，可从止咳、祛痰、平喘、活血化瘀等方面着手。而丹参川芎嗪注射液的丹参和盐酸川芎嗪的 2 大主要成分，具有缓解 COPD 患者症状、改善

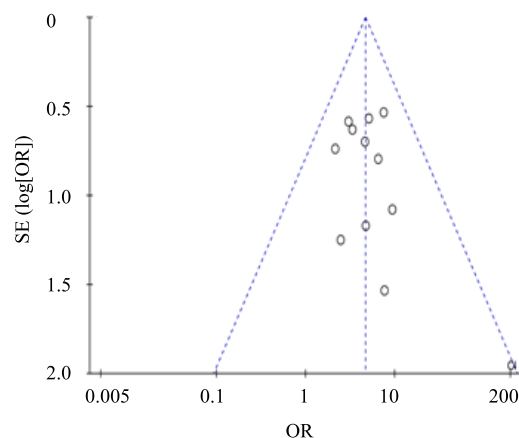


图 9 两组患者总有效率的漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of total effective rate

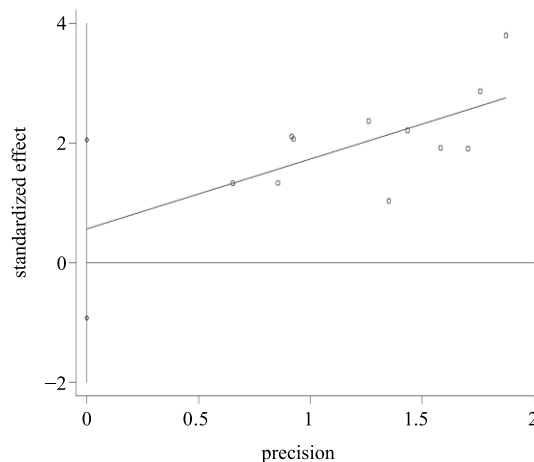


图 10 总有效率的 Egger 图

Fig. 10 Egger's funnel plot of total effective rate

患者肺功能以及降低常规西医治疗的副作用^[29]。

本研究对筛选后纳入的 16 篇文献进行 Meta 分析，主要观察在西医常规治疗的基础上，加用丹参川芎嗪注射液治疗 COPD 的疗效。Rabe 等^[30]发现，在 COPD 发病的过程中，包括重塑小气道以及肺实质等部位，因肺内气道阻塞而引起的弹性回缩力减弱，导致 FEV₁ 逐渐下降，呼气时肺内排空不足。张燕敏等^[16]在西医常规治疗基础上联用丹参川芎

啞注射液辅助治疗 COPD, 治疗组的 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 均有明显的升高。本研究 Meta 分析显示, 采用丹参川芎啞注射液辅助治疗 COPD 可显著改善患者的肺功能, 提高临床疗效。刘焯等^[31]研究表明, COPD 患者的血液中常处于缺氧的状态, 血液流速较慢, 黏稠度较高, 容易引发血栓形成, 致使多种合并疾病的发生。因此, 通过对患者血气指标 (PaO₂、PaCO₂ 及 SaO₂) 进行检测, 为制定慢性阻塞性肺疾病的临床用药方案提供科学指导。本研究结果显示, 试验组患者的 PaO₂ 与 SaO₂ 水平明显高于对照组患者, 且试验组 PaCO₂ 的水平较对照组明显降低, 说明加用丹参川芎啞注射液治疗后, COPD 患者的缺氧情况得到明显的改善。邹莹等^[32]报道指出, 当肺内吸入有害物质时会引起肺部炎症反应, 从而激活多种炎症因子释放, 包括 IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 等。郑玉兰等^[12]研究表明, 联用丹参川芎啞注射液组患者的 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义。本研究结果表明, 丹参川芎啞注射液能有效地减轻慢性阻塞性肺病患者的炎症反应。

本研究所探讨的 16 篇文献是按照纳入标准、排除标准以及文献质量评分标准筛选而来, 其中以绘制漏斗图的方式对发表偏倚进行评价, 采用 Cochrane 风险评价表对所有指标进行分析, 但研究中仍存在一定的局限性: (1) 检索权威数据库, 最终纳入的均为中文文献; (2) 纳入的研究设计中未提及设置盲法或分配隐藏等方法; (3) 研究中患者病情严重程度不同以及试验组与对照组男女例数不同, 可能产生报告偏倚; (4) 纳入的文献只有 3 篇对安全性进行描述。笔者建议今后临床相关研究需参考国外高质量的研究设计, 包括采用随机对照、实施双盲法以及试验分配隐藏等方法。及时对研究中出现失访或退出的病例进行分析, 以尽量降低方法学异质性与报告偏倚的影响, 提高循证医学研究质量。

本研究纳入的文献中只有 2 篇报道了丹参川芎啞注射液辅助治疗后出现的不良反应。王彬等^[13]指出, 用药后出现的消化道不适、口干等情况均为轻度不良反应, 且继续治疗后会消失。董建平^[25]报道, 西医常规治疗联合丹参川芎啞注射液组的不良反应发生率明显低于仅采用西医常规治疗组。因此, 在安全性方面, 可初步判定丹参川芎啞注射液辅助治疗 COPD 的安全性较好。

综上所述, 本研究通过对已发表的联合丹参川芎啞注射液治疗 COPD 的相关文献进行分析, 结论为该药联合常规西医治疗 COPD 安全有效, 能够改善患者肺功能、血气指标以及缓解临床症状, 具有临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-265.
- [2] 申永春, 文富强. 2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(2): 132-135.
- [3] Hassett D J, Borchers M T, Panos R J. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives [J]. *J Microbiol*, 2014, 52(3): 211-226.
- [4] Lopez-Campos J L, Tan W, Soriano J B. Global burden of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14-23.
- [5] 谢文英, 尚立芝, 胡文豪, 等. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制及中医药治疗进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 227-230.
- [6] 穆清爽, 张 慧, 古力鲜. 丹参川芎啞对慢性阻塞性肺疾病患者血栓前状态及气道重塑的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2016(增刊): 108-109.
- [7] 王冰瑶, 吴晓燕, 樊官伟. 丹参素保护心血管系统的药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2571-2575.
- [8] 吕 雄, 卢洪梅, 曹明满, 等. 丹参川芎啞针的应用 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(S2): 219-221.
- [9] 徐 浩, 史大卓, 管昌益, 等. 川芎啞的临床应用和药理作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(5): 376-377.
- [10] 孙亚琴, 邵月萍, 李芙琴. 川芎啞、复方丹参注射液联合应用治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期血液流变学影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2007, 30(Z1): 157.
- [11] 朱颖炜, 韦凡平, 程震锋. 丹参川芎啞注射液对 AECOPD 并发肺心病患者血清 SAA、BNP 的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(3): 215-216.
- [12] 郑玉兰, 付文荣, 曹锋生. 丹参川芎啞对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者肺功能及炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7109-7111.
- [13] 王 彬, 罗 毅, 梁桂林, 等. 痰热清注射液联合丹参川芎啞治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及作用机制 [J]. 广东医学, 2016, 37(6): 921-924.
- [14] 孙宁霞, 冯爱敏. 丹参川芎啞注射液辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及免疫功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2015(8): 60-62.

- [15] 韩宝勇, 李爱琴, 唐志健, 等. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病肺动脉压的临床观察 [J]. 中国临床医生, 2013, 41(7): 30-31.
- [16] 张燕敏, 壮健, 唐亮, 等. 丹参川芎嗪注射液联合NIPPV治疗COPD合并呼吸衰竭的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(31): 6145-6148.
- [17] 贾铷, 陈运转, 祝伟. 丹参川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者肺功能、炎症反应因子的变化 [J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1361-1363.
- [18] 徐文华. 丹参川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病肺动脉高压的疗效分析 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(28): 188-189.
- [19] 范荣梅, 邝军, 龚兴瑞. 小剂量阿奇霉素联合丹参川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2015, 8(6): 58-61.
- [20] 刘红怡. 丹参川芎嗪注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(5): 376-377.
- [21] 莫健平. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(4): 348-349.
- [22] 夏倩, 罗光伟, 张念. 丹参川芎嗪注射液对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1728-1729.
- [23] 丁海飞. 丹参川芎嗪联合无创通气治疗慢阻肺伴 II 型呼吸衰竭的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(23): 203-204.
- [24] 甘文云, 王腾, 李海明, 等. 丹参川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺源性心脏病的临床观察 [J]. 中国临床医学, 2015, 22(2): 189-191.
- [25] 董建平. 丹参川芎嗪联合无创呼吸机对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者血气指标及炎症因子水平的影响 [J]. 中国实用医刊, 2017, 44(15): 117-120.
- [26] 陈建新. 丹参川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者肺功能及炎症因子的影响 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(33): 7109-7111.
- [27] 黄丽蓉. 布地奈德雾化吸入联合舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病合并感染患者疗效 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(1): 57-59.
- [28] 姚乃礼. 中医症状鉴别诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [29] 王瑜. 丹参川芎嗪注射液的临床应用研究进展 [J]. 天津药学, 2015, 27(4): 53-55.
- [30] Rabe K F, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- [31] 刘烨, 李清英, 罗绍友. 丹参川芎嗪配合无创正压通气治疗老年肺心病的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2015, 44(12): 1699-1701.
- [32] 邹莹, 李少杰, 黄兰花. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌的研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(4): 634-636.