

【循证研究】

通心络胶囊联合西医常规治疗不稳定型心绞痛疗效与安全性的Meta分析

杨继¹, 张珪¹, 张运娇¹, 高丹¹, 陈善夫², 庞建中², 赵英强^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: 目的 系统评价通心络胶囊联合西医常规治疗不稳定型心绞痛的有效性及其安全性, 为临床研究提供循证依据。方法 以中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国临床试验注册中心网站(Chinese Clinical Trial Registry)、中国生物医学文献数据库(CBM)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、循证医学图书馆(The Cochrane library)、美国生物医学期刊文献数据库(PubMed)为主要检索来源, 检索时间为建库始至2020年7月31日。采用偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。采用RevMan 5.3软件对结局指标进行Meta分析。结果 最终共纳入30个随机对照试验(RCTs), 共计2 295例不稳定型心绞痛患者, 其中观察组1 188例, 对照组1 107例。Meta分析结果显示, 试验组比对照组可显著降低心血管事件发生率[RR=0.28, 95%CI=(0.18, 0.45), $P<0.000\ 01$]、提高心绞痛疗效[OR=2.46, 95%CI=(1.96, 3.10), $P<0.000\ 01$], 减少心绞痛发作次数[SMD=-1.00, 95%CI=(-1.58, -0.42), $P=0.000\ 7$]、心绞痛持续时间[SMD=-2.25, 95%CI=(-3.31, -1.19), $P<0.000\ 1$]及硝酸甘油用量[SMD=-1.47, 95%CI=(-2.14, -0.79), $P<0.000\ 1$], 提高心电图疗效[OR=2.25, 95%CI=(1.64, 3.09), $P<0.000\ 01$], 降低超敏C反应蛋白水平[SMD=-2.78, 95%CI=(-3.95, -1.62), $P<0.000\ 01$]; 在不良反应发生率方面, 两组比较差异无统计学意义[RR=0.87, 95%CI=(0.48, 1.55), $P=0.63$]。结论 在西医常规治疗基础上加用通心络胶囊对不稳定型心绞痛的疗效确切, 能显著降低心血管事件发生率、提高心绞痛疗效, 减少心绞痛发作次数、心绞痛持续时间及硝酸甘油用量, 提高心电图疗效, 降低超敏C反应蛋白水平, 且无明显不良反应。但研究的质量较低, 尚需更多设计严谨的多中心随机对照试验以增加证据强度。

关键词: 通心络胶囊; 西医常规治疗; 不稳定型心绞痛; 系统评价; Meta分析

中图分类号: R944.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)04-0830-18

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.026

Meta-analysis of efficacy and safety of Tongxinluo Capsule combined with conventional western medicine in treatment of unstable angina pectoris

YANG Ji¹, ZHANG Yao¹, ZHANG Yunjiao¹, GAO Dan¹, CHEN Shanfu², PANG Jianzhong², ZHAO Yingqiang²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Tongxinluo Capsule combined with conventional western medicine in the treatment of unstable angina pectoris (UAP), and to provide evidence-based basis for clinical research. **Methods** CNKI, WanFang Data, VIP, Chinese Clinical Trial Registry, CBM, Embase, The Cochrane library and PubMed were used as the main search sources. The search time was limited to July 31, 2020. The bias risk assessment tool was used to evaluate the methodological quality of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 30 RCTs were included, 2 295 patients with unstable angina pectoris, including 1 188 cases in the observation group and 1 107 cases in the control group. The results of meta-analysis showed that compared with the control group, the experimental group could

收稿日期: 2020-11-03

基金项目: 国家重点研发计划-中医药现代化研究(2019YFC1710005)

第一作者: 杨继(1992—),男,博士研究生,研究方向为中医药防治心血管疾病临床与基础研究。E-mail: sxzlfzs@126.com

*通信作者: 赵英强(1963—),男,博士生导师,研究方向为中医药防治心血管疾病临床与基础研究。E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

significantly reduce the incidence of cardiovascular events [RR=0.28, 95%CI=(0.18, 0.45), $P<0.000\ 01$], improve the efficacy of angina pectoris [OR=2.46, 95%CI=(1.96, 3.10), $P<0.000\ 01$], reduce the number of angina attacks [SMD=-1.00, 95%CI=(-1.58, -0.42), $P=0.000\ 7$], duration of angina pectoris [SMD=-2.25, 95%CI=(-3.31, -1.19), $P<0.000\ 1$], the dosage of nitroglycerin [SMD=-1.47, 95%CI=(-2.14, -0.79), $P<0.000\ 1$], improve The efficacy of ECG [OR=2.25, 95%CI=(1.64, 3.09), $P<0.000\ 01$] and decrease the level of hs-CRP [SMD=-2.78, 95%CI=(-3.95, -1.62), $P<0.000\ 01$]. In the incidence of adverse reactions, there was no significant difference between the two groups [RR=0.87, 95%CI=(0.48, 1.55), $P=0.63$].

Conclusion Tongxinluo Capsule is effective in the treatment of unstable angina pectoris on the basis of conventional western medicine treatment. It can significantly reduce the incidence of cardiovascular events, improve the curative effect of angina pectoris, reduce the number of angina attacks, angina duration and nitroglycerin dosage, improve the curative effect of ECG, reduce the level of high sensitivity C reactive protein, and have no obvious adverse reactions. However, the quality of the study is low, and more rigorously designed multicenter randomized controlled trials are needed to increase the intensity of evidence.

Key words: Tongxinluo Capsule; conventional western medicine treatment; unstable angina pectoris; systematic review; Meta-analysis

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris)是临床急性冠脉综合征中最常见的一种类型,易发生急性心肌梗死等心血管事件^[1]。降脂、抗凝、抗血小板、扩冠、血管重建等仍是治疗的主要手段^[2-4]。然而,由于长期使用常规治疗,耐药及毒副作用的产生无法避免^[5]。通心络胶囊是吴以岭院士创新络病理论指导下自主研发的专利中药,1996年经国家药品监督管理局批准上市,主要组成为人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片,具有益气活血、通络止痛的功效,用于冠心病心绞痛属心气虚乏,血瘀络阻证,症见胸部憋闷,刺痛,绞痛,固定不移,心悸自汗,气短乏力,舌质紫黯或有瘀斑,脉细涩或结代。临床加用通心络胶囊联合常规药物治疗不稳定型心绞痛,相对于单纯应用常规西药治疗显示出一定优势^[6-7]。关于通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛的临床研究均提示其安全有效,但罕见系统评价的报道。本研究就通心络胶囊联合常规西医治疗不稳定型心绞痛的临床研究进行系统评价,并对证据质量进行评价,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),语种为中文和英文,资料完整。

1.1.2 研究对象 符合不稳定型心绞痛的诊断标准,年龄、性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用西医常规治疗,试验组在对照组基础上联合通心络胶囊治疗。

1.1.4 结局指标 关键结局指标为心血管事件发生率;主要结局指标包括心绞痛疗效、心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量,次要结局指

标包括心电图疗效、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管内皮细胞因子[一氧化氮(NO)、内皮素(ET)]、血流动力学(全血比黏度、血浆比黏度、红细胞压积、纤维蛋白原)、血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)];其他指标包括作者报告的其他结局指标,安全性指标包括不良反应发生率。

1.1.5 文献要求 为了提高证据水平,本研究仅纳入作者单位由课题基金资助的三级医院,并联系作者以确定研究方法可靠、国内外核心期刊发表的学术论文。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT文献;(2)数据不完整、存在错误、重复发表、缺乏主要结局指标的文献;(3)干预措施包含除通心络以外的中药或中药制剂。

1.3 检索策略

以中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国临床试验注册中心网站(Chinese Clinical Trial Registry)、中国生物医学文献数据库(CBM)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、循证医学图书馆(The Cochrane Library)、美国生物医学期刊文献数据库(PubMed)为主要检索来源,检索时间限定为建库至2020年7月31日。以主题词检索与自由词检索相结合的方式进行检索,中文检索词:不稳定型心绞痛、心绞痛、冠心病、胸痹、通心络胶囊、随机对照试验、随机;英文检索词:unstable angina、unstable angina pectoris、stenocardia、coronary heart disease、Tong Xin Luo capsule、compound herbal extract (Tong Xin Luo)、randomized controlled trial、random。

1.4 文献筛选与资料提取

(1)文献筛选:首先将检索的文献通过Endnote 9.3软件排除重复文献,再由两位研究者独立阅读剩余文献题目及摘要,交叉核对,排除非RCT文献,其余RCT文献则通过阅读全文决定是否纳入。(2)资料提取:通过Microsoft Excel 2019建立数据提取表,提取各文献中作者、发表时间、纳入病例、干预方案、结局指标、安全性指标、方法学质量等信息,如遇分歧则通过讨论咨询第三方高年资人员解决。

1.5 文献质量评价

由两位研究者根据Cochrane Handbook 5.1中的“偏倚风险评估工具”^[8]对纳入文献进行评估:包括:随机分配方法、分配隐藏方案、盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚。每项均可被评为低风险、高风险、风险不确定。

1.6 统计学分析

使用Cochrane RevMan 5.3软件进行统计分析。计算测量数据的标准平均差(SMD),计数数据的比值比(OR)或相对风险度(RR),所有效应量均表示为95%置信区间(95%CI)。通过Q检验对纳入研究的异质性进行检验,异质性检验结果以 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 作为显着性标准。当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,将固定效应模型用于统计分析。当 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 时,则使用随机效应模型。若存在明显的临床异质性,则可以使用敏感性分析或亚组分析,或者仅进

行描述性分析。对研究数 ≥ 10 项的结局指标绘制漏斗图,分析发表偏倚。最后,使用GRADE pro 3.6.1系统进行证据分级。

2 结果

2.1 纳入研究的文献特征

初步检索到中英文文献共计4 420篇,排除重复文献1 491篇,阅读文题、摘要排除不相关文献1 734篇,进一步阅读全文后排除不符合纳入标准的文献1 195篇,最终纳入30个RCTs^[9-38],均为中文文献,其中最早发表于2001年,最新发表于2018年。30项RCTs研究共纳入2 295例不稳定心绞痛患者,其中观察组1 188例、对照组1 107例。干预措施均为通心络胶囊联合西医常规治疗,常规治疗包括:抗凝、抗血小板、 β 受体阻滞剂、降脂类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类、硝酸酯类以及钙通道阻滞剂等。通心络胶囊除1篇^[35]为口服每次2粒、每日3次,6篇^[19,21-23,26,33]为口服每次3粒、每日3次,其余23篇均为口服每次4粒、每日3次。疗程2~24周。

结局指标包括①-心血管事件发生率;②-心绞痛疗效;③-心绞痛发作次数;④-心绞痛持续时间;⑤-硝酸甘油用量;⑥-心电图疗效;⑦-hs-CRP;⑧-血管内皮细胞因子;⑨-血流动力学;⑩-血脂指标;⑪-不良反应发生率。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/周	结局指标
		男	女				
于萍 ^[9]	对照	19	11	52~76	西医常规治疗	12	②⑥③④⑤⑨⑩⑪
2011	试验	20	10	48~72	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
夏惠丽 ^[10]	对照	25	13	66.7±3.3	西医常规治疗	12	②③④⑤⑨⑩
2015	试验	27	11	67.3±3.1	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
贾志梅 ^[11]	对照	24	11	65.3	西医常规治疗	4	②⑥⑩⑪
2001	试验	27	10	66.4	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
齐晓云 ^[12]	对照	29	—	—	西医常规治疗	4	⑦⑧
2006	试验	30	—	—	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
刘涛 ^[13]	对照	35	—	80.2±5.6	西医常规治疗	4	⑦⑧
2009	试验	33	—	81.8±4.3	西医常规治疗+通心络胶囊4粒/次		
熊宁 ^[14]	对照	32	—	—	西医常规治疗	4	①②⑥⑩⑪
2009	试验	66	—	—	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
周华兰 ^[15]	对照	19	11	60.39±8.36	西医常规治疗	4	②
2005	试验	20	10	60.87±9.53	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
韩晓涛 ^[16]	对照	24	10	57.66±10.48	西医常规治疗	4	⑦⑩⑪
2011	试验	26	8	59.12±11.23	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		

续表1

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/ 周	结局指标
		男	女				
肖文良 ^[17]	对照	18	12	51.2±8.3	西医常规治疗	4	②⑧
2002	试验	17	13	50.6±7.6	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
韩会萍 ^[18]	对照	17	13	61±9	西医常规治疗	4	③④⑧
2004	试验	16	14	59±10	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
王洪巨 ^[19]	对照	13	5	63.3±11	西医常规治疗	8	②⑧
2003	试验	20	8	64.4±8.7	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
孙尚文 ^[20]	对照	15	8	52±6	西医常规治疗	8	②⑥⑪
2004	试验	18	5	50±6	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
贾英 ^[21]	对照	48		—	西医常规治疗	4	②⑧
2008	试验	48		—	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
景月月 ^[22]	对照	23	19	65.7±10.5	西医常规治疗	24	②⑦⑩
2017	试验	25	17	67.2±11.4	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
柴燕 ^[23]	对照	36	37	48.4	西医常规治疗	12	②③⑨⑪
2014	试验	38	35	48.6	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
彭根兴 ^[24]	对照	30		—	西医常规治疗	2	①②⑥⑪
2010	试验	36		—	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
史慧英 ^[25]	对照	23	10	63.3±6.5	西医常规治疗	4	②③⑤⑩⑪
2007	试验	22	10	63.4±4.8	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
王陵军 ^[26]	对照	21	14	62.50±9.12	西医常规治疗	8	③⑥⑧
2005	试验	20	15	61.81±9.3	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
周云 ^[27]	对照	25	9	62.4±8.8	西医常规治疗	24	①②⑪
2008	试验	23	14	61.2±9.0	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
孙广江 ^[28]	对照	62		—	西医常规治疗	4	②⑦
2011	试验	66		—	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
屈引贤 ^[29]	对照	35	10	60~76	西医常规治疗	4	②⑥⑨⑩
2005	试验	36	9	60~78	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
王艳红 ^[30]	对照	28	12	68.3±6.4	西医常规治疗	2	②⑥⑨⑤
2003	试验	41	19	67.4±6.9	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
曹建恒 ^[31]	对照	19	16	71	西医常规治疗	4	②⑥⑨
2009	试验	21	14	73	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
何发香 ^[32]	对照	20	16	56.8±7.4	西医常规治疗	4	②
2009	试验	25	15	56.5±6.6	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
南明花 ^[33]	对照	17	22	65.72±6.95	西医常规治疗	6	②③⑦⑪
2018	试验	25	14	67.41±5.43	西医常规治疗+通心络胶囊每次3粒,每天3次		
孙淑娟 ^[34]	对照	20	20	63±8	西医常规治疗	4	②③④⑤⑥
2015	试验	22	18	61±6	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
郜燕霞 ^[35]	对照	31	20	64.5±4.9	西医常规治疗	2	②③④⑦⑩
2014	试验	32	19	63.6±5.8	西医常规治疗+通心络胶囊每次2粒,每天3次		
崔春便 ^[36]	对照	15	25	55±11.7	西医常规治疗	8	②⑧⑪
2014	试验	19	21	56.0±10.1	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
詹炎铭 ^[37]	对照	17	13	66.3±7.7	西医常规治疗	24	①②⑥⑪
2011	试验	19	11	65.7±7.4	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		
温海波 ^[38]	对照	22	8	64~90	西医常规治疗	4	②⑥⑪
2007	试验	21	9	65~88	西医常规治疗+通心络胶囊每次4粒,每天3次		

2.2 纳入研究文献方法学质量

纳入的30项研究,在随机分配方法中,4项研

究^[10,16,33-34]报告采用了随机数字表法,评为“低风险”

其余研究均未提及随机方法,均评为“风险不确

定”;所有研究^[9-38]均未报告分配隐藏及盲法使用情况,均评为“风险不确定”,对于数据完整性,全部研究^[9-38]均无数据缺失,均评为“低风险”,所有研究^[9-38]对结局指标均有报告,均评为“低风险”,见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 减少心血管事件发生率 共有4篇文献^[14,24,27,37]报道了疗程24周内的心血管事件发生率,纳入295例患者,其中试验组169例、对照组126例,阳性结果分别为17例、55例。异质性检验 $I^2=0\%$ 、 $P=0.68$,纳入文献无明显异质性,故选用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果表明在减少心血管事件发生率方面,试验组与对照组比较差异有统计学意

义 $[RR=0.28, 95\%CI=(0.18, 0.45), P<0.000\ 01]$ 。提示在西医常规治疗的基础上,联用使用通心络胶囊在减少24周内心血管事件的发生率效果更佳。

2.3.2 心绞痛疗效

共有25篇文献^[9-11,14-15,17,19-25,27-38]报道了心绞痛疗效改善情况,共纳入2 002例患者,其中试验组1 050例、对照组952例,阳性结果分别为889例、678例。异质性检验 $I^2=6\%$ 、 $P=0.38$,纳入文献无明显异质性,选用固定效应模型进行Meta分析,见图2。结果表明试验组与对照组比较,心绞痛疗效的差异有统计学意义 $[OR=2.46, 95\%CI=(1.96, 3.10), P<0.000\ 01]$,提示在西医常规治疗的基础上,联用通心络胶囊能显著提高心绞痛疗效。

表2 纳入研究偏倚风险评估

Table 2 Quality evaluation results of included literatures

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
于萍 ^[9] , 2011	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
夏惠丽 ^[10] , 2015	随机数字表	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
贾志梅 ^[11] , 2001	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
齐晓云 ^[12] , 2006	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
刘涛 ^[13] , 2009	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
熊宁 ^[14] , 2009	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
周华兰 ^[15] , 2005	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
韩晓涛 ^[16] , 2011	随机数字表	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
肖文良 ^[17] , 2002	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
韩会萍 ^[18] , 2004	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
王洪巨 ^[19] , 2003	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
孙尚文 ^[20] , 2004	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
贾英 ^[21] , 2008	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
景月月 ^[22] , 2017	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
柴燕 ^[23] , 2014	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
彭根兴 ^[24] , 2010	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
史慧英 ^[25] , 2007	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
王陵军 ^[26] , 2005	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
周云 ^[27] , 2008	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
孙广江 ^[28] , 2011	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
屈引贤 ^[29] , 2005	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
王艳红 ^[30] , 2003	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
曹建恒 ^[31] , 2009	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
何发香 ^[32] , 2009	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
南明花 ^[33] , 2018	随机数字表	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
孙淑娟 ^[34] , 2015	随机数字表	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
邵燕霞 ^[35] , 2014	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
崔春便 ^[36] , 2014	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
詹炎铭 ^[37] , 2011	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定
温海波 ^[38] , 2007	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	风险不确定

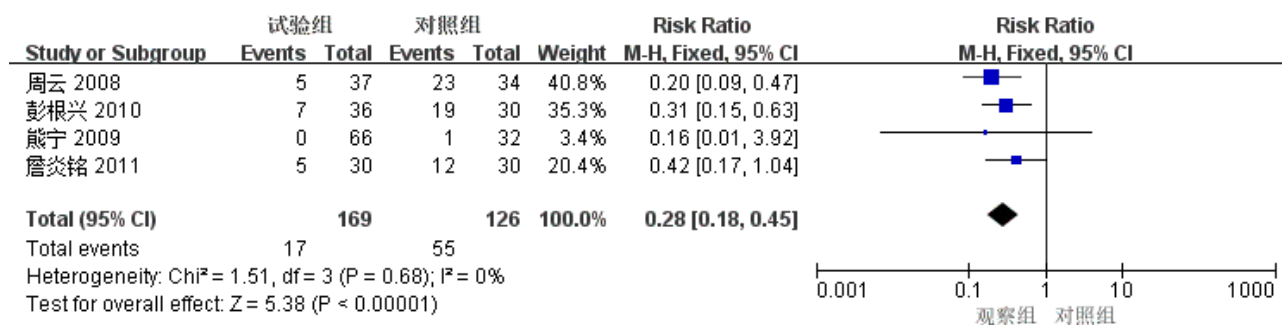


图1 两组心血管事件发生率的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in incidence of cardiovascular events between two groups

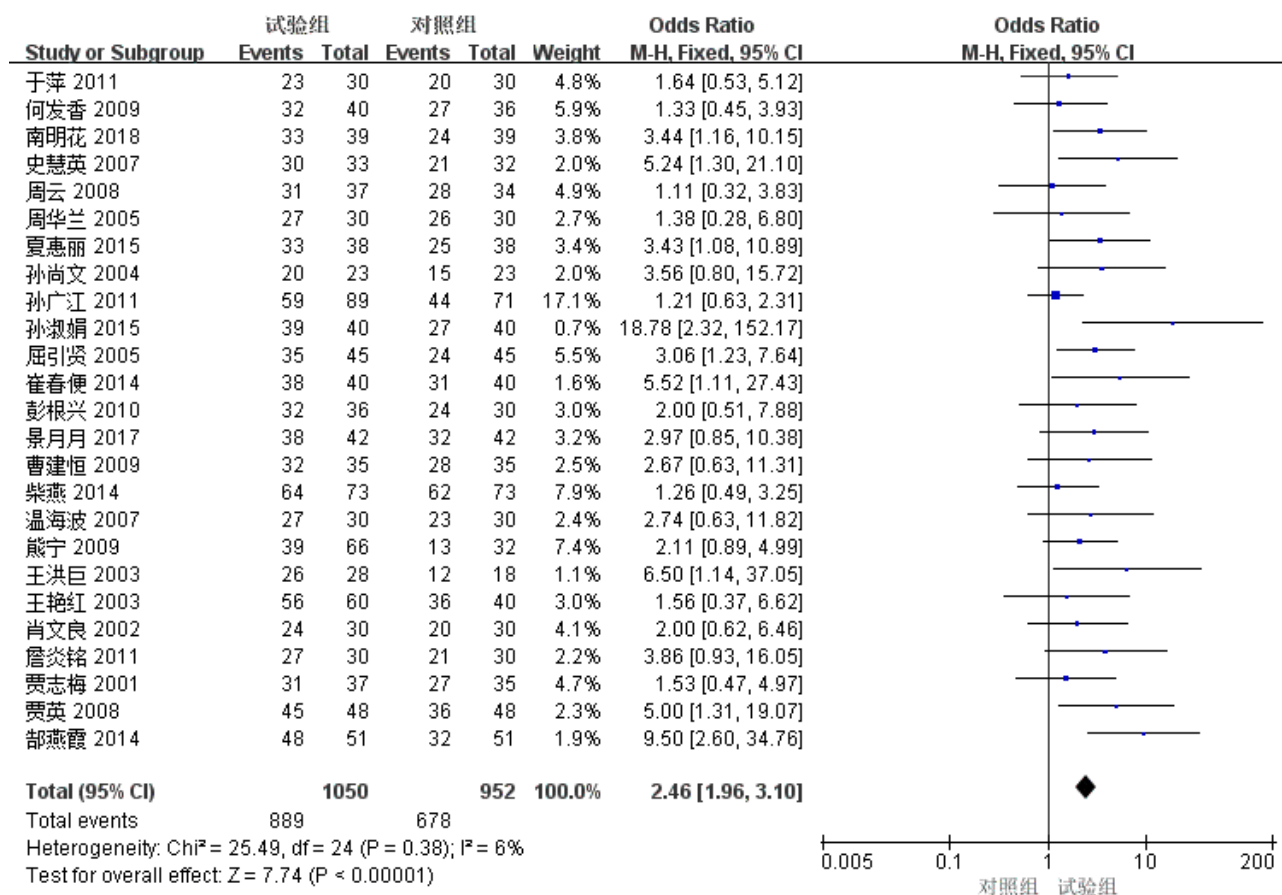


图2 两组心绞痛疗效的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in efficiency of angina between two groups

2.3.3 心绞痛发作次数 共有9篇文献^[9-10, 18, 23, 25-26, 33-35]报道了心绞痛发作次数,共纳入737例患者,其中试验组368例、对照组369例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=92\%$, $P<0.00001$),选用随机效应模型Meta分析,见图3。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可减少心绞痛发作次数,且差异有统计学意义[SMD=-1.00, 95%CI=(-1.58, -0.42), $Z=3.38$, $P=0.0007$]。由于文献异质性较高,故进一步进行敏感性分析:(1)去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,结果

影响不大;(2)亚组分析:有3项研究^[18, 25, 34]报告了疗程4周,通心络胶囊联合西医常规治疗稍优于西医常规治疗,但无统计学意义[SMD=-1.46, 95%CI=(-3.61, 0.69), $I^2=98\%$, $P=0.18$];3项研究^[9-10, 23]报道了疗程12周,通心络胶囊联合西医常规治疗优于西医常规治疗[SMD=-0.62, 95%CI=(-1.23, -0.02), $I^2=83\%$, $P=0.04$];其他3项研究^[26, 33, 35]结果也表明了通心络胶囊联合西医常规治疗优于西医常规治疗[SMD=-1.02, 95%CI=(-1.49, -0.54), $I^2=68\%$, $P<0.0001$]。提示在西医常规治疗的基础上,

联用通心络胶囊在减少心绞痛发作次数方面短期内效果不明显,但有长期获益($P=0.0007$)。

2.3.4 心绞痛持续时间 共有5篇文献^[9-10,18,34-35]报道了心绞痛发作次数,共纳入378例患者,其中试验组189例、对照组189例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=94\%$, $P<0.00001$),故选用随机效应模型Meta分析,见图4。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以缩短心绞痛发作的持续时间,且差异有统计学意义[SMD=-2.25, 95%CI=(-3.31, -1.19), $Z=4.14$, $P<0.0001$]。由于文献异质性较高,故进一步进行敏感性分析:(1)去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,对结果影响不大;(2)亚组分析:共1项研究^[35]报告了疗程2周,通心络胶囊联合西医常规治疗优于西医常规治疗[SMD=-1.73, 95%CI=(-2.19, -1.27), $P<0.00001$];2项研究^[18,34]报告了疗程4周,通心络胶囊联合西医常规治疗优于西医常规治疗[SMD=-1.11, 95%CI=(-1.46, -0.75), $I^2=0\%$, $P<0.00001$];另有2项研究^[9-10]报告了疗程12周,通心络胶囊联合西医常规治疗优于西医常规治疗[SMD=-3.82, 95%CI=(-6.68, -0.96), $I^2=96\%$, $P=0.009$]。提示在西医常规治疗的基础上,联用通心络胶囊在缩短心绞痛持续时间上较单纯西医常规治疗组更有优势($P<0.001$)。

2.3.5 硝酸甘油用量 共有4篇文献^[9-10,25,34]报道了心

绞痛发作次数。共纳入281例患者,其中试验组140例、对照组141例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=84\%$, $P=0.0003$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $I^2=88\%$,不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图5。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以减少硝酸甘油的用量,且差异有统计学意义[SMD=-1.47, 95%CI=(-2.14, -0.79), $Z=4.26$, $P<0.0001$]。

2.3.6 心电图疗效 共有11篇文献^[9,11,14,20,24,26,29,31,34,37-38]报道了心电图疗效改善情况,共纳入772例患者,其中试验组407例、对照组365例,阳性结果分别为301例、212例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.94$,纳入文献无明显异质性,故选用固定效应模型进行Meta分析,见图6。结果表明试验组较对照组比较,差异有统计学意义[OR=2.25, 95%CI=(1.64, 3.09), $P<0.00001$],提示在西医常规治疗的基础上,联用使用通心络胶囊能显著提高心电图疗效。

2.3.7 hs-CRP 共有6篇文献^[12-13,16,22,28,35]报道了hs-CRP水平。共纳入509例患者,其中试验组256例、对照组253例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=96\%$, $P<0.00001$),故进一步进行敏感性分析。去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异

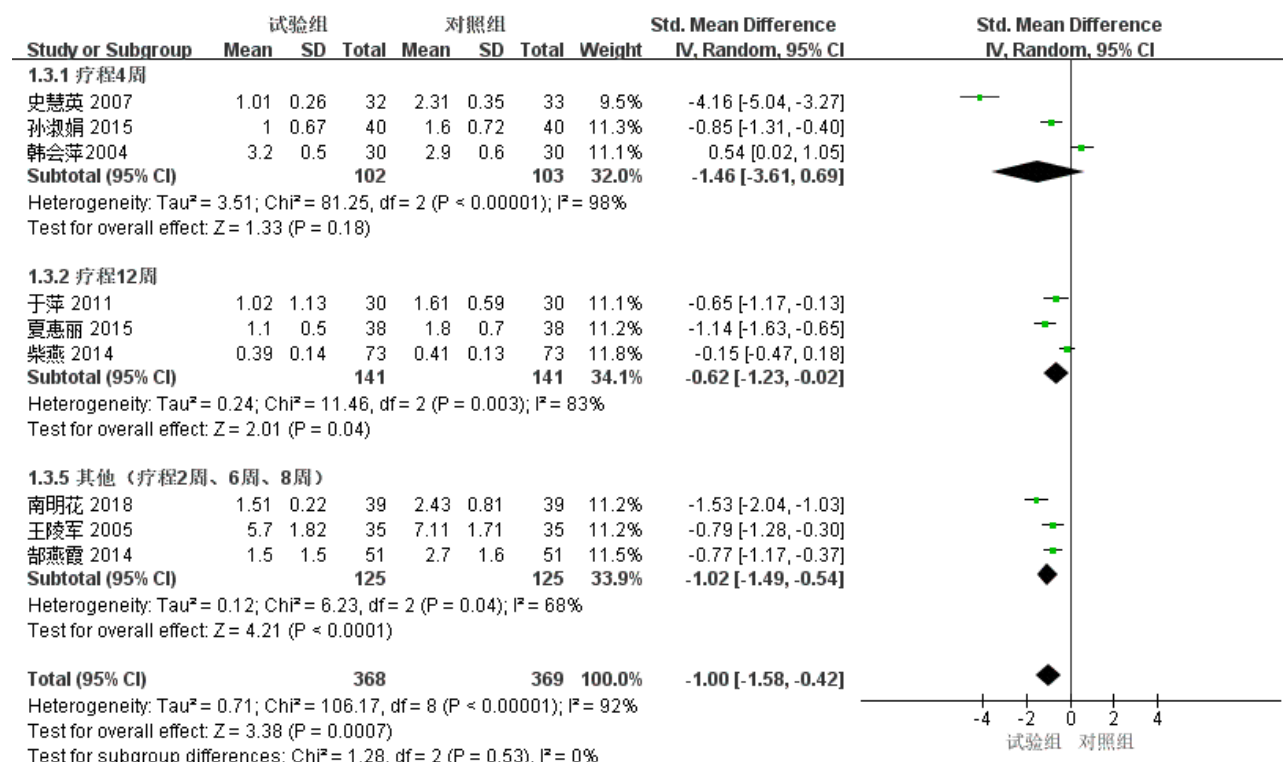


图3 两组心绞痛发作次数的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in numbers of angina attack between two groups

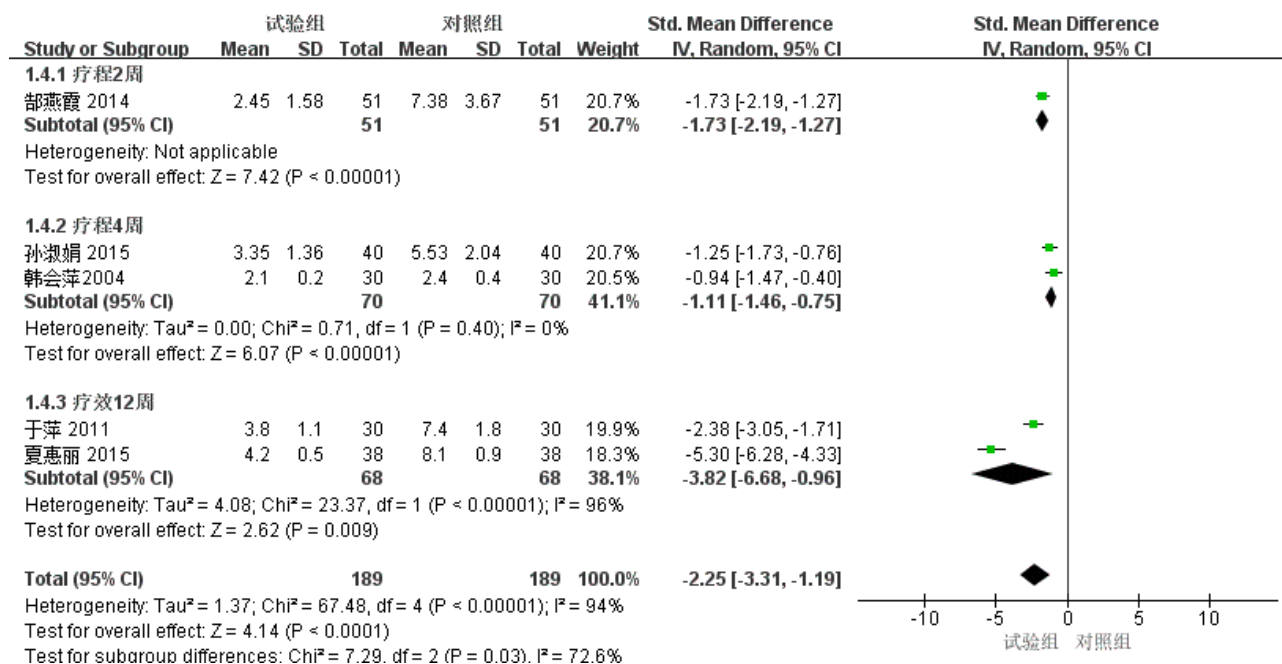


图4 两组心绞痛持续时间的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in duration of angina between two groups

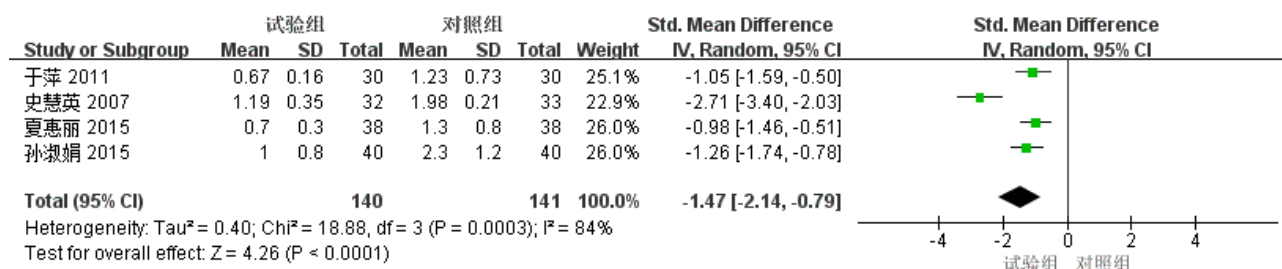


图5 两组硝酸甘油用量的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in nitroglycerin dosage between two groups

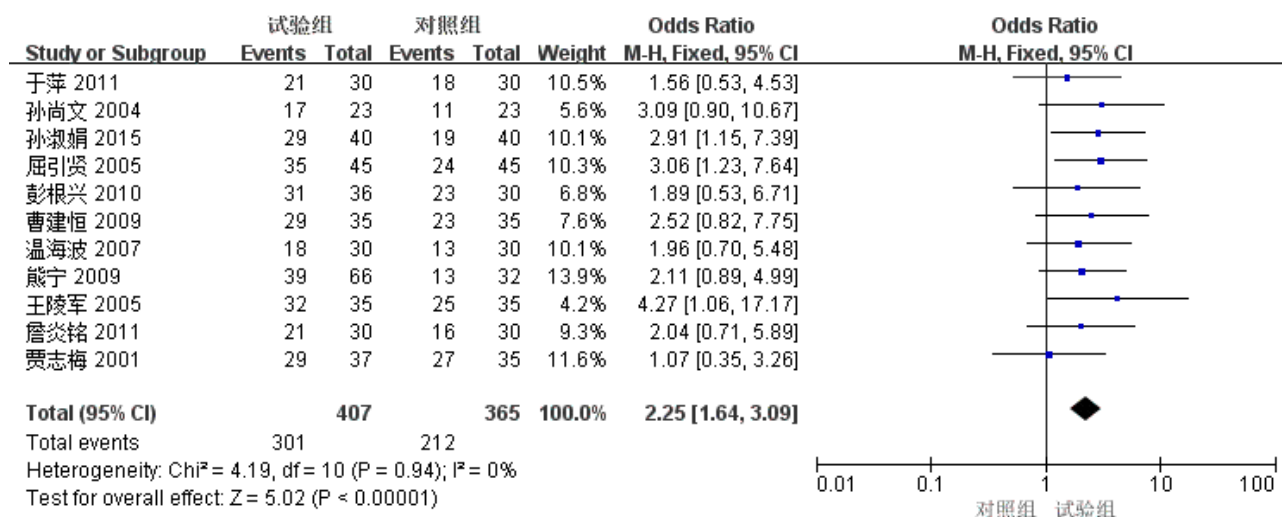


图6 两组心电图疗效的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in the efficiency of ECG between two groups

质性未能消除, SMD = -3.26 ~ -1.85, 95% CI = -4.63 ~ -0.85, $I^2 = 96\% \sim 97\%$; 不能明确异质性来源, 故使

用随机效应模型进行分析, 见图7。结果显示, 与西医常规治疗比较, 联合通心络胶囊可以降低hs-CRP

水平,且差异有统计学意义[SMD=-2.78, 95%CI(-3.95,-1.62), $Z=4.68$, $P<0.000\ 01$].

2.3.8 血管内皮细胞因子 (1)共有4篇文献^[18-19,26,36]报道了NO,共纳入256例患者,其中试验组133例、对照组123例,异质性检验 $I^2=0\%$ 、 $P=0.77$,纳入文献无明显异质性,选用固定效应模型进行Meta分析,见图8。结果表明试验组与对照组比较,NO水平的差异有统计学意义[SMD=1.13, 95%CI=(0.86,1.40), $P<0.000\ 01$],提示在西医常规治疗的基础上,联用使用通心络胶囊能显著提高NO水平。

(2)共有3篇文献^[18-19,36]报道了ET,共纳入186例患者,其中试验组98例、对照组88例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=87\%$ 、 $P=0.000\ 6$),故进一步进行敏感性分析,去除1项研究^[19]后,数据异质性较前稍低($I^2=42\%$ 、 $P=0.19$),故采用固定效应模型分析,见图9。结果显示,与西医常规治疗比

较,联合通心络胶囊可以降低ET水平,且差异有统计学意义[SMD=-0.54, 95%CI(-0.87,-0.20), $Z=3.10$, $P=0.002$].

2.3.9 血流动力学(全血比黏度、血浆比黏度、红细胞压积、纤维蛋白原)指标的分享结果

(1)全血比黏度:共有3篇文献^[9,29,31]报道了全血比黏度。共纳入270例患者,其中试验组110例,对照组160例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=80\%$ 、 $P=0.007$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除,SMD=-2.60~-2.36,95%CI=-3.58~-1.14, $I^2=68\%\sim 90\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图10。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以降低全血比黏度水平,且差异有统计学意义[SMD=-2.30, 95%CI=(-3.02,-1.58), $Z=6.26$, $P<0.000\ 01$].

(2)血浆比黏度:共有4篇文献^[9,29-31]报道了血浆

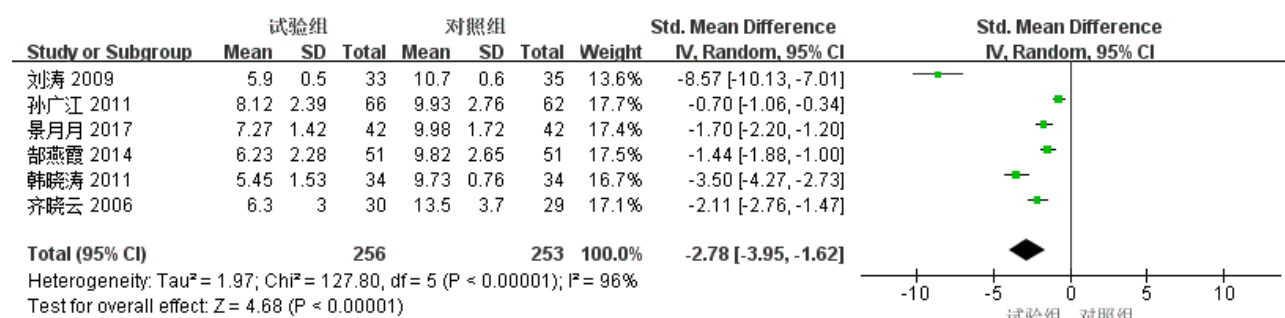


图7 两组hs-CRP的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in hs-CRP between two groups

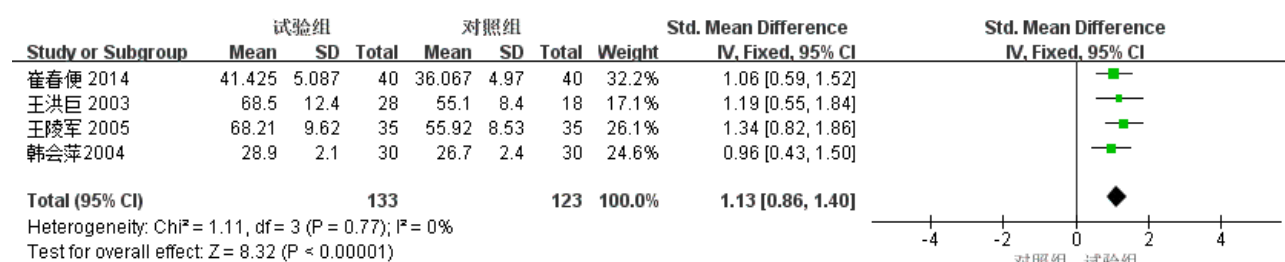


图8 两组NO的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in NO between two groups

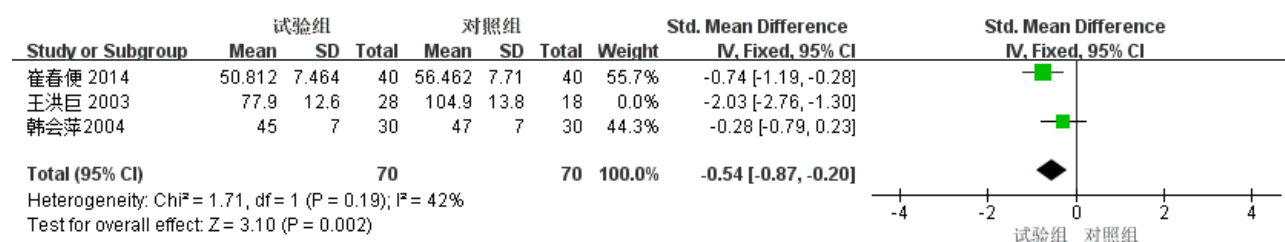


图9 两组ET的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis of forest plot in ET between two groups

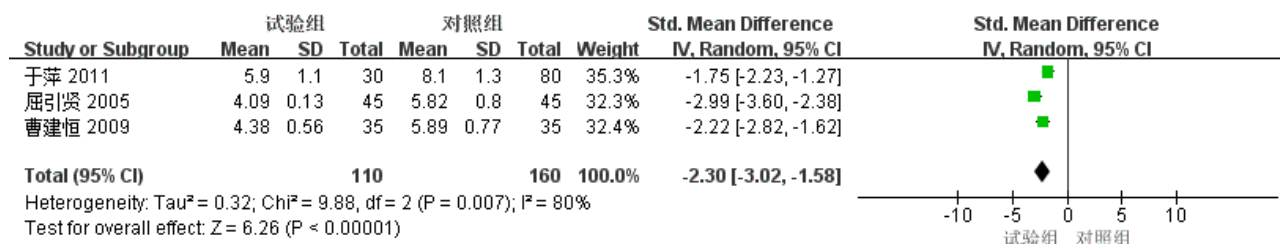


图 10 两组全血比黏度的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis of forest plot in whole blood viscosity between two groups

比黏度,共纳入 370 例患者,其中试验组 170 例、对照组 200 例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2 = 94\%$ 、 $P < 0.000 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $SMD = -1.67 \sim -1.01$, $95\%CI = -2.76 \sim -0.09$, $I^2 = 86\% \sim 96\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图 11。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以降低血浆比黏度水平,且差异有统计学意义[$SMD = -1.28$, $95\%CI = (-2.26, -0.13)$, $Z = 2.59$, $P = 0.009$]。

(3)纤维蛋白原:共有 4 篇文献^[9,23,29,31]报道了纤维蛋白原,共纳入 416 例患者,其中试验组 183 例、对照组 233 例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2 = 97\%$ 、 $P < 0.000 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $SMD = -2.06 \sim -1.04$, $95\%CI = -3.5 \sim 0.23$, $I^2 = 92\% \sim 98\%$;不能明确异质性来源,

使用随机效应模型进行分析,见图 12。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以降低纤维蛋白原水平,且差异有统计学意义[$SMD = -1.57$, $95\%CI = (-2.85, -0.28)$, $Z = 2.39$, $P = 0.02$]。

(4)红细胞压积:共有 4 篇文献^[9,29,31]报道了红细胞压积,共纳入 370 例患者,其中试验组 170 例、对照组 200 例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2 = 95\%$ 、 $P < 0.000 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $SMD = -1.75 \sim -1.00$, $95\%CI = -3.17 \sim 0.55$, $I^2 = 94\% \sim 97\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图 13。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以降低红细胞压积水平,且差异有统计学意义[$SMD = -1.33$, $95\%CI = (-2.44, -0.22)$, $Z = 2.34$, $P = 0.02$]。

2.3.10 血脂指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C)分析结果

(1)TC:共有 9 篇文献^[9,11,14,16,22,25,29,35]报道了 TC,

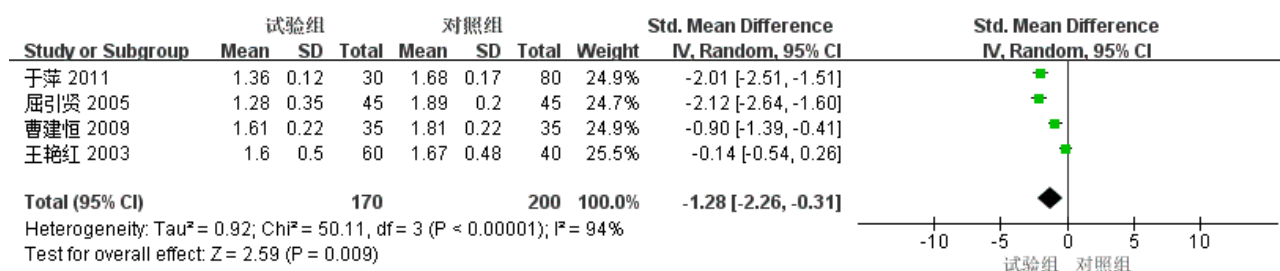


图 11 两组血浆比黏度的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Meta-analysis of forest plot in plasma specific viscosity between two groups

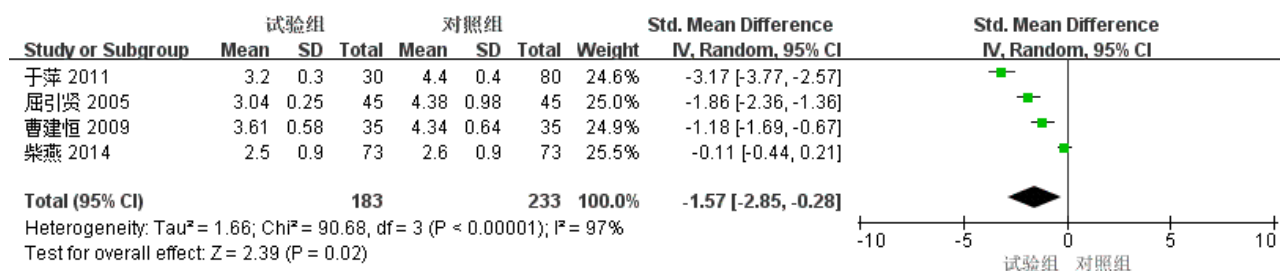


图 12 两组纤维蛋白原的 Meta 分析森林图

Fig. 12 Meta-analysis of forest plot in fibrinogen between two groups

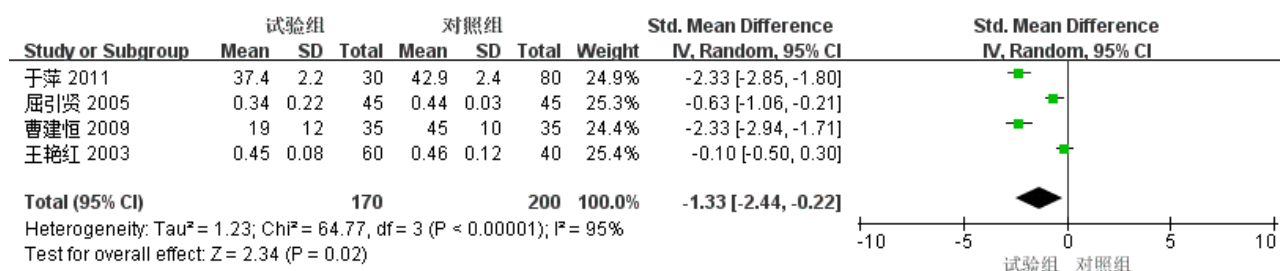


图 13 两组红细胞压积的 Meta 分析森林图

Fig. 13 Meta-analysis of forest plot in hematocrit between two groups

共纳入 715 例患者,其中试验组 375 例、对照组 340 例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=90\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $SMD=-1.75\sim-1.00$, $95\%CI=-2.31\sim-0.91$, $I^2=88\%\sim91\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图 14。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以 TC 水平,且差异有统计学意义[$SMD=-1.60$, $95\%CI=(-2.15,-1.05)$, $Z=5.74$, $P<0.000\ 01$]。

(2)TG:共有 9 篇文献^[9-11,14,16,22,25,29,35]报道了 TG,

共纳入 715 例患者,其中试验组 375 例、对照组 340 例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=93\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除, $SMD=-1.44\sim-1.04$, $95\%CI=-2.11\sim-0.49$, $I^2=90\%\sim94\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图 15。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以 TG 水平,且差异有统计学意义[$SMD=-1.30$, $95\%CI=(-1.92,-0.68)$, $Z=4.10$, $P<0.000\ 1$]。

(3)HDL-C:共有 8 篇文献^[9-11,14,16,22,25,34]报道了

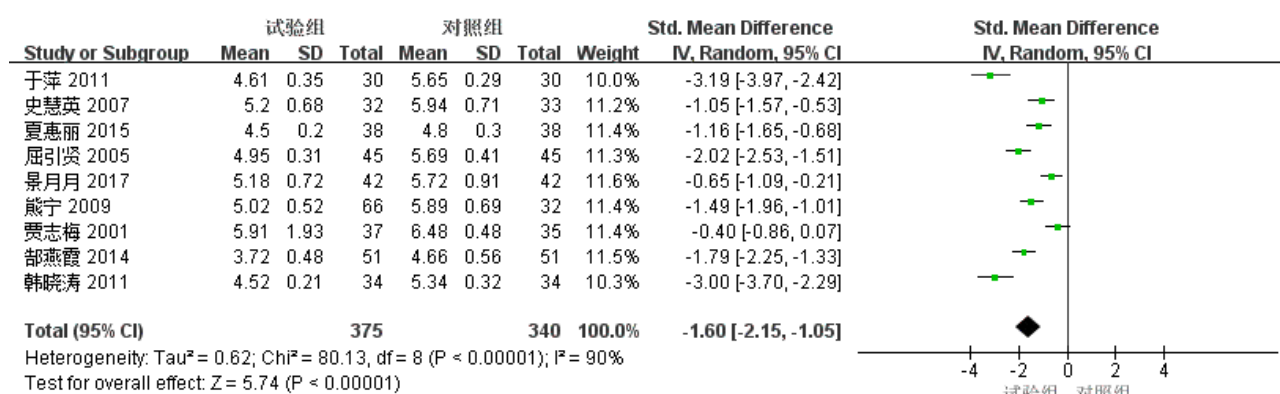


图 14 两组 TC 的 Meta 分析森林图

Fig. 14 Meta-analysis of forest plot in TC between two groups

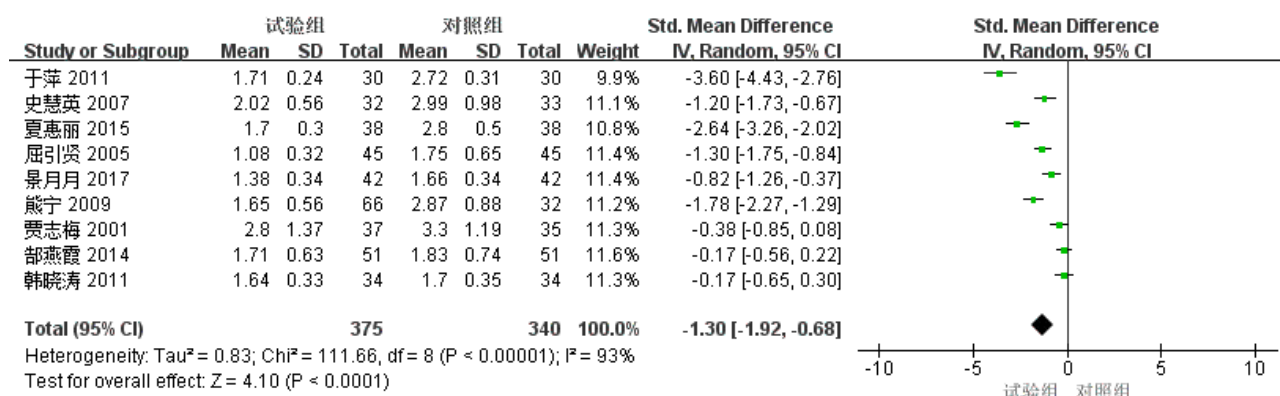


图 15 两组 TG 的 Meta 分析森林图

Fig. 15 Meta-analysis of forest plot in TG between two groups

HDL-C,共纳入625例患者,其中试验组330例、对照组295例,总体异质性检验显示异质性高($I^2=52\%$ 、 $P=0.04$),故进一步进行敏感性分析,去除1项研究^[3]后,数据异质性显著减小($I^2=6\%$),采用固定效应模型进行分析,见图16。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以明显提高HDL-C水平,且差异有统计学意义[SMD=0.23,95%CI=(0.05,0.40), $Z=2.56$, $P=0.01$]。

(4)LDL-C:共有8篇文献^[9-11,14,16,22,25,34]报道了LDL-C,共纳入557例患者,其中试验组296例、对照组261例,总体异质性检验显示异质性较高($I^2=88\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除,SMD=-1.04~-0.75,95%CI=-1.49~-0.3, $I^2=82\%\sim 89\%$;不能明确异质性来源,使用随机效应模型进行分析,见图17。结果显示,与西医常规治疗比较,联合通心络胶囊可以降低LDL-C水平,且差异有统计学意义[SMD=-0.83,95%CI=(-1.35,-0.32), $Z=3.16$, $P=0.002$]。

2.3.11 不良反应发生率 由于全部研究均未报道试验组与对照组治疗后发生不良反应差异比较并

进行统计学处理,故对明确报道了不良反应且有数据支持的项研究进行定量分析。共有13篇文献^[9,11,14,16,20,23-25,27,33,36-38]报道了不良反应发生情况,其中只有5篇文献^[9,23,25,33,36]有明确数据统计,共纳入429例患者,其中观察组214例、对照组215例,总体异质性检验显示异质性低($I^2=10\%$ 、 $P=0.59$),选用固定效应模型进行分析,见图18。结果显示,相较于西医常规治疗,联用通心络胶囊的不良反应发生率与西医常规治疗组比较,差异无统计学意义[RR=0.87,95%CI=(0.48,1.55), $Z=0.48$, $P=0.63$]。表明在西医常规治疗基础上加载通心络胶囊与单纯使用西医常规治疗相比无明显不良反应。

2.3.12 安全性评价 共有2篇文献^[16,33]进行了安全性评价,所有受试者治疗前后的生命体征、血、尿常规、肝、肾功能等未见明显异常。

2.4 发表偏倚

将纳入研究数量最多的心绞痛疗效及心电图疗效指标绘制漏斗图(图19、20)。结果表明,有关心绞痛疗效的大多数数据都集中在漏斗图的中部和上部,而一些数据点则散布在漏斗图的外部。考虑此漏斗图不对称性与各研究间异质性有关。尽

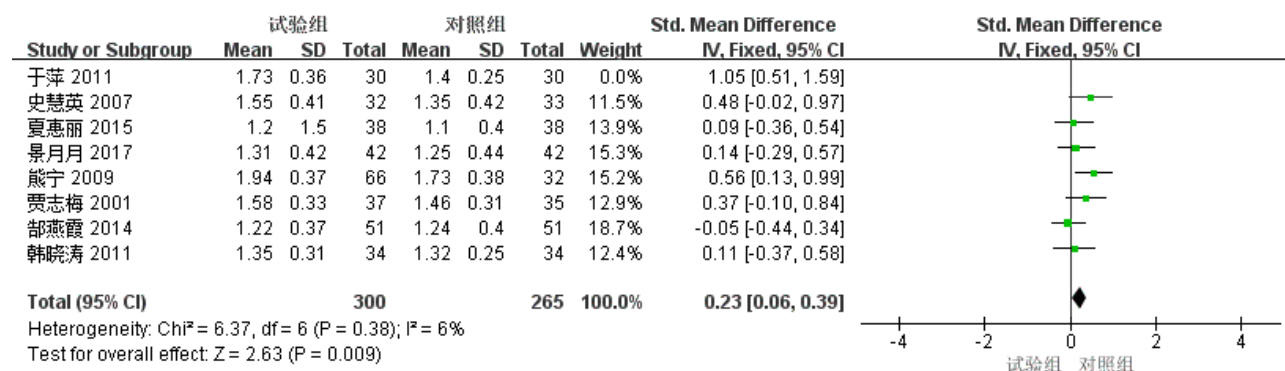


图16 两组HDL-C的Meta分析森林图

Fig. 16 Meta-analysis of forest plot in HDL-C between two groups

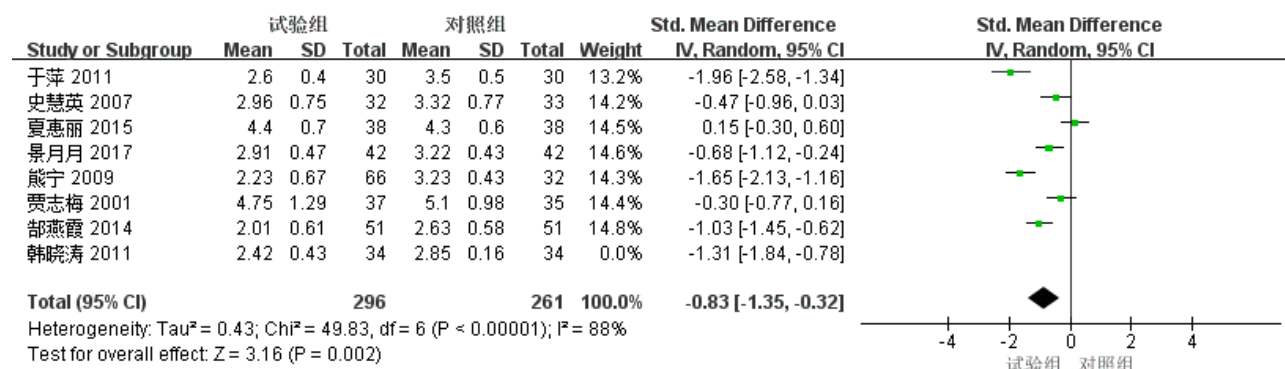


图17 两组LDL-C的Meta分析森林图

Fig. 17 Meta-analysis of forest plot in LDL-C between two groups

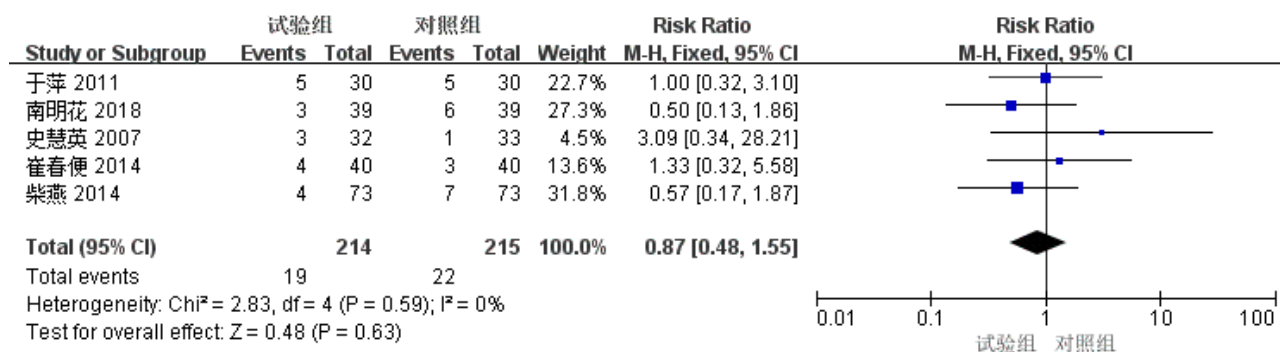


图 18 两组不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 18 Meta-analysis of forest plot in incidence of adverse reactions between two groups

管大多数心电图疗效的数据集中在漏斗图的中间,但分布也不对称,表明研究结果可能存在一定的发表偏倚。

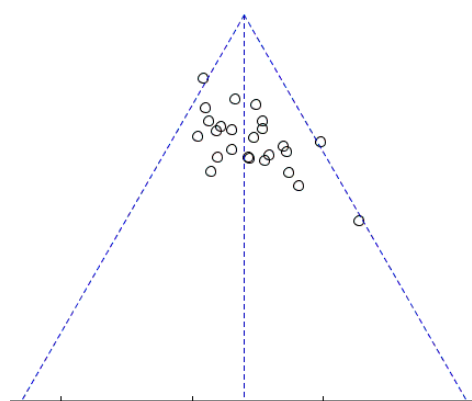


图 19 心绞痛疗效漏斗图

Fig. 19 Inverted funnel of efficiency of angina

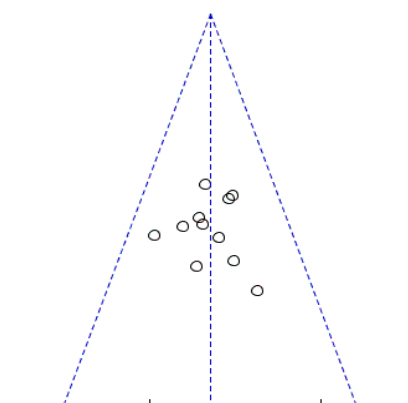


图 20 心电图疗效漏斗图

Fig. 20 Inverted funnel of efficiency of ECG

2.5 纳入研究的证据等级(GRADE 分级)

采用 GRADE pro 3.6.1 系统对心血管事件发生率、心绞痛疗效、心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量、心电图疗效、hs-CRP、血管内皮细胞因子、血流动力学指标、血脂指标、不良反应发生率 11 个指标进行评价,由于纳入研究的样本量不

大,存在各种偏倚及试验的不精确性,显示证据等级为低或者极低,综合各项因素最终形成推荐强度均为弱推荐,见表 3。

3 讨论

3.1 通心络胶囊的作用机制

不稳定型心绞痛是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的一种类型,属于祖国医学“胸痹”“真心痛”治疗范畴。其形成多是在正气亏虚的基础上,因寒邪内侵、饮食失调、情志失节、劳倦内伤等因素诱发,导致脏腑功能失调,闭阻心脉,最终发为本病。气虚络瘀当为本病的基础环节,治疗上应以益气活血通络为基本原则。通心络胶囊是吴以岭院士创新络病理论指导下自主研发的专利中药,方中以人参补益心气为君,气旺则血行;水蛭、土鳖虫、全蝎、蜈蚣、蝉蜕活血化痰、逐瘀通络为臣,取其善走之性,通络解痉,赤芍、冰片为佐使,具有活血散瘀止痛之效,使壅塞经络得以通利。诸药合用,补气不壅滞,活血不伤正,共奏益气活血,通络止痛之效,相得益彰^[39]。

既往研究表明,不稳定型心绞痛的发生与冠状动脉粥样硬化所致管腔狭窄密切相关^[40]。近年来研究则发现,“易损”斑块破裂是形成血栓、启动急性冠脉综合征、导致重大心血管事件的主要诱因^[41-43]。现代药理学研究表明,通心络胶囊具有明显的抗炎、抗凝、抗血小板、保护血管内皮、改善缺血再灌注损伤、抑制脂质氧化等作用^[44]。因此通心络胶囊可以通过增加冠状动脉血流量、改善血流动力学、抗缺血再灌注损伤、改善微循环等方面对不稳定型心绞痛起到治疗作用。

3.2 有效性评价

本研究系统全面的分析了通心络胶囊对不稳定型心绞痛的临床疗效。其中,心血管事件发生率是目前判断临床疗效及远期预后的关键结局指

表3 纳入研究证据等级(GRADE分级)

Table 3 Grade of evidence of included studies (GRADE grade)

结局指标	研究 数/篇	偏倚风 险	不一致 性	间接性	精确性	n/例		效应量	证据 等级	推荐 强度
						试验组	对照组			
心血管事件发生率	4	严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^③	17/169	55/126	RR=0.28, 95%CI=(0.18, 0.45)	极低	弱
心绞痛疗效	25	不严重	不严重	不严重	不严重	889/1 050	678/952	OR=2.46, 95%CI=(1.96, 3.10)	低	弱
心绞痛发作次数	9	严重 ^①	严重 ^②	不严重	不严重	368	369	SMD=-1.00, 95%CI=(-1.58, -0.42)	低	弱
心绞痛持续时间	5	严重 ^①	严重 ^②	不严重	严重 ^③	189	189	SMD=-1.73, 95%CI=(-2.19, -1.27)	极低	弱
硝酸甘油用量	4	严重 ^①	严重 ^②	不严重	严重 ^③	140	141	SMD=-1.47, 95%CI=(-2.14, -0.79)	极低	弱
心电图疗效	11	不严重	不严重	不严重	不严重	301/407	212/365	OR=2.25, 95%CI=(1.64, 3.09)	低	弱
超敏C反应蛋白	6	严重 ^①	严重 ^②	不严重	严重 ^③	256	253	SMD=-2.78, 95%CI=(-3.95, -1.62)	低	弱
血管内皮细胞因子	7	严重 ^①	不严重	不严重	不严重	352	323	SMD=-1.42, 95%CI=(-1.54, -0.93)	低	弱
血流动力学指标	6	严重 ^①	严重 ^②	不严重	不严重	693	833	SMD=-1.42, 95%CI=(-1.99, -0.85)	低	弱
血脂指标	7	严重 ^①	严重 ^②	不严重	不严重	1 410	1 270	SMD=-0.89, 95%CI=(-1.22, -0.57)	低	弱
不良反应发生率	13	严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^③	296	261	RR=0.87, 95%CI=(0.48, 1.55)	极低	弱

①- 无随机方法,盲法及分配隐藏方案;②- $P>50\%$;③- 样本量小①- no random method, blinding and allocation concealment of reporting; ②- $P>50\%$; ③- restricted by the amount of samples

标^[45], 研究显示了在西医常规治疗基础上联合通心络胶囊能有效降低24周内心血管事件的发生率。心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量是目前判断心绞痛临床疗效的主要结局指标^[46], 本研究根据使用疗程的不同进行多组亚组分析, 结果也表明试验组比对照组可显著降低提高心绞痛疗效, 减少心绞痛发作次数、心绞痛持续时间及硝酸甘油用量。在心绞痛发作次数比较上, 亚组分析更显示了在西医常规治疗的基础上, 联用通心络胶囊在减少心绞痛发作次数方面短期内效果不明显, 但有长期获益, 体现了通心络胶囊的独特优势。既往研究显示, 动脉粥样硬化过程是也是一种慢性炎症反应过程, “易损”斑块与炎症反应密切相关。hs-CRP为主要致炎因子, 参与“易损”斑块的破损及急性血栓形成。通心络胶囊可降低血清hs-CRP水平, 表明在西医治疗基础上加用通心络胶囊可进一步降低机体炎症反应。同时hs-CRP与ET、NO密切相关, 表明通心络胶囊可能通过促进血管内皮损伤后的修复和抑制血管内皮增生, 提高NO水平以起到对血管内皮保护作用, 降低机体的炎症反应, 以达到对不稳定型心绞痛的治疗目的^[47]。本研究也显示了联合通心络胶囊能显著降低hs-CRP、提高机体NO水平, 降低ET水平, 改善血流动力学, 血脂指标, 具有很好的临床应用价值。然而, 本研究纳入的研究多数为开放对照试验, 且未报告分配隐藏、盲法及失访等情况, 考虑存在一定偏倚风险。综合认为, 通心络胶囊对不稳定型心绞痛的治疗有一定

疗效, 尚需要更多高质量的RCT研究进一步验证。

3.3 安全性评价

本研究纳入的30项RCT研究中, 只有13项研究^[9, 11, 14, 16, 20, 23-25, 27, 33, 36-38]报道了不良反应情况, 主要为胃肠道反应、皮疹、皮下出血, 仅有5项研究^[9, 23, 25, 33, 36]统计了不良反应发生率。超过一半的试验没有报告不良反应的发生, 这可能会对结果产生一定的影响。建议在今后开展的临床试验中对临床不良反应的报告进行标准化, 并加强对实验药物安全性的监测, 来进一步评估通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛的安全性。

3.4 本研究的局限及未来研究方向

在本系统评价中也存在一些局限性: (1) 纳入的30篇文献均为中文文献, 可能存在语种偏倚; 只有4项研究采用了随机数字表法, 所有文献均未报告采用双盲设计及分配隐藏方案, 可能会产生实施偏倚, 文献质量较低, 文献报告不规范为其质量不高的原因之一, 在科研设计上应以更严谨的实验方案来减少实验结果偏倚的发生。GRADE分级也显示了心绞痛疗效、心绞痛发作次数、心电图疗效、hs-CRP、血管内皮细胞因子、血流动力学指标、血脂指标7个结局指标均为低质量证据, 心血管事件发生率、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量、不良反应发生率为极低质量证据。根据GRADE体系总体证据的质量分级方法^[48-49], 本研究的整体质量评价结果为低质量, 证据等级不高。(2) 纳入研究的样本量小, 多为单中心研究, 且研究的临床异质性明显, 其原

因可能与纳入研究的样本量存在较大差距,或者纳入研究的疗程不一有关,因此所得结论有待进一步验证;(3)除4篇文献^[14,24,27,37]报道了心血管事件发生率外,其余研究均无相关终点事件的报道,也未报到与患者生活质量相关的指标,治疗后随访情况均不详;(4)本研究中仅有5^[9,23,25,33,36]项研究报道了不良反应,需要进一步验证药物安全性;因此,在今后的研究中,应注意加强临床试验方案设计的严谨性,以提高中医药研究结果的可靠性和安全性。

综上所述,现有的临床研究证据表明,通心络胶囊联合西医常规治疗对不稳定心绞痛治疗有一定的治疗效果,无明显不良反应,然而,由于纳入的研究质量评价不高,部分研究样本量较小,部分研究的结局指标不一致等问题,因此需要更多规范严谨的临床随机对照试验来验证。因此,在今后开展此类研究时,应遵照循证医学的要求,注重研究方案的顶层设计,建立更加完备的疗效评价体系,重视临床试验阴性结果的报道,并注重长期随访研究以及随访终点事件,为临床提供更高质量的循证证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
Hu S S, Gao R L, Liu L S, et al. «China cardiovascular disease report 2018» Summary [J]. China Circul J, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] 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.
Chinese Society of Cardiology, Chinese medical association. guidelines for the diagnosis and treatment of unstable angina and Non-ST segment elevation myocardial Infarction [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(4): 295-304.
- [3] Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes [J]. Cardiol Clin, 2018, 36(1): 37-52.
- [4] 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解读[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(z1): 12-15.
Xu Y W, Li X K. Updated antithrombotic therapy-interpretation of the 2012 guidelines for ACCF/AHA unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Circul, 2012, 27(z1): 12-15.
- [5] 张露苗,杜廷海,牛琳琳,等. 中成药治疗不稳定型心绞痛的网状Meta分析[J/OL]. 中国中药杂志: 1-12. [2020-12-06]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20201103.502>.
Zhang L M, Du T H, Niu L L, et al. Network Meta-analysis of Chinese patent medicine in the treatment of unstable angina [J/OL]. China J Tradit Chin Med: 1-12. [2020-12-06]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20201103.502>.
- [6] Wu T, Harrison R A, Chen X, et al. Tongxinluo (Tongxinluo or Tong-xin-luo) capsule for unstable angina pectoris [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 18(4): CD004474. Doi: 10.1002/14651858.CD004474.pub2.
- [7] Zhang M, Liu Y, Xu M, et al. Carotid artery plaque intervention with Tongxinluo capsule (CAPITAL): A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4545.
- [8] Higgins J P, Altman D G, Gotzsche P C, et al. TheCochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [9] 于萍,那坤. 氯吡格雷联合通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛30例临床观察[J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 356-358.
Yu P, Na K. Clinical observation on 30 cases of unstable angina treated with clopidogrel combined with Tongxinluo capsule [J]. Anhui Med Pharm J, 2011, 15(3): 356-358.
- [10] 夏惠丽,王怀生,刘华. 氯吡格雷联合通心络胶囊治疗老年不稳定型心绞痛的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5471-5473.
Xia H L, Wang H S, Liu H. Clopidogrel combined Tongxinluo capsule treatment of elderly patients with unstable angina pectoris curative effect [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(19): 5471-5473.
- [11] 贾志梅,齐国先,曾定尹. 通心络的临床疗效及其作用机理探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2001(11): 997-998.
Jia Z M, Qi G X, Zeng D Y. TongXinluo clinical efficacy and mechanism of action [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2001(11): 997-998.
- [12] 齐晓云,杨关林. 通心络对不稳定心绞痛患者血清C-反应蛋白P-选择素的影响[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(2): 81-82.
Qi X Y, Yang G L. Effect of Tongxinluo on serum C-reactive protein P-selectin in patients with unstable angina pectoris [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2006, 8(2): 81-82.
- [13] 刘涛,曹春英,李伟,等. 通心络对高龄不稳定型心绞痛患者高敏C反应蛋白和P选择素的影响[J]. 现代中

- 中西医结合杂志, 2009, 18(33): 4062-4063.
- Liu T, Cao C Y, Li W, et al. Tongxinluo on high-sensitivity C-reactive protein and P-selectin in elderly patients with unstable angina [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2009, 18(33): 4062-4063.
- [14] 熊宁, 魏璐, 王强, 等. 通心络胶囊、曲美他嗪治疗老年不稳定型心绞痛66例的疗效观察 [J]. 广西医学, 2009, 31(2): 206-207.
- Xiong N, Wei L, Wang Q, et al. Observation on the curative effect of Tongxinluo Capsule and trimetazidine in the treatment of 66 elderly patients with unstable angina pectoris [J]. Guangxi Med J, 2009, 31(2): 206-207.
- [15] 周华兰, 魏宗德, 赵华, 等. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛病人血栓前状态的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005(2): 102-103.
- Zhou H L, Wei Z D, Zhao H, et al. Effect of Tongxinluo Capsule on prethrombotic state in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrov Dis, 2005(2): 102-103.
- [16] 韩晓涛, 崔现军, 黎玉荣, 等. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者PCI术后血脂、血浆高敏C反应蛋白、基质金属蛋白酶-9的影响 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(6): 873-874.
- Han X T, Cui X J, Li Y R, et al. Effects of Tongxinluo Capsule on blood lipids, plasma high-sensitivity C-reactive protein, and matrix metalloproteinases-9 in patients with unstable angina after PCI [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2011, 20(6): 873-874.
- [17] 肖文良, 戴华, 姜志安, 等. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者 von Willebrand 因子和纤维结合蛋白的影响 [J]. 疑难病杂志, 2002(2): 69-70.
- Xiao W L, Dai H, Jiang Z A, et al. Effect of Tongxinluo Capsule on von Willebrand factor and fibronectin in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin J Diff Compl Dis, 2002(2): 69-70.
- [18] 韩会萍, 张秀荣. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者内皮功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(3): 307.
- Han H P, Zhang X R. Effect of Tongxinluo Capsule on endothelial function in patients with unstable angina pectoris [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2004, 13(3): 307.
- [19] 王洪巨, 黄元伟, 孙坚, 等. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(8): 587-589.
- Wang H J, Huang Y W, Sun J, et al. Effect of Tongxinluo Capsule on vascular endothelial function in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(8): 587-589.
- [20] 孙尚文, 赵玉霞, 梁济乐. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者血小板活化功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2004(5): 260-262.
- Sun S W, Zhao Y X, Liang J L. Effect of Tongxinluo Capsule on platelet activation in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin J Diff Compl Dis, 2004(5): 260-262.
- [21] 贾英, 孙晓, 葛华. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛血管内皮功能的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(2): 285.
- Jia Y, Sun X, Ge H. The effect of Tongxinluo Capsule on vascular endothelial function of unstable angina pectoris [J]. J Chin Med Univ, 2008, 37(2): 285.
- [22] 景月月. 通心络胶囊联合辛伐他汀治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效及对血清 hs-CRP、IL-6 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3959-3961.
- Jing Y Y. Curative effect of Tongxinluo Capsule combined with simvastatin on unstable angina pectoris of coronary heart disease and its effect on serum hs-CRP and IL-6 levels [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(35): 3959-3961.
- [23] 柴燕. 通心络胶囊与阿司匹林预防不稳定型心绞痛的临床疗效比较 [J]. 中医药导报, 2014, 20(10): 67-68.
- Chai Y. Tongxinluo Capsule and aspirin in the prevention of unstable angina pectoris clinical curative effect comparison [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2014, 20(10): 67-68.
- [24] 彭根兴, 李绍敏. 通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛66例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 285-286.
- Peng G X, Li S M. Clinical observation on 66 cases of unstable angina pectoris treated with Tongxinluo Capsule [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrov Dis, 2010, 8(3): 285-286.
- [25] 史慧英, 刘达瑾. 通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛伴高脂血症病人的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007(1): 62-63.
- Shi H Y, Liu D J. Tongxinluo Capsule in the treatment of unstable angina pectoris with hyperlipidemia in patients with clinical research [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrov Dis, 2007, 5(1): 62-63.
- [26] 王陵军, 邹碧云. 通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2005(6): 540-541.
- Wang L J, Zou B Y. Tongxinluo Capsule in the treatment of unstable angina pectoris curative effect observation [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2005(6): 540-541.
- [27] 周云. 通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(1): 18-19.
- Zhou Y. Tongxinluo capsule treatment of unstable angina

- pectoris curative effect observation [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2008, 17(1):18-19.
- [28] 孙广江, 王永, 高华. 通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛疗效及对高敏C反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(13):1613-1614.
- Sun G J, Wang Y, Gao H. Tongxinluo Capsule in the treatment of unstable angina pectoris and its effect on high-sensitivity C-reactive protein [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2011, 20(13): 1613-1614.
- [29] 屈引贤, 赵奉义. 通心络胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛45例[J]. 陕西中医, 2005(7): 621-623.
- Qu Y X, Zhao F Y. Tongxinluo Capsule treatment of coronary heart disease unstable angina 45 cases [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2005(7): 621-623.
- [30] 王艳红, 姬会霞, 黎晓东. 通心络胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛60例[J]. 陕西中医, 2003(8): 676-678.
- Wang Y H, Ji H X, Li X D. Tongxinluo Capsule treatment of coronary heart disease unstable angina 60 cases [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2003(8): 676-678.
- [31] 曹建恒. 通心络胶囊治疗老年不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(3): 265-266.
- Cao J H. Tongxinluo Capsule in the treatment of senile unstable angina pectoris clinical observation [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrov Dis, 2009, 7(3): 265-266.
- [32] 何发香. 通心络胶囊治疗老年不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(6): 914-916.
- He F X. Tongxinluo Capsule in the treatment of senile unstable angina pectoris clinical observation [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2009, 18(6): 914-916.
- [33] 南明花, 焦晓民, 李爽, 等. 通心络胶囊治疗气虚络瘀型不稳定型心绞痛有效性和安全性分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 156-159.
- Nan M H, Jiao X M, Li S. Analysis of the efficacy and safety of Tongxinluo Capsule in the treatment of unstable angina pectoris of qi deficiency and collateral stasis type [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(6): 156-159.
- [34] 孙淑娟, 张萍, 李文喆, 等. 通心络联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 126-128.
- Sun S J, Zhang P, Li W Z, et al. Clinical efficacy of Tongxinluo combined with aspirin in the treatment of unstable angina pectoris [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2015, 43(3): 126-128.
- [35] 邵燕霞. 通心络联合阿托伐他汀治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对高敏C-反应蛋白的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 139-141.
- Gao Y X. Tongxinluo combined with atorvastatin in the treatment of unstable angina pectoris of coronary heart disease and its effect on high-sensitivity C-reactive protein [J]. Inform Tradit Chin Med, 2014, 31(3): 139-141.
- [36] 崔春便, 程华. 通心络联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(9): 936-938.
- Cui C B, Cheng H. Effect of Tongxinluo combined with clopidogrel on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin J Diff Compl Dis, 2014, 13(9): 936-938.
- [37] 詹炎铭, 朱峰, 徐玄萍. 通心络治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(11): 1331-1332.
- Zhan Y M, Zhu F, Xu X P. Tongxinluo treatment of unstable angina clinical observation [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2011, 20(11): 1331-1332.
- [38] 温海波, 刘列. 通心络治疗老年冠心病的临床观察[J]. 中国医药导报, 2007(11): 65-66.
- Wen H B, Liu L. Tongxinluo treatment of coronary heart disease in the elderly clinical observation [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2007(11): 65-66.
- [39] 刘深, 王宏涛, 魏聪, 等. 通心络胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(11): 2321-2326.
- Liu S, Wang H T, Wei C, et al. Advances in mechanisms of Tongxinluo Capsule in treatment of ischemic stroke [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2017, 48(11): 2321-2326.
- [40] 李淑玲, 朱成朔, 刘国安. 不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 210-212.
- Li S L, Zhu C S, Liu G A. The pathogenesis and drug treatment progress of unstable angina [J]. World J Integr Tradit West Med, 2013, 8(2): 210-212.
- [41] 杨志玲, 刘真, 孟云辉, 等. 四妙勇安汤在心血管疾病中的应用及作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 85-88.
- Yang Z L, Liu Z, Meng Y H, et al. Research progress on the application and mechanism of Simiao Yongan Decoction in cardiovascular diseases [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrov Dis, 2020, 18(1): 85-88.
- [42] 陈云志, 张军平. 四妙勇安汤在心系疾病中的运用和前瞻性探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 1014-1016.
- Chen Y Z, Zhang J P. Application and prospective discussion of Simiao Yongan Decoction in heart diseases [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2011, 38(5): 1014-1016.
- [43] 张可兴, 刘树民. 四妙勇安汤现代研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(6): 415-419.
- Zhang K X, Liu S M. Modern research progress of

- Simiao Yongan Decoction [J]. Chin J Drug Depend, 2019, 28(6): 415-419.
- [44] 秘红英. 基于数据挖掘的吴以岭教授治疗冠心病心绞痛医案分析及通心络胶囊网络药理学研究 [D]. 河石家庄: 河北医科大学, 2018.
- Mi H Y. The medical case analysis of professor Wu Yiling in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease based on data mining and the network pharmacology Tongxinluo Capsule [D]. Shijiazhangu: Hebei Medical University, 2018.
- [45] 李慧敏, 熊兴江, 赵 晖, 等. 近3年中医药治疗稳定型心绞痛随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7): 606-616.
- Li H M, Xiong X J, Zhao H, et al. Status analysis of outcome indicators of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in the treatment of stable angina pectoris in the past three years [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(7): 606-616.
- [46] 刘志超, 王振兴, 高晟玮, 等. 麝香保心丸联合常规西药改善冠心病不稳定型心绞痛研究的系统评价 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(11): 1906-1911.
- Liu Z C, Wang Z X, Gao S W, systematic review of Shexiang Baoxin Pill combined with conventional western medicine in improving unstable angina pectoris of coronary heart disease [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(11): 1906-1911.
- [47] 顾文娟, 张 荣, 赵婷婷. 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗冠心病的疗效及其对血清 cTnI、cTnT、hs-CRP 水平的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(4): 471-474.
- Gu W J, Zhang R, Zhao T T. Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin in the treatment of coronary heart disease and its effect on serum cTnI, cTnT, hs-CRP levels [J]. Chin J Cardiova Rehabil Med, 2020, 29(4): 471-474.
- [48] Guyatt G, Oxman A D, Akl E, 等. GRADE 指南: I. 导论——GRADE 证据概要表和结果总结表 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 437-445.
- Guyatt G, Oxman A D, Akl E, et al. GRADE Guide: I. Introduction-GRADE evidence summary table and results summary table [J]. China J Evidence-based Med, 2011, 11(4): 437-445.
- [49] 陈 昊, 王 艳, 胡轩铭, 等. GRADEpro GDT 在干预性系统评价证据质量分级中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(5): 600-606.
- Chen H, Wang Y, Hu X M, et al. Application of GRADEpro GDT in the grading of evidence quality in interventional systematic evaluation [J]. China J Evidence-based Med, 2015, 15(5): 600-606.

[责任编辑 李红珠]