

曲美他嗪治疗微血管心绞痛疗效和安全性的系统评价

薛栋华¹, 吴 旻², 王禹萌¹, 谭云泽¹, 范宗静², 崔 杰^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 北京中医药大学东方医院 心血管科, 北京 100078

摘要: 目的 系统评价曲美他嗪治疗微血管心绞痛 (CMVA) 的临床疗效和安全性。方法 检索中国学术期刊数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、PubMed 和 Web of Science (WOS) 数据库从建库至 2022 年 5 月有关曲美他嗪治疗 CMVA 的临床随机对照试验 (RCT), 采用 ReviewManager 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 项 RCTs, 包括 1 195 例患者, 其中试验组 609 例、对照组 586 例。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 试验组的心绞痛症状临床疗效提高, 心绞痛症状改善的总有效例数增加 [OR=4.63, 95%CI (3.20, 6.72), $P<0.000\ 01$]、显效例数增加 [OR=1.94, 95%CI (1.40, 2.68), $P<0.000\ 01$]; 平板运动试验总运动时间延长 [MD=1.31, 95%CI (1.02, 1.60), $P<0.000\ 01$], 平板运动试验心电图 ST 段压低 0.1 mV 时间延长 [MD=1.28, 95%CI (0.98, 1.59), $P<0.000\ 01$], 平板运动试验心电图 ST 段最大压低幅度降低 [SMD=-1.19, 95%CI (-1.72, -0.65), $P<0.000\ 01$]。结论 曲美他嗪可以改善 CMVA 患者心绞痛症状, 延长 CMVA 患者平板运动时间和平板运动试验心电图 ST 段压低 0.1 mV 所需时间、降低 ST 段压低的最大幅度。

关键词: 曲美他嗪; 微血管心绞痛; 临床疗效; 平板运动试验; Meta 分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1870-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.024

Systematic evaluation of efficacy and safety of trimetazidine in treatment of coronary microvascular angina

XUE Donghua¹, WU Yang², WANG Yumeng¹, TAN Yunze¹, FAN Zongjing², CUI Jie²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of Cardiovascular, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of trimetazidine (TMZ) in the treatment of coronary microvascular angina (CMVA). **Methods** Data were electronically searched from the CNKI, Wanfang Data, SinoMed, VIP, PubMed and Web of Science to collect randomized controlled trials (RCTs) on TMZ in the treatment of CMVA. The retrieval time was from database establishment to May 2022. Meta-analysis was performed using ReviewManager 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs were included, including 1 195 patients which 609 cases in experimental group and 586 cases in control group. Meta-analysis results showed that compared with the control group, the experimental group were increased the clinical efficacy of angina pectoris symptom, the total effective cases [OR = 4.63, 95%CI (3.20, 6.72), $P < 0.000\ 01$], and the significant effective cases [OR = 1.94, 95%CI (1.40, 2.68), $P < 0.000\ 01$], were prolonged the total exercise time of treadmill exercise test [MD = 1.31, 95%CI (1.02, 1.60), $P < 0.000\ 01$] and the time of ST segment depression was prolonged by 0.1 mV in treadmill exercise test [MD = 1.28, 95%CI (0.98, 1.59), $P < 0.000\ 01$], and decreased the maximal depression of ST segment in treadmill exercise test [SMD=-1.19, 95%CI (-1.72, -0.65), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion** TMZ can improve angina pectoris symptoms in CMVA patients, prolong treadmill exercise time

收稿日期: 2022-05-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573900);北京中医药大学新奥奖励基金(2019-XAJLJJ-019);北京中医药大学 2019 年度基本科研业务费项目(2019-JYB-JS-089)

第一作者: 薛栋华, 研究方向为中西医结合心血管疾病的诊治。E-mail: 1052573714@qq.com

*通信作者: 崔 杰, 研究方向为中西医结合心血管疾病的诊治。E-mail: 13661011801@163.com

and the time required for ST segment depression of 0.1 mV in treadmill exercise test, and reduce the maximum ST segment depression.

Key words: trimetazidine; microvascular angina; clinical efficacy; treadmill exercise test; Meta-analysis

近年来冠状动脉微血管性心绞痛(coronary microvascular angina, CMVA)的治疗日益受到重视^[1]。微血管损害被认为是心肌缺血的确切原因^[2]。临床研究显示,在具有心肌缺血症状但冠状动脉造影显示非阻塞性病变的患者中,CMVA的发生率为45%~60%,并使患者运动耐量明显下降,出现焦虑紧张等身心症状,严重影响生活质量^[3]。CMVA的致病机制包括微血管重构、内皮功能损伤、平滑肌功能不良等多个过程,最终导致正常的冠状动脉生理功能发生损坏,影响心肌血流在心肌氧耗发生改变时的适应力^[1]。迄今尚无以CMVA为研究对象并以心血管事件为观察终点的大样本临床研究,可供选择的治疗方法或药物有限^[4]。临床中 β 受体阻滞剂和短效硝酸酯类是控制CMVA的一线药物^[5],但一些患者存在 β 受体阻滞剂不耐受的情况;硝酸酯类药物虽然对合并心外膜下冠状动脉狭窄和痉挛的患者疗效好,但对单纯的CMVA患者疗效差^[4];二者的临床疗效仍存在争议^[6]。

曲美他嗪作为优化心肌能量代谢的药物,能够改善缺血心肌的氧利用,对心肌细胞起到保护作用,其治疗CMVA的疗效与安全性已被大量研究所证实,但由于样本量小、研究的质量差异较大,影响了对其疗效和不良反应的客观评价^[7-8]。本研究旨在系统评价曲美他嗪治疗CMVA的疗效与安全性,为临床诊疗提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT),语种为中文、英文。

1.1.2 研究对象 经影像学、血液流变学检查,符合CMVA诊断标准,以及《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识(2017年)》^[1]的诊断标准者,性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者予常规治疗,包括根据病情服用硝酸酯类、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂等常规抗微血管心绞痛药物治疗,对伴有高血压、糖尿病等合并症的患者给予对症治疗;试验组患者在对照组治疗基础上给予曲美他嗪。

1.2 排除标准

(1)非RCT类临床研究;(2)无有效数据的研

究;(3)在多个数据库里重复发表的文献只保留最先发表的1篇文献;(4)试验组除了对照组+曲美他嗪,还使用其他药物及疗法;(5)综述、病例个案报道、动物实验类研究。

1.3 检索策略

检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)等中文数据库,检索词:微血管心绞痛、心脏X综合征、冠状动脉微血管疾病、冠状动脉微血管性心绞痛、曲美他嗪;检索PubMed、Web of Science等英文数据库,检索词: microvascular angina、cardiac X-syndrome、coronary microvascular disease、coronary microvascular angina、trimetazidine。检索时限均来自各数据库建库至2022年5月31日。

1.4 文献的筛选与数据提取

由两位研究者根据纳入、排除标准独立进行文献的筛选与数据提取,如遇分歧则协商解决,仍意见不同则请第3位研究人员,经讨论以获得统一意见。提取数据包括纳入研究的第1作者与发表时间、偏倚风险评价的关键要素、研究对象的基线特征(年龄等)、试验组与对照组的干预措施、结局指标和结果数据。结局指标包括:(1)心绞痛症状,包括心绞痛发作次数和持续时间,按照疗效评价标准分为显效、有效、无效;心绞痛发作次数和持续时间比用药前减少 $\geq 90\%$ 为显效,减少50%但未达到90%为有效,不能达到以上标准为无效,总有效包括显效+有效;(2)平板运动试验情况,包括总运动时间、ST段压低0.1 mV所需时间、ST段最大压低幅度;(3)不良反应,统计出现不良反应的例数。

1.5 文献质量评价

由2位评价员按照Cochrane系统评价手册5.3^[9]推荐的偏倚风险评估工具进行评价,如有分歧则商议解决,必要时与第3方协商决定。主要依据以下7个方面对纳入的文献行质量评价:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)对受试者和实施者是否施行盲法;(4)对结果评价人员是否设盲;(5)结果数据的完整性;(6)选择性结果报告;(7)其他偏倚,并按照“低偏倚风险”“偏倚风险未知”和“高度

偏倚风险”表示纳入研究的质量评价结果。

1.6 统计学方法

使用 ReviewManager 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用比值比(OR)作为效应指标;连续性变量选择均数差(MD)作为效应指标,观察指标测量单位不同时,应用标准化均数差(SMD);效应量采用 95% 可信区间(95%CI)表示。首先对纳入研究进行异质性检验,用 χ^2 检验来确定各研究间是否存在异质性,当 $I^2 < 50\%$ 且 $P \geq 0.1$ 时,表示各研究间统计学异质性较小,选择固定效应模型进行分析;当 $I^2 \geq 50\%$ 且 $P < 0.1$ 时,表示研究间统计学异质性较大,核对录入数据,采用亚组分析或 Meta 回归分析异质性来源,需对数据进行合并时采用随机效应模型进行分析;若 $P < 0.1$ 且无法判断异质性的来源则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入文献的基本特征

初检相关数据库获得相关文献 115 篇,利用 Endnote 软件和人工查重,剔除重复文献($n=48$)后获得文献 67 篇;进一步阅读题目和摘要后剔除与主题不相关文献 38 篇;阅读全文后剔除与主题不符文献 3 篇、分组不符的文献 5 篇、研究类型不符发文献 2 篇、无法提取有效数据的 7 篇,最终获得文献 12 篇^[10-21],均为中文文献。共纳入 1 195 例患者,其中对照组 586 例、试验组 609 例。纳入文献的基本信息见表 1。

干预措施中,多数文献常规治疗为根据病情需要予患者硝酸酯类、 β -受体阻滞剂,钙离子拮抗剂、调脂药、血管紧张素转换酶抑制剂类及抗血小板药物等治疗;1 篇文章^[10]常规治疗仅给予单硝酸异山

表 1 纳入研究基本信息
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	平均年龄/岁	n/例	干预措施	疗程/d	结局指标
高翠菊 ^[10]	对照	47±5	30	常规治疗	30	①⑤
2014	试验	48±3	32	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
王彦斌 ^[11]	对照	55±8	60	常规治疗	90	②③⑤
2010	试验	55±8	60	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
常晓玉 ^[12]	对照	67±4	68	常规治疗	180	①
2010	试验	66±4	68	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
崔耀刚 ^[13]	对照	42.2±6.8	20	常规治疗	30	④
2012	试验	44.2±4.8	20	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
温晓雯 ^[14]	对照	46.0±2.0	41	常规治疗	60	①②③④
2013	试验	47.0±1.0	41	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
徐辽杭 ^[15]	对照	43.24±6.83	21	常规治疗	60	①②③⑤
2013	试验	46.56±6.15	21	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
孟永刚 ^[16]	对照	不详	85	常规治疗	180	①
2014	试验	不详	85	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
李锦爽 ^[17]	对照	44.2±4.8	40	常规治疗	90	②③④
2015	试验	42.2±2.8	40	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
魏丽华 ^[18]	对照	不详	26	常规治疗	90	②③
2015	试验	不详	27	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
李十红 ^[19]	对照	46±9	50	常规治疗	90	①②③⑤
2017	试验	45±9	58	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
高瑞敏 ^[20]	对照	47.6±7.7	60	常规治疗	180	①②③④⑤
2018	试验	48.1±7.9	60	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		
任景艳 ^[21]	对照	46±8	85	常规治疗	25~46	①
2014	试验	45±7	97	+曲美他嗪每次 20 mg,每日 3 次		

①-心绞痛症状;②-平板运动试验总运动时间;③-平板运动试验ST段压低0.1 mV所需时间;④-平板运动试验ST段最大压低幅度;⑤-不良反应

①-angina pectoris symptoms; ②-total exercise time of treadmill exercise test; ③-time required for ST-segment depression of 0.1 mV of treadmill exercise test; ④-maximum ST-segment depression of treadmill exercise test; ⑤-adverse effects

梨酯缓释片 60 mg, 每天口服 1 次; 所有纳入文献试验组干预方式均为在对照组基础上口服曲美他嗪每次 20 mg、每日 3 次。

2.2 纳入研究的质量评价结果

根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评价标准, 纳入的 12 项研究^[10-21]中, 1 项研究^[19]采用投硬币法随机抽样, 其余文献均提及随机, 但未描述具体随机方法。12 项研究对分配隐藏未清楚描述, 1 项研究^[18]提及实施双盲但未描述具体方法, 其余研究未提及是否实施盲法。全部研究数据报道完整且未报道失访、退出情况。所有文献均对基本资料进行一致性分析。纳入的各项研究偏倚风险信息见图 1、2。

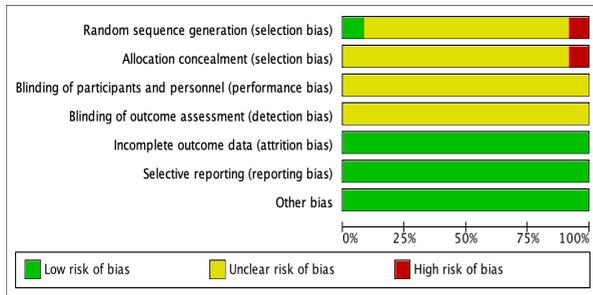


图 1 风险偏倚评估
Fig. 1 Risk of bias graph

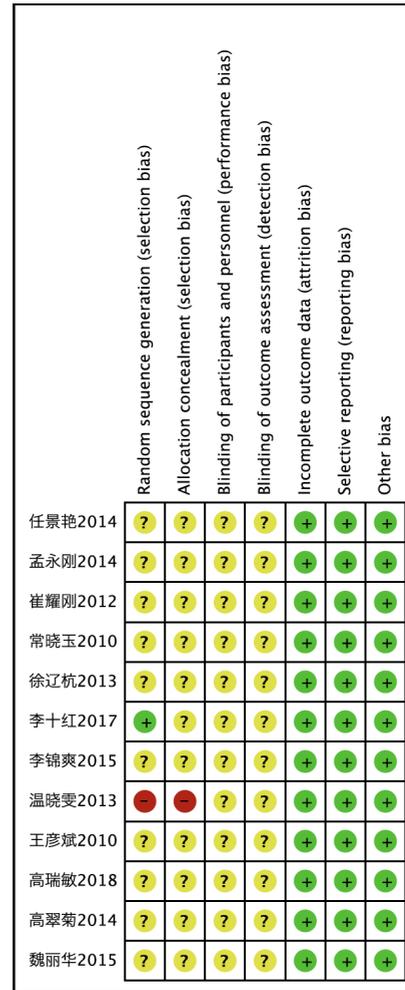


图 2 Cochrane 偏倚风险汇总
Fig. 2 Cochrane bias risk summary

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 心绞痛症状 8 项研究^[10, 12, 14-16, 19-21]报道了心绞痛症状的总有效例数, 各研究间异质性较小 ($P=0.10, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 3。Meta 分析结果显示, 试验组心绞痛症状疗效总有效例数多于对照组 [$OR=4.63, 95\%CI(3.20, 6.72)$], $P<0.000 01$ 。

6 项研究^[12, 14-16, 19-20]报道了心绞痛症状的显效例数, 各研究间异质性较小 ($P=0.99, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 4。Meta 分析结果显示,

试验组心绞痛症状显效例数多于对照组 [$OR=1.94, 95\%CI(1.40, 2.68)$], $P<0.000 01$ 。

2.3.2 平板运动试验 7 项研究^[11, 14-15, 17-20]报道了平板运动试验总运动时间, 各研究间异质性较小 ($P=0.58, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 5。Meta 分析结果显示, 试验组总运动时间长于对照组 [$MD=1.31, 95\%CI(1.02, 1.60)$], $P<0.000 01$ 。

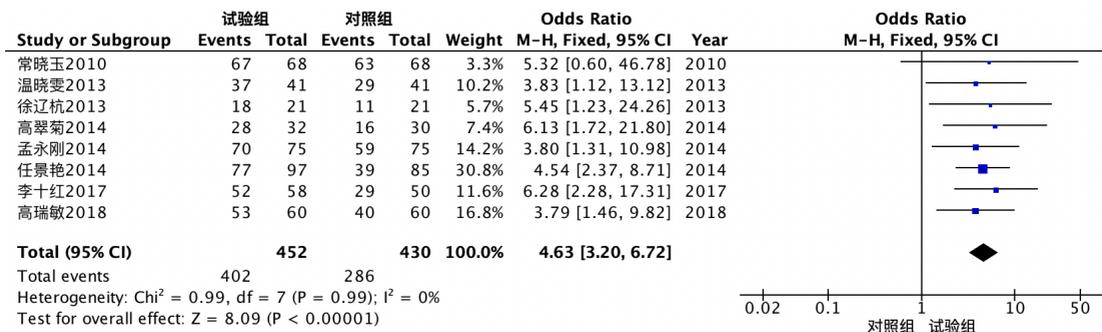


图 3 心绞痛症状总有效例数的 Meta 分析森林图
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in total effective cases of angina pectoris symptoms

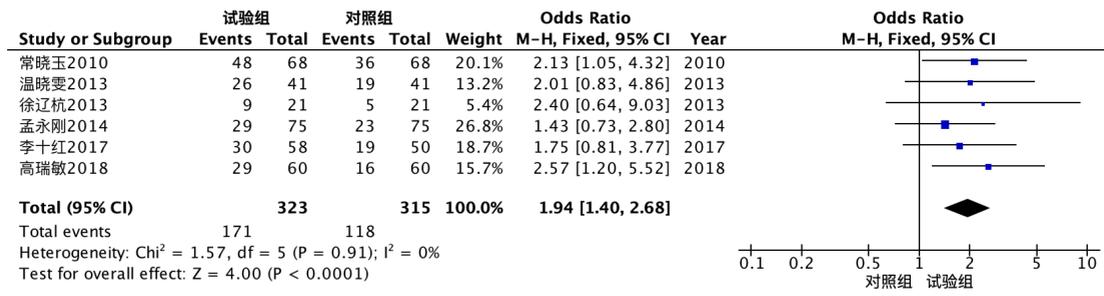


图4 心绞痛症状显著例数的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in number of cases with significant angina symptoms

7项研究^[11,14-15,17-20]报道了平板运动试验心电图ST段压低0.1 mV所需时间,各研究间异质性较小($P=0.62$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,见图6。Meta分析结果显示,试验组ST段压低0.1 mV所需时间长于对照组[MD=1.28, 95%CI (0.98, 1.59), $P<0.0001$]。

4项研究^[13-14,17,20]报道了ST段最大压低幅度。异质性检验存在异质性($P<0.0001$ 、 $I^2=85%$),故应用SMD合并效应量,采用随机效应模型进行分

析,且对统计结果进一步做敏感性分析,见图7。Meta分析结果显示,试验组ST段最大压低幅度低于对照组[SMD=-1.19, 95%CI (-1.72, -0.65), $P<0.0001$]。

2.3.3 不良反应 6项研究^[10-11,15,19-21]报道了不良反应情况;其中4项研究^[11,15,20-21]在治疗期间未出现不良反应;1项研究^[10]治疗期间治疗组仅1例患者出现恶心、食欲减退,给予对症处理后症状消失,未停药;1项研究^[19]试验组出现恶性呕吐2例,上腹部不

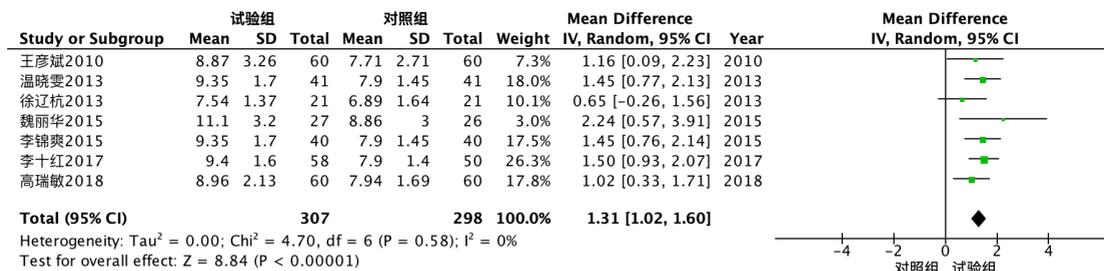


图5 平板运动试验总运动时间的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in total exercise time for plate exercise test

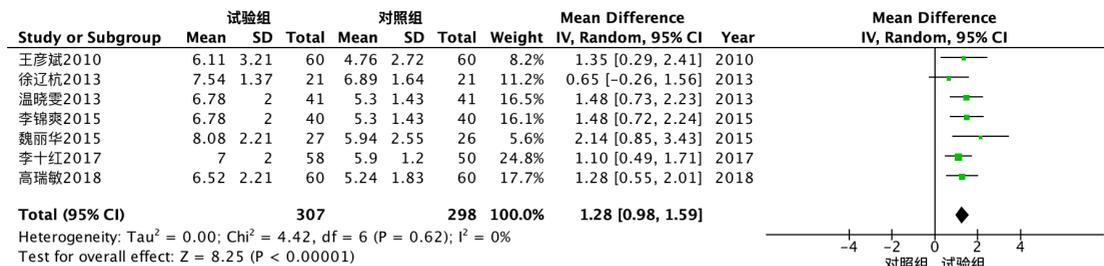


图6 平板运动试验心电图ST段压低0.1 mV所需时间的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in ST-segment of electrocardiogram depression time of 0.1 mV in flat exercise test

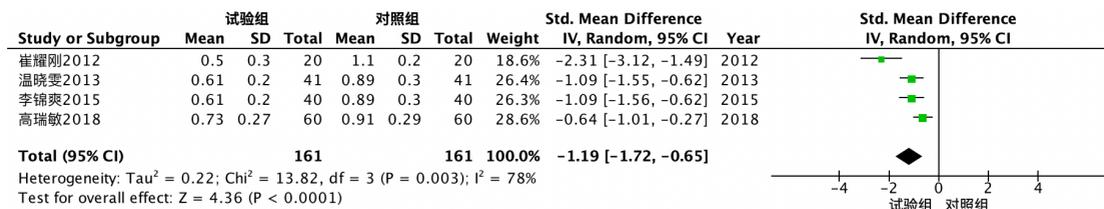


图7 平板运动试验心电图ST段最大压低幅度的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in maximum depression amplitude of ST segment of electrocardiogram in flat exercise test

适、伴腹胀2例,对照组患者出现头晕1例,窦性心动过缓(心率<每分钟50次)1例,以上症状均经对症处理后缓解,未影响患者进一步治疗。因纳入文献数量过少,故未做Meta分析。

2.4 敏感性分析及偏倚分析

由于结局指标ST段最大压低幅度的Meta分析结果存在明显异质性,因此对该结局指标进行了敏感性分析,发现敏感性分析结果与Meta分析结果未发生实质性变化,说明以上研究结果是稳健可靠的。用心绞痛总有效例数绘制漏斗图,检测发表偏倚,见图8。图形越对称,提示发表偏倚越小,可见总有效例数的各研究均位于横坐标轴的上侧,基本左右对称,表明纳入的研究发表偏倚较小。

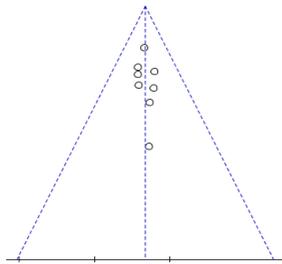


图8 心绞痛总有效例数的倒漏斗图

Fig. 8 Inverted funnel plot of total effective cases of angina pectoris symptoms

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

CMVA是发病率较高、诊断率较低的疾病。随着诊疗技术的进步、误诊率的降低,CMVA患病率得到了真实反映并逐渐受到临床重视。传统抗心绞痛药物治疗CMVA的效果有限,患者在治疗后仍然继续承受胸痛发作的痛苦^[22]。抗心绞痛治疗能否使患者获益尚需临床证据支持,改善冠状动脉微循环的治疗证据亦不充分^[6]。硝酸酯类是临床上常用的抗心绞痛药物,但不能扩张血管内径<100 μm的冠状小动脉,对CMVA疗效较差^[1]。有研究表明血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、尼可地尔、雷诺嗪和他汀类药物在降低心绞痛频率和减缓心肌缺血方面可能有一定作用,但证据等级均较低,且临床疗效仍存在争议^[6]。

微血管性心绞痛病理改变包括内皮功能障碍和炎症反应,会引起血管收缩功能和(或)舒张功能障碍,导致冠状动脉微血管灌注不足,继发心肌缺血、缺氧^[1]。有研究发现曲美他嗪能明显升高血浆一氧化氮水平、降低机体氧化应激反应,抑制炎症的发生,改善血管内皮功能,这可能与曲美他嗪能

升高内皮细胞一氧化氮合酶信使RNA和蛋白水平,降低内皮素-1(ET-1)水平有关^[23-27]。此外,有研究发现细胞代谢对CMVA的形成起到重要作用^[8,28],代谢调节疗法在CMVA的治疗中起关键作用,会影响缺血性心脏病急性期干预的结果和随后心力衰竭以及慢性稳定型心绞痛的发展^[29]。曲美他嗪是优化心肌能量代谢的药物,能够改善缺血心肌的氧利用,对心肌细胞起到保护作用。研究发现曲美他嗪可通过抑制3-酮酰辅酶A硫解酶(3-KAT)的功能,同时增强丙酮酸脱氢酶的活性,从而减少游离脂肪酸的β氧化供能,加强葡萄糖有氧氧化产能,使心肌细胞的能量供应得到最优化^[30]。

3.2 本研究结果的分析

此次Meta分析结果表明,与对照组比较,曲美他嗪可以明显提高心绞痛的临床疗效,改善CMVA患者心绞痛症状,亦可明显延长CMVA患者平板运动时间和平板运动试验心电图ST段压低0.1 mV所需时间,降低ST段压低的最大幅度,这与其应用于稳定性心绞痛治疗的研究结果一致^[31-32]。此外,本研究结果显示曲美他嗪不良反应发生率低,且症状轻微、耐受性好。与传统的抗心肌缺血药物相比,曲美他嗪的药理作用独特,几乎不影响血流动力学,在1项双盲平行研究中,比较了曲美他嗪(20 mg、每天3次)和普萘洛尔(40 mg、每天3次),两种治疗在运动时间和心绞痛发作频率上都有显著改善,然而曲美他嗪组患者没有心动过缓和普萘洛尔组观察到的血压下降^[33]。故其可作为缓解微血管心绞痛的又一选择,在传统治疗药物不耐受时可作为重要的替代治疗药物。

3.3 本研究的局限性及改进方向

本研究存在一定的局限性:(1)仅纳入12篇文献,文献数量少、样本量小,且缺乏多中心的大样本研究。(2)纳入文献中高质量文献较少,大部分研究未具体描述分配隐藏、盲法等,这也增加了偏倚风险。(3)部分结局指标因纳入的文献数较少,研究结果存在统计学偏倚风险。为了克服上述局限,未来需要开展设计更为严谨的、多中心、大样本、高质量的临床研究来进一步验证,为曲美他嗪治疗CMVA提供更多循证医学依据。

综上,曲美他嗪可以改善CMVA患者的临床症状、提高运动耐力,且其具有较好安全性。CMVA作为较新的研究领域,有必要对其进行解剖学和病理生理学的进一步研究,对CMVA患者的内皮细胞功能进行评估;此外从细胞代谢的角度进行研究可

能为临床治疗提供新思路,还可以通过代谢调节疗法预防不良心血管事件的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张运,陈韵岱,傅向华,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 9-18.
Zhang Y, Chen Y D, Fu X H, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease [J]. Chin J Circ, 2017, 32(5): 421-430.
- [2] Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on coronary pathophysiology and microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease' [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(4): 741-755.
- [3] Jespersen L, Hvelplund A, Zabildstrøm S, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. Eur Heart J, 2011, 33(6): 44-734.
- [4] 陈浩,龚涛,王晓霞,等. 中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1149-1165.
Chen H, Gong T, Wang X X, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of multidisciplinary microvascular diseases in China [J]. Chin J Circ, 2020, 35(12): 1149-1165.
- [5] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Revista Española De Cardiología, 2014, 67(2): 135-135.
- [6] 周磊,张庆全,鄢华,等. 缺血性非阻塞性冠状动脉疾病的研究现状 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(10): 940-944.
Zhou L, Zhang Q Q, Yan H, et al. Current status of research on ischemia with non-obstructive coronary artery disease [J]. Chin Cardiovasc Dis Res, 2021, 19(10): 940-944.
- [7] Mclellan K J, Plosker G L. Trimetazidine: A review of its use in stable angina pectoris and other coronary condition [J]. Drugs, 1999, 58: 143-157.
- [8] Nalbantgil S, Altintig A, Yilmaz H, et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina [J]. Int J Angiol, 1999, 8(1): 40-43.
- [9] Higgins J, Altman D G, Gtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [10] 高翠菊,戴亨华,高大中. 联合应用盐酸曲美他嗪治疗微血管心绞痛的临床观察 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(23): 29-30.
Gao C J, Dai H H, Gao D Z. Clinical observation of combined application of trimetazidine hydrochloride in the treatment of microvascular angina pectoris [J]. Mod Med Health, 2014, 30(23): 29-30.
- [11] 王彦斌,陈小平,毛朝旭,等. 曲美他嗪治疗心脏X综合征的疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2010, 12(12): 62-63.
Wang Y B, Chen S P, Mao Z X, et al. Efficacy of trimetazidine in the treatment of cardiac X syndrome [J]. China J Med, 2010, 12(12): 62-63.
- [12] 常晓玉. 曲美他嗪治疗微血管性心绞痛疗效观察 [J]. 山西医药杂志: 下半月刊, 2010, 39(8): 54-55.
Chang X Y. Efficacy of trimetazidine in the treatment of microvascular angina pectoris [J]. J Shanxi Med: Second Half Month, 2010, 39(8): 54-55.
- [13] 崔耀刚. 曲美他嗪联合地尔硫治疗心脏X综合征疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(5): 67-68.
Cui Y G. Efficacy of trimetazidine combined with diltiazem in the treatment of cardiac X syndrome [J]. Mod Med Health, 2012, 28(5): 67-68.
- [14] 温晓雯,叶泽辉. 曲美他嗪治疗心脏X综合征的效果分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(8): 62-63.
Wen X W, Ye Z H. Analysis of the effect of trimetazidine in the treatment of cardiac X syndrome [J]. J Pract Cardio Vas Dis, 2013, 21(8): 62-63.
- [15] 徐辽杭,卢亮. 曲美他嗪治疗心脏X综合征疗效观察 [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(1): 75-76.
Xu L H, Lu L. Efficacy of trimetazidine in the treatment of cardiac X syndrome [J]. Clin Edu Asp Gen Med, 2013, 11(1): 75-76.
- [16] 孟永刚,杨春红,王红. 曲美他嗪治疗微血管性心绞痛的临床研究 [J]. 医药前沿, 2014, 18(21): 100, 140-142.
Meng Y G, Yang C H H, Wang H. Clinical study of trimetazidine in the treatment of microvascular angina pectoris [J]. Front Med, 2014, 18(21): 100, 140-142.
- [17] 李锦爽,王万虹,程勇. 曲美他嗪对X综合征患者预后的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(1): 65-67.
Li J S, Wang W H, Cheng Y. Effect of trimetazidine on the prognosis of patients with syndrome X [J]. J Cardiovasc Rehabil Med, 2015, 24(1): 65-67.
- [18] 魏丽华. 曲美他嗪辅助治疗心脏X综合征患者的临床观察 [J]. 中国民康医学, 2015, 27(4): 63-64.
Wei L H. Clinical observation of trimetazidine in the adjuvant treatment of patients with cardiac X syndrome [J]. Chin National Health Med, 2015, 27(4): 63-64.

- [19] 李十红, 林运, 陶英, 等. 盐酸曲美他嗪治疗女性微血管性心绞痛患者的效果及对运动耐量的影响 [J]. 中国医药, 2017, 12(10): 1475-1478.
Li S H, Lin Y, Tao Y, et al. Effectiveness of trimetazidine hydrochloride in the treatment of female patients with microvascular angina pectoris and the effect on exercise tolerance [J]. China Med, 2017, 12(10): 1475-1478.
- [20] 高瑞敏. 盐酸曲美他嗪治疗微血管心绞痛60例疗效观察 [J]. 中国药业, 2018, 27(9): 72-74.
Gao R M. Efficacy of trimetazidine hydrochloride in the treatment of microvascular angina in 60 cases [J]. China Pharm, 2018, 27(9): 72-74.
- [21] 任景艳, 郝敬红, 任景华, 等. 曲美他嗪单独治疗心脏X综合征疗效观察 [J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2014 (4): 679.
Ren J Y, Hao J H, Ren J H, et al. Efficacy of trimetazidine alone in the treatment of cardiac X syndrome [J]. China Health Care Nutr: Midterm, 2014 (4): 679.
- [22] 冯浩欣, 惠泽民, 谢蓓莉, 等. 系统评价尼可地尔治疗微血管性心绞痛的临床效果及其对内皮功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(18): 3087-3093, 3140.
Feng H X, Hui Z M, Xie B L, et al. Systematic evaluation of clinical effects of nicorandil in the treatment of microvascular angina pectoris and its effect on endothelial function [J]. J Integr Cardiovasc Dis, 2021, 19 (18): 3087-3093, 3140.
- [23] Eid B G, El-Shitany N A E, Neamatallah T. Trimetazidine improved adriamycin-induced cardiomyopathy by downregulating TNF- α , Bax, and Vegf immunoexpression via an antioxidant mechanism [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(6): 1217-1225.
- [24] Napoli P D, Chierchia S, Taccardi A A, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts [J]. Nitric Oxide: Biol Chem, 2006, 16(2): 228-236.
- [25] 衣绍蕊, 孙经武, 张明哲, 等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(20): 2321-2324.
Yi S R, Sun J W, Zhang M Z, et al. Study on the effect of trimetazidine on vascular endothelial function in patients with chronic heart failure [J]. Chin Gen Med, 2014, 17 (20): 2321-2324.
- [26] 李润军. 曲美他嗪治疗急性心肌梗死患者调节能量代谢的临床研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
Li R J. Clinical study on the regulation of energy metabolism in patients with acute myocardial infarction treated with trimetazidine [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.
- [27] Dehina L, Vaillant F, Tabib A, et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2012, 386(3): 205-215.
- [28] Guarini G, Huqi A, Morrone D, et al. Trimetazidine and other metabolic modifiers [J]. Eur Cardiol, 2018, 13(2): 104-111.
- [29] Wolff A A, Rotmensch H H, Stanley W C, et al. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective [J]. Heart Fail Rev, 2002, 7(2): 187-203.
- [30] Kantor P F, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase [J]. Circ Res, 2000, 86(5): 580-588.
- [31] Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Int J Cardiol, 2014, 177(3): 780-785.
- [32] Andreas P M, Konstantinos S, Konstantinos D, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina [J]. Clin Drug Invest, 1997, 13(1): 8-14.
- [33] Detry J M, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: A new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 37(3): 279-288.

[责任编辑 李红珠]