

## 复方丹参滴丸联合常规药物治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的系统评价

王 祁<sup>1</sup>, 高 璐<sup>1</sup>, 赵 博<sup>1</sup>, 屈新亮<sup>1</sup>, 卫培峰<sup>1,2</sup>, 王 斌<sup>1</sup>, 李 敏<sup>1\*</sup>

1. 陕西中医药大学, 陕西 西安 712046

2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 西安 712099

**摘要:** 目的 系统性评价复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的疗效及安全性, 为该药实践和决策于临床提供循证依据。方法 计算机检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、PubMed、Embase、Web of Science 及 Cochrane Library 数据库, 检索时限均为建库至2022年11月, 收集复方丹参滴丸联合常规化学药 (试验组) 对比常规化学药 (对照组) 治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的随机对照试验 (RCT), 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 18 项 RCTs, 共计 1 530 例患者。Meta 分析结果显示, 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的总有效率 [RR=1.18, 95%CI (1.13, 1.22)] 试验组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 试验组改善糖尿病合并无症状性心肌缺血血浆脂联素 (APN) 水平 [MD=2.65, 95%CI (2.22, 3.08)]、同型半胱氨酸 (HCY) 水平 [MD=-8.31, 95%CI (-8.84, -7.79)]、红细胞 (RBC) 水平 [MD=0.13, 95%CI (0.11, 0.15)]、白细胞 (WBC) 水平 [MD=0.08, 95%CI (0.01, 0.16)] 明显优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 复方丹参滴丸联合常规药物治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的临床疗效较好, 可改善 HCY 水平、APN 水平、RBC 水平及 WBC 水平, 且具有良好的安全性。

**关键词:** 复方丹参滴丸; 糖尿病合并无症状性心肌缺血; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R286.2; R969.3 文献标志码: 文章编号: 1674-6376 (2023) 05-1105-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.022

## Systematic evaluation of Compound Danshen Dropping Pills combined with conventional drugs in treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia

WANG Qi<sup>1</sup>, GAO Lu<sup>1</sup>, ZHAO Bo<sup>1</sup>, QU Xinliang<sup>1</sup>, WEI Peifeng<sup>1,2</sup>, WANG Bin<sup>1</sup>, LI Min<sup>1</sup>

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712099, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and security of Compound Danshen Dropping Pills in the treatment of diabetes mellitus complicated myocardial ischemia, so as to provide evidence-based basis for clinical practice and decision-making.

**Methods** CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library database were searched by computer to collect the randomized controlled trial (RCT) of combination of Compound Danshen Dropping Pills (trial group) and conventional western medicine (control group) in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia. The database was established from November 2022. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 RCTs with 1 530 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the total effective rate of Compound Danshen Dripping Pills in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [RR = 1.18, 95%CI (1.13, 1.22)] was significantly higher than that in the control group. The levels of plasma adiponectin (APN) [MD = 2.65, 95%CI (2.22, 3.08)], homocysteine (HCY) [MD = -8.31, 95%CI (-8.84, -7.79)], red blood cell (RBC) [MD = 0.13, 95%CI (0.11, 0.15)] and white blood cell (WBC) [MD = 0.08, 95%CI (0.01, 0.16)] in diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia group were improved and was significantly better than that in the control group, and the difference was

收稿日期: 2023-01-10

基金项目: 陕西省科技厅项目 (2022SF-270)

第一作者: 王 祁 (1995-), 女, 在读硕士, 研究方向为中药基础理论。E-mail: 1411683294@qq.com

\*通信作者: 李 敏, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药基础理论。E-mail: 413159921@qq.com

statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compound Danshen dripping pills combined with conventional drugs is effective in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia and can improve the levels of HCY, APN, RBC and WBC, and has good security.

**Key words:** Compound Danshen Dropping Pills; diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia; randomized controlled trial; system evaluation; Meta-analysis

心血管疾病的主要危险因素是糖尿病,糖尿病患者合并心血管事件的死亡率远超过非糖尿病患者<sup>[1]</sup>。无症状性心肌缺血(SMI)又称隐匿型冠心病,由于潜在的临床表症不易被发觉,从而导致心肌梗死或猝死等严重不良后果。研究证实,糖尿病SMI患者的发生率达12%~34%<sup>[2-3]</sup>,而糖尿病的治疗率仅为32.2%,控制率为49.2%<sup>[4]</sup>。目前,糖尿病SMI的治疗仍以降压药加用 $\beta$ 受体阻滞剂为主<sup>[5]</sup>,但化学降压药存在作用机制及作用靶点局限性问题<sup>[6]</sup>。虽然多数降压药具有较为准确的作用靶点,但长期使用靶点单一的药物,可能会出现耐受、疗效不佳等现象<sup>[7]</sup>。因此,为避免和减少长期服用单一药物带来的不良反应,联合用药在临床的应有较多。

中医药治疗糖尿病SMI具有多途径、多靶点、多通路等优势<sup>[8]</sup>。研究发现“阴虚血瘀”是糖尿病SMI的主要病机<sup>[9]</sup>。复方丹参滴丸具有较佳的活血散瘀、调气定痛的药效。现代药理研究表明复方丹参滴丸能够有效调节血脂、抗氧化应激、降低心肌耗氧量等作用<sup>[10-11]</sup>,临床上用于糖尿病SMI的治疗。近年来有多位学者开展了复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI的临床随机对照试验(RCT),但多为小样本研究,各研究间的差异较大,影响了对该药疗效和安全性的客观评价,且缺少相关的系统性评价。本研究旨在对复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI的有效性及其安全性进行Meta分析,从而为临床规范使用该药治疗糖尿病SMI提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 文献类型** 复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI的RCT。

**1.1.2 研究对象** 符合糖尿病SMI诊断标准<sup>[12-13]</sup>或《内科学》关于SMI的诊断标准<sup>[14]</sup>,明确诊断为糖尿病SMI,且处于稳定期的患者,年龄、病程、性别均不限。

**1.1.3 干预措施** 对照组使用常规化学药治疗,实施调脂、降糖、降压治疗,包括 $\beta$ -受体阻滞剂、钙离子阻滞剂、硝酸酯类药物等;试验组基于常规治疗加用复方丹参滴丸治疗。

**1.1.4 结局指标** 主要指标:总有效率[总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数]、同型半胱氨酸(HCY)水平、血浆脂联素(APN)水平;次要指标:不良反应发生率、红细胞(RBC)水平、白细胞(WBC)水平、血小板(PLT)水平。

### 1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)动物实验、综述、个案报道;(3)无法获取足够信息或数据录入不规范的文献等;(4)非RCT类临床研究;(5)试验组在对照组治疗基础上,除了复方丹参滴丸还加用了其他影响药效评价的中成药或疗法的研究。

### 1.3 文献检索

计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science 及 Cochrane Library 数据库,检索时限均为各数据库从建库至2022年11月。

中文检索词为“复方丹参滴丸”“糖尿病”“无症状性心肌缺血”“隐匿性心肌缺血”;英文检索词为“Fufang Danshen Dropping”“Compound Danshen Dripping Pill”“compound Salvia Droplet Pill”“diabetes mellitus”“asymptomatic myocardial ischemia”。采用主题词和自由词结合的方式或单用主题词或自由词进行检索,以保证检索到完整的文献。手工检索中医药相关期刊中复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI的RCT作为补充。

### 1.4 资料提取

由2名研究者按纳入与排除标准独立筛选文献并进行交叉核查,通过Endnote X9软件对检索文献进行管理识别,去重后阅读标题和摘要,初步排除不符合标准的文献,若遇到分歧则双方商讨解决。资料提取内容包括第一作者、发表年份、主要疾病、患者数量、干预措施、疗程、结局指标及不良反应等。

### 1.5 文献的质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具<sup>[15]</sup>评价纳入文献的质量,具体包

括:(1)随机分配方案的产生;(2)分配隐藏;(3)对受试者和研究者采用盲法;(4)对结果评价人员采用盲法;(5)数据结果的完整性;(6)选择性报道研究结果;(7)其他偏倚来源。各条目评价结果分为“低风险”“高风险”和“不清楚”3个维度。

## 1.6 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%的置信区间(95%CI)表示;计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示。对各效应合并结果进行异质性检验。若 $P>0.1$ 或 $I^2\leq 50\%$ ,则各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,则表示各研究间异质性较大,采用随机效应模型进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共得到相关文献60篇,CNKI 20篇、万方数据库22篇、VIP 14篇、CBM 4篇、其他数据库均未检出相关文献。剔除重复文献34篇,得到26篇文献;通过阅读题目、摘要后,排除综述、动物实验研究以及非RCT类文献2篇,得到24篇文献;仔细阅读文献全文,去除试验组干预措施中加用了其他中成药及疗法的文献共4篇,得到20篇文献;对文献质量进行复筛后,去除信息不全的文献共2篇,最终纳入18项RCTs<sup>[16-33]</sup>。

### 2.2 纳入文献基本信息

纳入的所有文献均为中文文献,共纳入18项RCTs<sup>[16-33]</sup>,包括1530例患者,其中试验组765例、对照组765例,样本量最大为136例、最小为38例。纳入的患者年龄在40~80岁,对照组均使用西医常规治疗,且皆采用调脂、降糖、降压治疗,主要包括 $\beta$ -受体阻滞剂、钙离子阻滞剂、硝酸酯类药物。试验组在对照组的基础上加用复方丹参滴丸口服治疗,疗程4~12周。其中11项研究<sup>[16-18,21-24,27,30,32-33]</sup>疗程为8周、1项研究<sup>[31]</sup>疗程为4周、1项研究<sup>[29]</sup>疗程为12周、其余5项研究<sup>[19-20,25-26,28]</sup>疗程不明。纳入研究的基本信息见表1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

纳入的所有研究<sup>[16-33]</sup>均采用随机方法将患者分为试验组和对照组,其中有4项研究<sup>[28-31]</sup>提及采用“随机数字法”;所有研究均未提及随机分配隐藏、是否实施盲法,评估为“不清楚”;各项研究均未提及是否有病例脱落,结局数据完整,评为“低风险”;纳入研究均未报告发表过的研究方案,选择性报告评估为“不清楚”;其他偏倚方面主要从利益冲

突及基线不平衡等方面进行评价,因信息不足,无法判断是否存在偏倚风险,均评价为“不清楚”。纳入研究的偏倚风险评估结果见图1、2。

## 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 临床总有效率** 纳入的13项研究<sup>[16-19,21-23,26,28-30,32-33]</sup>报告了临床总有效率,共1112名患者,其中试验组556例、对照组556例。各研究的同质性较好( $P=0.56$ 、 $I^2=0$ ),故采用固定效用模型进行分析,见图3。结果显示,复方丹参滴丸的临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.18,95%CI(1.13,1.22), $P<0.00001$ ]。

**2.4.2 HCY水平** 纳入的14项研究<sup>[16-18,20-21,24-32]</sup>报道了糖尿病SMI的HCY指标的改善情况,共1144名患者,其中试验组572例、对照组572例。各研究的同质性较好( $P=0.88$ 、 $I^2=0$ ),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图4。Meta分析结果显示,与对照组比较,复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI后的HCY水平明显降低,差异具有统计学意义[MD=-8.31,95%CI(-8.84,-7.79), $P<0.00001$ ]。

**2.4.3 APN水平** 纳入的15项研究<sup>[16-18,20-21,23-32]</sup>报道了糖尿病SMI的APN指标的改善水平,共1280名患者,其中试验组640例、对照组640例。各研究间有统计学异质性( $P<0.00001$ 、 $I^2=78\%$ ),由于异质性偏高,故根据疗程(8周8项<sup>[16-18,21,24,27,30,32]</sup>、4周1项<sup>[31]</sup>、12周1项<sup>[29]</sup>、其余不明<sup>[20,23,25-26,28]</sup>)进行亚组分析,剔除疗程不明的5项研究,结果显示异质性与疗程无关,采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。Meta分析结果显示,与对照组比较,复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI后的APN水平明显升高,差异具有统计学意义[MD=2.65,95%CI(2.22,3.08), $P<0.00001$ ]。采用逐一剔除法进行敏感性分析,其异质性仍无明显变化,说明Meta分析结果稳定。

**2.4.4 RBC水平** 纳入的2项研究<sup>[19,28]</sup>报告了糖尿病SMI RBC指标的改善水平,共230名患者,其中试验组115例、对照组115例。各研究的同质性较好( $P=0.88\%$ 、 $I^2=0$ ),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图6。Meta分析结果显示,与对照组比较,复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI后的RBC水平升高,差异有统计学意义[MD=0.13,95%CI(0.11,0.15), $P<0.00001$ ]。

**2.4.5 WBC水平** 纳入的2项研究<sup>[19,28]</sup>报道了糖尿病SMI WBC指标的改善水平,共230名患者,其中试验组115例、对照组115例。各研究的同质性较好( $P=0.59$ 、 $I^2=0$ ),故采用固定效应模型进行Meta

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

纳入研究	组别	n/例		治疗措施	疗程/周	结局指标
		男	女			
刘志广 <sup>[16]</sup>	对照	31	22	常规治疗	8	①②③
2014	试验	33	20	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
陈月明 <sup>[17]</sup>	对照	16	14	常规治疗	8	①②③
2015	试验	15	15	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
郭宏 <sup>[18]</sup>	对照	27	18	常规治疗	8	①②③
2015	试验	26	19	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
江小兰 <sup>[19]</sup>	对照	26	29	常规治疗	未提及	①④⑤
2015	试验	35	20	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		⑥⑦
金莉丹 <sup>[20]</sup>	对照	18	18	常规治疗	未提及	②③
2015	试验	17	19	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
李长龙 <sup>[21]</sup>	对照	32	18	常规治疗	8	①②③
2015	试验	30	20	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
刘兴兰 <sup>[22]</sup>	对照	28	17	常规治疗	8	①
2015	试验	27	18	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
王黑龙 <sup>[23]</sup>	对照	20	19	常规治疗	8	①②③
2015	试验	19	20	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
王文菊 <sup>[24]</sup>	对照	27	12	常规治疗	8	②③
2016	试验	26	13	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
叶尔肯 <sup>[25]</sup>	对照	23	27	常规治疗	未提及	②③
2016	试验	24	26	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
赵妍 <sup>[26]</sup>	对照	21	16	常规治疗	未提及	①②③
2016	试验	19	18	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
路璐 <sup>[27]</sup>	对照	25	14	常规治疗	8	②③
2017	试验	26	13	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
陈健健 <sup>[28]</sup>	对照	33	27	常规治疗	未提及	①②③④
2018	试验	35	25	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		⑤⑥⑦
熊瑞春 <sup>[29]</sup>	对照	18	12	常规治疗	12	①②③
2018	试验	16	14	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
徐庆前 <sup>[30]</sup>	对照	11	8	常规治疗	8	①②③
2018	试验	10	9	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
赵秀 <sup>[31]</sup>	对照	26	19	常规治疗	4	②③⑦
2020	试验	28	17	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
周凯 <sup>[32]</sup>	对照	34	34	常规治疗	8	①③
2020	试验	32	36	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		
毕竞 <sup>[33]</sup>	对照	13	12	常规治疗	8	①
2021	试验	15	10	对照组+口服复方丹参滴丸,每次10粒,每天3次		

①-总有效率;②-同型半胱氨酸水平;③-血浆脂联素水平;④-红细胞水平;⑤-白细胞水平;⑥-血小板水平;⑦-不良反应发生率  
①-total effective rate;②-HCY;③-APN;④-RBC;⑤-WBC;⑥-PLT;⑦-incidence of adverse reactions

分析,见图7。Meta分析结果显示,与对照组相比,复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI后的WBC水平升高,差异有统计学意义[MD=0.08, 95%CI(0.01, 0.16), P=0.02]。

2.4.6 PLT水平 纳入的2项研究<sup>[19,28]</sup>报道了糖尿病SMI PLT指标的改善水平,共230名患者,其中试验组115例、对照组115例。各研究间有统计学异质性(P<0.000 01、I<sup>2</sup>=98%),故采用随机效应模型进

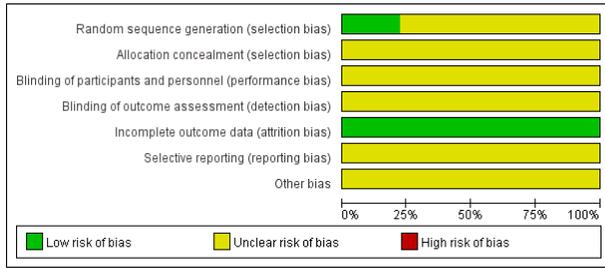


图1 纳入研究偏倚风险评估结果  
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
刘兴兰 2015	?	?	?	?	+	?	?
刘志广 2014	?	?	?	?	+	?	?
叶尔肯 2016	?	?	?	?	+	?	?
周凯 2020	?	?	?	?	+	?	?
徐庆前 2018	+	?	?	?	+	?	?
李长龙 2015	?	?	?	?	+	?	?
毕竟 2021	?	?	?	?	+	?	?
江小兰 2015	?	?	?	?	+	?	?
戴瑞春 2018	+	?	?	?	+	?	?
王文菊 2016	?	?	?	?	+	?	?
王黑龙 2015	?	?	?	?	+	?	?
赵妍 2016	?	?	?	?	+	?	?
赵秀 2020	+	?	?	?	+	?	?
路璐 2017	?	?	?	?	+	?	?
郭宏 2015	?	?	?	?	+	?	?
金莉丹 2015	?	?	?	?	+	?	?
陈健健 2018	+	?	?	?	+	?	?
陈月明 2015	?	?	?	?	+	?	?

图2 纳入文献的偏倚风险汇总  
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

行 Meta 分析, 见图 8。Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义 [MD = 0.01, 95%CI (-4.12, 4.15), P = 1.00]。

2.4.7 不良反应发生率 纳入的 3 项研究<sup>[19,28,31]</sup>报告了不良反应发生率。不良反应主要表现为头晕、胸闷、手胀、恶心呕吐、呼吸困难等(表 2)。共 320 例患者, 其中试验组 160 例、对照组 160 例。各研究的异质性较小 (P = 0.23, I<sup>2</sup> = 31%), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 9。结果显示, 复方丹参滴丸联合常规药与常规药的不良反应发生率无统计学意义 [RR = 0.65, 95%CI (0.28, 1.48), P = 0.30]。

2.5 发表偏倚评估

选取临床总有效率、HCY 指标进行发表偏倚评估, 漏斗图(图 10、11)显示各研究点左右分布不完全对称, 可能存在发表偏倚。其中, 总有效率偏倚较为明显, 上述 Meta 分析结果提示, 与对照组相比, 试验组的总有效率较高, 且差异具有统计学意义 [RR = 1.18, 95%CI (1.13, 1.22), P < 0.000 01]; 进一步结合 Stata 软件对总有效率进行敏感性分析, 用逐一排除法检验总有效率合并效应量, 结果显示合并效应量变化不明显, 证明本研究结果较为可靠。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

SMI 为常见的糖尿病慢性并发症, 中医将 SMI 归类于“胸痹”范畴, 表现为寒凝、痰浊、气滞、血瘀。后世医家认为“胸痹”的主要病机在于“心脉痹阻”, 并采用活血化瘀的疗法。由于糖尿病 SMI 为慢性进展性疾病, 长期煎服汤药很不方便, 因此选择合适的口服中成药可方便患者长期服用。复方丹参滴丸主治“气滞血瘀”引发的胸痹, 方中的丹参为君药, 化瘀活血; 三七为臣药, 活血散瘀定痛; 冰片为佐药, 开窍通阳定痛。现代药理研究表明, 3 味组方中药均具有改善血液循环作用, 预防血栓的形成。其中, 丹参中的丹参多酚酸盐类抗心肌缺血, 并降低心肌耗氧量, 抑制血栓形成<sup>[34]</sup>; 丹酚酸和丹参酮类也具有抗血小板凝集、保护心血管的作用<sup>[35]</sup>; 三七有调节血脂、血糖、改善糖尿病的作用, 三七皂苷通过促进内皮细胞自噬作用来促进血管损伤后的再内皮化, 并且减少新生内膜的过度形成<sup>[36]</sup>; 冰片具有舒张血管作用<sup>[37]</sup>, 减轻心血管系统损伤时的炎症反应, 改善缺血再灌注损伤, 预防心血管疾病<sup>[38]</sup>, 同时调节氧化应激因子水平来发挥心肌保护作用<sup>[39]</sup>。

糖尿病 SMI 的发病原因目前尚不明确, 可能与

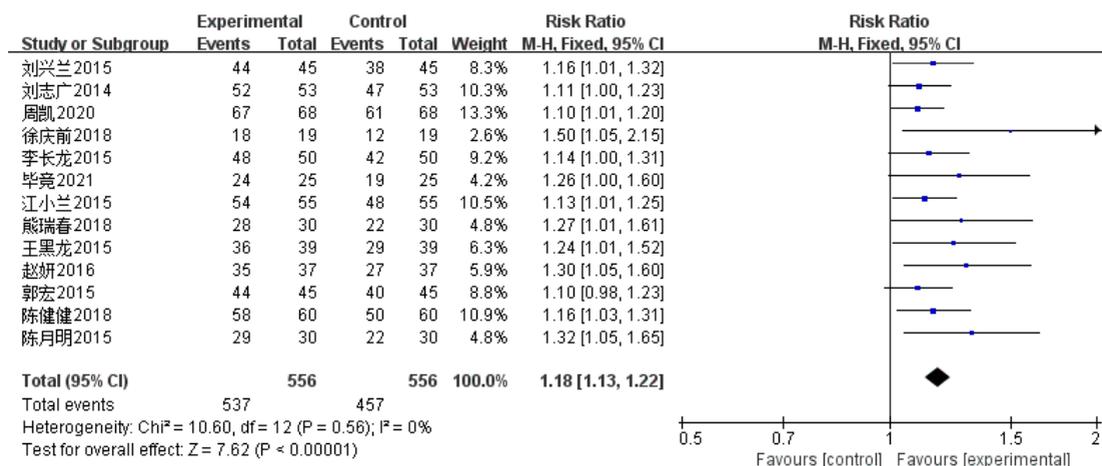


图3 两组临床总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in clinical efficacy rate between two groups

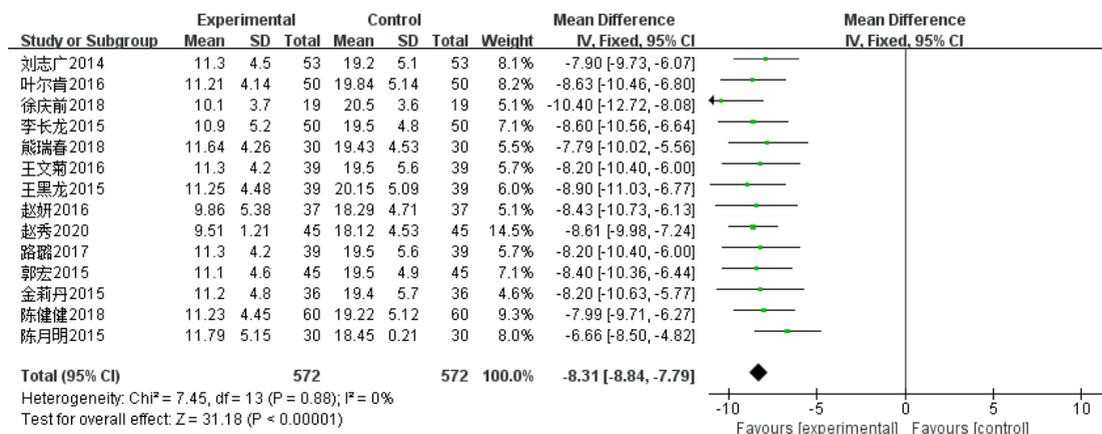


图4 两组HCY水平的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in HCY level between two groups

阻塞性心外膜冠心病、微血管病或内皮细胞功能障碍有关<sup>[40]</sup>。糖尿病患者的血中含有强镇痛物质β-内啡肽,同时中枢神经系统对信息传入的反应减慢<sup>[41]</sup>,从而出现SMI时疼痛感不明显,未能及时治疗。APN是由脂肪组织分泌的具有保护心脏作用的细胞因子,血液中的APN浓度较高时可减少心肌梗死的风险<sup>[42]</sup>。HCY是含硫氨基酸,其水平上升可导致心血管病的发生<sup>[43-44]</sup>。因此,本研究对探讨血浆APN和HCY是否为糖尿病SMI患者中敏感性或特异性指标也具有一定的现实意义,便于临床上早期预防。

当糖尿病患者发生SMI时,可能仅表现出心脏疾病的非典型症状(如晕眩、发呕或疲惫乏力),此类症状不典型的心肌缺血极易产生漏诊或误诊,导致施救不及时而发生猝死。因此,糖尿病患者早期可适当服用复方丹参滴丸,预防SMI的发生,从根本上降低糖尿病复合性心血管疾病的发病率。此

外,中药与化学药联用可优势互补,协同降糖,缩短降糖疗程,将不良反应率降到最低,防治和延缓靶器官损害。虽然中药的降糖效果不及化学药迅速,但作用稳定且不良反应小,尤其在防治并发症方面具有独特的疗效。

### 3.2 Meta分析结果分析

在疗效方面,纳入临床有效率的研究有12项,研究结果表明加用复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI的临床有效率明显优于常规化学药,漏斗图显示发表可能存在偏倚,经敏感性分析,研究结果具有较高的可靠性,验证了复方丹参滴丸对治疗糖尿病SMI的疗效。另外,Meta分析结果提示复方丹参滴丸联合化学药在改善血清学指标和血液学指标方面更有优势,可降低HCY水平,提高APN水平、RBC水平、WBC水平。本研究纳入的结局指标中,HCY水平和PLT水平的异质性较大(I<sup>2</sup>分别为78%、98%),而PLT水平的差异无统计学意义,经采用不

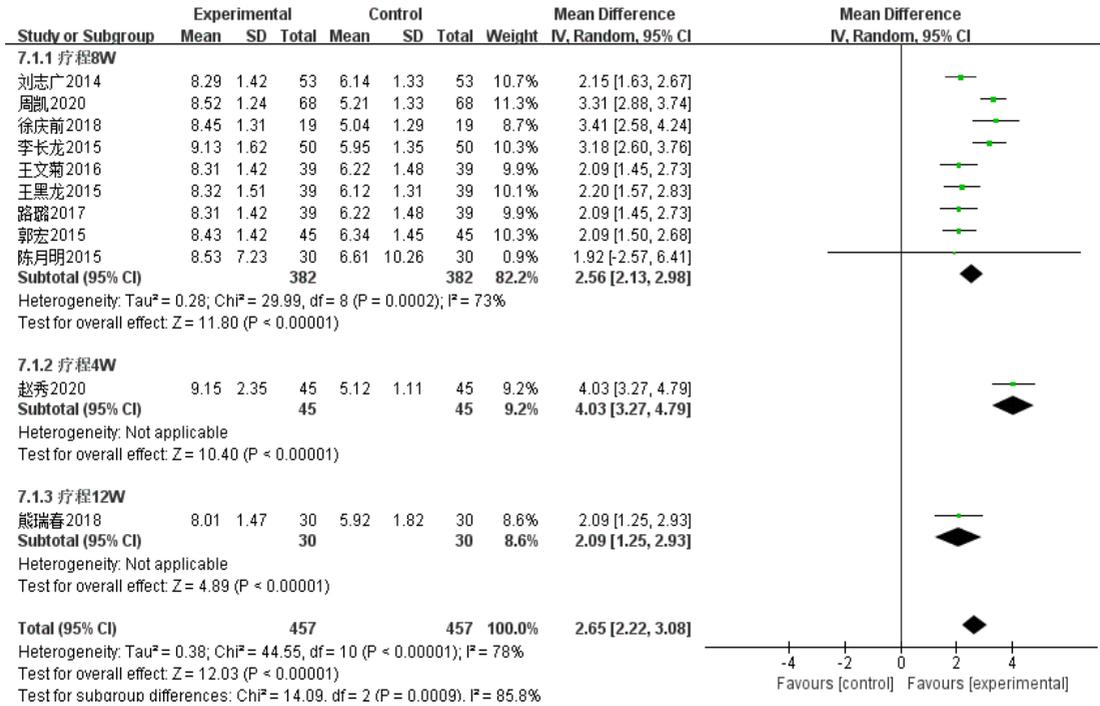


图 5 两组 APN 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in APN level between two groups

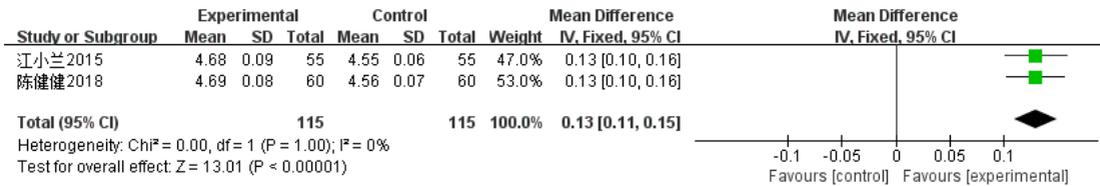


图 6 两组 RBC 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in RBC level between two groups

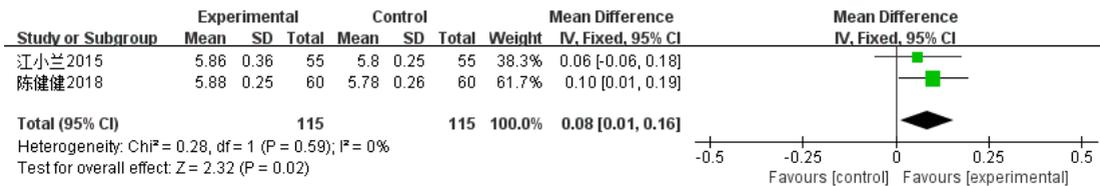


图 7 两组 WBC 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in WBC level between two groups

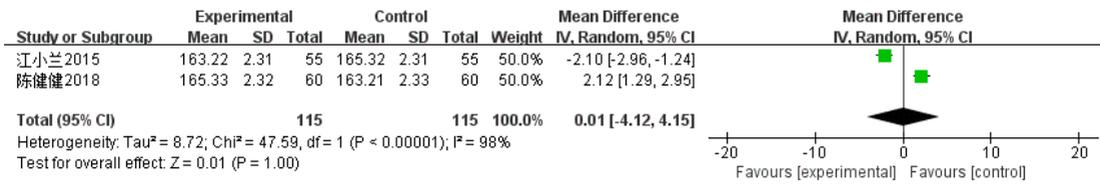


图 8 两组 PLT 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in PLT level between two groups

同疗程对 HCY 进行亚组分析未找到异质性来源, 纳入的研究中常规治疗措施均一致, 且复方丹参滴丸的剂量与用法均相同, 异质性来源可能与不同患者对药物的响应不同、环境不同、指标测量方式等差

异有关, 也可能与患者病情程度有关。

在安全性方面, 3 项研究报道了不良反应信息, 不良反应主要表现为头晕、胸闷、手胀、恶心呕吐、呼吸困难等症状。患者的不良反应较轻微, 均可以

表2 不良反应的表现

Table 2 Performance of adverse reactions

组别	恶心呕吐/例	呼吸困难/例	手胀/例	胸闷/例	头晕/例	不良反应发生率/%
对照	7	3	1	2	2	9.38
试验	5	0	1	2	2	6.25

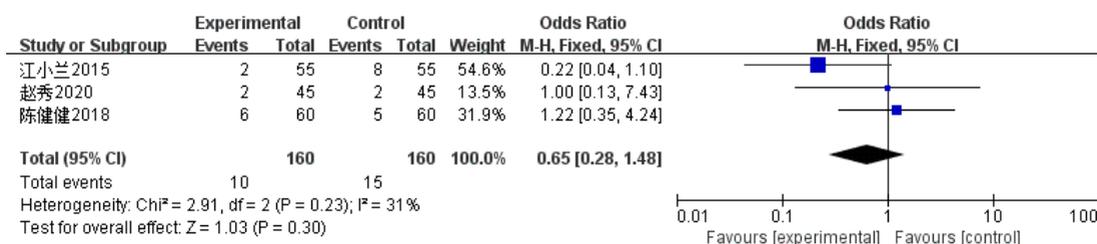


图9 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis of forest plot in incidence of adverse reactions between two groups

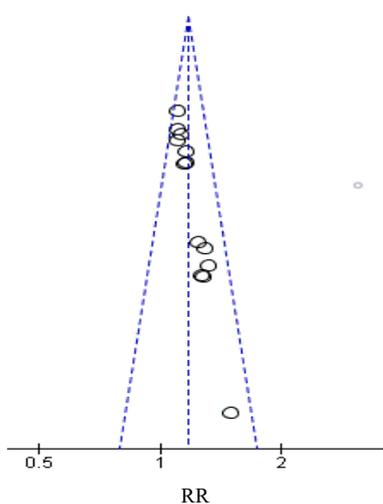


图10 临床总有效率的漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel plot of clinical efficacy

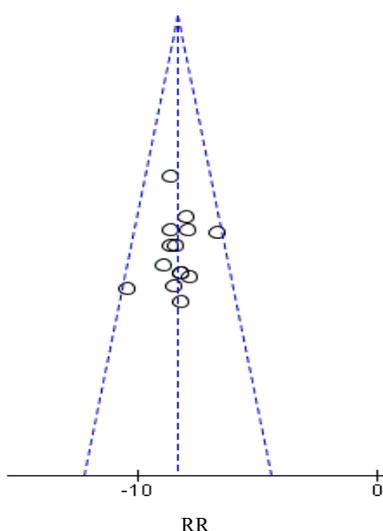


图11 HCY的漏斗图

Fig. 11 Inverted funnel plot of HCY

继续接受治疗。发现试验组与对照组患者各160例,试验组发生不良反应的有10例,对照组发生不良反应的有15例,同对照组比较,试验组能够降低不良反应的发生率,说明复方丹参滴丸治疗糖尿病SMI有良好的安全性。

### 3.3 本研究的局限性及改进措施

本研究结果也存在一定的局限性:(1)纳入的文献质量偏低,分配隐藏、盲法均未提及,偏倚风险偏高,可能降低了结果的精确度;(2)纳入的部分文献信息有差异,如疗程不完全相同;(3)文献的数量少,仅有18篇文献,纳入文献的总样本量相对较少,且多数研究的样本量较小;(4)在文献检索中未查到英文文献,纳入的研究均为中文,说明使用该药的以中国患者为多;(5)所有研究均在国内进行,样本群体代表性不够全面;(6)仅有4项研究报告采用了随机数字表法分组,剩余的研究均未说明其具体的随机分组方法,可能对研究结果的真实性及可靠性造成一定的影响;(7)纳入的文献中对不良反应报道较少,仅有3篇研究有报道。这些不足可能导致发表偏倚及异质性偏高,未来应针对试验样本总量和临床异质性,参照国内外RCT研究规范,进一步提高试验设计,开展大样本、多中心临床研究,以不断提高系统评价的临床同质性。

综上,复方丹参滴丸治疗无症状性缺血型心血管疾病的作用效果明显,复方丹参滴丸联合常规药物治疗糖尿病SMI改善总有效率、HCY水平、APN水平等均优于常规药物,且无明显不良反应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Valensi P, Henry P, Boccara F, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology [J]. *Diabet Metabol*, 2020, 47(2): 101185.
- [2] Ferrini M, Johansson I, Aboyans V, et al. Heart failure and its complications in patients with diabetes: Mounting evidence for a growing burden [J]. *Eur J Prevent Cardiol*, 2019, 26(2): 106-113.
- [3] Browning M, Larson L, Sharaievska I, et al. Prediction and early detection of cardiovascular disease in South Asians with diabetes mellitus [J]. *Diabet Metabol Syndr*, 2020, 14(4): 385-393.
- [4] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告2019(中文版)(2) [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(11): 1145-1155.  
Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, et al. Chinese stroke report 2019 (Chinese version) (2) [J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(11): 1145-1155.
- [5] 孙艺红, 陈康, 陈歆, 等. 糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5): 421-437.  
Sun Y H, Chen K, Chen X, et al. Consensus of experts on diagnosis and treatment of diabetic patients with cardiovascular diseases [J]. *Chin J Inter Med*, 2021, 60(5): 421-437.
- [6] Schuster B C, Rull G, Sotiris A, et al. Novel stratified medicines approach to manage uncontrolled hypertension due to multiple drug intolerances [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 11(1): 226045.
- [7] 赵杨梅, 夏丽娜, 周雪梅, 等. 高血压病的中西医研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2690-2693.  
Zhao Y M, Xia X N, Zhou X M, et al. Research progress of traditional Chinese and western medicine on hypertension [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2019, 37(11): 2690-2693.
- [8] 耿乃志, 瞿安琪, 金娟, 等. 中医药治疗无症状性心肌缺血作用机制的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(9): 1310-1314.  
Geng N Z, Qu A Q, Jin J, et al. Research Progress on the Mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of asymptomatic myocardial ischemia [J]. *J Mod Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 31(9): 1310-1314.
- [9] 阴智敏, 王宗录. 辨病和辨证治疗糖尿病伴无症状性心肌缺血42例 [J]. *陕西中医*, 2006, 27(7): 778-779.  
Yin Z M, Wang Z L. Treatment of 42 cases of diabetes mellitus with asymptomatic myocardial ischemia based on disease differentiation and syndrome differentiation [J]. *Shaanxi Tradit Chin Med*, 2006, 27(7): 778-779.
- [10] 常虹, 李正国, 杨庆国, 等. 复方丹参滴丸药理作用及代谢研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(11): 682-685, 690.  
Chang H, Li Z G, Yang Q G, et al. Research progress on pharmacological action and metabolism of Compound Danshen Dropping Pill [J]. *Drug Vigilance China*, 2016, 13(11): 682-685, 690.
- [11] 肖铃. 复方丹参滴丸药理作用及临床应用的研究进展 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(7): 1117-1119, 1123.  
Xiao L. Research progress on pharmacological action and clinical application of Compound Danshen Dropping Pill [J]. *World Tradit Chin Med*, 2015, 10(7): 1117-1119, 1123.
- [12] 国际心脏病学会和协会及WHO临床命名标准化联合专家组. 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): 75-76.  
International Society and Association of Cardiology and Joint Expert Group on Standardization of Clinical Nomenclature of WHO. Nomenclature and diagnostic criteria of ischemic heart disease [J]. *Chin J Cardiovasc Dis*, 1981, 9(1): 75-76.
- [13] 胡大一. 全国心肌缺血再灌注损伤和无症状性心肌缺血专家讨论会纪要 [J]. *中华心血管病杂志*, 1992, 20(2): 17.  
Hu D Y. Summary of the national expert seminar on myocardial ischemia-reperfusion injury and asymptomatic myocardial ischemia [J]. *Chin J Cardiovasc Dis*, 1992, 20(2): 17.
- [14] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 159-363.  
Lu Z Y, Zhong N S. *Internal Medicine* [M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 159-363.
- [15] Higgins J, Altman D, Gotzsche P, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [16] 刘志广. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果及机制探讨 [J]. *山东医药*, 2014, 54(28): 77-78.  
Liu Z G. Effect and mechanism of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. *Shandong Med*, 2014, 54(28): 77-78.
- [17] 陈月明. 复方丹参滴丸治疗糖尿病并无症状性心肌缺血的效果观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(22): 5101-5102.  
Chen Y M. Observation on the effect of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetic asymptomatic myocardial ischemia [J]. *Mod Diagn Treat*,

- 2015, 26(22): 5101-5102.
- [18] 郭宏. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状心肌缺血的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(18): 123-124.
- Guo H. Clinical observation of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. J Clin Rat Drug Use, 2015, 8(18): 123-124.
- [19] 江小兰, 陈石伙, 严清华. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果及机制 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(19): 147-148.
- Jiang X L, Chen S H, Yan Q H. Effect and mechanism of Compound Danshen Dropping Pills in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Chin Pract Med, 2015, 10(19): 147-148.
- [20] 金莉丹. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果分析 [J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 159-160.
- Jin L D. Analysis of the effect of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Strait Pharmacol, 2015, 27(4): 159-160.
- [21] 李长龙. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果及机制研究 [J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(3): 18.
- Li C L. Study on the effect and mechanism of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. New World Diabet, 2015, 35(3): 18.
- [22] 刘兴兰. 90例复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的可行性 [J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(4): 21.
- Liu X L. Feasibility of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of 90 cases of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. New World Diabet, 2015, 35(4): 21.
- [23] 王黑龙. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(27): 24-25.
- Wang H L. Observation on the therapeutic effect of Compound Danshen Dropping Pill on diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Elec J Cardiovasc Dis Integr Tradit Chin West Med, 2015, 3(27): 24-25.
- [24] 王文菊. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的临床效果分析 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(22): 3067-3068.
- Wang W J. Analysis of clinical effect of Compound Danshen Dropping Pill on diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Med Forum, 2016, 20(22): 3067-3068.
- [25] 叶尔肯. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的疗效探析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(2): 47-49.
- Ye E K. Study on the therapeutic effect of Compound Danshen Dropping Pill on diabetes complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Elec J Cardiovasc Dis Integr Tradit Chin West Med, 2016, 4(2): 47-49.
- [26] 赵妍. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的疗效 [J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(2): 130-132.
- Zhao Y. Efficacy of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Heilongjiang Med Sci, 2016, 39(2): 130-132.
- [27] 路璐. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血临床效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(80): 104.
- Lu L. Analysis of clinical effect of Compound Danshen Dropping Pills in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Latest Med Inform Abs World, 2017, 17(80): 104.
- [28] 陈健健. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果 [J]. 中国医学创新, 2018, 15(12): 69-72.
- Chen J J. Effect of Compound Danshen Dropping Pill on diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Chin Med Innov, 2018, 15(12): 69-72.
- [29] 熊瑞春. 运用复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果分析 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2018(11): 26-27.
- Xiong R C. Analysis of the effect of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Know Prevent Treat Cardiovasc Dis: Acad Ed, 2018(11): 26-27.
- [30] 徐庆前. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果观察 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31(3): 520-522.
- Xu Q Q. Observation on the effect of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Heilongjiang Med, 2018, 31(3): 520-522.
- [31] 赵秀. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果分析 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(6): 221-222.
- Zhao X. Analysis of the effect of Compound Danshen Dropping Pill in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Guid Chin Med, 2020, 18(6): 221-222.
- [32] 周凯. 复方丹参滴丸治疗糖尿病合并无症状性心肌缺血的效果 [J]. 饮食保健, 2020(37): 59.

- Zhou K. Effect of Compound Danshen Dropping Pill on diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Diet Health Care, 2020(37): 59.
- [33] 毕竟. 分析对糖尿病合并无症状性心肌缺血患者行复方丹参滴丸治疗的临床效果 [J]. 中国农村卫生, 2021, 13(16): 28-29.
- Bi J. To analyze the clinical effect of Compound Danshen Dropping Pills in the treatment of diabetes mellitus complicated with asymptomatic myocardial ischemia [J]. Rural Health China, 2021, 13(16): 28-29.
- [34] Luo W B, Dong L, Wang Y P. Effect of magnesium lithospermate B on calcium and nitric oxide in endothelial cells upon hypoxia/reoxygenation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(10): 930.
- [35] 马婧, 陈茜, 边亚倩, 等. 基于系统中药学的丹参活血化瘀功效标志物研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3259-3265.
- Ma J, Chen Q, Bian Y Q, et al. Study on efficacy markers of *Radix Salviae Miltiorrhizae* for promoting blood circulation and removing blood stasis based on systematic traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2020, 45(14): 3259-3265.
- [36] Liu J J, Jiang C Y, Ma X, et al. Notoginsenoside Fc accelerates reendothelialization following vascular injury in diabetic rats by promoting endothelial cell autophagy [J]. J Diabet Res, 2019, doi: org/10.1155/2019/9696521.
- [37] 倪彩霞, 曾南, 苟玲, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用机制的研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 65-68.
- Ni C X, Zeng N, Gou L, et al. Study on the protective mechanism of Aromatic Kaiqiao on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Pharmacol Clin Tradit Chin Med, 2011, 27(5): 65-68.
- [38] 沈鹏英, 程绍民, 付丝羽, 等. 醒脑静注射液在急性脑梗死中的应用 [J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(6): 113-115.
- Shen P Y, Chen S M, Fu S Y, et al. Application of Xingnaojing Injection in acute cerebral infarction [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chinese Med, 2020, 32(6): 113-115.
- [39] 樊亚梅, 王立映, 王建, 等. 3种冰片防治给药对AMI模型大鼠的心肌保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 64-72.
- Fan Y M, Wang L Y, Wang J, et al. Myocardial protective effects of three kinds of borneol on AMI model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(6): 64-72.
- [40] 马晓丹. 2型糖尿病患者无症状心肌缺血缓解的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(4): 320.
- Ma X D. Study on remission of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Diabet, 2010, 18(4): 320.
- [41] 黎雅清, 李路. 糖尿病无症状性心肌缺血的临床特点及诊治原则 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(1): 70.
- Li Y Q, Li L. Clinical characteristics, diagnosis and treatment of asymptomatic myocardial ischemia in diabetes mellitu [J]. Chin J Diabet, 2006, 14(1): 70.
- [42] 任超, 梁家立, 张勇. 脂联素对心血管保护作用的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2019, 36(2): 169-171, 176.
- Ren C, Liang J L, Zhang Y. Research progress on cardiovascular protective effect of adiponectin [J]. J Pract Med, 2019, 36(2): 169-171, 176.
- [43] Anjly J, Rajeev P, Devaki N. South Asians: Why are they at a higher risk for cardiovascular disease? [J]. Curr Opin Cardiol, 2017, 32(4): 430-436.
- [44] Duan L, Hu J Y, Xiong X J, et al. The role of DNA methylation in coronary artery disease [J]. Gene, 2017, 646: 91-97.

[责任编辑 李红珠]