

参附注射液联合西医常规治疗急性心肌梗死PCI术后有效性及安全性的Meta分析

贾福运¹, 高晟玮¹, 张茜², 庞建中², 徐强^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院 心血管科, 天津 300150

摘要: 目的 系统评价参附注射液(SFI)联合西医常规治疗对急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的有效性及安全性。方法 计算机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)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library及Web of Science数据库中有关SFI应用于AMI患者PCI术后的临床随机对照试验(RCT),检索时限均为建库起至2023年1月,应用RevMan 5.3软件对收集的数据进行Meta分析。结果 最终纳入12个RCTs,总样本量1 032例,包括试验组520例、对照组521例。Meta分析结果显示,在常规治疗基础上加用SFI在改善主要不良心血管事件(MACE)发生率[RR=0.19, 95%CI (0.12, 0.31), $P<0.000\ 01$]、肌酸激酶同工酶[MD=-32.40, 95%CI (-62.65, -2.15), $P=0.04$]、B型利钠肽[MD=-106.76, 95%CI (-192.76, -20.76), $P=0.01$]、心肌肌钙蛋白T[MD=-1.25, 95%CI (-2.08, -0.43), $P=0.003$]、收缩压[MD=5.73, 95%CI (1.67, 9.79), $P=0.006$]、舒张压[MD=2.24, 95%CI (1.10, 3.38), $P=0.000\ 1$]、心率[MD=-8.84, 95%CI (-10.46, -7.22), $P<0.000\ 01$]、TIMI血流分级[RR=0.58, 95%CI (0.46, 0.74), $P<0.000\ 1$]及不良反应等方面均优于对照组,但在改善左心室射血分数[MD=2.48, 95%CI (-3.47, 8.43), $P=0.41$]及左室舒张末期径[MD=-1.20, 95%CI (-3.67, 1.28), $P=0.34$]方面两组疗效相当,差异无统计学意义。结论 在西医常规治疗基础上联合SFI能显著降低AMI患者PCI术后MACE发生率、改善患者心功能水平、降低心肌损伤、改善术后TIMI血流分级等,优于西医常规治疗,并且能降低患者不良反应发生率、安全性较好,为临床合理用药提供了有效依据。但纳入文献量较少且质量参差不齐,所得结论仍需更多高质量的RCT加以证实。

关键词: 参附注射液; 西医常规治疗; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; Meta分析

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)06-1323-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.021

Meta-analysis of efficacy and safety of Shenfu Injection combined with conventional western medicine in treatment of acute myocardial infarction after PCI

JIA Fuyun¹, GAO Shengwei¹, ZHANG Qian², PANG Jianzhong², XU Qiang²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Cardiovascular, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Shenfu Injection (SFI) combined with conventional western medicine treatment for patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Databases such as CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library and Web of Science were searched by computer from foundation to January 2023 to collect randomized controlled trials of application of SFI in AMI patients after PCI. The collected data were analyzed using RevMan 5.3 software for Meta-analysis. **Results** A total of 12 RCTs were included, involving 1 032 patients, 520 cases in the experimental group and 521 cases in the control group. Meta-analysis showed that adding SFI to conventional Western medicine treatment improved the incidence of MACE events [RR = 0.19, 95%CI (0.12, 0.31), $P <$

收稿日期: 2023-02-09

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2021ZD019)

第一作者: 贾福运(1996—),男,博士研究生,研究方向为中西医结合治疗心血管疾病临床与基础。E-mail:314934644@qq.com

*通信作者: 徐强(1973—),主任医师,博士生导师,研究方向为中西医结合治疗心血管疾病临床与基础。E-mail:tcxqiang@hotmail.com

0.000 01], creatine kinase isoenzymes [MD = -32.40, 95%CI (-62.65, -2.15), $P = 0.04$], B-type natriuretic peptide [MD = -106.76, 95%CI (-192.76, -20.76), $P = 0.01$], cardiac troponin T [MD = -1.25, 95%CI (-2.08, -0.43), $P = 0.003$], and systolic blood pressure [MD = 5.73, 95%CI (1.67, 9.79), $P = 0.006$] diastolic blood pressure [MD = 2.24, 95%CI (1.10, 3.38), $P = 0.000 1$], heart rate [MD = -8.84, 95%CI (-10.46, -7.22), $P < 0.000 01$], TIMI blood flow classification [RR = 0.58, 95%CI (0.46, 0.74), $P < 0.000 1$], and adverse reactions were better than the control group, but improved left ventricular ejection fraction [MD = 2.48, 95%CI (-3.47, 8.43), $P = 0.41$] and left ventricular end diastolic diameter [MD = -1.20, 95%CI (-3.67, 1.28), $P = 0.34$]. The therapeutic effects of the two groups were comparable, and the difference was not statistically significant. **Conclusion** On the basis of conventional western medicine treatment, the combination of SFI can significantly reduce the incidence of MACE events in patients with acute myocardial infarction after PCI, improve the patient's cardiac function level, reduce myocardial injury, improve postoperative TIMI blood flow grading, etc., which is superior to traditional Western medicine treatment alone, and can reduce the incidence of adverse reactions in patients. The safety is good, providing an effective basis for clinical rational medication. However, the sample size included in the literature is small and the quality is uneven, and the conclusions obtained still need to be confirmed by more high-quality RCTs.

Key words: Shenfu Injection; conventional western medicine treatment; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention (PCI); Meta-analysis

随着中国居民老龄化程度的增高,心血管疾病日益凸显,严重威胁人类生命健康,根据统计,中国心血管疾病患病人数已高达2.9亿,且在未来几年患病人数仍会增长^[1]。而急性心肌梗死(AMI)作为心血管疾病中的高危事件,在冠状动脉血管受损基础上,各种诱因导致冠状动脉血供突然急剧降低或中断,造成持续性的心肌缺血坏死^[2],并且死亡率也在逐年上升^[3]。AMI常用的治疗方式包括药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等,其核心是再灌注疗法,虽然目前上述治疗方式对患者的疾病改善及预后疗效明显,但在死亡率方面受益较少^[4]。PCI作为目前AMI治疗中的重要手段,能快速疏通闭塞血管,进而恢复冠状动脉血供,且手术创伤较小,恢复周期短,已在临床中广泛应用。然而PCI治疗AMI也不能完全将冠状动脉粥样硬化病势完全逆转,且置入的支架在一定程度上损伤血管内皮、造成血小板黏附聚集与血栓形成,促使支架内再狭窄、再次心肌梗死等主要不良心血管事件(MACE)的发生^[5]。1篇纳入16项研究的系统评价发现^[6],与西医常规药物治疗比较,PCI治疗AMI术后对患者远期心功能水平及临床症状等改善效果欠佳,且术后3年内仍有约1/3的AMI患者逐渐发展为心力衰竭^[7],因此进一步优化AMI患者PCI术后的治疗策略是目前临床中的重要目标。由红参、附子提取制备的参附注射液(SFI)临床应用广泛,且安全性较好,SFI中主要生物活性来源于人参皂苷及多种生物碱类成分,药理研究发现SFI具有改善微循环、抑制心肌细胞凋亡、减轻心脏血管再灌注损伤等多种药理作用^[8-9],近年来围绕该药的临床研究主要涉及急性心肌梗死PCI术后治疗疗效的随机对照试

验^[10-11],但研究质量参差不齐、证据强度较低,且某些临床疗效仍有争议。本研究旨在对SFI联合西医常规疗法对AMI患者PCI术后的临床疗效进行系统评价,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 临床随机对照试验(RCT),语言限中文、英文。

1.1.2 研究对象 符合相关诊断标准、接受过PCI术治疗的AMI患者,具体性别、年龄、种族及病程不限。

1.1.3 干预措施 2组所有患者均采用PCI治疗,其中对照组加以西医常规用药(包括抗血小板类、抗凝类、肝素及他汀类等药物);试验组在对照组治疗基础上联用SFI,2组用药剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为:MACE事件发生率、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白T(cTnT);次要结局指标为:收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)、TIMI血流分级。

1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)非RCT类临床研究;(3)综述类文献;(4)个案报告、治疗经验总结等;(5)不包含上述结局指标的临床试验;(6)动物、细胞试验等非人体试验;(7)试验组在对照组基础上除了SFI还加用了其他影响疗效评价的中药或中医疗法的研究。

1.3 文献检索

通过计算机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)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library及Web of Science中英文数据库,检索数据库中收录的关于SFI联合西医常规疗法治疗急性心肌梗死PCI术后的RCT研究,检索时间为各数据库建立至2023年1月24日。检索方式采用主题词和自由词相结合的方法,其中中文检索词包括“参附注射液”“急性心肌梗死”“心肌梗死”“经皮冠状动脉介入术”“经皮冠状动脉介入治疗”等;英文检索词包括“Shenfu Injection”“percutaneous intervention”“coronary intervention”“percutaneous coronary”“percutaneous coronary interventions”“acute myocardial infarction”等。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究人员进行文献筛查,对纳入与排除标准、文献关键信息等进行核对,通过Note Express软件进行重复文献筛查并进行人工复查,剔除所有重复文献;通过人工阅读文献题目及摘要,剔除综述、系统评价、动物实验、干预措施不符及研究内容不符的文献并进行交叉核对,遇到分歧时则咨询第3方进行讨论解决。资料提取的文献具体内容包
括:(1)文献基本信息,包含题目、第一作者、论文发表年份等;(2)文献研究对象的基本信息,包含纳入的样本量、患者性别及平均年龄等;(3)干预措施,包含试验组和对照组的干预措施及疗程等;(4)结局指标及不良反应;(5)可能存在的偏倚。

1.5 文献质量评估

采用流行病学中的观察型研究Meta-analysis(MOOSE)指南^[12]对文献纳入质量进行评价;文献纳入的方法学质量根据Cochrane手册提供的风险评估标准,对每个试验的方法学进行独立评估^[13]。Cochrane偏倚风险评估项目包含随机序列的产生(选择偏倚);分配隐藏(选择偏倚);受试者及审查人员的盲法(实施偏倚);结局评价盲法(检测偏倚);数据完整性(资料偏倚);选择性报告和其他偏倚。根据细则对每个条目按照风险等级划分为低风险、高风险及不确定风险。当评估意见出现分歧时与第3位研究者进行探讨后决定。

1.6 统计分析

应用ReviewManager 5.3软件对所纳入的研究进行Meta分析。连续性变量中当测量方法或度量单位相同时,则运用均数差(MD)作为效应指标,测量方法或者度量单位不同时,则运用标准化均数差(SMD)作为效应指标;计数资料运用相对危险

度(RR)或者比值比(OR)作为效应量,计量资料则采用均方差或标准化均数差,各效应量均给出95%可信区间(95%CI),且 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用 χ^2 检验与 I^2 相结合的方式判断各纳入研究结果间的异质性,当 $P > 0.10$ 或 $I^2 < 50\%$ 时,表明各研究间同质性较好,选用固定效应模型进行分析;相反,若 $P \leq 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$,表明各研究间异质性较大,则选用随机效应模型进行分析,且进行亚组分析或敏感性分析以明确纳入研究中异质性来源。当同一结局指标中纳入研究数量 ≥ 10 篇,则运用漏斗图以评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

初步检索得到相关文献601篇(CNKI 158篇、Wanfang Date 182篇、VIP 106篇、CBM 144篇、Pumed 1篇、Cochrane Library 9篇、Web of Science 1篇);经Note Express文献管理软件查找重复文献,经软件查重功能对导入的题录进行查重,删除重复文献337篇。通过阅读文章题目及摘要剔除250篇(文献综述和Meta分析15篇、动物实验39篇、干预措施不符173篇、研究类型不符23篇);阅读全文后剔除2篇(无相关结局指标1篇,不符合纳入标准1篇),最终纳入12项RCTs^[14-25]。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究均在中国进行,研究时间在2005—2021年,共纳入患者1 032例,其中试验组520例、对照组521例。对照组均使用西医常规治疗,其中5项研究^[14,16,20,22,24]联合使用阿司匹林+氯吡格雷,2项研究^[15,25]联合使用阿司匹林+替格瑞洛,3项研究^[17-19]联合使用阿司匹林+氯吡格雷+阿托伐他汀+多巴胺,2项研究^[21,23]联合使用阿司匹林+氯吡格雷+硝酸酯类+血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)。试验组均在对照组基础上加用参附注射液治疗。疗程最短的7 d^[14-15,17,19,22,24],疗程最长的30 d^[25]。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量

纳入的12项RCTs^[14-25]中,8项研究^[14-16,18-20,24-25]详细描述了随机序列产生方法,其中7项研究^[15-16,18-20,24-25]为随机数字表法、评价为“低风险”,1项研究^[14]根据随机抽取法产生随机序列、评价为“低风险”;其余研究只提及“随机”,但未描述随机序列产生方法、评价为“不清楚”;2项研究^[15,18]提及盲法,评为“低风险”,其余未提及盲法与分配隐藏,评为“不清楚”;1项研究^[25]存在数据缺失,评

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/ 岁	干预措施	疗程/d	结局指标
		男	女				
郝丽娜 ^[14]	对照	20	28	57.47±3.98	阿司匹林300 mg+氯吡格雷片300 mg	7	①④⑥
	2021 试验	22	27	56.98±4.02	对照组+SFI每次40 mL,每天1次		
蓝州 ^[15]	对照	12	8	57.37±17.13	阿司匹林300 mg+替格瑞洛180 mg	7	②⑤
	2021 试验	11	9	58.81±15.21	对照组+SFI每次40 mL,每天1次		
朱秀华 ^[16]	对照	43	27	61.67±6.42	阿司匹林300 mg+氯吡格雷片300 mg	10	①④⑥
	2020 试验	39	31	65.07±7.24	对照组+SFI每次60 mL,每天1次		
杨玉红 ^[17]	对照	23	6	53±19	阿司匹林300 mg+氯吡格雷300 mg+阿托伐他汀40 mg+多巴胺50~10 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	7	⑧⑨
	2019 试验	22	4	52±20	对照组+SFI每次100 mL,每天1次		
尹琮 ^[18]	对照	19	15	64.50±2.0	阿司匹林100 mg+氯吡格雷75 mg阿托伐他汀20 mg+多巴胺5 μg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	10	②③⑧
	2017 试验	20	14	66.20±2.60	对照组+SFI每次100 mL,每天1次		
王翠柳 ^[19]	对照	38	26	58.20±13.60	阿司匹林+氯吡格雷+阿托伐+多巴胺2~10 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	7	⑤⑧⑨
	2017 试验	36	28	59.7±14.30	对照组+SFI 10 mL·h ⁻¹ ,持续泵入		
陈德俊 ^[20]	对照	18	11	64.52±8.25	阿司匹林300 mg+氯吡格雷片300 mg	10	②③④
	2017 试验	33	19	62.85±7.82	对照组+SFI每次100 mL,每天1次		
宗斌 ^[21]	对照	33	20	65.31±11.37	阿司匹林+氯吡格雷+硝酸酯类+ACEI	14	⑤⑩⑪
	2014 试验	29	23	65.32±12.12	对照组+SFI每次60 mL,每天1次		
杨骄霞 ^[22]	对照	19	13	61.50±10.50	阿司匹林300 mg+氯吡格雷片300 mg	7	⑥
	2012 试验	24	12	59.30±12.60	对照组+SFI每次40 mL,每天1次		
尤华彦 ^[23]	对照	25	2	59.86±6.83	阿司匹林+氯吡格雷+硝酸酯类+ACEI	21	②③
	2009 试验	27	3	60.25±6.48	对照组+SFI每次40 mL,每天1次		
苏国海 ^[24]	对照	30	16	60.3±11.5	阿司匹林300 mg+氯吡格雷片300 mg	7	⑤
	2005 试验	29	18	61.80±12.30	对照组+SFI每次40 mL,每天1次		
张冬梅 ^[25]	对照	33	27	63.07±3.60	阿司匹林300 mg+替格瑞洛300 mg	30	①⑦⑩
	2018 试验	35	25	62.97±3.59	对照组+SFI每次80 mL,每天1次		

①-主要不良心血管事件MACE;②-LVEF;③-LVEDD;④-CK-MB;⑤-BNP;⑥-cTnT;⑦-TIMI血流分级;⑧-SBP;⑨-DBP;⑩-HR;⑪-不良反应

①-major adverse cardiovascular events MACE; ②-LVEF; ③-LVEDD; ④-CK-MB; ⑤-BNP; ⑥-cTnT; ⑦-TIMI blood flow classification; ⑧-

SBP; ⑨-DBP; ⑩-HR; ⑪-adverse reactions

为“高风险”。纳入文献的偏移风险评估见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 主要MACE发生率 3项研究^[14,16,25]报告了

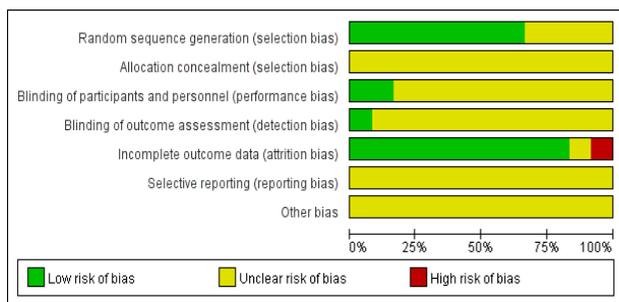


图1 纳入研究的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

MACE事件,3项研究均报告了再发心肌梗死,2项研究^[14,25]报告了全因死亡,1项研究^[16]报告了心源性死亡、心力衰竭。异质性检验结果显示同质性较好($I^2=0$ 、 $P=0.51$),选用固定效应模型进行分析,见图3。结果显示2组差异[RR=0.19,95%CI(0.12,0.31), $P<0.00001$]具有统计学意义,提示SFI联合西医常规治疗能进一步减少AMI患者PCI术后MACE的发生。

2.4.2 心功能改善情况 (1) LVEF: 4项研究^[15,18,20,23]报告了LVEF改善情况,异质性检验结果显示同质性较差($I^2=87%$ 、 $P<0.0001$),使用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示SFI联合西医常规治疗AMI患者PCI术后LVEF与单纯西

	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
宗斌 2014	?	?	?	?	+	?	?
尤华彦 2009	?	?	?	?	?	?	?
尹琼 2017	+	?	+	+	+	?	?
张冬梅 2018	+	?	?	?	+	?	?
朱秀华 2020	+	?	?	?	+	?	?
杨玉红 2019	?	?	?	?	+	?	?
杨新霞 2012	?	?	?	?	+	?	?
王翠柳 2017	+	?	?	?	+	?	?
苏国海 2005	+	?	?	?	+	?	?
蓝州 2021	+	?	+	?	+	?	?
郝丽娜 2021	+	?	?	?	+	?	?
陈德俊 2015	+	?	?	?	+	?	?

图2 纳入研究的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

医常规疗法相比无明显统计学差异[MD=2.48, 95%CI(-3.47, 8.43), P=0.41]。

(2)LVEDD: 3项研究^[18,20,23]报告了LVEDD改善情况, 异质性检验结果显示($I^2=0, P=1.00$), 说

明同质性较好, 使用固定效应模型进行分析, 见图5。结果显示2组差异不具有统计学意义[MD=-1.20, 95%CI(-3.67, 1.28), P=0.34], 提示SFI联合西医常规治疗AMI患者PCI术后LVEDD与单纯西医常规疗法相比无明显统计学差异。

2.4.3 心肌损伤标志物改善情况 (1)CK-MB: 3项研究^[14,16,20]报告了CK-MB改善情况, 异质性检验结果显示同质性较差($I^2=91%, P<0.0001$), 故使用随机效应模型进行Meta分析, 两组差异具有统计学意义[MD=-32.40, 95%CI(-62.65, -2.15), P=0.04]。由于该研究异质性较高, 故采用敏感性分析逐一对文献进行剔除, 结果发现, 当剔除郝丽娜^[14]的研究后, 异质性明显降低($I^2=2%, P=0.31$), 故采用固定效应模型, 结果显示试验组与对照组在改善CK-MB水平的差异有统计学意义[MD=-43.18, 95%CI(-58.09, -28.27), P<0.0001], 推测该研究是异质性的主要来源, 可能与研究中干预时间差异有关(郝丽娜^[14]研究中的干预时间明显短于其他研究)。表明SFI联合西医常规治疗能明显降低AMI患者PCI术后CK-MB水平, 见图6。

(2)BNP改善情况: 5项研究^[15,19-21,24]报告了BNP改善情况, 异质性检验结果显示同质性较差($I^2=99%, P<0.0001$), 故使用随机效应模型进行分析, 两组差异具有统计学意义[MD=-106.76, 95%CI(-192.76, -20.76), P=0.01], 见图7。由于该研究异质性较高, 故采用敏感性分析逐一对文献进行剔除, 对比前后分析显示, I^2 均 $\geq 90%$, 故按照对照组化学药治疗方案进行亚组分析, 各亚组分析结

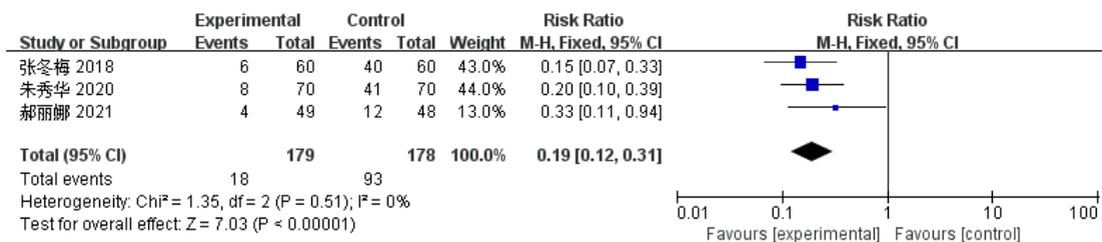


图3 两组MACE发生率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in incidence sets of MACE between two groups

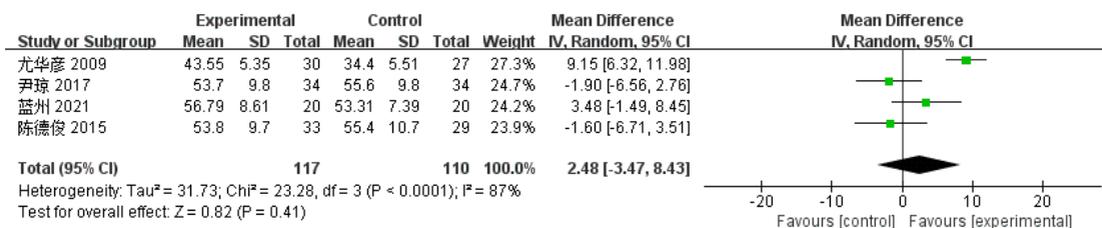


图4 治疗后LVEF的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in LVEF after treatment

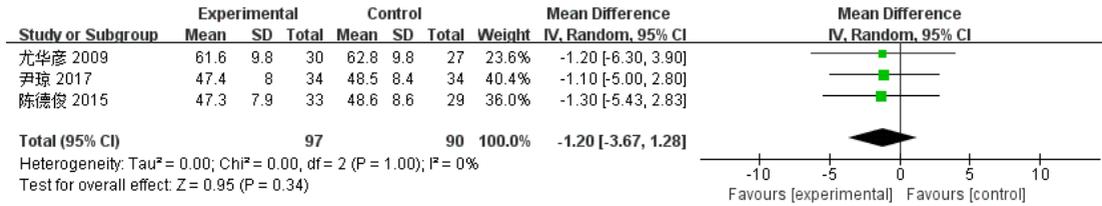


图5 治疗后LVEDD的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in LVEDD after treatment

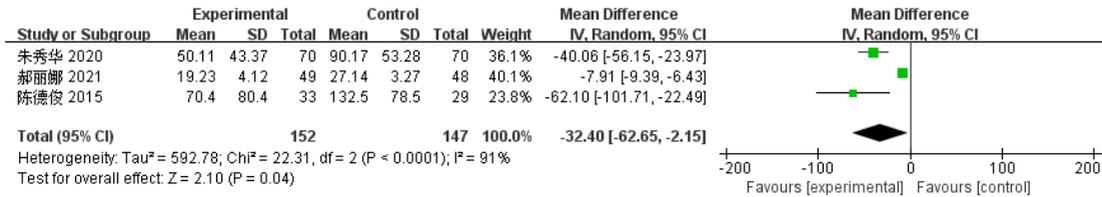


图6 治疗后CK-MB的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in CK-MB after treatment

果与整体结果一致,均提示SFI联合西医常规治疗能降低AMI患者PCI术后BNP水平,见图8。

(3)cTnT改善情况:3项研究^[14,16,22]报告了cTnT改善情况,异质性检验结果显示同质性较差($I^2=98\%$ 、 $P<0.00001$),故使用随机效应模型进行Meta分析,见图9。两组差异具有统计学意义[MD=-1.25,95%CI(-2.08,-0.43), $P=0.003$],为明确其异质性来源,根据患者干预时间的不同进行亚组分

析,分为3d和10d,共2组,合并后异质性各研究之间仍存在异质性较差,且纳入研究数量过少,故未进行亚组进行分析。

2.4.4 血流动力学改善情况 (1)SBP改善情况:4项研究^[17-20]报告了SBP改善情况,异质性检验结果显示同质性较差($I^2=88\%$ 、 $P<0.0001$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,与单纯化学药治疗相比,试验组联合治疗能明显改善SBP,两组差异有统计学意义[MD=5.73,95%CI(1.67,9.79), $P=$

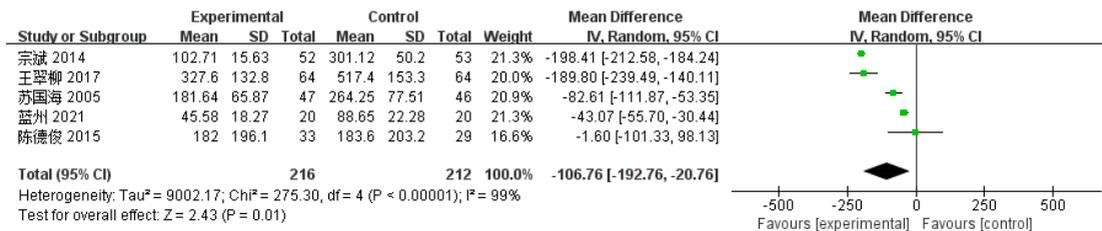


图7 治疗后BNP的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in BNP after treatment

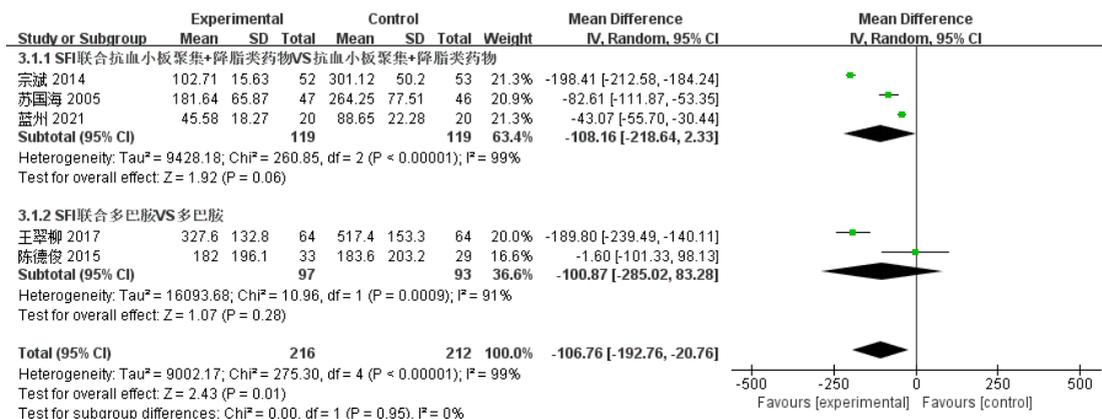


图8 治疗后BNP的Meta亚组分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-subgroup analysis in BNP after treatment

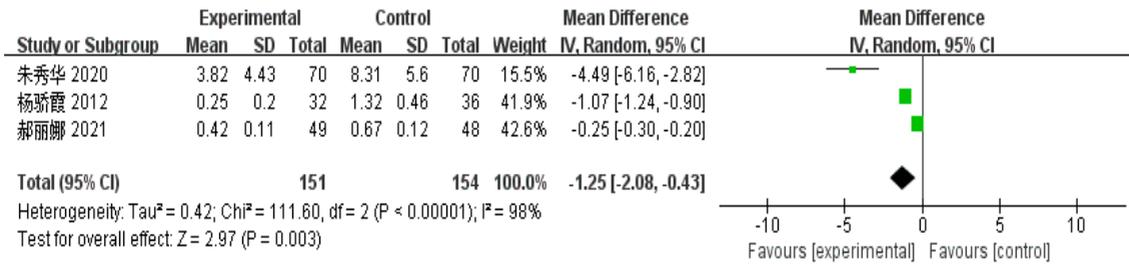


图9 治疗后cTnT的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in cTnT after treatment

0.006],因异质性较高,故采用敏感性分析逐一剔除文献剔除,结果发现剔除杨玉红^[17]的研究,异质性明显降低($I^2=44\%$ 、 $P=0.17$),故采用固定效应模型进行分析,见图10。结果显示试验组与对照组在改善CK-MB水平的差异有统计学意义[MD=3.06, 95%CI(1.72, 4.40), $P<0.0001$],可推测该研究是异质性的主要来源,可能与研究中年龄差异有关(杨玉红^[17]研究中的年龄明显低于其他研究)。表明SFI联合西医常规治疗能明显改善AMI患者PCI术后SBP水平。

(2)DBP改善情况:4项研究^[17-20]报告了DBP改善情况,经异质性检验结果显示同质性较好($I^2=0$ 、 $P=0.64$),选用固定效应进行分析,见图11。结果显示[MD=2.24, 95%CI(1.10, 3.38), $P=0.0001$],提示SFI联合西医常规治疗能进一步改善AMI患者PCI术后DBP情况。

(3)HR改善情况:3项研究^[19,21,25]报告了HR改善情况,异质性检验结果显示同质性较差($I^2=88\%$ 、 $P=0.0003$),为进一步分析异质性来源,采用敏感性分析逐一剔除文献进行剔除后发现,分析结果较为稳健,且阅读全文后尚未找出明确的分组依据,因此不便于进行亚组分析,故选用随机效应模型进行分析,见图12。结果显示[MD=-8.84, 95%CI(-10.46, -7.22), $P<0.0001$],表明SFI联合西医常规治疗能进一步改善AMI患者PCI术后HR情况。

2.4.5 TIMI改善情况 3项研究^[14,16,25]报告了围手术期TIMI的分级,矫正的冠状动脉血流分级按照40s为TIMI3级与TIMI2级的分界线,因纳入研究文献数量较少,故将TIMI2级当作事件发生,经异质性检验结果显示同质性较好($I^2=0$ 、 $P=0.56$),故采用固定效应模型进行分析,见图13。结果显示

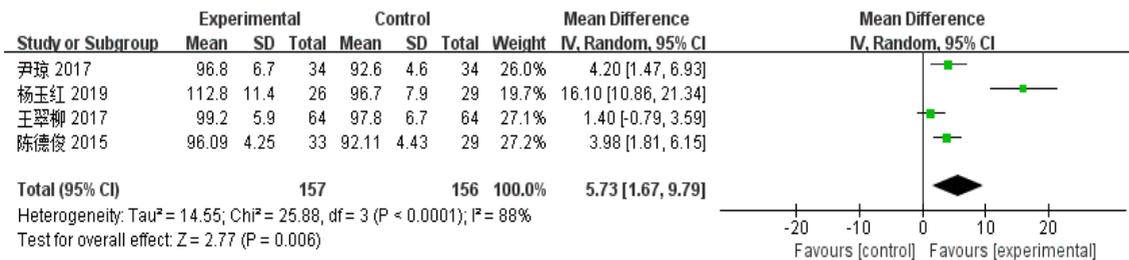


图10 治疗后SBP的Meta分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in SBP after treatment

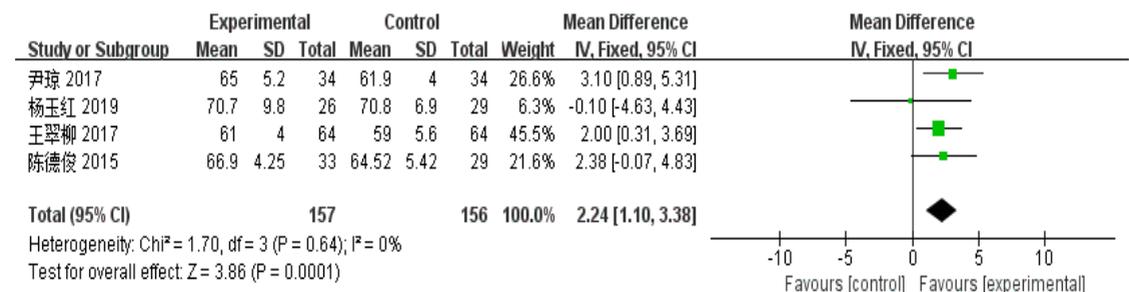


图11 治疗后DBP的Meta分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in DBP after treatment

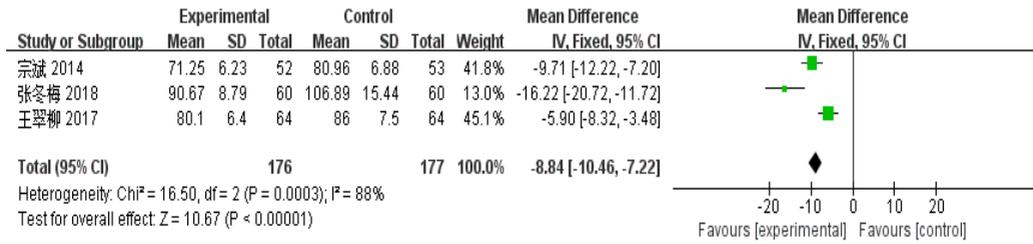


图 12 治疗后 HR 的 Meta 分析森林图

Fig. 12 Forest plot of Meta-analysis in HR after treatment

[RR=0.58, 95%CI(0.46, 0.74), P<0.000 1], 提示附注射液联合西医常规治疗能进一步改AMI患者PCI术后TIMI分级情况。

2.5 不良反应

4项研究^[16,18,21,25]详细报告了不良反应例数, 试验组与对照组不良反应发生率为6.73%(35/520)、21.88%(99/521), 主要表现为恶心呕吐、心律失常、心力衰竭、肝或肾功能异常(表2), 其余研究均未出现不良反应。异质性检验显示各研究间存在明显异质性(P<0.000 1、I²=87%), 故采用随机效应模型进行分析, 见图14。结果显示[OR=0.13, 95%(0.03, 0.59), P=0.008], 表明试验组的不良反应与对照组不良反应相比具有明显差异。其余研

究未提及不良反应, 提示SFI临床应用安全性较好。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义和选题依据

随着近年来我国人口老龄化的加剧以及生活方式的不断改变, 心肌梗死疾病的患病率和死亡率也在逐年递增, 并且在全世界心血管疾病死亡率中, AMI更是占1/2以上^[26]。目前PCI是临床中治疗AMI的首要方案, 且在各级医院运用日趋成熟, 已使众多AMI患者从中获益, 但PCI术后患者常会引起支架内再狭窄、再发心肌梗死等MACE事件的发生, 导致患者再次住院甚至死亡^[27]。仅依赖PCI治疗AMI难以对患者的术后进行持续且有效的改

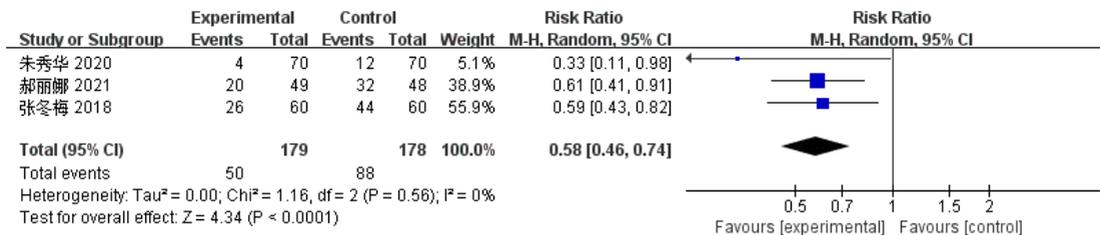


图 13 治疗后 TIMI 分级的 Meta 分析森林图

Fig. 13 Forest plot of Meta-analysis in TIMI grading after treatment

表 2 不良反应发生情况

Table 2 Occurrence of adverse reactions

组别	恶心呕吐/例	心律失常/例	心力衰竭/例	肝功能异常/例	肾功能异常/例	不良反应率/%
对照	58	32	19	3	2	21.88
试验	9	14	7	2	3	6.73

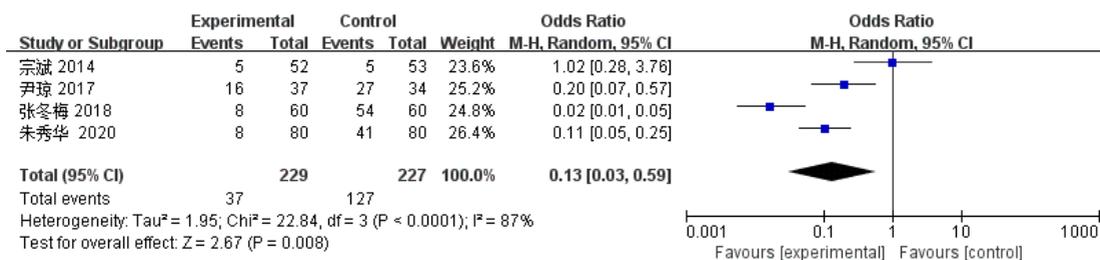


图 14 治疗后不良反应的 Meta 分析森林图

Fig. 14 Forest plot of Meta-analysis in adverse reactions after treatment

善,术后对患者口服及静脉给药同样尤为重要,但目前指南所推荐的常规药物临床效果欠佳,常引起临床不良反应。随着中医药在近年来的不断发展,围绕中医药联合常规化学药治疗AMI患者PCI术后的研究日益增多,中西医联合治疗能多途径、多靶点地恢复患者心功能水平,提升心肌收缩能力,从而改善预后,提高生活质量。

AMI归属于中医“胸痹”“真心痛”等范畴,其发病病机主要以“虚实夹杂、本虚标实”为主,发作时患者常表现为“胸中痛,膺背肩甲间痛,两臂内痛”。由于AMI患者发病多以年老体虚为主,且PCI术易耗气伤血,致使患者体虚加重,故术后仍需“通补”之法以调理五脏、畅补气血。SFI源自于中医经典名方参附汤,主要由人参、附子2味药组成,其中人参可复脉固脱、益气摄血;附子可回阳救逆、补火助阳,二者相互配伍,上以温煦助心阳,中可健运脾土,下以资助肾阳命火,全方可峻补阳气、急救暴脱,能调补PCI术后患者本虚的症状。将参附汤改良制成SFI,人参改为红参,且采用炮制的方式取黑附片替代附子,将给药方式变成静脉滴注,以提升药物的起效时间,现代研究表明SFI能有效抑制心肌酶指标,降低心肌组织的损伤^[28]、并且能下调炎症因子,减少MACE的发生^[29]。

3.2 临床有效性及安全性分析

本研究共纳入12项RCTs,包含1 032例AMI患者。Meta分析结果显示,相较于对照组,试验组加用SFI可明显降低患者MACE的发生,降低患者心肌损伤(CK-MB、cTnT),提升患者血流动力学功能(SBP、DBP、HR),改善术后TIMI血流分级情况,且两组比较差异均有统计学意义。但在改善患者心功能水平方面,试验组与对照组比较,差异无统计学意义。既往研究表明,炎性介质能够触发炎症反应,进而加重心肌损伤,降低炎症反应是对心肌细胞的保护机制之一,研究显示SFI能显著降低AMI患者hs-CRP及IL-6水平,改善血管内皮功能,降低血液黏度及提升心室收缩功能,进而降低心脏负荷,提升心功能水平^[30]。此外,有研究发现SFI具有良好的抗氧化功能,可通过提高大鼠心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性水平、抑制脂质过氧化物丙二醛(MDA)的生成从而降低大鼠心肌氧化应激水平,且SFI能有效保护大鼠心肌组织中CK及cTnI的水平,减轻大鼠心肌的梗死面积和病理变化,从而提升大鼠心肌细胞活性^[31]。

本研究纳入的12项RCTs^[14-25]中,只有4项研

究^[16,18,21,25]报道了不良反应情况,主要表现为恶心呕吐、心律失常、心力衰竭、肝或肾功能异常。Meta分析结果表明试验组的不良反应与对照组不良反应比较具有明显差异,提示SFI在临床中安全性较好,但本研究中超过1/2的试验未报告不良反应的发生情况,这可能会对结果产生一定的影响,建议未来将开展的临床研究中对照组的不良反应进行标准化,进一步评价SFI治疗AMI的安全性。

3.3 本研究的局限性

本研究对AMI患者PCI术后相关临床指标进行了较为丰富且客观地分析,使结论更加具有代表性,但本研究仍存在一定的局限性:(1)在纳入文献的质量方面,虽然纳入的所有试验均提及随机化进行分组,但均未给出详细且充分的随机分配方式及隐藏方式,此外,2项提及盲法的研究^[15,18]中也未描述出具体的实施方案,往往会导致最终实施及检测时的偏倚,最终可能会引起假阳性结果;(2)在SFI制剂质量方面,只有9项研究^[14,16,117,19,21-25]报道了SFI制造商,其余3项研究^[15,18,20]未提及SFI来源,对于评估该药在临床研究中的价值,产品身份、药物剂量等方面均应给出明确的信息,无法客观得到完全相同的研究干预方式;(3)本研究中纳入的RCT疗程相对较短(7~30 d)为主,尚未对SFI治疗AMI患者PCI术后远期疗效进行评估;(4)由于本研究纳入的文献数量较少,未对发表偏倚进行漏斗图分析,因此缺乏对于结果稳定性分析;(5)在样本量方面,由于纳入的样本量较少,研究质量参差不齐,导致SFI对于患者LVEF及LVEDD的改善情况缺乏统计学意义,有待后期研究丰富及完善;(6)本研究纳入的文献均在中国地区进行,研究结论是否可应运用到其他国家尚不清晰。

综上所述,SFI联合西医常规治疗可以显著降低急性心肌梗死患者PCI术后MACE事件发生率,改善患者心功能水平,降低心肌损伤,改善术后TIMI血流分级等,优于单纯西医治疗,并且能降低患者不良反应发生率,安全性较好,为临床合理用药提供了依据。

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 T, Gao R L, Liu L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220.

- [2] 廖鹏达, 李慧, 郭力恒, 等. «急性心肌梗死中西医结合诊疗指南»制定的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 873-876.
Liao P D, Li H, Guo L H, et al. Thinking on the Formulation of Clinical Practice Guideline of Integrative Chinese and Western Medicine for Acute Myocardial Infarction [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(7): 873-876.
- [3] «中国心血管健康与疾病报告»2020 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10): 1005-1009.
Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2020 [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2021, 40(10): 1005-1009.
- [4] Brophy T J, Warsavage T J, Hebbe A L, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: Insights from the VA CART program [J]. Am Heart J, 2021, 235(Suppl 1): 149-157.
- [5] 史利锋, 林平. 经皮冠状动脉介入治疗患者术后心脏不良事件的发生情况及影响因素 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(12): 1449-1453.
Shi L F, Lin P. The occurrence of cardiac adverse events at different intervals and the influencing factors among patients underwent percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Nurs, 2015, 50(12): 1449-1453.
- [6] Yang L, Cong H, Lu Y, et al. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Medicine, 2020, 99(26): e20152.
- [7] Shafazand M, Rosengren A, Lappas G, et al. Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993—2004: A study of 175, 216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 13(2): 135-141.
- [8] 洪洋, 王琦, 张勇. 附子入药方剂的现代研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3574-3579.
Hong Y, Wang Q, Zhang Y. Modern progress of in *Radix Aconiti Lateralis* preparata compatible prescription [J]. World Chin Med, 2020, 15(23): 3574-3579.
- [9] 赵萱, 傅超美, 曹丽梅, 等. 参附注射液化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中药与临床, 2018, 9(2): 70-74.
Zhao X, Fu C M, Cao L M, et al. The research progress of chemical constituents and pharmacology effects of Shenfu Injection [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2018, 9(2): 70-74.
- [10] Li Z, Fu G. Assessment of ultra-early administration of sacubitril valsartan to improve cardiac remodeling in patients with acute myocardial infarction following primary PCI: Rational and design of a prospective, multicenter, randomized controlled trial [J]. Front Physiol, 2022, 13: 831212.
- [11] Tantry U S, Navarese E P, Myat A, et al. Selection of P2Y12 inhibitor in percutaneous coronary intervention and/or acute coronary syndrome [J]. Progr Cardiovasc Dis, 2018, 60(4/5): 460-470.
- [12] Stroup D F. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting [J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2008.
- [13] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
Gu H Q, Wang Y, Li W. Application of Cochrane bias risk assessment tool in Meta-analysis of randomized controlled studies [J]. Chin Circ J, 2014, 29(2): 147-148.
- [14] 郝丽娜, 裴国宪, 李彦萍. 参附注射液对AMI行PCI患者心肌复流TIMI血流分级及纤溶指标的影响 [J]. 中国疗养医学, 2021, 30(4): 429-431.
Li N H, Pei G X, Li Y P. Effect of Shenfu Injection on myocardial reflux TIMI blood flow grading and fibrinolytic index in AMI patients undergoing PCI [J]. Chin J Convalescent Med, 2021, 30(4): 429-431.
- [15] 蓝洲, 陀鹏, 高玉广, 等. 参附注射液联合磷酸肌酸钠治疗急性ST段抬高型下壁心肌梗死的疗效研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(8): 1374-1377.
Lan Z, Tuo P, Gao Y G, et al. Effect of Shenfu Injection combined with creatine phosphate on acute ST segment elevation inferior wall myocardial infarction [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2021, 30(8): 1374-1377.
- [16] 朱秀华, 叶慧芳, 杨丽. 参附注射液对急性心肌梗死病人PCI术中心肌TIMI血流分级及术后近期主要不良心脏事件的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(13): 2107-2111.
Zhu X H, Ye H F, Yang L. Influences of Shenfu Injection on TIMI blood flow grade and short-term major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2020, 18(13): 2107-2111.
- [17] 杨玉红, 杨阳, 裴树亮, 等. 参附注射液联合多巴胺对急性下壁心肌梗死介入术后低血压病人血压的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(11): 1675-1677.
Yang Y H, Yang Y, Pei S L, et al Effect of Shenfu Injection combined with dopamine on blood pressure in patients with hypotension after interventional surgery for acute inferior myocardial infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2019, 17(11): 1675-1677.
- [18] 尹琼, 刘梦云, 刘曼华. 参附注射液对急性心肌梗死病人经皮冠状动脉介入后低血压的治疗作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2575-2577.
Yin Q, Liu M Y, Liu M H. The therapeutic effect of Shenfu Injection on hypotension after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis,

- 2017, 15(20): 2575-2577.
- [19] 王翠柳, 卿立金. 参附注射液联合多巴胺持续静注治疗急性心肌梗死PCI术后合并泵功能衰竭临床观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2017, 20(2): 7-9.
Wang C L, Qing L J. Clinical observation on the treatment of acute myocardial infarction complicated with pump failure after PCI with Shenfu Injection combined with continuous intravenous Dopamine Injection [J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2017, 20(2): 7-9.
- [20] 陈德俊, 林悦涛, 陈奕彬. 参附注射液治疗急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后低血压状态的临床研究 [J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(6): 770-774.
Chen D J, Lin R T, Chen Y B. A clinical study of Shenfu Injection on treatment for hypotension in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. South China J Cardiovasc Dis, 2015, 21(6): 770-774.
- [21] 宗斌, 王海波, 宗雪峰. 参附注射液治疗急性心肌梗死急诊PCI术后伴心力衰竭患者临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3640-3642.
Zong B, Wang H B, Zong X F. Clinical study of Shenfu Injection on patients with acute myocardial infarction and heart failure after emergency PCI [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(11): 3640-3642.
- [22] 杨骄霞, 王媛媛, 乔智力, 等. 参附注射液对急性心肌梗死患者肌钙蛋白T的影响 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(z1): 54-55.
Yang J X, Wang Y Y, Qiao Z L, et al. Effect of Shenfu Injection on cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction during intervention treatment [J]. Chin J Aesthetic Med, 2012, 21(z1): 54-55.
- [23] 尤华彦. 参附注射液对急诊PCI术后患者梗死面积及心功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(9): 1441-1442.
You H Y. The effect of Shenfu Injection on infarct size and cardiac function in patients after emergency PCI surgery [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2009, 18(9): 1441-1442.
- [24] 苏国海, 刘丽, 孟庆华, 等. 参附注射液对急性心肌梗死介入治疗患者血浆脑钠素和III型前胶原N末端肽的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 422-424.
Su G H, Liu L, Meng Q H, et al. Effect of Shenfu Injection on brain natriuretic polypeptide and aminoterminal peptide of precollagen type III in patients with acute myocardial infarction during intervention treatment [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25(5): 422-424.
- [25] 张冬梅, 孙东绣, 孙常磊, 等. 加压快速静脉滴注参附对急性下壁心肌梗死患者血流动力学的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(8): 882-886.
Zhang D M, Sun D X, Sun C L, et al. The effect of rapid intravenous infusion of Shenfu under pressure on hemodynamics in patients with acute inferior myocardial infarction [J]. J Hebei Med Univ, 2018, 39(8): 882-886.
- [26] 潘甜, 马康华. 急性心肌梗死患者经皮冠脉介入术后冠状动脉无复流的预防和治疗进展 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(5): 730-734.
Pan T, Ma K H. Progress in prevention and treatment of coronary artery non reflow after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2019, 40(5): 730-734.
- [27] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction [J]. Int J Cardiol, 2018, 258: 17-23.
- [28] 何志凌, 招煦杰, 谢雯雯. 参附注射液对心源性休克动物模型心功能指标的影响及通过NF- κ B通路的调控机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 248-252.
He Z L, Zhao X J, Xie W W. Effects of Shenfu Injection on cardiac function indexes of cardiac shock animal models and mechanism of regulating NF- κ B pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(9): 248-252.
- [29] 金彦彦, 高海, 严研, 等. 参附注射液对急性ST段抬高心肌梗死并发心源性休克病人IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(1): 59-63.
Jin Y Y, Gao H, Yan Y, et al. Effect of Shenfu Injection on IL-6 and TNF- α in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction complicated with cardiogenic shock [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2017, 15(1): 59-63.
- [30] 赵雅彬, 王宝玉, 李琨琨, 等. 参附注射液联合无创正压通气对急性ST段抬高型心肌梗死并发心源性休克患者hs-CRP及IL-6水平的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(4): 424-425.
Zhao Y B, Wang B Y, Li K K, et al. The effect of Shenfu injection combined with non-invasive positive pressure ventilation on hs-CRP and IL-6 levels in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction complicated with cardiogenic shock [J]. Chin J Control End Dis, 2017, 32(4): 424-425.
- [31] 贾合磊, 卢长青, 王娟, 等. 参附注射液通过调控自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2213-2220.
Jia H L, Lu C Q, Wang J, et al. Effect of Shenfu Injection on alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating autophagy [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(18): 2213-2220.

[责任编辑 李红珠]