

心可舒片治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的 Meta 分析

杨倩^{1,2,3}, 孙蓉^{3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 日照市中医医院, 山东 日照 276800

3. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014

摘要: 利用 Meta 分析法系统评价心可舒片治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的疗效及安全性。计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Embase、Pubmed、Cochrane Library, 收集 1979—2015 年发表的心可舒治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的随机对照临床试验文献。对纳入文献进行质量评价和资料提取, 数据采用 Review Manager 5.1 软件进行 Meta 分析。共纳入 10 项研究, 包含 1 184 例患者。文献质量评估结果显示文献质量总体不高。Meta 分析结果显示心可舒片联合常规化学药治疗对冠心病合并抑郁症的“双心”病人的冠心病临床疗效及抑郁症临床疗效均优于常规化学药治疗组, 危险比 (RR) 及 95% 可信区间 (95% CI) 分别为 1.15 (1.07, 1.23) 和 1.39 (1.07, 1.79)。常规西医治疗基础上加用心可舒片治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病有显著疗效, 但尚需更多大样本、高质量的临床试验对其疗效和安全性加以证实。

关键词: 心可舒片; 冠心病; 抑郁症; “双心”疾病; Meta 分析

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)24-4488-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.24.030

Meta-analysis of Xinkeshu Tablets in treatment of double heart disease in coronary heart disease with depression

YANG Qian^{1,2,3}, SUN Rong³

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Rizhao City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, China

3. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: To evaluate the clinical effect and safety of Xinkeshu Tablets on the double heart disease in coronary heart disease with depression systematically. The relative randomized controlled trials about Xinkeshu Tablets in the treatment of double heart disease in coronary heart disease with depression from 1979 to 2015 were searched in database like CNKI, WanFang data, CBM, Embase, Pubmed, and Cochrane Library. Studies were screened, data were extracted, and methodological quality was evaluated. Meta-analysis was then performed using Review Manager 5.1 software. Totally 11 kinds of studies and 961 patients were involved in this study. Xinkeshu Tablets combined with conventional Western medicine therapy was superior to pure conventional Western medicine therapy in clinical effect of coronary heart disease and improve of HAMD scores with the RR of 1.15 (1.07, 1.23) and 1.39 (1.07, 1.79) respectively. On the basis of available evidence, Xinkeshu Tablets combined with conventional Western medicine therapy has a certain effect on the double heart disease in coronary heart disease with depression, but more clinical study with big samples and high quality should be done to confirm the efficacy and safety.

Key words: Xinkeshu Tablets; coronary heart disease; depression; double heart disease; Meta analysis

“双心”疾病指心血管与心理精神共病, 即在心血管疾病的病程中常伴有明显或隐匿的心理精神症状, 如焦虑、抑郁等^[1]。抑郁在心血管疾病人群中具有较高的发生率, 胡大一教授对 2005 年 1—2 月

收稿日期: 2016-06-21

基金项目: 国家重大新药创制重大专项课题: 中药复方药理学研究与药效评价关键技术 (2009ZX09502-015); 山东省重大产业专项: 国家基药大品种心可舒片二次深度开发 (2015ZDZX07002); 山东省自主创新和成果转化课题: 药物安全性评价和适宜于抗肿瘤及缺血性脑血管疾病多靶点和复方新药成药性评价关键技术研究 (2014ZZCX02104); 泰山学者工程专项经费资助 (Ns201511107)

作者简介: 杨倩 (1987—), 女, 山东泰安人, 主管中药师, 在读博士, 研究方向为中药药理与毒理。

***通信作者** 孙蓉, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。Tel: (0531)82949843 E-mail: sunrong107@163.com

在北京 10 家二三级医院心血管科门诊就诊的病人进行量表调查,结果显示连续就诊的 3 260 例病人中抑郁发生率为 7.1%;冠心病患者中,抑郁的发生率为 9.2%^[2]。而国外一项调查显示冠心病患者中抑郁的发生率高达 14%~47%,与总人口的发病率相比明显增高^[3]。心血管疾病合并抑郁特别是冠心病合并抑郁往往具有较高的死亡率和较差的预后,有资料显示冠心病合并抑郁患者死亡率增加 4.1 倍^[4],且死亡率与抑郁的严重程度呈正比。

心可舒片与冠心病常规化学药联合用药治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病具有效果好、耐受性高的特点,并可有效提高患者的生活质量。目前应用心可舒治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的临床研究有很多,但多数研究样本量较小、诊断及疗效评定标准不一、研究质量参差不齐,在一定程度上影响了心可舒疗效的客观评价。Meta 分析是对具备特定条件的、同课题的诸多研究结果进行综合的一类统计方法,对小样本的临床试验研究,Meta 分析可以统计效能和效应值估计的准确度,对效应指标进行更准确、客观的评估,并能解释不同研究结果之间的异质性。为进一步梳理和探讨心可舒治疗“双心”疾病的疗效特点和作用机制,现采用 Meta 分析方法,对 1979 年以来国内外关于心可舒治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的随机对照临床试验进行综合定量分析,评价心可舒对冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的治疗效果及安全性,为深入探讨作用机制、规范临床用药提供文献依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照试验。②研究对象:符合冠心病合并抑郁症诊断标准的患者,其年龄、性别、种族及病程不限。③诊断标准:冠心病诊断标准参照国际心脏病学会及 WHO 临床命名标准化联合专题报告《缺血性心脏病的命名及诊断》关于冠心病的诊断标准^[5],患者入院后经冠状动脉造影检查证实存在冠心病,不存在严重的肝脏、肾脏等器官疾病。抑郁症标准参照中国精神疾病分类方案与诊断标准第 2 版的修订版(CCMD-2-R)中关于抑郁症的诊断标准。④干预措施:治疗组采用心可舒片治疗,对照组采用其他药物治疗或治疗组在对照组治疗的基础上加用心可舒片。⑤结局指标:冠心病临床疗效、抑郁症临床疗效。

1.1.2 排除标准 实验设计存在明显缺陷或错误或资料不详;未进行组间均衡性比较;文中无明确排除标准或排除标准不全面;动物实验。

1.2 文献检索与筛选

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库及中国生物医学文献数据库(CBM)等中文数据库和 Embase、Pubmed、Cochrane Library 等英文数据库,检索时间范围为 1979 年 1 月—2015 年 12 月。

CNKI 检索式为主题=冠心病 or 主题=冠状动脉粥样硬化性心脏病 or 主题=心绞痛 or 主题=心肌梗死 or 主题=缺血性心肌病 or 主题=缺血性心脏病 or 主题=慢性冠脉综合征 and 主题=抑郁 or 主题=忧郁 and 主题=心可舒(精确匹配)。

万方数据库检索式为主题:(冠心病+冠状动脉粥样硬化性心脏病+心绞痛+心肌梗死+缺血性心肌病+缺血性心脏病+慢性冠脉综合征)*主题:(抑郁)*主题:(心可舒)*主题:(随机)。

CBM 检索式为(“冠心病”[不加权:扩展] OR 冠心病 OR 冠状动脉粥样硬化性心脏病 OR 心绞痛 OR 心肌梗死 OR 缺血性心肌病 OR 缺血性心脏病 OR 慢性冠脉综合征) AND (“抑郁”[不加权:扩展] OR 抑郁 OR 忧郁) AND 心可舒 AND 随机。

Pubmed 检索式为“Coronary Disease”[Mesh] AND xinkeshu [Title/Abstract] AND depression [Title/Abstract]。

检索出的全部文献导入 Noteexpress 文献管理软件进行筛选与管理,文献筛选流程见图 1。

1.3 资料提取与质量评价

由 2 名评价员独立阅读文献,根据纳入、排除标准筛选文献、提取数据,通过交叉核对讨论或与第 3 位研究员协商解决可能的分歧。对每篇文献的随机序列产生、分配方案隐藏、盲法实施、结局资料及选择性报道等可能存在的偏倚风险进行评估,并采用 Review Manager 5.1 软件制作偏倚风险图,结果见图 2。

1.4 统计学方法

质量评价方法采用 Review Manager 5.1 软件进行 Meta 分析。首先进行各研究结果间的异质性检验(检验水准为 0.05),若研究结果间出现统计学同质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),分析方法采用固定效应模型。反之,若研究结果间出现统计学异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$),采用随机效应模型,根据异质性出

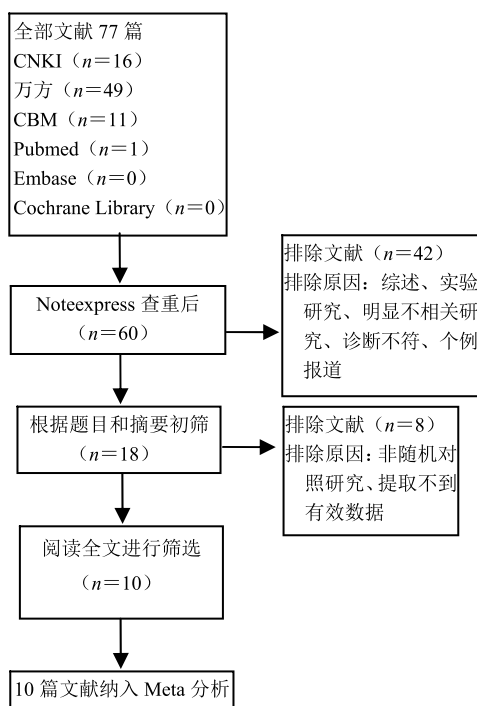


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

现的原因,必要时进行亚组分析。潜在的发表偏倚用漏斗图分析。二分类变量采用危险比(RR)作为测量指标,结果均给出 95%可信区间(95% CI)。

2 结果

2.1 纳入文献质量评估

纳入的全部 10 篇文献的偏倚风险情况见图 2。10 篇文献均提到了随机分组,但均未说明随机方案产生的方法,也均未提到分配隐藏。大部分研究未提到盲法,但结局资料报道较完整,存在较小的报道偏倚。

2.2 纳入文献的基本特征

文献的基本特征见表 1。

2.3 冠心病临床疗效

9 篇文献以冠心病的临床疗效为结局指标,其中 6 篇文献冠心病的疗效评价标准采用 1997 年全国中西医结合研究座谈会修订的《冠心病心绞痛疗效评定标准》,另外 3 项分别采用心悸改善和心电图改善来评价冠心病的疗效。对全部 9 篇文章进行分析, $I^2=55\%$,具有较大的异质性,故采用随机效应模型进行合并。结果显示心可舒对冠心病合并抑郁症患者的冠心病临床疗效明显优于对照组,RR 值及其 95% CI 为 1.15 (1.07, 1.23),差异具有统计学意义($P<0.0001$),结果见图 3。根据采用疗效评价标准的不同,对冠心病临床疗效进行亚组分析,结果见图 4。采用相同疗效评价标准(《冠心病心绞痛疗效评定标准》)的 6 篇文献 $I^2=0$,说明这 6 个研究之间没有异质性;评价标准不同的另外 3 篇文献 $I^2=64\%$,存在较高的异质性。因此,疗效评价标准不一致可能是异质性产生的主要来源。

2.4 抑郁症临床疗效

仅有 3 篇文献以抑郁症的临床疗效为结局指标,对这 3 篇文献的研究结果进行合并, $I^2=65\%$,具有较高的异质性,故采用随机效应模型。RR 值及其 95% CI 为 1.39 (1.07, 1.79),95%位于无效线右侧,说明心可舒对冠心病合并抑郁症患者抑郁症的临床疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P=0.01$)。结果见图 5。

2.5 不良反应

纳入的 10 项研究中仅有 2 项提及了 2 组的不良反应发生情况,其中 1 项报道^[7]患者用药期间未发现因服用心可舒导致的任何不良反应,另 1 项报道^[13]

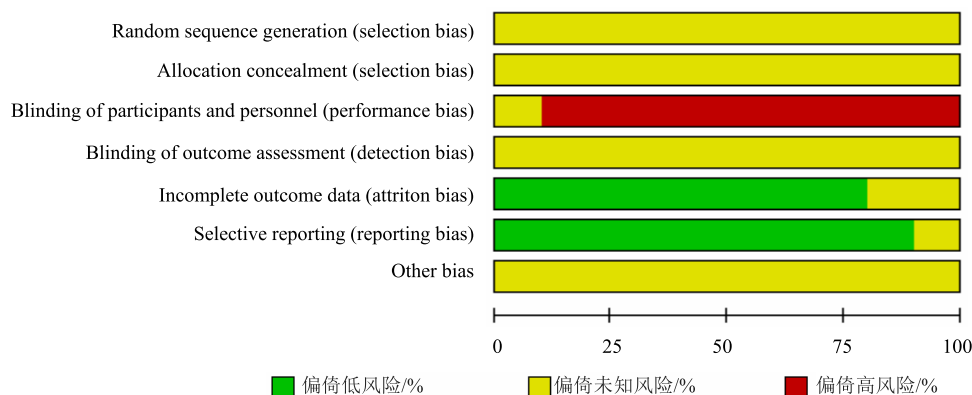


图 2 偏倚风险图

Fig. 2 Risk of bias graph

表 1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic information of included study

纳入文献	例数 (观察组/对照组)	干预措施		结局指标
		对照组	治疗组	
孙小霞 2016 ^[6]	150 (75/75)	冠心病基础治疗+帕罗西汀	对照组+心可舒片	冠心病疗效
唐阳峰 2015 ^[7]	84 (42/42)	硝酸异山梨酯片、阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀片	对照组+心可舒片	冠心病心绞痛疗效、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 疗效
马莉 2015 ^[8]	40 (20/20)	阿司匹林肠溶片、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、他汀类	对照组+心可舒片	冠心病心绞痛疗效
姬云涛 2015 ^[9]	269 (136/133)	阿司匹林肠溶片、β 受体阻滞剂、ACEI、他汀类、血运重建等	对照组+心可舒片	冠心病心绞痛疗效
郝佳佳 2014 ^[10]	186 (94/92)	硝酸异山梨酯片、阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀片	对照组+心可舒片	冠心病心绞痛疗效
王锐 2014 ^[11]	142 (71/71)	常规抗心绞痛药物	对照组+心可舒片	冠心病疗效小结 (心悸改善)
王红星 2013 ^[12]	100 (50/50)	抗抑郁剂、硝酸异山梨酯片、辛伐他汀片、阿司匹林	对照组+心可舒片	冠心病疗效 (心电图)、抑郁症疗效 (HAMD 减分有效率)
丁新明 2013 ^[13]	40 (20/20)	常规抗心绞痛治疗	对照组+心可舒片	冠心病疗效
刘青 2012 ^[14]	100 (50/50)	冠心病 ABCDE 方案 (A: 阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂; B: 降压、β 受体阻滞剂; C: 戒烟、降低胆固醇; D: 合理饮食、控制糖尿病; E: 运动与教育)	对照组+心可舒片	冠心病疗效 (心悸)
金玉玲 2012 ^[15]	73 (38/35)	基础治疗	对照组+心可舒片	抑郁症疗效 (HAMD 减分率)

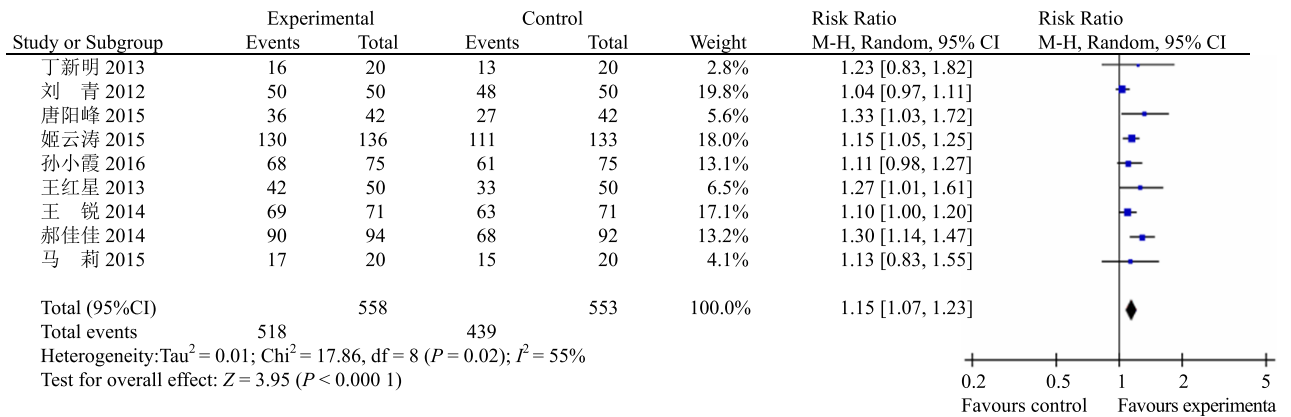


图 3 冠心病临床疗效 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest graph of clinical effective on coronary heart disease in Meta-analysis

用药期间治疗组和对照组均有患者出现短暂性可耐受的轻微头痛，两组发生率分别为 7.69% (3/39) 和 5.13% (2/39)，出现轻微踝部水肿的发生率分别为 2.56% (1/39) 和 5.13% (2/39)。

3 讨论

传统中医最早有关“双心”病证的记载是关于

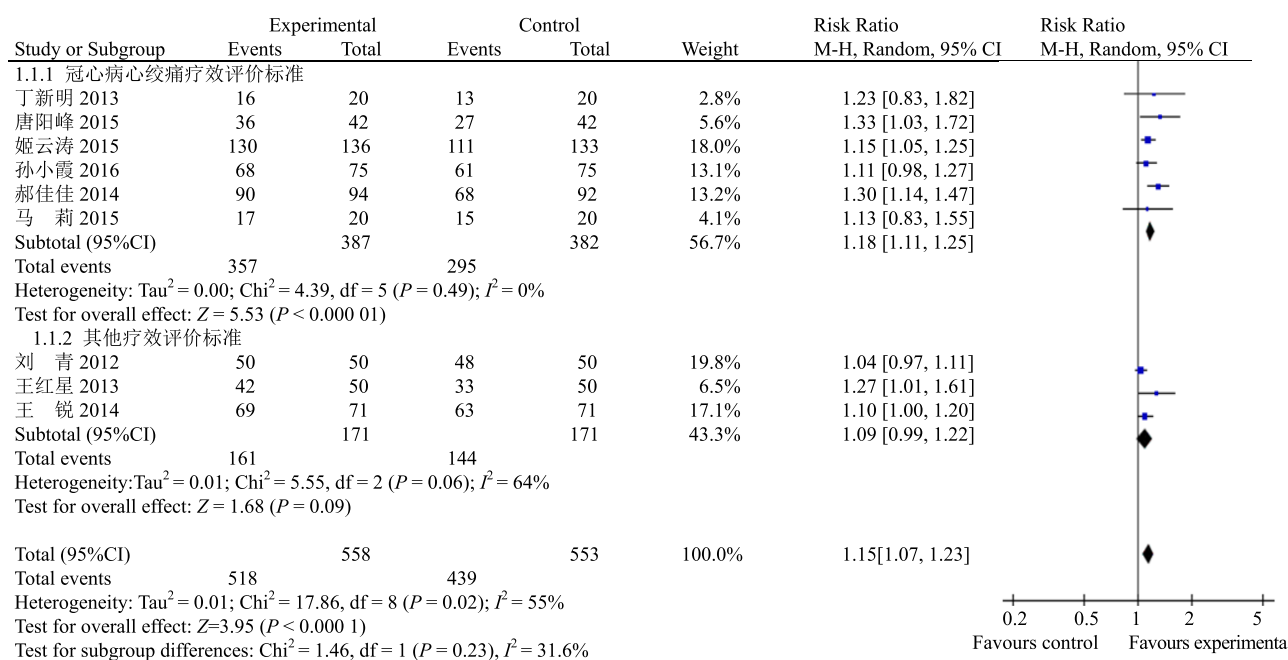


图 4 冠心病临床疗效亚组分析森林图

Fig. 4 Forest graph of clinical effective on coronary heart disease in Meta-analysis of subgroup

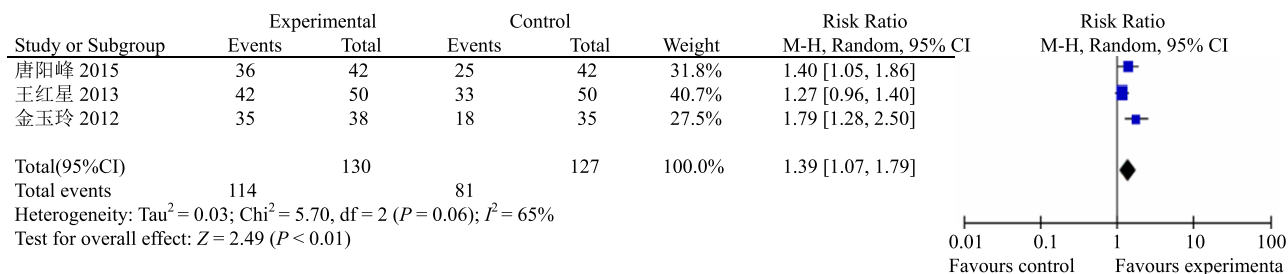


图 5 抑郁症临床疗效 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest graph of clinical effective on depression in Meta-analysis

心与神关系的阐述。《灵枢·邪客》中云：“心者，五脏六腑之大主，精神之所舍也”；《素问·灵兰秘典论篇》云：“心者，君主之官也，神明出焉”“心主血脉，又主神明”。“双心”疾病是心主血脉、心主神明这两大生理功能失调的表现，冠心病是心之血脉受损、心主血脉失常的表现之一，冠心病合并的精神障碍则是心神失于明的表现。我国古代医家很早就意识到情志因素是影响疾病发生发展的重要因素，对此多有论述，如《灵枢·口问》中云：“悲哀忧愁则心动，心动则五脏六腑皆摇”；《灵枢·邪气藏府病形》中云：“忧愁恐惧则伤心”。这些为“双心”疾病的中医临床治疗提供了中医理论的认知依据，也为“双心”同治治则的确定奠定了病因、病机的基础。

心可舒片由丹参、葛根、三七、山楂、木香 5 味药物组成，君药丹参活血祛瘀、凉血止痛、清心除烦、养血安神，具有强心、扩张冠状动脉、抗血栓、改善微循环等药理作用；臣药三七化瘀止血、活血定痛，葛根宣畅气机、疏血通络，君臣相辅相成、增强活血通经之力，治疗患者的主要症状，改善心脏功能，有效缓解患者的不良情绪。佐药木香行气以散血，可以松弛平滑肌，缓解患者的不良情绪；使药山楂活血散瘀、化痰行气、消积化滞，佐使药配合君臣药治疗患者的次要症状，提高患者生活质量。现代药理研究证实心可舒片具有抗心肌缺血、降低血小板聚集性及血液黏稠度、改善微循环、增强心肌缺氧耐受性、增强三磷酸腺苷酶活性等药理作用^[16]。

目前冠心病的常规西医治疗药物有硝酸异山梨酯、阿司匹林、阿托伐他汀、硝酸甘油等,但这些药物仅对患者的躯体症状有效,而对精神症状作用不佳。心可舒片是唯一具有“双心”效应的纯植物中成药,既能显著改善冠心病躯体症状,又能有效解决情绪问题^[17]。因此,冠心病患者在常规应用抗冠心病药物治疗的基础上,加用心可舒片可缓解抑郁问题,并改善血脂水平。本文通过分析心可舒片联合冠心病常规疗法治疗冠心病合并抑郁症“双心”疾病的随机对照文献,发现采用心可舒片联合常规西医治疗对冠心病合并抑郁症患者冠心病临床疗效及抑郁症改善方面疗效均优于常规西医治疗。

综上所述,心可舒片可通过抗心肌缺血、改善血液黏度与内皮功能、改善微循环、扩张冠状动脉、增强心肌缺氧耐受性、改善植物神经紊乱等药理作用和方剂中“相须相使”的配伍关系,发挥活血化瘀、行气止痛之功效,弥补临床单纯应用化学药的不足,通过对“心、神”的整体调节,更加全面有效地解决冠心病合并抑郁症患者的“双心”问题。且心可舒片不含冰片,无胃肠道刺激,糖尿病、高血脂、哮喘及外周血管病变患者仍可适用,适用人群广泛且安全、无毒副作用,是临床治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的一项可靠选择。但本次Meta分析中纳入的研究样本量较小且质量偏低,增加了本次系统评价结论产生偏倚的风险,因此尚需更多大样本、高质量的临床试验对心可舒片治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的疗效和安全性加以证实。

参考文献

- [1] 胡大一. 心血管疾病和精神心理障碍的综合管理: “双心医学”模式的探索 [J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 2-3.
- [2] 胡大一, 于欣. 双心医学 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2008.
- [3] Elderon L, Amolderen K G, Na B, *et al.* Accuracy and prognostic value of American Heart Association: recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(5): 533-540.
- [4] 李雪. 心可舒联合治疗双心疾病的效果观察 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(6): 19-21.
- [5] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织命名标准联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1991, 9(1): 75.
- [6] 孙小霞. 帕罗西汀配伍心可舒治疗冠心病并发抑郁障碍 75 例分析 [J]. 陕西医学杂志, 2016(5): 604-605.
- [7] 唐阳峰, 苏伟青, 颜栋利, 等. 心可舒片治疗冠心病患者的疗效及对抑郁、焦虑情绪的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(18): 2674-2676.
- [8] 马莉. 心可舒片双心效应对冠心病患者血流动力学及临床预后的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(6): 792-794.
- [9] 姬云涛, 孙淑贞. 心可舒片双心治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015(14): 1694-1696.
- [10] 郝佳佳. 心可舒片治疗冠心病的综合疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1408-1409.
- [11] 王锐. 心可舒片治疗冠心病焦虑症状的疗效观察 [J]. 药物与人, 2014, 27(7): 79-80.
- [12] 王红星. 心可舒片治疗轻性抑郁伴隐匿型冠心病的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(2): 232-233.
- [13] 丁新明, 黄攀攀, 李浩, 等. 心可舒片治疗冠心病焦虑症状的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(2): 226-227.
- [14] 刘青, 林玉芬. 心可舒片治疗冠心病合并抑郁、焦虑的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(11): 1389-1390.
- [15] 金玉玲, 邱昕光. 心可舒片对老年冠心病患者抑郁情绪改善分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(11): 1289.
- [16] 樊瑞红. 心可舒治疗冠心病的双心效应 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(7): 887-888.
- [17] Liu M, Liu M. Clinical intervention research on mental stress-induced myocardial ischemia [J]. *Chin J Cardiol*, 2015, 43(2): 153-158.