

生脉注射液联合常规治疗方案治疗急性心肌梗死的 Meta 分析及系统评价

卢芬萍¹, 苏宁¹, 征宗梅¹, 朱明明¹, 申毓军², 施洪飞^{1*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: 应用 Meta 分析法系统地评估了生脉注射液 (SMI) 联合常规疗法治疗急性心肌梗死 (AMI) 的疗效及安全性。检索 7 个数据库, 纳入 SMI 结合常规治疗与单独常规治疗比较对 AMI 患者治疗效果的随机对照试验 (RCT)。根据 Cochrane 标准分别进行文献筛选、数据提取和质量评估, 数据分析使用 RevMan 软件 (V.5.3)。18 个文献的 RCTs (包括 1 258 名患者) 被纳入评价系统。与常规治疗相比, 在其基础上加用 SMI 可降低死亡率及心律失常、心源性休克、心力衰竭发生率, 改善左心室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV) 和冠状动脉再通率。对照组和治疗组均可发生轻度出血、心悸、呼吸短促、疲劳等不良反应。纳入研究样本量少且质量较低, 所得结论尚需低偏倚风险和足够样本量的高质量 RCT 予以证实。

关键词: 生脉注射液; 急性心肌梗死; Meta 分析; 系统评价; 不良反应

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)05-1201-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.032

Shengmai Injection combined with conventional treatment for acute myocardial infarction: A systematic review and Meta-analysis

LU Fen-ping¹, SU Ning¹, ZHENG Zong-mei¹, ZHU Ming-ming¹, SHEN Yu-jun², SHI Hong-fei¹

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: This Meta-analysis systematically assessed the efficacy and safety of Shengmai Injection (SMI) combined with conventional treatment for acute myocardial infarction (AMI). Seven online databases were investigated, then randomized clinical trials (RCTs) of treatment effects of AMI patients, for which SMI was used in combination with conventional therapy compared with conventional therapy alone, were included. The literatures selection, data extraction, and quality assessment were in accordance with the Cochrane standards. Data analysis was carried out using RevMan software (V.5.3). RCTs (enrolling 1 258 patients) from 18 literatures published in Chinese journals were included in the systematic review. The additional SMI could significantly reduce the risk of mortality, arrhythmia, cardiogenic shock, heart failure and improve left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), vascular patency rate. The adverse effects of mild bleeding, palpitation, shortness of breath, fatigue could occur both in the control group and the treatment group. Thus, it was difficult to evaluate the safety of SMI due to the limited data and low-quality RCTs. Therefore, high-quality and adequate sample of RCTs with low risk of bias are required to demonstrate its true effects.

Key words: Shengmai Injection; acute myocardial infarction; Meta-analysis; systematic review; adverse reactions

2015 年中国心血管疾病研究报告显示, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 死亡率呈整体上升趋势^[1]。目前手术治疗方法主要有溶栓、经皮冠状动脉介入术 (PCI), 药物治疗包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管

紧张素受体拮抗剂、他汀类药物、抗血小板药、受体拮抗剂和醛固酮拮抗剂等。虽然上述治疗对患者预后有所改善, 但并不能降低死亡率^[2]。例如, 5% 的患者心肌梗死发生后 1 h 会诱发心源性休克, 8 h 内死亡率为 50%~80%。 β -受体阻滞剂对死亡率无

收稿日期: 2017-10-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81574044)

作者简介: 卢芬萍, 硕士研究生, 主要研究方向为心血管。Tel: 15850790693 E-mail: fplu@njucm.edu.cn

*通信作者 施洪飞, 教授, 硕士生导师, 主要研究为中西医结合营养基础与临床。Tel: 18362908558 E-mail: hfshi@njucm.edu.cn

短期影响, 并可能增加心源性休克的风险; 溶栓剂虽然会缓解症状但同时可能导致中风和大出血; 10%~18%的冠心病幸存者在经 PCI 后会患有二次心梗、脑卒中或心血管死亡^[3-4]。因此, 改进抗血栓治疗, 优化再灌注策略以减轻再灌注损伤是一项重要的治疗策略。

此外, 治疗时间对于接受溶栓治疗的患者非常重要。但是大多数郊区或农村医院没有实施 PCI、血管成形术的相关设施, 易耽误疾病的最佳治疗时间。因此, 对于到基层医院就医的患者, 如何有效、快速地促进溶栓治疗已经变得非常重要^[5-6]。中药已经广泛用于治疗 AMI 几百年, 经调查发现其可改善 AMI 患者主要并发症如心力衰竭和心律失常等, 也可使 AMI 住院患者死亡率呈下降趋势。因此, 中医药有助于提高 AMI 患者生活质量^[7-8]。

近年来, 相关研究表明生脉注射液 (Shengmai Injection, SMI) 对冠状动脉心脏病患者的血管内皮和心脏功能具有潜在的改善作用, 也常用于临床实践, 可作为西医治疗的补充治疗手段^[9-10]。SMI 是在《内外伤辨感论》中记载的生脉散配方基础上采用现代技术制成的一种新型的中药制剂, 由人参、麦冬、五味子 3 味药组成, 古人对生脉散有“人有将死脉欲绝者, 服此能复生之”的评价^[11]。目前研究表明 SMI 的相关药理作用机制主要包括: (1) 增加血流量、降低冠状动脉阻力、减轻血栓形成; (2) 增强心肌的收缩、提高心输出量、改善心脏功能; (3) 改善心肌缺血、心肌细胞的代谢和电生理稳定性^[12-13]。目前, SMI 单独使用或合并常规治疗已被广泛作为治疗 AMI 的有效方法, 但其有效性和安全性的证据尚不清楚。韩睿等^[14]前期 Meta 分析结果表明, SMI 具有改善心功能、改善心肌梗死后低血压、降低病死率、增加冠脉再通率的作用。本研究共纳入 18 个文献, 包括 1 258 例患者, 用于评估溶栓治疗后 SMI 联合常规治疗对 AMI 患者死亡率、冠状动脉再通率及心律失常、心源性休克、心力衰竭发生率, 以及左心室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV) 的改善作用, 对前期研究加以补充。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索 PubMed (1959—2017 年)、Embase (1980—2017 年)、Web of Science (1950—2017)、中国期刊全文数据库 (CNKI, 1979—2016 年)、万方数据库 (1998—2016 年) 和中国生物医学数据库

(CMB, 1978—2016 年)、维普 (1989—2017), 为减少遗漏, 同时审查已发表研究的参考文献。以下检索词单独或组合使用, 中文检索词: “生脉” “生脉注射液” “中药” “中草药” “中西医结合” “急性心肌梗死” “冠状动脉疾病” “急性冠脉综合征” “AMI”; 英文检索词: “Shengmai” “Shengmai injection” “Sheng Mai Injection” “Sheng Mai” “traditional Chinese medicine” “Chinese traditional medicine herb” “Chinese herbal medicine” “Combination of traditional Chinese and Western Medicine” “acute myocardial infarction” “coronary artery disease” “acute coronary syndrome” “AMI”。

1.2 纳入和排除标准

试验组采用 SMI 联合常规措施治疗, 对照组仅采用常规治疗方案的随机对照试验 (RCT), 排除观察性研究与半随机临床试验。主要结局指标包括 LVEF、心律失常发生率; 次要结局指标包括 SV、冠状动脉再通率、心力衰竭、心源性休克发生率和死亡率。

1.3 研究选择和数据提取

根据纳入标准进行研究选择, 提取的数据包括作者、发表年份、样本量、平均年龄和性别、治疗方案、结局指标。对于信息不足的研究, 在可能的情况下联系了主要作者, 以获取和验证数据。如有分歧通过第 3 方讨论达成共识。

1.4 文献质量评估

根据 Cochrane 手册提供的标准, 独立评估每个试验的方法学质量^[15]。尽可能从原始作者获得不明确的信息。每项研究评估的风险包括: 随机序列生成 (选择偏倚)、分配隐瞒 (选择偏倚)、参与者和审查人员的盲法 (实施偏倚)、结果评估的盲法 (检测偏倚)、有无失访或退出等 (不完整资料偏倚)、选择性报告 (报告偏倚) 和其他偏倚。针对每一项研究结果, 每一评价指标按实施质量评价为偏倚低风险、高风险或不确定。

1.5 数据分析

通过 Cochrane 协作提供的 RevMan 软件 (V5.3) 进行数据分析。二分类变量采用相对危险度 (RR)、连续性变量采用均数差 (MD) 分别进行分析, 二者均有 95% 置信区间 (CI)。I² 测试是为了评估研究异质性对结果分析的影响。根据 Cochrane 审查指南, 当 I² ≤ 50% 采用固定效应模型; 当 50% < I² < 75%, 异质性较高时采用随机效应模型。如果有显著的异质性 (I² ≥ 75%), 探讨异质性的潜在原

因并基于干预的特点 [治疗时间、剂量、常规治疗 (PCI 与溶栓) 的类型和方法学质量] 进行亚组分析。如果参考文献数量大于 10, 则通过漏斗图分析是否存在发表偏倚^[15]。

2 结果

2.1 检索结果

根据检索策略最初确定了 728 项研究, 其中 232 篇重复文献被排除, 案例报告 ($n=18$)、论著 ($n=12$)、动物实验 ($n=7$)、与 AMI 无关 ($n=178$)、与 SMI 无关 ($n=104$) 被剔除。通过全文阅读, 因为非 RCT ($n=12$) 或患者未达到入选标准 ($n=147$), 有 159 篇文献被排除。18 项 RCT, 1 564 名患者达到了所有纳入标准^[16-33]。检索见图 1。

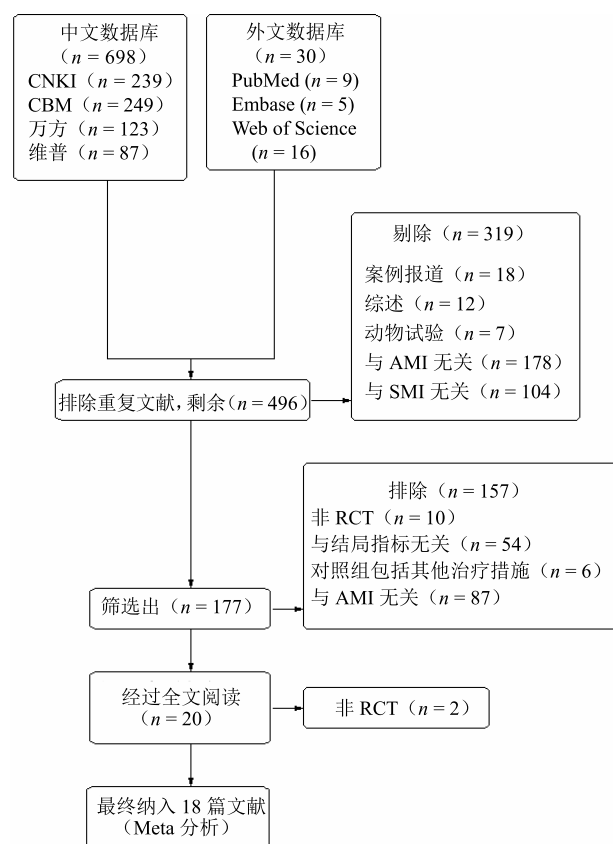


图 1 研究选择流程图

Fig. 1 Flow diagram of report selection process

2.2 研究基本特征

2.2.1 研究类型与对象 所有研究都是在中国进行, 并于 2001—2013 年在中国期刊上发表。其中 1 篇属于硕士论文^[31], 其余皆是期刊文献。每项研究的样本量在 46~126 个, 总共纳入了 1 258 名患者, 其中治疗组 649 名、对照组 609 名, 男性比例为 63%。13 项研究报告了年龄 (40~60 岁)^[16-19,22-23,26-28,30-33],

另外 5 项研究没有说明^[17,20-21,24,29]。11 项研究描述了 AMI 的诊断标准, 5 项参考 WHO 标准^[16,22,27,29,32]; 3 项研究引用内科学标准^[21,24,33]; 2 项研究参考了《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[23,31]; 1 项研究参考了“缺血性心脏病的命名及诊断标准”^[17], 另外 7 项研究没有报告诊断标准^[18-20,25-26,28,30], 但提到“患者伴有 AMI”。有 2 项研究由 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者组成^[26,31], 其他研究尚不清楚患者 AMI 类型。

2.2.2 干预措施 药物干预包括 SMI 联合常规治疗方法与单独常规治疗方法, 常规治疗包括吸氧、溶栓、利尿剂、抗血小板剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), SMI 的剂量为 20~100 mL。治疗时间 7~30 d, 有 1 例没有报道治疗时间^[18]。

2.2.3 测量指标 11 项研究描述了心律失常发生率^[16-19,24-27,29,31-32], 8 项研究描述了 LVEF^[16,20-21,24,26,28,30-31], 6 项研究提供了关于 SV 的信息^[16,20-21,24,30-31], 5 项研究提到了冠状动脉再通率^[16,20-21,24,29], 5 项研究报道了死亡率^[16-17,29,32-33], 5 项研究提供了心脏衰竭患者的信息^[18-19,27,29,32], 4 项研究报道了心源性休克的结果^[18-19,29,32]。关于不良事件, 3 项研究报道了出血事件^[16,23,30], 4 项研究报道用药后产生心悸和疲劳等副作用^[19,22-23,30]。在每项试验中, 试验组与对照组的基线差异无统计学意义。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量

2 项研究报道其按照入院时间顺序生成随机序列 (判断为高风险偏倚)^[25,28], 而其他的研究没有提到随机方法 (只提到“随机”), 1 篇描述为单盲试验 (判断不清楚)^[30], 两项研究描述为双盲 (判断不清楚)^[20-21], 其余试验没有提到是否采用盲法。在所有的研究中, 如何分配隐藏的细节不清楚。6 个试验被认为与选择性结果有关^[16,19,27,29,30,33] (图 2)。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 心律失常发生率 心律失常发生率常用于 AMI 患者的评估和药物疗效评价。如图 3 所示, 11 项试验, 737 例患者 (试验组 375 例, 对照组 362 例) 报道了心律失常发生率^[16-19,24-27,29,31-32]。Meta 分析结果显示, SMI 联合常规治疗与常规治疗相比, 在降低患者心律失常的风险方面有统计学意义 ($RR=0.45$, 95% CI [0.36, 0.56], $I^2=11\%$) (图 3)。基于心律失常数据的漏斗图见图 4, 分析结果表明存在潜在发表偏倚。

表 1 纳入研究特征
Table 1 Characteristics of included studies

文献	诊断标准	样本量 治疗 (T)/ 对照 (C)	平均年龄 (T/C)/岁	性别 (男/女)	疗程/d	治疗措施		结局 指标
						对照组	治疗组	
张 汉 民 ^[32]	WHO	25/25	58.5/59.0	T 20/5 C 19/6	7	绝对卧床、吸氧、镇静 5% ptt 500 mL+硝酸甘油 25 mg, iv, 连用 1 周	CT+5% ptt 300 mL+ SMI 60 mg, 1 次/d, iv, 连用 1 周	①⑤ ⑥⑦
曹桂秋 等 ^[28]	未说明	30/30	66/68	T 19/11 C 21/9	10	卡托普利 12.5 mg, 1 次/d; 双氢克脉噻片 50 mg, 隔日 1 次; 安体舒通片 40 mg, 3 次/d; 肠溶阿司匹林 80 mg, 1 次/d	CT+SMI 50 mL+10% ptt, 1 次/d, iv	②
陈 波 华 ^[17]	缺血性心脏病 的命名及诊 断标准	32/30	未说明	42/20	14	未说明	CT+SMI 60~80 mL+ ptt/NS, 1 次/d, iv	①⑦
贾 占 民 ^[27]	WHO	52/48	55.3±10.2/ 54.3±11.2	T 36/16 C 28/20	7	水溶性阿司匹林 300 mg, 第 2 天改为 150~300 mg, 3~5 d 改为 50~150 mg; 尿激酶 150 万 U+10 mL NS 溶解, 再加入 100 mL 5%或 10% ptt, iv; 之后 12 h, sc 肝素 7 500 U, 每 12 h 1 次, 连用 3~5 d	CT+SMI 50 mL+5% ptt 250 mL, 1 次/d, iv	①⑤
陈颖 ^[25]	未说明	33/21	54.25±12.00/ 60.52±11.42	T 28/5 C 19/2	7	尿激酶 150 万 U+0.9% NS 100 mL, iv; 继以硝酸甘油 20 mg+5% ptt/0.9% NS 500 mL, iv	CT+SMI 100 mL+5% ptt/0.9% NS 100 mL 1 次/d, iv	①
苗玉梅 等 ^[29]	WHO	64/62	未说明	T 42/22 C 41/21	10~ 15	尿激酶 150 万 U 溶于 NS 100 mL, 每日口服肠溶阿司匹林 0.3 g, 连服 3 d, 以后改为每日 0.15 g, 之后腹部 sc 给予肝素 7 500 单位	CT+SMI 60 mL+5% ptt 250 mL, 1 次/d, iv	①④ ⑤⑥ ⑦
周慧君 等 ^[24]	内科学	29/28	未说明	31/26	10	卧床、心电监护、吸氧、静滴硝酸甘油等; 300 mg 阿司匹林片嚼服, 150 万单位链激酶+5% ptt/0.9% NS 100 mL	CT+SMI 40 mL, 1 次/d, iv	①② ③④
梁 维 松 ^[16]	WHO	30/30	70.5	34/26	10	卧床、心电监护及吸氧、静脉滴注硝酸甘油。静脉给予尿激酶 100 万~150 万 U, 溶栓前口服阿司匹林 0.3 g, 连服 3 d 后改为每日 50 mg, 后 12 h 内 sc 肝素钠 7 500 U	CT+SMI 40 mL, 1 次/d, iv	①② ③④ ⑦
崔家栋 等 ^[33]	内科学	38/36	56.5/54.2	T 22/16 C 20/16	14	吸氧、监护、扩冠、抗凝。尿激酶 150 万 U+5% ptt 100 mL	CT+SMI 60 mL+5% ptt/ NS 250 mL, 1 次/d, iv	⑦
王 小 斐 ^[31]	AMI 诊断和 治疗标准	30/30	54.0±14.9/ 54.9±15.2	T 20/10 C 24/6	7	阿司匹林、波立维、立普妥、低分子肝素、ACEI、β 受体阻滞剂和硝酸酯类药物	CT+SMI 50 mL, 1 次/d, iv	①② ③
丁艳波 等 ^[18]	未说明	23/23	70.5±6.6	T 18/5 C 19/4	未知	抗凝、抗血小板及硝酸酯类药物	CT+SMI 20~40 mL, 1 次/d	①⑤ ⑥
卢 英 红 ^[30]	未说明	45/30	62.0±8.5/ 64.0±8.8	T 26/19 C 18/12	10~ 14	休息, 吸氧, 止痛镇静, 肠溶阿司匹林 (300 mg/d, 3 d 后改为 100 mg/d), 尿激酶溶栓, 100 万~150 万 IU, iv 低分子肝素钠抗凝, 0.4 mL, 2 次/d	CT+SMI 40~60 mL+ 5% ptt/NS 100 mL, 1 次/d, iv	②③ ⑧
王轩 ^[26]	未说明	32/30	58.0±14.9/ 54.9±15.2	T 19/13 C 16/14	7	2 组均行冠脉造影检查并对梗死血管行直接 PCI 治疗, 术后常规给予阿司匹林、氯吡格雷、他汀类调脂药、低分子肝素、ACEI、β 受体阻滞剂和硝酸酯类药物治疗	CT+SMI 50 mL, 1 次/d, iv	①②

续表 1

文献	诊断标准	样本量 治疗 (T)/ 对照 (C)	平均年龄 (T/C)	性别 (男/女)	疗程/d	治疗措施		结局 指标
						对照组	治疗组	
范秀凤 等 ^[21]	内科学	45/45	未说明	51/39	30	溶栓、抗血小板、抗凝、降低心肌氧耗、调脂治疗	CT+SMI 40 mL, 1 次/d iv	②③ ④
李芳 学 ^[22]	WHO	27/27	52.4±4.8	31/23	14	卧床休息、吸氧、心电监护、镇静止痛, 硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂	CT+SMI 50 mL, 1 次/d iv	⑧
陆娇 梅 ^[23]	AMI 诊断和 治疗标准	34/34	53.2/54.7	T 21/13 C 23/11	7~14	卧床休息, 心电监护, 吸氧, 纠正水、电解质及酸 碱平衡失调, 口服肠溶阿司匹林, 尿激酶 150 万 U+0.9% 氯化钠 100 mL, 之后每 12 h 静脉注射 索钙 5 000 U, 2 次/d	CT+SMI 40 mL, 1 次/d iv	⑧
董鑫 ^[19]	未说明	25/25	49.5/50.4	T 16/9 C 12/13	14	卧床休息, 溶栓、扩冠、抗凝、降低心肌耗氧	CT+SMI 50 mL+NS 1 次/d, iv	①⑤ ⑥⑧
刘勇 ^[20]	未说明	55/55	未说明	T 29/26 C 27/28	30	抗血小板, 降低心肌氧耗, 溶栓和调脂治疗	CT+SMI 35 mL, 1 次/d iv	②③ ④

①心律失常发生率 ②LVEF ③SV ④冠状动脉再通率 ⑤心衰 ⑥心源性休克 ⑦死亡率 ⑧不良反应事件; CT-常规治疗 ptt-葡萄糖
NS-生理盐水

①arrhythmia incidence ②LVEF ③SV ④Reperfusion ⑤heart failure ⑥cardiogenic shock ⑦mortality ⑧adverse effects; CT-conventional
therapy ptt-glucose NS-sodium chloride

陈 2004	陈 2001	陆 2011	贾 2003	董 2012	范 2010	苗 2005	王 2010	王 2008	梁 2006	李 2010	曹 2001	张 2001	崔 2006	周 2005	卢 2009	刘 2013	丁 2008	
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	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

图 2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 2 Summary of assessment of risk of bias for each included study

2.4.2 LVEF LVEF 是指心脏收缩期与舒张期的比值^[34]。8 项研究报道了 LVEF 的结果^[16,20-21,24,26,28,30-31]。

Meta 分析显示, SMI 联合常规治疗优于常规治疗 (MD=6.35, 95% CI [5.35, 7.35], $n=574$, 图 5)。

2.4.3 SV SV 指一次心搏, 一侧心室射出的血量^[35]。有 6 项研究报道^[16,20-21,24,30-31]。Meta 分析 (随

机效应模型) 显示, SMI 联合常规治疗组优于对照组 (MD=9.82, 95% CI [8.10, 11.54], $n=452$, $I^2=60\%$)。根据明显异质性进行回顾性研究, 发现 6 项研究中存在方法学质量的差异。其中一项研究使用 PCI 作为常规治疗^[31], 而其余 5 项研究则采用静脉溶栓治

疗^[16,20-21,24,30]。因此, 根据方法学质量的差异进行亚组分析, 在静脉溶栓组中, Meta 分析结果 (固定效应模型) 显示 (MD=9.14, 95% CI [8.10, 10.17], $n=204$, $I^2=0$), 说明 5 项研究间不存在异质性。因此, 治疗方案不一致可能是导致异质性来源的主要原因 (图 6)。

2.4.4 冠状动脉再通率 5 项研究评估 SMI 对冠状动脉再通率的疗效^[16,20-21,24,29] (治疗组 223 例, 对照组 220 例)。采用了固定效应模型, Meta 分析结果表明试验组与对照组相比有明显治疗效果 (RR=1.45, 95% CI [1.26, 1.66], $n=443$, $I^2=0$, 图 7)。

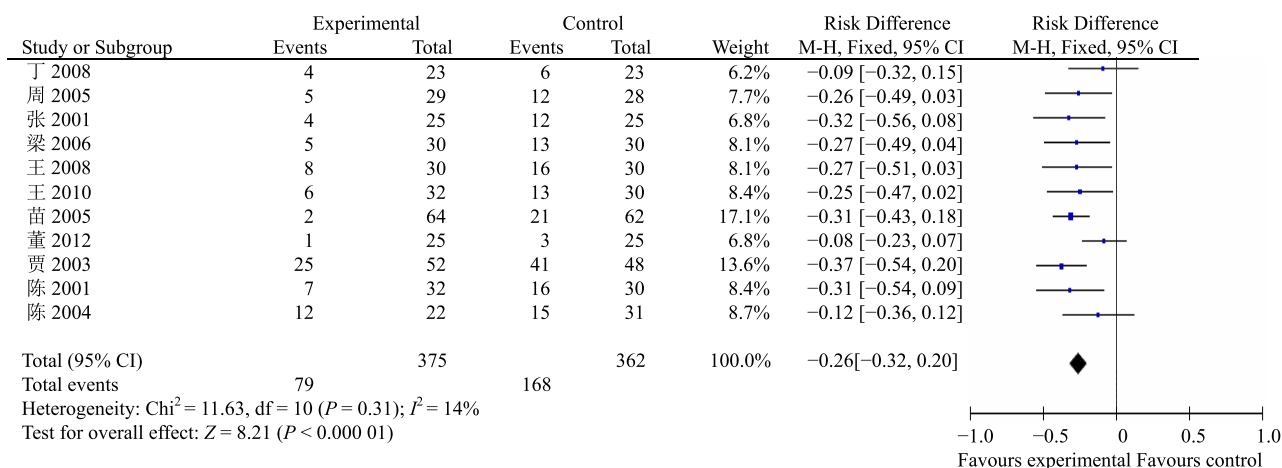


图 3 心律失常发生率森林图

Fig. 3 Forest plot of arrhythmia

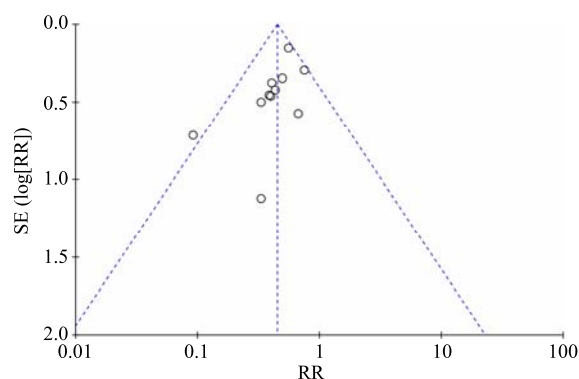


图 4 心律失常率漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of arrhythmia

2.4.5 心力衰竭 5 项研究报道了心力衰竭发生率^[18-19,27,29,32]。这些研究的 Meta 分析结果表明,SMI 加常规治疗与常规治疗相比可降低心力衰竭发生风险 ($RR=0.29$, 95% CI [0.17, 0.52], $n=372$, $I^2=0$, 图 8)。

2.4.6 心源性休克 4 项研究报道了心源性休克发生率^[18-19,29,32], 治疗组 137 例, 对照组 135 例。Meta 分析表明 SMI 联合常规治疗与常规疗法相比显著降低心源性休克发生率 ($RR=0.15$, 95% CI [0.05, 0.49], $I^2=0$, $n=272$, 图 9)。

2.4.7 死亡率 5 项研究报道了死亡率数据^[16-17,29,32-33]。Meta 分析显示, 与常规治疗相比, SMI 联合常规治疗与常规治疗相比显著降低了死亡率的发生 ($RR=0.32$, 95% CI [0.15, 0.70], $n=372$, $I^2=0$, 图 10)。

2.4.8 药物安全性分析 2 项研究报道无严重不良事件^[26,33]; 9 项研究未报道不良事件^[17-18,20-21,24,27-29,32]; 1 项研究对肝脏和肾脏功能进行了描述, 2 组在统计学上没有显著差异^[31]; 1 项研究表明, 有 1 名患者在用药后头胀明显, 调整药物剂量后症状逐渐消除^[17]; 5 项研究报道了特殊的副作用症状, 包括轻微出血、心悸、呼吸短促、疲劳^[16,19,22-23,30]。

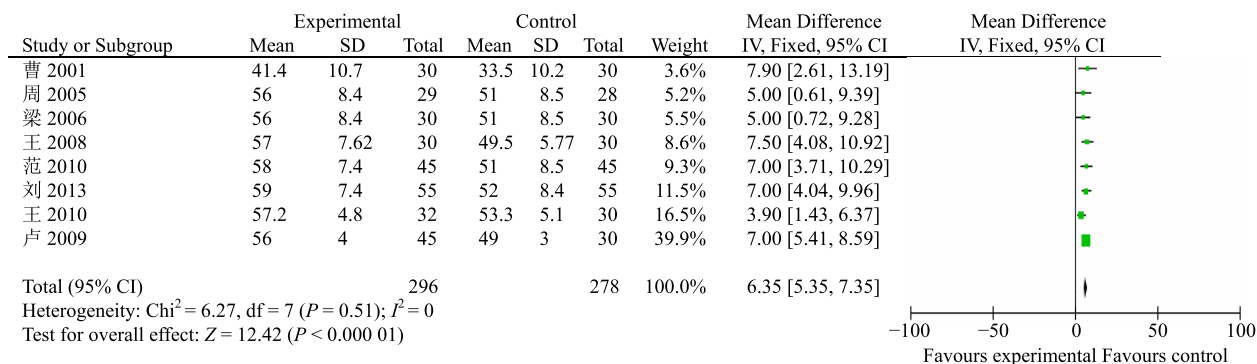


图 5 LVEF 森林图

Fig. 5 Forest plot of LVEF

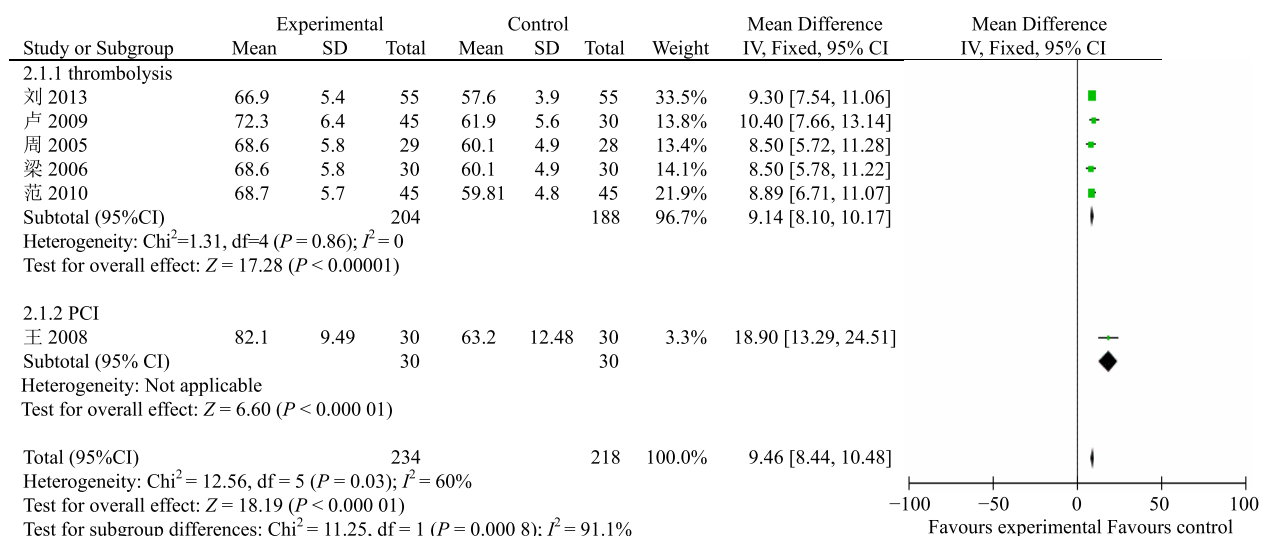


图 6 SV 森林图

Fig. 6 Forest plot of SV

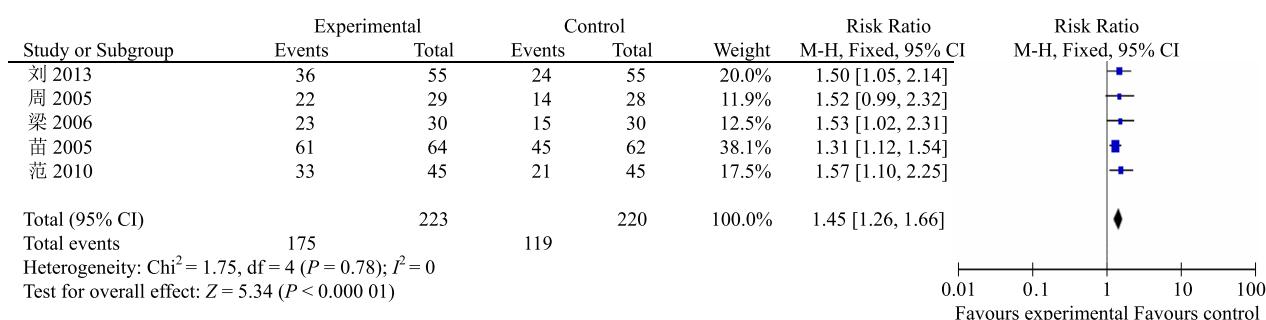


图 7 冠状动脉再通率森林图

Fig. 7 Forest plot of vascular patency rate

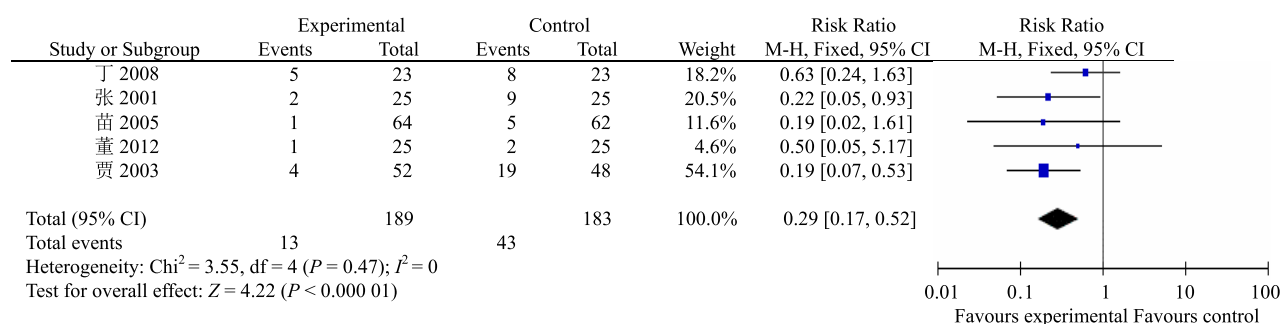


图 8 心力衰竭森林图

Fig. 8 Forest plot of heart failure

3 讨论

本研究综合 18 个 RCT (1 258 名患者) 的不同结果, 对 SMI 治疗 AMI 进行了全面的 Meta 分析。尽管大多数试验存在样本量小和方法学质量较差等不足, 数据分析集中显示了 SMI 联合常规治疗在改善心律

失常发生率、每搏输出量、冠状动脉再通率、死亡率、心力衰竭、心源性休克以及 LVEF 方面与对照组相比具有显著的效果。然而, 由于数据不足, 对 SMI 的副作用尚不清楚, 但在 5 项试验中发现最常见的心血管症状 (包括心悸、出血) [16,19,22-23,30]。另一方面, 尽管

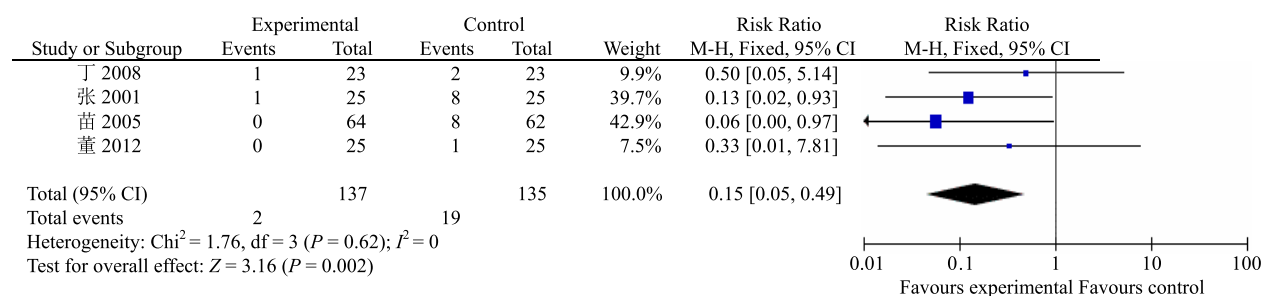


图 9 心源性休克森林图

Fig. 9 Forest plot of cardiogenic shock

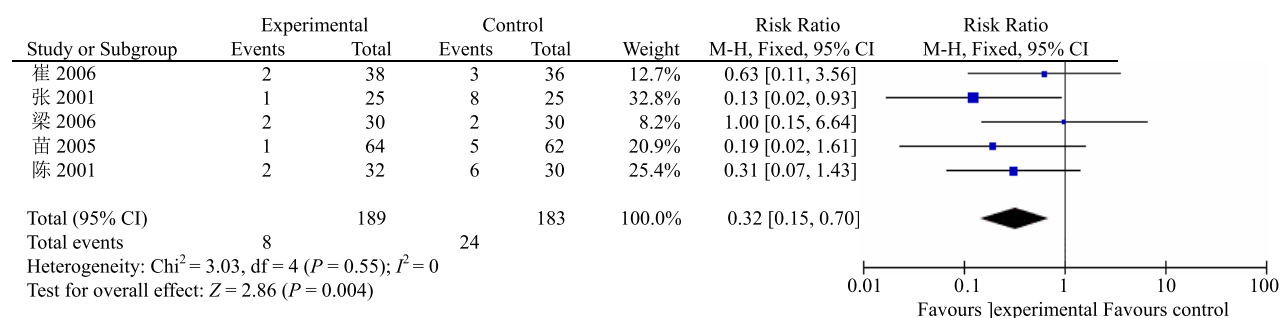


图 10 死亡率森林图

Fig. 10 Forest plot of mortality

对照组的死亡率明显高于治疗组（图 10），但 5 篇文献并没有明确描述死亡原因^[16-17,29,32-33]。因此，不能确定治疗组的死亡原因是否与 SMI 有关。对于目前的情况，需要对 SMI 未来研究的信息进行详细的描述，应该用更优质、多中心的研究来评价传统中药的安全性和有效性。

3.1 研究局限性

3.1.1 研究资料补全 18 项临床试验均未报道参与患者在进行治疗之前的临床稳定性以及其他持续性治疗。此外，只有 2 项研究报道了治疗时间^[31,33]。对于接受溶栓治疗的病人来说，时间是非常重要的，但只有在第一个“黄金时间”（只有 10%~15% 的患者寻求治疗的时间）对生存的影响最大。延迟的 PCI 疗效可被较高的再灌注率所消除，因此具有较好的治疗结果^[5,36-37]。因此，了解急性心肌梗死的发病时间，对于制定适当的治疗方案至关重要。

3.1.2 研究的方法质量差 虽然所有试验均声明随机化执行，但都未给出充分的和令人信服的随机分配和隐藏方式。同样，3 项研究提到盲法（患者、调查人员或评估结果）的试验没有描述任何详细的实施方法。在任何研究中均未描述分配隐蔽和失访情况。这些不足的信息可能导致选择、实施和检测

的偏差，并可能导致假阳性结果^[38]。

3.1.3 生脉制剂的质量 9 项研究报道了 SMI 制造商^[17,23,25-28,30-31,33]，其余没有提到 SMI 的来源，而在临床研究中，对制剂的质量控制至关重要。为了评估某一特定产品在临床研究中的价值，所有参与者在产品身份、纯度、剂量和配方方面都应给予完全相同的干预。

3.2 中医药研究的期望

经中医证候规律研究发现，1 124 名 AMI 患者中有 74 种中医证候，不同的中医证候的治疗也需要标准化^[7]。现代医学从生理学和生物化学发展而来，在细胞和分子水平上了解药物的作用机制，中医的治疗原则通常是整体效应，辨证论治，高度个性化，但不同于综合征类型。因此，如何评价中药制剂的临床疗效仍是一个大问题，临床评价设计应该更合理、更准确。

3.3 结论

本研究的重点在于评价 SMI 在溶栓治疗后对心律失常等并发症的改善情况。世界卫生组织估计 80% 的世界人口将中药作为替代和补充的药物，从而导致草药产品越来越受欢迎^[39]。因此，SMI 联合常规治疗在改善 AMI 溶栓术后并发症改善方面的潜在

疗效需要进一步通过准确的临床试验设计进行评估。虽然 SMI 可以有效改善 AMI 患者的死亡率, 冠状动脉再通率, 心律失常、心脏休克、心力衰竭发生率, 每搏射血量和 LVEF, 但由于 RCT 的方法质量较低, 需要更多高质量的 RCT、低风险偏倚和足够的样本量, 来阐明 SMI 在 AMI 治疗中真正的效果。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [2] Ujueta F, Weiss E N, Shah B, *et al.* Effect of percutaneous coronary intervention on survival in patients with stable ischemic heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(2): 1-17.
- [3] Carville S, Harker M, Henderson R, *et al.* Acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation: Summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2013, 347(10): 1-3.
- [4] Wang S, Wang C, Wang P, *et al.* Chinese herbal medicines might improve the long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: Results of a decision-analytic markov model [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2015, 2015(639267): 1-9.
- [5] Weaver W D. All hospitals are not equal for treatment of patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1768-1771.
- [6] Ng LL, Sandhu J K, Narayan H, *et al.* Pro-substance P for evaluation of risk in acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 16(64): 1698-1707.
- [7] Liu H X, Wang S R, Lei Y. Characteristics and advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of acute myocardial infarction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 269-272.
- [8] Liu Q, Li J, Wang J, *et al.* Effects and mechanisms of Chinese herbal medicine in ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/925625.
- [9] Zhang Y, Lu B, Zhao M, *et al.* Effect of Shengmai injection on vascular endothelial and heart functions in patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus [J]. *Chin J Integr Med*, 2008, 14(4): 281-285.
- [10] 肖满厚, 古曦, 杨芳炬. 生脉注射液对心肌梗死大鼠血流动力学的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(10): 30-35.
- [11] 张晓明, 刘亚. 生脉注射液的药理作用机制及临床应用 [J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2813-2816.
- [12] Zhang Y, Chen R, Lu B, *et al.* Influence of Shengmai Capsule on recovery of living capacity in patients after myocardial infarction [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(5): 333-336.
- [13] 赵学中, 于晓风, 曲绍春, 等. 生脉注射液对大鼠实验性心肌缺血的保护作用 [J]. 人参研究, 2001, 13(3): 22-24.
- [14] 韩睿, 胡楠, 邹素兰. 生脉注射液治疗急性心肌梗死临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016(11): 2713-2717.
- [15] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [S/OL]. [2011-03-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [16] 梁维松. 中西医结合治疗老年急性心肌梗死的临床研究 [J]. 中国医药, 2006, 1(5): 275-277.
- [17] 陈波华, 周蕴, 丁晓萍. 中西医结合治疗急性心肌梗塞 32 例疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2001, 8(3): 157.
- [18] 丁艳波, 董伟华. 生脉注射液治疗老年急性心肌梗死的疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 10(23): 129.
- [19] 董鑫. 生脉注射液治疗急性心肌梗死疗效观察 [J]. 中国卫生产业, 2012, 4(10): 74.
- [20] 刘勇. 生脉注射液治疗急性心肌梗死 55 例 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(3): 156-157.
- [21] 范秀凤, 姬雪梅, 职利琴, 等. 生脉注射液治疗急性心肌梗死 45 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(10): 1299-1300.
- [22] 李芳学. 生脉注射液治疗急性心肌梗死 27 例疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(23): 78-79.
- [23] 陆娇梅. 生脉注射液联合尿激酶在急性心肌梗死溶栓治疗中的应用 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(8): 32-37.
- [24] 周慧君, 黄健. 生脉注射液合静脉溶栓治疗急性心肌梗塞的临床观察 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(4): 749-750.
- [25] 陈颖. 生脉注射液防治急性心肌梗死溶栓后再灌注损伤所致心律失常临床观察 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(2): 95.
- [26] 王轩, 吴旻, 沈彬, 等. 生脉注射液防治急性心肌梗死介入术后再灌注损伤的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(28): 3553-3554.
- [27] 贾占民, 马龙乐, 李秋风. 生脉注射液对心肌再灌注损伤的影响 [J]. 中医研究, 2003, 16(6): 61-62.
- [28] 曹桂秋, 周培敏, 陈炜, 等. 生脉注射液对心肌梗塞恢复期患者心功能不全的疗效研究 [J]. 新疆中医药, 2001, 19(4): 46-47.
- [29] 苗玉梅, 陈凤玲, 马明辉. 生脉注射液对尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死再灌注损伤的防治研讨 [J]. 中国厂矿医学, 2005, 18(4): 363-364.
- [30] 卢英红. 尿激酶联合生脉注射液对急性心肌梗死患者左心室功能影响的临床观察 [J]. 临床和实验医学杂志

- 志, 2009, 8(2): 86-87.
- [31] 王小斐. 87 生脉注射液防治急性心肌梗死介入术后灌注损伤的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [32] 张汉民. 79 生脉注射液治疗急性心肌梗塞 25 例疗效观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2001, 2(10): 56.
- [33] 崔家栋, 李兴凤. 生脉注射液辅助治疗急性心肌梗死 38 例临床观察 [J]. 实用医技杂志, 2006, 13(20): 3598-3599.
- [34] Westman P C, Lipinski M J, Luger D, *et al.* Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060.
- [35] 孙庆伟. 医学生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [36] Belder D, Mark A. Interventional management of acute coronary syndromes: applying the lessons of ST-elevation services to non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *Heart*, 2012, 98(19): 1407-1411.
- [37] Morrison L J, Verbeek P R, McDonald A C, *et al.* Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2000, 283(20): 2686-2692.
- [38] He J, Du L, Liu G, *et al.* Quality assessment of reporting of randomization, allocation concealment, and blinding in traditional chinese medicine RCTs: A review of 3159 RCTs identified from 260 systematic reviews [J]. *Trials*, 2011, 12(12): 1-9.
- [39] Lu W I, Lu D P. Impact of Chinese herbal medicine on American society and health care System: Perspective and concern [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/251891.