

心可舒治疗不稳定型心绞痛有效性及安全性的系统评价

樊根豪¹, 邢作英¹, 刘梦琳¹, 陈召起², 王永霞^{1*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

2. 河南省人民医院 中医科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 系统评价心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的有效性及其安全性。**方法** 检索 PubMed 数据库、维普数据库、中国知网、万方数据库等数据库自建库以来至 2020 年 4 月收录的关于心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验, 根据纳入及排除标准筛选文献, 使用 Rev Man5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 项随机对照试验, 合计 1 569 例患者, Meta 分析结果显示, 心可舒联合常规西药在减少心绞痛发作频率 (SMD=-1.16, 95%CI [-1.75, -0.57], $P=0.000\ 1$), 降低心绞痛持续时间 (MD=-2.75, 95%CI [-3.77, -1.73], $P<0.000\ 01$), 减少硝酸甘油用量 (MD=-0.67, 95%CI [-0.78, -0.56], $P<0.000\ 01$), 改善心电图疗效 (RR=1.26, 95%CI [1.18, 1.35], $P<0.000\ 01$)、心绞痛疗效 (RR=1.26, 95%CI [1.20, 1.33], $P<0.000\ 01$), 降低三酰甘油 (MD=-0.57, 95%CI [-1.02, -0.12], $P=0.01$)、总胆固醇 (MD=-0.78, 95%CI [-1.15, -0.41], $P<0.000\ 1$)、低密度脂蛋白胆固醇 (MD=-0.58, 95%CI [-0.80, -0.36], $P<0.000\ 01$), 提高高密度脂蛋白胆固醇 (MD=0.24, 95%CI [0.08, 0.40], $P=0.004$)、降低全血黏度 (MD=-1.32, 95%CI [-2.25, -0.39], $P=0.005$)、血浆黏度 (MD=-0.29, 95%CI [-0.38, -0.21], $P<0.000\ 01$)、纤维蛋白原 (MD=-1.06, 95%CI [-1.29, -0.83], $P<0.000\ 01$)、降低 C-反应蛋白 (MD=-1.70, 95%CI [-2.33, -1.06], $P<0.000\ 01$)、内皮素-1 (MD=-7.81, 95%CI [-10.05, -5.57], $P<0.000\ 01$)、同型半胱氨酸 (MD=-2.35, 95%CI [-2.63, -2.07], $P<0.000\ 01$), 改善一氧化氮 (MD=8.74, 95%CI [7.00, 10.47], $P<0.000\ 01$) 方面的作用优于单纯西药组, 且亚组分析结果显示治疗疗程大于等于 3 个月的治疗效果更好, 不良反应发生率方面差异无统计学意义 ($P=0.56$), 各研究均未出现肝肾功异常。**结论** 临床应用心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的疗效明确, 推荐临床应用。

关键词: 心可舒; 不稳定型心绞痛; Meta 分析; 系统评价; 有效性; 安全性

中图分类号: R28; R541

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)18-4719-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.016

Systematic evaluation of efficacy and safety of Xinkeshu in treatment of unstable angina pectoris

FAN Gen-hao¹, XING Zuo-ying¹, LIU Meng-lin¹, CHEN Zhao-qi², WANG Yong-xia¹

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Xinkeshu combined with conventional western medicine in the treatment of unstable angina pectoris. **Methods** The randomized controlled clinical trials of Xinkeshu combined with conventional western medicine for the treatment of unstable angina pectoris were searched from PubMed database, Viper database, CNKCN, Wanfang database and other databases from the establishment of the database to April 2020. The literatures were screened according to inclusion and exclusion criteria, and Rev Man5.3 software was used for Meta analysis. **Results** A total of 1569 patients were included in 19 randomized controlled trials. Meta-analysis results showed that Xinkeshu combined with conventional western medicine reduced the frequency of angina attacks (SMD=-1.16, 95%CI [-1.75, -0.57], $P=0.000\ 1$), decreased the duration of angina (MD=-2.75, 95%CI [-3.77, -1.73], $P<0.000\ 01$), reduced the dosage of nitroglycerin (MD=-0.67, 95%CI [-0.78, -0.56], $P<0.000\ 01$), improved ECG efficacy (RR=1.26, 95%CI [1.18, 1.35], $P<0.000\ 01$), angina efficacy (RR=1.26, 95%CI [1.20, 1.33], $P<0.000\ 01$), reduced triglyceride (MD=-0.57, 95%CI [-1.02, -0.12], $P=0.01$), total cholesterol (MD=-0.78, 95%CI [-1.15, -0.41], $P<0.000\ 1$), low-density lipoprotein cholesterol (MD=-0.58, 95%CI [-0.80, -0.36], $P<0.000\ 01$), increased high-density lipoprotein cholesterol (MD=0.24, 95%CI [0.08, 0.40], $P=0.004$), reduced whole blood viscosity (MD=-1.32, 95%CI [-2.25, -0.39], $P=0.005$), plasma viscosity (MD=-0.29, 95%CI [-0.38, -0.21], $P<0.000\ 01$), fibrinogen (MD=-1.06, 95%CI [-1.29, -0.83], $P<0.000\ 01$), reduced C-reactive protein (MD=-1.70, 95%CI [-2.33, -1.06], $P<0.000\ 01$), endothelin-1 (MD=-7.81, 95%CI [-10.05, -5.57], $P<0.000\ 01$), homocysteine (MD=-2.35, 95%CI [-2.63, -2.07], $P<0.000\ 01$), improved nitric oxide (MD=8.74, 95%CI [7.00, 10.47], $P<0.000\ 01$) aspects of the effect was superior to the western medicine group, and subgroup analysis results showed that the treatment course greater than or equal to 3 months of the treatment effect was better, the incidence of adverse reactions was no significant difference ($P=0.56$), no study appeared liver and kidney function abnormal.

收稿日期: 2020-04-14

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1707402); 国家中医药管理局中医循证能力建设项目(2019XZZX-XXG003); 河南省科技创新团队(C20130050); 河南省高校科技创新团队(131RTSTHN012)

作者简介: 樊根豪(1993—), 男, 硕士, 研究方向为中医防治心血管疾病的临床研究。E-mail: fghlml@163.com

***通信作者:** 王永霞(1975—), 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病的临床研究。E-mail: wyxchzhq@163.com

-0.56], $P < 0.000\ 01$), improved ECG efficacy (RR=1.26, 95%CI [1.18, 1.35], $P < 0.000\ 01$), angina pectoris efficacy (RR=1.26, 95%CI [1.20, 1.33], $P < 0.000\ 01$), decreased triglyceride (MD=-0.57, 95%CI [-1.02, -0.12], $P=0.01$), total cholesterol (MD=-0.78, 95%CI [-1.15, -0.41], $P < 0.000\ 01$), low-density lipoprotein cholesterol (MD=-0.58, 95%CI [-0.80, -0.36], $P < 0.000\ 01$), raised high-density lipoprotein cholesterol (MD=0.24, 95%CI [0.08, 0.40], $P=0.004$), decreased whole blood viscosity (MD=-1.32, 95%CI [-2.25, -0.39], $P=0.005$), and plasma viscosity (MD=-0.29, 95%CI [-0.38, -0.21], $P < 0.000\ 01$), fibrinogen (MD=-1.06, 95%CI [-1.29, -0.83], $P < 0.000\ 01$), lower C-reactive protein (MD=-1.70, 95%CI [-2.33, -1.06], $P < 0.000\ 01$), endothelin 1 (MD=-7.81, 95%CI [-10.05, -5.57], $P < 0.000\ 01$), and homocysteine (MD=-2.35, 95%CI [-2.63, -2.07], $P < 0.000\ 01$), improved the effect of nitric oxide (MD=8.74, 95%CI [7.00, 10.47], $P < 0.000\ 01$), which was better than that of the pure western medicine group, and subgroup analysis results showed that the treatment course was greater than or equal to three months with better treatment. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions ($P=0.56$), liver and kidney function were not abnormal in all the studies. **Conclusion** Clinical application of Xinkeshu combined with conventional western medicine in the treatment of unstable angina pectoris is clear, which is recommended in clinical application.

Key words: Xinkeshu; unstable angina; Meta analysis; system evaluation; efficacy; safety

不稳定型心绞痛(UA)是指介于慢性稳定性心绞痛和急性心肌梗死之间的综合征,由冠状动脉粥样硬化形成的斑块破裂后血小板聚集诱发血栓形成,导致冠脉血管闭塞,心肌耗氧量不足导致^[1],西医诊断不稳定型心绞痛的标准为存在缺血胸痛表现,主要包括初发劳力型心绞痛、恶化型心绞痛、静息型心绞痛;心电图缺血表现,如ST段压低或T波低平或倒置;血肌钙蛋白阴性^[2]。不稳定型心绞痛是目前常见的慢性疾病之一,严重影响患者的健康和生活质量,西医对于疾病的救治在现代医学发展的情况下有了极大的改善,常规应用抗凝、抗血小板聚集药物、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、他汀类降脂等药物治疗^[3]。但同时也面临着药物副作用、生活质量低下等问题,中医药具有多成分、多靶点、多途径的特点,用药缓和,疗效明显,在改善患者症状及生活质量方面发挥着重要的作用。

在中医上根据其临床症状和体征,不稳定型心绞痛归属于“胸痹”“心痛”“真心痛”,病机多为气虚血瘀。《黄帝内经·素问·举痛论》云:痛则不通,通则不痛。心可舒是由丹参、葛根、三七、山楂、木香5味中药组成,临床应用30余年,因其临床疗效确切,被国家认定为冠心病首选药、国家中药保护品种。心可舒在改善血液流变学、调血脂、保护心肌缺血再灌注损伤、改善血管内皮功能以及炎症反应等方面发挥着重要的作用^[4],但大多数研究仅停留在临床经验总结阶段,缺乏大样本的前瞻性研究,其药理活性成分及药理作用机制仍有待进一步研究。本研究对心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的有效性 & 安全性进行系统评价,以客观评

价心可舒的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 文献来源

利用计算机系统检索PubMed数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库等自建库以来至2020年4月收录的关于心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验(RCT)。采用主题词方法筛选,中文检索词为:心可舒胶囊、心可舒片、心可舒汤剂、不稳定型心绞痛,英文为“Xin ke shu capsule”“xinkeshu tablets”“Xinke shu decoction”“Unstable angina”。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的RCT。

1.2.2 研究对象 根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》关于不稳定型心绞痛的诊断标准,符合诊断标准即可,年龄、性别、烟酒史等情况不限。

1.2.3 干预 对照组仅采用相同常规的西药治疗,主要药物为抗凝、抗血小板聚集、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、他汀类调节血脂等药物治疗,治疗组采用心可舒胶囊或心可舒片或心可舒汤剂联合常规西药治疗。

1.2.4 观察指标 主要指标为心绞痛发作频率、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量、心电图疗效(总有效率=显效+有效),次要指标为心绞痛疗效(总有效率=显效+有效)、血脂(三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)、血液流变学(全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原)、血清因子(C-反应蛋白、内皮素-1、同型半胱氨酸、一

氧化氮)、药物不良反应或不良事件。

1.3 排除标准

非临床随机对照试验, 试验组仅用心可舒胶囊或心可舒片或心可舒汤剂, 干预措施不符合纳入标准, 诊断不明确, 疗程不明确, 结局指标不包括除不良反应外的任意一种, 综述类及动物实验等文献。

1.4 文献筛选、资料提取与方法学质量评价

有两名研究者独立对文献进行全文阅读提取相关信息, 资料提取内容包括文献的基本情况(作者、发表时间、发表期刊)、干预方法(干预措施、常规治疗药物、疗程、剂量)、偏倚风险评估(研究设计类型、随机方法、分配隐藏、盲法、数据资料的完整性、结局报告)、相关结局指标及不良反应等具体内容, 当双方对文献纳入发生分歧时, 交由第三方进行讨论评判, 对最终的文献进行信息提取。纳入文献依据 Cochrane 手册中关于临床随机对照试验的偏倚风险评估工具进行评价, 评价条目涉及随机方法、分配隐藏、对受试者和干预提供者的盲法实施、结局评价盲法实施、结果数据完整性、选择性报告及其他偏倚来源, 上述每个条目按“低风险(low)”“高风险(high)”“不清楚(unclear)”进行判定。

1.5 统计学处理

对纳入的文献研究数据, 运用 Rev Man5.3 软件进行统计学分析。若试验结果异质性较大时($P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$), 则使用随机效应模型(random effect model)进行 Meta 分析; 若试验结果同质性较好时($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$), 则使用固定效应模型(fixed effect model)进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(RR)作为合并统计量进行 Meta 分析, 计量资料采用均数差(MD)为统计量进行 Meta 分析, 若采用不同的测量方法或单位, 计量资料采用标准化均数差(SMD)为统计量进行 Meta 分析, 若某结局指标纳入的文献大于 10 篇, 则要通过漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索

共检索到 94 篇文献。将从各数据库检索到的文献题录导入 NoteExpress 3.2.0 软件, 通过软件查重, 经过筛选最终纳入文献共 19 篇^[5-23]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 文献研究基本特征

共纳入文献 19 篇^[5-23], 共 1 569 例患者, 观察

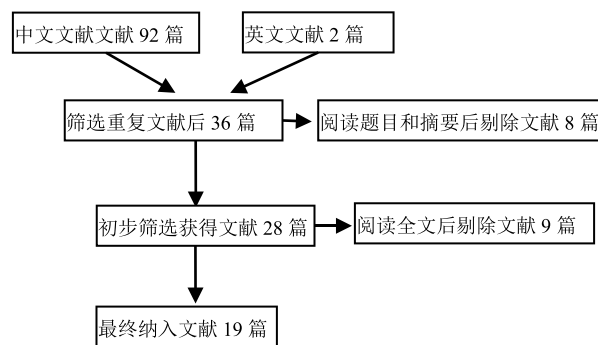


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Document selection process and results

组病例数为 789 例, 对照组病例数为 780 例。所有纳入的文献经统计学分析均未发现组间差异。结果指标中 8 篇观察了心绞痛发作频率^[5,6,8,13,16,18,17,23], 7 篇观察了心绞痛发作持续时间^[5,6,8,13,16-18], 5 篇观察了硝酸甘油用量^[6,9,13,16,18], 12 篇观察了心电图疗效^[5,6,7,11,12,13,16-19,21,23], 15 篇文献观察了心绞痛疗效^[5-9,11,12,14-21], 6 篇文献观察了血脂^[5,8,15,16,18,21], 5 篇文献观察了血液流变学^[5,6,16,18,20], 6 篇文献观察了血清因子^[5,6,8,10,12,22], 8 篇文献观察了有无不良反应^[5,6,9,14,18-20,22], 见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

本次系统评价纳入文献采用 Cochrane 手册评价文献, 共纳入 19 篇^[5-23]文献, 全部为中文文献, 其中 2 项^[5,9]研究采用随机数字表法分组, 其余 16 项均提及随机分组但未具体描述, 1 篇^[22]未提及随机方法, 1 篇^[7]采用双盲, 1 篇^[12]结局指标不完整, 纳入文献均未提及分配隐藏, 所有研究数据完整, 纳入各项研究的偏倚风险具体评价信息见图表 2、图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 心绞痛发作频率 8 篇^[5,6,8,13,16,18,17,23]文献观察了心绞痛发作频率, 各研究间异质性较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义($SMD = -1.16$, $95\%CI [-1.75, -0.57]$, $P = 0.000\ 1$), 表明心可舒在降低心绞痛发作频率方面作用优于对照组, 见图 3。为明确异质性来源, 按照治疗疗程的不同进行亚组分析, 有 4 篇^[5,13,16,18]文献疗程 ≥ 3 个月, 研究间同质性较好($P = 0.56$, $I^2 = 0$), 差异有统计学意义($SMD = -0.68$, $95\%CI [-0.91, -0.45]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在降低心绞痛发作频率方面作用优于对照组; 有 4 篇^[6,8,17,23]文献疗程小于 3 个月, 研究间异质性较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 95\%$), 差异有统计

表 1 文献检索情况
Table 1 Literature search

作者	<i>n</i>		疗程	治疗方法		观察指标
	T	C		T	C	
刘桂兰 ^[5] 2020	42	42	6 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②③④⑥⑦⑧⑨
蒋建青 ^[6] 2019	69	69	14 天	心可舒胶囊 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②③④⑤⑦⑧⑨
杨宝龙 ^[7] 2019	64	64	3 周	心可舒汤 <i>po</i> bid+RBT	RBT	①②
邵炜彦 ^[8] 2019	40	40	4 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①③④⑥⑧
黄玉 ^[9] 2017	34	34	4 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①⑤⑨
李琛琛 ^[10] 2016	38	38	3 周	心可舒胶囊 <i>po</i> tid+RBT	RBT	⑧
张根生 ^[11] 2016	30	30	4 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②
程亚玲 ^[12] 2015	39	39	3 周	心可舒胶囊 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②⑧
肖祖华 ^[13] 2015	51	51	3 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	②③④⑤
王敬科 ^[14] 2014	30	30	1 月	心可舒胶囊 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①⑨
刘青 ^[15] 2014	32	31	12 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①⑥
刘文娟 ^[16] 2013	26	26	3 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②③④⑤⑥⑦
王臻 ^[17] 2012	87	79	7 天	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②③④
赵新颖 ^[18] 2012	30	30	3 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②③④⑤⑥⑦⑨
王继明 ^[19] 2011	34	34	4 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②⑨
何巧平 ^[20] 2010	43	43	1 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①⑦⑨
陈丽丹 ^[21] 2010	30	30	4 周	心可舒胶囊 <i>po</i> tid+RBT	RBT	①②⑥
李超凡 ^[22] 2006	30	30	1 月	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	⑧⑨
陈升 ^[23] 2006	40	40	8 周	心可舒片 <i>po</i> tid+RBT	RBT	②③

T: 试验组 C: 对照组 *po*: 口服 *tid*: 3 次/d *bid*: 2 次/d RBT: 常规治疗 ①心绞痛疗效 ②心电图疗效 ③心绞痛发作频率 ④心绞痛发作时间 ⑤硝酸甘油用量 ⑥血脂 ⑦血液流变学 ⑧血清因子 ⑨不良反应

T: test group C: control group *po*: per os *tid*: three times a day *bid*: twice a day RBT: regular treatment ①efficacy of angina pectoris ②efficacy of electrocardiogram ③angina frequency ④time of angina ⑤nitroglycerin dosage ⑥blood fat ⑦hemorheology ⑧serum factor ⑨adverse reactions

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果表
Table 2 Results of bias risk assessment included in study

作者	时间	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
				对受试者和干预提供者施盲	对结果评价者施盲			
刘桂兰 ^[5]	2020	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
蒋建青 ^[6]	2019	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
杨宝龙 ^[7]	2019	未描述具体方法	未提及	是	是	是	不清楚	不清楚
邵炜彦 ^[8]	2019	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
黄玉 ^[9]	2017	随机数字表法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
李琛琛 ^[10]	2016	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
张根生 ^[11]	2016	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
程亚玲 ^[12]	2015	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	结局不完整	不清楚
肖祖华 ^[13]	2015	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚

续表 2

作者	时间	随机方法	分配 隐藏	盲法		结果数据 完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
				对受试者和干预 提供者施盲	对结果评价者 施盲			
王敬科 ^[14]	2014	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
刘青 ^[15]	2014	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
刘文娟 ^[16]	2013	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
王臻 ^[17]	2012	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
赵新颖 ^[18]	2012	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
王继明 ^[19]	2011	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
何巧平 ^[20]	2010	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
陈丽丹 ^[21]	2010	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
李超凡 ^[22]	2006	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
陈升 ^[23]	2009	未描述具体方法	未提及	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚

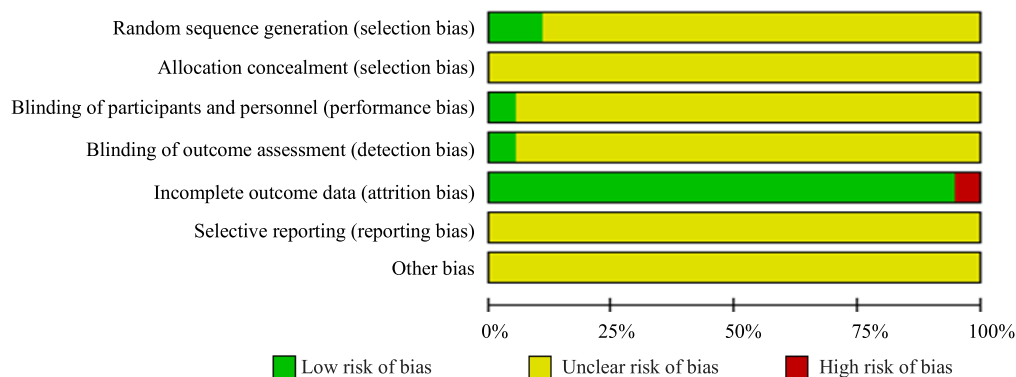


图 2 纳入研究的偏倚风险情况

Fig. 2 Risk of bias included in study

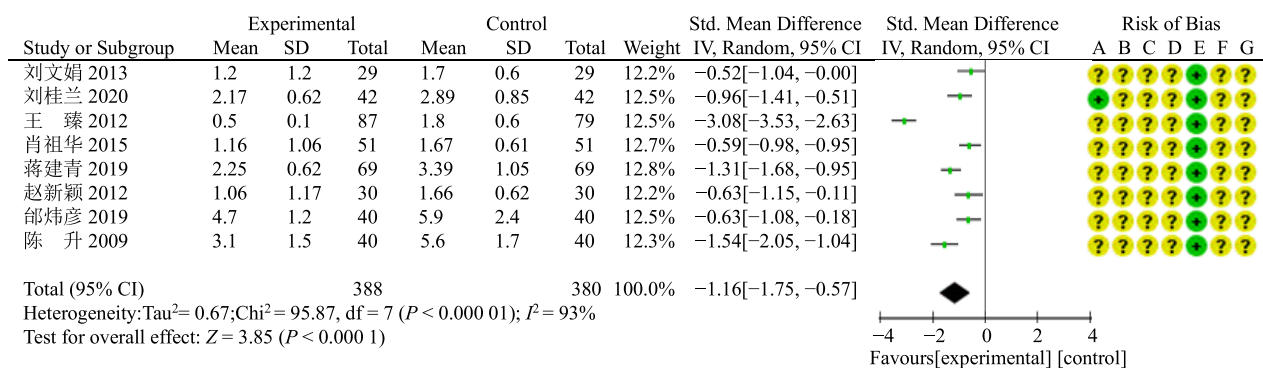


图 3 心绞痛发作频率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of angina attack frequency

学意义 (SMD=-1.6, 95%CI [-1.82, -1.39], $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在降低心绞痛发作频率方面作用优于对照组, 亚组分析结果显示治疗疗程大于等于 3 个月的治疗效果更好, 见图 4。

2.4.2 心绞痛发作持续时间 7 篇^[5,6,8,13,16-18]观察了心绞痛发作持续时间, 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 96\%$), 通过亚组分析、敏感性分析、阅读全文未找到明显异质性来源, 采用随机效应模型进行

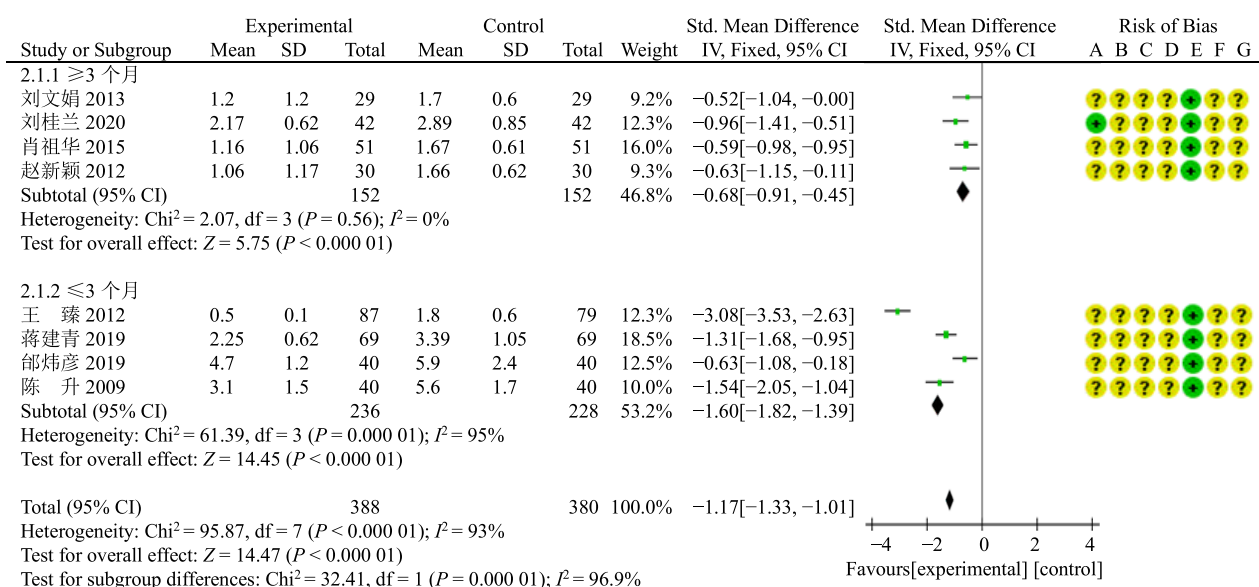


图 4 心绞痛发作频率亚组分析

Fig. 4 Analysis of frequency of angina attack subgroup

Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($\text{MD} = -2.75$, $95\% \text{CI} [-3.77, -1.73]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在降低心绞痛发作持续时间方面作用优于对照组, 见图 5。

2.4.3 硝酸甘油用量 5 篇^[6,9,13,16,18]观察了硝酸甘油用量, 各研究间同质性较好 ($P = 0.41$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($\text{MD} = -0.67$, $95\% \text{CI} [-0.78, -0.56]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在减少硝酸甘油用量方面的作用优于对照组, 见图 6。

2.4.4 心电图疗效 12 篇^[5,6,7,11,12,13,16-19,21,23]观察了心电图疗效, 各研究间同质性较好 ($P = 0.56$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示

差异有统计学意义 ($\text{RR} = 1.26$, $95\% \text{CI} [1.18, 1.35]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在改善患者心电图方面的作用优于对照组, 见图 7。

2.4.5 心绞痛疗效 15 篇^[5-9,11,12,14-21]文献观察了心绞痛疗效, 各研究间同质性较好 ($P = 0.78$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($\text{RR} = 1.26$, $95\% \text{CI} [1.20, 1.33]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在改善患者心绞痛疗效方面的作用优于对照组, 见图 8。

2.4.6 血脂

(1) 三酰甘油 (TG): 6 篇^[5,8,15,16,18,21]文献观察了三酰甘油, 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显

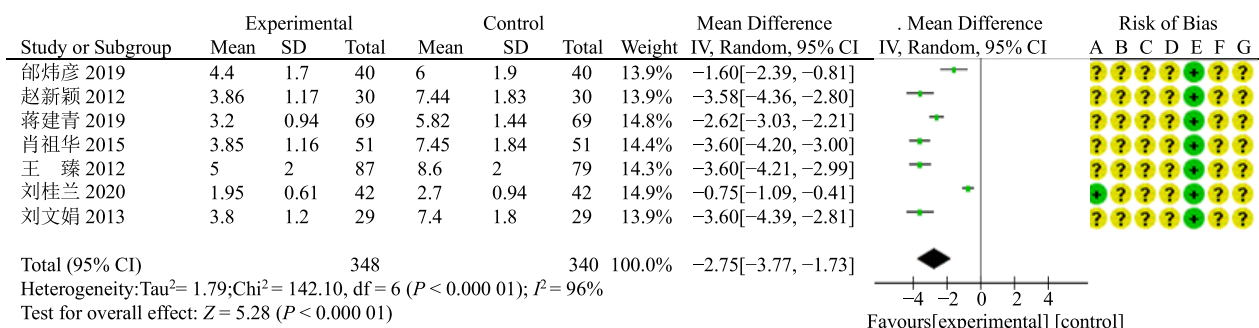


图 5 心绞痛发作持续时间 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of duration of angina pectoris attack

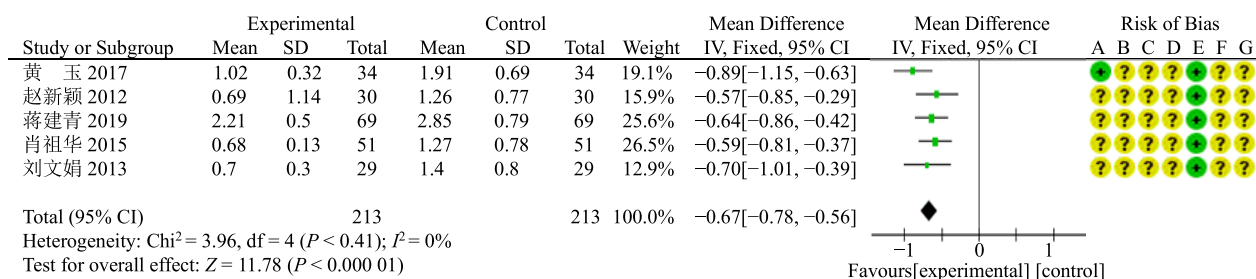


图 6 硝酸甘油用量 Meta 分析

Fig. 6 Meta analysis of nitroglycerin dosage

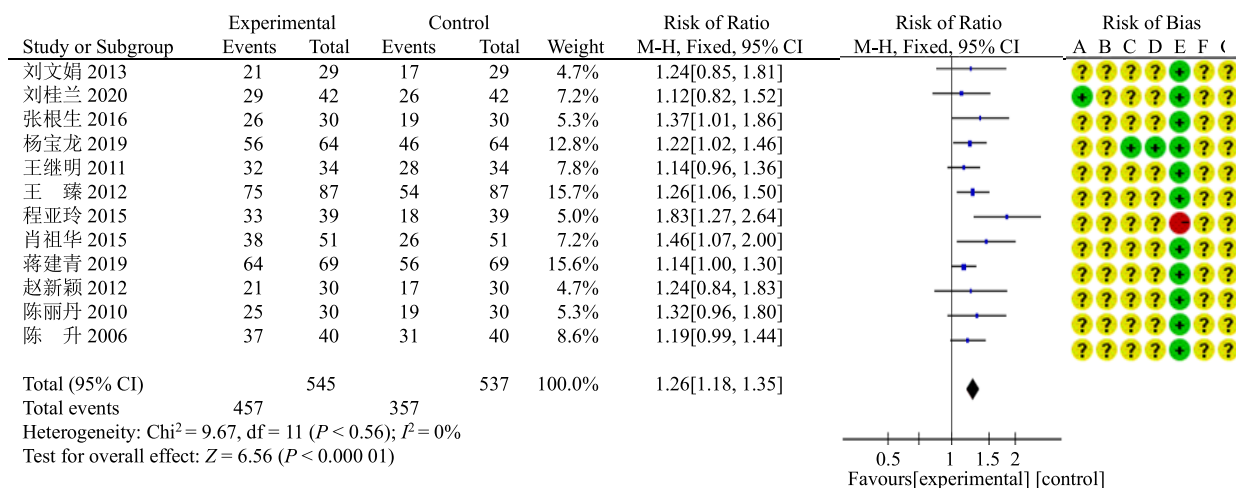


图 7 心电图疗效 Meta 分析

Fig. 7 Meta analysis of ECG effect

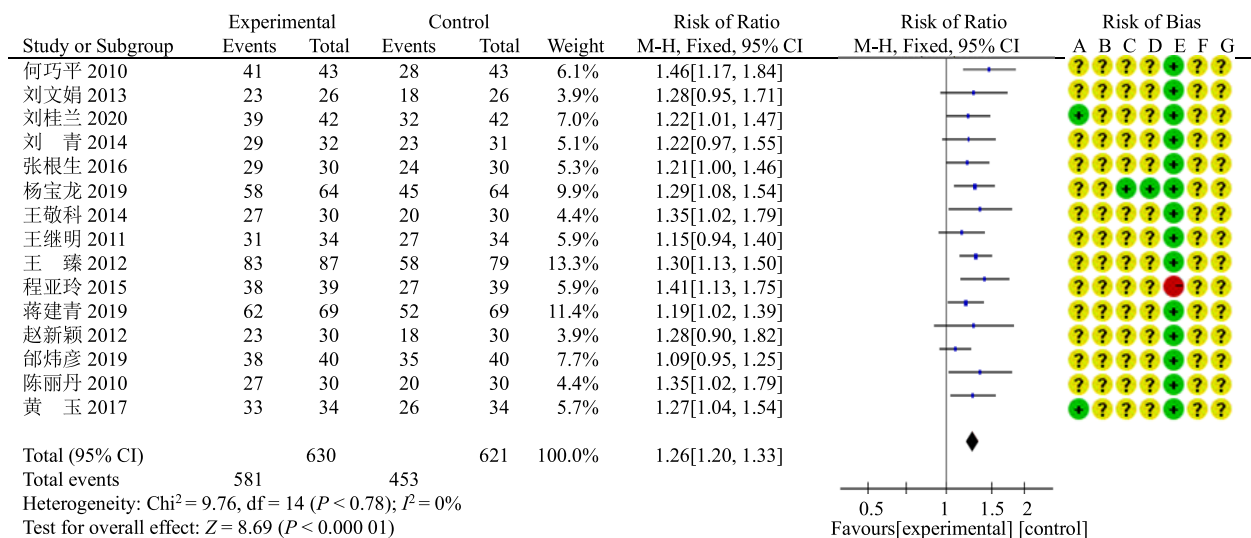


图 8 心绞痛疗效 Meta 分析

Fig. 8 Meta analysis of efficacy of angina pectoris

示差异有统计学意义 (MD=-0.57, 95%CI[-1.02, -0.12], $P=0.01$), 表明心可舒在降低三酰甘油方

面的作用优于对照组, 见图 9。

(2) 总胆固醇 (TC): 6 篇文献观察了总胆固

醇^[5,8,15,16,18,21], 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($MD = -0.78$, $95\%CI [-1.15, -0.41]$, $P < 0.000\ 1$), 表明心可舒在降低总胆固醇方面的作用优于对照组, 见图 10。

(3) 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C): 6 篇文献观察了低密度脂蛋白胆固醇^[5,8,15,16,18,21], 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 1$, $I^2 = 84\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($MD = -0.58$, $95\%CI [-0.80, -0.36]$, $P < 0.000\ 01$), 表明心可舒在降低低密度脂蛋白胆固醇方面的作用

优于对照组, 见图 11。

(4) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C): 6 篇文献观察了高密度脂蛋白胆固醇^[5,8,15,16,18,21], 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 92\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($MD = 0.24$, $95\%CI [0.08, 0.40]$, $P = 0.004$), 表明心可舒在提高高密度脂蛋白胆固醇方面的作用优于对照组, 见图 12。

2.4.7 血液流变学

(1) 全血黏度: 4 篇文献观察了全血黏度^[5,16,18,20], 各研究间异质性较大 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 92\%$), 采

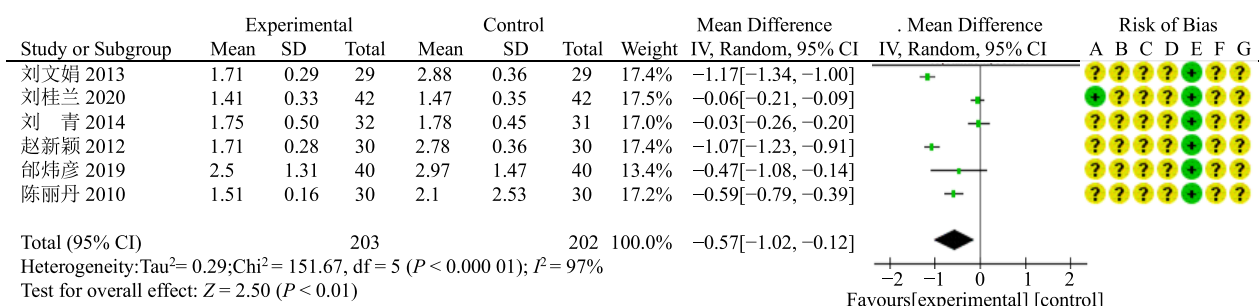


图 9 三酰甘油 Meta 分析

Fig. 9 Meta analysis of triglycerides

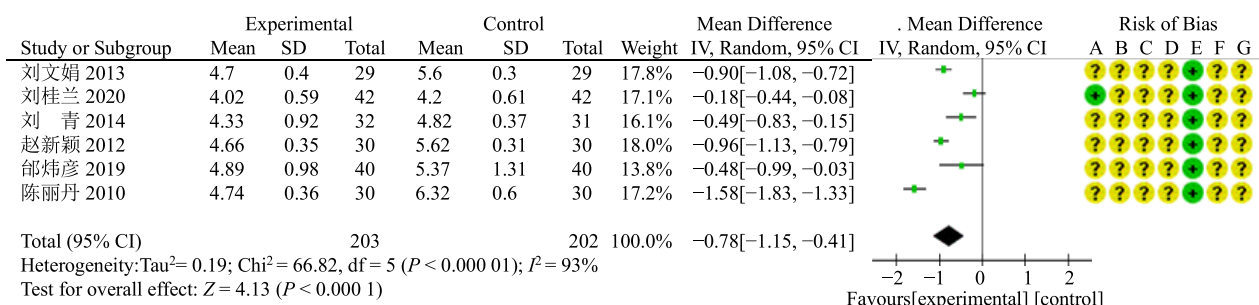


图 10 总胆固醇 Meta 分析

Fig. 10 Meta analysis of total cholesterol

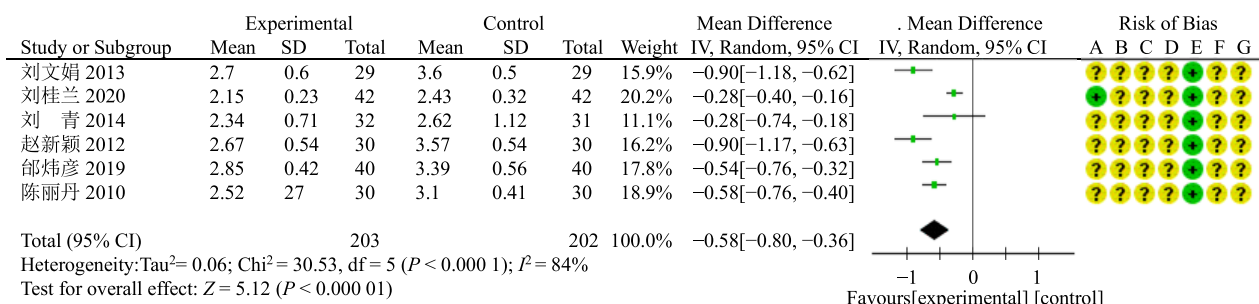


图 11 低密度脂蛋白胆固醇 Meta 分析

Fig. 11 Meta analysis of LDL cholesterol

用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 (MD=-1.32, 95%CI [-2.25, -0.39], $P=0.005$), 表明心可舒在降低全血黏度方面的作用优于对照组, 见图 13。

(2) 血浆黏度: 5 篇^[5-6,16,18,20]文献观察了血浆黏度, 各研究间异质性较大 ($P=0.000\ 2$, $I^2=81\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 (MD=-0.29, 95%CI [-0.38, -0.21], $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在降低血浆黏度方面的作用优于对照组, 见图 14。

(3) 纤维蛋白原: 4 篇^[5,16,18,20]文献观察了纤维蛋白原, 各研究间异质性较大 ($P=0.03$, $I^2=65\%$),

采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 (MD=-1.06, 95%CI [-1.29, -0.83], $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在降低纤维蛋白原方面的作用优于对照组, 见图 15。

2.4.8 血清因子

(1) C 反应蛋白: 4 篇^[5-6,8,22]文献观察了 C 反应蛋白, 各研究间异质性较大 ($P<0.000\ 1$, $I^2=86\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 (MD=-1.70, 95%CI [-2.33, -1.06], $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在降低 C 反应蛋白方面的作用优于对照组, 见图 16。

(2) 内皮素-1 (ET-1): 3 篇^[5,10,12]文献观察了

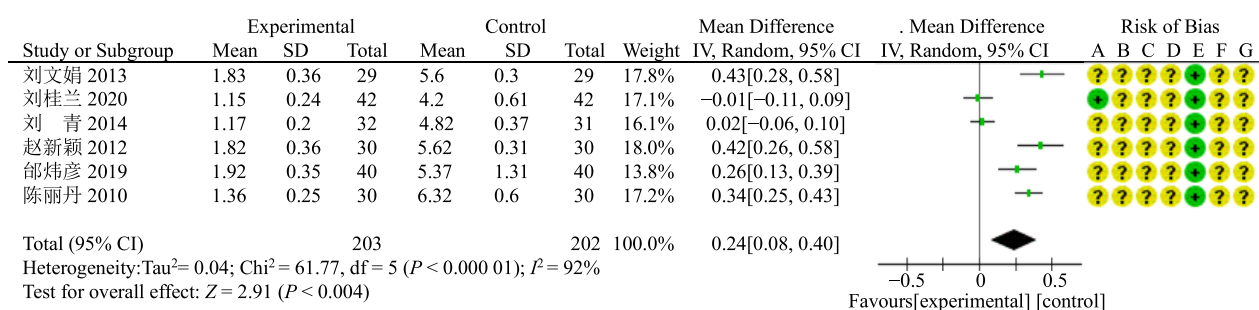


图 12 高密度脂蛋白胆固醇 Meta 分析

Fig. 12 Meta analysis of HDL cholesterol

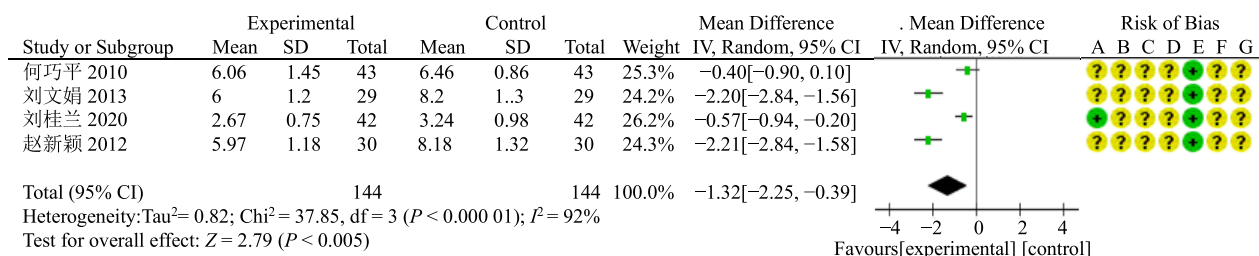


图 13 全血黏度 Meta 分析

Fig. 13 Meta analysis of whole blood viscosity

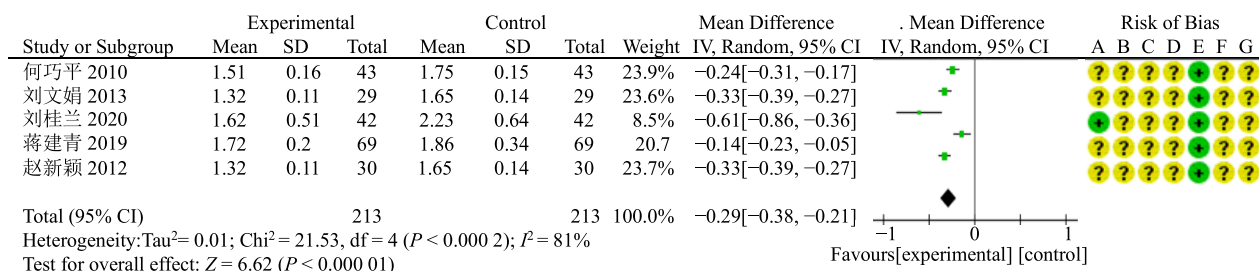


图 14 血浆黏度 Meta 分析

Fig. 14 Meta analysis of plasma viscosity

ET-1, 各研究间同质性较好 ($P=0.31$, $I^2=14\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($MD=-7.81$, $95\%CI [-10.05, -5.57]$, $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在降低 ET-1 方面的作用优于对照组, 见图 17。

(3) 同型半胱氨酸 (Hcy): 2 篇^[5,8]文献观察了

Hcy, 各研究间同质性较好 ($P=0.66$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 ($MD=-2.35$, $95\%CI [-2.63, -2.07]$, $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在降低 Hcy 方面的作用优于对照组, 见图 18。

(4) 一氧化氮 (NO): 4 篇^[5-6,10,12]文献观察了

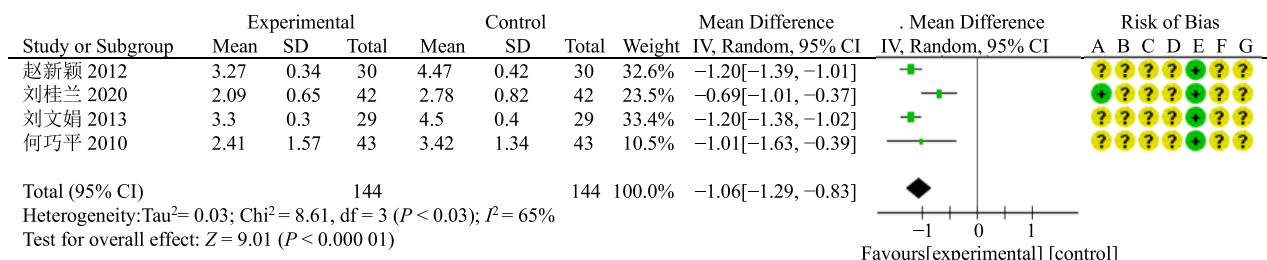


图 15 纤维蛋白原 Meta 分析
Fig. 15 Meta analysis of fibrinogen

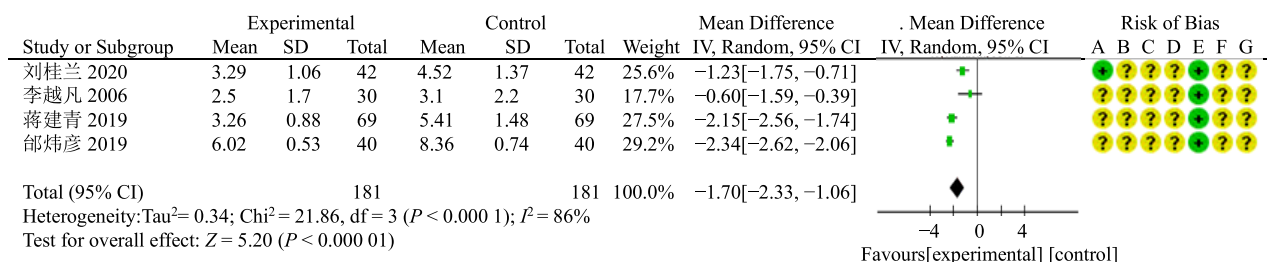


图 16 C 反应蛋白 Meta 分析
Fig. 16 Meta analysis of C-reactive protein

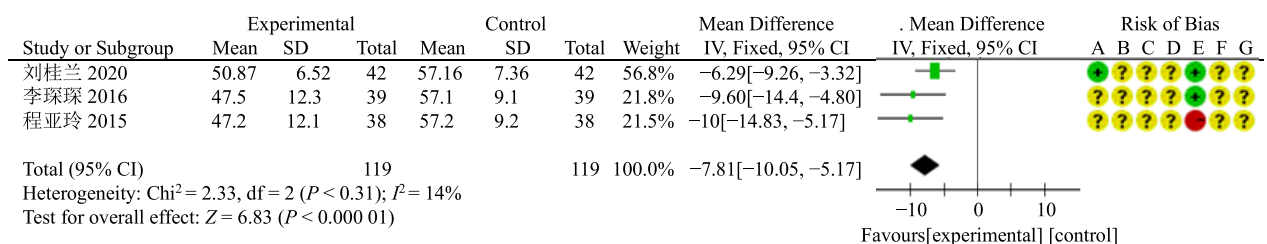


图 17 内皮素-1Meta 分析
Fig. 17 Analysis of endothelin-1

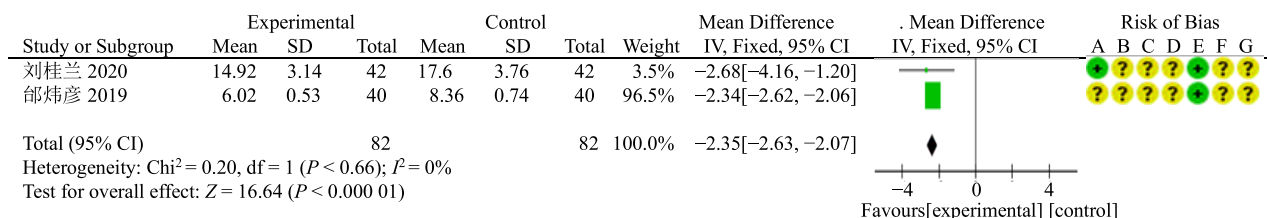


图 18 同型半胱氨酸 Meta 分析
Fig. 18 Meta analysis of homocysteine

NO, 各研究间同质性较好 ($P=0.90$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义 (MD=8.74, 95%CI [7.00, 10.47], $P<0.000\ 01$), 表明心可舒在改善 NO 方面的作用优于对照组, 见图 19。

2.4.9 不良反应 8 篇^[5-6,9,14,18-20,22]文献观察了有无不良反应, 其中有 5 篇^[6,9,14,18,20]文献发生不良反应, 3 篇^[5,19,22]文献未见不良反应的发生, 见表 3, 对发生不良反应的文献进行 Meta 分析, 各研究间同质

性较好 ($P=0.38$, $I^2=4\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义 (RR=1.23, 95%CI [0.61, 2.48], $P=0.56$), 表明两组间不良反应发生率相当, 且均未出现肝肾功的损伤, 见图 20。

2.5 敏感性分析

根据心可舒治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析结果进行敏感性分析, 对所有的结局指标逐一剔除, 重新进行分析, 均未发生结局指标的明显变化, 说

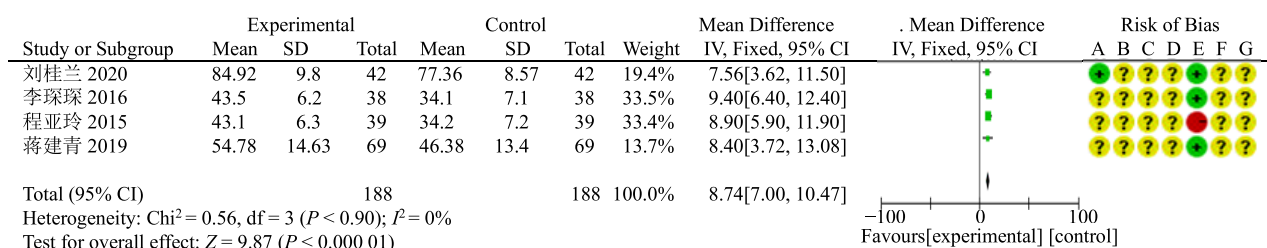


图 19 一氧化氮 Meta 分析

Fig. 19 Meta analysis of NO

表 3 不良反应情况

Table 3 Adverse reactions

纳入文献	不良反应/事件	
	治疗组	对照组
蒋建青 ^[6] 2019	2 例口干, 1 例头晕, 1 例胃胀	1 例便秘, 2 例头晕, 2 例胃胀, 1 例失眠
黄玉 ^[9] 2017	1 例恶心、呕吐、头晕	1 例恶心、呕吐、头晕
王敬科 ^[14] 2014	3 例出现了轻度恶心感、上腹不适、隐痛的症状	无
赵新颖 ^[18] 2012	1 例皮下出血, 1 例牙龈出血, 2 例上腹部不适	1 例皮下出血, 1 例牙龈出血, 3 例腹部不适
何巧平 ^[20] 2010	3 例上腹不适、隐痛及轻度恶心感	无

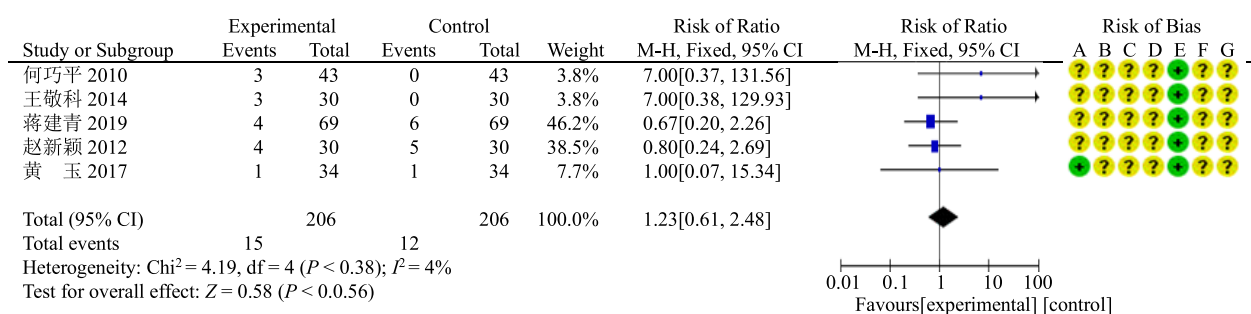


图 20 不良反应 Meta 分析

Fig. 20 Meta analysis of adverse reactions

明整体分析结果敏感性较低, 结局可信度高。

2.6 证据质量的 GRADE 评价

运用 GRADE 评价工具对各项研究的结局指标进行证据分级, 此次证据质量评价主要考虑质量偏倚风险, 结果不一致性, 证据的直接性, 证据的精准度以及发表偏倚等情况, 当各项研究结果存在以

上一种或多种因素时对证据质量进行降级, 心可舒治疗不稳定型心绞痛的相关结局指标的证据质量评价结果多为低级和极低级, 见图 21。

2.7 偏倚风险评估

对本次 Meta 分析纳入文献大于 10 篇的结局指标进行发表偏倚风险评估, 观察心电图疗效和心绞

Quality assessment							Summary of findings				Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients	Effect		Quality	
							结局指标	control	Relative (95% CI)	Absolute	
心绞痛发作频率											
8	randomised trials	serious ¹	very serious ²	serious	no serious imprecision	none	388	380	-	SMD 1.16 lower (1.75 to 0.57 lower)	VERY LOW CRITICAL
持续时间											
7	randomised trials	serious ¹	very serious ²	serious ³	no serious imprecision	none	348	340	-	MD 2.75 lower (3.77 to 1.73 lower)	VERY LOW CRITICAL
硝酸甘油用量											
5	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	213	213	-	MD 0.67 lower (0.78 to 0.56 lower)	LOW CRITICAL
心电图疗效											
12	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	457/545 (83.9%)	357/537 (66.5%)	OR 2.73 (2.02 to 3.66)	179 more per 1 000 (from 135 more to 214 more) 191 more per 1 000 (from 144 more to 230 more)	VERY LOW CRITICAL
心绞痛疗效											
15	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	581/630 (92.2%)	453/621 (72.9%)	OR 4.47 (3.17 to 6.3)	194 more per 1 000 (from 166 more to 215 more) 191 more per 1 000 (from 163 more to 212 more)	LOW IMPORTANT

- 1 随机方法、分配隐藏、盲法可能存在发表偏倚
2 治疗疗程及用法用量的不同可能产生异质性
3 结局指标为中间指标，存在间接性

图 21 GRADE 证据评价

Fig. 21 GRADE evidence evaluation

痛疗效的漏斗图，结果显示左右不完全对称，提示存在发表偏倚风险，可能与纳入文献研究质量和样本量大小相关，见图 22、23。

3 讨论

3.1 研究结果

本次系统评价主要针对不稳定型心绞痛患者在常规西药治疗基础上联合心可舒治疗，观察不稳定型心绞痛患者心绞痛发作频率、心绞痛持续时间、硝酸甘油用量、心电图疗效、心绞痛疗效、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白

胆固醇、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、C-反应蛋白、ET-1、Hcy、NO、药物不良反应或不良事件的影响。结果显示心可舒联合常规西药在减少心绞痛发作频率，降低心绞痛持续时间，减少硝酸甘油用量，改善心电图疗效、心绞痛疗效，降低三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇，提高高密度脂蛋白胆固醇、降低全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、降低 C-反应蛋白、ET-1、Hcy，改善 NO 方面的作用优于单纯西药组，且亚组分析结果显示治疗疗程大于等于 3 个月的治疗效果更确切，不良

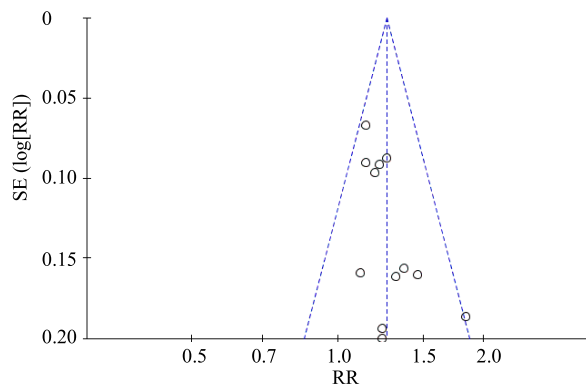


图 22 心电图疗效漏斗图

Fig. 22 Funnel chart of ECG efficacy

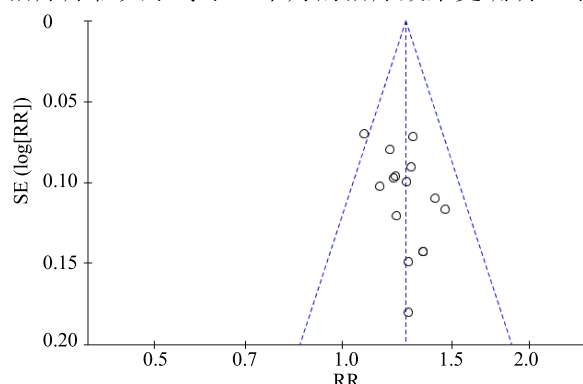


图 23 心绞痛疗效漏斗图

Fig. 23 Funnel chart of angina efficacy

反应发生率方面差异无统计学意义,各研究均未出现肝肾功异常,临床应用心可舒治疗不稳定型心绞痛安全有效,但纳入文献研究整体质量偏低,因此以后需要更高质量的临床随机对照试验进一步来论证心可舒的有效性及安全性,更好的指导临床。

3.2 研究意义

心可舒由丹参、三七、葛根、木香、山楂五味中药加工而成,其中丹参为君药,具有活血祛瘀止痛、凉血除烦安神的作用,三七为臣药,具有活血化瘀、止血定痛的作用,木香行气,山楂消食健胃、化瘀,葛根宣畅气机、通络,三药为佐药,与君药相得益彰,全方具有活血化瘀、行气止痛的功效,本次系统评价结果表明心可舒具有明显减少患者心绞痛的发作频率,尤其是治疗疗程 ≥ 3 个月的患者临床疗效更好,同时心可舒对高脂血症的患者作用十分明显,对于临床老年患者合并多种慢性疾病的临床应用更佳,以减少西药的使用剂量,本次系统评价具体描述了患者不良反应的发生情况,为今后临床应用提供更多的循证依据。

3.3 存在的局限性

本次系统评价心可舒联合常规西药治疗不稳定型心绞痛的有效性及安全性,但同时也存在以下局限性:第一,仅有2篇采用随机数字表法进行分组,仅有1项研究采用随机双盲,纳入文献均未提及分配隐藏,可能会造成偏倚的发生,影响临床随机对照试验的真实性;第二,纳入文献均未提及样本量的估算,缺乏严格的标准;第三,大多数研究在临床应用中未明确使用剂量及厂家,可能会增加临床异质性。

3.4 对未来的思考

在未来的研究中,要纳入更高质量的临床随机对照试验,为临床用药提供更高的循证依据,同时在今后的临床随机对照试验中要明确随机方法和样本量的估算,实施分配隐藏和盲法,对于失访的患者进行详细的登记,对于不良反应的发生要详细记录,试验报告严格按照国际CONSORT标准条目进行完整书写,来提高临床试验的质量,在中医方面要添加中医评价指标,以便更好的明确心可舒的临床疗效,更好的改善患者的生存质量和预后。

4 小结

综上所述,心可舒联合常规西药可以有效减少心绞痛发作频率,降低心绞痛持续时间,减少硝酸甘油用量,改善心电图疗效、心绞痛疗效,降低三

酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇,提高高密度脂蛋白胆固醇、降低全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、C-反应蛋白、内皮素-1、同型半胱氨酸,改善一氧化氮,临床应用心可舒治疗不稳定型心绞痛疗效明确,推荐临床应用。

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中国专家共识[J].中国循环杂志,2017,32(5):421-430.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J].中华危重症医学杂志:电子版,2016,9(2):73-80.
- [3] 杨翠,郑思道,陈少军,等.益气温阳活血方治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(1):102-105.
- [4] 张智慧,杨倩,孙蓉.心可舒片的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药物警戒,2016,13(9):543-546.
- [5] 刘桂兰.心可舒片联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(2):271-275.
- [6] 蒋建青,江卫萍,栾献亭.心可舒胶囊联合桂哌齐特治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(10):2916-2921.
- [7] 杨宝龙,孙文武.心可舒汤治疗不稳定型心绞痛临床观察[J].光明中医,2019,34(18):2769-2771.
- [8] 邵炜彦,王璟,吴璇,等.心可舒片联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):118-120.
- [9] 黄玉.冠心病不稳定型心绞痛应用心可舒片治疗临床效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(90):85.
- [10] 李琛琛.心可舒胶囊对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J].临床研究,2016,24(11):232-233.
- [11] 张根生.心可舒片治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床观察[J].中医临床研究,2016,8(30):24-25.
- [12] 程亚玲.心可舒胶囊对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J].河北医学,2015,21(7):1113-1116.
- [13] 肖祖华,钟德福,丁富莲,等.心可舒联合氨卞格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].临床医学工程,2015,22(5):588-589.
- [14] 王敬科,郑强.心可舒胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性分析[J].中国保健营养,2014,25(7):4786-4786.
- [15] 刘青,张燕.心可舒片治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血脂的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,

- 2014, 12(6): 678-679.
- [16] 刘文娟, 葛彩英, 孔 慤. 氯吡格雷联合心可舒治疗不稳定型心绞痛合并高脂血症的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2014, 58(3): 316-318.
- [17] 王 臻, 孙云富, 常鲁华. 心可舒片治疗不稳定型心绞痛的疗效 [J]. 中国实用医刊, 2012, 39(15): 126.
- [18] 赵新颖. 氯吡格雷联合心可舒治疗不稳定型心绞痛 30 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 112-113.
- [19] 王继明, 陆长亮. 心可舒片治疗不稳定性心绞痛的疗效观察 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(5): 76.
- [20] 何巧平. 心可舒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, 2010, 8(10): 1170-1172.
- [21] 陈丽丹. 心可舒胶囊治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(22): 75-76.
- [22] 李越凡, 王艳丽. 心可舒治疗不稳定心绞痛疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2006, 22(15): 64.
- [23] 陈 升. 心可舒治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2006, 22(9): 35.