

## ● 文献研究 ●

# 西药联合芪参益气滴丸 治疗冠心病有效性及安全性的 Meta 分析

陈雅璐<sup>1</sup>, 何贵新<sup>2</sup>, 秦伟彬<sup>1</sup>, 陈天宇<sup>1</sup>, 任加以<sup>1</sup>, 苏 芮<sup>2</sup>, 陈 清<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

**[摘要]** 目的: 系统评价西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病的有效性及安全性。方法: 计算机检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(Wanfang Data)、PubMed和Cochrane Library, 搜集西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病的随机对照试验研究, 按照Cochrane Handbook方法评价纳入文献质量和提取有效数据, 采用RevMan 5.3进行Meta分析、异质性检验和敏感性分析。结果: 符合纳入标准的研究共13个, 患者1293例。Meta分析结果显示, 西药联合芪参益气滴丸与西药常规治疗比较, 可提高总体有效率[OR=3.85, 95%CI(2.70~5.50),  $P<0.00001$ ], 改善心电图疗效[OR=2.87, 95%CI(1.58~5.20),  $P=0.0005$ ], 降低硝酸甘油停减率[OR=1.97, 95%CI(0.76~5.09),  $P=0.16$ ], 改善中医症状[OR=29.48, 95%CI(0.81~1075.20),  $P=0.07$ ], 提高心脏射血分数[WMD=0.98, 95%CI(0.58~1.38),  $P<0.00001$ ]及心输出量[WMD=1.13, 95%CI(0.33~1.93),  $P=0.006$ ]。结论: 西药联合芪参益气滴丸较单用西药常规治疗冠心病可进一步提高临床疗效, 且药效安全, 但上述结论尚需更多大样本高质量临床试验加以验证。

**[关键词]** 芪参益气滴丸; 西药; 冠心病; Meta分析

**[中图分类号]** R259.414 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.054

冠心病(coronary heart disease, CHD)是导致人类死亡的首要疾病。近年来, 该病患病率不断上升。在治疗上, 介入技术的发展虽然在一定程度上降低了该病的病死率, 但又带来了无复流、再狭窄等新的问题。中医药治疗冠心病具有独特的优势, 芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香等药物组成, 具有益气活血的效果。西药联合芪参益气滴丸可提高冠心病患者的临床疗效, 但其临床疗效和安全性尚无相关系统评价, 为进一步证实芪参益气滴丸对冠心病的疗效, 本研究收集相关的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行有效性及安全性的系统评价, 为临床应用提供证据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献纳入及排除标准** 1) 纳入标准。临床随机对照试验; 符合冠心病西医临床诊断标准; 治疗组干预措施为西医常规治疗基础上加用芪参益气滴丸, 对照组仅用西药常规治疗或加安慰剂; 所报道临床疗效的数据完整。2) 排除标准。综述类、动物实验、二级预防类及非随机对照试验文献; 治疗组采用芪参益气滴丸以外的其他干预措施, 而对照组未采用(包括相似功效的中成药); 所报道临床疗效的数据不完整或属于二级预防结果; 非以中英文发表的

其他文献; 通过电子检索与手工检索均无法获得全文的文献。

**1.2 研究对象** 符合国际心脏病学会制定的缺血性心脏病的命名及诊断标准<sup>[1]</sup>与《中医内科学》<sup>[2]</sup>中的诊断标准, 无年龄、性别及种族限制。

**1.3 干预措施** 对照组: 符合现代冠心病治疗指南的西药常规治疗, 包括抗血小板聚集药物(如氯吡格雷)、硝酸酯类、 $\beta$ -受体阻断剂、钙通道阻滞剂等。治疗组: 在西药常规治疗基础上加用芪参益气滴丸0.5g/次, 3次/d, 治疗周期10d以上(国家食品药品监督管理局网站国产和进口药品数据库查询结果显示芪参益气滴丸的剂型目前仅限滴丸, 且生产厂家唯一, 芪参益气滴丸说明书标明规格为0.5g/袋)。

## 1.4 文献检索

**1.4.1 计算机检索** 包括中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(WanFang Data)、PubMed、Cochrane library。中文检索“芪参益气滴丸”“冠心病”“动脉粥样硬化性心脏病”“缺血性心脏病”“胸痹”“心痛”“联合”等关键词。英文检索“QishenYiqi dripping pills”“coronary heart disease”“ischemic heart disease”“combination”关键词。采用主题词和自由词检索结合的方式, 检索年限设置为自数据

**基金项目:** 国家自然科学基金地区基金项目(编号: 81460712)

**第一作者:** 陈雅璐, 女, 医学硕士, 医师, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病

**通讯作者:** 何贵新, 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病, E-mail: he\_guixin@163.com

库收录至2017年8月止。

1.4.2 手工检索 手工检索文献来源于万方数据库的心血管疾病相关会议论文、同名文献的增补,及其他来源于CNKI、维普中文科技期刊数据库的手检文献,以免有所遗漏。

1.5 文献筛选 由2名研究者分别独立筛选文献,并阅读其题目及摘要,排除不相关文献;对其余文献进行全文审阅,对符合标准的文献纳入并进行评价,意见不一致时通过与第三者讨论决定,达成一致。

1.6 质量评价 根据Cochrane Reviewer's Handbook 5.1.0提供的评价标准,分别按分配序列的产生、隐蔽分组、盲法、失访和意向性分析的情况评估每个RCT的质量,将每项分为“yes”“no”“unclear”3个等级进行判定。“yes”指方法描述清楚且正确,或资料完整,或无选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性低。“no”指方法使用不当,或未使用隐蔽分组,或资料不完整,或存在选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性高;“unclear”指文中未描述,情况不详,表明发生偏倚可能性的程度不明确。意见不一致时通过讨论或咨询第三位研究者决定。

1.7 资料提取 制定“文献信息提取表”及“方法学质量评估表”(两张Excel工作表),由一位研究者提取和录入资料,另一位研究者核对。资料提取内容包括研究类型、患者特征、资料方法、测量结果等。另一张工作表中为Cochrane方法学质量评估工具的所有条目。提取获得的信息由另外两名研究者仔细核对,意见不一致时通过讨论或咨询第三位研究者决定。

1.8 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行数据分析,采用计数资料的优势比(odds ratio, OR)作为合并统计量,对于连续变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为合并效应量。计算其95%可信区间(95% confidence intervals, 95% CI),做森林图(forest plots)和漏斗图(funnel plots)。先应用 $\chi^2$ 检验评估合并效应量之间的异质性,然后选用适当的Meta分析模型进行计算与推断。当纳入研究间无异质性时,即 $I^2 < 50\%$ ,  $P > 0.10$ ,采用固定效应模型(fixed effect model, FEM);纳入研究间存在异质性,即 $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.10$ 时,采用随机效应模型(random effect model, REM)。若文献例数大于10例,则采用漏斗图分析发表性偏倚。当图形呈对称的倒漏斗状时,表明没有偏倚;反之,漏斗图不对称,则表明存在发表偏倚,提示结论不可靠。

## 2 结果

2.1 文献检索和筛选结果 原始纳入西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病的随机对照试验中,检出中文文献364篇,其中包括中国知网(CNKI)158篇、维普中文科技期刊数据库(VIP)98篇、万方数据(WanFang Data)108篇,英文文献0篇。共纳入合格文献13篇<sup>[3-15]</sup>,均为中文文献。(见图1)

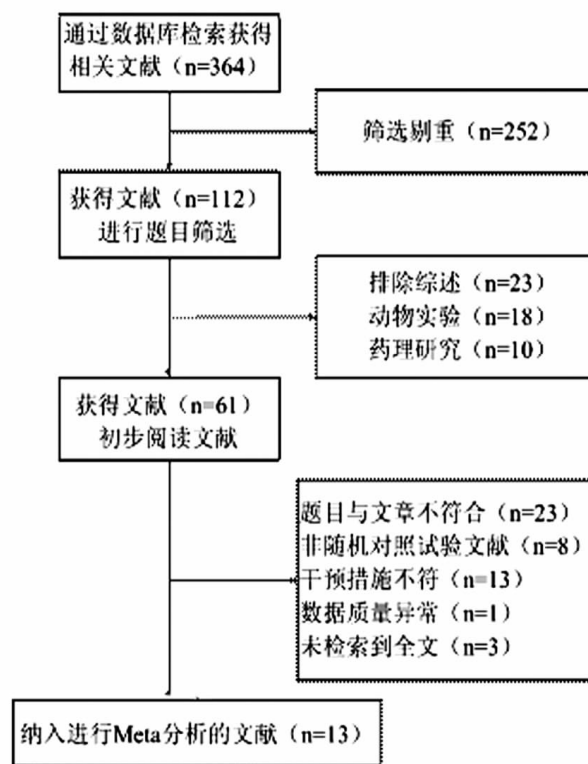


图1 文献检索流程图

2.2 纳入文献的基本特征 根据文献纳入标准,最终纳入研究的文献数量为13篇,其基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量评价 纳入的13个随机对照研究(RCT)<sup>[3-15]</sup>均为中文文献,研究均在中国实施。有6篇文献<sup>[6,8,10-11,14-15]</sup>描述了使用的随机方法为随机数字表法,13篇文献均未描述分配隐藏、盲法及失访与意向性分析,故不能排除选择性偏倚和测量偏倚的可能性。所有研究均在治疗疗程结束后测量结局指标,均无失访病例,故不需要使用意向性分析。基线比较方面,13项研究均注明2组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.4 临床疗效评价

2.4.1 总体有效率 共纳入12项研究<sup>[3-9,11-15]</sup>进行总体有效率评价,分析发现12项研究间无统计学异质性 $[P = 0.32, I^2 = 0\%]$ ,因此采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示合并后 $OR = 3.85, 95\% CI (2.70 \sim 5.50), P < 0.00001$ ,差异有统计学意义,即西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显提高冠心病患者临床症状总体有效率。(见图2)

2.4.2 心电图疗效 共纳入2项研究<sup>[4,8]</sup>进行心电图疗效评价,分析发现2项研究间无统计学异质性 $[P = 0.75, I^2 = 0\%]$ ,因此采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示合并后 $OR = 2.87, 95\% CI (1.58 \sim 5.20), P = 0.0005$ ,差异有统计学意义,即西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显改善冠心病患者心电图疗效。(见图3)

表 1 纳入文献的基本特征

| 纳入研究                     | 例数<br>(T/C) | 方法                   | 干预措施                             | 疗程<br>(周) | 结局指标                   | 不良反应                                                 |
|--------------------------|-------------|----------------------|----------------------------------|-----------|------------------------|------------------------------------------------------|
|                          |             |                      | (治疗/对照)                          |           |                        |                                                      |
| 安品凤 2011 <sup>[3]</sup>  | 32/30       | 随机对照试验;方法:未说明        | 索利特+芪参益气滴丸/索利特(单硝酸异山梨酯缓释剂)       | 4         | 总体有效率                  | 未提及                                                  |
| 丁玉洪 2012 <sup>[4]</sup>  | 60/60       | 随机对照试验;方法:未说明        | 常规+阿托伐他汀钙片+芪参益气滴丸/常规             | 6         | 总体有效率、心电图              | 治疗组出现①2 例                                            |
| 高晟 2012 <sup>[5]</sup>   | 30/29       | 随机对照试验;方法:未说明        | 常规+芪参益气滴丸/常规                     | 60d       | 总体有效率、硝甘停减率、<br>中医症状疗效 | 无                                                    |
| 刘芳 2014 <sup>[6]</sup>   | 60/60       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 单硝酸异山梨酯片+芪参益气滴丸/单硝酸<br>异山梨酯片     | 8         | 总体有效率                  | 治疗组②2 例,③1 例,④1 例;对照组<br>②4 例,③3 例,④3 例              |
| 韩锐 2014 <sup>[7]</sup>   | 51/51       | 随机对照试验;<br>方法:未说明    | 单硝酸异山梨酯片+芪参益气滴丸/单硝酸<br>异山梨酯片     | 8         | 总体有效率                  | 治疗组 3 例,其中②1 例,③2 例;对照组<br>6 例,其中②2 例,③1 例,④1 例,⑤2 例 |
| 赵丽萍 2014 <sup>[8]</sup>  | 80/80       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 单硝酸异山梨酯片+芪参益气滴丸/单硝酸<br>异山梨酯片     | 4         | 总体有效率、心电图              | 未提及                                                  |
| 李凌华 2015 <sup>[9]</sup>  | 34/33       | 随机对照试验;<br>方法:就诊先后顺序 | 常规+芪参益气滴丸/常规                     | 8         | 总体有效率、心功能<br>(LVEF/CO) | 未提及                                                  |
| 王恭 2015 <sup>[10]</sup>  | 63/63       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 氯吡格雷+芪参益气滴丸/氯吡格雷                 | 4         | 心功能(LVEF)              | 未提及                                                  |
| 赵宝义 2015 <sup>[11]</sup> | 70/69       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 阿司匹林肠溶片+芪参益气滴丸/阿司匹林<br>肠溶片       | 12d       | 总体有效率                  | 治疗组发生④4 例,对照组发生④7 例                                  |
| 魏宏伟 2016 <sup>[12]</sup> | 40/40       | 随机对照试验;<br>方法:根据入院顺序 | 常规+厄贝沙坦片+芪参益气滴丸/常规+<br>厄贝沙坦片     | 4         | 总体有效率、心功能(CO)          | 未提及                                                  |
| 吴阳胜 2016 <sup>[13]</sup> | 36/36       | 随机对照试验;方法:未说明        | 常规+芪参益气滴丸/常规                     | 4         | 总体有效率、心功能(EF)          | 未提及                                                  |
| 杨力 2016 <sup>[14]</sup>  | 43/43       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 盐酸替罗非班+芪参益气滴丸/盐酸替罗<br>非班         | 4         | 总体有效率、心功能(CO、EF、)      | 未提及                                                  |
| 周敬法 2016 <sup>[15]</sup> | 50/50       | 随机对照试验;<br>方法:随机数字表法 | 常规+芪参益气滴丸/常规(若发生心绞痛,<br>立即予硝酸甘油) | 4         | 总体有效率、硝甘停减率、中医<br>症状疗效 | 无                                                    |

注:①一过性转氨酶升高,②头晕头痛,③面色潮红,④恶心呕吐,⑤心跳速度快。

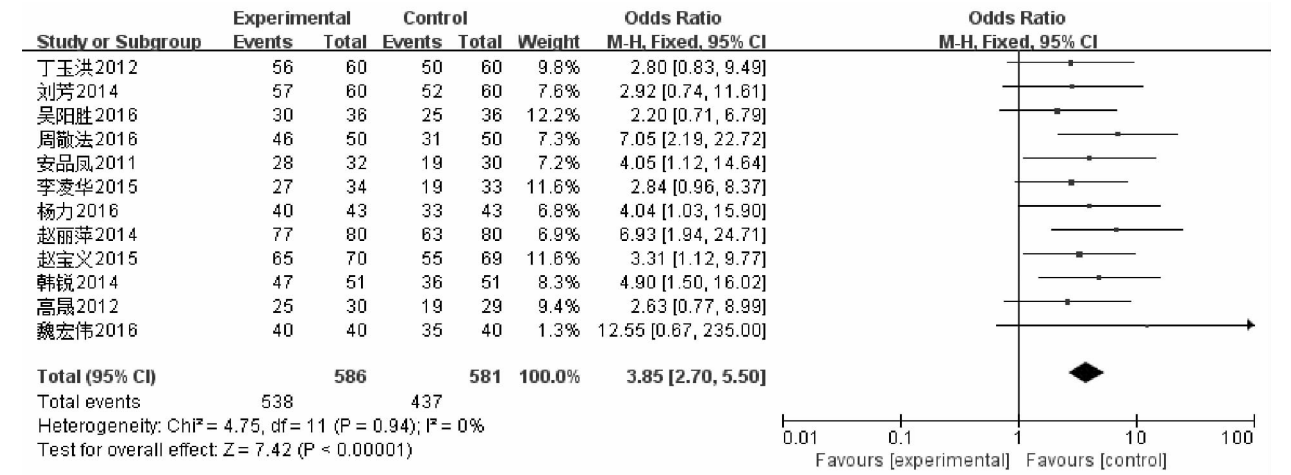


图 2 总体有效率 Meta 分析森林图

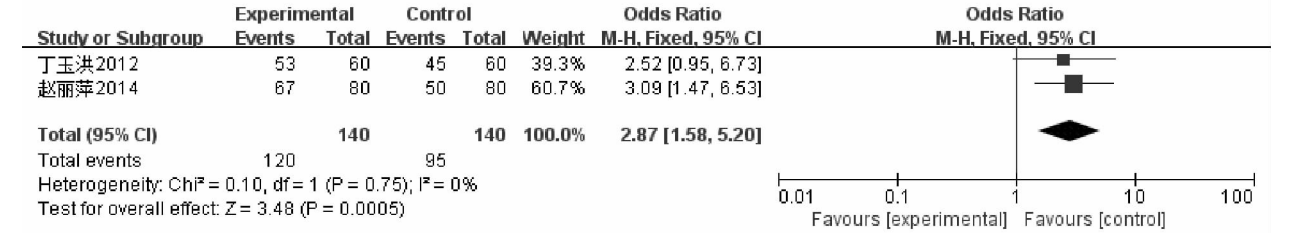


图 3 心电图疗效 Meta 分析森林图

2.4.3 硝酸甘油停减率 共纳入 2 个研究<sup>[5,15]</sup>进行硝酸甘油停减率评价,分析发现 2 项研究间无统计学异质性 $[(P=0.94, I^2=0\%)] P>0.10$ ,因此采用固定效应模型进行 Meta

分析。结果显示合并后  $OR=1.97, 95\% CI(0.76 \sim 5.09)$ ,  $P=0.16$ , 差异有统计学意义,即西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显改善冠心病患者硝酸甘油停减率。(见图 4)

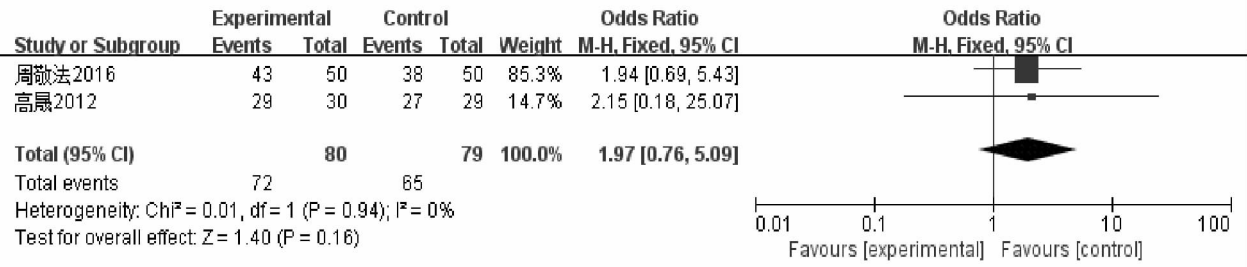


图 4 硝酸甘油停减率 Meta 分析森林图

2.4.4 中医症状疗效 共纳入 2 个研究<sup>[5,15]</sup>进行中医症状疗效评价,分析发现 2 项研究间存在统计学异质性 $[(P=0.02, I^2=82\%)] P<0.10$ ,因此采用随机效应模型,合并效

应量  $OR=29.48, 95\% CI(0.81 \sim 1075.20)$ ,  $P=0.07$ ,故可认为西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显改善冠心病患者中医症状。(见图 5)

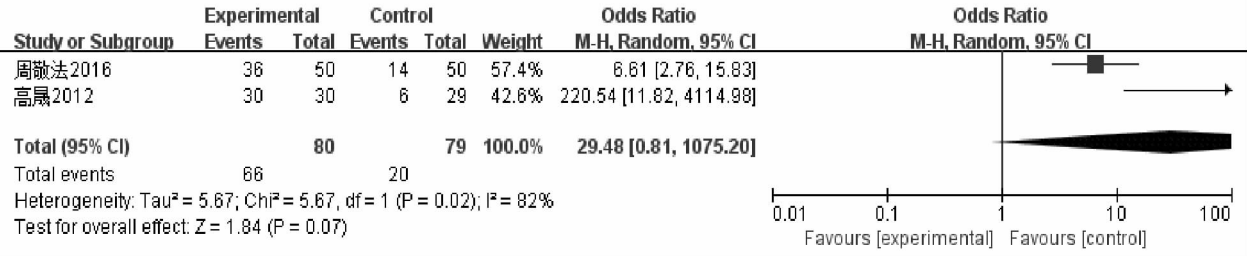


图 5 中医症状 Meta 分析森林图

2.5 检验数据评价

2.5.1 心脏射血分数 共纳入 4 个研究<sup>[9-10,13-14]</sup>进行心脏射血分数评价,分析发现 4 项研究间存在统计学异质性 $[(P=0.009, I^2=68\%)] P<0.10$ ,因此采用随机效应模型

进行 Meta 分析。结果显示合并后  $WMD=0.98, 95\% CI(0.58 \sim 1.38)$ ,  $P<0.00001$ ,故可认为西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显改善冠心病患者心脏射血分数。(见图 6)

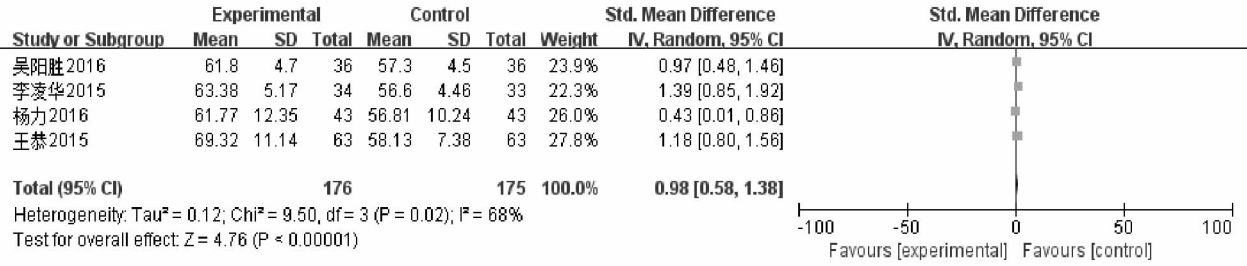


图 6 心脏射血分数 Meta 分析森林图

2.5.2 心输出量 共纳入 3 个研究<sup>[9,12,14]</sup>进行心输出量评价,分析发现 3 项研究间存在统计学异质性 $[(P=0.0003, I^2=88\%)] P<0.10$ ,因此采用随机效应模型进行 Meta 分

析。结果显示合并后  $WMD=1.13, 95\% CI(0.33 \sim 1.93)$ ,  $P=0.006$ ,故可认为西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病可明显改善冠心病患者心输出量。(见图 7)

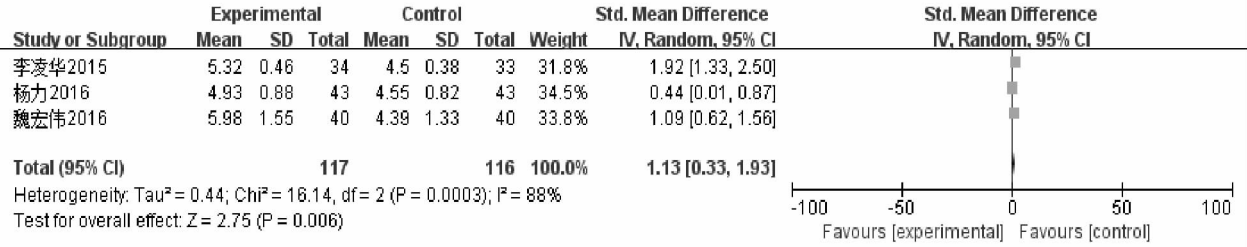


图 7 心输出量 Meta 分析森林图

2.6 偏倚性分析 采用漏斗图分析系统评价是否存在发表偏倚。对描述总体有效率的12个研究<sup>[3-9,11-15]</sup>绘制漏斗图,未见显著不对称,描述心电图、中医症状及心功能改善的试验较少,不进行漏斗图的绘制,不能排除发表偏倚。(见图8)

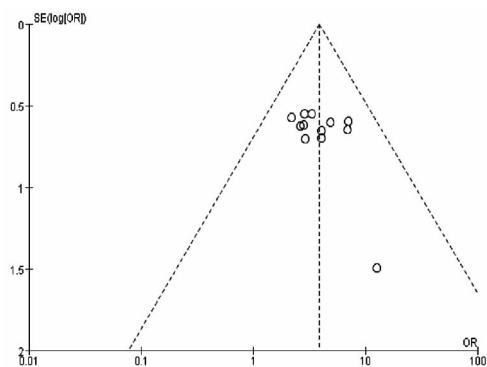


图8 总体有效率的漏斗图

2.7 安全性评价 纳入的13篇文献中,有7篇文献<sup>[3,7,9-12,14]</sup>未提及不良反应,有2篇文献<sup>[5,15]</sup>提及无明显不良反应,有4篇文献<sup>[4,6,8,13]</sup>描述药物的不良发应,1篇文献<sup>[4]</sup>出现2例一过性转氨酶升高,余共出现头晕头痛9例<sup>[6-7]</sup>,面色潮红7例<sup>[6-7]</sup>,恶心呕吐16例<sup>[6,11]</sup>,心跳加速2例<sup>[7]</sup>。无明显肝肾功能损害,提示西药联合芪参益气滴丸治疗的临床安全性好。

### 3 讨 论

冠心病主要是由于冠状动脉狭窄导致的心肌供血不足,改善心肌缺血并同时改善心功能是治疗的关键。在中医中并无“冠心病”病名,但根据其临床表现,可将其归属于“胸痹”“心痛”“真心痛”的范畴,其病机为本虚标实,本虚可有阴阳气血亏虚,标实为寒凝、痰浊、瘀血、气滞等。芪参益气滴丸主要成分包括黄芪、三七、丹参和降香,黄芪扶正补气,三七、丹参益气活血、通络止痛,降香辛温行滞,现代药理研究证明,芪参益气滴丸能显著改善心肌损伤<sup>[16]</sup>、心功能减退<sup>[17]</sup>的各种症状。本研究按照循证医学的要求,采用Meta分析对西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病的有效性 & 安全性进行分析,结果发现与常规西药治疗相比,芪参益气滴丸与西药联合治疗冠心病效果更佳。就目前报道的临床证据表明,气虚血瘀是冠心病的主要证候,而益气活血化瘀是改善冠心病患者临床症状、心电图及中医证候疗效方面的主要治则。芪参益气滴丸活血药与补气药合用,益气活血、化瘀止痛,治疗冠心病证药对应,有良好的疗效,与西药相结合,其疗效优于单纯西药组,但在不同时期疗效波动及改善长期预后方面数据不充分。评价过程中发现,纳入文献质量较低,大多研究中产生随机序列的方法及如何分配隐藏、盲法均不明确;纳入的研究虽然都采用西药常规治疗作为对照,但具体药物和剂量有不同;样本量低;尚不能排除一定偏倚;13篇文献均为单中心试验,这些问题可能对

研究结果产生一定程度的影响,但本项Meta分析仍具有一定的参考价值。期待有更高质量的临床随机对照试验对本研究进一步证实,为临床提供更可靠的依据。

### 参考文献

- [1] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(3): 607-609.
- [2] 田德禄,蔡淦. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2013:108.
- [3] 安品凤. 芪参益气滴丸联合索尼特治疗冠心病心绞痛32例疗效观察[J]. 甘肃中医, 2011, 24(4): 53-54.
- [4] 丁玉洪. 阿托伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(16): 1760-1761.
- [5] 高晟,周静. 芪参益气滴丸联合西药对冠心病心绞痛气虚血瘀证患者疗效的影响[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(4): 389-392.
- [6] 刘芳. 应用芪参益气滴丸联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病心绞痛的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(19): 32-33.
- [7] 韩锐. 单硝酸异山梨酯联合芪参益气滴丸治疗102例不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 心血管病防治知识:学术版, 2014(7): 70-71.
- [8] 赵丽萍. 芪参益气滴丸联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病不稳定型心绞痛80例[J]. 中医研究, 2014, 27(1): 20-21.
- [9] 李凌华,白雪,汪君. 芪参益气滴丸与西药联合治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证患者临床疗效及对患者心功能的影响[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(7): 787-788.
- [10] 王恭,云辉,曾学平. 氯吡格雷联合芪参益气滴丸治疗对冠心病患者细胞因子水平影响的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(3): 212-214.
- [11] 赵宝义. 芪参益气滴丸联合阿司匹林肠溶片治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(12): 2442.
- [12] 魏宏伟. 厄贝沙坦片联合芪参益气滴丸治疗冠心病的临床效果[J]. 继续医学教育, 2016, 30(3): 163-164.
- [13] 吴阳胜. 芪参益气滴丸联合西药治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证的疗效及对心功能和内皮功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(1): 89-90.
- [14] 杨力,熊雷,徐帅. 芪参益气滴丸联合盐酸替罗非班对冠心病患者同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(10): 1346-1348.
- [15] 周敬法. 芪参益气滴丸联合西药对冠心病心绞痛气虚血瘀证患者疗效的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A2): 95-96.
- [16] 邓鑫. 芪参益气滴丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 青海医药杂志, 2016, 46(10): 66-68.
- [17] 刘亚洋,李鹤,朱源生. 芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭病人心功能、免疫功能及micro RNA155水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(11): 1342-1344.

(收稿日期:2018-11-14)