

## 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析

阳康, 江洪

(武汉大学人民医院心内科, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 目的 评价通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、MEDLINE、Cochrane 图书馆、CNKI、万方医学数据库、维普中文科技期刊数据库等从 1990 到 2014 年收入的文献, 对其中通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的随机对照试验进行质量评价后采用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 篇符合条件文献 702 例。经异质性检验发现各研究结果具有同质性( $P=0.98$ ,  $I^2=0$ ), 故选择固定效应模型合并进行两组疗效的 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组临床疗效优于对照组, 总效应  $Z=6.28$  ( $P<0.01$ ), OR 及其 95% 可信区间 4.12 (2.65, 6.41)。漏斗图分析结果显示两组疗效 Meta 分析结果存在偏倚的可能性较小。其中 2 篇文献进行了心电图评价, 试验组心电图改善情况优于对照组, 总效应  $Z=2.69$  ( $P=0.007$ ), OR 及 95% 可信区间 2.14 (1.78, 4.76)。Meta 分析结果显示两组治疗不稳定型心绞痛药物不良反应发生率无明显差别。结论 在常规治疗基础上联合应用通心络胶囊和曲美他嗪可明显改善心绞痛症状, 且两组药物不良反应发生率相似。

**【关键词】** 通心络胶囊; 曲美他嗪; 不稳定型心绞痛; Meta 分析

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)07-1061-05

**Tongxinluo capsule combined with trimetazidine for treating unstable angina pectoris: a meta-analysis.** YANG Kang, JIANG Hong. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effectiveness and safety of tongxinluo capsule combined with trimetazidine in treating unstable angina pectoris. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) about tongxinluo capsule combined with trimetazidine in treating unstable angina pectoris between the year 1990 and 2014 were collected from the database of PubMed, MEDLINE, Cochrane library, CNKI, Wan Fang medicine database and VIP full-text database. And meta-analysis were performed after the quality assessment of the RCTs. **Results** A total of 9 literatures with 702 cases were selected. The heterogeneity inspection showed that the research findings were homogeneous ( $P=0.98$ ,  $I^2=0$ ), therefore the fixed effects model merging two groups of curative effect were chosen for meta-analysis. The meta-analysis showed that the curative effect of experimental group was better than that of control group. The total effect was  $Z=6.28$  ( $P<0.01$ ), OR and 95% CI=4.12 (2.65, 6.41). And the funnel chart analysis showed that the meta-analysis results were less likely to be biased. Two literatures showed that the improvement of electrocardiogram in experimental group were better than that of control group, with the total effect  $Z=2.69$  ( $P=0.007$ ), OR and 95% CI=2.14 (1.78, 4.76). Meta-analysis showed that there were no significant differences between the incidence of adverse drug reactions of two groups. **Conclusion** The administration of tongxinluo capsule and trimetazidine on the basis of routine treatment for unstable angina pectoris can obviously improve the symptoms of angina pectoris, with similar incidence of adverse drug reactions.

**【Key words】** Tongxinluo capsule; Trimetazidine; Unstable angina pectoris; Meta-analysis

在我国, 中西医结合治疗越来越受到重视, 具有广阔的前景和临床价值。通心络胶囊是根据中医络病理论研制的新药。研究表明, 通心络具有改善微循环、保护内皮、抑制血小板和防止血栓形成的作用, 可有效改善心绞痛等症状<sup>[1]</sup>。曲美他嗪是一种代谢性抗心肌缺血药, 能够促进心肌代谢和降低心肌耗氧量, 其抗心绞痛的作用类似于硝酸酯类<sup>[2]</sup>。近年我

国有较多关于通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的报道, 本研究通过 Meta 分析方法系统评价通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性, 为临床决策提供依据。

### 1 资料与方法

1.1 检索策略 以“Tongxinluo Capsule、Trimetazidine.unstable angina pectoris”为英文检索式, 计算机

检索 PubMed、MEDLINE、Cochrane 图书馆等数据库从 1990 到 2014 年收入的文献;以“通心络胶囊、曲美他嗪、不稳定型心”为中文检索式,计算机检索中国学术期刊网络出版总库 CNKI、万方医学数据库、维普中文科技期刊全文数据库等数据库 1990–2014 年收入的文献。

1.2 纳入和排除标准 找出所有符合检索式的随机对照试验(RCT),剔除非 RCT 和不符合要求的 RCT,剔除单独运用通心络胶囊、曲美他嗪的 RCT。

1.2.1 研究对象 根据 1979 年国际心脏病学会及 WHO 制定的《缺血性心脏病的命名和诊断标准》,符合诊断为不稳定型心绞痛的诊断标准的患者。

1.2.2 分组方法 对符合诊断标准的患者随机分为对照组和试验组。

1.2.3 干预措施 对照组患者给予酸酯类、钙离子拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、阿司匹林和调脂药等常规治疗。试验组患者在常规治疗基础上联合应用通心络胶囊和曲美他嗪治疗,通心络胶囊每次 4 粒,曲美他嗪每次 20 mg,均为 3 次/d,给药方法为口服。

1.2.4 结局指标 疗效指标为治疗前后心绞痛缓解情况(发作次数和症状持续时间)和心电图改善情况(12 导联心电图 ST 段下降程度及持续时间);安全指标为药物不良反应事件发生情况。

1.2.5 结局指标判断标准 心绞痛疗效评定标准,显效:同等劳累程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 $>80\%$ ;有效:心绞痛发作次数减少 $50\% \sim 80\%$ ;无效:心绞痛发作次数减少 $<50\%$ 。心电图疗效评定标准,显效:治疗后静息心电图缺血表现恢复正常;有效:压低的 ST 段治疗后回升 $>0.5$  mm, T 波倒置变浅 $>50\%$ 或由平坦转为直立;无效:ST-T 无变化。疗效指标为二分类变量,合并显效和有效两个级别,将“显效、有效、无效”3 级归结为“有效、无效”2 个级别。

1.3 文献质量评价 将所有纳入的文献进行质量评价,分析文献随机方法是否正确,是否做到分配隐藏,是否采用盲法,是否对退出或失访病例的报道,包括失访的人数和原因,是否采用意向治疗分析,是否基线可比性。文献分级标准:完全满足上述标准,发生各种偏倚的可能性最小为 A 级;部分满足上述标准,发生各种偏倚的可能性中度为 B 级;完全不满足上述标准,发生偏倚的可能性高度为 C 级。

1.4 资料分析 采用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。所有的统计学检验都采用双侧检验,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。首先根据 $\chi^2$ 检验和  $I^2$  统计量判断文献是否具有同质性,如果 $\chi^2$ 检验 $P>0.10$ 或者 $I^2<50\%$ 可认为具有同质性,则采用固定效应模型合并进行 Meta 分析,

否则采用随机效应模型进行分析。分类变量采用比值比(OR)作为统计量,并计算 95% 可信区间(CI)。采用漏斗图分析结果是否存在发表偏倚。

## 2 结果

2.1 纳入研究文献一般情况及质量评级 初检文献 46 篇,逐一进行筛选,最终纳入 9 篇 RCT<sup>[3-11]</sup>,均为中文文献。纳入文献质量均为 B 级。纳入文献一般情况及质量评级见表 1。

表 1 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛临床研究纳入文献一般情况

第一作者	发表年份	治疗组		对照组		P 值	疗程	质量评级
		有效数	总例数	有效数	总例数			
徐险峰	2007	22	25	18	25	<0.05	30 d	B
林懿才	2008	24	31	16	31	<0.05	4 周	B
宋贵峰	2009	27	30	18	30	<0.05	2 周	B
张红梅	2009	38	40	34	40	<0.05	4 周	B
熊宁	2009	59	66	20	32	<0.05	30 d	B
邵初阳	2011	58	60	49	60	<0.05	4 周	B
夏勒帕提	2012	29	30	24	30	<0.05	8 周	B
马湖蕊	2013	28	30	22	30	<0.05	4 个月	B
史春春	2013	49	56	40	56	<0.05	2 周	B

## 2.2 疗效评价

2.2.1 临床疗效 异质性检验结果显示 $P=0.98$ , $I^2=0$ ,表明各研究结果具有同质性,故采用固定效应模型合并统计量进行 Meta 分析。总效应 $Z=6.28$  ( $P<0.000 01$ ), $OR=4.12$ ,95%CI (2.65, 6.41),说明两组差异具有统计学意义,提示在常规治疗基础上通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛效果较常规治疗组好(见图 1)。漏斗图显示各点分布对称性良好,提示存在发表偏倚的可能性较小(见图 2)。

2.2.2 心电图评价 9 篇文献中有 2 篇文献进行对心电图的改善作用进行了评价,异质性检验结果显示 $P=0.59$ , $I^2=0\%$ ,表明各研究结果具有同质性,故采用固定效应模型合并统计量进行 Meta 分析。总效应 $Z=2.69$  ( $P=0.007$ ), $OR=2.14$ ,95%CI (1.78, 4.76),说明两组差异具有统计学意义,提示在常规治疗基础上通心络胶囊联合曲美他嗪治疗对不稳定型心绞痛心电图的改善作用较常规治疗组好(见图 3)。

2.3 药物不良反应评价 9 篇文献中有 4 篇文献药物不良反应进行了评价,异质性检验结果显示 $P=0.79$ , $I^2=0$ ,表明各研究结果具有同质性,故采用固定效应模型合并统计量进行 Meta 分析。总效应 $Z=1.09$  ( $P=0.92$ ), $OR=1.06$ ,95%CI (0.33, 3.45),说明两组差异无统计学意义,提示两组治疗不稳定型心绞痛药物不良反应发生率无明显差别(见图 4)。

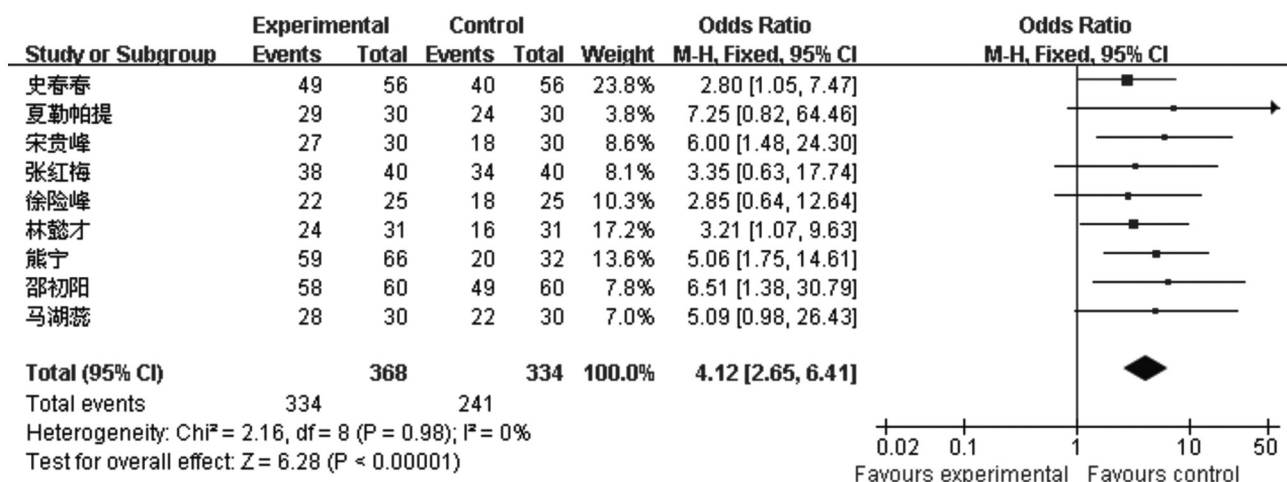


图1 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛临床疗效的森林图

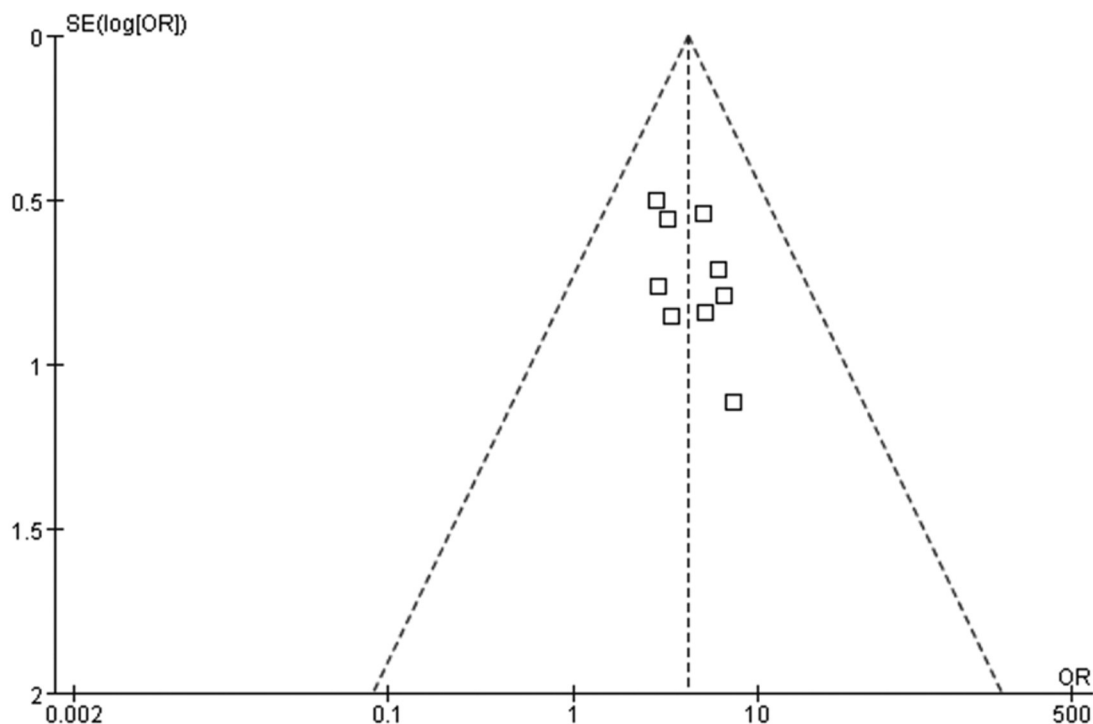


图2 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛临床疗效的漏斗图

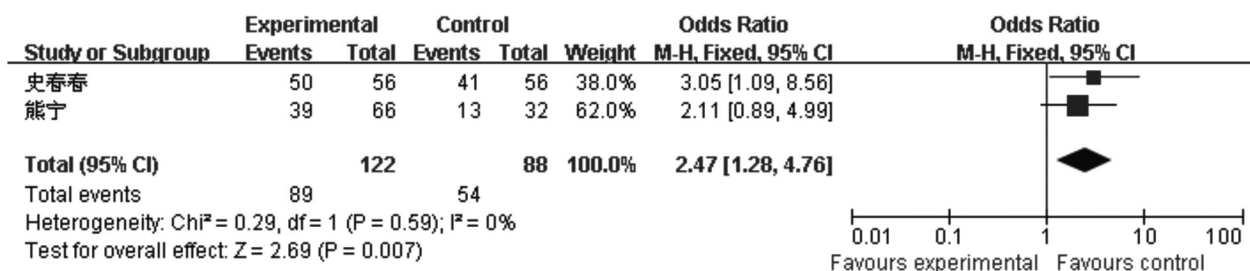


图3 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗对不稳定型心绞痛心电图影响的森林图



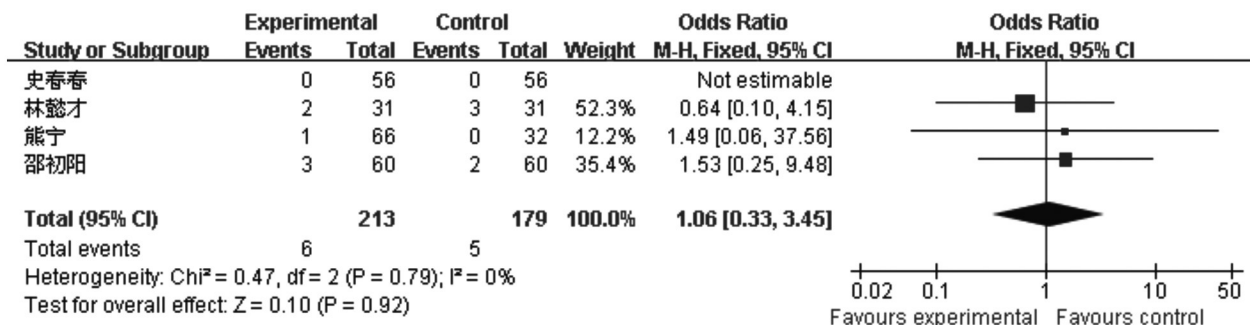


图 4 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛药物不良反应发生率的森林图

### 3 讨论

本研究纳入的 9 篇文献均为随机分组,并提及疗效判定的具体方法,统计分析了试验组和对照组有效率。6 篇文献测定了心电图 ST 段下移改善程度和各导联中 ST 段下降倒数。9 篇文献没有具体比较患者的性别、年龄、身高、体重、病程、治疗方案等基线资料,但结果均显示差异无统计学意义,组间具有可比性。均未报道病例退出与失访的例数及原因。纳入研究文献的试验方法基本类似,但结局评价指标差异较大。由于文献质量偏低,本研究结果尚需更严格的循证医学证据。

研究表明,通心络可以降低患者血浆内皮素(ET)水平,升高 NO 和超氧化歧化酶(SOD)水平,抑制氧自由基的形成,从而改善血管内皮功能<sup>[12]</sup>。同时,通心络还具有降低血脂、稳定易损斑块的作用<sup>[13]</sup>。除此之外,通心络还能起到补气活血、通络止痛的作用<sup>[14]</sup>。本研究对多项随机对照临床研究荟萃分析对于提高疗效、降低死亡率有较好的证实价值,通心络能明显减轻不稳定型心绞痛的临床症状,值得临床应用。曲美他嗪是哌嗪类化合物,可以促进葡萄糖氧化,抑制游离脂肪酸氧化,利用有限的氧产生更多的 ATP,恢复细胞膜磷脂合成,减轻细胞内酸中毒、钙离子的超载和自由基损害<sup>[15]</sup>。曲美他嗪是有效的抗心绞痛药物,与硝酸酯类或钙通道阻滞剂不同,它不影响冠状动脉血流,也无β受体阻滞剂减慢心率、减弱心肌收缩或降低血压作用<sup>[16]</sup>。研究结果显示,与原有抗心绞痛药物联合应用曲美他嗪 20 mg,每天 3 次,对不稳定型心绞痛的治疗起到补充和完善作用,具有广阔的应用前景。

本研究具有一定的局限性。首先,部分研究所采用的试验方案设计欠科学,随机、盲法处理不明确。其次,各样本含量、曲美他嗪和通心络应用疗程、研究对象基本情况并不完全相同,故证据强度不高。此外,大部分 Meta 分析纳入的文章都是阳性结果的试

验文献,可能导致一定存在发表偏倚。这些都导致本研究质量不高。

本研究结果证实在常规抗心绞痛治疗基础上联合应用通心络胶囊和曲美他嗪,可以提高不稳定型心绞痛患者的疗效,明显改善心电图情况,且安全性良好。但本 Meta 分析纳入文献数量及总样本量较小,质量等级不高。因此,在临床推广之前,有必要进行大样本、随机、双盲对照试验证实疗效。

### 参考文献

- [1] 许先进. 通心络治疗心脑血管病作用机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(1): 69-72.
- [2] 徐怀东, 李雪梅. 曲美他嗪药理学与临床研究进展[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(3): 278-280.
- [3] 徐险峰. 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(4): 66-67.
- [4] 林懿才, 刘 晖, 黄 平, 等. 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(6): 33-34.
- [5] 宋贵峰. 曲美他嗪联合通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛疗效评价[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(3): 555-556.
- [6] 张红梅, 杜天敏. 通心络联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(15): 24.
- [7] 熊 宁, 魏 璐, 王 强, 等. 通心络胶囊、曲美他嗪治疗老年不稳定型心绞痛 66 例的疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 31(2): 206-207.
- [8] 邵初阳. 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011(19): 2370-2372.
- [9] 夏勒帕提·伊布拉音. 通心络联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(29): 164.
- [10] 马湖蕊, 张 妍, 贾 云, 等. 通心络胶囊联合曲美他嗪治疗冠心病 30 例[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 2873-2874.
- [11] 史春青. 曲美他嗪联合通心络胶囊对不稳定型心绞痛的临床疗效探讨[J]. 中国医药导刊, 2013, (1): 82-83.
- [12] 梁俊清, 吴以岭, 贾振华, 等. 气虚对大鼠血管内皮功能的影响及通心络超微粉抗氧化保护作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(4): 267-271.
- [13] 左 芳, 赵玉霞. 通心络胶囊对动脉粥样硬化斑块影响的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(3): 200-202.
- [14] 郑沁鈞. 通心络胶囊药理及临床应用研究进展[J]. 河北中医, 2003, 25(5): 393-395.

## 急性乙二醇中毒 44 例文献检索报告

谭彬昕,董瑶瑶,张志坚

(重庆市巴南区人民医院重症医学科,重庆 401320)

**【摘要】** 目的 了解乙二醇中毒的临床特征。方法 检索 1990-2013 年《万方数据库》、《中文科技期刊数据库》、《CNKI 数据库》所收录的文献,选取 22 篇与乙二醇中毒有关的病例报道文献,从中提取病例资料进行统计分析。结果 乙二醇中毒共 44 例,男:女为 10:1。其中,肾功能受损 35 例(79.55%);尿少 15 例,血尿 3 例,氮质血症 17 例。意识障碍 27 例(61.36%);烦躁 5 例,嗜睡 6 例,昏迷 5 例,精神异常 11 例。代谢性酸中毒 25 例(56.81%),恶心呕吐 23 例(52.27%),高钾血症 21 例(47.73%),头晕 13 例(29.55%),乏力 12 例(27.27%),抽搐 3 例(6.82%),呼吸衰竭 2 例(4.55%)。结论 乙二醇中毒的临床特征多种多样,肾功能受损是乙二醇中毒的主要临床特征。

**【关键词】** 乙二醇;中毒;急性;文献检索

**【中图分类号】** R595.6 **【文献标识码】** C **【文章编号】** 1003-6350(2015)07-1065-03

乙二醇(Ethylene glycol, EG)是一种无色透明、挥发性低的粘稠液体,可用作溶剂、配制发动机的抗冻剂。家庭汽车的增加也提升了人们与防冻液接触的机会,由于化学结构与乙醇相似,误服事件时有发生。作为医学急症,急性乙二醇中毒如果得不到及时诊断和治疗,可出现由乙二醇毒性代谢产物引起的严重中枢神经系统抑制、代谢性酸中毒、心肺症状以及肾功能不全等临床症状,甚至死亡。由于在临床乙二醇中毒较少见,本文对国内发表的相关文献进行提取汇总分析来了解乙二醇急性中毒的临床特点及规律。

### 1 资料与方法

1.1 病例收集 以“急性乙二醇中毒”或“防冻液中毒”为检索词,“题名或标题”为检索项,检索出 1992-2013 年在《万方数据库》、《中文科技期刊数据库》和《CNKI 数据库》中发表的 52 篇病例报道文献。仔细筛选后,剔除 27 篇重复报道文献,3 篇临床资料不完整的文献,最终纳入 22 篇报道文献(共 44 例)来研究。

1.2 数据提取 认真阅读 22 篇文献全文后,将 44 例患者的年龄、性别、摄入乙二醇的剂量、症状、体征、辅助检查结果、病情演变、治疗经过、转归等用

Excel 表格记录。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS16.0 统计软件分析。计量数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料以例(%)表示。计量资料用 *t* 检验(成组设计),计数资料用  $\chi^2$  检验(确切概率法), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般资料 纳入研究的病例来源于全国各地 22 家医院,在 1995 年进行了首次报道<sup>[1]</sup>。截止 2013 年共计报道 44 例乙二醇急性中毒病例,年龄波动在 9~57 岁,平均年龄(30±8)岁;男女比例为 10:1;既往均无严重疾病病史。摄入乙二醇量:10~100 ml 8 例(18.2%),101~150 ml 15 例(34.1%),151~300 ml 17 例(38.6%),300 ml 以上 4 例(9.1%)。从摄入乙二醇到医院就医时间:0~10 h 14 例(31.8%),10~20 h 23 例(52.3%),20 h 以上 6 例(13.6%),时间不详 1 例(2.3%)。同时饮酒 3 例。

#### 2.2 临床特征

2.2.1 主要临床症状 1 例未描述乙二醇中毒后症状。余下 43 例中意识障碍 27 例(61.36%);烦躁 5 例、嗜睡 6 例、昏迷 5 例、精神异常 11 例;恶心呕吐 23 例

基金项目:重庆市卫生局科研项目(编号:2012-2-419)

通讯作者:张志坚。E-mail:zzj19790208@yeah.net

[15] 曲美他嗪 IV 期临床试验协作组. 曲美他嗪治疗冠心病合并左心功能不全患者的疗效研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(9): 793-795.

[16] Porin M, Harpeyc K, Alla J, et al. Lack of effects of trime tazidine

on systemic hemody-namics in patients with coronary artery disease: a placebo-ontrrolled study [J]. Clin Trials Metaanal, 1994, 29: 49-56.

(收稿日期:2014-09-15)