

速效救心丸治疗冠心病心绞痛 Meta 分析

汪晓军 徐保宁 宁夏医学院附属医院(银川 750004)

摘要 目的: 评价速效救心丸治疗冠心病心绞痛的疗效与安全性。方法: 按照循证医学的要求, 全面检索中国期刊全文数据库中 1995-2007 年国内发表的速效救心丸治疗冠心病心绞痛临床试验的相关文献, 把符合纳入标准的 14 篇文献作为 Meta 分析的对象, 选择心绞痛症状疗效、心电图疗效作为效应指标进行同质性检验和合并效应量的估计。结果: 14 项研究经 Meta 分析合并后结果显示, 速效救心丸治疗组在减少心绞痛发作次数、改善缺血性心电图和不良反应方面均优于对照组。结论: 现有的临床证据表明, 速效救心丸治疗冠心病心绞痛有效, 安全性较高。

主题词 冠状动脉硬化 中医药疗法 心绞痛 中医药疗法 活血祛瘀剂 治疗应用 @速效救心丸

速效救心丸主要由川芎、冰片等药味组成, 具有镇静止痛, 改善微循环, 降低外周血管阻力, 减轻心脏负荷, 改善心肌缺血的作用, 能够行气活血, 祛瘀止痛, 增加冠脉血流量, 缓解心绞痛。速效救心丸已上市多年, 国内广泛使用, 多家医学杂志报道了其各种应用, 不知其疗效究竟如何, 安全性有多高, 证据的强度有多大, 由于各临床报道的病例数较少, 质量参差不齐, 存在着样本例数选择不规范, 研究方法描述不清楚, 方案设计欠科学等不足, 不能得出准确可靠的结论。笔者检索了 1995-2007 年来公开发表的有关速效救心丸治疗冠心病心绞痛的临床研究文献, 用 Meta 分析方法进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 检索方法 检索范围: 中国医院数字图书馆(www.chkd.cnki.net) 期刊全文数据库; 检索年限: 1995-2007 年; 检索方法: 以速效救心丸、冠心病心绞痛、对照等作为关键词, 搜索有关速效救心丸治疗冠心病心绞痛的所有文献, 查阅原文, 并进行统计分析。

1.2 资料纳入标准 (1) 原始资料为已公开发表的文献, 年限为 1995-2007 年; (2) 原始文献必须是随机对照试验或临床对照试验, 内容中治疗组干预措施为速效救心丸, 并设立了有别于治疗组治疗方法的对照组; (3) 治疗过程中, 如果患者出现心绞痛, 允许含服硝酸甘油; (4) 各文献研究方法相似, 有综合的统计指标, 一般资料齐全。

1.3 纳入文献的质量评价 采用 Jadad 量表评分法(Jadad Scale)^[1], 由两位评价者独立地对入选的资料进行质量评分和资料提取, 1~2 分为低质量研究, 3~5 分为高质量研究。然后交叉核对, 如有分歧通过讨论解决。

1.4 统计方法 当观察指标为定量变量资料后进行异质性检验, 当试验结果的异质性无统计学意义($P > 0.05$) 时, 进行合并效应量的估计。潜在的发表偏倚采用“漏斗图”进行分析。研究结果进行敏感性分析。

1.4.1 采用 Peto 法^[2-3] 计算每项研究试验组的实际阳性数 a_i 的理论数 E_i 实际阳性数与理论数之差 $(a_i - E_i)$ 及其平方 $(a_i - E_i)^2$ 、 $a_i N_i$ 的方差 V_i 比值比 (OR) 及各列之纵向合计 () 等。其计算公式分别是

$$E_i = \frac{(a_i + b_i)(a_i + c_i)}{N_i}$$
$$V_i = \frac{(a_i + b_i)(a_i + c_i)(b_i + d_i)}{N_i^2(N_i - 1)}$$
$$OR = \exp \frac{(a_i - E_i)}{V_i}$$

式中 a_i b_i c_i d_i N_i 分别为每项研究试验组的实际阳性数和实际阴性数, 对照组的实际阳性数和实际阴性数, 以及样本大小, \exp 即取反自然对数。

1.4.2 按照四格表数据的 Meta 分析方法 (Peto 法) 进行同质性检验, 其计算方法是:

$$\chi^2 = \frac{(a_i - E_i)^2}{V_i} - \frac{[\sum (a_i - E_i)]^2}{\sum V_i}$$

1.4.3 合并效应量的估计: 采用 Peto 法计算合并效应量 (OR 合并) 及其 95% 可信区间, 其计算公式是:

$$OR_{\text{合并}} = \exp \frac{(a_i - E_i)}{V_i}$$

OR 合并 95% 可信区间的计算:

$$\exp \frac{(a_i - E_i) \pm 1.96 \sqrt{V_i}}{V_i}$$

OR 合并的检验: 采用 χ^2 检验, 其公式为:

$$\frac{[\sum (a_i - E_i)]^2}{\sum V_i}, \text{自由度 } df = 1, \text{查表得出显著性的概率水}$$

平。

2 结果

2.1 纳入研究的描述: 共检出相关文献 33 篇, 经逐一筛选、评价, 最后有 14 文献^[4-17] 共计 2311 名病例符合纳入标准。

2.2 纳入研究的资料情况与方法学质量评价: 速效救心丸治疗组: 速效救心丸 4-6 粒次, 3 次/d; 对照组: 心可舒、复方丹参滴丸、消心痛、硝酸甘油、复方丹参片、活心丹等, 均是临床用药剂量。各文献的基本情况, 见表 1。

在纳入的 14 篇文献中, 1 篇未采用随机, 13 篇均为随机对照试验, 其中随机双盲试验 1 篇, 但未描述随机方法、盲方、揭盲的具体实施。基线比较方面, 14 篇文献均说明了“两组具有可比性”或“无显著性差异”, 并进行了统计分析。没有 1 个试验

对有无退出或失访病例进行文字记录。7 篇文献有不良反应的描述和评价,1 篇对照组有而治疗组无不良反应的描述和评价,

其它 6 篇都无详细描述和评价不良反应。按 Jadad 评分 14 个研究均属于低质量研究

表 1 纳入研究的原始文献基本情况

编号	作者	药物		例数		评定时 间(d)	心绞痛症状有效率		心电图改善有效率		ADR 例	
		A 组	B 组	A 组	B 组		A 组(%)	B 组(%)	A 组(%)	B 组(%)	A 组	B 组
1	常佩芬	S	心可舒	60	40	28	56(93.7)	30(10)	35(58.3)	14(45)	0	0
2	曹生海等	S	复方丹参滴丸	105	82	14	95(90.5)	66(80.5)	79(75.2)	53(64.7)	3	1
5	孙步策	S	消心痛	50	50	—	48(96)	47(94)	27(54)	32(64)	—	—
6	高云颂等	S	消心痛	60	60	90	54(90.0)	39(65.0)	40(66.7)	38(63.3)	2	3
9	季科夫	S	硝酸甘油	36	36	30	33(91.7)	32(88.9)	25(69.4)	23(63.9)	2	0
10	施海	S	消心痛	40	30	28	37(92.5)	27(90.0)	23(57.5)	9(30.0)	0	6
12	蔡惠元	S	消心痛等常规西药	50(40)	50(39)	10	49(98.0)	46(92.0)	32(80.0)	23(59.0)	—	6
15	马贤珍等	S	复方丹参片	83	33	28	78(94.0)	22(66.7)	50(60.2)	17(51.5)	—	—
16	武宇平	S	消心痛等常规西药	43	43	30	40(93.0)	33(76.7)	33(76.7)	32(74.4)	—	—
18	高靖	S	长效消心痛	98	80	42	93(94.9)	48(60.0)	69(70.4)	40(50.0)	6	9
20	刘振义等	S	活心丹	385	235	90	349(90.4)	155(66.0)	308(80.0)	146(69.1)	0	1
22	宋执敬等	S	复方丹参片	102(84)	82(65)	28	95(93.1)	63(76.8)	55(65.5)	29(44.6)	—	—
24	韩涛等	S	复方丹参滴丸	30	30	28	28(93.3)	26(86.7)	16(53.3)	15(50.0)	—	—
31	郭蕴元等	S	消心痛	161	157	14	151(93.7)	117(74.5)	110(68.3)	105(66.9)	—	—

注: S 为速效救心丸; A 组为治疗组; B 组为对照组; 观察时间两组相同; “*” 为心绞痛症状和心电图改善的病例不同, 前为心绞痛症状的例数, () 内为心电图改善的例数; “—” 为文献中未作描述。

2.2 合并分析

2.2.1 心绞痛症状 Meta 分析: 14 项研究以心绞痛症状疗效的同质性检验: $\chi^2 = 13.9499$, 自由度为 13, $P > 0.05$, 表明 14 项研究具有同质性, 可以合并结果。合并效应量的估计: OR 合并 = 4.2864, OR 合并 95% 可信区间为 [3.4008, 5.402], 其 95% 可信区间大于 1。OR 合并的检验: $\chi^2 = 151.9483$, $P < 0.001$, 表明速效救心丸对心绞痛的疗效与对照组药物比较, 有显著性差异。见漏斗图 1 和表 2。

2.2.2 心电图改善 Meta 分析: 14 项研究以心电图改善

疗效的同质性检验: $\chi^2 = 21.2757$, 自由度为 $df = 13$, $P > 0.05$, 表明 14 项研究具有同质性, 可以合并结果。合并效应量的估计: OR 合并 = 1.7256, OR 合并 95% 可信区间为 [2.0629, 1.4435], 其 95% 可信区间大于 1。OR 合并的检验: $\chi^2 = 35.9002$, $P < 0.001$, 表明速效救心丸对心电图疗效与对照组药物比较, 有显著性差异。见漏斗图 2 和表 3。

表 2 心绞痛症状研究的 Meta 分析

k	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	N ₁	E ₁	a ₁ - E ₁	(a ₁ - E ₁) ²	V ₁	(a ₁ - E ₁) ² / V ₁	OR ₁
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7) = (1) - (6)	((8) = (7) × (7))	(9)	((10) = (8) / (9))	((11) = (7) / (9))
1	56	4	30	10	100	51.6	4.4	19.36	2.9188	6.6328	4.5153
2	95	10	66	16	187	90.4	4.6	21.16	5.5412	3.8187	2.2937
3	48	2	47	3	100	47.5	0.5	0.25	1.1995	0.2084	1.5172
4	54	6	39	21	120	46.5	7.5	56.25	5.2752	10.6631	4.1444
5	33	3	32	4	72	32.5	0.5	0.25	1.6021	0.1560	1.3663
6	37	3	27	3	70	36.6	0.4	0.16	1.3629	0.1174	1.3411
7	49	1	46	4	100	47.5	1.5	2.25	1.1995	1.8758	3.4922
8	78	5	22	11	116	71.6	6.4	40.96	2.8320	14.4633	9.5820
9	40	3	33	10	86	36.5	3.5	12.25	2.7912	4.3888	3.5041
10	93	5	48	32	178	77.6	15.4	237.16	7.2933	32.5175	8.2608
11	349	36	155	80	620	313.0	36.0	1296	22.2302	58.2991	5.0502
12	95	7	63	19	184	87.6	7.4	54.76	5.5457	9.8743	3.7976
13	28	2	26	4	60	27	1	1	1.3729	0.7284	2.0717
14	151	10	117	40	318	135.7	15.3	234.09	10.5662	22.1546	4.2547
SUM	1206	97	751	257	2311	1101.6	104.4	1975.9	71.7307	165.8982	4.2863

2.3 敏感性分析: 由于纳入文献中没有一篇报道了失访或退出病例, 故不能将失访病例作为治疗失败进行敏感性分析。14 篇研究的 Jadad 评分均很低, 其中 13 篇都是 1 分, 1 篇是 2 分, 故进行排除高质量研究后文献的敏感性分析意义不大。

2.4 不良反应: 14 篇文献中只有 6 篇对不良反应进行了观察和明确说明, 对照组有 26 例出现了不良反应比速效救心丸组高, 速效救心丸组有 13 例出现了不良反应, 主要是胃部不适、胃痛、腹泻、咽干, 停药或对证治疗后缓解, 另外 8 篇或无提到

或表示无明显不良反应。

讨论 通过本系统评价结果可以看出,速效救心丸治疗冠心病心绞痛在减少心绞痛发作、改善心电图疗效方面均优于对照组,不良反应发生率比对照组略低。

经漏斗图分析,结果可以看出该项 Meta 分析所搜集文献发表性偏倚控制尚可,评价结果较为稳定,具有一定可信度,然而也不排除其阴性结果未得以发表的可能性。速效救心丸治疗

冠心病心绞痛作用与对照组之间的效应的显著差异可能与试验的方法学质量较低有关,这些实验大多数仅叙述采用随机分组,而未给予足够的信息是否做到了真正的随机,不排除有夸大疗效的因素存在。

建议以后的研究应尽量避免低水平的重复,而应进行合理设计、严格执行多中心大样本的随机对照双盲试验来进一步验证其疗效和安全性,以便得出更为可靠的结论指导临床运用。

表 3 心电图改善的 Meta 分析

k	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	N ₁	E ₁	a ₁ -E ₁	(a ₁ -E ₁) ²	V ₁	(a ₁ -E ₁) ² /V ₁	OR ₁
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)=(1)-(6)	((8)=(7)×(7))	(9)	((10)=(8)/(9))	((11)=(7)/(9))
1	35	25	14	26	100	29.4	5.6	31.36	6.0582	5.1765	2.5203
2	79	26	53	29	187	74.1	4.9	24.01	9.6104	2.4983	1.6651
3	27	23	32	18	100	29.5	-2.5	6.25	6.1086	1.0231	0.6641
4	40	20	38	22	120	39	1	1	6.8824	0.1453	1.1564
5	25	11	23	13	72	24.0	1	1	4.0563	0.2465	1.2796
6	23	17	9	21	70	18.3	4.7	22.09	4.3159	5.1183	2.9713
7	32	8	23	16	79	27.8	4.2	17.64	4.2301	4.1701	2.6990
8	50	33	17	16	116	47.9	2.1	4.41	5.8110	0.7589	1.4353
9	33	10	32	11	86	32.5	0.5	0.25	4.0147	0.0623	1.1326
10	69	29	40	40	178	60.0	9	81	10.5143	7.7038	2.3537
11	308	77	146	89	620	281.9	26.1	281.21	28.6562	23.7718	2.4863
12	55	29	29	36	149	47.4	7.6	57.76	9.0730	6.3661	2.3109
13	16	14	15	15	60	15.5	0.5	0.25	3.8093	0.0656	1.1403
14	110	51	105	52	318	108.9	1.1	1.21	17.4617	0.0693	1.0650
SUM	902	373	576	404	2255	836.2	65.8	929.44	120.6021	57.1759	1.7256

参考文献

[1] 旭 毓,夏 旭 医学信息定量综合的新方法 Meta 分析[J]. 医学信息, 2002, 15(5): 303-305.
 [2] 富振英. Meta-Analysis 研究资料的统计方法[J]. 药物流行病学杂志, 1994, 3(1): 220-222.
 [3] 刘关键,王家良,康德英. 四格表数据 Meta 分析的简明统计方法[J]. 华西医科大学学报, 2000, 31(2): 265-268.
 [4] 常佩芬. 持续服用速效救心丸治疗冠心病心绞痛 60 例临床观察[J]. 中国老年保健医学, 2004, 2(3): 24-26.
 [5] 曹生海,燕小霞,张嘉毅,等. 速效救心丸短期治疗冠心病心绞痛 105 例疗效观察[J]. 中成药, 2007, 4(29): 486-488.
 [6] 孙步策. 速效救心丸与消心痛治疗冠心病心绞痛疗效比较[J]. 中国自然医学杂志, 2002, 4(3): 185-186.
 [7] 高云颂,钱秋玉,郝影霞. 速效救心丸与消心痛治疗老年冠心病心绞痛对照研究[J]. 北京中医, 2006, 25(5): 320-321.
 [8] 季科夫. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 36 例[J]. 中国中医急症, 5(3): 118.
 [9] 施 海. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 40 例[J]. 中成药, 2002, 24(11): 852-854.

[10] 蔡惠元,谭峰. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 50 例[J]. 现代医药卫生, 2003, 19(9): 1163-1164.
 [11] 马贤珍,扬庆昆. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 83 例临床观察[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(21): 2211-2212.
 [12] 武宇平. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 86 例疗效观察[J]. 天津中医, 1996, 13(6): 10-11.
 [13] 高 靖. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 86 例疗效观察[J]. 全科临床荟萃, 2003, 6(3): 250-251.
 [14] 刘振义,刘振义,刘 勇. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 385 例临床观察[J]. 中国中医急症, 1996, 5(3): 116-117.
 [15] 宋执敬,任绪功. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛近期疗效观察[J]. 中西医结合实用临床急救, 1995, 2(2): 83-84.
 [16] 韩 涛,邓丽君,冯 铃. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛临床疗效及机理研究[J]. 中医杂志, 2000, 41(12): 733-734.
 [17] 郭蕴元,高举真. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 1996, 5(3): 115-116.

(收稿 2008-03-01; 修回 2008-05-02)