

志, 2013, 19(1): 64-68.

[23] 华 琼, 华海清. 人参皂苷 Rg3 抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 中医学报, 2012, 27(3): 266-269.

[24] 向发良, 黄赞松. 苦参素抗肝癌作用研究[J]. 医学综述, 2011, 17(19): 2992-2995.

[25] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *Brit Med J*, 2009, 339: b2535.

通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭的 Meta 分析

贺 秀¹, 路晨阳¹, 李金桥¹, 景 娜¹, 刘永铭^{2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 对通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭进行 Meta 分析。**方法** 检索 Pubmed、The Cochrane library、Web of Science、维普、中国生物医学文献服务系统、中国期刊网、万方数据库, 时间从建库至 2018 年 2 月 28 日, 筛选通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭的随机对照试验文献, 对纳入研究采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行风险评估。然后, 通过 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 17 项研究, 1 752 例患者。与对照组 (常规治疗) 比较, 观察组 (通心络胶囊+常规治疗) 能显著改善患者心功能 (OR=4. 28, 95% CI 3. 04~6. 01, $P<0. 000 01$), 增加左室射血分数 (WMD=6. 64, 95% CI 5. 97~7. 31, $P<0. 000 01$) 和心排出量 (WMD=0. 40, 95% CI 0. 32~0. 47, $P<0. 000 01$), 减少心绞痛发作次数 (WMD = -1. 20, 95% CI -1. 37~-1. 02, $P<0. 000 01$) 和硝酸甘油用量 (WMD = -1. 38, 95% CI -1. 59~-1. 17, $P<0. 000 01$), 并且 2 组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P=0. 72$)。**结论** 通心络胶囊可改善冠心病心力衰竭患者临床症状及心功能。

关键词: 通心络胶囊; 冠心病心力衰竭; Meta 分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)07-1572-06

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2019. 07. 017

Meta-analysis of Tongxinluo Capsules in treating coronary heart failure

HE Xiu¹, LU Chen-yang¹, LI Jin-qiao¹, JING Na¹, LIU Yong-ming^{2*}

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

KEY WORDS: Tongxinluo Capsules; coronary heart failure; Meta-analysis

心力衰竭是冠心病发生发展的终末阶段, 与冠状动脉狭窄、炎症、心肌供血不足、栓塞、心排量减少等有关, 慢性心力衰竭是其最常见的类型, 全国因其死亡的患者约占心血管疾病总死亡率的 41%^[1-2]。其中, 冠心病心力衰竭患者长期应用强心剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂来进行治疗, 大多会产生耐药性及毒副作用, 病死率虽有所下降, 但首诊后 5 年内病死率仍高达 50%^[3]。

近年来, 中药通心络胶囊在冠心病心力衰竭临床治疗上应用广泛, 陈庆军^[4] 等发现该制剂疗效理想, 不良反应少, 但目前尚无其疗效及安全性的系统评价。因此, 本研究对通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭进行 Meta 分析, 从而为相关临床研究提供证据, 使中药在临床上能得到更好的推广应用。

1 资料与方法

1. 1 纳入标准

1. 1. 1 研究类型 随机对照试验。

收稿日期: 2018-06-22

作者简介: 贺 秀 (1991—), 女, 硕士生, 从事老年医学 (心血管和内分泌) 研究。Tel: 18794237695, E-mail: 3351926762@qq.com

*** 通信作者:** 刘永铭 (1965—), 男, 硕士, 教授, 从事老年医学 (心血管和内分泌) 研究。Tel: (0931) 3905843, E-mail: cardtonm@263. net

1.1.2 研究对象 冠心病心力衰竭患者，包括缺血性心肌病、陈旧性心肌梗死。

1.1.3 干预措施 对照组为常规治疗，包括利尿剂、强心剂、醛固酮受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸甘油、美托洛尔；观察组在对照组基础上，加用通心络胶囊。

1.1.4 指标检测 包括临床有效率（临床症状或心功能是否改善，心功能按纽约 NYHA 进行分级）、射血分数、心排出量、心绞痛发作次数、硝酸甘油用量、不良反应发生率。

1.2 排除标准 （1）未使用常规治疗；（2）排除急性冠脉综合征；（3）无法获取全文；（4）未提供相关观察指标；（5）重复发表（选取发表年限最新者）。

1.3 检索策略 检索外文数据库（Pubmed、The Cochrane library、Web of Science）、中文数据库（维普、中国生物医学文献服务系统、中国期刊网、万方），时间从建库至 2018 年 2 月 28 日，中文检索关键词为通心络、心衰、心力衰竭，英文检索关键词为 heart failure、cardiac failure、Tongxinluo。

1.4 文献筛选 由 2 位研究人员分别按照纳入、排除标准筛选文献，当意见不一致时通过第 3 位研究人员解决。首先，将检索题录导入 EndNote 系统进行查重，排除重复文献，然后阅读题目和摘要排除无关文献，最后下载全文，逐篇阅读，确定最终的纳入文献。

1.5 资料提取及质量评估 由 2 位研究人员独立提取资料并交叉核对，如意见不一致时通过第 3 位研究人员解决，提取内容包括患者姓名、发表时间、样本量、治疗措施、疗程、观察指标。然后，通过 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具对纳入研究进行风险评估。

1.6 统计学分析 通过 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析，计数资料采用比值比（OR）或相对危险度（RR），计量资料采用加权均数差（WMD），计数资料与计量资料均以 95% 可信区间（CI）表示。首先，采用卡方检验分析各研究结果间的统计学异质性，同时以 I^2 判断异质性，若各项研究之间无统计学异质性，则采用固定效应模型；若有，则采用随机效应模型，再进行漏斗图分析，以判断纳入研究是否存在潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 按照检索策略，初步检出

文献 2 345 篇，通过阅读文献题目、摘要和全文，最终纳入 17 篇，均为中文。流程见图 1。

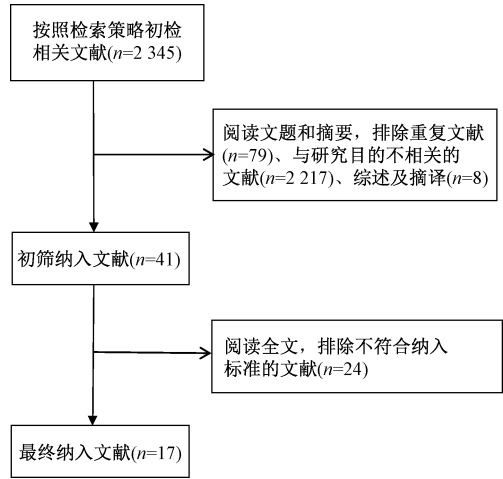


图 1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Literature retrieval and screening process

2.2 纳入研究基本特征 17 项研究中冠心病心力衰竭患者有 1 752 例，其中观察组 865 例，对照组 887 例，治疗措施包括药物剂量及次数，检测指标包括射血分数、心排出量、临床有效率、心绞痛发作次数、硝酸甘油用量、不良反应发生率。见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 6 项研究^[5-10]描述了随机序列产生的方法，其余 11 项未描述；所有研究均未提到是否采用盲法和分配隐藏，均无退出或失访人员，不存在不完整资料偏倚的可能，均描述了各组基线情况。见图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 临床有效率 有 16 项研究^[4-8, 10-20]报道了临床有效率，由于各项研究之间无明显异质性 ($P=1.00$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型，结果见图 3，可知观察组临床有效率显著高于对照组 ($OR=4.28$, 95% CI 3.04~6.01, $P<0.000\ 01$)。

2.4.2 射血分数 13 项研究^[4-13, 16-18]报道了射血分数，由于各项研究之间有明显异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$)，故采用随机效应模型，结果见图 4，可知观察组射血分数显著高于对照组 ($WMD=3.14$, 95% CI 1.10~5.18, $P=0.003$)。为了减小异质性，又采用了敏感性分析，剔除史学颖 2016^[9]、张明伟 2017^[7]、李继良 2015^[13]、樊琳 2015^[5]、蔡尚清 2013^[18]、陈庆军 2017^[4]后，各项研究之间有无同质性 ($P=0.12$, $I^2=40\%$)，故采用固定效应模型，发现结果不变 ($WMD=6.64$, 95% CI 5.97~7.31, $P<0.000\ 01$)。

表 1 纳入研究基本特征 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Basic characteristics of included studies ($\bar{x}\pm s$)

第一作者	发表年份	病例数/例	观察组/对照组/例			平均年龄/岁		治疗措施	疗程	观察指标
			观察组	对照组		观察组	对照组			
张莉 ^[10]	2014	162	70	92		66.7±9.3	65.6±8.3	4粒/次,3次/d	6个月	①②③④⑤
史学颖 ^[9]	2016	120	60	60		63.5±14.2	69.4±9.7	3粒/次,3次/d	8周	①②
吴政洪 ^[8]	2015	118	59	59		61±9	63±9	4粒/次,3次/d	6个月	①②③⑥
朴红莲 ^[11]	2013	84	42	42		61.35±12.82	60.66±13.54	0.26 g/粒,4粒/次,3次/d	6个月	①②③④⑤
张华 ^[12]	2013	96	48	48		43~79	43~79	4粒/次,3次/d	6个月	①②③④⑤
李继良 ^[13]	2015	100	50	50		62.8±3.9	64.6±3.4	1.04 g/次,3次/d	—	①②③
钟王杰 ^[14]	2016	100	50	50		59.6±2.7	58.9±3.2	4粒/次,3次/d	6个月	①②③⑥
赵师墨 ^[15]	2013	40	20	20		40~70	40~70	4粒/次,3次/d	6个月	③
秦亚妮 ^[16]	2014	90	45	45		54~78	54~78	0.26 g/粒,4粒/次,3次/d	6个月	①②③④⑤
张明伟 ^[7]	2017	160	80	80		67.12±2.63	67.17±2.61	3粒/次,3次/d	4周	①②③⑥
俞海峰 ^[6]	2014	190	95	95		65.5±3.2	64.5±3.2	3粒/次,3次/d	24周	①②③⑥
谢中华 ^[17]	2014	90	45	45		63±4	61±4	4粒/次,3次/d	6个月	①②③④⑤⑥
樊琳 ^[5]	2015	96	48	48		64.2±3.3	63.7±3.1	1.04 g/次,3次/d	6个月	①②③
陈庆军 ^[4]	2017	114	57	57		65.2±8.7	63.5±6.9	2~4粒/次,3次/d	1个月	①②③
蔡尚清 ^[18]	2013	80	40	40		60.2±4.5	60.2±4.5	1.04 g/次,3次/d	6个月	①②③
杨四春 ^[19]	2013	60	30	30		54~78	54~78	4粒/次,3次/d	6个月	③⑥
阿达来提·卡迪尔 ^[20]	2013	52	26	26		63±2.7	66±2.4	4粒/次,3次/d	6个月	③

注:①为射血分数,②为心排出量,③为临床有效率,④为硝酸甘油用量,⑤为心绞痛发作次数,⑥为不良反应发生率

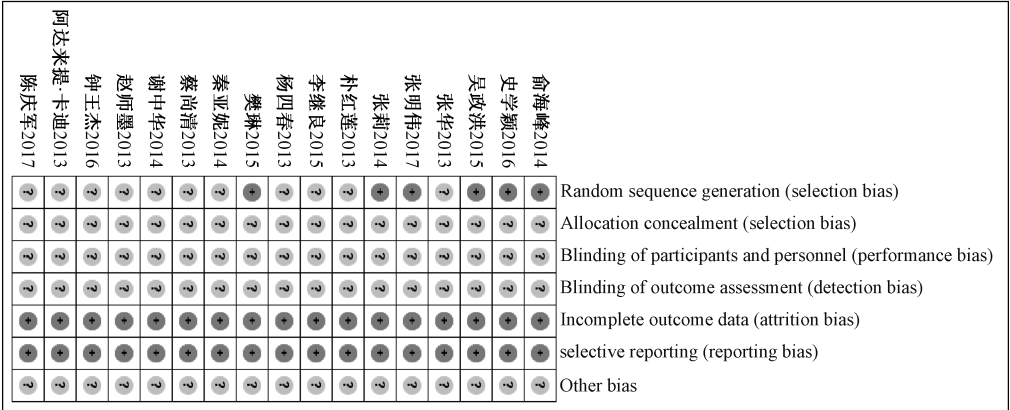


图 2 纳入研究质量评价

Fig. 2 Quality evaluation of included studies

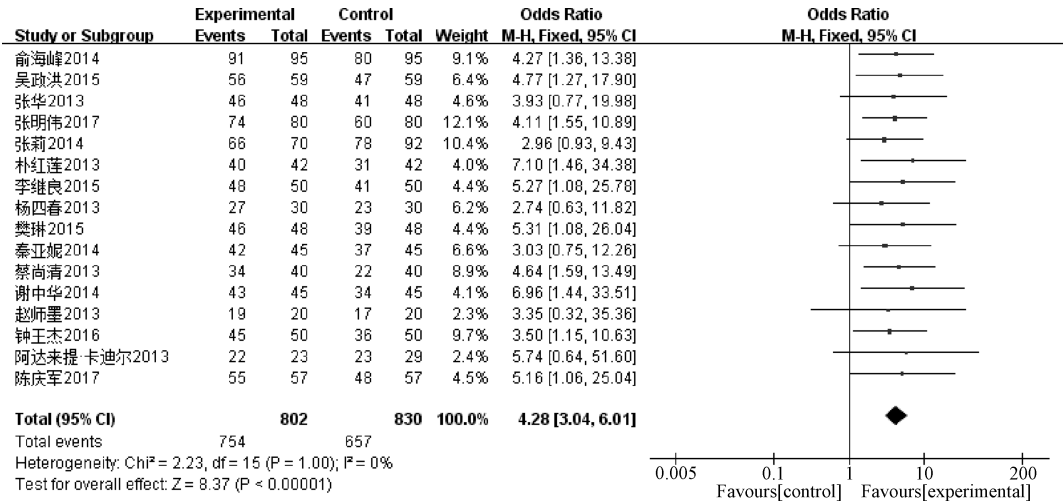


图 3 临床有效率 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of clinical efficacy rates

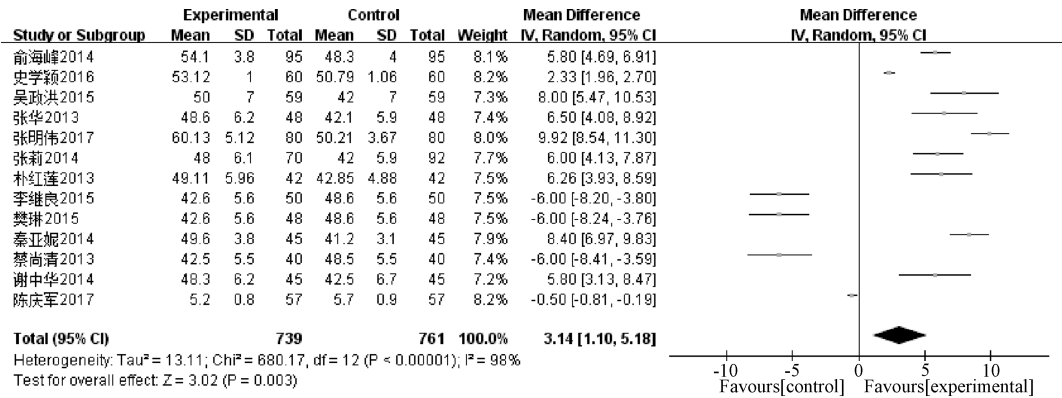


图 4 射血分数 Meta 分析
Fig. 4 Meta-analysis of ejection fractions

2.4.3 心排出量 12 项研究^[5-13, 16-18]报道了心排出量, 由于各项研究之间有明显异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97\%$), 故采用随机效应模型, 结果见图 5, 可知观察组心排出量显著高于对照组 (WMD=0.38, 95% CI 0.07~0.69, $P = 0.02$)。为了减小异质性, 又采用了敏感性分析, 剔除俞海峰

2014^[6]、史学颖 2016^[9]、李继良 2015^[13]、樊琳 2015^[5]、蔡尚清 2013^[18]后, 各项研究之间有同质性 ($P = 0.22$, $I^2 = 28\%$), 故采用固定效应模型, 发现结果不变 (WMD=0.40, 95% CI 0.32~0.47, $P < 0.000\ 01$)。

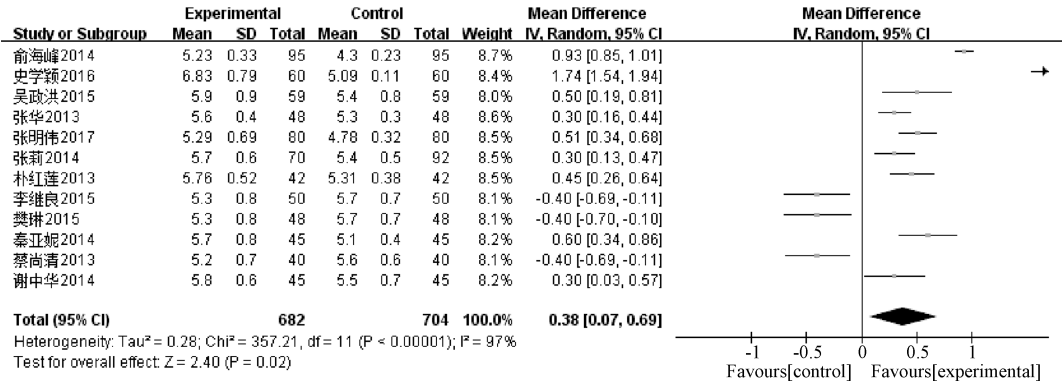


图 5 心排出量 Meta 分析
Fig. 5 Meta-analysis of cardiac outputs

2.4.4 硝酸甘油用量 4 项研究^[10-12, 16]报道了硝酸甘油用量, 由于各项研究之间无明显异质性 ($P = 0.99$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型, 结果见

图 6, 可知观察组硝酸甘油用量显著低于对照组 (WMD = -1.38, 95% CI -1.59~-1.17, $P < 0.000\ 01$)。

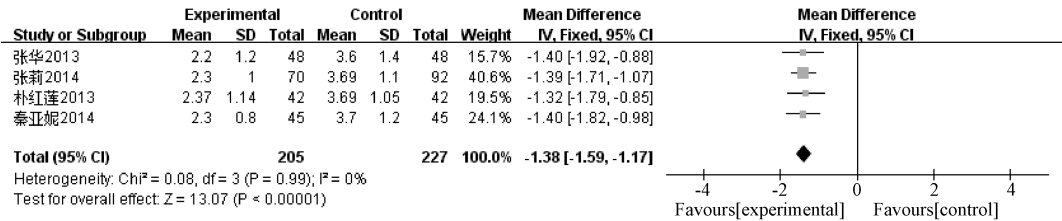


图 6 硝酸甘油用量 Meta 分析
Fig. 6 Meta-analysis of nitroglycerin consumption

2.4.5 心绞痛发作次数 5 项研究^[10-12, 16-17]报道了心绞痛发作次数, 由于各项研究之间无明显异质性 ($P = 1.00$, $I^2 = 0$), 故采用固定效应模型, 结

果见图 7, 可知观察组心绞痛发作次数显著低于对照组 (WMD = -1.20, 95% CI -1.37~-1.02, $P < 0.000\ 01$)。

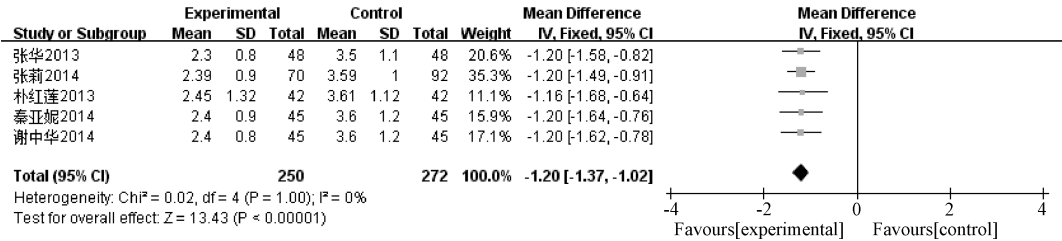


图7 心绞痛发作次数 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of angina pectoris attack times

2.4.6 不良反应发生率 6项研究^[6-8, 14, 17, 19]报道了不良反应发生率，由于各项研究之间无明显异质性 ($P=0.97$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型，结

果见图8，可知观察组、对照组不良反应发生率差异无统计学意义 ($RR=0.01$ ，95% CI $-0.02\sim0.04$, $P=0.72$)。

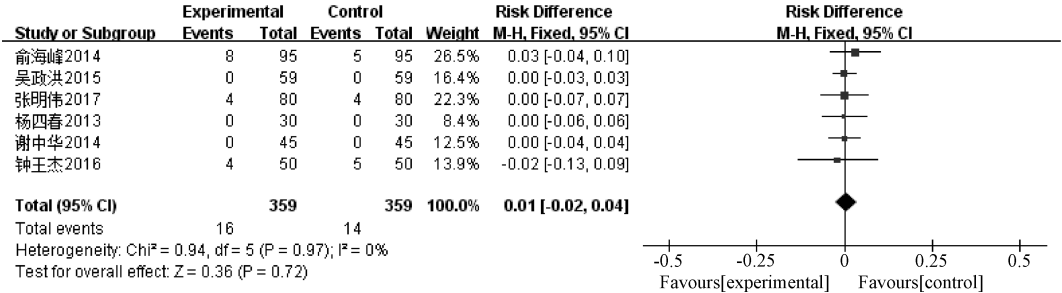


图8 不良反应发生率 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of occurrence rates of adverse reactions

2.4.7 发表偏倚分析 对临床有效率行漏斗图分析，结果见图9，可知结果大致呈对称分布，表明纳入研究发表偏倚不明显。

脂抗凝之功效，降香、冰片共奏通窍之功效，诸药配伍，具有益气活血、通络止痛作用^[22]，能促进内皮细胞结构和功能修复、梗死区毛细血管新生，抑制心室重构、心肌细胞凋亡、平滑肌增殖、炎症因子表达、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，减轻心肌再灌注损伤，抗氧化、抗血栓、抗血小板聚集，调控脂质代谢，稳定易损斑块等作用^[23]，而且王天云等^[24]证实它在治疗冠心病心力衰竭过程中无明显毒副作用，并可标本兼治。

本研究发现，通心络胶囊联合常规治疗较单用常规治疗可明显改善临床症状，使左室射血分数、心排出量增加，心绞痛发作次数、硝酸甘油用量减少，并且不良反应发生率无明显变化。异质性检验显示，各项研究之间射血分数、心排出量存在明显异质性，为了减小异质性，又采用敏感性分析，剔除史学颖^[9]后具有同质性，在探讨异质性来源时未发现样本量、随访时间、发表年份、胶囊剂量、用法的明显影响，故推测常规治疗中药物剂量、使用方法可能为异质性的来源，同时剔除后所得结果与 Meta 分析一致，表明通心络胶囊可改善患者临床症状及心功能。吕维珍等^[25]证实通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭时能使患者心绞痛发作次数、硝酸甘油用量减少，它和美托洛尔联用后具有协同抗

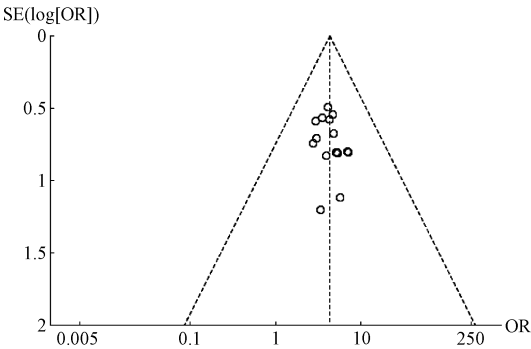


图9 临床有效率漏斗图

Fig. 9 Funnel plot for clinical efficacy rates

3 讨论

冠心病心力衰竭可表现为积聚、喘证、胸痹、痰饮等症状，其发病机制以气虚为本，水湿痰浊为标，可涉及到多个脏器（如心、脾、肾等）^[21]。吴以岭院士研制的通心络胶囊是由人参、全蝎、蜈蚣、赤芍、蝉蜕、水蛭、冰片、土鳖虫、降香等药材组成的中药复方制剂，其中人参、水蛭、蜈蚣共奏化瘀通络之功效，蜈蚣、蝉蜕、全蝎共奏通络止痉之功效，土鳖虫、赤芍、水蛭共奏行瘀止痛、降

心肌缺血的作用，同时也能改善心功能，安全有效；朱培林等^[26]报道通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭时可充分发挥中西医结合的优势，减少美托洛尔用量，达到标本兼治的效果。

然而，本研究结果存在以下局限性：（1）纳入的17项研究中仅6项描述了随机序列的产生方法，并且所有研究均未提到是否采用盲法和分配隐藏，影响结果真实性；（2）研究虽纳入1 752例患者，但样本量均为40~190例的小样本或次大样本，尚不能有效分析其发表偏倚；（3）纳入研究均为中文文献，可能造成发表偏倚；（4）观察组、对照组都使用常规治疗，其所用药物剂量、用药次数、用药时间不同均可影响结果真实性。因此，今后仍需要大样本、设计严格的随机对照试验，对通心络胶囊治疗冠心病心力衰竭的疗效及安全性进一步加以证实，并采用正确的随机分组方法、盲法、分配隐藏法，对药物剂量、用法、随访时间、不良反应作详细报道。

参考文献：

[1] Jiang H, Ge J. Epidemiology and clinical management of cardiomyopathies and heart failure in China[J]. *Heart*, 2009, 95(21): 1727-1731.

[2] Fu R, Xiang J, Bao H, *et al.* Association between process indicators and in-hospital mortality among patients with chronic heart failure in China[J]. *Eur J Public Health*, 2015, 25(3): 373-378.

[3] 曲 巍, 于 波. 依普利酮对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响及其机制探讨[J]. *山东医药*, 2015, 55(4): 26-27.

[4] 陈庆军. 对比美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床效果[J]. *北方药学*, 2017, 14(2): 45.

[5] 樊 琳. 对比美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床效果[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(16): 65-67.

[6] 俞海峰, 程震锋. 美托洛尔联合通心络胶囊对冠心病心力衰竭患者心功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(9): 2286-2288.

[7] 张明伟. 美托洛尔联合通心络胶囊治疗冠心病患者心力衰竭效果观察[J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(14): 63-64.

[8] 吴政洪, 陈燕萍, 雷创杰. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭患者的可行性及安全性[J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(7): 69-70.

[9] 史学颖, 张菊香. 美托洛尔与通心络胶囊联合治疗冠心病心力衰竭疗效及对患者血液流变学影响[J]. *疾病监测与控*

制, 2016, 10(10): 793-795.

[10] 张 莉, 刘海燕. 通心络胶囊联合美托洛尔治疗冠心病心力衰竭 92 例[J]. *国际中医中药杂志*, 2014, 36(1): 57-58.

[11] 朴红莲. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床分析[J]. *中国保健营养 (下旬刊)*, 2013, 23(9): 5290.

[12] 张 华, 高有才. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭的疗效观察[J]. *中国保健营养 (下旬刊)*, 2013, 23(12): 7516.

[13] 李继良. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭的疗效观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(6): 35-36.

[14] 钟王杰, 冯小琴, 谢琼香. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭的可行性及安全性研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(2): 222-223.

[15] 赵师墨. 美托洛尔联合通心络治疗冠心病心力衰竭 20 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(24): 60.

[16] 秦亚妮. 美托洛尔联合通心络治疗 45 例冠心病心力衰竭的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(3): 571-572.

[17] 谢中华, 方大楼, 刘清文. 美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭疗效比较[J]. *中国实用医刊*, 2014, 41(7): 107-108.

[18] 蔡尚清. 对比美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床效果[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(30): 437-438.

[19] 杨四春. 对比美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床疗效[J]. *医学信息*, 2013, 26(10): 502-503.

[20] 阿达来提·卡迪尔. 对比美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭的临床效果[J]. *大家健康 (学术版)*, 2013, 7(22): 133-134.

[21] 倪靖怡, 蔡海荣, 姚 红, 等. 慢性心力衰竭的中医药治疗进展[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(5): 144-146.

[22] 王学武, 杨爱萍. 通心络胶囊对慢性心力衰竭患者神经内分泌系统及血管内皮功能的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(16): 1711-1715, 1744.

[23] 刘海亭, 刘新灿, 李 明. 通心络胶囊治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(19): 154-156.

[24] 王天云. 通心络胶囊在临床中的应用[C] //络病学基础与临床研究(2)——第二届国际络病学大会论文集. 上海: 中华中医药学会络病分会, 2006.

[25] 吕维珍, 王津浦, 孙锦梅. 美托洛尔单用和联合通心络治疗冠心病心力衰竭疗效对比[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(8): 1086-1088.

[26] 朱培林, 曹文昕. 美托洛尔与通心络胶囊联合治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(2): 501-503.