

痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛随机对照临床研究 Meta 分析

张天奉, 梁丽嫦, 赵晓华

广州中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518034

[关键词] 冠心病心绞痛; 痰瘀同治法; Meta 分析

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 03-0143-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.03.050

心绞痛是冠心病临床最常见的表现, 属中医学“胸痹”“心痛”范畴^[1]。其病机为本虚标实, 虚分心气、心血、心阳、心阴不足及气阴两虚; 实以血瘀、痰凝、气滞、寒凝为主^[2]。冠心病中医证候临床流行病学调查揭示, 与痰和瘀相关的证候最为多见^[3], 痰瘀互结证已成为冠心病的常见证候, 痰瘀同治法是主要治则^[4]。痰瘀同治法是指联合应用各种药物起到祛痰化瘀、通畅脉络的作用, 适用于临床多种病证^[5]。痰瘀同治法是治疗冠心病的主要方法之一, 但对该方法治疗的临床研究都是小样本, 且疗效相关的系统综述较少。本研究通过 Meta 分析对临床文献定量合成进行统计学处理, 探讨痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 检索数据库 ①外文数据库: Pubmed、Springer; ②中文数据库: 中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普期刊数据库(VIP)、万方数据库。

1.2 文献检索策略 ①中文检索词: 痰瘀同治、祛痰化瘀、祛痰逐瘀、祛痰通络、祛痰通脉、化痰逐瘀、化痰通络、化痰通脉、冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠心病心绞痛、胸痹、真心痛。②英文检索词: Coronary atherosclerotic heart disease, CHD, angina pectoris, stenocardia, coronarism, TCM therapy。③文献发表年限: 2000年1月—2016年6月。

1.3 纳入标准 ①必须是随机对照试验; ②试验组采用痰瘀同治方药为主(中药单体成分、单味药和复方, 剂型包括汤剂、中成药制剂和注射液等或虽未明确描述组方成分但明确将祛痰化瘀作为第一功能主治), 并且设有其他疗法的对照组; ③明确诊断为心绞痛。

1.4 排除标准 ①治疗组除痰瘀同治法外还应用其他治疗; ②动物试验及细胞组织研究; ③重复发表的文献; ④原始文献报道不清楚, 如未交代具体样本例数、疗程等; ⑤综述类、经

验报道、与研究目的无关及机制研究的文献。

1.5 数据提取 文献检索结束后, 由2名独立研究者对文献进行阅读, 按照预先设定的文献纳入以及排除标准进行筛选。当2名研究者的结论存在分歧时, 由第3研究者进行评价, 最后通过讨论达成一致意见。

1.6 文献质量与偏倚评价 按照 Cochrane 评价手册 5.1.0 推荐的质量评价标准 Risk of Bias Table 对纳入的13篇文献进行文献质量评价, 包括: ①随机序列生成方法; ②分配隐藏; ③病人和医护人员是否使用盲法; ④结局数据的完整性; ⑤结果评定是否使用盲法; ⑥选择性报告结果; ⑦其他偏倚风险。对纳入研究的文献根据上述6项做出“是”(偏倚度低)、“否”(偏倚度高)和“不清楚”(偏倚情况不确定)的判断。

1.7 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.2 软件进行 Meta 分析。采用漏斗图分析潜在发表偏倚。采用 χ^2 检验进行统计学异质性分析, 当分析结果不存在异质性时($P \geq 0.10$ 或 $P \leq 50\%$), 用固定效应模型(fixed effects model)描述; 当分析结果存在异质性时($P < 0.10$ 或 $P > 50\%$), 采用随机效应模型(random effects model)来描述, 同时对结果进行敏感性分析。不适宜纳入 Meta 分析(存在明显的异质性)的文献采用描述性分析。选择比值比(odds ratio, OR)作为效应量, 计算其95%的可信区间(CI), 以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义。

1.8 敏感性分析 采用删除样本量较小($n \leq 30$)的文献, 用于检测 Meta 分析结果的稳定性能。

2 结果

2.1 一般情况 根据检索方法, 共检索出296篇文献, 其中英文文献24篇, 中文文献272篇。通过阅读标题、摘要以及全文, 最后纳入13篇^[6-18]。纳入文献均为中文文献, 共1373例患者, 试验组709例, 对照组664例。纳入文献的一般情况见表1、表2。13篇文献中痰瘀同治法共有13个方剂, 其中文献[9]、文献[11]使用的药物完全一致。文献[4]没有标明具

[收稿日期] 2016-10-15

[基金项目] 广东省中医药局资助项目 (20131034)

[作者简介] 张天奉 (1968-), 男, 主任医师, 研究方向: 中医药治疗心血管疾病。

体成分,故计算药物使用次数和频次时不纳入该文献。最后纳入 12 个方剂,共使用 46 味中药,144 频次。各种中药的相对使用频率按公式 $Y=N/M$ 计算,其中 N 为中药的使用次数,

M 是 12 个方剂中用药总次数(144 次)。纳入 13 篇文献中治疗组方药情况,见表 1。治疗组中 12 个方剂使用次数最多的是丹参,其次为半夏,具体见表 2。

表 1 13 篇文献治疗组中方药组成情况

编号	作者 / 年份	治疗组中的方药组成
1	高中山 /2015 ^[6]	瓜蒌、薤白、生地黄、半夏、葛根、枳实、红花、桃仁、当归、丹参、川芎、甘草、茯苓、牛膝、柴胡
2	杨雪 /2015 ^[7]	瓜蒌、黄芪、生地黄、柴胡、淫羊藿、枳壳、桃仁、丹参、延胡索、郁金、当归、三七粉、红花、川芎、牛膝、赤芍、桔梗、水蛭粉、炙甘草
3	杜言辉 /2014 ^[8]	桃仁泥、牡丹皮、当归、川芎、半夏、胆星、青礞石、天竺黄、薤白、陈皮、甘草
4	郭家娟 2013 ^[9]	丹参、红景天等,没有列出所有药物
5	陈文平 /2013 ^[10]	瓜蒌、薤白、法半夏、郁金、黄芪、淫羊藿、延胡索、三七粉、水蛭粉
6	刘伯岩 /2013 ^[11]	瓜蒌、黄芪、淫羊藿、延胡索、丹参、生地黄、桃仁、郁金、薤白、柴胡、半夏、当归、川芎、赤芍、红花、牛膝、枳壳、桔梗、三七粉、炙甘草、水蛭粉
7	刘占兵 /2010 ^[12]	黄芪、当归、地龙、桑椹、丹参、茶树根、泽泻、石菖蒲
8	陈桂华 2010 ^[13]	瓜蒌、薤白、丹参、桔梗、半夏、川芎、檀香、桂枝、当归、郁金、厚朴、陈皮、三七粉
9	朱晓娜 /2009 ^[14]	半夏、薤白、枳实、川芎、姜黄、丹参、瓜蒌、西洋参、鹿衔草
10	周红梅 2008 ^[15]	瓜蒌、半夏、薤白、丹参、葛根、川芎、檀香、炙甘草
11	李联社 2007 ^[16]	半夏、薤白、枳实、川芎、姜黄、丹参、瓜蒌、西洋参、鹿衔草
12	杨广野 /2002 ^[17]	清半夏、瓜蒌、陈皮、竹茹、当归、川芎、丹参、赤芍、三七粉、桑寄生、甘草
13	钱荣江 /2000 ^[18]	半夏、竹茹、天南星、陈皮、枳实、茯苓、薤白、丹参、水蛭、当归、甘草

表 2 治疗组 12 个方剂中前 13 位中药使用次数

药物	次数(n)	频率(%)	药物	次数(n)	频率(%)
丹参	11	7.64	三七粉	5	3.47
半夏	10	6.94	枳实	4	2.78
川芎	9	6.25	桃仁	4	2.78
薤白	9	6.25	黄芪	4	2.78
当归	8	5.56	郁金	4	2.78
瓜蒌	7	4.86	陈皮	4	2.78
甘草	7	4.86	合计	144	100

2.2 文献的偏倚评价 所有文献均提及随机分配,但无具体随机分配方法。文献[8]提及分配隐藏的实施方案,其余文献不清楚具体情况。纳入文献均没有进行盲法的操作。文献[4]对退出或脱落病例有说明原因,其余文献没有缺失数据。纳入文献均未提及结果评定是否使用盲法,不清楚具体情况。所有纳入文献都报告了设定指标的结果。综上所述,所有文献均为中度偏倚、质量一般。具体见图 1、图 2。

2.3 结局指标分析

2.3.1 心绞痛临床疗效

2.3.1.1 发表偏倚 共有 12 篇文献报告心绞痛临床疗效。本研究以 12 个研究的 OR 值为横坐标,以 OR 值的倒数为纵坐标绘制漏斗图,见图 3。倒漏斗图基本对称,考虑发表偏倚对结果的影响不大。

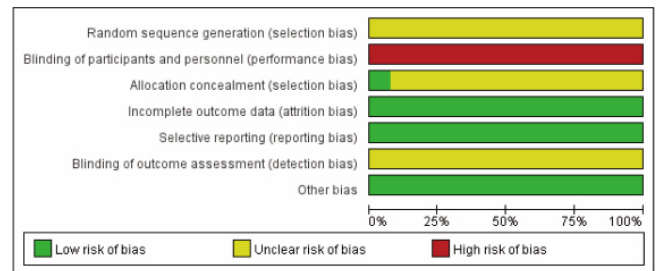


图 1 各种偏倚所占比例

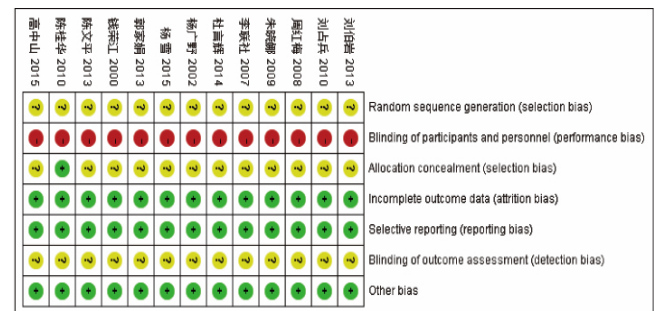


图 2 纳入文献风险偏倚情况

2.3.1.2 痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛临床有效率分析 异质性检验 $P=0.41$, $I^2=3%$, 显示各个研究之间无明显异质性,采用固定效应模型。合并效应量 $OR=3.01$, 95% CI [2.19, 4.13], $Z=6.78$, $P<0.001$, 差异有统计学意义,提示

痰瘀同治组在改善心绞痛情况方面可能优于对照组。结果见图4。

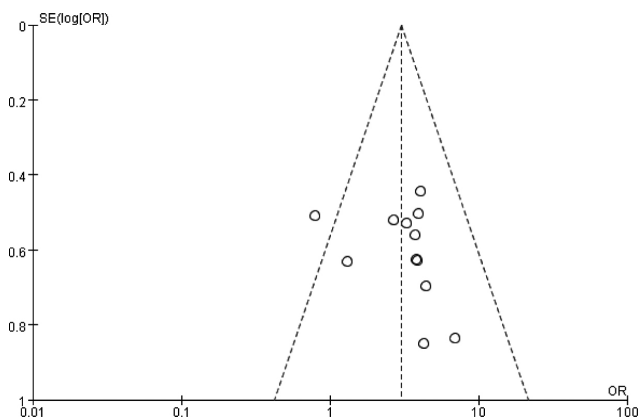


图3 治疗组与对照组心绞痛临床改善情况 Meta 分析漏斗图

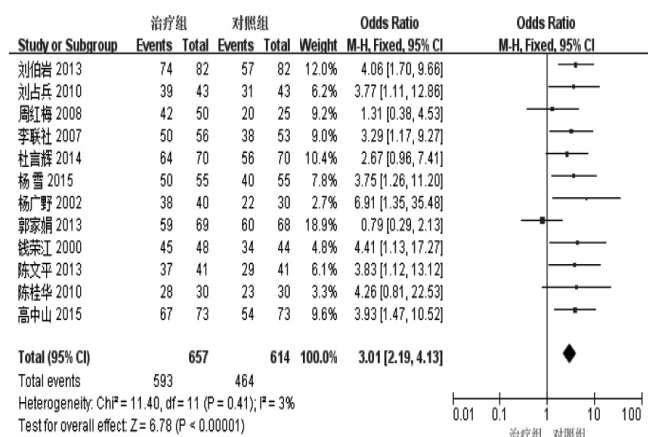


图4 治疗组与对照组心绞痛临床改善情况 Meta 分析森林图

2.3.2 心绞痛心电图疗效

2.3.2.1 发表偏倚 共有7篇文献报告心绞痛心电图疗效，倒漏斗图基本对称，考虑发表偏倚对结果的影响不大，见图5。

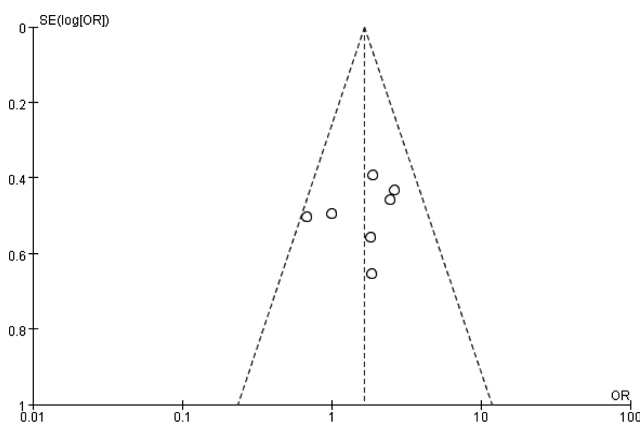


图5 治疗组与对照组心绞痛心电图改善情况 Meta 分析漏斗图

2.3.2.2 痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛心电图有效率分析 异质性检验 $P=0.39$, $I^2=5%$ ，显示各个研究之间无明显异质性，采用固定效应模型。合并效应量 $OR=1.66$ ，95% CI [1.17, 2.36]， $Z=2.83$, $P=0.005$ ，差异有统计学意义，提示痰瘀同治组在改善心绞痛心电图方面可能优于对照组。结果见图6。

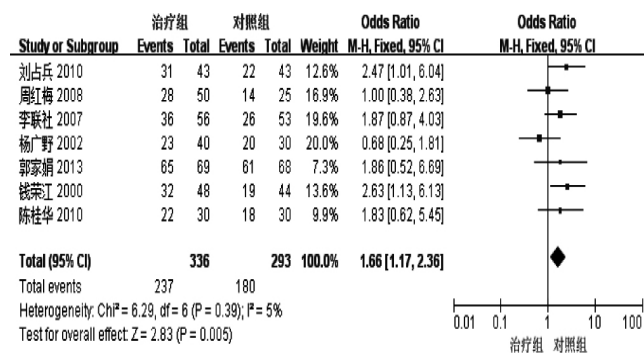


图6 治疗组与对照组心绞痛心电图改善情况 Meta 分析森林图

2.4 敏感性分析 心绞痛临床疗效比较纳入研究的12篇文献中，排除样本量较少的文献($n \leq 30$)，重新进行效应量合并。异质性检验 $P=0.34$, $I^2=11%$ ，显示各个研究之间无明显异质性，采用固定效应模型。排除前后 $OR[95\% CI]$ ，治疗组与对照组有效率比较分别为 $3.01[2.19, 4.13]$ 和 $2.85[2.05, 3.97]$ ，提示无明显变化，见图7。心电图改善情况比较纳入的7篇文献中，排除样本量较少的文献($n \leq 30$)，重新进行效应量合并。异质性检验 $P=0.63$, $I^2=0%$ ，显示各个研究之间无明显异质性，采用固定效应模型。排除前后 $OR[95\% CI]$ ，治疗组与对照组有效率比较分别为 $1.66[1.17, 2.36]$ 和 $1.91[1.28, 2.87]$ ，提示无明显变化，见图8。说明2组治疗心绞痛的临床疗效和心电图疗效的Meta分析结果均较为可靠。

2.5 异质性亚分组的Meta分析 有12篇文献以心绞痛临床疗效作为结局指标，考虑疗程跨度较大，从2周到6月不等，其中7篇文献治疗心绞痛疗程 ≤ 30 天，5篇文献疗程 >30 天，存在一定的异质性，故进行亚组分析。结果显示，治疗组与对照组心绞痛有效率 $OR[95\% CI]$ ，疗程 ≤ 30 天为 $2.56[1.67, 3.92]$ ， $P < 0.001$ ，疗程 >30 天为 $3.65[2.26, 5.89]$ ， $P < 0.001$ ，均提示2组有效率差异具有统计学差异。见图9、图10。

2.6 安全性评价 有3篇文献提及不良反应和对其进行了描述。文献[1]报道治疗组有5例患者出现血压上升，2例出现皮疹，1例出现胃肠道反应。文献[10]报道对照组有5例出现不同程度的面红、目胀、头痛。文献[4]报道无不良反应。以上文献患者均可耐受，没有接受处理，可继续配合治疗。

3 讨论

3.1 结果分析 本研究结果提示：①痰瘀同治法在心绞痛临

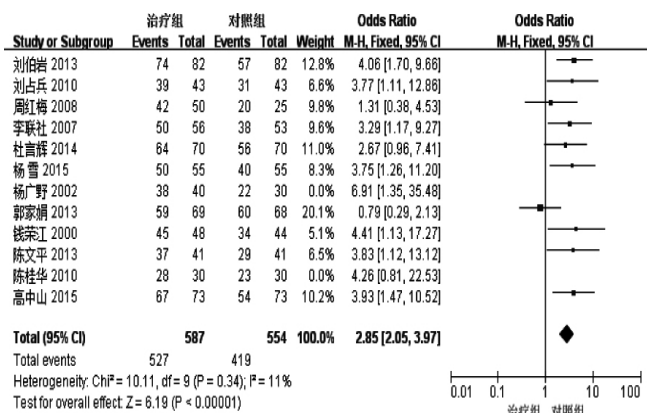


图7 治疗组与对照组心绞痛临床改善情况
高质量文献 Meta 分析森林图

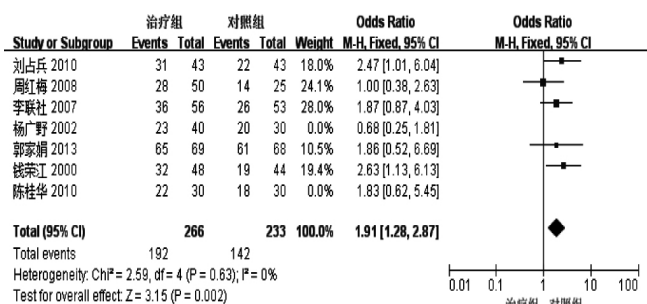


图8 治疗组与对照组心绞痛心电图改善情况
高质量文献 Meta 分析森林图

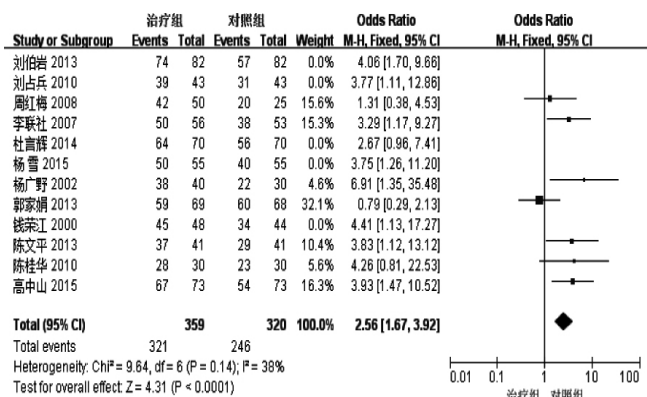


图9 疗程≤30天有效率 Meta 分析森林图

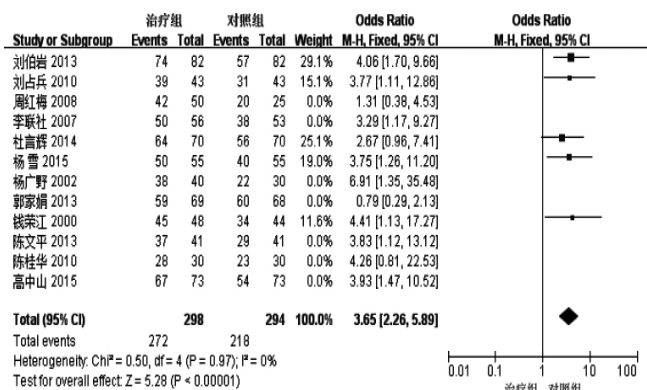


图10 疗程>30天有效率 Meta 分析森林图

床疗效和改善心绞痛心电图方面均优于其他疗法组。有 4 篇^[1,3,6,9]提示痰瘀同治法治疗心绞痛疗效优于复方丹参滴丸 / 片, 3 篇^[10-12]提示痰瘀同治法疗效优于消心痛, 2 篇^[4-5]提示痰瘀同治法疗效优于单硝酸异山梨酯。冠心病心绞痛属本虚标实证, 痰浊和瘀血是导致心绞痛发作的主要病理因素。痰源于津, 瘀成于血, 津血之间的相关性决定了痰瘀之间有密不可分的内在联系, 为痰瘀同治提供了理论依据。纳入的 12 篇文献痰瘀同治组方药中均含除湿化痰药与活血化瘀药, 其中丹参、半夏、川芎、薤白、当归和瓜蒌六味药最为常用, 据报道这六味药都可保护血管内皮细胞功能, 降低 TG、TC 水平, 从而阻止动脉粥样硬化的发生^[12-14,16]。痰瘀互结法引起疗效的差异可能是与中药配伍的综合应用作用密不可分, 诸药合用, 可全面调节脂代谢, 多途径、多环节、多靶点干预动脉粥样硬化的发生, 使痰消瘀去, 脉络通畅, 疼痛自止。因此, 建议临床医生依据实际情况优先使用痰瘀同治法, 或者在应用基础治疗时配合使用痰瘀同治法。②痰瘀同治法的不良反应发生率低, 副反应少。血压上升、皮疹、胃肠道反应等为轻度不良反应, 患者均可耐受, 无需处理可配合继续治疗, 故安全可靠。

3.2 局限与展望 本文对研究结果间差异来源进行检查, 合并效应量推断统计结果, 差异均有统计学意义(P < 0.001), 且进行敏感性分析时, 结果稳定, 因此本研究的可信度比较高。但同时有以下方面有待改进: (1)本次研究所纳入的文献质量有待提高, 尤其是临床研究方法学, 集中表现在三个方面: ①是否采取严格的随机分组方法: 所有文献均提及随机分配, 但无具体随机分配方法; ②分配隐藏的使用: 只有 1 篇文献提及使用分配隐藏, 其余文献均未提及; ③盲法的使用: 没有一篇文章使用盲法, 盲法的缺失降低了文献质量, 这可能导致结果的偏倚比较大。(2)没有严格规范病人的纳入标准, 虽然都明确是心绞痛, 但没考虑到临床上心绞痛分型和中医证候分型; 所有纳入文献的结局指标中都没有采用冠心病心绞痛的诊断金标准, 冠脉造影检查。(3)各研究的治疗时间长短不一, 2 周至 6 月不等, 基本上都是治疗结束后进行疗效判断, 心绞痛临床疗效判定的指标虽然都有参照标准, 但是在具体判定方面没有达到完全一致, 具有很大的主观性, 影响了疗效的评价, 有待临床规范。(4)不可避免地存在一定的发表偏倚。综上所述, 当前痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛要得到更好的承认, 其重点不仅在于其疗法与疗效的探讨与验证, 同时需要大样本、高质量、多中心、设计良好的临床随机对照研究来进一步验证。

【参考文献】

[1] 李艳. 活血化瘀法治疗冠心病心绞痛 100 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(1): 225-226.
 [2] 梁显锋. 痰瘀同治法治疗冠心病心绞痛 82 例观察[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(3): 73.
 [3] 李先涛. 对冠心病痰瘀互结证(胸痹心痛)临床辨证的认

- 识[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 10- 12.
- [4] 赵菲, 高日阳, 李先涛. 近十年从痰瘀论治冠心病文献计量学研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(24): 52- 53.
- [5] 杨黎. 痰瘀同治法治疗冠心病的临床研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(29): 111- 113.
- [6] 高中山, 魏岩. 化痰逐瘀汤加减治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(36): 221- 222.
- [7] 杨雪. 化痰逐瘀汤治疗冠心病心绞痛的临床疗效分析[J]. 世界中医药, 2015, 10: 478- 479.
- [8] 杜言辉, 朱忠杰, 刘洋. 化痰逐瘀汤治疗冠心病心绞痛70例临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(22): 294- 295.
- [9] 郭家娟, 王策, 崔英子, 等. 参红化浊通络颗粒治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1755- 1756.
- [10] 陈文平. 化痰逐瘀汤治疗冠心病心绞痛临床价值分析[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(34): 4601- 4602.
- [11] 刘伯岩. 化痰逐瘀汤治疗冠心病心绞痛82例临床疗效分析[J]. 中外医疗, 2013, (33): 127, 129.
- [12] 刘占兵. 化痰通络法治疗冠心病心绞痛86例[J]. 中国实用医药, 2010, 5(12): 171- 172.
- [13] 陈桂华. 从痰瘀论治冠心病心绞痛痰瘀痹阻型30例[J]. 福建中医药, 2010, 41(3): 22- 23.
- [14] 朱晓娜, 郭景瑞, 赵娟, 等. 祛痰化瘀汤对冠心病心绞痛患者血脂及血液流变学的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(01): 18- 19.
- [15] 周红梅. 活血化痰通络法治疗冠心病心绞痛痰阻心脉型的临床观察[J]. 北京中医药, 2008, 27(4): 277- 278.
- [16] 李联社, 刘建荣, 董铁昌, 等. 冠心宁治疗冠心病心绞痛56例[J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1275- 1276.
- [17] 杨广野. 祛痰通络汤治疗冠心病心绞痛40例[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(4): 256.
- [18] 钱荣江. 祛痰化瘀方治疗冠心病心绞痛48例[J]. 湖南中医杂志, 2000, 16(1): 38- 39.

(责任编辑:冯天保)



《新中医》杂志稿约 (2017年)

《新中医》是由国家中医药管理局主管、广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的国家级学术期刊, 1969年创刊。标准刊号: ISSN 0256-7415, CN 44-1231/R, 月刊, 期刊代号: 国内: 46-38, 国外: M186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范, 对来稿做出如下要求: 一、征稿内容: 本刊设有理论研究、名家经验、临床研究、针灸研究、方药研究、文献研究、名方运用、护理研究、医案研究等专栏。二、来稿要求: 主题鲜明, 论点明确, 论据充分, 文字精炼, 内容真实, 资料可靠, 数据准确, 数据比较应做统计学处理。三、来稿格式: 参照本刊格式。四、投稿方式: 在线投稿。网址: <http://xzy.ijournal.cn>。五、文责自负: 作者如有侵权行为, 本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》, 本刊对文稿有修改权、删节权, 修改稿未按时寄回视作自动撤稿。六、稿件采用: 需与编辑部签订论文著作权转让书, 并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址: 广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼《新中医》编辑部。邮编: 510006。电话: 020-39359588。