

中药治疗微血管性心绞痛的 Meta 分析

于林童¹ 陶诗怡¹ 逯金金² 万洁² 冯汝丽¹ 曲文白¹ 林谦³ 史大卓⁴

¹北京中医药大学, 北京 100029; ²北京中医药大学东方医院内科, 北京 100078; ³北京中医药大学东直门医院内科, 北京 100700; ⁴中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京 100091

通信作者: 史大卓, Email: shidazhuo@126.com; 林谦, Email: 13910565673@126.com

【摘要】 目的 系统评价口服中药治疗微血管性心绞痛(MVA)的有效性和安全性。方法 检索 PubMed 数据库、Embase 数据库、Cochrane 图书馆、科学网(Web of Science)、Google 学术、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库、万方数据库 1979 年 1 月 1 日至 2020 年 8 月 1 日公开发表的中药治疗 MVA 的随机对照试验。按照纳入标准筛选文献后采用 Cochrane Handbook 5.1 评价标准进行偏倚风险评价,使用 Review Manager 5.3 软件对口服中药治疗 MVA 患者的心绞痛发作持续时间和发作次数、平板运动试验持续时间、心电图有效率、不良反应发生率进行 Meta 分析,并用漏斗图评价心电图有效率的发表偏倚。**结果** 最终纳入 27 篇文献,其中高质量文献 2 篇,中低质量文献 25 篇。Meta 分析显示,与单纯常规治疗比较,中药治疗可缩短心绞痛发作持续时间[均数差(MD)=-1.70, 95%可信区间(95%CI)为 -2.30~-1.11, $P<0.000\ 01$],减少心绞痛发作次数(MD=-3.49, 95%CI 为 -4.58~-2.39, $P<0.000\ 01$),延长平板运动试验持续时间(MD=0.79, 95%CI 为 0.21~1.37, $P=0.007$),提高心电图改善率[相对危险度(RR)=1.32, 95%CI 为 1.18~1.47, $P<0.000\ 01$]。10 项研究报告了不良事件,其中 3 项研究报告了不良反应,表明两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P=0.63$)。**结论** 口服中药联合常规治疗 MVA 可进一步改善心绞痛症状、心电图疗效及运动试验疗效,优于单纯西药治疗,且具有安全性。

【关键词】 Meta 分析; 微血管性心绞痛; 中药; 疗效

基金项目:北京市科技计划项目(Z181100001718064);北京中医药大学科研创新团队项目(2019-JYB-TD-008)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.014

Effectiveness of Chinese medicine for treatment of microvascular angina: a Meta-analysis Yu Lintong¹, Tao Shiyi¹, Lu Jinjin², Wan Jie², Feng Ruli¹, Qu Wenbai¹, Lin Qian³, Shi Dazhuo⁴

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Cardiology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; ³Department of Cardiology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ⁴Center of Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China

Corresponding author: Shi Dazhuo, Email: shidazhuo@126.com; Lin Qian, Email: 13910565673@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of oral Chinese medicine for treatment of microvascular angina (MVA) by systematic review. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on MVA treated by Chinese medicine published from January 1, 1979 to August 1, 2020 in databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Google Science, Chinese National Knowledge Internet (CNKI), Chinese Biological Medicine Literature (CBM), VIP and Wanfang were retrieved. After the screening of articles was in accord with the inclusion criteria, Cochrane Handbook 5.1 evaluation standard criterion was used to carry out bias risk assessment. The software of Review Manager 5.3 was used to perform Meta analysis on the frequency and duration of angina attacks, flatbed exercise electrocardiographic test (Treadmill test) persisting time, electrocardiogram (ECG) effective rate and incidence of adverse events for the patients with MVA treated with oral Chinese medicine. The publication bias of ECG efficiency was evaluated by a funnel plot. **Results** Totally 27 RCTs were enrolled, including 2 with high quality and 25 with middle or low quality. The Meta analysis showed that compared with simple conventional Western treatment (control group), the combined conventional Western treatment and oral Chinese medicine treatment (combined treatment group) could shorten the duration of angina attack [mean difference (MD) = -1.70, 95% confidence interval (95%CI) was -2.30 to -1.11, $P < 0.000\ 01$], reduce the number of angina pectoris attacks (MD = -3.49, 95%CI was -4.58 to -2.39, $P < 0.000\ 01$), prolong the duration of Treadmill test (MD = 0.79, 95%CI was 0.21 to 1.37, $P = 0.007$), and elevate the ECG improvement rate [risk ratio (RR) = 1.32, 95%CI was 1.18 to 1.47, $P < 0.000\ 01$]. Ten RCTs reported the adverse events, three of these studies reported adverse reactions which showed no statistical significant difference between the combined treatment group and control group ($P = 0.63$). **Conclusion** The oral Chinese medicine combined with conventional Western medicine for treatment of MVA can further improve the symptoms of angina pectoris, the effectiveness of ECG and Treadmill test, being superior to the simply using Western medicine alone, and the combined method possesses safety.

【Key words】 Meta-analysis; Microvascular angina; Chinese medicine; Treatment effect

Fund program: Beijing Science and Technology Program (Z181100001718064); Scientific Research and Innovation Team Project of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (2019-JYB-TD-008)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.014

冠状动脉(冠脉)微血管疾病(CMVD)是指在多种致病因素下,冠状前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观

证据的临床综合征,1973年 Kemp HG 首次将此病命名为 X 综合征(syndrome X),主要分为不合并阻塞性冠脉疾病的 CMVD [又称微血管性心绞痛(MVA)],

合并阻塞性冠脉疾病的 CMVD 及其他类型 CMVD^[1]。相关研究显示,具有胸痛症状但冠脉造影显示非阻塞病变的患者中,MVA 发生率约为 45%~60%^[2-3],硝酸酯类药物也对其无肯定疗效^[4-5]。一项纳入 11 223 例胸痛患者随访 7.5 年的队列研究显示,与无缺血性心脏病的正常人群相比,MVA 患者主要心血管事件和全因病死亡率风险比分别为 1.85 和 1.52^[6]。目前临床应用药物治疗 MVA 的有效性尚缺乏临床证据。因此,MVA 的治疗是目前心血管领域的研究热点和难点^[7]。临床研究表明,在西药常规治疗基础上加用中药治疗 MVA 有一定疗效^[8-9],但多为小样本研究,且观察时间普遍较短,证据的可靠性不能有效支持临床应用。为进一步分析中药治疗优势,本研究对口服中药治疗 MVA 患者的有效性及安全性进行 Meta 分析,旨在为临床治疗 MVA 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准:① 研究对象符合 2017 年《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识》^[1]中 MVA 的诊断标准;② 试验设计类型为临床前瞻性随机对照试验(RCT),并已公开发表的中文或英文文献;③ 试验组干预措施为中成药或中药汤剂合并常规西药治疗,对照组干预措施为常规西药治疗;④ 观察的主要疗效指标为心电图改善率,次要疗效指标包括心绞痛发作情况、平板运动试验持续时间其中 1 项或多项;其中心电图改善率的疗效评价参考《中药新药临床研究指导原则》^[10]。

1.2 文献排除标准:① 试验组联合非口服中药制剂或使用其他中医疗法;② 合并其他严重器质性疾病及并发症;③ 重复发表文献或文献内数据不完整。

1.3 检索策略:检索 PubMed 数据库、Embase 数据库、Cochrane 图书馆、科学网(Web of Science)、Google 学术、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库、万方数据库,检索范围为 1979 年 1 月 1 日至 2020 年 8 月 1 日。英文检索词为 microvascular angina、cardiac syndrome X、angina syndrome X、traditional Chinese medicine、Chinese herbal drugs、randomized controlled trial、trial、random;中文检索词为微血管性心绞痛、冠状动脉微血管疾病、X 综合征、中医、中药、中医药、随机。

1.4 文献筛选与资料提取:删除重复文献后,由 2 名研究者分别独立阅读文献题目和摘要,进行初步筛选,排除明显不符合纳入标准的文献,完成后交叉核对;对剩余文献进行全文阅读并采用提前制定的信息提取表对纳入文献进行资料提取,进一步排除不

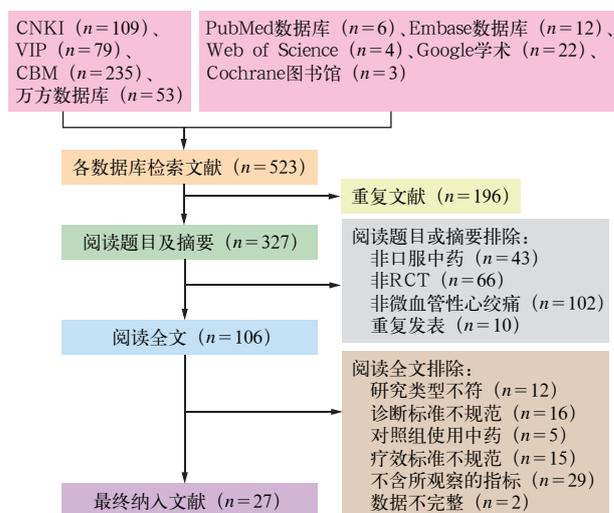
符合纳入标准的文献。信息提取内容包括作者及发表年份、研究对象基本信息及分组情况(样本量、年龄、性别等)、随机方法、基线可比性、诊断标准、疗程、干预或对照措施、疗效指标及不良事件等,对信息提取结果进行交叉核对,如有分歧经讨论达成共识或咨询第三方解决。

1.5 偏倚风险评估:由 2 名研究者根据 Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具评价纳入 RCT 的偏倚风险,包括随机序列的生成和隐藏、患者和工作人员盲法、结局评价者盲法、不完整结局数据、选择性报告结局、其他偏倚等 7 个方面,分别以低偏倚风险、偏倚风险不确定、高偏倚风险进行评价,经交叉核对后,分歧部分通过讨论达成一致意见。

1.6 统计学方法:采用 Review Manager 5.3 软件分析数据。对于连续变量使用均数差(MD)、二分类变量使用相对危险度(RR)作为效应指标,各效应量均以 95% 可信区间(95%CI)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对各疗效指标进行异质性检验, $I^2 \leq 25%$ 认为有轻度异质性, $25% < I^2 \leq 50%$ 认为有中度异质性, $I^2 > 50%$ 认为有高度异质性。 $I^2 \leq 50%$ 时,使用固定效应模型进行分析; $I^2 > 50%$ 时,使用随机效应模型进行分析。同时考虑研究间异质性的来源,包括患者基线特征、样本量、用药方案、疗程和疗效评价标准等。采用漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及筛选(图 1):初步检索文献 523 篇,其中中文文献 476 篇,英文文献 47 篇;删除重复文献,阅读题目和摘要,阅读全文,按照纳入和排除标准进行筛选,最终纳入 27 篇文献^[11-37]。



注:RCT 为随机对照试验,MVA 为微血管性心绞痛

图 1 口服中药治疗 MVA 患者有效性和安全性 Meta 分析的文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征(表 1):共纳入 27 项研究,包含 1 500 例 MVA 患者,其中试验组 759 例,对照组 741 例。文献发表时间为 2005 年至 2019 年,试验疗程 4 周~6 个月,样本量 30~80 例不等,各研究均对性别、年龄、合并症、病情严重程度等进行

了基线一致性分析,在样本分配方法中均提到“随机”。常规治疗包括应用硝酸酯类、β 受体阻滞剂(β-RB)、钙通道阻滞剂(CCB)、抗血小板、降脂药物等。对照组均采用常规治疗,试验组均采用口服中药联合常规治疗。

表 1 口服中药治疗 MVA 患者有效性和安全性 Meta 分析纳入文献的基本特征

纳入文献	发表时间 (年)	样本量		性别 (男性/女性,例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)		干预措施 (中药 + 对照措施)	对照措施	疗程	观察 指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组				
陈玉静等 ^[11]	2012	30	30	6/24	6/24	51.00 ± 10.00	51.00 ± 10.00	血府逐瘀胶囊 6 粒 bid	硝酸异山梨酯	4 周	①
段宏宇 ^[12]	2017	40	40	19/21	16/24	66.21 ± 5.30	64.31 ± 6.56	复方丹参滴丸 8 粒 tid	常规西药治疗 + 尼可地尔 5 mg tid	3 个月	①③④
方永有等 ^[13]	2018	34	34	16/18	16/18	45.70 ± 6.90	42.20 ± 6.00	通心络胶囊 3 粒 tid	单硝酸异山梨酯 40 mg qd, 阿司匹林 100 mg qd	3 个月	②③
冯占斌等 ^[14]	2005	16	16	7/9	8/8	42.20 ± 7.51	41.60 ± 6.99	通心络胶囊 4 粒 tid	阿司匹林、硝酸酯类	4 周	②③
葛炎良 ^[15]	2011	19	20			51.30 ± 5.23	51.30 ± 5.23	自拟气血两调方 1 剂 bid	硝酸异山梨酯 5 mg tid	4 周	③
谷鹏云 ^[16]	2016	25	25			52.39 ± 3.17	55.30 ± 3.34	冠心宁方 1 剂 bid	单硝酸异山梨酯 50 mg qd, 地尔硫卓 90 mg qd, 美托洛尔 23.75 mg qd	4 周	①⑤
韩滨等 ^[17]	2014	22	21	9/13	10/11	48.34 ± 3.84	49.93 ± 3.93	复方丹参滴丸 10 粒 tid	阿司匹林 100 mg qd, 硝酸异山梨酯 10 mg tid	4 周	②
梁春等 ^[18]	2007	21	21	7/14	5/16	55.10 ± 3.90	56.71 ± 3.40	丹参片 3 片 tid	硝酸酯类、CCB、β-RB	4 周	②③⑤
梁越凤等 ^[19]	2019	38	39	15/23	18/21	69.97 ± 8.48	70.46 ± 7.75	心可舒片 4 粒 tid	阿司匹林、曲美他嗪、比索洛尔、 阿托伐他汀	6 个月	①
林凯旋等 ^[20]	2011	15	15					青灵汤 200 mL qd	ACEI、β-RB、CCB、硝酸酯类	4 周	②③
Lyu 等 ^[21]	2018	28	28	8/20	8/20		56.00 ± 16.00	通心络胶囊 4 粒 tid	地尔硫卓 30 mg tid	12 周	②
马福家等 ^[22]	2006	24	20			50.10 ± 7.00	48.80 ± 6.20	通心络胶囊 2 粒 tid	硝酸酯类、β-RB、CCB、阿司匹林	6 个月	②
苗永国等 ^[23]	2008	30	30	14/16	13/17	53.00 ± 7.00	53.00 ± 8.00	麝香保心丸 45 mg tid	常规治疗 + 地尔硫卓 30 mg tid	6 个月	②
牛天福等 ^[24]	2008	30	20	13/17	8/12	52.00 ± 3.00	53.00 ± 2.00	心安冲剂 1 剂 tid	硝酸甘油 0.5 mg tid, 酒石酸美托洛尔 12.5 mg tid	1 个月	①②③⑤
刘朋云等 ^[25]	2009	24	24	14/10	13/11			通心络胶囊	阿司匹林、硝酸酯类、CCB、 β-RB、ACEI、他汀类	1 个月	①③④
彭德刚 ^[26]	2011	23	23					银丹心脑通胶囊 2 粒 tid	硝酸甘油 0.5 mg tid, 酒石酸美托洛尔 12.5 mg bid	2 个月	②③⑤
秦海凤等 ^[27]	2017	30	30	13/17	11/19	46.90 ± 6.20	47.20 ± 2.20	麝香保心丸 45 mg tid	阿司匹林、美托洛尔、 单硝酸异山梨酯、阿托伐他汀	8 周	③⑤
施丽春等 ^[28]	2019	36	36	18/18	16/20	57.11 ± 3.38	56.86 ± 3.16	加味枳实薤白桂枝汤 150 mL bid	阿司匹林、他汀类、美托洛尔、 尼可地尔、ACEI 或 ARB	2 周	①②③④
孙元莹等 ^[29]	2007	34	30	13/21	11/19	41.52 ± 6.85	42.35 ± 7.81	参乌冠心冲剂 20 g tid	硝酸异山梨酯 10 mg tid, 阿司匹林 50 mg qd	2 个月	②③
王来宝等 ^[30]	2006	30	30	14/16	13/17	53.00 ± 7.00	53.00 ± 8.00	通心络胶囊 4 粒 tid	常规西药治疗 + 地尔硫卓 30 mg tid	6 个月	②
王贤良等 ^[31]	2009	28	27	5/23	3/24	57.00 ± 8.20	54.10 ± 7.52	理气宽胸活血汤 150 mL bid	硝酸甘油	2 周	①⑤
徐国新 ^[32]	2011	15	15					稳心颗粒 9 g tid	阿司匹林 100 mg qd, 地尔硫卓 30 mg tid	4 周	③
杨艳红等 ^[33]	2017	35	35	10/25	11/24	57.10 ± 5.80	56.80 ± 6.40	麝香保心丸 45 mg tid	阿司匹林、硝酸酯类	6 周	③⑤
张武宁等 ^[34]	2013	28	28					麝香保心丸 45 mg tid	阿司匹林 100 mg qd, 辛伐他汀 20 mg qd	6 周	②③⑤
周淑平 ^[35]	2018	34	34					自拟益气活血化痰方 0.5 剂 bid	单硝酸异山梨酯 40 mg qd, 酒石酸美托洛尔 12.5 mg bid, 福辛普利 10 mg qd,阿托伐他汀 10 mg qd,阿司匹林 100 mg qd	4 周	②⑤
周雨 ^[36]	2018	30	30	11/19	13/17	55.00 ± 9.23	59.33 ± 11.35	养心安神汤 1 剂 qd	美托洛尔 12.5 mg bid, 曲美他嗪 20 mg tid	28 d	①⑤
邹振宇等 ^[37]	2016	40	40	24/16	23/17	62.31 ± 11.54	62.47 ± 11.86	银杏叶胶囊 24 mg tid	硝酸异山梨酯 10 mg tid	30 d	①

注: MVA 为微血管性心绞痛, CCB 为钙通道阻滞剂, β-RB 为 β 受体阻滞剂, ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂, ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂; qd 为每日 1 次, bid 为每日 2 次, tid 为每日 3 次; ①为心电图有效率, ②为平板运动试验, ③为心绞痛发作次数, ④为心绞痛发作持续时间, ⑤为不良事件; 空白代表无此项

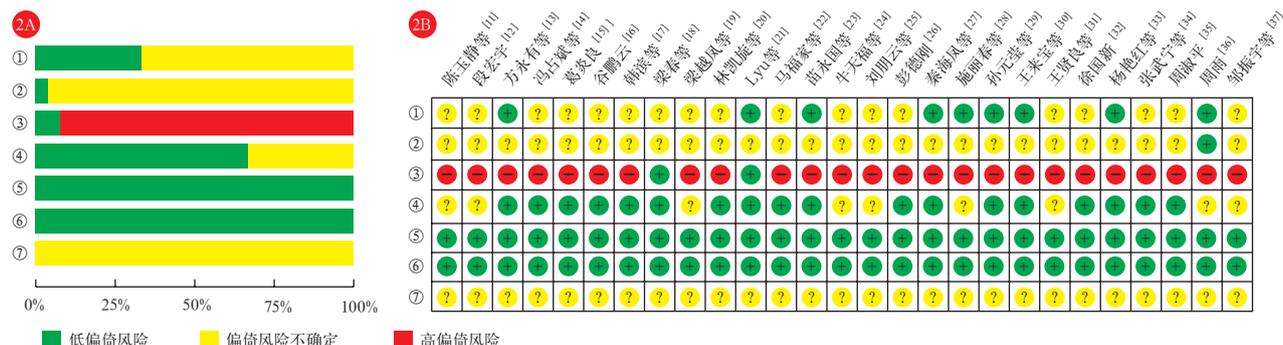
2.3 纳入文献方法学质量评价(图 2):根据 Cochrane 手册的偏倚风险评价标准,评价纳入研究偏倚风险。纳入研究总体的患者及工作人员盲法多处于高偏倚风险,存在一定的实施偏倚;结局评价者盲法、不完整结局数据和选择性报告结局多处于低偏倚风险,提示研究存在的监测偏倚、磨损偏倚和报告偏倚较少;随机序列的生成和隐藏偏倚风险多不明确,可能存在部分选择性偏倚。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 心绞痛发作持续时间(图 3):3 项研究^[12,25,28]报告了每次心绞痛发作持续时间,各研究间存在高度异质性($P=0.11, I^2=55%$)。亚组分析显示,受试者性别构成亚组组内无异质性,各亚组间存在异质性($P=0.06, I^2=72.2%$),故采用随机效应模型进行效应量合并。结果显示,与对照组相比,治疗后试验组不同亚组心绞痛发作持续时间明显缩短(男性:女性 <1 : $MD=-1.43, 95%CI$ 为 $-1.94 \sim -0.91, P<0.000 01$;男性:女性 >1 : $MD=-2.20, 95%CI$ 为 $-2.81 \sim -1.59, P<0.000 01$)。

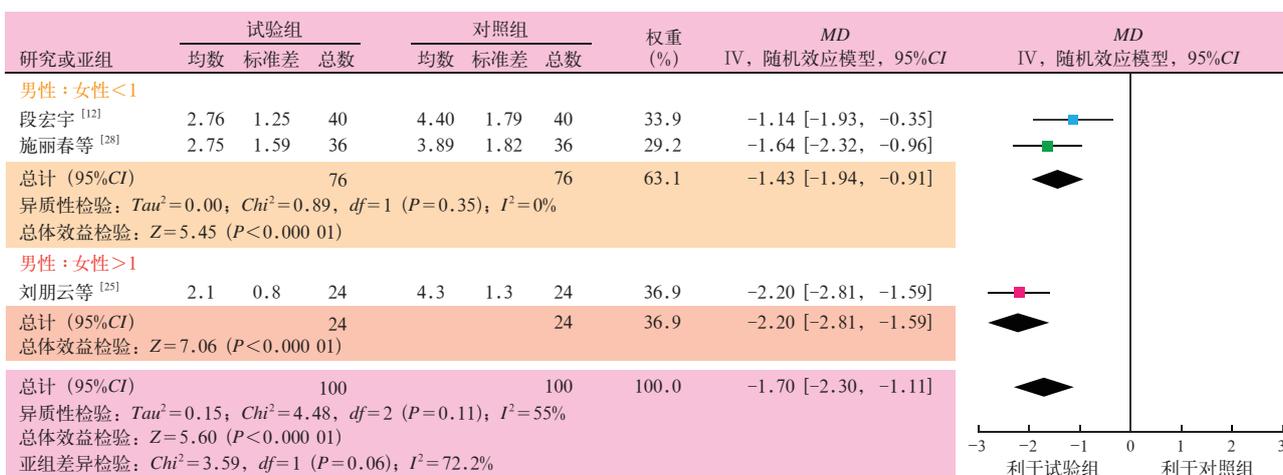
2.4.2 心绞痛发作次数(图 4):15 项研究^[12-15, 18, 20, 24-29, 32-34]报告了每周心绞痛发作次数,各研究之间存在高度异质性($P<0.000 01, I^2=97%$)。亚组分析未能明显降低异质性,采用随机效应模型进行效应量合并。结果显示,与对照组相比,治疗后试验组每周心绞痛发作次数明显减少($MD=-3.49, 95%CI$ 为 $-4.58 \sim -2.39, P<0.000 01$),通过逐一剔除文献进行敏感性分析,异质性以及合并效应量未见显著改变。

2.4.3 平板运动试验持续时间(图 5):7 项研究^[13, 21-23, 26, 30, 35]报告了平板运动试验持续时间,各研究间存在中度异质性($P=0.17, I^2=34%$),采用固定效应模型进行效应量合并。结果显示,与对照组相比,治疗后平板运动试验持续时间试验组明显延长($MD=1.26, 95%CI$ 为 $0.80 \sim 1.71, P<0.000 01$)。敏感性分析显示,剔除方永有等^[13]的研究后组间无异质性($P=0.82, I^2=0%$),考虑该研究可能为异质性来源,合并效益量变为 $MD=0.79, 95%CI$ 为 $0.21 \sim 1.37, P=0.007$ 。



注:2A 为偏倚风险构成比,2B 为各纳入研究的偏倚风险;①为随机序列的生成,②为随机序列的隐藏,③为患者和工作人员盲法,④为结局评价者盲法,⑤为不完整结局数据,⑥为选择性报告结局,⑦为其他偏倚;MVA 为微血管性心绞痛

图 2 口服中药治疗 MVA 患者有效性和安全性 Meta 分析纳入研究的偏倚风险



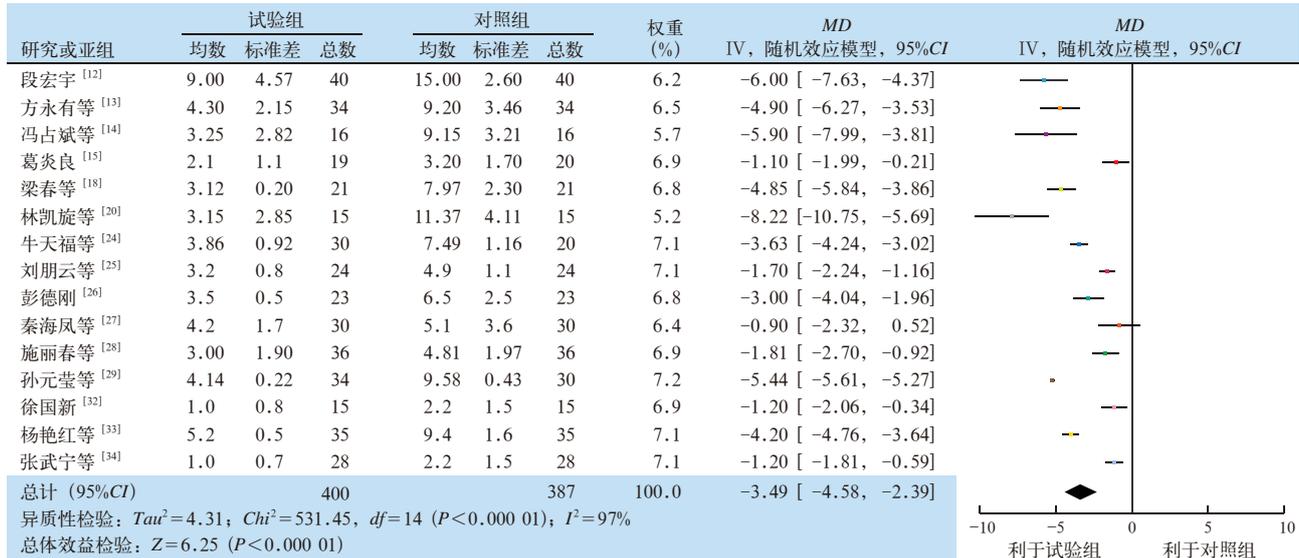
注:MVA 为微血管性心绞痛,MD 为均数差,95%CI 为 95% 可信区间

图 3 口服中药治疗对 MVA 患者心绞痛发作持续时间影响的 Meta 分析

2.4.4 心电图改善率(图 6): 10 项研究^[11-12, 16, 19, 24-25, 28, 31, 36-37]报告了心电图改善率,各研究间无异质性($P=0.67, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行效应量合并。结果显示,与对照组相比,治疗后试

验组心电图改善率明显提高($RR=1.32, 95\%CI$ 为 $1.18 \sim 1.47, P<0.000 01$)。

2.4.5 不良事件(图 7): 10 项研究^[16, 18, 24, 26-27, 31, 33-36]报告了不良事件,其中 3 项研究^[16, 27, 33]报告了不良



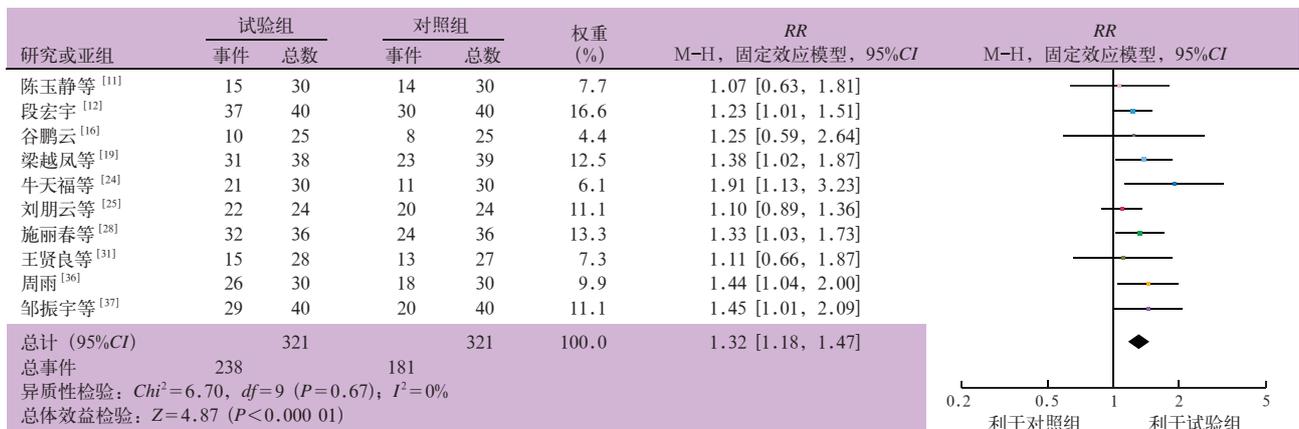
注: MVA 为微血管性心绞痛, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 口服中药治疗对 MVA 患者每周心绞痛发作次数影响的 Meta 分析



注: MVA 为微血管性心绞痛, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 5 口服中药治疗对 MVA 患者平板运动试验持续时间影响的 Meta 分析



注: MVA 为微血管性心绞痛, RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

图 6 口服中药治疗对 MVA 患者心电图改善率影响的 Meta 分析

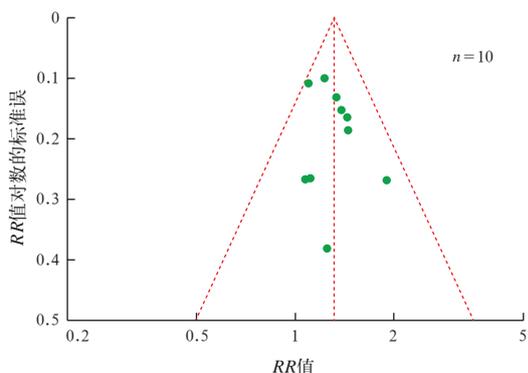
研究或亚组	试验组		对照组		权重 (%)	RR	
	事件	总数	事件	总数		M-H, 随机效应模型, 95%CI	M-H, 随机效应模型, 95%CI
谷鹏云 ^[16]	0	25	3	25	20.0	0.14 [0.01, 2.63]	
秦海凤等 ^[27]	6	30	1	30	30.4	6.00 [0.77, 46.87]	
杨艳红等 ^[33]	8	35	5	35	49.6	1.60 [0.58, 4.41]	
总计 (95%CI)		90		90	100.0	1.47 [0.30, 7.16]	
总事件	14		9				
异质性检验: $Tau^2=1.04$; $Chi^2=4.25$, $df=2$ ($P=0.12$); $I^2=53%$ 总体效益检验: $Z=0.48$ ($P=0.63$)							

注: MVA 为微血管性心绞痛, RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

图 7 口服中药治疗对 MVA 患者不良反应发生率影响的 Meta 分析

反应,共涉及 23 例患者。试验组 14 例(包括头痛、头晕、恶心、乏力 8 例,舌下麻木 5 例,腹胀 1 例);对照组 9 例(包括头痛、头晕、恶心、乏力 7 例,轻度干咳 2 例),均未出现严重不良反应。报告不良反应的 3 项研究随机效应模型分析结果显示,两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($RR=1.47$, 95%CI 为 0.30 ~ 7.16, $P=0.63$)。

2.4.6 发表偏倚(图 8):对报告评价心电图改善率的 10 项研究进行漏斗图分析,结果显示,纳入的研究大致呈对称分布,近似为倒漏斗状,提示未存在明显发表偏倚。



注: MVA 为微血管性心绞痛, RR 为相对危险度

图 8 口服中药治疗对 MVA 患者心电图改善率影响的 Meta 分析纳入文献的漏斗图

3 讨论

3.1 口服中药治疗 MVA 的有效性和安全性分析: Meta 分析显示,口服中药可改善心绞痛症状,延长平板运动试验持续时间,提高心电图改善率,且效果优于单纯西药治疗,二者不良事件发生率大致相同。本研究所纳入文献的组间基线资料具有可比性且对疗效指标进行敏感性分析后无明显改变,说明研究结果相对稳定。

本研究结果显示,治疗后试验组每周心绞痛发作次数较对照组明显减少。异质性分析提示,研究结果之间差异性较大,基于各研究患者基线情况、

样本量、用药方案、疗程和疗效评价标准等特征分别进行亚组分析后,未能明显降低异质性,说明上述特征不是异质性来源。考虑心绞痛发作次数为主观性评价指标,在未充分进行盲法的研究中易受患者及研究者主观判断的干扰,可能存在一定的实施偏倚。故认为该项指标效应量不宜合并,疗效可靠性有待进一步研究证实。

值得注意的是,敏感性分析显示,在排除方永有等^[13]的研究后,平板运动试验持续时间的合并效应量及整体异质性有较大改变,其研究对象为 MVA 合并糖尿病患者,其余研究均未对糖尿病等合并症进行限制,考虑糖尿病作为心血管疾病独立的危险因素,与 MVA 进行合并研究可能造成结果存在一定程度的差异,与单纯 MVA 研究之间有较大异质性。另外,在心绞痛发作持续时间的效应量合并中,基于纳入患者性别构成进行亚组分析的结果显示,各亚组内无异质性,而亚组间存在异质性,说明性别构成可能为异质性来源,这也与共识^[1]中冠脉微血管病变女性多发的观点相吻合。尽管各研究的试验药物组方有所不同,但治法多以益气活血法为主,因此从中医理论出发,纳入研究的治则治法基本一致。

冠脉 MVA 属中医“胸痹心痛”范畴。《灵枢·经脉》谓:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙络。”^[38]经脉是气血运行的通路,而“络脉”作为经脉的分支,多指较细小的血脉,当气虚、气滞、寒凝、痰浊等因素导致气血瘀滞、运行不畅,形成瘀血,心脉痹阻而发为胸痹心痛。因此冠脉 MVA 的中医病机多为“瘀血阻络”,治疗则多以“活血化瘀、益气通络”为总法。目前,现代医学对于 MVA 的治疗目标主要为控制动脉粥样硬化的危险因素、改善微循环及缓解心绞痛症状^[1]。中医药具有多层次、多靶点、整体观的特点,根据 Meta 分析结果,常规治疗基础上加用中药治疗 MVA 在缓解症状、增加运动耐量方面的效果优于单纯西药治疗,且安全性较好。同时,相关研究也表明,中药可通过扩张微血管管

径、增加微血管开放数量、抑制血小板聚集及炎症因子分泌等机制改善微循环功能^[39-41],由此可见中药在 MVA 治疗中具有一定优势。

3.2 局限性及展望:漏斗图分析及敏感性分析表明,本研究所纳入文献的发表性偏倚控制尚可,效应量合并结果相对稳定,具有一定可信度,但仍不能排除阴性结果未发表的可能。同时,纳入研究缺乏大样本试验,且存在混杂因素,干预和对照措施较为复杂,故具有较高的选择性及实施偏倚。此外,大部分纳入研究的疗效指标均为中间指标,且含有较多的主观指标,缺少以心血管事件、病死率等终点指标为结局的研究,因此尚需进行高质量的临床 RCT 进一步验证本研究结果。

总之,本研究结果提示口服中药联合常规治疗 MVA 疗效优于单纯西药治疗,在安全性方面无明显差异,说明中医药治疗 MVA 有一定优势,但本研究具有一定的局限性,有待行高质量、大样本的临床研究进一步验证,为临床应用提供可靠的证据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等.冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识[J].中国循环杂志,2017,32(5):421-430. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.

[2] Farrehi PM, Bernstein SJ, Rasak M, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns [J]. Am J Manag Care, 2002, 8 (7): 643-648.

[3] Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (10): 886-895. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272.

[4] Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality [J]. Eur Heart J, 2012, 33 (22): 2771-2782. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs246.

[5] 吴易航,邓翠云.微血管性心绞痛发病机制及治疗研究进展[J].中外医疗,2017,36(14):196-198. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.14.196.

[6] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. Eur Heart J, 2012, 33 (6): 734-744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs331.

[7] Pelletier-Galarneau M, Dilsizian V. Microvascular angina diagnosed by absolute PET myocardial blood flow quantification [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22 (2): 9. DOI: 10.1007/s11886-020-1261-2.

[8] 于子凯,付长庚,吴永健,等.冠状动脉微血管疾病的中西医结合研究进展[J].西部中医药,2019,32(5):135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.05.038.

[9] 李东方,陈音,李艳.基于数据挖掘的中医药治疗微血管性心绞痛组方用药规律分析[J].亚太传统医药,2020,16(12):172-176. DOI: 10.11954/ytcty.202012053.

[10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:6-36.

[11] 陈玉静,黄小波,陈文强,等.血府逐瘀胶囊防治心脏 X 综合症的临床疗效观察[J].北京中医药,2012,31(6):403-405. DOI: CNKI:SUN:BJZO.0.2012-06-002.

[12] 段宏宇.尼可地尔联合复方丹参滴丸治疗微血管性心绞痛疗效比较[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(17):15,18. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.17.012.

[13] 方永有,胡正清,吴钢,等.通心络胶囊治疗心脏 X 综合征合并糖尿病的疗效观察[J].疑难病杂志,2018,17(4):325-328. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.001.

[14] 冯占斌,李崇民,成蕊宁,等.通心络胶囊治疗心脏 X 综合征的临床研究[J].白求恩医学院学报,2005,3(1):25-26. DOI:

10.3969/j.issn.1672-2876.2005.01.010.

[15] 葛炎良.气血两调方治疗心脏 X 综合征 19 例疗效观察 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30 (1): 13-14. DOI: CNKI:SUN:SDZY.0.2011-01-006.

[16] 谷鹏云.冠心宁方治疗心脏 X 综合征的临床观察 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2016.

[17] 韩滨,陈建平,王海生,等.复方丹参滴丸治疗心脏 X 综合征的临床研究 [J]. 河南中医, 2014, 34 (11): 254-255.

[18] 梁春,肖树海,任雨笙,等.雷氏丹散片对心脏 X 综合征患者症状改善及外周血 C 反应蛋白水平的影响 [J]. 中成药, 2007, 29 (1): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2007.01.007.

[19] 梁越凤,叶悦,张家美,等.心可舒片治疗原发性稳定性微血管性心绞痛 38 例 [J]. 河南中医, 2019, 39 (3): 406-409. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2019.03.0101.

[20] 林凯旋,韩永继,谢昌联,等.青灵汤治疗微血管性心绞痛的临床观察 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7 (8): 46-47. DOI: CNKI:SUN:YTCT.0.2011-08-026.

[21] Lyu XL, Zhao ZQ, Feng JY, et al. Effect of Tongxinluo capsule on patients with syndrome X and affective disorder [J]. Chin Med, 2018, 9 (2): 55-62. DOI: 10.4236/cm.2018.92004.

[22] 马福家,徐晶鸿.通心络在心脏 X 综合征患者中的临床应用研究 [J]. 上海医药, 2006, 27 (10): 465-466. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2006.10.014.

[23] 苗永国,陈金良,任鹏顺,等.麝香保心丸与硫氮(吡卓)酮治疗心脏 X 综合征 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (9): 1103-1104. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2008.09.053.

[24] 牛天福,李娟,祁慧霞,等.心血安冲剂治疗心脏 X 综合征 30 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (9): 1025-1026. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2008.09.010.

[25] 刘朋云,牛天福.通心络胶囊治疗心脏 X 综合征的临床疗效观察 [C]// 中华中医药学会. 第五届国际络病学大会论文集. 广州: 中华中医药学会, 2009: 333-335.

[26] 彭德刚.银丹心脑通胶囊治疗心脏 X 综合征疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (6): 746-747. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.06.052.

[27] 秦海凤,刘新灿,邢冬梅,等.麝香保心丸治疗微血管性心绞痛临床疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 38 (11): 147-148. DOI: CNKI:SUN:HYYX.0.2017-11-056.

[28] 施丽春,崔健昆.加味枳实薤白桂枝汤治疗微血管性心绞痛的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26 (4): 560-562. DOI: CNKI:SUN:TJYY.0.2019-04-027.

[29] 孙元莹,郭茂松,赵新广,等.参乌冠心冲剂治疗心脏 X 综合征 34 例 [J]. 江西中医药, 2007, 38 (11): 21-22. DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2007.11.013.

[30] 王来宝,胡爱香,王明生,等.通心络胶囊与硫氮唑酮治疗心脏 X 综合征的对比研究 [J]. 中国医药导刊, 2006, 8 (3): 188-189. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2006.03.015.

[31] 王贤良,毛静远,王和,等.理气宽胸活血法治疗心脏 X 综合征的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43 (1): 33-35. DOI: CNKI:SUN:SHZZ.0.2009-01-015.

[32] 徐国新.稳心颗粒治疗心脏 X 综合征疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2011, 33 (4): 40-41. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0704.2011.04.024.

[33] 杨艳红,李守贤.中西医结合治疗微血管性心绞痛的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.007.

[34] 张武宁,胡著涛,高晓东,等.麝香保心丸对合并高脂血症心脏 X 综合征患者的临床疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5 (3): 285-287. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2013.03.025.

[35] 周淑平.益气活血化痰配方颗粒治疗微血管性心绞痛的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2018, 15 (26): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2018.26.016.

[36] 周雨.“养心安神”汤治疗心脏 X 综合征(心气亏虚型)的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[37] 邹振宇,周俏棋,吴丽娥,等.银杏叶胶囊联合消心痛对心脏 X 综合征患者血清肌钙蛋白、脑钠肽及血脂水平的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18 (3): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2016.03.07.

[38] 佚名.灵枢经 [M]. 田代华,刘史生,整理.北京:西苑出版社, 2005.

[39] 寇娜,薛梅,王铭铭,等.实验动态可视微循环与活血化痰研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37 (3): 371-376. DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0371.

[40] 陈可冀.血瘀证与活血化痰治疗的研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2005, 3 (11): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2005.11.002.

[41] 黄立权,邱添,张蓉蓉,等.姜黄素对血栓刺激肺微血管内皮细胞血栓模型前炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (3): 270-274. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.004.

(收稿日期: 2021-02-19)