

• 临床研究 •

红景天类药物治疗心绞痛的系统评价

王 昕¹ 朱云茵² 胡立胜¹

(1 北京中医药大学中医科研设计与循证医学研究中心 100102 2 北京博诺威医药科技发展有限公司)

摘要 目的: 评价红景天类药物治疗心绞痛的疗效和不良反应。方法: 电子检索 MEDLINE、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库和中文学术期刊全文数据库, 并手工检索相关杂志, 检索日期截止至 2006 年 2 月。纳入以心绞痛患者为研究对象、比较红景天类药物与其它药物治疗效果的随机对照试验, 评价纳入研究的质量, 并用 RevMan 4.2.8 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 8 个研究, 合计样本量 894 例。红景天类药物在心绞痛临床症状、心电图、中医证候及硝酸甘油停减率方面的疗效均优于其它治疗用药, 其汇总 OR 分别为 2.44 (95% CI 1.67~ 3.58)、1.42 (95% CI 1.06~ 1.89)、2.04 (95% CI 1.27~ 3.29) 和 1.88 (95% CI 1.25~ 2.83)。未发现明显的不良反应。结论: 红景天类药物在心绞痛临床症状、心电图、中医证候及硝酸甘油停减率方面的疗效显示出比其它治疗用药更加有效的倾向, 尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

关键词: 红景天; 心绞痛; 治疗; 系统评价

A Systematic Review of Rhodiola L. for Treating Angina

WANG Xin¹, ZHU Yun-yin², HULi-sheng¹

1 Research Center of Scientific Design of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

2 Beijing Bonuowei Medical Science Development Co. Ltd)

ABSTRACT Objective: To assess the benefits and adverse reaction of Rhodiola L. on patients with angina. **Methods:** Through electronically searching MEDLINE, EMBASE, CBM disc, VIP and CNKI, and some related journals by hand by the end of Feb., 2006, the quality of included randomized controlled trials was evaluated and the clinical data were analysed by RevMan 4.2.8. **Results:** 8 studies with 894 patients were selected. Compared with other medicines, Rhodiola L. are more effective in clinical symptom of angina, ECG, syndrome and decrease ratio of nitroglycerin, with total OR 2.44 (95% CI 1.67 to 3.58), 1.42 (95% CI 1.06 to 1.89), 2.04 (95% CI 1.27 to 3.29) and 1.88 (95% CI 1.25 to 2.83). Obvious adverse reaction has not been found in those studies. **Conclusion:** Rhodiola L. show more effective than other medicines in clinical symptom of angina, ECG, syndrome and decrease ratio of nitroglycerin for treating angina. More randomized controlled trials of high quality will need doing for stronger evidence.

Key words: Rhodiola L.; Angina; Treatment; Systematic review

冠心病心绞痛是冠状动脉硬化、狭窄和/或痉挛, 心肌发生急剧而短暂的缺血、缺氧引起的临床综合症。药理研究证实, 红景天类药物具有抑制心脏内分泌功能老化, 改善心电图, 降低血液粘度和血小板聚集, 预防和治疗心肌缺血的作用。目前已开发的红景天类药物有红景天胶囊和注射液、诺迪康胶囊等, 临床上已广泛用于冠心病心绞痛的治疗, 并取得了很好的疗效, 但尚缺乏相关的系统评价。因此, 我们对收集到的红景天类药物治疗冠心病心绞痛的随机对照试验进行 Meta 分析, 以评价其治疗心绞痛的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①研究类型: 随机对照试验。②观察对象: 心绞痛患者。西医诊断标准参考国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[1]、第 9 版《实用内科学》冠心病诊断标准^[2], 中医诊断标准包括《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中医内科急症诊疗规范》^[4]。③干预措施: 红景天类药物及其它治疗心绞痛的临床用药。④结果测量指标: 心绞痛临床症状、心电图 (ECG)、中医证候及硝酸甘油停减率。

1.2 文献检索

以“Rhodiola L. AND angina”为主题词检索 MEDLINE、EMBASE 等外文数据库, 以“(红景天+ 诺迪康) * 心绞痛”为关键词检索中国生物医学文献数据库 (CBM disc)、中文学术期刊全

文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP),并手工检索相关医学杂志,截至日期为2006年2月。我们还通过Email向相关药品生产公司咨询未发表资料。

1.3 评价方法

1.3.1 研究的方法学质量分析:按照Cochrane Reviewer's Handbook^[5]对随机对照试验的四条质量评价标准进行分析评价:(1)研究的随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏、方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,如有失访或退出时,是否采用ITT分析(intention to treat)。质量评价由两位研究者独立进行,评价者之间使用Kappa值计算评价一致性,不同意见讨论解决^[6]。

1.3.2 资料分析:计数资料采用比值比(odds ratio, OR)作为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),二者均给出95%可信区间(confidence intervals, CI)。当纳入研究各试验结果之间没有异质性,用固定效应模型(fixed effects model)分析,否则用随机效应模型(random effects model)。所有统计分析均采用RevMan4.2.8软件。

2 结果

2.1 研究的一般情况

表1 各纳入研究基本情况					
研究	方法	观察对象	干预措施	测量指标	分配隐藏
王恒和 ^[7] 2002	试验设计:随机对照试验	例数:共100例,试验	红景天胶囊	心绞痛疗效	未提及
	随机方法:随机数字表	组50例,对照组50例	vs	心电图疗效	
	盲法:双盲	疗程:4周	百路达胶囊	中医证候疗效 硝酸甘油停减率	
沈绍功 ^[8] 2000	例数:共200例,试验	试验设计:随机对照试验	诺迪康胶囊	心绞痛疗效	未提及
	随机方法:未说明	组100例,对照组100例	vs	心电图疗效	
	盲法:单盲	疗程:4周	活血通脉胶囊	中医证候疗效 硝酸甘油停减率	
范军铭 ^[9] 2005	试验设计:随机对照试验	例数:共230例,试验	红景天注射液	心绞痛疗效	未提及
	随机方法:未说明	组116例,对照组114例	vs	心电图疗效	
	盲法:双盲	疗程:10天	香丹注射液	中医证候疗效 硝酸甘油停减率	
姜敏辉 ^[10] 2005	试验设计:随机对照试验	例数:共80例,试验	红景天胶囊	心绞痛疗效	未提及
	随机方法:未说明	组40例,对照组40例	vs		
	盲法:未提及		常规治疗		
徐伟平 ^[11] 2001	试验设计:随机对照试验	例数:共120例,试验	诺迪康胶囊	心电图疗效	未提及
	随机方法:未说明	组60例,对照组60例	vs		
	盲法:单盲	疗程:4周	硝酸异酸梨酯		
周薇霞 ^[12] 2005	试验设计:随机对照试验	例数:共60例,试验	诺迪康胶囊	心电图疗效	未提及
	随机方法:未说明	组30例,对照组30例	vs		
	盲法:双盲	疗程:30天	复方丹参注射液		
刘鸿 ^[13] 1999	试验设计:随机对照试验	例数:共58例,试验	诺迪康胶囊	心电图疗效	未提及
	随机方法:未说明	组30例,对照组28例	vs		
	盲法:未提及	疗程:4周	常规治疗		
刘新宏 ^[14] 1998	试验设计:随机对照试验	例数:共46例,试验	红景天胶囊	心绞痛疗效	未提及
	随机方法:未说明	组30例,对照组16例	vs	心电图疗效	
	盲法:单盲	疗程:4周	复方丹参片		

共检出临床对照文献19篇,11篇被排除,其中1篇为随机抽样,1篇文献有混杂用药,3篇为重复发表,5篇为非随机或半随机对照试验,1篇没有测量指标的数据。所有纳入的8个研究均为随机对照试验。各研究所纳入的人员数量从46人到230人不等,8个研究共纳入观察对象894人。5个研究报告了心绞痛临床症状疗效,7个研究报告了ECG疗效,3个研究报告了中医证候疗效和硝酸甘油停减率,但采用的评价标准不一致。

2.2 纳入研究的方法学质量

各纳入研究的质量不等,质量分析见表1。①随机方法:所有研究都提到了随机,但只有1个交代了具体的随机方法;②所有纳入研究均未提到分配隐藏;③盲法:有6篇文章提到了盲法,其中1篇交待了盲法的实施方法;④失访、退出和ITT分析:1篇文章有失访或退出,并采用了ITT分析;⑤基线的相似性:7个研究进行了基线状况的比较,报告试验组和对照组患者的性别、年龄、病史等基线情况相似,具有可比性。

图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 试验组与对照组心绞痛临床症状疗效比较的结果见

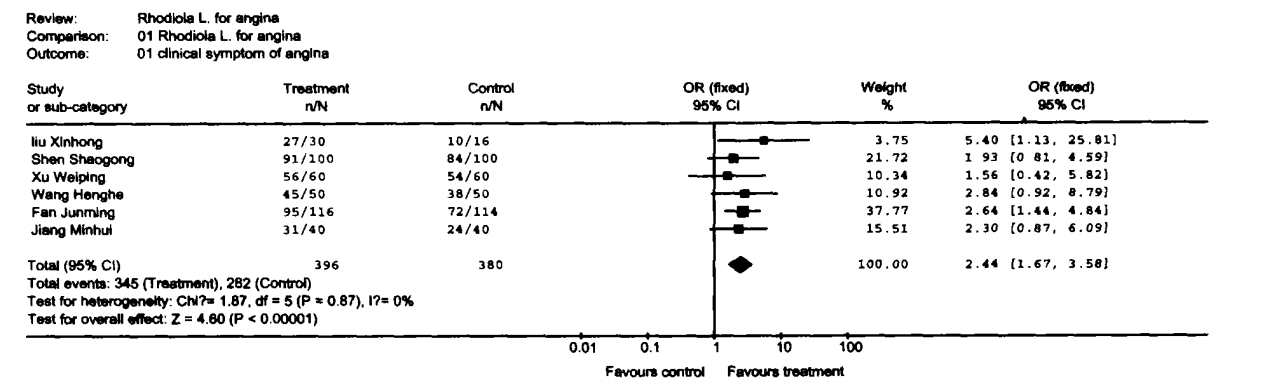


图 1 试验组与对照组心绞痛临床症状疗效对比的森林图

6 个研究之间没有异质性($Chi^2 = 1.87, df = 5, P = 0.87, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。汇总 OR 2.44 (95% CI 1.67 ~ 3.58), 差异有统计学意义, 说明红景天类药物在改善心绞痛临床症状方面的疗效优于其它药物。

2.3.2 试验组与对照组心电图疗效的 Meta 分析结果见图 2。

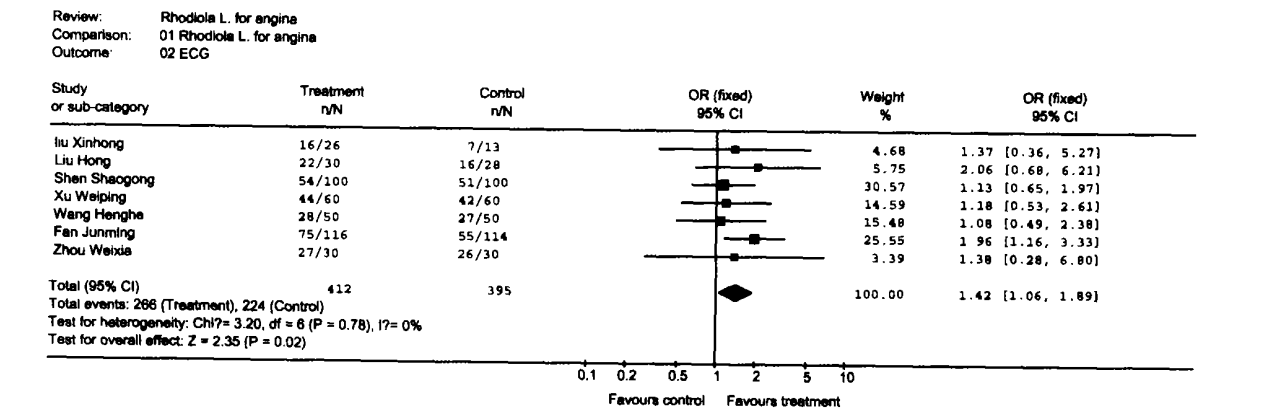


图 2 试验组与对照组心电图疗效对比的森林图

7 个研究之间没有异质性($Chi^2 = 3.20, df = 6, P = 0.78, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。汇总 OR 1.42 (95% CI 1.06 ~ 1.89), 差异有统计学意义, 说明在改善心电图方面, 红景天类药物的疗效较其它药物好。

2.3.3 试验组与对照组中医证候疗效的 Meta 分析结果见图 3。

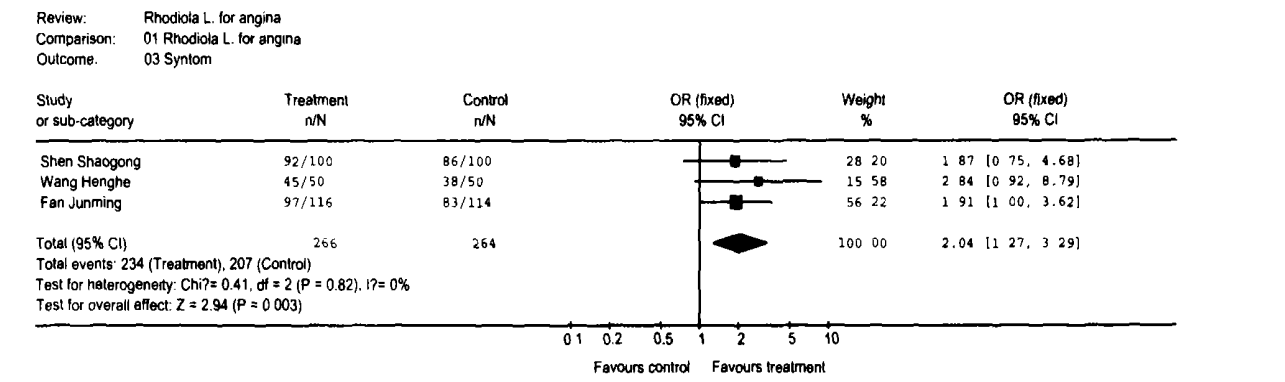


图 3 试验组与对照组中医证候疗效对比的森林图

3 个研究之间没有异质性($Chi^2 = 0.41, df = 2, P = 0.82, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。汇总 OR 2.04 (95% CI 1.27 ~ 3.29), 差异有统计学意义, 说明红景天类药物对心绞痛患者中医证候改善的效果优于其它治疗用药。

2.3.4 试验组与对照组硝酸甘油停减率的 Meta 分析结果见图 4。

Review: Rhodiola L. for angina
Comparison: 01 Rhodiola L. for angina
Outcome: 04 Decrease ratio of nitroglycerin

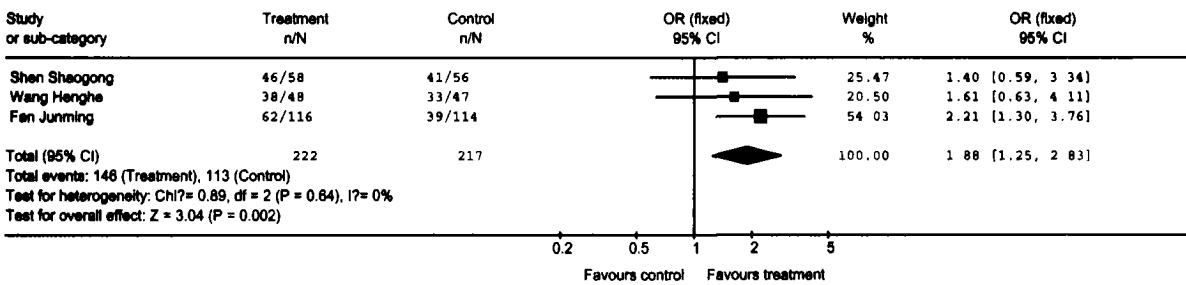


图4 试验组与对照组硝酸甘油停减率疗效对比的森林图

3 个研究之间没有异质性 ($\chi^2 = 0.89$, $df = 2$, $P = 0.64$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。汇总 OR 1.88 (95% CI 1.25 ~ 2.83), 差异有统计学意义, 说明红景天类药物较其它药物更有利于患者停减硝酸甘油的服用。

2.4 不良反应

2 篇文献报告患者出现胃部不适、头痛等不良反应, 5 篇报告无不良反应, 1 篇未说明是否发生不良反应。所有研究均未报告严重不良事件。

3 讨论

红景天类药物的应用有悠久的历史, 但其新剂型、新用途的研发时间并不长, 故相关的文献不多。仅就此次纳入研究的分析结果而言, 红景天类药物在治疗心绞痛方面显示了较好的疗效。虽然未收集到未发表的资料, 但以心绞痛临床症状疗效和心电图疗效纳入的研究作漏斗图, 均呈倒漏斗状, 提示本研究纳入文献的发表性偏倚控制尚可。

3.1 本系统评价的局限性

①多数研究未描述随机化方法、随机分配方案的隐藏及失访病例的处理。虽然 8 个研究都提到了随机, 但其中的 7 个未说明随机分组方法, 且个别研究试验组和对照组样本量不等又未说明分配比例及是否失访或退出, 因此难以判断其是否做到了真正的随机。盲法的实施方法也缺少说明, 其质量难以判断。

②由于各个研究年代不同, 其采用的诊断标准和评价标准不一致, 有效例数的计算可能有误差。心绞痛有稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛之分, 但因为大多数研究未明确区分, 二者合并评价的结果尚有待进一步的探讨和论证。

④纳入研究的观察期限最长为 4 周, 缺乏患者生存质量相关指标及病死率、心肌梗死发生率等终点指标的数据, 无法就这些结局指标得出结论。

3.2 本系统评价结果的普遍意义和对未来研究的提示

严格的随机对照试验是系统评价的基础, 红景天类药物是新近开发的具有很大潜力的治疗冠心病心绞痛的药物, 但其研究质量尚不令人满意。为了更好地证实其实临床疗效, 今后的随机对照试验应为大样本量、采用正确的随机方法、分配隐藏、双盲的研究设计; 应制定合理的观察期限, 在心绞痛临床症状疗效、心电图疗效的基础上, 对病死率、心肌梗死发生率等

终点指标及生存质量相关指标进行观察和分析; 在区分稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛的基础上, 分别对其进行临床研究。

通过对本系统评价的 Meta 分析结果发现, 红景天类药物在心绞痛疗效、ECG 疗效、中医证候疗效、硝酸甘油的停减率等方面显示出比其它药物治疗更加有效的倾向, 且未发现明显的不良反应。由于所纳入研究数量较少, 且缺少结局指标的观察数据, 因此, 红景天类药物治疗心绞痛的疗效有待今后更多的高质量研究予以证实。

参考文献

- [1] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75
- [2] 戴自英主编. 实用内科学(第 9 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 1993
- [4] 《中医内科急症诊疗规范》全国中医急症协作组. 中医内科急症诊疗规范[S]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 1994
- [5] Julian PT Higgins and Sally Green. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4. 2. 5. Updated May, 2004.
- [6] Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement, 1960, 20: 37- 46
- [7] 王恒和, 毛静远, 王化良等. 红景天胶囊治疗冠心病心绞痛随机双盲双模拟临床研究[J]. 福建中医药, 2002, 33(5): 5- 7
- [8] 沈绍功, 韩学杰. 诺迪康胶囊治疗冠心病心绞痛 416 例疗效评价[J]. 中国中医急症, 2000, 9(4): 142- 144
- [9] 范军铭, 王守富, 庆慧等. 红景天注射液治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证) 233 例的随机、双盲、阳性对照、多中心临床研究[J]. 中医研究, 2005, 18(10): 26- 28
- [10] 姜敏辉, 吴翔, 曹卫军. 红景天对心肌缺血损伤保护作用的实验研究及临床应用[J]. 江苏医药, 2005, 31(5): 369- 370
- [11] 徐伟平, 金晔, 荣烨之. 诺迪康胶囊治疗稳定型心绞痛[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(5): 343- 345
- [12] 周薇薇, 俞来光. 诺迪康治疗心肌缺血 30 例临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(6): 376
- [13] 刘鸿. 诺迪康治疗冠心病的心电图相关性研究[J]. 河北中西医结合杂志, 1999, 8(1): 11- 12
- [14] 刘新宏, 何桂英, 姚晓伟, 等. 诺迪康胶囊治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的疗效及其对血小板聚集率的影响[J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(12): 543- 545