

丹红注射液干预择期 PCI 围手术期心肌保护与安全性的系统评价

张玉灵 尚菊菊 邢文龙 李 享 周 琦 来晓磊 杨志海 刘红旭

(首都医科大学附属北京中医医院心血管科,北京,100010)

摘要 目的:采用系统评价的方法评价丹红注射液干预择期 PCI 围手术期的心肌保护与安全性。方法:电子检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库, MEDLINE, 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国学术期刊全文数据库(CNKI), 中文科技期刊全文数据库(VIP), 万方医学数据库、中国生物数据库(CMCI)等中外生物医学数据库,检索年限均为建库起至 2017 年 1 月 31 日。纳入有关丹红注射液干预择期 PCI 围手术期方面的临床随机对照试验,由 2 名研究者按纳入与排除标准独立选择研究、交叉核对,按照数据提取表格提取数据。采用 Cochrane 协作网推荐的评价标准对纳入试验进行质量评价,RevMan5.3 软件进行资料分析。结果:最终纳入符合标准的 11 篇临床随机对照研究,所有研究均在中国大陆进行,其中对照组(C 组)患者予以西医常规治疗,试验组(T 组)患者在此基础上给予丹红注射液,共计 956 例患者,单纯常规西医治疗组(C 组)471 例,丹红注射液联合常规西医治疗组(T 组)485 例。系统评价结果显示:1)丹红注射液能减少 PCI 围手术期心肌损伤及心肌梗死的发生率。2)围手术期心肌损伤标志物方面:丹红注射液能降低 PCI 术后 24 h CK-MB 水平,差异有统计学意义[MD = -6.46, 95% CI(-8.57, -4.34), Z = 5.99, P < 0.00001];可降低 PCI 术后 24 h cTNI 水平,差异有统计学意义[SMD = -0.36, 95% CI(-0.68, -0.03), Z = 2.16, P = 0.03]。3)围手术期炎症反应指标方面:丹红注射液能降低 PCI 术后 24 h hs-CRP 水平[SMD = -0.53, 95% CI(-0.70, -0.35), 6.02, P < 0.00001],差异有统计学意义;可降低 PCI 术后 24 h IL-6 水平,[SMD = -0.66, 95% CI(-0.92, -0.40), Z = 5.02, P < 0.00001],差异有统计学意义。4)围手术期氧化应激指标方面:丹红注射液可升高 PCI 围手术期 SOD 水平,同时降低 MDA 水平。5)围手术期内皮功能指标方面:丹红注射液能降低 PCI 围手术期 ET 水平。6)丹红注射液能降低择期 PCI 患者的心血管事件发生率,且纳入研究均未提及丹红临床应用的不良反应。结论:择期行 PCI 术患者围手术期应用常规西药联合丹红注射液可改善心肌坏死程度,抑制炎症反应,减轻氧化应激的损伤,减轻内皮功能损伤,并能降低 PCI 术后心血管事件发生率,提示丹红注射液对择期 PCI 围手术期心肌具有一定的保护作用。但由于样本量有限,纳入研究文献的质量存在一定缺陷,仍需进一步深入研究。

关键词 丹红注射液;PCI 围手术期心肌损伤;心肌保护;随机对照试验;系统评价

Danhong Injection for Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary: A Systematic Review

Zhang Yuling, Shang Juju, Xing Wenlong, Li Xiang, Zhou Qi, Lai Xiaolei, Yang Zhihai, Liu Hongxu

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the protective effect and safety of Danhong Injection (DHI) in combination with western medicine for PMI following elective PCI through systematic review. **Methods:** A systematic review of RCTs of DHI for the treatment and prevention of PMI following elective PCI were conducted on the basis of Cochrane, Medline, CNKI, VIP, CMCI and Wanfang. Data included the founding year to 31 Jan, 2017. Two researchers independently selected the articles and extracted data. Then the quality was assessed and results cross-checked. Revman 5.3 was used in the analysis of the results. **Results:** Eleven RCTs that enrolled 956 patients were included. All were conducted in China. The control group(C, 471 cases) was given conventional western medicine, and treatment group(T, 485 cases) was given Danhong injection on that basis. It implies that, 1) Danhong Injection can decrease the occurrence of myocardial infarction. 2) After PCI 24hr, Danhong Injection can lower down CK-MB level with statistical difference [MD = -6.46, 95% CI(-8.57, -4.34), Z = 5.99, P < 0.00001]; and the level of cTNI, with statistical difference [SMD = -0.36, 95% CI(-0.68, -0.03), Z = 2.16, P = 0.03]. 3) After PCI 24hr, it can reduce the level of hs-CRP [SMD = -0.53, 95% CI(-0.70, -0.35), 6.02, P < 0.00001] and the level of IL-6, [SMD = -0.66, 95% CI(-0.92, -0.40), Z = 5.02, P < 0.00001] with statistical significance. 4) It can increase the level of SOD and decrease that of MDA. 5) Decrease the level of ET. 6) Decrease occurrence of cardiovascular disease without inducing further adverse reactions. **Conclusion:** DHI might be a potentially efficacious treatment of PMI following elective PCI. Nevertheless, its safety remains uncertain because of limited infor-

基金项目:首都卫生发展科研专项—重点攻关项目(编号:首发 2014-1-2231);北京市中医药管理局重点学科项目;合作建立步长脑心同治重点实验室

通信作者:刘红旭,男,博士研究生导师,研究方向:心血管病的中西医结合研究,E-mail:lxh_263.net

mation. Owing to the fact that the overall quality of the studies was low, higher qualified RCTs are expected.

Key Words Danhong injection; Perioperative myocardial injury (PMI); Randomized controlled trial; Systematic review

中图分类号:R243 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.006

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、痉挛或阻塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病。随着全球人口老龄化进程加快及现代生活方式改变,该病已成为欧美国家最多见的病种,近年来该病发病率在我国也呈明显升高趋势^[1-2]。《中国心血管病报告2014》显示,目前心血管疾病占居民疾病死亡构成的40%以上,为我国居民的首位死因,病死率逐年上升,且心血管病的疾病负担日渐加重,已成为重大的公共卫生问题,针对冠心病的研究都是刻不容缓的课题^[3]。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是冠心病最重要的治疗方法。根据国家卫生计生委PCI网络申报数据结果,2010年国内完成的近30万例PCI患者中,择期PCI患者占总病例的72%,为PCI治疗最主要人群^[4]。2013年PCI患者突破45万例,大量循证医学证据显示PCI可以显著改善冠心病患者的预后,但目前尚存在诸多与手术相关的临床问题,如无复流、再灌注损伤、围手术期心肌损伤(PMI)、支架内再狭窄及支架远期血栓等。其中,PMI指冠心病PCI过程中心肌细胞发生的微损伤,是急诊和择期PCI过程中常见的病理过程^[5]。随着PCI在冠心病临床治疗中越来越广泛的应用,探寻有效的择期PCI围手术期心肌保护疗法应该成为相关研究的热点。

有研究发现,“血瘀、气虚”是冠心病PCI围手术期最多见的中医证候要素^[6]。PCI围手术期,虚实病机处于复杂的动态演变过程之中。丹红注射液为中药丹参和红花提取物制成的复方制剂,主要成分有丹参酮、丹参酸、丹参酚酸及红花黄色素、红花酚苷和儿茶酚等,多项基础及临床研究表明:丹红注射液具有抗血小板凝聚及黏附,抑制血栓形成,抗炎调脂,抗氧化损伤,改善人体微循环等作用;在心血管疾病临床应用时可有效缓解临床症状,改善心肌坏死标志物、炎症反应指标、血管内皮功能及心功能等水平^[7-11]。由于缺乏大样本、多中心的研究,研究结果并不一致,其质量与疗效并未得到系统的评价,在一定程度上影响了研究结论的可靠性和推广性。本研究旨在运用循证医学系统评价的方法,对现有丹红注射液干预择期PCI围手术期的临床研究文献进

行整理分析,客观评价丹红注射液干预择期PCI围手术期患者心肌保护和安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 电子检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库(2016年),Pubmed,SCI,MEDLINE,中国生物医学文献数据库(CBM),中国学术期刊全文数据库(CNKI),中文科技期刊全文数据库(VIP),万方医学数据库、中国生物数据库(CMCI)等中外生物医学数据库,手工检索《中国中西医结合杂志》《中医杂志》《中医药大学学报》《现代中西医结合杂志》《中西医结合学报》《北京中医药》等国内心血管病和中医药期刊以及会议论文集等杂志及未发表的临床资料。检索无发表语种限制,检索年限均为建库起至2017年1月31日。中文检索词:1#丹红注射液 or 丹红,2#经皮冠状动脉介入治疗 or 经皮冠状动脉介入 or 经皮冠状动脉介入术 or 经皮冠状动脉成形术 or 经皮冠状动脉介入术后 or 经皮冠状动脉成型术 or 经皮冠状动脉介入手术 or PCI or PCI术 or PCI术后,3#随机对照试验 or 随机分配 or 随机 or 双盲法 or 单盲法,1# AND 2# AND 3#。英文检索词:1# ‘Percutaneous Coronary Intervention’ or PCI, 2# ‘Danhong injection’ or ‘Danhong’ or ‘DHI’, 3# ‘randomized controlled trial’ or ‘clinical trial’, 1# AND 2# AND 3#且不同文献检索库通过不同主题词联合自由词进行综合检索。由2名评价者按照纳入和排除标准筛选文献、提取资料并进行方法学质量评价,采用Cochrane协作网推荐的评价标准对纳入试验进行质量评价,RevMan5.3软件进行资料分析,检验异质性,并根据异质性结果选择相应的效应模型。

1.2 纳入标准 根据Cochrane协作网的工作手册,制定丹红注射液干预择期PCI围手术期随机对照试验的纳入标准和排除标准。根据PICOS原则构建纳入标准,包括:1)研究对象(Participants),2)干预措施(Interventions),3)对照措施(Comparators),4)结局指标(Outcomes),5)研究类型(Study type),具体内容如下。

1.2.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT),无论其是否采用盲法或进行分配隐藏、与空白对照或安

慰剂对照;不受语种及发表时间限制;病例资料完整;试验前治疗组和对照组的基线情况经过统计学检验证实无明显统计学意义,组间有均衡性和可比性;包括研究目的、设计、具体统计学方法;研究结果均可提供加权均数差及 95% CI 或可以换算成 RR、OR 值及 95% CI 的基础数据;且有研究开展和论文发表的年限;已发表于中文期刊,再发表于英文期刊者,取其中之一。

1.2.2 研究对象 纳入对象为符合国际公认的冠心病的诊断标准,且拟行择期 PCI 或 PCI 围手术期患者。患者的种族、国籍、年龄、性别、发病时间及病例来源不受限制;干预失访率 $\leq 20\%$ 。

1.2.3 干预措施 试验组:符合冠心病择期 PCI 围手术期治疗指南的常规西医治疗,包括静卧休息,吸氧,口服硝酸酯类、抗血小板治疗、抗凝治疗、 β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗药、钙拮抗剂、洋地黄制剂、调脂类等药物等及对症支持治疗。试验组患者在此基础上静脉滴注丹红注射液。2 组患者剂量和疗程均不限。

1.2.4 质量评价标准 本研究参考 Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions, Version 5.1.0 协作网系统评价员手册评估随机对照试验偏倚风险的方法进行纳入文献的方法学质量评价^[12],评价条目共 6 条,包括随机分配方法(Selection Bias)、分配方案隐藏(Selection Bias)、盲法的应用(Performance Bias, Detection Bias)、结果数据的完整性(Attrition Bias)、有无选择性报告研究结果(Reporting Bias)和其他偏倚(Other Bias)来源等。针对每一个条目做出“高风险”(High)、“低风险”(Low)和“不清楚”(Unclear)的判断。每篇文献的方法学质量评价先由两位评价员进行独立评价后交叉核对,若有分歧则由第 3 位评价员介入,达成共识后形成最终纳入还是剔除该文献的决定。

1.3 排除标准 1)研究对象诊断标准不明确者;急性心肌梗死,急诊 PCI,与 PCI 围手术期无关者;病例资料不完整;干预失访率 $\geq 20\%$ 。或合并有严重脑、肝、肾和内分泌、代谢系统、造血系统等严重原发疾病者。2)治疗期间使用其他中成药者;对本药过敏者;对照组为中药相互对照者;动物实验和机制研究、病例对照研究、队列研究、病例集、不良反应个案报道及经验报道、综述。3)试验设计不严谨者:随机方法或统计学方法不恰当的文献。4)试验组、对照组样本例数均 < 30 例者;无本研究关注指标者;仅

有摘要而没有全文等数据不完整或错误者;对重复发表或雷同的文献,仅保留样本量最大和信息最全的 1 篇。

1.4 结局指标 主要结局指标:PCI 围手术期心肌损伤标志物(PCI 术后 24 h CK-MB 及 cTNI 水平)、PCI 围手术期心肌损伤及心肌梗死发生率。次要结局指标:1)炎症反应指标:PCI 术后 24 h Hs-CRP 及 IL-6 水平;2)氧化应激反应指标:PCI 术后 SOD、MDA 水平;3)内皮损伤指标:PCI 术后 ET 水平;4)PCI 术后主要心血管事件。安全性检测指标:给药后出现的与药物相关的不良反应。

1.5 资料提取 由 2 名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献,首先阅读文章题目和摘要排除明显不符合纳入标准的研究,然后对可能纳入的研究仔细阅读全文,并用事先设计的资料提取表格提取信息,内容包括:1)发表年份、作者、基线情况等基本信息、干预措施和结局指标等;2)试验研究方法学质量的指标:随机方法、分配隐藏方法、盲法、失访情况等。对同一试验发表的不同报道,根据研究内容纳入所需的相关文献,对重复发表或雷同的文献,仅保留样本量最大和信息最全面的一篇;对已发表于中文期刊,再发表于英文期刊者,取其中之一。对有疑问及有分歧的,通过请教相关专家,讨论决定是否纳入。

1.6 统计学方法 统计学处理采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man5.3 软件对文献资料进行系统评价。首先通过卡方检验对同类研究间的异质性进行检验,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 说明同类研究间具有同质性,使用固定效应模型进行处理。若 $I^2 > 50\%$ 表示同类研究间有异质性, $I^2 > 75\%$ 表示具有高度的异质性,需对其异质性来源进行分析,若无临床异质性即采用随机效应模型。若有临床异质性则根据可能出现的异质性因素进行亚组分析。如亚组只有一项研究,仍采用与 Meta 分析相同的统计量,必要时采用敏感性分析来分析检验结果的稳定性,若异质性过大则放弃 Meta 分析,改为描述性分析。计数资料采用相对危险度(RR)值作为分析统计量,对连续性资料,若使用测量工具相同,则采用加权均数差(MD)进行分析;若对相同变量使用不同测量工具,则采用标准化均数差(SMD)进行分析。所有分析均计算 95% CI。若临床试验提供数据不足,只对其进行描述性分析。同时采用漏斗图对发表性偏倚进行分析,以单项研究估算的治疗效果与其样本大小绘制倒漏斗图,分析收集的临床研究资料的分布状态,

判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索流程图(如图1)描述了搜索过程和研究选择。共检出文献315篇,阅读文题及摘要后排除专著、个案、综述等非临床观察文献285篇,通过阅读全文排除非随机对照试验及重复文献篇,排除不符合纳入标准文献19篇,其中研究对象不符(诊断标准不符或T组、C组样本量均小于30)($n=9$);干预措施不符($n=2$);研究类型不符($n=2$);研究结局指标不符($n=4$)数据重复或雷同文献($n=2$),最终纳入11篇随机对照试验文献^[13-23]。

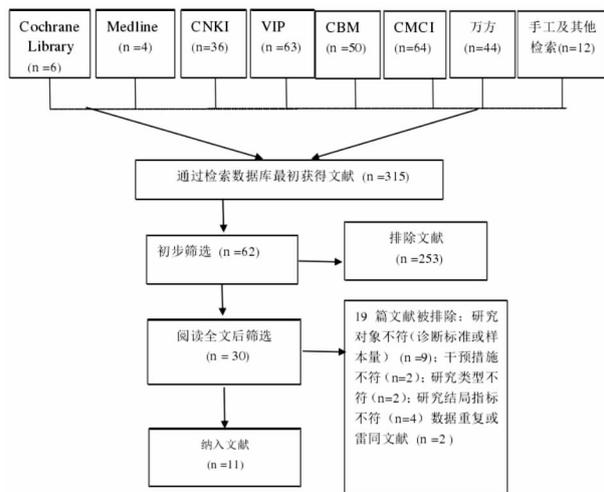


图1 检索流程图

2.2 纳入研究表 最终纳入符合标准的11篇临床随机对照研究,共计956例患者,单纯常规西医治疗组471例,丹红注射液联合常规西医治疗组485例。其中,纳入的11篇研究均有明确的纳入、排除标准;均对治疗组和对照组的基线情况进行了比较(包括年龄、性别、一般状况、病程等);11组试验^[13-23]均选用了丹红注射液联用常规西药与单用常规西药比较,疗程5d至4周等。1项研究^[21]报道了PCI围手术期心肌损伤及心肌梗死的发病率情况;4项研究^[18-21]报告了PCI术后24h CK-MB水平的变化;2项研究^[19,21]描述了PCI术后24h cTNI水平的变化;7项研究^[13-14,16-20]报告了PCI术后24h hs-CRP水平的变化;3项研究^[14,18,20]报告了PCI术后24h IL-6水平的变化;2组试验^[15,18]描述了PCI围手术期SOD水平及MDA水平的变化;三项研究^[17,22-23]描述了PCI术后ET水平的变化,试验^[17-18]对PCI术后心血管事件(MACE事件)进行了随访;两项研究^[19,23]报道了治疗过程中2组患者的安全性检测。见图2。

研究	病例数	年龄(岁)	纳入文献特点			
			干预组	对照组	疗程	结局指标
1. 魏晓宇2014	60 T:30,C:30	58.3±8.7	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	1周	术后24小时hs-CRP
2. 周维华2015	100 T:50,C:50	58.0±9.2	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	1周	术后24小时hs-CRP, IL-6
3. 董静2014	100 T:50,C:50	T:58.7±9.1 C:60.8±9.7	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	1周	术后24小时 SOD, MDA
4. 张涛2009	66 T:33,C:33	T:64.65±7.38 C:65.42±8.47	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	2周	术后24小时hs-CRP
5. 尚莉2007	91 T:45,C:46	T:65.6±17.3 C:67.2±16.2	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	4周	术后24小时hs-CRP, 术后ET, 术后30天心血管事件
6. 董静2014	120 T:60,C:60	T:58.3±10.2 C:56.8±8.6	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	1周	术后24小时CK-MB, hs-CRP, IL-6, SOD, MDA, 术后3个月心血管事件
7. 郑仙舟2012	80 T:40,C:40	T:66.6±7.76 C:68.8±8.56	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	8天	术后24小时cTnl, CK-MB, hs-CRP, 不良反应
8. 史卫强2010	106 T:53,C:51	62±17	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	10天	术后24小时CK-MB, hs-CRP, IL-6
9. 李泽斌2014	70 T:36,C:34	T:60.25±12.0 C:62.0±9.0	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	5天	术后24小时的CK-MB, cTnl
10. 刘洋2016	104 T:52,C:52	T:58.73±8.45 C:59.21±8.57	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	2周	术后ET水平
11. 张永香2012	68 T:34,C:34	T:55.7±7.4 C:54.5±8.2	PCI+常规西药+丹红注射液	PCI+常规西药	24天	术后ET水平, 不良反应

备注: T: 试验组; C: 对照组。

图2 纳入文献基本特征

2.3 方法学质量评价 纳入的11个试验中,4个试验^[18,20-23]报道了随机产生的具体方法:包括随机数字表法及随机数余数分组法,其余虽提及“随机”,但仅写了“随机分组”或“随机分配”或“随机分为”,没有说明随机产生的具体方法,所有试验未说明是否进行隐蔽分组;均未进行盲法评价;所有试验研究对象未有脱落的报告。因此,所有研究均有选择性偏倚的高度可能性,文献质量评价详见图3~图5。

3 系统评价结果

3.1 丹红注射液干预PCI围手术期心肌损伤作用

3.1.1 中医药干预对PCI围手术期心肌损伤发生率的作用 仅有一项研究^[21]报道了PCI围手术期心肌损伤及心肌梗死的发病率情况,其中试验组围手术期心肌损伤发生率5(13.9%)低于对照组13(38.2%);围术期心肌梗死发生率试验组2(5.6%)低于对照组5(14.7%),提示丹红注射液可能在减少PCI围手术期心肌损伤及心肌梗死的发生率方面具有一定作用,即丹红注射液干预PCI围手术期具有一定的心肌保护作用。

3.1.2 丹红注射液干预对PCI围手术期心肌损伤标志物的影响

3.1.2.1 丹红注射液干预对PCI术后CK-MB的影响 CK-MB水平在心肌坏死16~24h达到峰值,因此选择PCI术后24h CK-MB检测值作为效应指标。

共有 4 项随机对照临床研究^[18-21] 报告了 PCI 术后 24 h CK-MB 检测值的情况,各研究间无异质性 ($P = 0.47, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图 6。Meta 分析结果显示, 选用均数差 (MD) 作为效应指标, MD95% 置信区间 (CI) 为 -6.46 $[-8.57, -4.34]$, 合并效应值不包含 0, $Z = 5.99, P < 0.00001$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明丹红注射液干预能够降低 PCI 术后 CK-MB 水平, 改善心肌坏死程度, 具有一定心肌保护作用, 提示丹红注射液在 PCI 围手术期心肌损伤领域具有一定作用。

纳入文献质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性 (失访/退出)	选择性报告 研究结果	其他偏倚来源
1. 袁晓宁 2014	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
2. 周维伟 2015	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
3. 董静 2014	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
4. 张炜 2009	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
5. 冯凯 2007	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
6. 董静 2014	随机数字表及随机数余数分组法	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
7. 郑仙竹 2012	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
8. 史卫国 2010	随机数字表法	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
9. 李泽威 2014	随机数字表法	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
10. 刘洋 2016	提及	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
11. 张永香 2012	随机数字表法	不清楚	不清楚	是	否	不清楚

备注: T: 试验组; C: 对照组

图 3 纳入文献质量评价一般情况

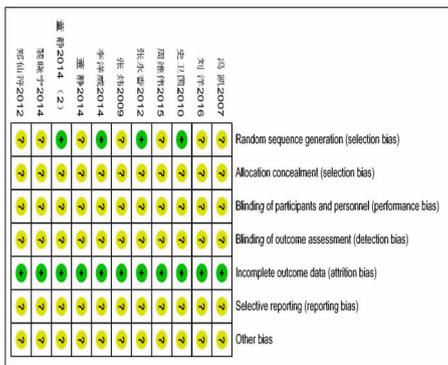


图 4 偏倚风险图

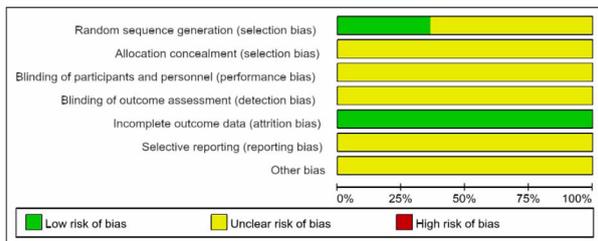


图 5 偏倚风险图

3.1.2.2 丹红注射液干预对 PCI 术后 cTNI 的影响
cTNI 水平在心肌坏死 11~24 h 达到峰值, 因此选择 PCI 术后 24 h cTNI 检测值作为效应指标。共有 2 项随机对照临床研究^[19,21] 报告了 PCI 术后 24 h cTNI 检测值的情况, 进行异质性检验, $t = 4.35, df = 1$

($P = 0.04$), $I^2 = 77\% > 50\%$, 可以认为纳入的研究具有异质性, 即至少 2 个研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。考虑纳入的研究对效应指标 cTNI 的检测方法不同、单位不统一等问题, 选用标准均数差 (SMD) 作为效应指标, SMD95% 置信区间 (CI) 为 -0.36 $[-0.68, -0.03]$, 合并效应值不包含 0, $Z = 2.16, P = 0.03$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (详见图 7), 说明丹红注射液干预能够降低 PCI 术后围手术期 cTNI 水平, 改善心肌坏死程度, 具有一定心肌保护作用, 提示丹红注射液在 PCI 围手术期心肌损伤领域具有一定作用。

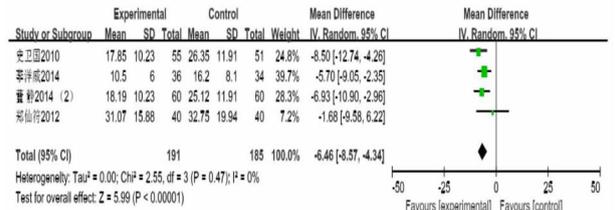


图 6 丹红注射液联合常规治疗组与常规治疗组比较的术后 24 h CKMB 水平的森林图

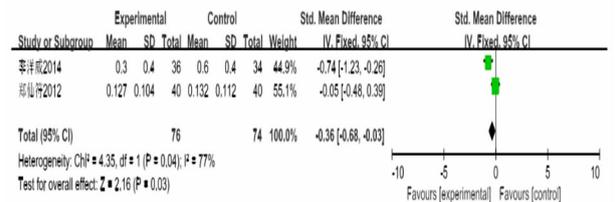


图 7 丹红注射液联合常规治疗组与常规治疗组比较的术后 24 h cTNI 水平的森林图

3.1.3 丹红注射液干预对 PCI 术后炎症反应指标的影响

3.1.3.1 PCI 术后 24 h 的 hs-CRP 水平 炎性反应是 PMI 发生机制的学说之一。有报道显示, PCI 术后炎症反应因子 hs-CRP 水平较术前可出现显著性升高^[24-25], 因此选择 PCI 术后 24 h hs-CRP 检测值作为效应指标。共有 7 项随机对照临床研究^[13-14, 16-20]

报告了 PCI 术后 24 h hs-CRP 检测值的情况, 进行异质性检验, $P < 0.00001, I^2 = 96\% > 50\%$, 可以认为纳入的研究具有异质性, 即至少 2 个研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。考虑纳入的研究对效应指标 hs-CRP 的检测方法不同、单位不统一等问题, 选用标准均数差 (SMD) 作为效应指标, SMD95% 置信区间 (CI) 为 -0.53 $[-0.70, -0.35]$, 合并效应值不包含 0, $Z = 6.02, P < 0.00001$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (详见图 8), 说明丹红注射液干预能够降低 PCI 术后 hs-CRP 水平, 即丹红注射液对 PMI 的干预机制可能与抑制炎症反应相关, 进而具有一定心肌保护作用, 结论尚需进一步研究。

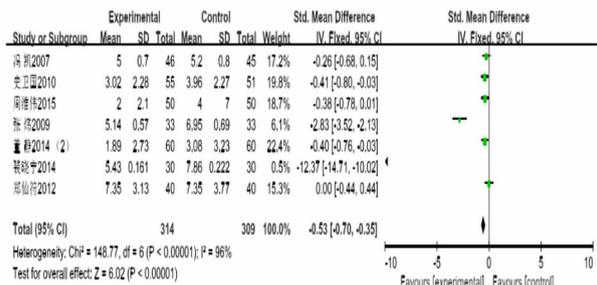


图8 丹红注射液联合常规治疗组与常规治疗组比较的术后24 h hs-CRP的森林图

丹红注射液干预对PCI术后24 h hs-CRP水平的潜在发表偏倚分析:以丹红注射液干预对PCI术后24 h hs-CRP水平影响的结果做漏斗图分析,漏斗图对称性差(详见图9),提示纳入研究的文献存在发表偏倚。通过文献检索,可以发现丹红注射液干预对PCI术后24 h hs-CRP水平影响的系统评价所纳入的研究以阳性结果为主,发表偏倚发生的原因可能与阳性研究结果较阴性研究结果或无效研究结果更容易发表有关。

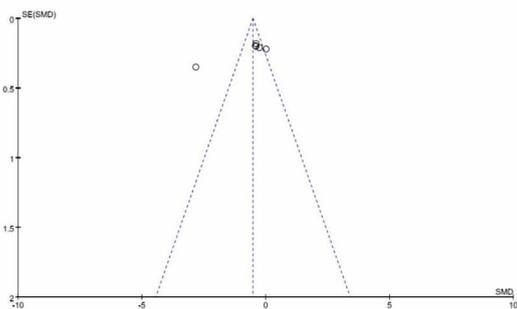


图9 丹红注射液联合常规治疗组与常规治疗组比较的术后24 h hs-CRP的漏斗图

3.1.3.2 PCI术后24 h的IL-6水平 炎症反应是PMI发生机制的学说之一。有报道显示,PCI术后炎症反应因子IL-6水平较术前可出现显著性升高^[24-25],因此选择PCI术后24 h IL-6检测值作为效应指标。共有3项随机对照临床研究^[14,18,20]报告了PCI术后24 h IL-6检测值的情况,进行异质性检验,各研究间无异质性($P = 0.43, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析。考虑纳入的研究对效应指标IL-6的检测方法不同、单位不统一等问题,选用标准均数差(SMD)作为效应指标,SMD95%置信区间(CI)为-0.66[-0.92, -0.40],合并效应值不包含0, $Z = 5.02, P < 0.00001$,差异有统计学意义($P < 0.05$)(详见图10),说明丹红注射液干预能够降低PCI术后IL-6水平,即丹红注射液对PMI的干预机制可能与抑制炎症反应相关,进而具有一定心肌保护作用,结论尚需进一步研究。

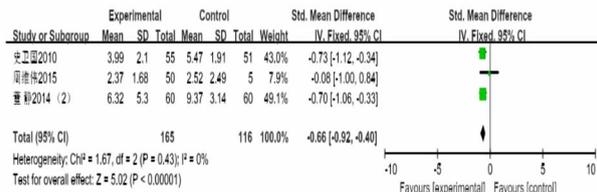


图10 注射液联合常规治疗组与常规治疗组比较的术后24 h IL-6的森林图

3.1.4 丹红注射液干预对PCI术后氧化应激指标(SOD、MDA)的影响 SOD的活力被用来反映体内活性氧对机体的氧化损伤程度,MDA则是用来反映脂质过氧化损伤的程度,氧化应激相关研究中常常联合检测这两个指标。2组试验^[15,18]描述了在常规药物治疗基础上联合丹红注射液可升高PCI围手术期患者SOD水平,同时降低MDA水平,而对照组呈相反变化,提示丹红注射液可以改善PCI围手术期患者抗氧化应激能力,减轻氧化应激的损伤,即丹红注射液可能具有一定心肌保护作用,且对PMI的干预机制可能与调节氧化应激反应相关,结论尚需进一步研究。

3.2 丹红注射液对择期PCI围手术期心肌细胞内皮功能指标(ET)的影响 血管内皮是血管损伤和粥样硬化危险因素最直接的靶点,PCI操作过程中球囊及支架可对血管内皮产生一定的损伤,会导致内皮因子如血浆内皮素(ET)的释放改变,引发冠状动脉和外周血管的异常舒缩反应,增加单核细胞和血小板粘附和聚集,促进平滑肌细胞迁移和增殖,造成病理损害,引起内皮功能改变,严重时就会引起内皮功能损伤,甚至导致术后早期支架内血栓形成。三项研究^[17,22-23]发现2组PCI术后第2天ET数值较术前上升,可能与内膜的损伤有关,但与常规治疗组比,加用丹红注射液治疗后的PCI术后血浆Et值更低,提示丹红注射液可以减轻PCI围手术期患者的内皮损伤,推测加用丹红注射液干预PCI围手术期具有改善内皮功能的作用。

3.3 丹红注射液对择期PCI术后心血管事件的影响 试验^[17]对PCI术后心血管事件(MACE事件)进行随访发现,对照组4周内7例发生心脏事件(心绞痛4例,心肌梗死1例,次心肌梗死1例,心力衰竭所致死亡1例),事件发生率15.2%(7/46),治疗组有3例出现心绞痛,事件发生率6.7%(3/45),丹红注射液治疗组MACE事件发生率低于对照组。试验^[18]随访PCI术后3个月的MACE事件发现,丹红注射液组患者再发心绞痛低于对照组,2组患者均无心力衰竭、再次血运重建、心肌梗死及心源性死

亡发生。提示丹红注射液干预 PCI 围手术期可降低择期 PCI 患者的心血管事件发生率,改善患者预后,这可能与减轻 PCI 围手术期心肌损伤有关。

3.4 安全性分析 两项研究^[19,23]报道了治疗过程中,对治疗组与对照组患者的安全性检测(包括血、尿、粪常规、凝血等检查),均未发现检测指标异常。在临床观察中,包括患者静滴丹红注射液后是否出现头晕、头痛、发热、皮疹、出血等不良反应,除试验^[13]报道对照组有例患者出现轻度消化道出血,给予质子泵抑制剂(PPIs)治疗后症状痊愈。余试验均未报道其他不良反应的发生,说明该药安全可靠。

4 讨论

本研究对丹红注射液干预择期 PCI 围手术期心肌保护与安全性进行系统评价,发现丹红注射液干预择期 PCI 围手术期能够减少 PCI 围手术期心肌损伤及心肌梗死的发生率,降低 PCI 术后 24 h 心肌标志物 CK-MB 及 cTNI 水平,降低 PCI 术后炎症反应指标 hs-CRP 及 IL-6 水平,升高 PCI 围手术期患者氧化应激指标 SOD 水平、同时降低 MDA 水平,降低 PCI 围手术期患者的内皮损伤指标 ET 水平,减少 PCI 术后 MACE 事件的发生率。即丹红注射液联合常规西医治疗 PCI 围手术期患者,能够改善心肌坏死程度,抑制炎症反应,减轻氧化应激的损伤,减轻内皮功能损伤等作用,具有一定心肌保护作用,提示丹红注射液在 PCI 围手术期心肌损伤领域具有一定作用。

系统评价与 Meta 分析的可信度取决于纳入临床试验的研究方法学、临床方法学两方面的质量,现就本系统评价的局限总结如下:1)研究方法学方面:根据 Cochrane 协作网推荐的“偏倚风险评估工具”对纳入 Meta 分析的 11 篇文献进行评价,其中 11 篇文献属于“偏倚风险不确定”。纳入研究均有描述采用随机分组,但仅有 4 篇试验^[18,20-21,23]报道了随机产生的具体方法,其余虽提及“随机”,但仅写了“随机分组”或“随机分配”或“随机分为”。所有试验均未说明是否进行隐蔽分组;均未进行盲法描述;所有试验研究对象未有脱落的报告。因此,所有研究均有选择性偏倚的高度可能性,建议在以后的临床试验中重视 RCT 实施与描述的规范性。2)临床方法学方面:首先,由于丹红注射液治疗的剂量、应用疗程不同,产生一定异质性,且部分指标的 Meta 分析倒漏斗图结果显示左右不对称,考虑与存在发表偏倚及方法学质量存在缺陷有关,阴性结果的试验可能未被发表。按照循证医学对文献质量评价的

标准,这在一定程度上影响了本系统评价的 Meta 分析强度和研究结论的外推性。其次,在安全性方面,仅有 2 组试验描述了安全性检测情况,余试验在使用丹红注射液后均未详细报道不良反应的发生情况及应急解决方法。再次,仅有两项研究报道了 PCI 术后 MACE 事件发生情况,建议在以后的临床研究中将随访及随访结果的记录做到规范化,心血管疾病的随访应区分“不良反应”“并发症”“MACE 事件”等概念的不同。且临床病例比较复杂,在统计临床研究结果之前,应明确指出各结局指标的定义及重要结局指标的测量方法与时机,如“PCI 围手术期心肌损伤及心肌梗死”的评估标准,“MACE 事件”具体定义,PCI 围手术期重要指标监测的具体时间也很重要等。综合本次系统评价过程可知,中医药干预围手术期心肌保护方面的研究较少,对 PMI 发生率报道较少,也提示当前临床工作者对 PMI 重视程度不够,未能对冠心病择期 PCI 患者的围手术期进行 PMI 相关心肌标志物进行监测与分析。

本系统评价最终得出丹红注射液联合西医常规治疗对择期 PCI 围手术期患者是有益的,但由于纳入文献存在一定的缺陷,因此应谨慎看待得出的结论。建议以后做临床对照研究时应详细报告随机分配序列的产生及随机方案的隐藏,尽可能地应用盲法与安慰剂对照,与西药的对照应采用国际公认的标准方案,并详细报告试验中病例的退出、脱落情况。由于择期 PCI 术后并发症较为广泛且极其危重,应加强随访报告长期观察的重要临床结局,并应该重视择期 PCI 围手术期心肌损伤及心肌梗死的发生率,并将相关心肌损伤标志物进行定时监测。由于以上研究方法学及临床方法学方面的原因,现有的证据尚不能对丹红注射液干预择期 PCI 围手术期的心肌保护得出绝对肯定的结论。建议今后此方面研究,应按照 CONSORT 标准^[42]进行大样本、多中心、随机对照双盲试验进一步验证其疗效,有利于丹红注射液干预择期 PCI 围手术期的临床推广。综上所述,丹红注射液防治 PCI 围手术期心肌损伤领域具有一定作用,丹红注射液干预对 PCI 围手术期的心肌保护作用仍需深入研究。

参考文献

- [1] 冠心病合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(6):19-108.
- [2] Burg MM, Rieckmann N, Clemow L, et al. Treatment preferences among depressed patients after acute coronary syndrome: the COPES observational cohort[J]. Psychother Psychosom,2011,80(6):380.
- [3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J].

- 中国循环杂志,2015,30(7):617-622.
- [4]Huo Y. Current status and development of percutaneous coronary intervention in China [J]. J Zhejiang Univ Sci B,2010,11(8):631-633.
- [5]Thygesen K, Alpert JS, White HD. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal Definition of Myocardial Infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50:2173-2195.
- [6]褚福永,王阶. 不稳定型心绞痛冠脉介入期间证候动态演变及方证相应研究[D]. 北京:中国中医科学院,2010.
- [7]高彦,卢竞前,李易. 步长丹红注射液对冠心病治疗研究进展 [J]. 中国实用医药,2009,4(6):237-238.
- [8]龚向芳,张熙洁. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者 hs-CRP 和 D-二聚体的影响[J]. 山东医药,2008,48(41):68-69.
- [9]程效,叶椿香,林维庄. 丹红注射液治疗 38 例冠心病疗效观察 [J]. 福建医药杂志,2008,30(3):123.
- [10]管高峰,华先平,王琳,等. 丹红注射液对动脉粥样硬化家兔脂代谢及血管内皮功能的影响[J]. 临床心血管病杂志,2007,23(4):304-306.
- [11]周明刚,谢兰,罗贵全,等. 丹红注射液对冠心病患者血液流变学的影响[J]. 首都医药,2012,19(2):40.
- [12]Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [C]//Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 [OL]. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [13]裴晓宁. 丹红注射液对 PCI 术后高敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原的影响[J]. 亚太传统医药,2014,10(13):101-102.
- [14]周维伟,周迎,张华巍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志,2015,7(3):336-338.
- [15]董静,陈韵岱,刘红旭,等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛血瘀证患者经皮冠状动脉介入术围手术期血管内皮功能的影响[J]. 中
- 医杂志,2014,58(13):1109-1112.
- [16]张炜,张小兰,邢坤. 丹红注射液对冠脉介入治疗患者高敏 C-反应蛋白的影响[J]. 陕西医学杂志,2009,37(6):730-731.
- [17]冯凯,季小波,邱伟伟,等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗术后炎症因子、血脂变化及早期心脏事件的影响[J]. 中国微循环,2007,11(6):390-392.
- [18]董静. 应用速度向量成像技术评价丹红注射液对不稳定型心绞痛患者 PCI 围手术期的心肌保护作用[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2014.
- [19]郑仙舟. 丹红注射液对心血瘀阻型冠心病患者 PCI 术后心肌缺血再灌注损伤的疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学,2012.
- [20]史卫国,孙学玉,渠莉,等. 丹红注射液对经皮冠状动脉介入治疗后心肌炎症反应及冠状动脉血流的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(5):288-291.
- [21]李洋威,曾春来,毛威. 丹红注射液对冠状动脉介入围术期心肌损害的保护作用[J]. 浙江医学,2014,36(21):1795-1797.
- [22]刘洋,许金鹏,邸卫英,等. 丹红注射液对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后内皮损伤、炎症反应程度及心功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,21(15):1619-1622.
- [23]张永香,张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的 心肌保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):308-311.
- [24]N. Saleh, B. Svane, J. Jensen, et al. Tornvall. Stent Implantation, but Not Pathogen Burden, is Associated with Plasma C-reactive Protein and Interleukin-6 Levels After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Stable Angina Pectoris [J]. Am Heart J, 2005, 149(5): 876-882.
- [25]A. W. Bonz, B. Lengenfelder, M. Jacobs, et al. Cytokine Response After Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina: Effect of Selective Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonism [J]. Am Heart J, 2003, 145(4): 693-699.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 257 页)

- [17]梁天成,黄家应,向友,等. 补肾生血药促进大鼠缺血后肢血管新生的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展,2006,6(11):110-112.
- [18]张树成,吴志奎,王蕾,等. 补肾生血和补肾调经方药促血管生成作用实验研究[J]. 中医杂志,2000,41(6):369-370.
- [19]解欣然,李爱勇,林燕,等. 参元丹后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(10):1977.
- [20]尚菊菊,刘红旭,郭玉红,等. 参元丹对垂体后叶素诱发大鼠缺血性心肌缺血影响的血清学研究[J]. 世界急危重病医学杂志, 2005,2(4):791-794.
- [21]尚菊菊,李爱勇,杨洪志,等. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(8):1730-1733.
- [22]吴宝,尚菊菊,刘红旭. 参元丹后处理对体外心肌细胞缺血/再灌注模型细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 表达的影响[A]. 中华中医药学会心病分会第十二次学术年会论文集[C]. 无锡, 2012:47-54.

(2017-02-10 收稿 责任编辑:徐颖)