

丹参川芎嗪注射液对心绞痛疗效及血脂影响的 meta 分析

朱雪萍, 张丽梅, 毛信心, 师帅, 胡元会*, 刘美含, 蒋雨辰, 李晓宁(中国中医科学院广安门医院心血管科, 北京 100053)

摘要: 目的 评价丹参川芎嗪注射液治疗心绞痛的疗效及其对血脂水平的影响。方法 计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Embase、知网、万方、维普等数据库, 检索时限均为建库至 2021 年 2 月 19 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价偏倚风险, 采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 16 项研究, 包括 1 631 例患者。Meta 分析结果显示, 与西药常规疗法相比, 联合丹参川芎嗪注射液治疗心绞痛总疗效[OR=3.88, 95% CI(2.80, 5.37), $P<0.000\ 01$]更好。血清总胆固醇水平[MD=-1.08, 95%CI(-1.36, -0.81), $P<0.000\ 01$]、甘油三酯水平[MD=-0.52, 95%CI(-0.66, -0.37), $P<0.000\ 01$]、低密度脂蛋白水平[MD=-0.74, 95%CI(-0.94, -0.55), $P<0.000\ 1$]低于对照组; 高密度脂蛋白水平高于对照组[MD=0.28, 95%CI(0.20, 0.36), $P<0.000\ 01$]。不良反应发生率亦低于对照组[OR=0.57, 95%CI(0.30, 1.08), $P=0.008$]。结论 联合使用丹参川芎嗪注射液治疗心绞痛疗效明确, 能有效改善血脂且不增加不良反应发生率。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 心绞痛; 血脂; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)05-0638-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.011

引用本文: 朱雪萍, 张丽梅, 毛信心, 等. 丹参川芎嗪注射液对心绞痛疗效及血脂影响的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 638-647.

Meta-analysis of Blood Lipid Level in the Treatment of Angina Pectoris with Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride Injection

ZHU Xueping, ZHANG Limei, MAO Xinxin, SHI Shuai, HU Yuanhui*, LIU Meihan, JIANG Yuchen, LI Xiaoning(Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection in the treatment of angina pectoris and its effect on hyperlipidaemia. **METHODS** Cochrane Library, Pubmed, Embase, CNKI, WanFang Data, VIP and other databases were searched by computer, and the searched time was from the database to February 19, 2021. Two researchers independently screened the literature, extracted the data and evaluated the risk of bias. Meta-analysis was performed by RevMan5.3 software. **RESULTS** Sixteen randomized controlled trials with 1 631 patients were included. The results of meta analysis showed that, compared with conventional western medicine, combined with Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection had better total efficacy[OR=3.88, 95% CI(2.80, 5.37), $P<0.000\ 01$] in the treatment of angina. The levels of total cholesterol[MD=-1.08, 95%CI(-1.36, -0.81), $P<0.000\ 01$], total triglyceride[MD=-0.52, 95%CI(-0.66, -0.37), $P<0.000\ 01$] and low density lipoprotein[MD=-0.74, 95%CI(-0.94, -0.55), $P<0.000\ 1$] in Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection group were lower than those in control group. The level of high density lipoprotein in Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection group was higher than that in control group[MD=0.28, 95%CI(0.20, 0.36), $P<0.000\ 01$]. The incidence of adverse reactions of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection group was lower than that of the control group[OR=0.57, 95%CI(0.30, 1.08), $P=0.008$]. **CONCLUSION** Treatment combined with Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection has significant curative effect on angina pectoris and can effectively improve blood lipid level without increasing the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS: Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection; angina pectoris; blood lipid; meta-analysis

心绞痛是冠状动脉粥样硬化性心脏病最常见的表现类型, 以阵发性胸骨后压榨性疼痛或憋闷为主要临床表现。美国约有 1 000 万人患有心绞痛, 每年确诊的病例>50 万^[1], 加拿大约有 50 万

人受心绞痛影响^[2]。与国际水平相比, 中国心绞痛发病率和死亡率相对较低, 但发病率和病死率逐年上升^[3]。心绞痛患者日常工作和休闲活动明显受限, 生活质量严重下降, 医疗负担与日俱增^[4-5]。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1708400); 国家中医药管理局-国家中医药领军人才支持计划“岐黄学者”项目(0201000402)

作者简介: 朱雪萍, 女, 硕士生 E-mail: 2396212559@qq.com

*通信作者: 胡元会, 男, 博士, 主任医师 E-mail: huiyuhui55@sohu.com

人口老龄化、危险因素水平上升、药物不耐受等问题给心绞痛的治疗带来更多挑战^[6]。

血脂异常，尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平升高，是导致心血管疾病发生、发展的关键因素^[7]。降低血脂水平，稳定或消退粥样硬化斑块，能显著降低主要不良心血管事件发生率^[8]。然而，中国急性冠脉综合征患者的血脂管理达标率<50%^[9-10]，≥18 岁人群血脂异常知晓率、治疗率和控制率分别为 31.0%，19.5%和 8.9%^[11]，研究表明，2016—2030 年开展调脂治疗可以避免 340 万人死于心血管病^[12]。

丹参川芎嗪注射液(国药准字 H52020959)有效成分是丹参和盐酸川芎嗪，有活血化瘀之效，为冠心病的推荐用药^[13-14]。目前虽有丹参川芎嗪注射液治疗心绞痛相关系统评价的报道^[15-17]，但多侧重其有效性和安全性，尚未发现丹参川芎嗪注射液对心绞痛患者血脂影响的相关报道。本研究运用 meta 分析对其进行评价，以期为临床提供有效循证依据。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)，不限盲法，限中英文文献。

1.1.2 研究对象 符合冠心病心绞痛诊断标准，临床明确诊断为心绞痛的患者，不限性别，不限地域，不限种族。

1.1.3 干预措施 对照组予抗凝、抗血小板聚集、扩张冠脉、抑制心肌重塑等基础治疗；试验组单独或在对照组基础上联合使用丹参川芎嗪注射液(以下简称为丹参川芎嗪)，基础治疗同对照组。

1.1.4 结局指标 疗效指标：总疗效；血脂指标包括胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、LDL 中的一种或多种；不良反应。

1.1.5 排除标准 回顾性分析、动物实验、重复发表、meta 分析、综述、干预措施不符、结局指

标不符等。

1.2 方法

1.2.1 文献检索 用计算机检索知网、万方、维普、Cochrane Library、Pubmed、Embase 数据库。中文检索词：丹参川芎嗪、心绞痛、高脂血症、高血脂、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等。英文检索词：Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection、Danshen Chuanxiongqin Zhushuye、stenocardia、angor pectoris、angina pectoris、angina、Hyperlipidemia、Hyperlipemia、dyslipidemia、cholesterol、cholesterin、triglyceride、triacylglycerol、low density lipoprotein、high density lipoprotein、TC、TG、HDL、LDL 等。检索时限截至 2021 年 2 月 19 日。中文检索以知网为例，检索策略采用专业检索，检索式：SU=(“丹参川芎嗪注射液”+“丹参川芎嗪”)*(“心绞痛”+“冠心病心绞痛”+“不稳定型心绞痛”+“稳定型心绞痛”)AND FT=(“高脂血症”+“高血脂”+“血脂异常”+“血脂”+“胆固醇”+“甘油三酯”+“低密度脂蛋白”+“高密度脂蛋白”)；英文索引以 Pubmed 为例，检索策略见图 1。

1.2.2 资料提取 2 名研究者根据 Cochrane Handbook 指南独立提取文献、评估质量并进行交叉核对。如有争议，则通过第三方讨论决定。提取内容：研究题目、作者、时间、随机序列的产生方式、分配隐藏、盲法、对照组和试验组的干扰措施、各结局指标和结果测量数据。

1.2.3 数据分析 采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析，计数资料采用比值比(odds ratio, OR)、计量资料采用均数差(mean difference, MD) 为效应分析统计量，各效应量均提供为 95%可信区间(confidence interval, CI)。纳入研究之间的异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha=0.1$)。各研究间若存在同质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)，则采用固定效应模型进行 meta 分析；若存在异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$)，进一步分析可能导致异质性的原因，并采用随机效应

```
#1 (Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection) OR (Danshen Chuanxiongqin Zhushuye) OR (Danshen Ligustrazine Injection) OR (Salvia miltiorrhiza ligustrazine injection) [Title/Abstract]
#2 (stenocardia) OR (angor pectoris) OR (angina pectoris) OR (angina)[Title/Abstract]
#3 (Hyperlipidemia) OR (Hyperlipemia) OR (HLP) OR (dyslipidemia) OR (cholesterol) OR (cholesterin) OR (CHOL) OR (TC) OR (triglyceride) OR (triacylglycerol) OR (TG) OR (low density lipoprotein) OR (LDL) OR (high density lipoprotein) OR (HDL)[All fields]
#4 #1 AND #2 AND #3
#5 Set article type as "Randomized Controlled Trial"
```

图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 PubMed search strategy

模型合并效应量。Meta 分析水准设为 $\alpha=0.05$ 。使用漏斗图分析潜在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索到文献 207 篇, 筛选后纳入 16 篇 RCTs^[18-33], 均为中文文献, 共 1 631 例心绞痛患者, 其中试验组 818 例, 对照组 813 例。具体文献筛选流程见图 2。纳入文献的基本特征见表 1。

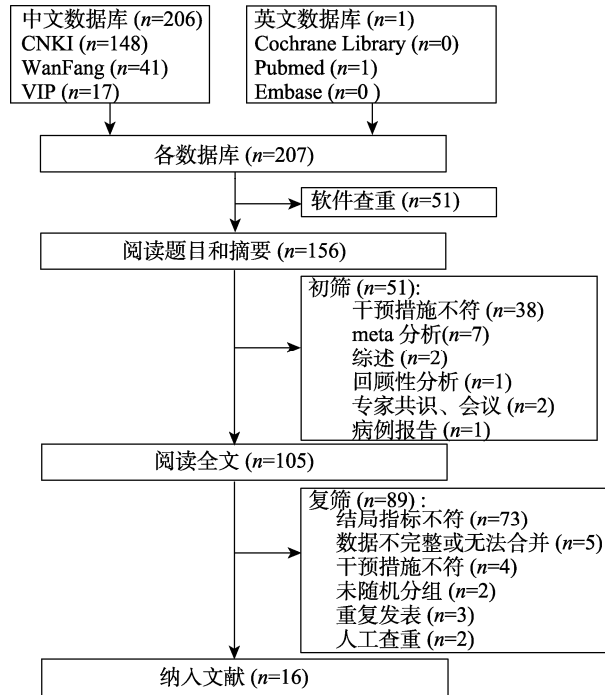


图 2 文献筛选流程图

Fig. 2 Document screening flow chart

2.2 文献质量评价

本研究纳入的 16 篇 RCTs, 7 篇^[20,22,25,27,30,32-33]采用了随机数字表法, 1 篇^[29]按入院先后顺序采用单双号法, 1 篇^[26]采用抽签方式, 7 篇^[18-19,21,23-24,28,31]提及随机分组而未描述具体方法。16 篇研究均无数据缺失, 但未交待分配隐藏、盲法、选择性报道。整体而言, 多数条目无风险评估依据, 未知风险较多, 文献质量一般。结果见图 3~4。

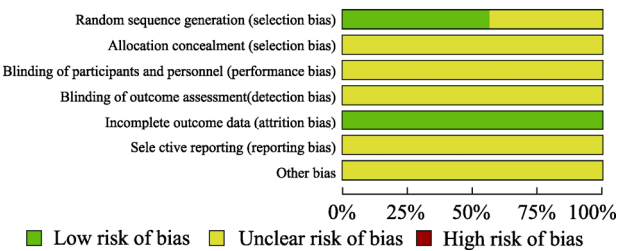


图 3 风险偏倚比例图

Fig. 3 Risk bias ratio chart

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
丁力 2012	?	?	?	?	+	?	?
于明华 2016	?	?	?	?	+	?	?
何斌 2020	+	?	?	?	+	?	?
刘金柱 2015	?	?	?	?	+	?	?
姚晓东 2015	?	?	?	?	+	?	?
宋桂敏 2015	+	?	?	?	+	?	?
席海龙 2017	+	?	?	?	+	?	?
张德龙 2019	+	?	?	?	+	?	?
李光珠 2015	+	?	?	?	+	?	?
王斯闻 2011	?	?	?	?	+	?	?
王晓会 2019	+	?	?	?	+	?	?
祝伟忠 2009	?	?	?	?	+	?	?
胡学领 2014	+	?	?	?	+	?	?
蔡莉莉 2014	?	?	?	?	+	?	?
郎小飞 2012	+	?	?	?	+	?	?
郭长青 2018	+	?	?	?	+	?	?

图 4 风险偏倚汇总表

Fig. 4 Risk bias summary chart

2.3 丹参川芎嗪治疗心绞痛总疗效比较

共有 14 个 RCTs^[18-20,22-24,26-33]比较了丹参川芎嗪治疗心绞痛的总疗效, 各研究间未见异质性 ($P=0.99$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析, 结果显示, 丹参川芎嗪组治疗心绞痛总疗效优于对照组 [$OR=3.88$, 95%CI(2.80, 5.37), $P<0.000\ 01$], 见图 5。敏感性分析未对结果产生影响。

2.4 丹参川芎嗪对血脂影响的 meta 分析

2.4.1 TC 水平的比较 共有 14 个 RCTs^[18-27,30-33]对治疗后 TC 水平进行了比较, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$; $I^2=92\%$)。随机效应模型 meta 分析结果显示, 丹参川芎嗪组 TC 水平低于对照组 [$MD=-1.08$, 95%CI(-1.36, -0.81), $P<0.000\ 01$]。根据对照组药物的不同分为 5 个亚组, 曲美他嗪亚组异质性明显降低 ($P=0.88$; $I^2=0\%$), 见图 6。敏感性分析显示, 整体结果及异质性未产生明显变化。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数 T/C	性别 T/C (男/女)	年龄/岁 T/C	平均病程	干预措施		疗程/d	结局指标
					T	C		
于明华 2016	47/47	26/21; 27/20	/	/	GS 250~500 mL+丹参川芎嗪, 5~10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	20	①②③
王斯闻 2011	70/70	40/30; (65.4±7.8); 38/32 (64.7±8.2)	(4.3±1.2)年; (4.4±2.0)年		GS 250 mL/NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	14	①②③④⑤
宋桂敏 2015	40/40	20/20; (54.11±5.24); 22/18 (53.42±5.68)	/		NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	14	①②③④⑤
祝伟忠 2009	38/38	/	/	/	GS 250 mL/NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	/	②③④
席海龙 2017	40/40	21/17; (62.4±5.3); 22/18 (59.3±6.4)	(4.8±0.8)月; (5.9±0.6)月		NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	14	①②③④⑥
蔡莉莉 2014	54/52	30/24; (77±6.8); 29/23 (76±7.2)	/		NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	15	①②③④⑤
刘金柱 2015	62/60	34/28; (67.7±4.3); 32/28 (68.8±5.1)	/		NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+基础治疗	基础治疗	28	①②③④⑤
何斌 2020	56/56	34/22; (50.72±5.21); 36/20 (50.63±5.13)	(3.22±0.45)年; (3.16±0.47)年		GS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	7	②③④⑤⑥
李光珠 2015	39/39	27/12; (56.12±4.56); 28/11 (56.16±4.54)	(7.11±1.23)年; (7.12±1.24)年		NS 500 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	14	②③④⑤⑥
胡学领 2014	38/38	20/18; (54.72±4.38); 21/17 (55.14±4.63)	(6.58±1.74)年; (6.12±1.54)年		NS 500 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	曲美他嗪, 20 mg, po, tid+基础治疗	14	②③④⑤⑥
丁力 2012	30/30	/	/	/	NS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+尼可地尔, 5 mg, po, tid+基础治疗	尼可地尔, 5 mg, po, tid+基础治疗	14	⑥
郭长青 2018	65/65	35/30; (59.81±3.27); 36/29 (59.57±3.44)	(2.35±0.50)年; (2.23±0.43)年		GS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+尼可地尔, 5 mg, po, tid+基础治疗	尼可地尔, 5 mg, po, tid+基础治疗	14	④⑤⑥
张德龙 2019	59/58	42/17; (59.1±7.3); 43/15 (59.8±7.7)	(5.7±3.7)年; (5.3±3.4)年		GS 250~500 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+单硝酸异山梨酯片, 20 mg, po, bid+基础治疗	单硝酸异山梨酯片, 20 mg, po, bid+基础治疗	28	②③④⑤
姚晓东 2015	70/70	33/37; (56.46±3.80); 34/36 (57.43±3.51)	(5.37±0.41)年; (5.65±0.48)年		GS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+瑞舒伐他汀片, 10 mg, po, qn+基础治疗	瑞舒伐他汀片, 10 mg, po, qn+基础治疗	10	②③④⑤
王晓会 2019	50/50	29/21; (61.3±8.1); 31/19 (60.2±8.9)	(5.9±1.4)年; (5.6±1.1)年		GS 250 mL+丹参川芎嗪, 10 mL, ivd, qd+阿托伐他汀钙, 20 mg, po, qd+基础治疗	阿托伐他汀钙, 20 mg, po, qd+基础治疗	14	①②③④⑤⑥
郎小飞 2012	60/60	38/22; (60.6±8.2); 35/25 (62.5±8.0)	/		丹参川芎嗪, 20 mL, ivd, qd+瑞舒伐他汀, 10 mg, po, qd+法舒地尔, 2 mL, ivd, bid	瑞舒伐他汀, 10 mg, po, qd+法舒地尔, 2 mL, ivd, bid	14	①②③④⑤

注: T-试验组; C-对照组; ①-总疗效; 血脂指标: ②-TC; ③-TG; ④-HDL; ⑤-LDL; ⑥-不良反应。

Note: T-treatment group; C-control group; ①-total curative effect; blood lipid: ②-TC; ③-TG; ④-HDL; ⑤-LDL; ⑥-adverse reactions.

2.4.2 TG 水平的比较 共有 14 个 RCTs^[18-27,30-33] 对治疗后 TG 水平进行了比较,各研究间存在异质性($P<0.000\ 01$; $I^2=88\%$)。随机效应模型 meta 分析结果显示,丹参川芎嗪组 TG 水平低于对照组 [$MD=-0.52$, $95\%CI(-0.66, -0.37)$, $P<0.000\ 01$]。

根据对照组药物的不同分为 5 个亚组,空白亚组 ($P=0.001$; $I^2=78\%$)、曲美他嗪亚组 ($P=0.01$; $I^2=77\%$) 异质性降低,见图 7。敏感性分析显示,整体结果及异质性未产生明显变化,但曲美他嗪亚组剔除 1 篇研究^[25]后异质性明显降低 ($P=1.00$; $I^2=0\%$)。

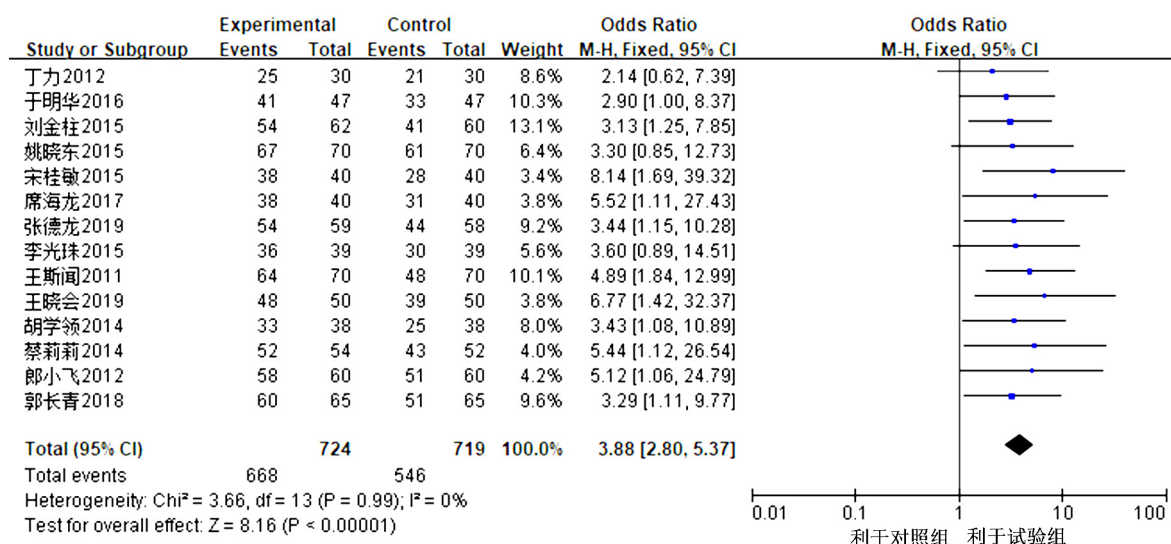


图5 丹参川芎嗪治疗后总疗效的评价

Fig. 5 Evaluation of the total curative effect after treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

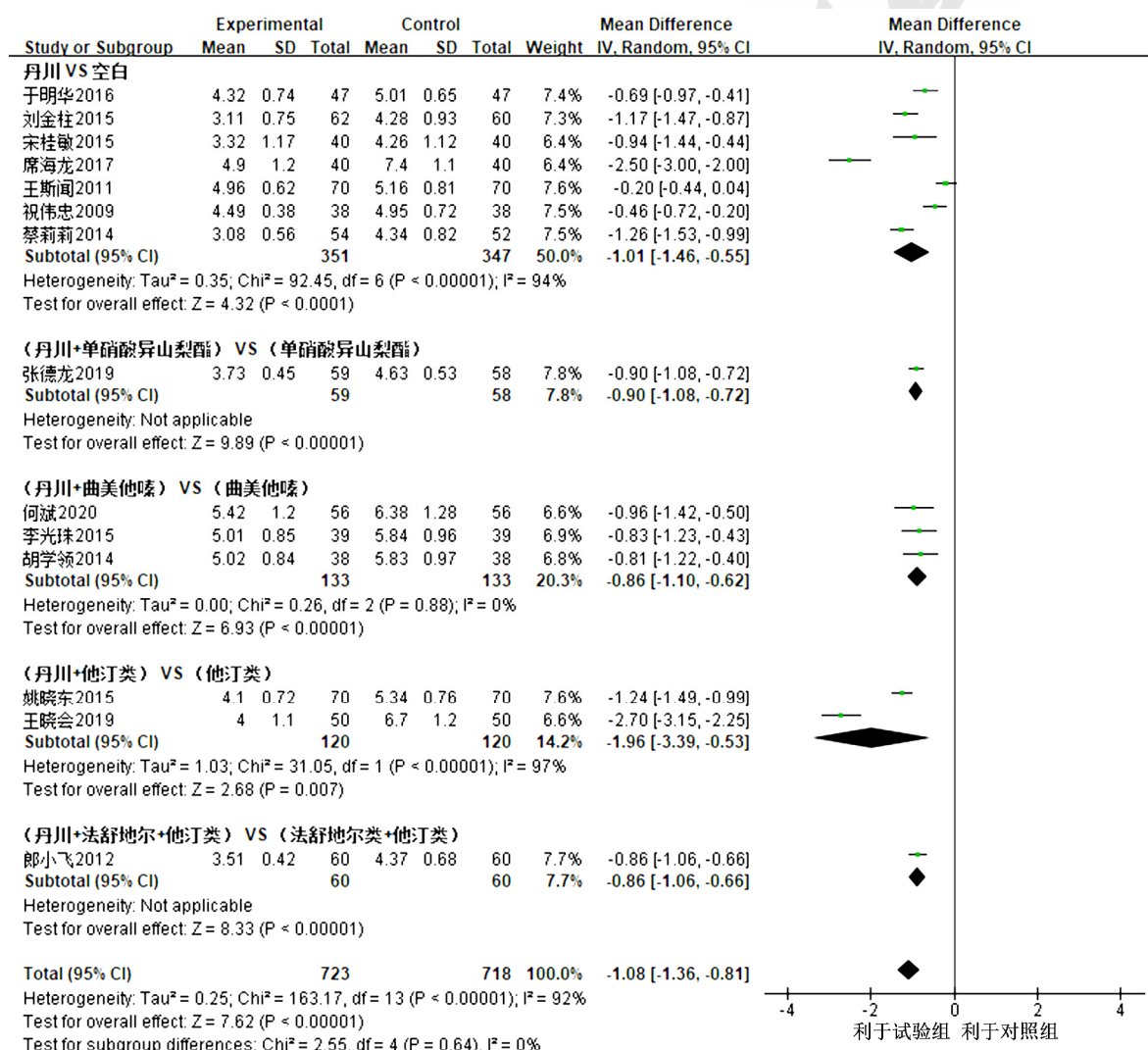


图6 丹参川芎嗪治疗后TC水平的比较

Fig. 6 Comparison of TC levels after treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

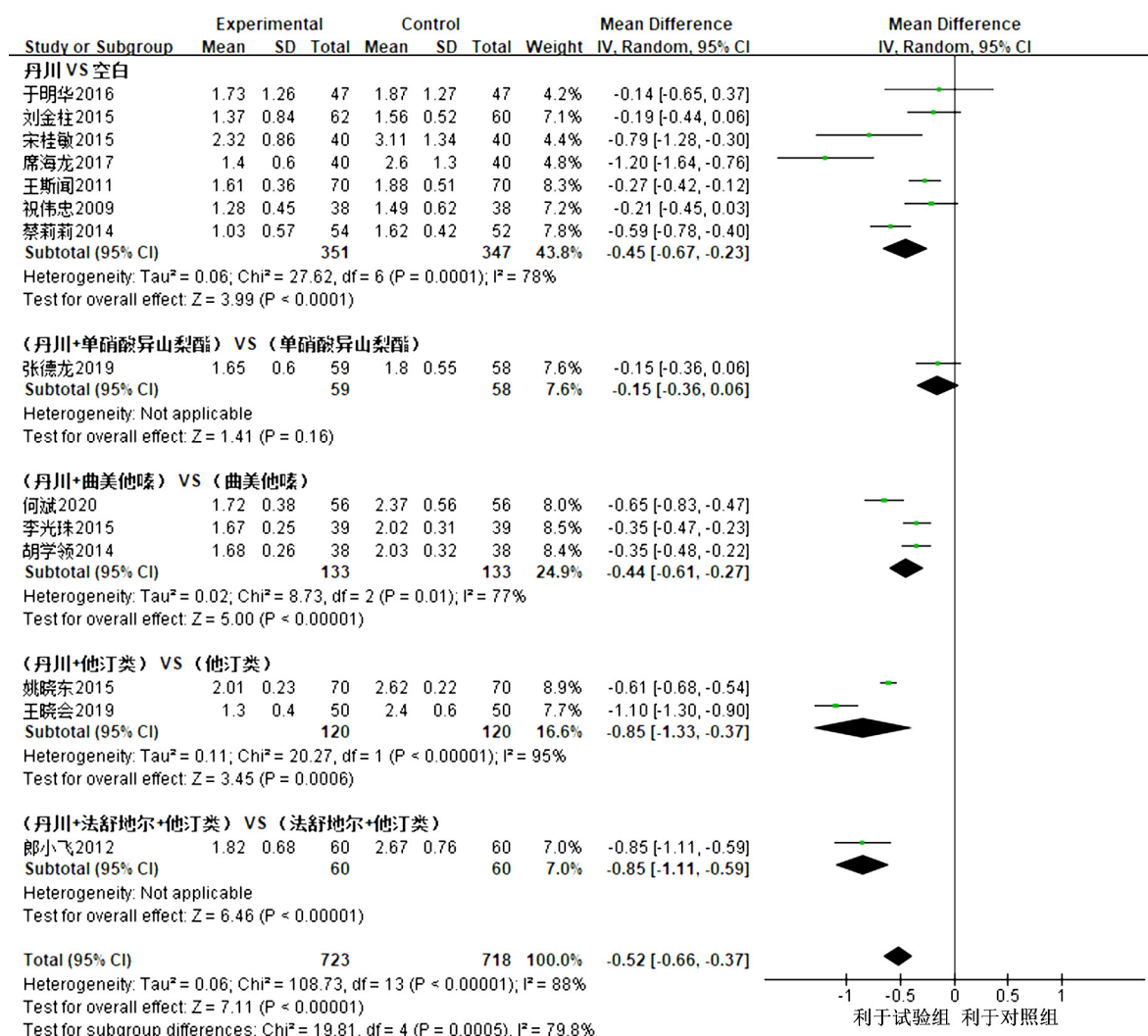


图7 丹参川芎嗪治疗后TG水平的比较

Fig. 7 Comparison of TG levels after treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

2.4.3 HDL水平的比较 共有12个RCTs^[19,20,23-27,29-33]对治疗后HDL水平进行了比较,各研究间存在异质性($P < 0.0001$; $I^2 = 76\%$)。随机效应模型meta分析结果显示,丹参川芎嗪组HDL水平高于对照组[MD=0.28, 95%CI(0.20, 0.36), $P < 0.0001$]。根据对照组药物的不同分为6个亚组,曲美他嗪亚组异质性降低($P = 0.83$; $I^2 = 0\%$),见图8。敏感性分析显示,去除2项研究^[30-31]异质性降低($P = 0.04$; $I^2 = 48\%$)。

2.4.4 LDL水平的比较 共有14个RCTs^[19-27,29-33]对治疗后LDL水平进行了比较,各研究间存在异质性($P < 0.0001$; $I^2 = 94\%$)。随机效应模型meta分析结果显示,丹参川芎嗪组LDL水平低于对照组[MD=-0.74, 95%CI(-0.94, -0.55), $P < 0.0001$]。根据对照组药物的不同分为6个亚组,他汀类亚组异质性明显降低($P = 0.19$; $I^2 = 41\%$),见图9。敏感性分析显示,整体结果及异质性未产生明显变

化,但曲美他嗪亚组剔除1篇研究^[25]后异质性明显降低($P = 1.00$; $I^2 = 0\%$),空白亚组剔除1篇研究^[22]后异质性明显降低($P = 0.31$; $I^2 = 17\%$)。

2.5 不良反应发生率的比较

有7个RCTs^[22,25-29,32]对不良反应发生率进行了比较,各研究间无明显异质性($P = 0.62$, $I^2 = 0\%$)。固定效应模型meta分析结果显示,丹参川芎嗪组不良反应发生率低于对照组[OR=0.57, 95%CI(0.30, 1.08), $P = 0.08$],见图10。敏感性分析对整体结果及异质性无明显影响。

2.6 发表偏倚

对总疗效这一结局指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚检验,结果显示,各研究集中分布在漏斗的中部,均在95%可信区间内,但以中间竖线为中心呈不对称分布,说明可能存在发表偏倚。结果见图11。

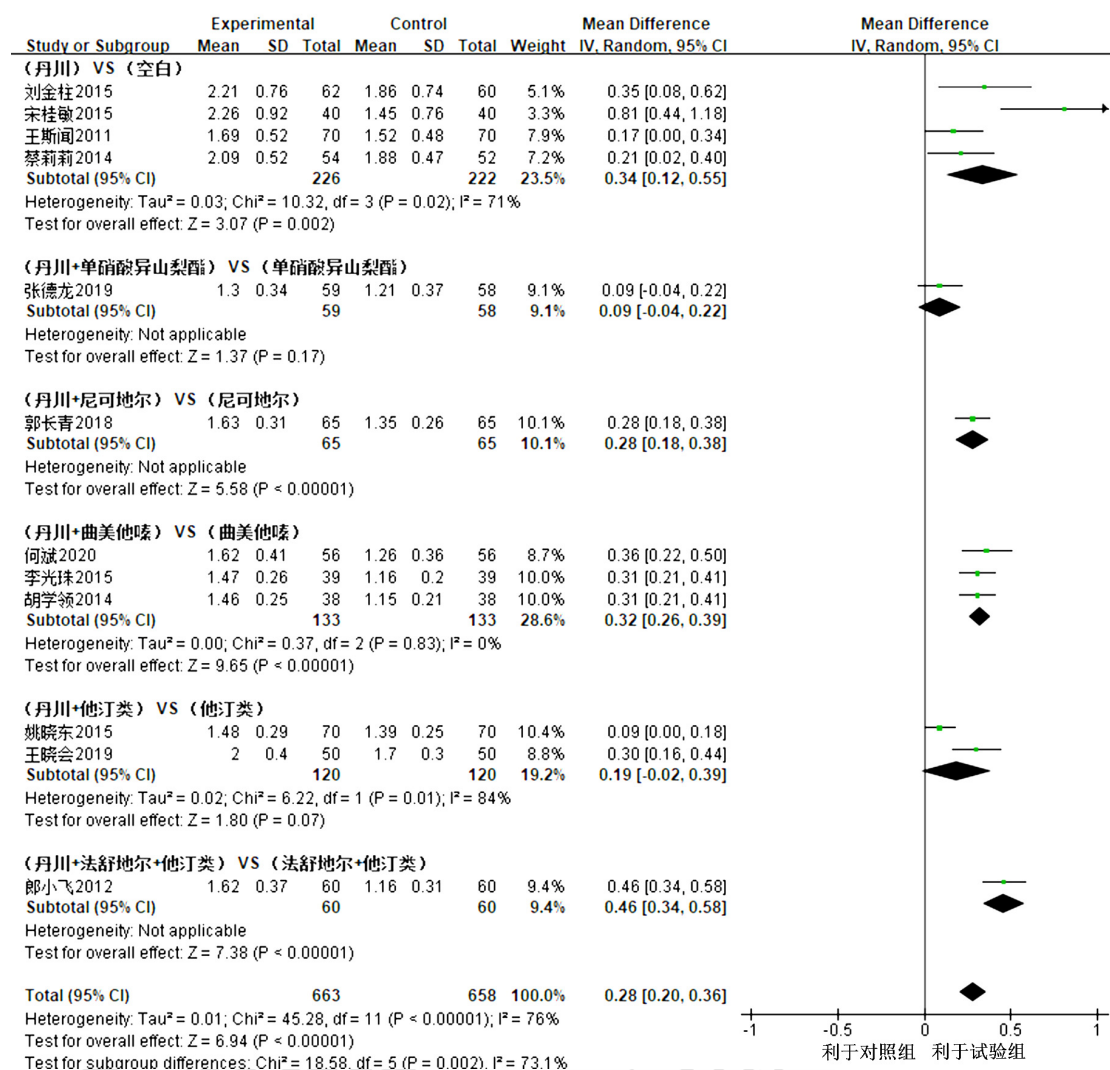


图 8 丹参川芎嗪治疗后 HDL 水平的比较

Fig. 8 Comparison of HDL levels after treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

3 讨论

心绞痛通常见于冠状动脉至少一支主要分支管腔直径狭窄>50%的患者, 应激状态时, 冠状动脉血流不能满足心肌代谢需要, 导致心肌缺血, 从而引发心绞痛发作, 休息或含服硝酸甘油可缓解^[34]。心绞痛可分为三型: 稳定型心绞痛、不稳定性心绞痛和变异性心绞痛。稳定型心绞痛, 又称劳力性心绞痛, 其冠状动脉存在固定狭窄或部分闭塞, 心肌供血量相对固定, 休息时尚可代偿, 而劳力、情绪刺激、饱食等刺激下, 心脏负荷突增, 心肌供血不足而诱发的心绞痛。不稳定性心绞痛是由于不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂基础上血小板聚集, 并发血栓, 加重管腔狭窄, 或冠状动脉痉挛, 而诱发的心绞痛。变异性心绞痛以静息心绞痛为特征, 表现为一过性 ST 段动态改变, 是不稳定型心绞痛的一种特殊类型。

心绞痛属于中医“胸痹心痛”范畴, 临床表现为本虚标实: 本虚有气虚、气阴两虚及阳气虚衰; 标实有瘀血、寒凝、痰浊和气滞, 且可相兼为病, 互为因果, 如气滞血瘀、痰瘀互结等。轻者胸中气塞、呼吸不畅, 重者胸痛彻背, 眠不得卧。

丹参川芎嗪为复方制剂, 其组分为丹参 100 mg、盐酸川芎嗪 100 mg; 辅料为甘油、注射用水。丹参, 色赤属火, 味苦而寒, 故入手少阴(心)经, 以疗诸般血证; 可养神定志, 破结除微, 排脓止痛, 破宿血, 补新血^[35]。川芎, 味辛, 微温, 入足厥阴肝经; 行经脉之闭涩, 达风木之抑郁, 止痛切而断泻利, 散滞气而破瘀血^[36]。两药合用, 相辅相成, 共奏行气活血, 祛瘀止痛之效, 广泛应用于心脑血管疾病的治疗^[37-39]。现代药理学研究表明, 丹参含有多种水溶性和脂溶性化合物, 能多因子协同改善血管损伤。水溶性化合物, 如

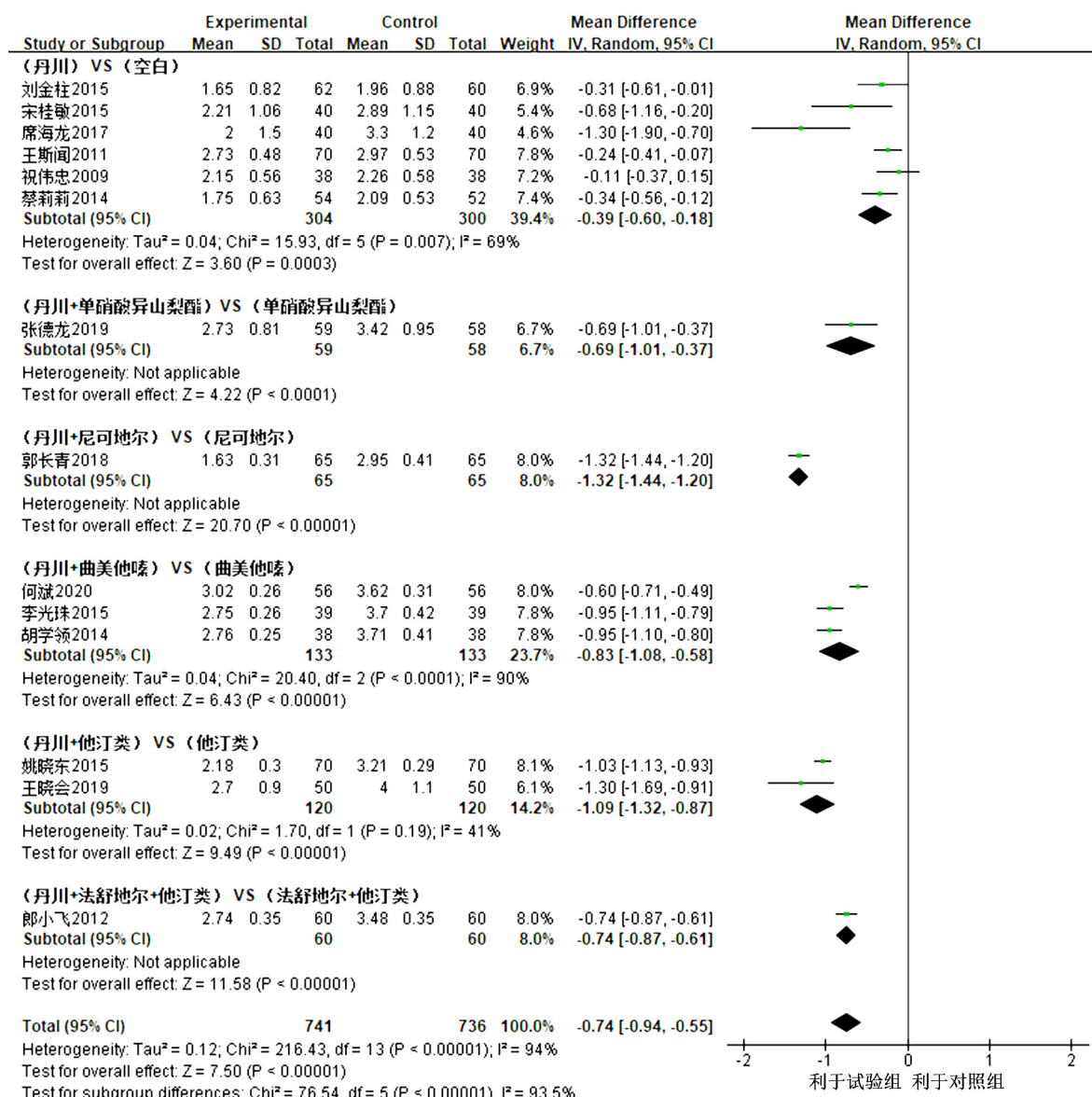


图9 丹参川芎嗪治疗后 LDL 水平的比较

Fig. 9 Comparison of LDL levels after treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

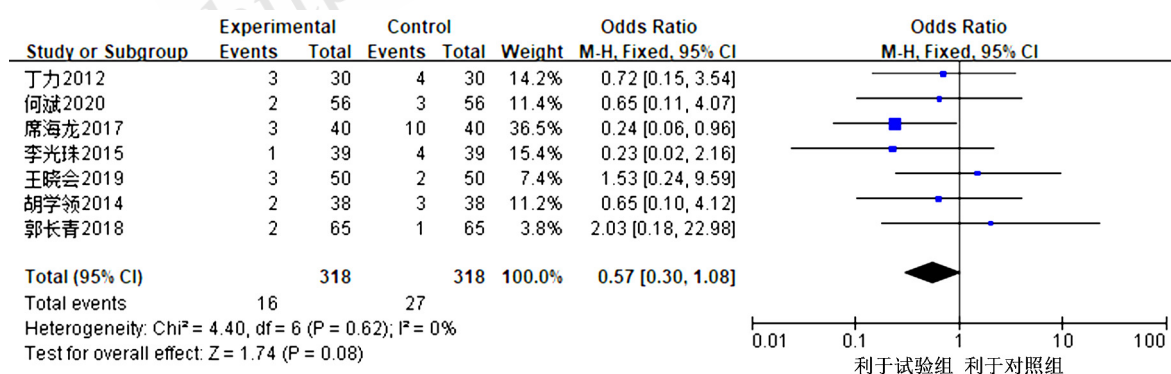


图10 丹参川芎嗪治疗不良反应发生率的评价

Fig. 10 Evaluation of the incidence of adverse reactions in the treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

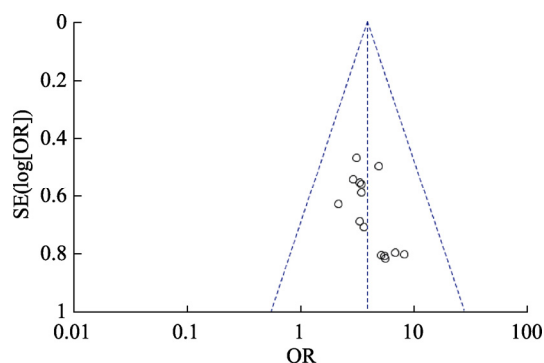


图 11 丹参川芎嗪治疗心绞痛总疗效漏斗图
Fig. 11 Funnel diagram of the total curative effect in the treatment of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride injection

原儿茶醛、3,4-二羟基苯基乳酸和丹酚酸 B, 能清除过氧化物, 抑制血管内皮和白细胞中黏附分子的表达。脂溶性化合物能延缓血管进一步损伤, 如丹参酮IIA 和丹参酮IIB 分别抑制 NADPH 氧化酶和血小板聚集, 隐丹参酮和 15,16-二氢丹参酮I 抑制肥大细胞脱颗粒^[40-41]。川芎二醇是川芎嗪经结构修饰后合成的化合物, 可以增强心肌梗死大鼠心脏的收缩和舒张功能, 减少心肌细胞坏死, 抑制 RASS 系统激活, 减轻氧化应激^[42]。有研究表明, 丹参、川芎需相互作用, 才能通过复杂的“神经免疫代谢/内分泌”机制产生广泛的生物学功能, 从而更好地发挥抗血栓作用^[43]。

本研究纳入的 16 项研究, 整体质量一般, 倒漏斗图提示可能存在发表偏倚。纳入文献均为中文文献, 研究地点均在中国, 对照组为心绞痛常见使用药物。各研究的地点、时间、人群、药物、剂量、疗程的不同, 均可能扩大异质性。本研究首选根据对照组药物的不同进行亚组区分。采用逐一剔除单个研究的方法对所有结局指标进行敏感性分析。

在疗效和安全性评价方面, 丹参川芎嗪组疗效优于对照组、不良反应发生率低于对照组, 且未见明显异质性。提示丹参川芎嗪能有效治疗心绞痛, 且不增加不良反应发生率, 这一结论与已有丹参川芎嗪治疗心绞痛相关系统评价的报道结果一致^[15-17], 但因文献数量和质量有限, 该结论仍需更多高质量文献补充。总疗效、TC、TG、LDL 的比较中, 敏感性分析, 整体结果及异质性未产生明显变化, 提示分析结果可靠。血脂水平的比较中, 整体异质性较高, 采用对照组药物的不同分为 5 个亚组进行分析。TC 和 HDL 水平的比较

中, 曲美他嗪亚组异质性明显降低, 提示对照组药物的不同可能扩大整体异质性。TG 和 LDL 水平的比较中, 敏感性分析显示, 整体结果及异质性均未产生明显变化, 但曲美他嗪亚组均剔除 1 篇研究^[25]后异质性明显降低, 提示受试者人数多少或病程长短可能扩大该亚组异质性。LDL 水平的比较中, 空白亚组剔除 1 篇研究^[22]后异质性明显降低($P=0.31$; $I^2=17\%$), 提示病程长短可能扩大了该亚组异质性。本研究对丹参川芎嗪治疗心绞痛的临床疗效及血脂改善情况进行系统客观地收集和评价, 为临床决策提供帮助, 但限于文献质量和数量, 还需补充更多高质量的研究。

综上所述, 现有证据表明丹参川芎嗪治疗心绞痛疗效明确, 能有效改善血脂水平, 且不增加不良反应发生率, 推荐联合使用。本结论仍待更多高质量文献补充和支持。

REFERENCES

- [1] KLONER R A, CHAITMAN B. Angina and its management [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(3): 199-209.
- [2] MCGILLION M, L'ALLIER P L, ARTHUR H, et al. Recommendations for advancing the care of Canadians living with refractory angina pectoris: A Canadian Cardiovascular Society position statement[J]. Can J Cardiol, 2009, 25(7): 399-401.
- [3] 姜琳杰. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 饮食保健, 2018, 5(17): 100-101.
- [4] STEWART S. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK[J]. Heart, 2003, 89(8): 848-853.
- [5] MCGILLION M, CROXFORD R, WATT-WATSON J, et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trial[J]. Can J Cardiol, 2008, 24(10): 759-764.
- [6] WAHEED N, MAHMOUD A, RAMBARAT C A, et al. Advances in small-molecule therapy for managing angina pectoris in the elderly[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(12): 1471-1481.
- [7] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-286.
- [8] CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [9] YAN B P, CHIANG F T, AMBEGAONKAR B, et al. Low-density lipoprotein cholesterol target achievement in patients surviving an acute coronary syndrome in Hong Kong and Taiwan-findings from the Dyslipidemia International Study II[J]. Int J Cardiol, 2018(265): 1-5.
- [10] HUO Y, GONG Y J, JIANG J, et al. Lipid management in

- acute coronary syndrome patients among the tier three hospitals[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 183.
- [11] PAN L, YANG Z, WU Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. Atherosclerosis, 2016(248): 2-9.
 - [12] STEVENS W, PENEVA D, LI J Z, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China[J]. BMC Health Serv Res, 2016(16): 175.
 - [13] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2018, 10(6): 1-130.
 - [14] GAO Y, WANG G Q, WANG J, et al. Expert consensus statement on Danshen Chuanxiongqin Injection in clinical practice[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(14): 2937-2942.
 - [15] CHEN Q F, ZHU X F, HAN L, et al. Meta-analysis of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection in the treatment of unstable angina pectoris[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2016, 38(2): 272-277.
 - [16] DING L L. Chinese patent medicine injection as adjunctive therapy for angina pectoris: A network meta-analysis and overview[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2017.
 - [17] 张晓朦. 基于 Meta 分析的中药注射剂治疗心脑血管疾病系统评价研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
 - [18] YU M H, FANG S. Clinical curative effect observation of *Salvia Miltiorrhiza* Ligustrazine injection in treating angina pectoris of coronary heart disease[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2016, 8(6): 44-45.
 - [19] WANG S W, ZHU J, ZHANG R X, et al. Effect of Danshenchuanqiongqin on blood lipids in patients with unstable angina and treating unstable angina pectoris[J]. China Med Eng(中国医学工程), 2011, 19(5): 1-3, 6.
 - [20] SONG G M, LI Y, GAO Y. Effect of Salvia TMP on laboratory indicators and its efficacy on patients with unstable angina pectoris[J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2015, 35(12): 102-104, 107.
 - [21] ZHU W Z, DING Y P. Effect of Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Hydrochloride and Glucose injection on acute coronary syndrome[J]. China Trop Med(中国热带医学), 2009, 9(7): 1307-1308.
 - [22] 席海龙. 丹参川芎嗪注射液对冠心病心绞痛的治疗效果及对患者血浆内皮素与一氧化氮水平的影响[J]. 当代医学, 2017, 23(31): 84-86.
 - [23] CAI L L, LI J H, XU J G, et al. Effect of Danshen Ligustrazine for injection on blood rheology, hs-CRP and fat metabolism on elderly patients with unstable angina pectoris[J]. Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床), 2014, 17(3): 267-270.
 - [24] 刘金柱, 王铁, 赵远贵, 等. 丹参川芎嗪注射液对老年不稳定型心绞痛患者的疗效和对血清 hs-CRP、血脂的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 237-239.
 - [25] 何斌. 丹参川芎嗪注射液联合曲美他嗪对冠心病心绞痛患者血脂水平的影响[J]. 北方药学, 2020, 17(7): 23-24.
 - [26] 李光珠. 曲美他嗪联合丹参川芎嗪治疗 2 型糖尿病并冠心病不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2015(19): 26-28.
 - [27] HU X L, JIA G L. Clinical effects of trimetazidine combined with Salvia Ligustrazine injections in the treatment of unstable angina in coronary heart disease with type 2 diabetes[J]. China Pharm(中国药师), 2014, 17(4): 641-643.
 - [28] DING L. The Radix Salviae Miltiorrhizae Ligustrazine injection with nicorandil tablet 30 cases treatment of unstable angina[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med(实用中医内科杂志), 2012, 26(12): 21-22.
 - [29] 郭长青. 丹参川芎嗪注射液联合尼可地尔治疗冠心病心绞痛的效果[J]. 河南医学研究, 2018, 27(24): 4494-4495.
 - [30] ZHANG D L, YIN L, JIANG F, et al. Effect of Danshen Ligustrazine injection combined with isosorbide mononitrate on blood lipid level and efficacy in patients with coronary heart disease unstable angina pectoris[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2019, 37(6): 1451-1454.
 - [31] YAO X D. Effect of rosuvastatin and *Salvia miltiorrhiza*-ligustrazine injection on the levels of blood lipid and CRP in patients with unstable angina pectoris[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2015, 13(12): 1367-1369.
 - [32] WANG X H. Effects of atorvastatin combined with *Salvia tetramethylpyrazine* on serum fractalkine and platelet activating factors levels in coronary heart disease with angina pectoris patients[J]. J Guangxi Med Univ(广西医科大学学报), 2019, 36(3): 435-438.
 - [33] 郎小飞. 中西医结合治疗不稳定型心绞痛 60 例[J]. 中医药学报, 2012, 40(6): 96-98.
 - [34] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编委会. 冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
 - [35] [明]李中梓. 雷公炮制药性解[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013.
 - [36] [清]黄元御. 长沙药解[M]. 张蕾, 翟燕, 孙清伟, 注. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
 - [37] XU H L, WANG T F, ZHANG C. Research advances in pharmacological mechanism and application of danshensu and its derivatives[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(2): 237-243.
 - [38] LIU J G, ZHANG D W, LIU Y Y, et al. Separation of extracts from Chuanxiong Rhizoma and the pharmacological effects on myocardium of ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(19): 2369-2375.
 - [39] JIN K Y, XU X J, LI B L, et al. Study of the effective constituents of Danshen Chuanxiongqin injection against hypoxic-ischemic brain injury[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(1): 1-8.
 - [40] HAN J Y, FAN J Y, HORIE Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion[J]. Pharmacol Ther, 2008, 117(2): 280-295.
 - [41] WU Y L, XU S W, TIAN X Y. The effect of salvianolic acid on vascular protection and possible mechanisms[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2020(2020): 5472096.
 - [42] CHEN Q, ZHANG D, BI Y, et al. The protective effects of liguzinediol on congestive heart failure induced by myocardial infarction and its relative mechanism[J]. Chin Med, 2020(15): 63.
 - [43] ZUO H L, LINGHU K G, WANG Y L, et al. Interactions of antithrombotic herbal medicines with Western cardiovascular drugs[J]. Pharmacol Res, 2020(159): 104963.

收稿日期: 2021-04-07
(本文责编: 陈怡心)