

• 临床研究 •

黄芪注射液和黄芪总皂苷注射液治疗冠心病心绞痛 临床疗效的系统评价*

王海芳¹, 曹情雯², 王娜娜¹, 刘勤社^{3△}

(1. 陕西省人民医院中心实验室, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省中医医院急诊科, 陕西 西安 710003;
3. 西安交通大学医学部公共卫生学院, 陕西 西安 710049)

摘要: **目的** 系统评价黄芪注射液和黄芪总皂苷注射液辅助治疗冠心病心绞痛的临床疗效。**方法** 计算机检索相关数据库, 包括 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 收集 2015 年 12 月之前的研究文献, 由两位研究者根据纳入及排除标准独立筛选文献、提取信息及评价纳入文献的方法学质量, 采用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** Meta 分析结果显示, 在改善心绞痛症状和改善心电图方面, 黄芪注射液辅助西药治疗疗效优于单纯常规西药治疗, 其统计结果分别为 [OR=3.67, 95% CI(2.42, 5.56), $P<0.001$] 和 [OR=3.15, 95% CI(2.26, 4.41), $P<0.001$]; 黄芪总皂苷注射液与川芎嗪注射液的疗效无显著差异, 其统计结果分别为 [OR=1.12, 95% CI(0.58, 2.15), $P=0.74$] 和 [OR=1.15, 95% CI(0.63, 2.11), $P=0.64$]。以气虚血瘀证型冠心病心绞痛作为观察证型对相关研究进行分析, 显示黄芪总皂苷注射液和川芎嗪注射液对中医证候的疗效相似 ($P=0.81$)。**结论** 在治疗冠心病心绞痛方面, 黄芪注射液和黄芪总皂苷注射液均具有显著疗效, 不过, 此结论仍需设计严谨的高质量临床试验进一步进行验证。

关键词: 黄芪注射液; 黄芪总皂苷注射液; 冠心病心绞痛; 随机对照试验; Meta 分析; 系统评价

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)01-0022-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.01.006

冠心病心绞痛是指由于冠状动脉形成粥样硬化斑块而导致冠脉管腔狭窄, 使心肌缺血、缺氧引起胸部发作性疼痛或不适, 是临床上最常见的心血管疾病之一。中医认为, 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 病在血脉而根在脏腑, 病理性质为本虚标实, “气虚血瘀”的病机常贯穿于 AS 发病的整个过程, 故而益气行气是中医治疗冠心病的一个重要方面^[1-2]。

补气要药黄芪是中医治疗气虚血瘀证的重要药物, 也是益气活血方的主要成员之一。近年来的大量体内体外研究显示, 黄芪具有扩血管、强心、抗血栓、心肌保护和增强免疫功能等多种药理学作用^[3]。黄芪注射液为提取黄芪有效成分制成的注射剂, 临床上已广泛用于包括冠心病心绞痛在内的各种心脑血管疾病及其它多种疾病的治疗。黄芪总皂苷是黄芪中

所含的主要有效成分, 也是黄芪注射液中的主要成分之一^[4]。临床研究显示, 黄芪总皂苷也对冠心病心绞痛具有良好治疗效果, 实验研究显示与其抗炎作用密切相关^[5]。

本文对现有采用黄芪注射液作为西医治疗辅助手段治疗冠心病心绞痛的资料, 以及黄芪总皂苷注射液治疗冠心病心绞痛 (与川芎嗪注射液相比较) 的疗效资料进行系统分析和评价, 为其临床应用提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象

黄芪注射液或黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛的临床研究文献, 不限年龄、性别、种族

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573823)

收稿日期: 2016-12-13

作者简介: 王海芳 (1972-), 女, 山西阳泉人, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药抗动脉粥样硬化分子机制。

△通信作者: 刘勤社, E-mail: lqssp@126.com

和病程。

1.1.2 研究类型

随机对照试验(Randomized controlled trials, RCTs),临床对照试验(Clinical controlled trials, CCTs, 只有对照的临床试验、不管是否采用盲法)。文种限中文、英文。

1.1.3 干预措施

①试验组:黄芪注射液+西医常规治疗;对照组:西医常规治疗。

②试验组:黄芪总皂苷氯化钠注射液;对照组:盐酸川芎嗪注射液。

1.1.4 结局指标

本次评价选取以下结局指标,主要指标:心绞痛症状疗效;心电图疗效。次要指标:中医临床证候疗效;硝酸甘油减停率。

1.1.5 文献资料排除标准

无法获取全文,资料不齐全的文献;重复发布的文献;原始数据不可用的文献。包括:①个案研究或个案综合报告;②摘要与内文不一致;③有效样本数小于30例;④文献信赖度由Jadad评价确定。凡提到“随机分配”“随机分组”的文献,按Cochrane中心文献质量评价的Jadad评分法,对纳入的所有随机对照试验文献进行随机化、盲法、退出脱落三部分内容的质量评分:1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究;⑤对照组予治疗组之间,未描述用药方式、用药期间等控制因素而不可重复试验者;⑥动物实验;⑦重复发表的试验。

1.2 检索策略

计算机检索资料库以The Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据(WanFang Data)及维普网(VIP)为主,检索关键词为“黄芪注射液”、“黄芪总皂苷氯化钠注射液”、“心绞痛”、“疗效”、“临床观察”的临床观察试验,检索起始日期为从建库日起至2015年12月,第一次检索后经排除标准筛选后手工纳入文献全文,阅读题目、摘要和全文后再进行二次筛选。

1.3 统计分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan5.2软件,对3个及以上具有同一疗效指标的随机对照试验进行Meta分析,制作森林图和漏斗图。

①心绞痛症状疗效和心电图疗效分析采用比值

比(odds ratio, OR)、效应值及95%的可信区间(confidence intervals, CI)表示。文献不足3篇、异质性检验结果认为适于进行合并统计分析者,进行合并分析,对结果仅进行描述性分析。

②文献异质性检验使用 I^2 检验。若纳入研究间不存在统计学异质性,即排除虚无假设($P>0.1$),则采用固定效应模型进行分析;若各研究间存在统计学异质性($P<0.1$),即接受虚无假设,采用随机效应模型进行分析;若无法寻找数据来源,或两组间异质性过大时,进行描述性分析。

③敏感性分析:敏感性分析是指异常试验排除与否对Meta分析结果的合并效应量的影响程度。其分析方式包括:改变纳入标准、排除那些未发表的或纳入标准尚有争议的试验、纳入或排除低质量试验、采用不同的统计方法重新分析资料等;前后两次分析结论一致,说明分析结果稳定。

④发表偏倚:绘制漏斗图,分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

在黄芪注射液治疗冠心病心绞痛临床疗效文献的检索过程中,初检出相关文献385篇,下载阅读全文66篇,经逐层筛选后,最终纳入7篇文献^[6-12],总计784例患者。在黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛临床疗效文献的检索过程中,初检出相关文献7篇,下载阅读全文5篇,经逐层筛选后,最终纳入3篇文献^[13-15],总计190例患者。具体过程见图1和图2。

以“黄芪注射液、心绞痛、疗效、临床观察”为关键词,检索结果如下:

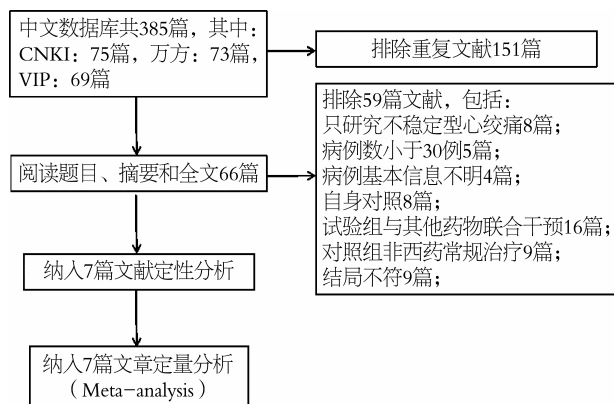


图1 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛临床疗效文献的检索过程

以“黄芪总皂苷氯化钠注射液、冠心病、心绞痛”为关键词,检索结果如下:

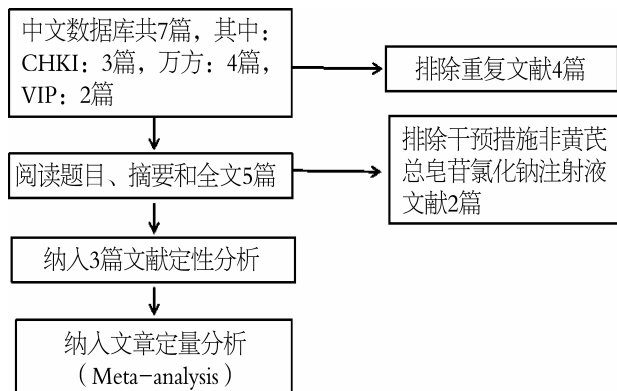


图2 黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛
临床疗效文献的检索过程

2.2 纳入研究的基本特征与方法学质量评价

黄芪注射液疗效分析共纳入研究文献 7 篇,黄芪总皂苷氯化钠注射液疗效分析共纳入研究文献 3 篇,均为 RCT。这些随机对照试验的基本特征见表 1、3;方法学质量评价的结果见表 2、4。所有试验均未提及具体随机方法,也均未提及是否采用分配隐藏及盲法;所有试验均无退出和失访。Jadad 评分:所有 10 个试验评分均为 2 分,均属于低质量研究文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 黄芪注射液辅助治疗冠心病心绞痛症状疗效

(1) 心绞痛症状疗效

本分析共纳入 7 个 RCT,包括 784 例患者。对这些研究的异质性检验结果显示: $P=0.92(>0.1)$ 、 $I^2=0$

表1 黄芪注射液疗效分析纳入研究的基本特征

纳入研究	N (T/C)	干预措施		合并症(高血压/心律失常/糖尿病/脑梗死)		疗程 /d	结局 指标
		T	C	T	C		
杨婉薇	80/80	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	31/15/5/2	29/17/4/2	28	①②
张其乐	60/60	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	32/17/4/2	29/13/6/3	28	①②
姚萍	52/53	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	32/20/16/-	30/-/15/-	14	①②
赵岚	45/45	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	未提及	未提及	60	①②
冯国雯	27/26	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	16/-/7/-	15/-/4/-	14	①②
李新贵	60/40	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	未提及	未提及	15	①②
徐新毅	100/49	黄芪注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	未提及	未提及	30	①②

注:T:试验组,C:对照组;①:心绞痛症状疗效;②:心电图疗效。

表2 黄芪注射液疗效分析纳入研究的方法学质量评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏移来源
杨婉薇	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
张其乐	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
姚萍	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
赵岚	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
冯国雯	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
李新贵	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
徐新毅	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚

表3 黄芪总皂苷注射液疗效分析纳入研究的基本特征

纳入研究	N (T/C)	干预措施		合并症(高血压/心律失常/糖尿病/脑梗死)		疗程 /d	结局 指标
		T	C	T	C		
赵端颖	35/35	黄芪总皂苷氯化钠注射液	盐酸川芎嗪氯化钠注射液+黄芪注射液	未提及	未提及	14	①②
肖遥	27/27	黄芪总皂苷氯化钠注射液+补心气口服液	盐酸川芎嗪氯化钠注射液+补心气口服液	未提及	未提及	14	①②
王玉珠	33/33	黄芪总皂苷氯化钠注射液+补心气口服液	盐酸川芎嗪氯化钠注射液+补心气口服液	未提及	未提及	14	①②

注:T:试验组,C:对照组;①:心绞痛症状疗效;②:心电图疗效。

表 4 黄芪总皂苷注射液疗效分析纳入研究的方法学质量评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
赵婉颖	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
肖 遥	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
王玉珠	仅提及	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚

(50%),适于采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示,在改善心绞痛症状方面,黄芪注射液辅助西药常规治疗较单纯西药常规治疗有效,两者之间差异具有统计学显著性 [OR = 3.67, 95% CI (2.42, 5.56), $P < 0.001$] (森林图见图 3);漏斗图可见研究多分布在漏斗图的顶部,且向中间线集中,表明发表偏倚较小(图 4)。

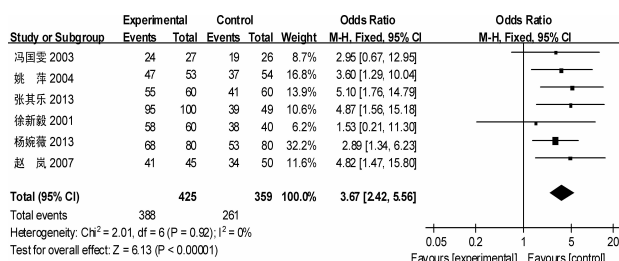


图 3 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛疗效 Meta 分析森林图

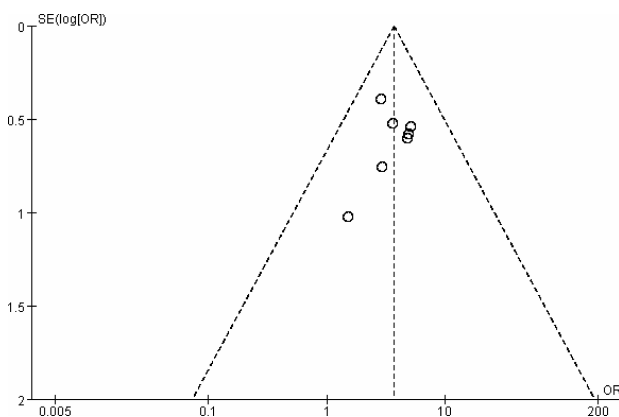


图 4 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛疗效 Meta 分析漏斗图

(2) 心电图疗效

共纳入 7 个 RCT,包括 784 例患者。对这些研究的异质性检验显示: $P = 0.07$ (< 0.1)、 $I^2 = 49\%$,因此可采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用固定效应模型的分析结果显示,在改善心电图方面,黄芪注射液辅助西药治疗较单纯常规西药治疗有效,其差异有统计学意义 [OR = 3.15, 95% CI (2.26, 4.41), $P < 0.001$] (森林图见图 5);漏斗图提示纳入研究水平不齐,存在异质性和发表偏倚(图 6)。

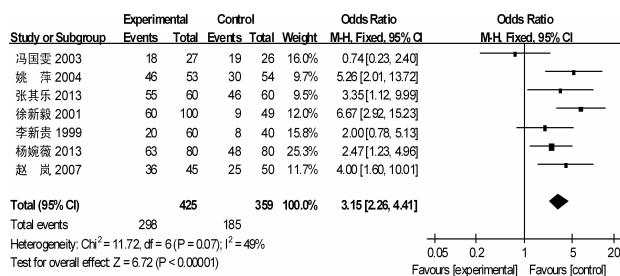


图 5 黄芪注射液改善冠心病心电图疗效 Meta 分析森林图

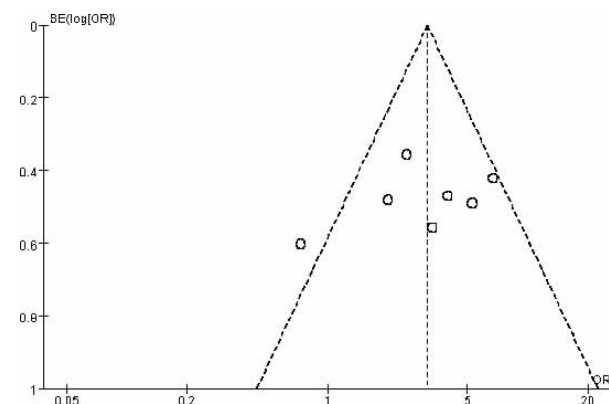


图 6 黄芪注射液改善冠心病心电图 Meta 分析漏斗图

2.3.2 黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛疗效

(1) 心绞痛症状疗效

共纳入 3 个 RCT,包括 190 例患者。异质性检验显示: $P = 0.64$ (> 0.1)、 $I^2 = 0$,适于采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示,在改善心绞痛症状方面,黄芪总皂苷氯化钠注射液与川芎嗪氯化钠注射液疗效无显著性差异 [OR = 1.12, 95% CI (0.58, 2.15), $P = 0.74$] (森林图见图 7),即疗效相当。因纳入研究数量少,未做漏斗图分析。

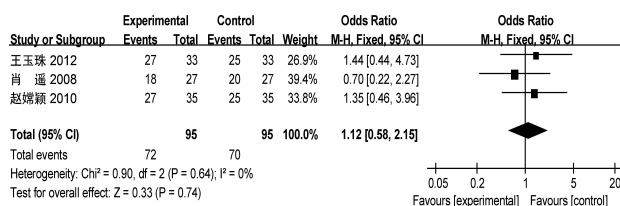


图 7 黄芪总皂苷注射液治疗冠心病心绞痛疗效 Meta 分析森林图

(2) 心电图疗效

共纳入 3 个 RCT, 包括 190 例患者。异质性检验显示: $P=0.90 (>0.1)$ 、 $I^2=0$, 适于采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示, 在改善冠心病心电图方面, 黄芪总皂苷氯化钠注射液与川芎嗪氯化钠注射液的疗效无显著性差异 [$OR=1.15$, 95% CI (0.63, 2.11), $P=0.64$] (森林图见图 8)。因纳入研究数量少, 未做漏斗图分析。

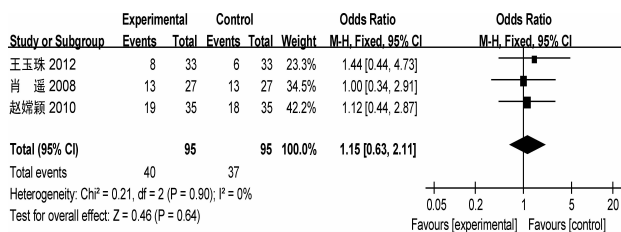


图 8 黄芪总皂苷注射液改善冠心病心电图疗效
Meta 分析森林图

(3) 中医证候疗效

在纳入的 3 个观察比较黄芪总皂苷注射液和川芎嗪注射液治疗冠心病心绞痛疗效的研究中, 两个 (赵端颖和肖遥) 研究均选取气虚血瘀型冠心病心绞痛作为观察证型, 参照《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》(2002 年版), 采用相似的中医诊断标准和评分标准, 而王玉珠的文章中未对中医证候疗效进行评价, 因此仅对前两个研究进行合并统计。两研究共纳入 124 例受试者, 合并后黄芪总皂苷注射液组和川芎嗪注射液治疗组的中医证候有效率分别为 93.55% 和 88.71%, 二者无统计学差异 ($P=0.81$), 提示疗效相当。

3 讨论

根据本文中 Meta 分析结果, 黄芪注射液作为西医常规治疗冠心病的辅助手段, 在改善心绞痛症状和心电图变化方面具有显著的疗效。此外, 杨婉薇^[6]的研究文献报告, 治疗组 84 例受试者中有 4 例、而对照组的 84 例受试者中有 8 例发生心绞痛病情加重; 张其乐^[7]的研究文献中也报告了类似情况, 治疗组 60 例受试者中有 1 例、而对照组 60 例受试者中有 4 例发生心绞痛病情加重, 表明心血管不良事件发生率方面黄芪注射液低于对照组。徐新毅^[12]、张其乐和杨婉薇均报告, 在黄芪注射液治疗期间未发生不良反应事件, 表明其安全性较好。因此, 黄芪注射液是治疗冠心病心绞痛的有效药物, 适于临床推广使用。

对黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛疗效的 Meta 分析结果表明, 在改善心绞痛症状和心电图变化方面, 其疗效与川芎嗪氯化钠注射液相当; 在中医证候疗效方面, 合并统计的分析结果也显示黄芪总皂苷氯化钠注射液疗效与川芎嗪氯化钠注射液相当。应当注意的是, 赵端颖^[13]研究中所采用的对照组治疗方案与另两者有所不同 (见表 3)。但考虑到其治疗中也包含了川芎嗪氯化钠注射液, 而治疗组与对照组的疗效又相当, 因此至少可推定黄芪总皂苷氯化钠注射液的疗效不低于药典中盐酸川芎嗪氯化钠注射液。此外, 三研究中均未发生任何严重不良反应。

同时我们还检索到, 罗洋^[16]和张文艳^[17]对黄芪甲苷注射液和丹参注射液治疗冠心病心绞痛的疗效进行了比较, 根据其研究结果, 在改善心电图、硝酸甘油减停和气虚血瘀证患者的中医证候方面黄芪甲苷注射液均有效, 且疗效与丹参注射液相当。由于黄芪甲苷是黄芪总皂苷中的重要有效成分, 这些结果也是对黄芪总皂苷治疗作用的有力支持。

本次分析中所纳入研究的共同缺陷是, 样本量较小, 科研设计不够严谨, 例如均未提及是否进行随机分组。纳入研究分配隐藏不清楚, 是否盲法设计也未描述, 因此, 均属于低质量研究文献, 可能对结果的论证强度产生影响。另外, 研究中采用的指标心绞痛症状疗效和中医证候疗效, 在研究过程可能参入研究者的主观意愿, 既而影响结果的准确性, 有待纳入更强级别的证据指标。另外, 研究时间普遍偏短 (大多为 14~30d 以内), 不能完整连续地反映患者接受干预的状态, 也对疗效评价的可靠性有影响。

综上所述, 本次系统评价结果显示, 黄芪注射液和黄芪总皂苷氯化钠注射液在治疗改善冠心病心绞痛方面均具有一定临床疗效, 但需要设计严谨的大样本、多中心、随机、对照的临床试验进一步提供证据。

参考文献:

- [1] 刘梨, 龚后武, 张建影, 等. 中医药治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 20-24.
- [2] 钟伟, 邢庆盛, 刘志刚, 等. 益气活血方治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(3): 402-403.
- [3] 黄玫, 曲晶, 李晓天, 等. 黄芪化学成分及对心血管系

- 统作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(11): 1451-1453.
- [4] 万春平. 黄芪皂苷类组分生物活性研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(8): 79-81.
- [5] Liu QS, Wang HF, Sun AK, et al. A comparative study on inhibition of total astragalus saponins and astragaloside IV on TNFR1-mediated signaling pathways in arterial endothelial cells[J]. PLoS ONE, 2014, 9(7): e101504.
- [6] 杨婉薇. 黄芪注射液联合西药治疗冠心病心绞痛 80 例疗效观察[J]. 中国社区医师, 2013(20): 24-25.
- [7] 张其乐. 黄芪注射液联合西药治疗冠心病心绞痛的疗效对比观察[J]. 中国社区医师, 2013(43): 28-29.
- [8] 姚萍, 雷艳蓉, 唐恩东. 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 四川中医, 2004, 22(7): 52-53.
- [9] 赵岚. 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(4): 81-82.
- [10] 冯国雯, 王红勇. 黄芪注射液治疗冠心病心绞痛气虚证的临床观察[J]. 华北煤炭医学院学报, 2003, 5(1): 36.
- [11] 李新贵, 陈艳玲, 郭张强. 黄芪注射液治疗劳累性心绞痛临床评价[J]. 湖北省卫生职工医学院学报, 1999(3), 24-26.
- [12] 徐新毅. 黄芪注射治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2001(3): 8-9.
- [13] 赵嫦颖. 黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛(气虚血瘀型)的临床疗效观察[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.
- [14] 肖遥. 黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛(气虚血瘀证)临床观察[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [15] 王玉珠. 黄芪总皂苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 中国保健营养, 2012, 22(22): 5437-5438.
- [16] 罗洋, 邹澍宣, 黄宇虹. 黄芪甲苷氯化钠注射液治疗冠心病心绞痛 220 例安全性及有效性评价[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(1): 11-14.
- [17] 张文艳. 黄芪甲苷葡萄糖注射液治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛的 III 期临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.

(编辑: 徐建平)

Meta-analysis of Clinical Efficacy of Astragalus Injection and Astragalus Total-saponin Injection in Patients with Angina Pectoris

WANG Haifang¹, CAO Qingwen², WANG Nana¹, LIU Qinshe³

(1. Central Lab of Shaanxi Provincial People's Hospital, The Third Affiliated Hospital of the Medical College of Xian Jiaotong University, Xian 710068, China; 2. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xian 710003, China; 3. School of Public Health, Xian Jiaotong University Health Science Center, Xian 710049, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Astragalus Injection and Astragalus Total-saponin Injection in Patients with angina pectoris. **Methods** Search the Cochrane Library, PubMed, CBM, CNKI, WanFang Data and VIP and collect information of randomized controlled trial(RCT) about the application of Astragalus Injection and Astragalus Total-saponin Sodium Chloride Injection in the treatment of Angina pectoris, building a database to retrieve the time to December, 2015. Two reviewers independently screened the literatures based on inclusion and exclusion criteria, and extracted information and evaluation methods including studies after methodology quality by use of software Rev Man 5.2.9 Meta-analysis. **Results** Meta-analysis showed that, compared with conventional western medicine treatment, Astragalus Injection associated with western medicine treatment could significantly improve the symptoms of angina [OR=3.67, 95% CI (2.42, 5.56), $P<0.001$] and the electrocardiogram [OR=3.15, 95% CI (2.26, 4.41), $P<0.001$]. The clinical efficacy of Astragalus Total-saponin Injection was comparative to that of Ligustrazine Sodium Chloride Injection ([OR=1.12, 95% CI (0.58, 2.15), $P=0.74$] and [OR=1.15, 95% CI (0.63, 2.11), $P=0.64$], respectively). When angina patients of Qi and Blood Stasis type were analyzed separately, it was shown that Astragalus Total-saponin Injection had similar efficacy in the improvement of traditional Chinese medicine syndromes with Ligustrazine Sodium Chloride Injection ($P=0.81$). **Conclusion** Both Astragalus Injection and Astragalus Total-saponin Injection have significant effects in the treatment of angina pectoris. However, Due to the poor quality and the quantity limitation, the above conclusions still need to be verified through more large samples of high-quality RCT.

KEY WORDS: Astragalus injection; Astragalus Total-saponin injection; angina pectoris; randomized controlled trial; Meta-analysis; systematic review