

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.21.004

方法学与临床评价

复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析及 GRADE 评价

杨颖^{1,2}, 王贤良¹, 毕颖斐¹, 侯雅竹¹, 曹雅雯¹, 刘东¹, 毛静远^{*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300201; 2. 天津市南开区中医医院)

摘要 目的 系统评价复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛 (UAP) 的有效性及安全性。方法 检索中国知网、维普中文期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed、Cochrane Library, 收集复方丹参滴丸治疗 UAP 的随机对照试验, 检索时限均为从建库至 2019 年 5 月 31 日。采用偏倚风险评估量表评价纳入研究的方法学质量。采用 RevMan 5.3 软件对结局指标 [包括心血管事件发生率、心绞痛发作次数、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、心电图疗效、心绞痛持续时间、不良事件发生率] 进行 Meta 分析, 并按照 GRADE 标准进行证据质量评价。结果 共纳入 43 篇随机对照试验, 共计 4545 例患者。Meta 分析显示: 与单用西医常规治疗相比, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗在降低 6 个月内心血管事件发生率 [RR = 0.47, 95% CI (0.26, 0.83), $P = 0.010$]、减少心绞痛发作次数 [SMD = -2.43, 95% CI (-3.66, -1.20), $P = 0.001$]、降低 hs-CRP [SMD = -1.70, 95% CI (-2.79, -0.61), $P = 0.002$]、改善心电图疗效 [RR = 1.31, 95% CI (1.25, 1.37), $P < 0.001$]、缩短心绞痛持续时间 [MD = -2.97, 95% CI (-4.09, -1.85), $P < 0.001$] 方面, 疗效均更显著; 且不良事件发生率更低 [RR = 0.71, 95% CI (0.54, 0.93), $P = 0.01$]。根据 GRADE 标准, 心血管事件发生率、hs-CRP、心电图疗效、不良事件发生率 4 个结局指标为低质量证据, 心绞痛发作次数、心绞痛持续时间为极低质量证据。结论 复方丹参滴丸联合常规西医治疗 UAP 的疗效优于单用西医常规治疗, 不良反应少, 但研究的质量较低, 尚需更多设计严谨的多中心随机对照试验以增加证据强度。

关键词 不稳定型心绞痛; 复方丹参滴丸; Meta 分析; GRADE 评价

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是临床常见的急性冠脉综合征类型, 易发生急性心肌梗死等心血管事件^[1]。中药复方丹参滴丸主要由丹参、三七、冰片组成, 具有活血化瘀、理气止痛的功效, 主治气滞血瘀所致的胸痹, 症见胸闷、心前区刺痛, 冠心病心绞痛见上述症状者。复方丹参滴丸临床加载常规药物用于治疗 UAP, 相对于单纯应用常规西药显示出一定优势^[2]。本研究就复方丹参滴丸联合常规西医治疗 UAP 的临床研究进行系统评价, 并对证据质量进行评价, 以期临床用药提供参考。

基金项目: 国家中医药管理局中成药治疗优势病种临床应用指南标准化项目 (SATCM-2015-BZ402)

* 通讯作者: jymao@126.com

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准

1) 研究对象: 符合冠心病 UAP 的诊断。2) 干预措施: 试验组为在对照组基础上加用复方丹参滴丸; 对照组为冠心病西医常规治疗药物的一种或几种, 且不得含有任何中药制剂, 含或不含安慰剂。3) 结局指标: 关键结局指标包括心血管事件发生率; 主要结局指标包括心绞痛发作次数、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP); 次要结局指标包括心电图疗效、心绞痛持续时间; 安全性指标包括不良事件发生率。4) 研究类型: 随机对照试验 (RCT)。5) 不受语种及发表时间限制, 病例资料完整。

1.2 文献排除标准

1) 干预措施含复方丹参滴丸以外的中药; 2) 数据不完整或错误, 无法进行数据合并的文献;

3) 重复发表的文献仅取 1 篇; 4) 合并其他严重疾病如严重心律失常、尿毒症等。

1.3 文献检索策略

计算机检索中国知网、维普中文期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMbase、The Cochrane Library, 检索时限均为从建库至 2019 年 5 月 31 日。此外, 手工追溯纳入文献的参考文献, 以补充获取相关文献。中文检索词: 冠心病、心绞痛、不稳定型心绞痛、胸痹、复方丹参滴丸; 英文检索词: coronary heart disease、stenocardia、unstable angina、unstable angina pectoris、UAP、compound salvia droplet pill、fufang danshen dripping、CSDP、compound danshen dripping pill。以 PubMed 为例, 检索式如下: (“coronary heart disease” OR “stenocardia” OR “angina pectoris” OR “unstable angina”) AND (“compound salvia droplet pill” OR “fufang danshen dripping” OR “compound danshen dripping pill”)。

1.4 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立按制定的纳入标准与排除标准进行文献筛选, 提取资料并交叉核对, 如有分歧则通过讨论解决, 意见不一致时与第三位研究者讨论决定并裁定。资料提取的主要内容包括第一作者、发表年限、研究对象的基本特征、试验组与对照组样本量、疾病类型、干预措施的具体细节、治疗疗程、随访时间、结局指标、结果数据、不良事件及与方法学质量评价相关的信息。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 评价手册 Handbook 5.1.0 中的“偏倚风险评估”工具进行评价, 项目包括: 随机分配方法, 分配方案隐藏, 对研究对象、治疗方案实施者采用盲法, 对研究结果测量者采用盲法, 结果数据的完整性, 选择性报告研究结果及其他偏倚来源。最终对文献偏倚风险做出“高”“低”“不确定”的判定。由两位研究者独立进行, 然后交叉核对, 若遇分歧则通过讨论解决, 意见不一致时与第三位研究者讨论决定并裁定。

1.6 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类数据采用相对危险度 (RR) 或标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI 作为统计量; 连续型数据采用均数差 (MD) 及其 95% CI 作为统计量。首先使用 χ^2 检验和 I^2 检验对各研究间的异质性进行评估, 若 $I^2 \leq 50\%$, 说明各研究间同质性较好, 采用固定

效应模型, 否则采用随机效应模型进行合并。若各研究结果间 $I^2 < 50\%$, 认为研究结果间存在较小的统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $I^2 \geq 50\%$, 则认为各研究结果间存在不可忽略的统计学异质性, 应进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。如存在明显的临床异质性, 采用敏感性分析或亚组分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。运用 STATA 15.0 软件, 采用 Egger 检验评价发表偏倚。证据分级采用 GRADE 系统^[9], 并通过 GRADEprofiler 软件实现。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索出相关文献 3781 篇, 排除重复文献 1491 篇, 阅读文题、摘要排除不相关文献 1734 篇, 进一步根据纳入与排除标准阅读全文后排除 513 篇, 最终纳入文献 43 篇^[4-46], 均为中文文献。

2.2 文献基本特征

43 篇文献涉及受试者 4545 例, 单个研究样本量 40 ~ 300 例, 总体偏小。干预措施均为复方丹参滴丸加西医常规治疗, 常规治疗包括: 抗血小板聚集治疗、 β 受体阻滞剂、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) /血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 类、硝酸酯类、钙通道阻滞剂等药物。复方丹参滴丸用法用量除 1 篇未提及, 1 篇为口服每次 8 粒、每日 3 次, 余 41 篇均为口服每次 10 粒、每日 3 次。疗程 2 ~ 24 周不等。结局指标包括心血管事件发生率、心绞痛发作次数、hs-CRP、心电图疗效、心绞痛持续时间及不良事件发生率。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

7 项研究^[6,8,12-13,17,41,46]采用随机数字表法产生随机数列, 1 项研究^[38]采用计算机软件生成随机序列, 2 项研究^[34-35]按照入院时间分组, 余 33 项研究均未描述具体的随机方案产生办法。43 项研究均未报告随机方案的隐匿。43 项研究均未报告盲法的实施情况, 但其中 30 项研究^[4-5,9-10,12-16,19-22,24-27,29-31,33-37,39-40,43-45]因结局指标的主观性, 其测量或判断会受到影响, 致使患者、试验者或结局评估者的盲法风险列为高偏倚风险。43 项研究均未报告有样本脱落的情况, 未发现研究选择性报告结局。所有研究均未报告样本量估算依据, 但组间基线可比, 受试对象纳入标

表 1 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛随机对照试验纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量 (T/C)	性别 (例, 男/女)		年龄 (岁) T/C	干预措施		疗程 (周)	结局指标
		T	C		T	C		
曹振海 2010 ^[4]	25/25	14/11	13/12	66.0 ± 2.0/67.0 ± 2.0	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	2	①④
陈红岩 2012 ^[5]	69/69	49/20	42/27	55.0 ± 6.5/56.0 ± 7.0	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	④⑥
陈文华 2015 ^[6]	40/40	24/16	21/19	66.8 ± 11.6/64.7 ± 10.2	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	24	①③
陈新 2011 ^[7]	100/100	100	100	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	12	⑥
陈盈文 2014 ^[8]	75/75	45/30	46/29	58.3 ± 9.1/60.4 ± 10.7	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	2	③
邓兴臣 2004 ^[9]	36/34	28/18	26/18	55.0 ± 8.8/57.0 ± 8.9	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
符自成 2010 ^[10]	37/32	25/12	22/10	59.0 ± 4.5/58.0 ± 5.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
高群 2018 ^[11]	60/60	31/29	34/26	54.82 ± 6.53/54.57 ± 6.68	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
耿亚 2015 ^[12]	63/63	63	63	53.5 ± 7.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	8	④⑥
顾玉 2019 ^[13]	49/49	29/20	27/22	64.2 ± 3.7/63.9 ± 3.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	②④⑤
郭琳 2015 ^[14]	49/49	49	49	69.0 ± 7.5/72.0 ± 8.3	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	②⑤⑥
胡广颖 2003 ^[15]	30/30	20/10	18/12	68.5 ± 7.1/66.4 ± 5.9	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	24	②④⑤⑥
金露 2000 ^[16]	21/21	15/6	13/8	49.0 ± 7.0/52.0 ± 5.0	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
李霞 2016 ^[17]	43/42	26/17	25/17	69.5 ± 5.6/69.3 ± 5.4	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
李英杰 2016 ^[18]	60/60	38/22	36/24	73.3 ± 3.5/72.7 ± 3.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	24	①⑥
刘俊伟 2006 ^[19]	50/48	50	48	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
倪海燕 2016 ^[20]	80/80	46/34	40/40	50 ~ 80	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	8	④⑥
潘会玲 2006 ^[21]	35/31	21/14	18/13	58.0 ± 4.2/56.0 ± 5.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	④⑥
任志喜 2013 ^[22]	32/23	23/9	18/5	56.2/54.8	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
沈小梅 2003 ^[23]	42/38	29/13	26/12	64.1 ± 5.7/65.4 ± 4.1	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
孙延梅 2007 ^[24]	50/46	36/14	34/12	66.4/64.1	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	④⑥
童成辉 2016 ^[25]	47/47	47	47	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	②④⑤⑥
王臣林 2014 ^[26]	41/39	23/18	22/17	61.3 ± 7.6/65.1 ± 2.9	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	NR	④⑥
王平 2005 ^[27]	40/40	28/12	25/15	61.0 ± 1.0/59.0 ± 1.0	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	⑥
王山岭 2003 ^[28]	20/20	20	20	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
王素利 2013 ^[29]	60/60	36/24	34/26	67.2/66.7	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
夏鑫荣 2016 ^[30]	48/48	25/23	26/22	62.9 ± 9.7/63.1 ± 9.8	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	②⑤
肖凤兰 2004 ^[31]	35/35	19/16	18/17	61.4 ± 6.1/59.2 ± 7.5	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	24	②④⑤
熊承文 2010 ^[32]	35/35	24/11	25/10	61.5 ± 7.2/58.6 ± 7.6	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	12	③
徐春平 2009 ^[33]	83/74	83	74	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
许江虹 2018 ^[34]	40/40	22/18	25/15	69.8 ± 5.5/67.5 ± 5.5	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	②⑤⑥
薛爱国 2008 ^[35]	53/53	29/24	26/27	58.8/57.5	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	2	④⑥
薛翔 2009 ^[36]	80/78	52/28	49/29	57.6 ± 4.5/54.8 ± 5.2	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	2	④⑥
杨乔淦 2011 ^[37]	50/50	24/26	26/24	64.5/62.5	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	③④⑥
杨文聪 2018 ^[38]	32/32	21/11	19/13	67.8 ± 4.9/67.3 ± 4.8	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	⑥
咎晓波 2014 ^[39]	30/30	30	30	34 ~ 81	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	3	④
张建功 2008 ^[40]	66/56	42/24	36/20	66.0 ± 4.9/66.0 ± 5.1	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	④⑥
张俊江 2016 ^[41]	45/45	30/15	32/13	64.9 ± 6.2/67.3 ± 6.4	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
张晓琴 2017 ^[42]	90/90	47/43	48/42	67.80 ± 5.88/68.62 ± 7.35	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	4	⑥
赵家宁 2018 ^[43]	150/150	69/81	73/77	57.15 ± 10.75/56.35 ± 11.45	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	12	②
钟小明 2011 ^[44]	138/127	138	127	NR	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	2	⑤⑥
周益伟 2012 ^[45]	45/45	31/14	26/19	69.4 ± 7.6/68.2 ± 7.4	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	8	④⑥
朱慎慎 2018 ^[46]	31/31	19/12	20/11	64.23 ± 3.41/63.17 ± 3.56	复方丹参滴丸 + CWM	CWM	8	③

注: T, 试验组; C, 对照组; NR, 未提及; CWM, 西医常规治疗, 包括: 抗血小板、他汀类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂类、硝酸酯类、钙通道阻滞剂等药物; 结局指标: ①心血管事件发生率; ②心绞痛发作次数; ③超敏 C 反应蛋白; ④心电图疗效; ⑤心绞痛持续时间; ⑥不良事件发生率

准、排除标准合理, 资金支持未见明显的利益相关冲突, 因此 43 项研究的其他偏倚风险均为不确定。综合考虑, 43 项纳入研究的方法学质量均较低, 总体均存在高偏倚风险。纳入研究的质量评价见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 心血管事件发生率 3 项研究^[4,6,18] 报告了随访 6 个月期间的心血管事件发生率。异质性检验

显示异质性低 ($I^2 = 0, P = 0.72$), 选用固定效应模型合并效应量 (图 1)。结果显示对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸可减少心血管事件发生, 且差异有统计学意义 [RR = 0.47, 95% CI (0.26, 0.83), $P = 0.010$]。提示在西医常规治疗的基础上, 联用复方丹参滴丸在减少 6 个月内心血管事件的发生率方面效果更好。

表 2 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛随机对照试验纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法 1	盲法 2	结果数据完整性	选择性报告
曹振海 2010 ^[4]	U	U	L	H	L	U
陈红岩 2012 ^[5]	U	U	L	H	L	U
陈文华 2015 ^[6]	L (随机数字表)	U	L	L	L	U
陈新 2011 ^[7]	U	U	L	L	L	U
陈盈文 2014 ^[8]	L (随机数字表)	U	L	L	L	U
邓兴臣 2004 ^[9]	U	U	L	H	L	U
符自成 2010 ^[10]	U	U	L	H	L	U
高群 2018 ^[11]	U	U	L	L	L	U
耿亚 2015 ^[12]	L (随机数字表)	U	L	H	L	U
顾玉 2019 ^[13]	L (随机数字表)	U	H	H	L	U
郭琳 2015 ^[14]	U	U	H	L	L	U
胡广颖 2003 ^[15]	U	U	H	H	L	U
金露 2000 ^[16]	U	U	L	H	L	U
李霞 2016 ^[17]	L (随机数字表)	U	L	L	L	U
李英杰 2016 ^[18]	U	U	L	L	L	U
刘俊伟 2006 ^[19]	U	U	L	H	L	U
倪海燕 2016 ^[20]	U	U	L	H	L	U
潘会玲 2006 ^[21]	U	U	L	H	L	U
任志喜 2013 ^[22]	U	U	L	H	L	U
沈小梅 2003 ^[23]	U	U	L	L	L	U
孙延梅 2007 ^[24]	U	U	L	H	L	U
童成辉 2016 ^[25]	U	U	H	H	L	U
王臣林 2014 ^[26]	U	U	L	H	L	U
王平 2005 ^[27]	U	U	H	H	L	U
王山岭 2003 ^[28]	U	U	L	L	L	U
王素利 2013 ^[29]	U	U	L	H	L	U
夏鑫荣 2016 ^[30]	U	U	H	U	L	U
肖凤兰 2004 ^[31]	U	U	H	H	L	U
熊承文 2010 ^[32]	U	U	L	L	L	U
徐春平 2009 ^[33]	U	U	L	H	L	U
许江虹 2018 ^[34]	H (按入院时间分组)	U	H	H	L	U
薛爱国 2008 ^[35]	H (按入院时间分组)	U	L	H	L	U
薛翔 2009 ^[36]	U	U	L	H	L	U
杨乔淦 2011 ^[37]	U	U	L	H	L	U
杨文聪 2018 ^[38]	L (计算机产生随机数字表)	U	L	L	L	U
曾晓波 2014 ^[39]	U	U	L	H	L	U
张建钢 2008 ^[40]	U	U	L	H	L	U
张俊江 2016 ^[41]	L (随机数字表)	U	L	L	L	U
张晓琴 2017 ^[42]	U	U	L	L	L	U
赵家宁 2018 ^[43]	U	U	H	U	L	U
钟小明 2011 ^[44]	U	U	H	L	L	U
周益伟 2012 ^[45]	U	U	L	H	L	U
朱慎慎 2018 ^[46]	L (随机数字表)	U	L	L	L	U

注：盲法 1，指对患者、试验人员实施盲法；盲法 2，指对结局评估者实施盲法；H，高风险；L，低风险；U，风险不确定



图 1 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛 6 个月内心血管事件发生率的 Meta 分析结果

2.4.2 心绞痛发作次数 6 项研究^[13,15,30-31,34,43] 报告了心绞痛发作次数。总体异质性检验显示异质性高 ($I^2 = 97\%$, $P < 0.00001$), 选用随机效应模型合并效应量 (图 2)。结果显示, 对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸可减少心绞痛发作次数, 且差异有统计学意义 [$SMD = -2.43$, 95% CI ($-3.66, -1.20$), $P = 0.0001$]。由于统计异质性较大, 故进行敏感性分析: 1) 去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究, 对各研究结果间进行敏感性分析, 汇总结果显示, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-2.84 \sim -1.38$ 之间, 95% CI 在 $-4.38 \sim -0.55$ 之间, I^2 值在 94% ~ 98% 之间; 2) 亚组分析: 共 3 项研究^[13,30,34] 报道了疗程 4 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [$SMD = -4.25$, 95% CI ($-7.90, -0.61$), $I^2 = 99\%$, $P = 0.02$]; 1 项研究^[43] 报道了疗程 12 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [$SMD = -1.00$, 95% CI ($-1.24, -0.76$), $P < 0.00001$]; 2 项研

究^[15,31] 报道了疗程 24 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [$SMD = -0.78$, 95% CI ($-1.24, -0.33$), $I^2 = 38\%$, $P < 0.0008$]。提示在西医常规治疗的基础上, 联用复方丹参滴丸在减少心绞痛发作次数方面效果更好。

2.4.3 hs-CRP 5 项研究^[6,8,32,37,46] 报告了 hs-CRP。总体异质性检验显示异质性高 ($I^2 = 92\%$, $P < 0.00001$), 选用随机效应模型合并效应量 (图 3)。结果显示, 对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸可降低 hs-CRP, 且差异有统计学意义 [$SMD = -1.70$, 95% CI ($-2.79, -0.61$), $P = 0.002$]。由于统计异质性较大, 故进行敏感性分析, 逐一排除纳入研究, 进行重新分析, 数据仍存在异质性, 但较前降低 ($I^2 = 52\%$), 选用随机效应模型合并效应量: [$SMD = -0.91$, 95% CI ($-1.23, -0.58$), $P < 0.00001$], 差异有统计学意义, 考虑与所排除研究中测量指标的单位相关。提示在西医常规治疗的基础上, 联用复方丹参滴丸在降低炎症因子 hs-CRP 方面效果更好。

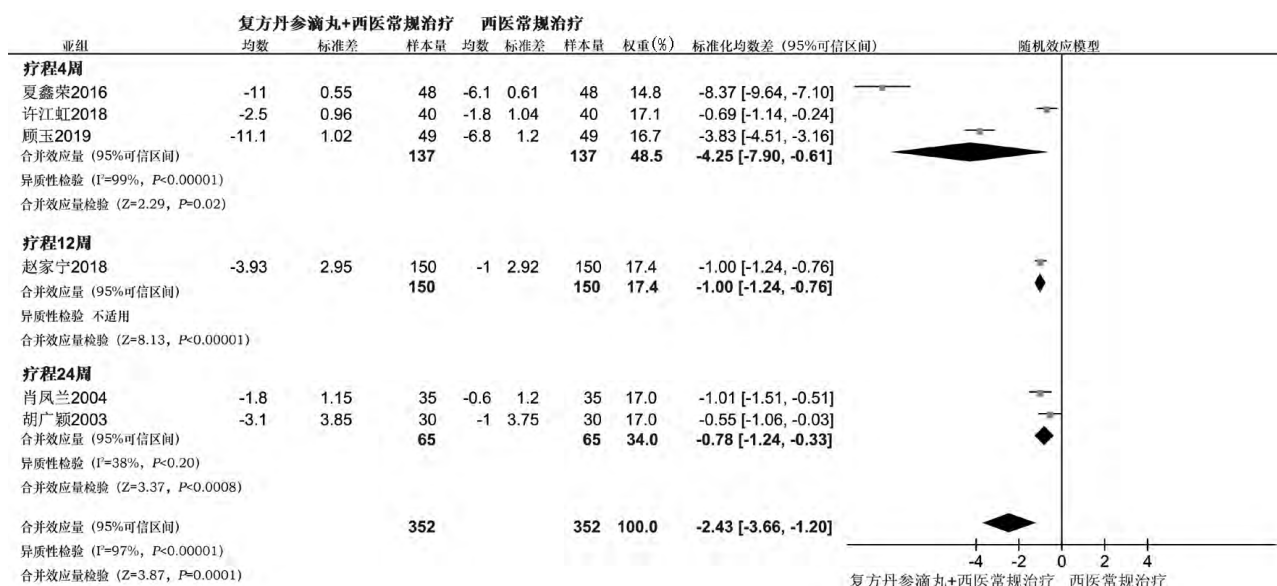


图2 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛发作次数的 Meta 分析结果



图3 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛超敏 C 反应蛋白的 Meta 分析结果

2.4.4 心电图疗效 报告心电图疗效的研究共 24 项^[4-5,9-10,12-13,15-16,19-22,24-26,29,31,33,35-37,39-40,43]。总体异质性检验显示异质性低 ($I^2=0\%$, $P=0.54$), 选用固定效应模型合并效应量 (图 4)。结果显示, 对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸可改善心电图疗效, 且差异有统计学意义 [$RR=1.31$, 95% CI (1.25, 1.37), $P<0.00001$]。在前期预检索时部分文献提示, 不同疗程之间存在临床异质性,

故进行亚组分析: 共 3 项研究^[4,35-36]报道了疗程 2 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [$RR=1.19$, 95% CI (1.07, 1.32), $P=0.001$]; 共 4 项研究^[5,21,24,39]报道了疗程 3 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [$RR=1.43$, 95% CI (1.26, 1.62), $P<0.00001$]; 共 11 项研究^[9-10,13,16,19,22,25,29,33,37,40]报道了疗程 4 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优

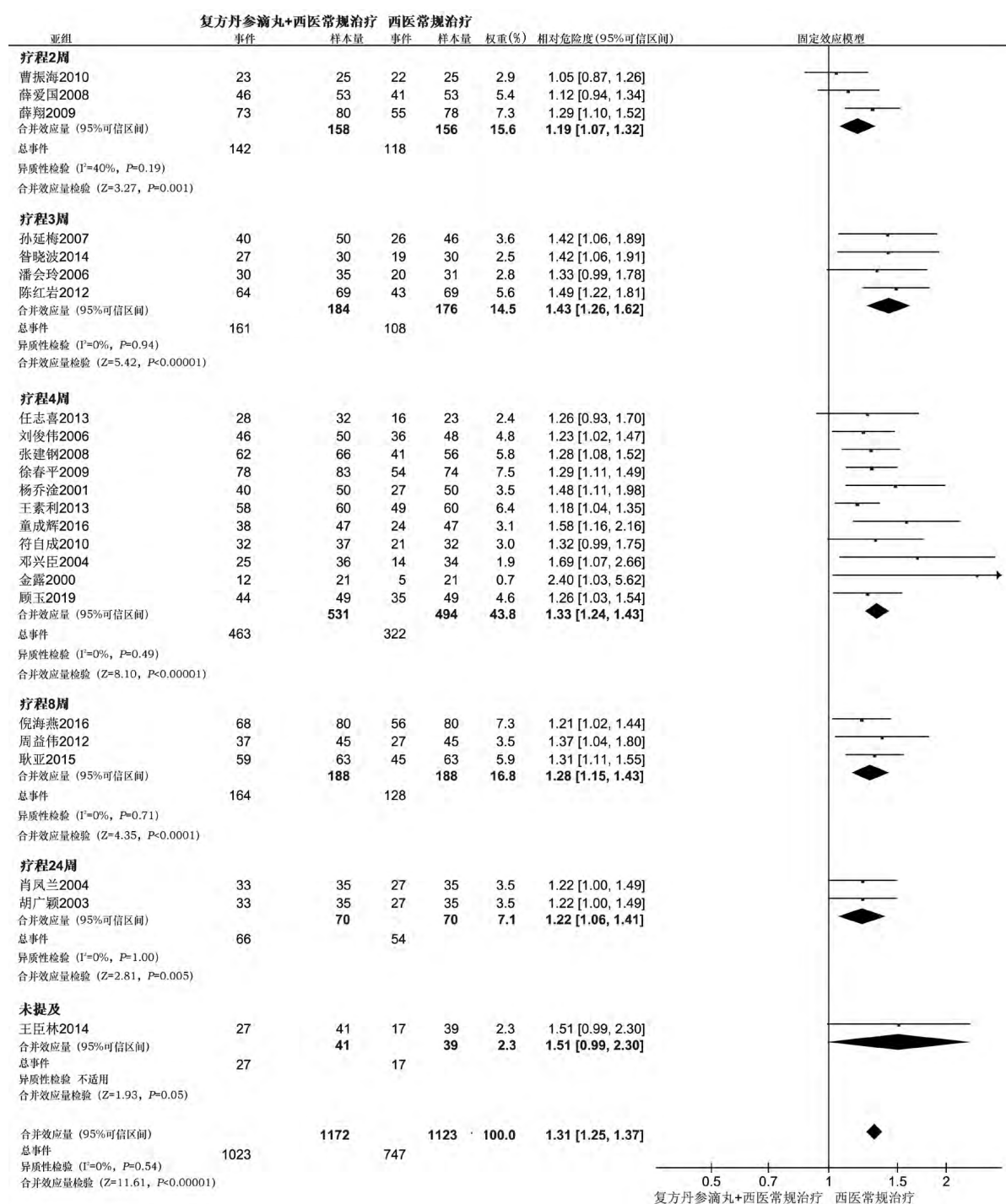


图 4 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛心电图疗效的 Meta 分析结果

于西医常规治疗 [RR = 1.33, 95% CI (1.24, 1.43), $P < 0.00001$]; 共 3 项研究 [12,20,43] 报道了疗程 8 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [RR = 1.28, 95% CI (1.15, 1.43), $P < 0.00001$]; 共 2 项研究 [15,31] 报道了疗程 24 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [RR = 1.22, 95% CI (1.06, 1.41), $P = 0.005$]。提示在西医常规治疗的基础上, 联用复方丹参滴丸在改善心电图疗效方面效果更好。

2.4.5 心绞痛持续时间 5 项研究 [13,15,30-31,34] 报告了心绞痛持续时间。总体异质性检验显示异质性强 ($I^2 = 68\%$, $P = 0.01$), 选用随机效应模型合并效应量 (图 5)。结果显示, 对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸可缩短心绞痛持续时间, 且差异有统计学意义 [MD = -2.97, 95% CI (-4.09, -1.85), $P < 0.00001$]。由于统计异质性较大, 故进行敏感性分析: 1) 逐一排除纳入研究, 对各研究结果间进行敏感性分析, 汇总结果显示, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果无显著性差异, MD 保持在 -3.34 ~ -2.66 之间, 95% CI 在 -3.97 ~ -1.34 之间, I^2 值在 62% ~ 76% 之间, 说明结果的稳定性好; 2) 亚组分析: 共 3 项研究 [13,30,34] 报道了疗程 4 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [MD = -3.29, 95% CI (-4.58, -2.01), $P < 0.00001$]; 共 2 项研究 [15,31] 报道了疗程 24 周, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗优于西医常规治疗 [MD = -1.86, 95% CI (-3.35, -0.37), $P = 0.01$]。提示在西医常规治疗的基础上, 联用复方丹参滴丸在缩短心绞痛持续时间方面效果更好。

2.4.6 不良事件 32 项研究报告了不良事件。其

中复方丹参滴丸联合西医常规治疗: 有 10 项研究 [7,16,20,22,25,27,38,40,44-45] 报道未发生不良事件, 有 22 项研究 [5,9-12,14-15,17-19,21,23-24,26,28,29,33-36,41-42] 报道发生了不良事件 (80/1377), 包括胃部不适 30 例, 头晕头痛 26 例, 颜面潮红 16 例, 出血 3 例 (牙龈 1 例, 另 2 例未提及), 低血压 2 例, 唇舌麻木感 2 例, 心悸 1 例; 西医常规治疗: 有 13 项研究 [7,9,16,19-20,22,25,27,33,36,40,44-45] 报道未发生不良事件, 有 19 项研究 [5,10-12,14-15,17-18,21,23-24,26,28-29,34-35,38,41-42] 报道发生了不良事件 (110/1672), 包括头痛头胀 38 例, 面红 23 例, 胃部不适 20 例, 头晕 18 例, 心悸 4 例, 轻微出血 2 例, 皮肤瘀斑 1 例, 口干 1 例, 转氨酶升高 1 例, 皮疹 1 例, 舌麻 1 例。由于全部研究均未报告试验组与对照组治疗后发生不良反应差异比较并进行统计学处理, 故对明确报道了不良事件且有数据支持的 32 项研究进行定量分析。总体异质性检验显示异质性低 ($I^2 = 0$, $P = 0.48$), 选用固定效应模型合并效应量。结果显示, 对比西医常规治疗, 联用复方丹参滴丸的不良反应发生率低于西医常规治疗组, 且差异有统计学意义 [RR = 0.71, 95% CI (0.54, 0.93), $P = 0.01$]。在前期预检索时部分文献提示, 不同疗程之间存在临床异质性, 故进行亚组分析: 共 6 项研究 [5,14,21,24,27,38] 报道了疗程 3 周时, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗的不良事件发生率低于西医常规治疗, 且差异有统计学意义 [RR = 0.37, 95% CI (0.19, 0.71), $P = 0.003$]; 共 15 项研究 [9-11,16-17,19,22,25,28-29,33-34,40-42] 报道了疗程 4 周时, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗的不良事件发生率低于西医常规治疗 [RR = 0.65, 95% CI (0.45, 0.93), $P = 0.02$]; 分别有 4 项研究 [23,35-36,44] 报道了疗程 2 周, 3 项研究 [12,20,45] 报道

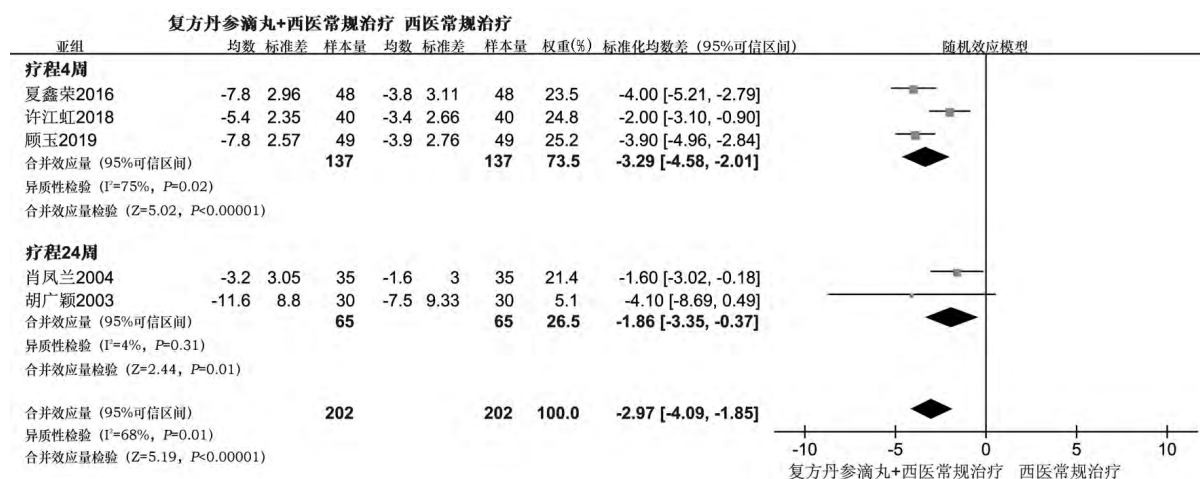


图5 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛持续时间的 Meta 分析结果

了疗程 8 周及 2 项研究^[5,18]报道了疗程 24 周时的不良事件发生率,与西医常规治疗相比均无统计学

差异(图 6)。结果提示在西医常规治疗的基础上,联用复方丹参滴丸不良事件发生率低。

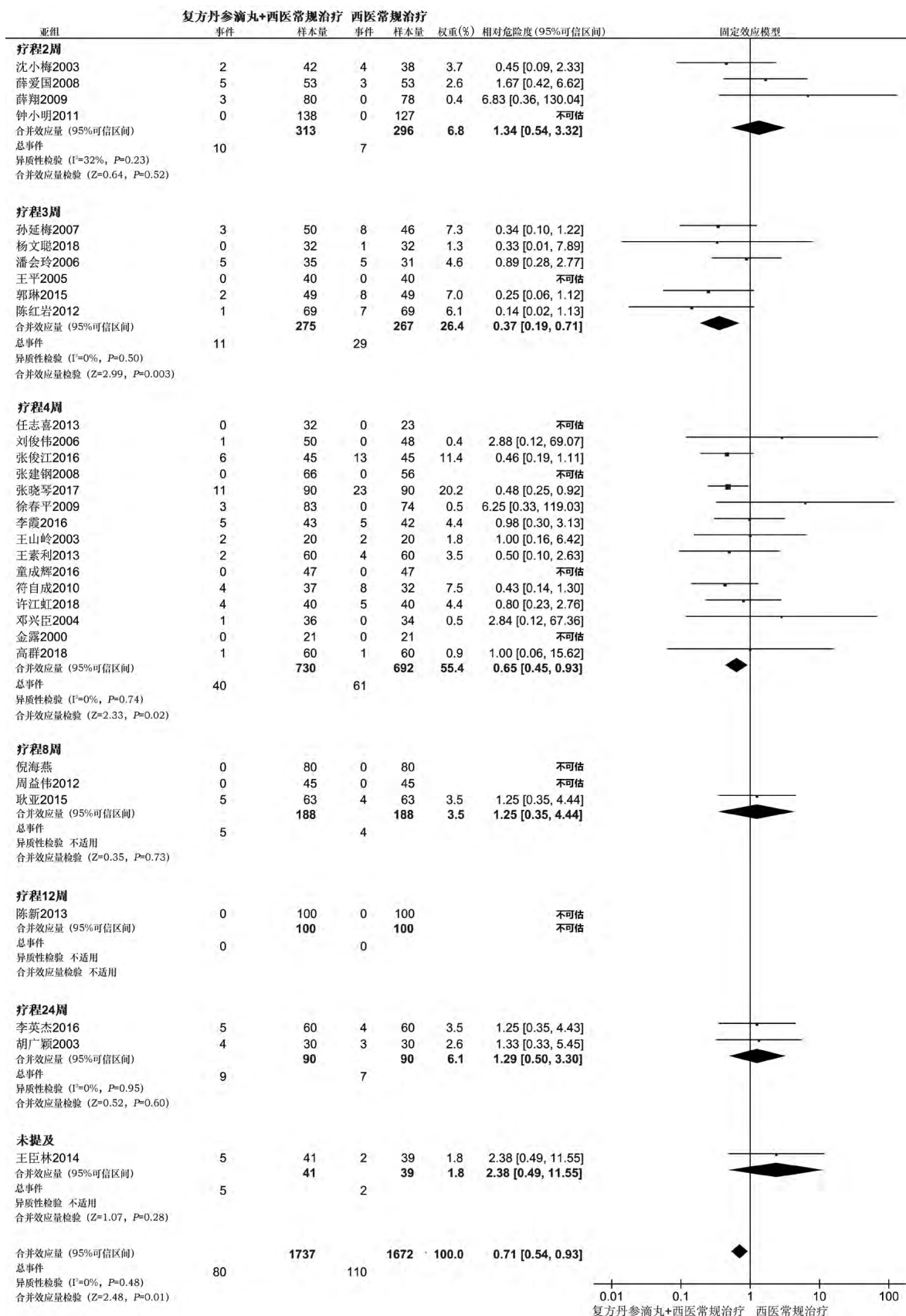


图 6 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛不良事件发生率的 Meta 分析结果

表 3 复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛的 GRADE 证据分级

结局指标	研究数量 (篇)	证据质量评价				发表偏倚	事件数/样本量 (发生率)		效应量 (95% CI)	质量分级
		风险偏倚	一致性	间接性	精确性		试验组	对照组		
心血管事件 (6 个月)	3	不显著	不显著 ^a	不显著	严重 [☆]	怀疑	14/125 (11.2%)	30/125 (24.0%)	RR = 0.47 (0.26, 0.83)	低
心绞痛 发作次数	6	严重 [△]	严重 ^b	不显著	不显著	怀疑	352	352	SMD = -2.43 (-3.66, -1.20)	极低
hs-CRP	5	不显著	严重 ^c	不显著	不显著	怀疑	231	231	SMD = -1.7 (-2.79, -0.61)	低
心电图有效率	24	严重 [△]	不显著 ^a	不显著	不显著	怀疑	1023/1172 (87.3%)	747/1123 (66.5%)	RR = 1.31 (1.25, 1.37)	低
心绞痛持续时间	5	严重 [△]	严重 ^d	不显著	不显著	怀疑	202	202	MD = -2.97 (-4.09, -1.85)	极低
不良反应 发生率	32	严重 [△]	不显著 ^a	不显著	不显著	怀疑	80/1767 (4.5%)	110/1702 (6.5%)	RR = 0.71 (0.54, 0.93)	低

注: hs-CRP, 超敏 C 反应蛋白; △, 盲法缺失, 分配隐藏不充分; ☆, 研究数量相对较少; RR, 相对危险度; CI, 可信区间; a, $I^2 = 0$; b, $I^2 = 92\%$; c, $I^2 = 92\%$; d, $I^2 = 68\%$

2.5 发表偏倚

将纳入研究数量最多的心电图疗效及不良事件发生率指标进行 Egger 线性回归检验, 结果表明, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗对比西医常规治疗的心电图疗效 ($P = 0.01$) 与不良事件发生率 ($P = 0.045$) 均存在一定程度上的发表偏倚。

2.6 GRADE 证据分级结果

对各结局指标进行 GRADE 评价, 其中心血管事件发生率、hs-CRP、心电图疗效及不良事件发生率为低质量证据, 心绞痛发作次数及心绞痛持续时间为极低质量证据 (表 3)。证据降级的主要原因主要是由于原始研究存在一定程度的选择性偏倚及测量偏倚的风险, 同时研究间异质性较为明显, 使得研究结果真实性受到影响。

3 讨论

现代药理研究证实, 复方丹参滴丸具有抗氧化、抗炎、保护血管内皮^[47-48], 抑制血小板黏附、聚集及活化^[49-52]、抗细胞凋亡^[53-56]的作用; 可增加冠状动脉血流, 改善微血管循环^[57-60], 调节受损心肌细胞的能量和脂质代谢^[61], 对缺血心肌细胞起到保护作用。并且因其舌下含服、滴丸剂型的特点, 具有吸收快、起效快的优势, 有利于 UAP 患者迅速缓解病情, 是临床防治冠心病心绞痛的常用中成药。

从 Meta 分析的结果来看, 在治疗 UAP 患者时, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗与单纯西医常规治疗相比, 可降低 6 个月内心血管事件发生率、减少心绞痛发作次数、降低炎症因子 hs-CRP、改善心电图疗效、缩短心绞痛持续时间, 且不良事件

发生率低。亚组分析发现, 各疗程的心电图改善情况均较好, 且不良事件发生率均较小。以上说明复方丹参滴丸对 UAP 患者有良好的治疗效果, 且安全性高, 由此我们认为, 复方丹参滴丸联合西医常规治疗效果优于单纯西医治疗。依据 GRADE 标准, 判定心血管事件发生率、hs-CRP 水平、心电图改善率及不良事件发生率 4 个结局指标均为低质量证据, 心绞痛发作次数及心绞痛持续时间为极低质量证据。基于 GRADE 体系总体证据的质量分级方法^[62], 本研究的整体质量取决于关键结局指标的最低证据等级, 故本研究整体评价结果为低质量。由于临床决策的复杂性, 临床医生在使用复方丹参滴丸治疗 UAP 时需要综合考虑。

本研究具有一定的局限性: 1) 本研究中纳入的 RCT, 因其在临床设计、方法学等方面缺乏严谨性, 仅有 32 篇文献提及明确诊断标准, 但诊断标准不统一, 且纳入文献中仅 1 篇提及中医证候分型, 可能导致纳入患者的基线资料存在差异, 造成选择性偏倚, 从而导致本研究整体质量不高; 2) 为便于分析, 在某些情况下将抗凝、抗血小板、扩张冠状动脉、降血压、调血脂等治疗均归为西医常规治疗, 在一定程度上导致临床异质性, 可能导致治疗效果存在差异; 3) 纳入研究的样本量均较小, 虽大部分指标均符合“最优信息样本量 (OIS)”^[63], 统计效能尚可, 但仍缺乏多中心、大样本的研究, 故可能会影响本研究结果的精确性; 4) 未检索到灰色文献, 阴性结果报道不完全, 可能会产生发表偏倚; 5) 本研究纳入的 RCT 所报告的结局指标存在不一致、不规范等问题, 除以上分析的 6 个指标外, 还有中医证候积分、心肌酶谱、

彩色多普勒超声、血液流变学及各种量表评分等,结局指标差异大,无法进行合并分析,影响了研究结果之间的比较,且研究资源利用率低。

结合本研究的结果和局限性,建议今后开展中医药临床研究应注重研究方案的顶层设计,进行更严谨的多中心随机前瞻性的大样本研究,实施过程中加强偏倚风险因素的控制,RCT 应严格按照 CONSORT 报告规范^[64]的要求条目汇报,提高研究证据的级别和临床价值。另外在临床研究设计时,可参考并建立核心结局指标集(COs-TCM)^[65],节约并高效利用研究资源,提升研究结果的价值及公认度,提高中医临床研究方案的科学性、合理性和可行性,以进一步反映患者、临床医生或政策制定者的需求。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 任国明. 复方丹参滴丸联合西药治疗冠心病心绞痛的临床疗效 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(27):170-171.
- [3] AGUAYO-ALBASINI JL, FLORES-PASTOR B, SORIA-ALEDO V. GRADE system: Classification of quality of evidence and strength of recommendation [J]. Cirugia Espanola, 2013,92(2):82-88.
- [4] 曹振海. 复方丹参滴丸治疗不稳定心绞痛临床观察 [J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(25):153-154.
- [5] 陈红岩. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(18):243-244.
- [6] 陈文华,饶李亮,尹晟. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血清 hs-CRP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(16):1773-1774.
- [7] 陈新. 复方丹参滴丸治疗不稳定性心绞痛的疗效及其对血清 C 反应蛋白的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(8):1374-1375.
- [8] 陈盈文,胡允兆,黎文生,等. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血清 BNP、hs-CRP 和颈动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. 中国当代医药,2014,21(36):83-85.
- [9] 邓兴臣,冯愉杰. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 中国基层医药,2004,11(9):1057-1058.
- [10] 符自成. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 中国误诊学杂志,2010,10(33):8154-8155.
- [11] 高群,刘崇霞,庞雅桢. 复方丹参滴丸联合比索洛尔治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床,2018,33(11):2800-2803.
- [12] 耿亚,马永明. 复方丹参滴丸治疗不稳定性心绞痛临床疗效观察 [J]. 中医临床研究,2015,7(32):84-85.
- [13] 顾玉,陈燕红,王锡惠. 复方丹参滴丸联合普萘洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床,2019,34(2):351-354.
- [14] 郭琳. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床研究 [J]. 河南中医,2015,35(11):2634-2635.
- [15] 胡广颖,蔡凤华. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 中国心血管病研究杂志,2003,1(1):38-40.
- [16] 金露. 复方丹参滴丸对冠心病不稳定性心绞痛患者血小板活化功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(6):415-417.
- [17] 李霞. 单硝酸异山梨酯缓释片联合复方丹参滴丸治疗老年不稳定型心绞痛的效果观察 [J]. 临床合理用药杂志,2016,9(31):54-55.
- [18] 李英杰,张爱清. 复方丹参滴丸辅助治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 河北医药,2016,38(12):1842-1844.
- [19] 刘俊伟,袁斌,罗伟,等. 低分子肝素联合复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 右江医学,2006,34(6):602-603.
- [20] 倪海燕,王瑞琴. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 160 例临床疗效观察 [J]. 养生保健指南:医药研究,2016,31(1):59.
- [21] 潘会玲. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 实用医技杂志,2006,13(23):4175.
- [22] 任志喜. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 医学理论与实践,2013,26(19):2560-2561.
- [23] 沈小梅. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(5):266-267.
- [24] 孙延梅,郭旭光,桑旭斌. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 实用中西医结合临床,2007,7(2):11-12.
- [25] 童成辉,徐冬. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛 94 例疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(21):109,111.
- [26] 王臣林. 复方丹参滴丸联合拜阿司匹林治疗不稳定性心绞痛疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗,2014,5(1):50.
- [27] 王平. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 实用临床医学,2005,6(10):43-44.
- [28] 王山岭,王丽霞,孙月和. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血小板活化及纤溶活性的影响 [J]. 中国心血管杂志,2003,8(5):354-356.
- [29] 王素利. 复方丹参滴丸辅助治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 中国实用医药,2013,8(26):151-152.
- [30] 夏鑫荣,钱小芳,龚文娣. 复方丹参滴丸联合美托洛尔

- 缓释片治疗不稳定型心绞痛临床研究 [J]. 新中医, 2016, 48(4): 28-30.
- [1] 肖凤兰, 张景英, 田玉娟, 等. 硝酸异山梨酯联合复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床及心电图疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2004, 11(9): 1142.
- [2] 熊承文, 梁月婵, 邹敏, 等. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者同型半胱氨酸及炎症介质的影响 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(9): 1516-1518.
- [3] 徐春平. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛 83 例疗效观察 [J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(6): 8-9.
- [4] 许江虹. 单硝酸异山梨酯缓释片联合复方丹参滴丸治疗老年不稳定型心绞痛疗效及安全性评价 [J]. 北方药学, 2018, 15(10): 157-158.
- [5] 薛爱国, 秦海平. 复方丹参滴丸治疗不稳定心绞痛 53 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(10): 1281-1282.
- [6] 薛翔. 复方丹参滴丸辅助不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(15): 58-59.
- [7] 杨乔添. 复方丹参滴丸治疗冠心病不稳定性心绞痛 50 例临床分析 [J]. 四川医学, 2011, 32(9): 1458-1460.
- [8] 杨文聪, 尹建蓝, 林祥煌, 等. 复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗老年不稳定型心绞痛的效果 [J]. 中国保健营养, 2018, 28(23): 19-20.
- [9] 咎晓波. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S2): 90-91.
- [10] 张建钢, 方利华, 张彦宁, 等. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛 66 例疗效观察 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(3): 368-370.
- [11] 张俊江. 单硝酸异山梨酯缓释片联合复方丹参滴丸治疗老年不稳定型心绞痛的临床疗效及安全性分析 [J]. 中外女性健康研究, 2016, 23(12): 197.
- [12] 张晓琴, 吴探龙, 方向明. 单硝酸异山梨酯缓释片联合复方丹参滴丸治疗老年不稳定型心绞痛的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(34): 11-12.
- [13] 赵家宁. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗不稳定性心绞痛的临床研究 [J]. 养生保健指南, 2018, 13(16): 238, 190.
- [14] 钟小明. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(8): 916-917.
- [15] 周益伟, 马长松, 赵晓燕, 等. 复方丹参滴丸对老年不稳定性心绞痛患者内皮素、一氧化氮和可溶性细胞间粘附分子-1 的影响 [J]. 国际老年医学杂志, 2012, 33(3): 109-111.
- [16] 朱慎慎, 李凌. 复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血清 hs-CRP 的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2018, 15(12): 54-56.
- [17] 王东霞, 王孝铭, 许晶兰. 复方丹参滴丸对血管内皮细胞功能及形态保护作用的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 74(5): 933-937.
- [18] 梁铁军, 张才擎, 赵小茜. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响 [J]. 山东医药, 2002, 42(5): 39.
- [19] 姚丽梅, 李伟荣, 朱伟. 复方丹参滴丸对高血脂症小鼠血小板功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(3): 430-433.
- [20] WANG N. Effect of the principle of activating blood circulation to break stasis on GMP-140 and D2dimer in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Integr Med, 2005, 11(1): 69-71.
- [21] SCHROEDER V, CHATTERJEEL T, MEHTA H, et al. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography [J]. Thromb Haemost, 2002, 88(12): 1020-1025.
- [22] 李耀民, 刘向群, 陈焕芹, 等. 复方丹参滴丸对大鼠动脉粥样硬化及 TAFI 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(3): 280-281.
- [23] 赵明中, 陈运贞, 李媛媛, 等. 大鼠心肌缺血/再灌注损伤心肌细胞凋亡与 Fas、FasL 基因表达的变化 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(10): 605-608.
- [24] 徐曼, 李全凤, 张伟华, 等. 复方丹参滴丸对培养的乳鼠心肌细胞缺氧及缺氧/复氧时 Fas/FasL 蛋白表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(4): 499-502.
- [25] FAN H, LIU K, ZHANG Z, et al. Cardioprotective effects of salvianolic acid a on myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo and in vitro [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 508938. doi: 10.1155/2012/508938.
- [26] KULLER L, ARNOLD A, TRACY R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(7): 1175-1180.
- [27] HAN JY, HORIE Y, MIURA S, et al. Compound Danshen injection improves endotoxin-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(26): 3581-3591.
- [28] HAN JY, FAN JY, 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.
- [29] CHEN CG, WANG YP. Magnesium lithospermate B ameliorates renal cortical microperfusion in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(2): 217-222.
- [30] WANG F, LIU YY, LIU LY, et al. Inhibition effect of cardiotonic pills on venous thrombosis induced in rat mes-

entry by photochemical reaction [J]. Clin Hemorheol Microc, 2006, 34(1/2): 131-138.

[1] ZHAO Y, ZHU S, SHI C, et al. Energy metabolism and lipid peroxidation in rat myocardium with ischemia/reperfusion and protective effect of compound Danshen dripping pills [J]. J Harbin Med Univers, 2003, 37(4): 290-293.

[2] GORDON G, ANDREW DO, ELIE A, 等. GRADE 指南: I. 导论: GRADE 证据概要表和结果总结表 [J]. 中国

循证医学杂志, 2011, 11(4): 437-445.

[3] POGUE JM, YUSUF S. Cumulating evidence from randomized trials: Utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis [J]. Control Clin Trials, 1997, 18(6): 580-593.

[5] 邢冬梅, 张俊华, 张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集形成路径 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1352-1355.

Meta-analysis and GRADE Evaluation of *Compound Danshen Dripping Pills* (复方丹参滴丸) Combined with Western Medicine in the Treatment of Unstable Angina Pectoris

YANG Ying^{1,2}, WANG Xianliang¹, BI Yingfei¹, HOU Yazhu¹, CAO Yawen¹, LIU Dong¹, MAO Jingyuan¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300201; 2. Nankai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of *Compound Danshen Dripping Pills* (复方丹参滴丸) combined with western medicine in the treatment of unstable angina pectoris (UAP). **Methods** China National Knowledge Infrastructure, VIP Chinese Journal Database, Wanfang Digital Journal Full-text Database, China Biomedical Literature Database, Embase, PubMed, Cochrane Library were retrieved to collect randomized controlled trials of *Compound Danshen Dripping Pills* for UAP. The search time was from database beginning to May 31, 2019. The methodological quality of the included studies was assessed using a bias risk assessment scale. Meta-analysis of outcome measures including cardiovascular events, angina pectoris, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), electrocardiogram efficacy, duration of angina pectoris, and adverse event rates was performed by using RevMan 5.3 software, and according to GRADE criteria, an evaluation of the quality of the evidence was conducted. **Results** A total of 43 randomized controlled trials involving 4545 patients were included. Meta-analysis showed that the *Compound Danshen Dripping Pills* combined with western medicine conventional treatment more significantly reduced the incidence of cardiovascular events within 6 months [RR = 0.47, 95% CI (0.26, 0.83), P = 0.010], reduced angina attacks [SMD = -2.43, 95% CI (-3.66, -1.20), P = 0.001], reduced hs-CRP [SMD = -1.70, 95% CI (-2.79, -0.61), P = 0.002], improved ECG efficacy [RR = 1.31, 95% CI (1.25, 1.37), P < 0.001], shortened angina duration [MD = -2.97, 95% CI (-4.09, -1.85), P < 0.001]; and the incidence of adverse events was lower [RR = 0.71, 95% CI (0.54, 0.93), P = 0.01] as compared with simple use western medicine conventional treatment. According to the GRADE criteria, the 4 outcome measures of cardiovascular event rate, hs-CRP, ECG efficacy, and adverse event rate were low-quality evidence, and the number of angina attacks and angina duration were extremely low-quality evidence. **Conclusion** The effect of *Compound Danshen Dripping Pills* combined with conventional western medicine in treating UAP is better than that of conventional western medicine alone. The adverse reactions are few, but the quality of the research is low. More well-designed multi-center controlled trials are needed to increase the intensity of evidence.

Keywords *Compound Danshen Dripping Pills* (复方丹参滴丸); unstable angina pectoris; Meta-analysis; GRADE evaluation

(收稿日期: 2019-07-15; 修回日期: 2019-08-23)

编辑: 柴倩云