

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.04.008

加载丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析和 GRADE 评价



陈浩佳, 曹雅雯, 林姗姗, 王贤良✉

天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区李七庄街道昌凌路 88 号, 300381

[摘要] **目的** 系统评价西医常规加载丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性。**方法** 计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统、MEDLINE、Cochrane Library、Embase 中西医常规加载丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的随机对照试验, 文献发表时间为从各数据库建库至 2020 年 10 月 31 日。使用 Cochrane Handbook 5.1.0 中的偏倚风险评估工具评价文献质量, 采用 Review Manager 5.3 对主要结局指标 [6 个月内心血管事件 (MACE) 发生率、心绞痛发作次数、心绞痛持续时间]、次要结局指标 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)] 及安全性指标不良反应发生率进行 Meta 分析, 应用 GRADEprofiler 3.6 评价证据质量。**结果** 共纳入 51 项研究, 涉及 5293 例研究对象, 其中试验组 2676 例, 对照组 2617 例。纳入研究的整体方法学质量较低。Meta 分析结果显示, 与西医常规相比, 西医常规加载丹红注射液可降低 MACE 发生率 [$RR=0.21$, $95\%CI (0.12, 0.36)$, $P<0.001$], 减少心绞痛发作次数 0.67 次/天 [$MD=-0.67$, $95\%CI (-0.90, -0.44)$, $P<0.001$], 缩短心绞痛持续时间 1.53 分钟/次 [$MD=-1.53$, $95\%CI (-1.97, -1.10)$, $P<0.001$], 降低 hs-CRP 水平 1.24 mg/L [$MD=-1.24$, $95\%CI (-1.62, -0.86)$, $P<0.001$], 不良反应发生率比较两者差异无统计学意义 ($P>0.05$)。GRADE 证据质量分级结果显示 MACE 发生率为中等质量证据, 心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、hs-CRP、不良反应发生率均为低质量证据。**结论** 与西医常规治疗相比, 加载丹红注射液可进一步改善不稳定型心绞痛患者的远期预后, 减少不良心血管事件, 改善患者心绞痛症状, 提高整体生活质量, 不良反应发生率两者无显著差异。

[关键词] 丹红注射液; 不稳定型心绞痛; Meta 分析; GRADE 评价

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征是指冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 并发斑块表面血栓形成、血管痉挛及远端血管栓塞所导致的一组临床症状^[1], 根据是否可定量检测到心肌损伤生物标志物分为非 ST 段抬高型急性心肌梗死和不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)^[2]。流行病学调查^[3]显示, 截至 2013 年, 我国冠心病患者多达 1139.6 万人, 近年来其患病率及死亡率仍呈不断上升趋势, 2017 年我国城乡居民冠心病死亡率分别为 115.32/

10 万人和 122.04/10 万人。作为冠心病的常见类型, UA 可发展为急性心肌梗死, 且是导致冠心病患者死亡的主要原因。现代医学对于 UA 的治疗手段主要为抗心肌缺血、抗血小板、抗凝、他汀药物治疗及血运重建治疗^[2]。有研究^[4]表明, 中西医结合治疗 UA 的疗效优于单纯西医治疗。丹红注射液由丹参、红花组成, 临床上广泛用于治疗 UA, 已有系统评价或 Meta 分析^[5-12]表明在西医常规治疗基础上加载丹红注射液可进一步提高临床疗效, 但尚存在一定局限性, 包括未关注研究对象的远期预后如心血管事件发生率、未评价证据级别、对近年来开展的临床试验未及时更新、方法学欠严谨等。本研究旨在系统评价西医常规治疗加载丹红注射液在改善 UA 患者远期预后及临床症状方面的

基金项目: 国家中医药管理局中成方药治疗优势病种临床应用指南标准化项目 (SATCM-2015-BZ402); 2019 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (2019XZZX-XXG007); 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程; 教育部“创新团队发展计划” (IRT-16R54)

✉ 通讯作者: xlwang1981@126.com, (022)27986333

有效性和安全性, 并进行证据级别评价, 以期为 UA 的临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准

1) 研究类型: 随机对照试验 (RCT); 2) 研究对象: 符合 UA 诊断标准; 3) 干预措施: 对照组采用西医常规治疗药物中的一种或多种, 试验组在对照组的基础上加载丹红注射液; 丹红注射液用法为静脉滴注, 疗程为 14 天, 剂量为 20~40 ml; 4) 结局指标: 主要结局指标: 6 个月内心血管事件 (MACE) 发生率、心绞痛发作次数、心绞痛持续时间; 次要结局指标: 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP); 安全性指标: 不良反应发生率。

1.2 文献排除标准

1) 干预措施中含除丹红注射液外的其他中成药或中药汤剂; 2) 统计方法错误, 无法合并数据的文献; 3) 重复发表的文献则排除质量较差的一篇。

1.3 文献检索策略

计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统、MEDLINE、Cochrane Library、Embase。中文检索词为: “丹红” “心绞痛”, 英文检索词为: “Dan-hong” “angina pectoris”。以 PubMed 搜索引擎为例, 检索式为: (“angina pectoris” [MeSH Terms] OR “angina pectoris” [Title/Abstract]) AND “dan-hong” [Title/Abstract], 根据各数据库的检索特点适当调整检索式。文献发表时间为各数据库建库至 2020 年 10 月 31 日, 语言为中文及英语。

1.4 文献筛选和资料提取

由两名研究者单独进行文献筛选和资料提取, 交叉核对, 如出现争议则进行讨论, 仍有分歧则与第三名研究者讨论决定。资料提取内容包括第一作者、发表年份、样本量、性别、年龄、干预措施、丹红注射液用法用量、疗程和结局指标。

1.5 偏倚风险评估

使用 Cochrane Handbook 5.1.0 中的偏倚风险评估工具^[13] 评估文献质量, 评估的内容包括随机序列的生成、分配隐藏、对研究对象及研究者施盲、对结局评估者施盲、结局数据的完整性、选择性报告和其他偏倚。根据偏倚风险评估标准, 逐条对纳入文献进行风险评估, 评估结果分为 “高风险” “低风险” 和 “不清楚”。上述评估过程由两名研究

者分别进行并交叉核对, 结果存在差异时由两名研究者讨论决定, 意见仍不一致时与第三名研究者讨论决定。

1.6 统计学方法

使用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。对于二分类变量, 采用相对危险度 (RR) 及其 95% 置信区间 (CI) 表示效应量。对于连续性变量, 当同一结局指标采用相同单位时, 采用均数差 (MD) 及其 95% CI 表示效应量; 当同一结局指标采用不同单位时, 则采用标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI 表示效应量。合并效应量前根据 χ^2 检验及 I^2 检验结果评估异质性, 若 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$, 提示各研究间统计学异质性较小, 选用固定效应模型; 若 $P \leq 0.10$, $I^2 \geq 50\%$, 提示各研究间存在明显统计学异质性, 则根据研究对象的性别、年龄、丹红注射液的剂量、基础用药进行 Meta 回归, 以探索异质性的来源, 明确异质性来源后进行亚组分析; 仍存在明显异质性时, 则选用随机效应模型。采用敏感性分析明确研究结果的稳定性。使用 Stata 16.0 进行发表偏倚检测, 当同一结局指标含有 10 个及以上研究时, 则进行 Egger 检验, $P > 0.05$ 表示无明显发表偏倚, $P \leq 0.05$ 表示可能存在发表偏倚。

1.7 证据质量分级评价

根据 GRADE 标准^[14], 使用 GRADEprofiler 3.6 评价各结局指标的证据质量, 依据研究的局限性、不一致性、不精确性、间接性和其他偏倚 5 个方面将结局指标列为高质量、中等质量、低质量和极低质量四个级别。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

共检索到中英文文献 4081 篇, 剔除重复文献 1674 篇, 阅读篇名、摘要后剔除不相关或不符合纳入标准的文献 2321 篇, 进一步阅读全文, 剔除不符合纳入标准的文献 35 篇, 最终纳入 51 篇文献^[15-65], 均为中文文献。

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入研究对象 5293 例, 其中试验组 2676 例, 对照组 2617 例; 单个研究样本量为 42~300 例; 年龄 47.1~74.5 岁, 男女比例为 97:100; 对照组均使用西医常规治疗, 主要包括抗心肌缺血药物、抗血小板药物、抗凝药物、他汀类药物, 试验组均在对照组的基础上加载丹红注射液治疗; 以 6 个月内 MACE 发生率为结局指标的文献有 8 篇^[26,31-32,40,42,48-50], 以心

绞痛发作次数为结局指标的文献有 9 篇^[16, 23, 39, 43, 50, 56, 58, 63-64], 以心绞痛持续时间为结局指标的文献有 18 篇^[18, 22-23, 35-36, 39-40, 43, 45-47, 56-58, 61, 63-65], 以 hs-CRP 为结局指标的文献有 27 篇^[15, 17, 19-21, 23-25, 27-31, 33-34, 37-38, 41, 44, 51-55, 59-60, 63], 共有 7 篇文献^[29, 39, 48, 61-63, 65]报道了用药期间不良反应发生率。纳入文献基本特征见附件附表 1, 请扫描本文二维码获取。

2.3 偏倚风险评估结果

偏倚风险评估结果如下: 1) 随机序列的生成: 有 5 项研究^[19, 37, 47, 50, 64]使用随机数字表法分组, 3 项研究^[56, 61, 65]使用抽签法分组, 故评为低风险, 1 项研究^[58]按照就诊顺序分组, 故评为高风险, 其余研究均未说明具体分组方法, 故评为不清楚; 2) 分配隐藏: 所有研究均未明确分配隐藏方法, 故评为不清楚; 3) 对研究对象及研究者施盲、对结局评估者施盲: 所有研究均未提及盲法, 但有 31 项研究^[15, 17, 19-21, 24-34, 37-38, 41-42, 44, 48-49, 51-55, 59-60, 62]结局指标均为客观指标, 故评为低风险, 其余研究评为不清楚; 4) 结局数据的完整性: 未发现纳入研究存在研究对象脱落或数据缺失的情况, 故评为低风险; 5) 选择性报告: 纳入研究均完整报告了预先设定的结局指标, 故评为低风险; 6) 其他偏倚: 所有研究均未报告样本量估算依据, 但受试对象纳入、

排除合理, 组间基线可比, 故评为不清楚。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 6 个月内 MACE 发生率 纳入 8 项研究^[26, 31-32, 40, 42, 48-50]以 6 个月内 MACE 发生率为结局指标, 各研究结果间异质性较低 ($P=1.00$, $I^2=0$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 与西医常规治疗相比, 西医常规治疗加载丹红注射液可更显著地降低 6 个月内 MACE 发生率 [$RR=0.21$, $95\%CI (0.12, 0.36)$, $P<0.001$]。见图 1。

2.4.2 心绞痛发作次数 纳入 9 项研究^[16, 23, 39, 43, 50, 56, 58, 63-64]以心绞痛发作次数为结局指标, 各研究结果间异质性较高 ($P<0.001$, $I^2=92\%$)。Meta 回归结果显示, 年龄 ($P=0.386$)、性别 ($P=0.848$)、丹红注射液剂量 ($P=0.533$)、基础用药 ($P=0.515$) 均不是导致异质性高的主要因素, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 与西医常规治疗相比, 西医常规治疗加载丹红注射液可进一步减少心绞痛发作次数 0.67 次/天 [$MD=-0.67$, $95\%CI (-0.90, -0.44)$, $P<0.001$]。见图 2。敏感性分析提示 Meta 分析结果稳定性较好 (见附件附图 1, 请扫描本文二维码获取)。

2.4.3 心绞痛持续时间 纳入 18 项研究^[18, 22-23, 35-36, 39-40, 43, 45-47, 56-58, 61, 63-65]以心绞痛持续时间为结局指标, 各研究结果间异质性较高 ($P<$

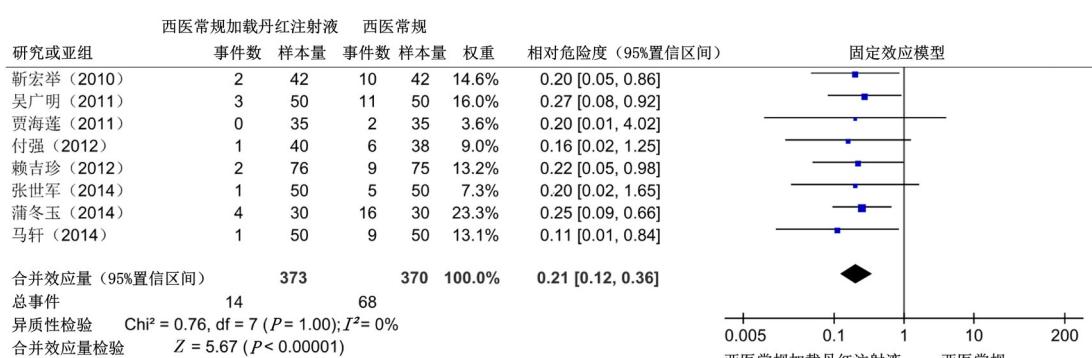


图1 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者6个月内心血管事件发生率影响的森林图

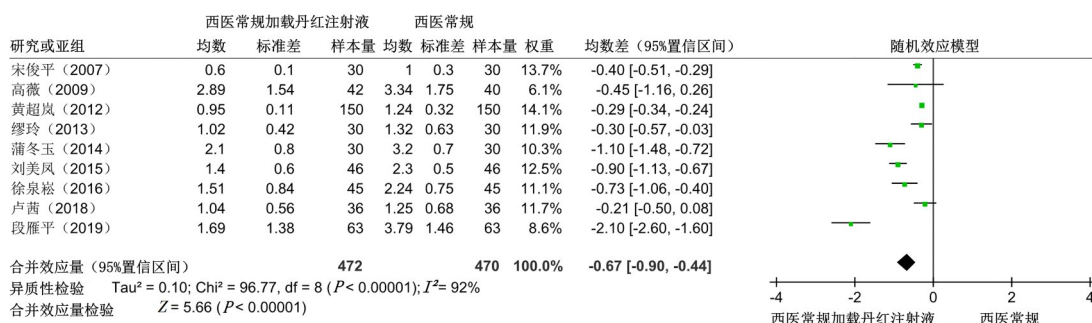


图2 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者心绞痛发作次数影响的森林图

0.001, $I^2=95\%$)。进行 Meta 回归, 结果显示, 年龄 ($P=0.357$)、性别 ($P=0.759$)、丹红注射液剂量 ($P=0.807$)、基础用药 ($P=0.712$) 均不是导致异质性高的主要因素, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 与西医常规治疗相比, 西医常规治疗加载丹红注射液可进一步缩短心绞痛持续时间 1.53 分钟/次 [$MD=-1.53$, $95\%CI(-1.97, -1.10)$, $P<0.001$]。见图 3。敏感性分析提示 Meta 分析结果稳定性较好(见附件附图 2, 请扫描本文二维码获取)。

2.4.4 hs-CRP 以 hs-CRP 为结局指标的文献共纳入 27 项 [15, 17, 19-21, 23-25, 27-31, 33-34, 37-38, 41, 44, 51-55, 59-60, 63], 各研究

结果间异质性较高 ($P<0.001$, $I^2=98\%$), 进行 Meta 回归结果显示, 年龄 ($P=0.760$)、性别 ($P=0.220$)、丹红注射液剂量 ($P=0.833$)、基础用药 ($P=0.360$) 均不是导致异质性高的主要因素, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 与西医常规治疗相比, 西医常规治疗加载丹红注射液可进一步降低 hs-CRP 水平 1.24 mg/L [$MD=-1.24$, $95\%CI(-1.62, -0.86)$, $P<0.001$]。见图 4。敏感性分析提示 Meta 分析结果稳定性较好(见附件附图 3, 请扫描本文二维码获取)。

2.4.5 不良反应发生率 共有 7 项研究 [29, 39, 48, 61-63, 65] 报告了西医常规加载丹红注射液组

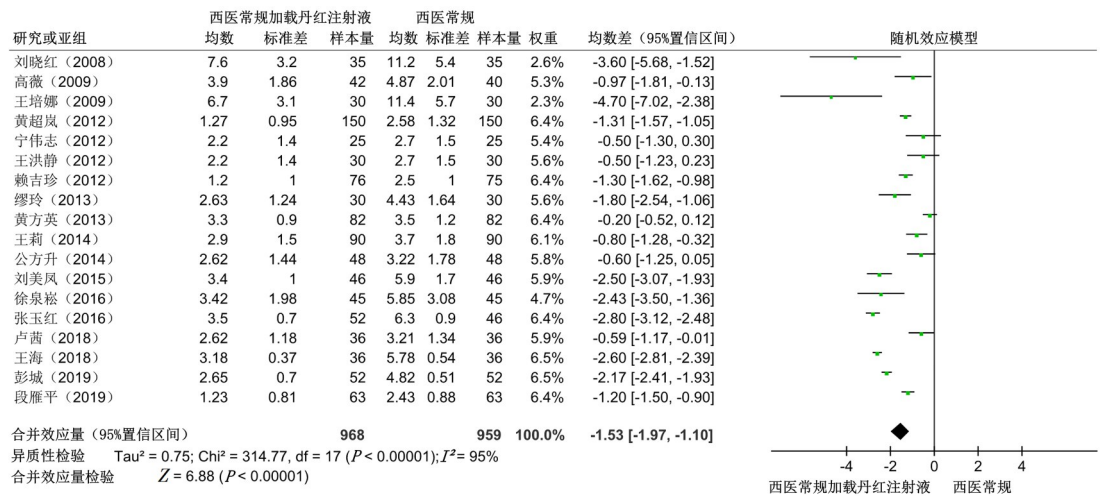


图3 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者心绞痛持续时间影响的森林图

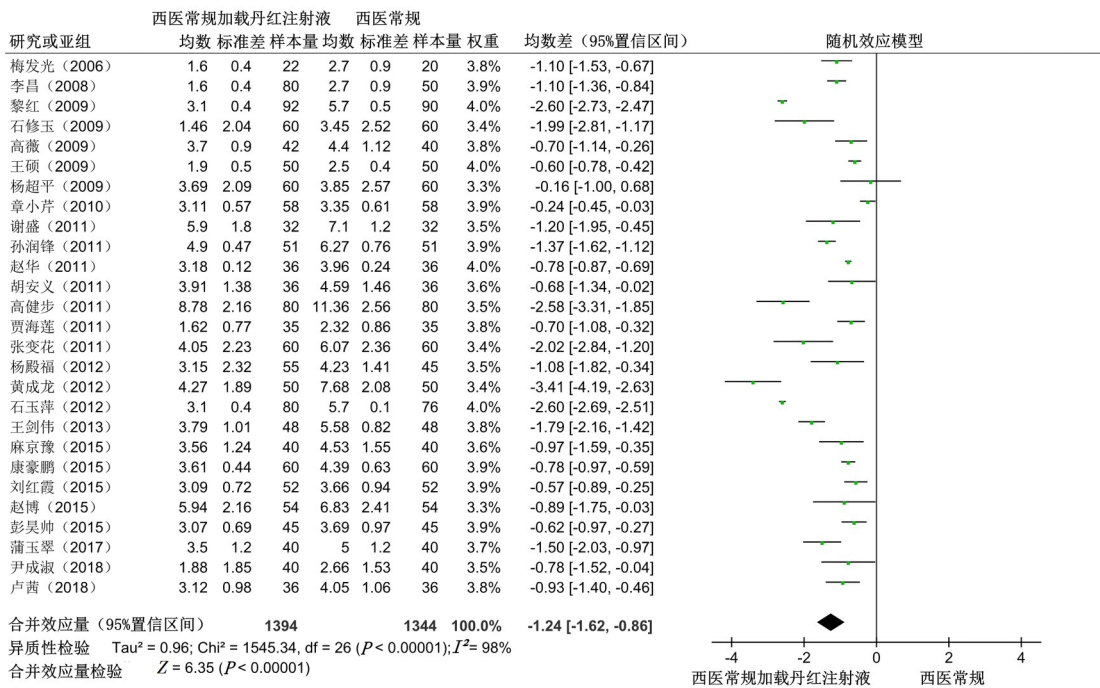


图4 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者超敏C反应蛋白水平影响的森林图

出现不良反应,包括5例头晕,7例头痛,1例乏力,5例恶心,1例腹泻,1例皮疹,1例注射区域皮肤红肿,1例鼻出血,1例黑便便血,2例皮下瘀斑;5项研究^[8-9,19,54,57]报告了西医常规组出现不良反应,包括6例头晕,6例头痛,2例乏力,4例恶心,1例腹泻,1例皮疹,2例注射区域皮肤红肿。各研究结果间异质性较低($P=0.69$, $I^2=0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,西医常规治疗加载丹红注射液在不良反应发生率方面与西医常规治疗差异无统计学意义($P>0.05$),提示西医常规治疗加载丹红注射液与西医常规治疗相比,不良反应发生率无显著差异。见图5。

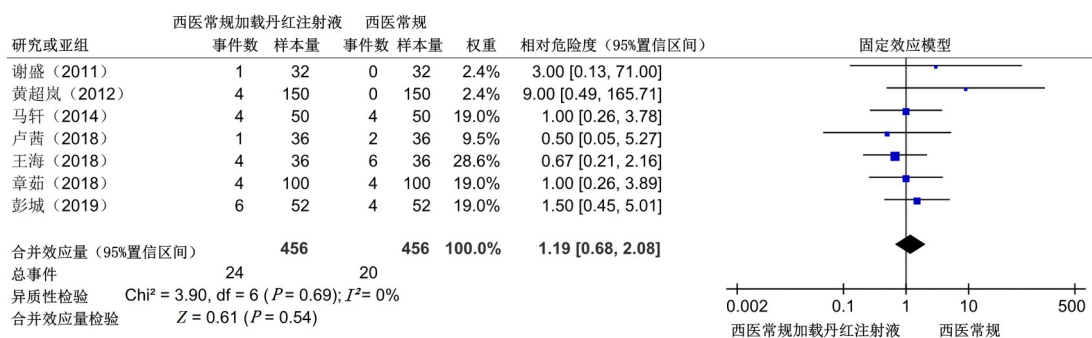


图5 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者不良反应发生率影响的森林图

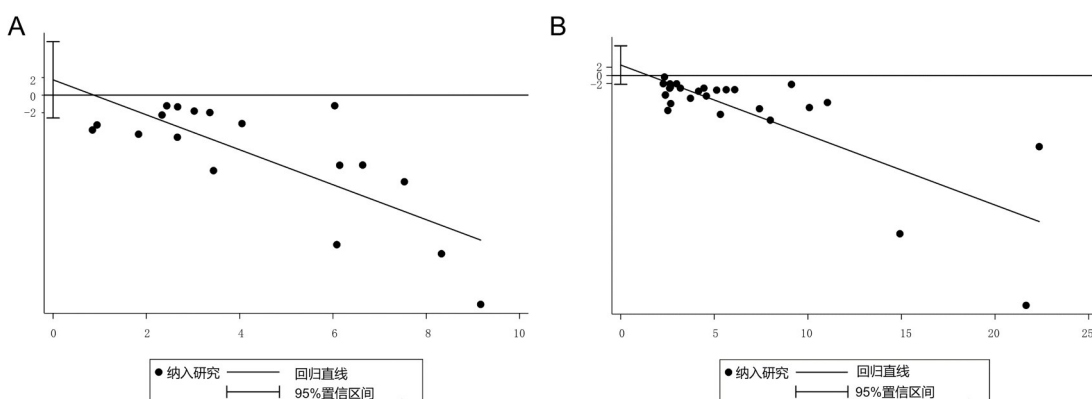


图6 西医常规治疗加载丹红注射液对不稳定型心绞痛患者心绞痛持续时间(A)和超敏C反应蛋白(B)的 Egger 检验图

表1 西医常规加载丹红注射液对UA患者Meta分析GRADE证据质量评价表

结局指标	研究的局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	样本量 (例, TG/CG)	效应量 (95%CI)	证据质量
6个月内MACE发生率	严重 ^①	不显著	不显著	不显著	未发现	373/370	RR=0.21 (0.12, 0.36)	中等质量
心绞痛发作次数	严重 ^①	严重 ^②	不显著	不显著	未发现	472/470	MD=-0.67 (-0.90, -0.44)	低质量
心绞痛持续时间	严重 ^①	严重 ^②	不显著	不显著	未发现	986/959	MD=-1.53 (-1.97, -1.10)	低质量
hs-CRP	严重 ^①	严重 ^②	不显著	不显著	未发现	1392/1346	MD=-1.24 (-1.62, -0.86)	低质量
不良反应发生率	严重 ^①	不显著	不显著	严重 ^③	未发现	456/456	RR=1.19 (0.68, 2.08)	低质量

注: TG, 试验组; CG, 对照组; CI, 置信区间; RR, 相对危险度; MD, 均数差; UA, 不稳定型心绞痛; MACE, 心血管事件; hs-CRP, 超敏C反应蛋白。

①盲法缺失, 分配隐藏不充分; ② $P>50\%$; ③置信区间跨过临床决策阈值。

2.4.6 发表偏倚检测结果 对心绞痛持续时间、hs-CRP两项结局指标进行 Egger 检验, 结果显示, 心绞痛持续时间($P=0.408$)及hs-CRP($P=0.276$)均不存在明显的发表偏倚。见图6。

2.5 证据质量分级结果

表1示, 6个月内MACE发生率结局为中等质量证据, 心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、hs-CRP、不良反应发生率4项结局指标均为低质量证据。降级的主要原因包括纳入的研究盲法缺失、分配隐藏不充分、部分研究间异质性较大及置信区间跨过临床决策阈值, 降低了研究方法的科学性和研究结果的可靠性。

3 讨论

UA 属于中医学“胸痹”范畴，其核心病机为心脉痹阻^[66]。丹红注射液具有活血化瘀、通脉舒络的功效，基本切合病机。丹红注射液的主要成分包括丹参素、丹酚酸、丹参酮、红花苷、红花黄色素、黄色素等^[67]，具有保护血管内皮、改善内皮依赖性血管舒张功能、抗炎、抑制血小板聚集、降低血液黏滞度的作用^[68]。现代药理研究^[69]表明，丹红注射液的活性成分主要通过核因子 κ B (NF- κ B) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等多条信号通路作用于 TNF、Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子 κ B 亚基 1 (NFKB1)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (SERPINE1) 四个靶点，在 UA 的治疗中发挥抗血栓形成的作用。

本研究结果显示，对于 UA 患者，与西医常规治疗相比，加载丹红注射液可进一步降低 6 个月内 MACE 发生率、减少心绞痛发作次数、缩短心绞痛持续时间、降低 hs-CRP 水平，不良反应发生率方面两者差异无统计学意义。以上研究结果对临床治疗 UA 有一定的指导意义。在西医常规治疗的基础上加载丹红注射液可进一步稳定患者病情，减少急性心肌梗死、心源性猝死等不良心血管事件，改善患者预后；UA 患者心绞痛发作频率高，持续时间长，程度较重^[1]，严重影响生活质量，通过进一步改善心绞痛症状，对提高患者整体生活质量有益。炎症反应是导致冠心病发生发展的主要因素，血清 hs-CRP 水平可预测 UA 患者 6 个月到 4 年的死亡风险^[2]，加载丹红注射液可通过抑制炎症反应进一步改善患者的远期预后。GRADE 证据级别评价结果显示，6 个月内 MACE 发生率为中等质量证据，心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、hs-CRP、不良反应发生率 4 项结局指标均为低质量证据。依据 GRADE 标准^[70]，本研究的整体质量取决于主要结局指标的最低证据级别，因此，本研究的评价质量为低质量。临床治疗 UA 时，尚需综合考虑患者的整体情况作出临床决策。

与目前已发表的同类研究^[5-12]相比，本研究规定了丹红注射液的用药疗程及用药方式，降低了部分临床异质性，并对研究对象的年龄、性别、丹红注射液剂量、基础用药进行了 Meta 回归，提高了研究的严谨性。本研究依据 GRADE 标准进一步评价了证据质量，为临床决策提供了参考。在发表偏倚的检测方面，本研究采用了 Egger 检验，提高了方法学上的科学性。

本研究尚存在以下不足：1) 纳入的研究方法

学欠严谨，大部分研究存在随机方法不明确、盲法缺失及分配隐藏不充分的情况，可能导致选择性偏倚；2) 由于大部分研究未报告病程、心绞痛分级等可能造成临床异质性的因素，难以进一步探索研究间异质性的来源，心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、hs-CRP 3 项结局指标中各研究间的异质性较大，影响了结果的可靠性；3) 对于不同病程或不同病情的患者而言，丹红注射液的疗效可能不尽相同，由于大部分研究未完整报告研究对象的临床情况，不利于进一步探究丹红注射液的最佳用药时机及最佳适用人群。

基于上述研究结果和不足，提出以下建议：1) 尚需开展更多高质量的 RCT 以进一步提高证据强度，今后相关的 RCT 应在方法学专家的指导下，提高研究方案的严谨性，尤其注重中心随机化、分配隐藏和盲法的正确实施；2) 相关的 RCT 应严格依据 CONSORT 声明^[71]进行完整、全面的报告，尤其注重报告研究对象的病程、心绞痛分级等临床情况，以便于寻找各研究间的异质性来源，开展亚组分析，进一步分析丹红注射液的最佳用药时机及最佳适用对象；3) 开展 RCT 时，应依据相关用药指南及药品说明书等规范化文件确定用药的种类、用法用量和疗程，降低各研究间的临床异质性。

综上，在西医常规治疗的基础上加载丹红注射液，可进一步改善 UA 患者的远期预后，减少不良心血管事件，改善患者的心绞痛症状，提高整体生活质量，安全性方面与单用西医常规治疗相比无明显差异。期待未来开展更多高质量，完整、全面的前瞻性临床研究，为丹红注射液治疗 UA 提供更充分的循证证据。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 229.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [3] 王增武. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [4] 邵常力, 王学工. 中西医结合治疗不稳定型心绞痛的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(6): 153-155.
- [5] 易春峰, 李元红, 江洪. 丹红注射液联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 现代医学, 2013, 41(9): 620-626.

- [6] 崔然, 夏昆, 时萍, 等. 丹红注射液联合西药常规治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性系统评价[J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(1): 14-19.
- [7] 杨腾飞, 张伟, 丁振兴, 等. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2011, 22(15): 1423-1425.
- [8] 徐国良, 林淑梅, 徐卉, 等. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 765-767, 774.
- [9] 徐国良, 徐卉, 曹鸿雁, 等. 丹红注射液治疗老年不稳定型心绞痛的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(10): 1960-1962.
- [10] 王宗喜, 胡燕. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(19): 1671-1674.
- [11] 姚奇谷, 张琳成, 陈冰, 等. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性系统评价[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 969-973.
- [12] 刘施, 吴嘉瑞, 张晓朦, 等. 丹红注射液辅助西医常规治疗不稳定型心绞痛的系统评价[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(4): 209-215.
- [13] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0.) [EB/OL]. (2011-03-01) [2020-03-09]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [14] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [15] 梅发光, 张义勤, 王忠良, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血清超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(12): 972-973.
- [16] 宋俊平, 薛伟珍, 马登峰. 丹红注射液对不稳定型心绞痛治疗效果的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2007, 36(11): 1033-1034.
- [17] 李昌, 康德, 吴燕生. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床价值[J]. 临床军医杂志, 2008, 6(3): 402-404.
- [18] 刘晓红. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(14): 99-100.
- [19] 石修玉. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者炎症因子的影响[J]. 中医药导报, 2009, 15(11): 20-21.
- [20] 黎红, 栗显才, 贾旭荣, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者超敏 C 反应蛋白的影响及疗效[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(8): 1054-1055.
- [21] 杨超平, 石刚. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者炎症因子的影响[J]. 萍乡高等专科学校学报, 2009, 26(3): 99-101.
- [22] 王培娜. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 河南大学学报(医学版), 2009, 28(2): 143-144.
- [23] 高薇, 石燕燕, 索冬梅. 倍通丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2): 235-236.
- [24] 王硕. 丹红对不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白及同型半胱氨酸水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 154.
- [25] 章小芹. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者高敏 C-反应蛋白及血液流变学的作用[J]. 当代医学, 2010, 16(31): 147-148.
- [26] 靳宏举. 42 例丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(10): 1549-1550.
- [27] 赵华, 张银灿, 普石菊. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床应用及评价[J]. 四川解剖学杂志, 2011, 19(4): 10-12.
- [28] 张变花. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者炎症因子、血栓素 B₂ 及血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1055-1057.
- [29] 谢盛, 曹聪. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血流动力学和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 黑龙江医学, 2011, 35(9): 660-662.
- [30] 高建步, 李玉东, 杨守忠. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(25): 36-37.
- [31] 贾海莲. 丹红注射液对不稳定型心绞痛炎症因子的影响[J]. 中华全科医学, 2011, 9(8): 1239-1240.
- [32] 吴广明, 刘伟霞, 王子良. 丹红注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛临床观察[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 1529-1530.
- [33] 胡安义, 刘莉. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 319-321.
- [34] 孙润锋, 陈云, 谢印军. 丹红注射液对不稳定型心绞痛疗效及血清超敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(6): 36-37.
- [35] 宁伟志, 莫剑, 李桃, 等. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛[J]. 中国医药导报, 2011, 8(21): 91-92.
- [36] 王洪静. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(8): 71-72.
- [37] 石玉萍, 刘波. 丹红注射液治疗老年不稳定型心绞痛 156 例疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 883-886.
- [38] 杨殿福. 丹红注射液对中老年不稳定型心绞痛患者血清高敏 C 反应蛋白的影响及疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(8): 1296-1297.
- [39] 黄超岚, 梁亚非, 钟忆周. 丹红注射液联合三联抗栓治

- 疗不稳定型心绞痛 150 例[J]. 中国药业, 2012, 21(8): 94-95.
- [40] 赖吉珍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛者的干预观察及研究[J]. 中医临床研究, 2012, 4(21): 20-21.
- [41] 黄成龙, 张红. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效及对超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(25): 2778-2779.
- [42] 付强. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效及安全性观察[J]. 健康大视野, 2012(4): 405.
- [43] 缪玲, 胡咏华. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 78-80.
- [44] 王剑伟, 逢忠利, 牛婵娟, 等. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛临床分析[J]. 河北医药, 2013, 35(16): 2438-2440.
- [45] 黄方英. 丹红注射液联合西药治疗老年不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(6): 3-4.
- [46] 王莉. 丹红注射液联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S2): 209-210.
- [47] 公方升. 丹红注射液治疗心血瘀阻型不稳定心绞痛 48 例疗效观察[J]. 海军医学杂志, 2014, 35(3): 188-190.
- [48] 马轩, 王勇, 张尧. 丹红注射液联合西药治疗不稳定型心绞痛疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(5): 66-67, 78.
- [49] 张世军. 丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛的治疗效果分析[J]. 中国社区医师, 2014, 30(13): 78, 80.
- [50] 蒲冬玉. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(3): 41-42, 45.
- [51] 彭昊帅, 刘长缨, 杨亚鹏, 等. 丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛患者血清 GDF-15、hs-CRP、NT-proBNP 的影响研究[J]. 中外医疗, 2015, 34(23): 108-110.
- [52] 赵博, 王京, 宋延斌. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 182-184.
- [53] 康豪鹏, 侯玉晋. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(20): 198-199.
- [54] 麻京豫. 丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效及对患者 Hcy、hs-CRP、NT-proBNP 的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 232-234.
- [55] 刘红霞, 殷春萍, 王长垠, 等. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血清 hs-CRP、GDF-15 的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 63-64.
- [56] 刘美凤. 丹红注射液联合曲美他嗪治疗老年人不稳定心绞痛的疗效观察[J]. 临床研究, 2015, 23(6): 58-59.
- [57] 张玉红. 丹红注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效及安全性评价[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(11): 9-10.
- [58] 徐泉崧. 曲美他嗪联合丹红注射液治疗老年不稳定心绞痛的疗效观察[J]. 临床研究, 2016, 24(4): 88-89.
- [59] 蒲玉翠. 丹红注射液对冠心病不稳定型心绞痛的治疗效果[J]. 河北医药, 2017, 39(1): 75-77.
- [60] 尹成淑, 孟晓萍, 张孔雁, 等. 丹红注射液对老年不稳定型心绞痛患者同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3093-3094.
- [61] 王海, 安军. 老年不稳定型心绞痛患者联合丹红注射液与低分子肝素治疗的疗效分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(A01): 137-138.
- [62] 章茹. 冠心病不稳定型心绞痛患者应用丹红注射液治疗的临床效果和不良反应[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(1): 32-33.
- [63] 卢茜, 李乐雯, 黄宗文. 丹红注射液联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及对血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 观察组[J]. 中国药师, 2018, 21(1): 109-112.
- [64] 段雁平. 丹红注射液联合常规西药治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(22): 66-68.
- [65] 彭城, 祁春梅, 冯建启. 酒石酸美托洛尔联合丹红注射液对冠心病 UAP 患者心电图及血清 BNP、sICAM-1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(2): 212-216.
- [66] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 95.
- [67] 黄永芹. 丹红注射液的药理研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(39): 7857.
- [68] 范红晶, 李敏, 万海同, 等. 丹红注射液抗血栓药理作用的研究进展[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12): 2160-2164.
- [69] GUO SY, WU JR, ZHOU W, et al. Investigating the multi-target pharmacological mechanism of danhong injection acting on unstable angina by combined network pharmacology and molecular docking [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 66-79.
- [70] GORDON G, ANDREW DO, ELIE A, et al. 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.
- [71] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. Int J Surg, 2012, 10(1): 28-55.

Adjuvant *Danhong Injection* (丹红注射液) for Unstable Angina: a Meta-analysis and GRADE Profile

CHEN Haojia, CAO Yawen, LIN Shanshan, WANG Xianliang

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300381

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of *Danhong Injection* (丹红注射液) combined with routine western medicine in the treatment of unstable angina. **Methods** Electronic databases including CNKI, VIP, WanFang Data, SinoMed, MEDLINE, Cochrane Library and Embase were searched from the inception dates to October 31st, 2020 for randomized controlled trials (RCTs) on *Danhong Injection* in combination with western medicine for unstable angina. Risk of bias tool in the Cochrane Handbook 5.1.0 was used to evaluate the quality of the literature. Review Manager 5.3 was used to perform the meta-analyses of the primary outcomes including major adverse cardiovascular events (MACE) within 6 months, the number of angina attacks, and duration of angina, secondary outcomes including high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and safety outcomes such as incidence of adverse reaction. GRADE profiler 3.6 was used to evaluate the certainty of evidence. **Results** Fifty-one RCTs were included, involving 5293 patients, with 2676 cases in the intervention group and 2617 cases in the control group. The overall methodological quality of the included studies was relatively low. The results of meta-analyses showed that *Danhong Injection* combined with routine western medicine had better effects in reducing the incidence of MACE within 6 months [risk ratio (*RR*) = 0.21, 95% confidence interval (*CI*) 0.12, 0.36, $P < 0.001$], decreasing the number of angina attacks ($MD = -0.67$, 95%*CI* -0.90, -0.44, $P < 0.001$), shortening the duration of angina ($MD = -1.53$, 95%*CI* -1.97, -1.10, $P < 0.001$), and decreasing hs-CRP level ($MD = -1.24$, 95%*CI* -1.62, -0.86, $P < 0.001$) than western medicine alone, and there was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The GRADE profile showed moderate evidence on incidence of MACE within 6 months, and low evidence on outcomes including the number of angina attacks, duration of angina, hs-CRP level and incidence of adverse reactions. **Conclusion** Compared to conventional western medicine, adjuvant *Danhong Injection* can further improve the long-term prognosis of unstable angina patients, reduce adverse cardiovascular events, improve the symptoms of angina pectoris, and improve the overall quality of life. There is no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups.

Keywords *Danhong Injection* (丹红注射液); unstable angina; meta analysis; GRADE profile

(收稿日期: 2021-09-22; 修回日期: 2021-11-01)

[编辑: 柴倩云]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001年合订本每本100元, 2002、2003年合订本每本105元, 2004年合订本115元, 2005年合订本125元, 2007—2010年合订本每本140元。2011(缺5、6期)—2013年每册9.80元, 2014(缺21期)—2017年(缺3、5、15、18期)每册15元, 2018年(缺5、7、9期)每册20元, 2020年(缺7、8、9期)每册20元, 2021年每册20元。2011—2013年合订本每年4本, 全年280元, 2014—2017年合订本每年4本(缺2017年上半年合订本), 全年400元, 2018—2022年合订本, 每年4本, 全年600元。《中医杂志》2006—2008年增刊每册40元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加3元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街16号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信(zyzgzgh)购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。