

# 麝香通心滴丸对 PCI 术后患者慢血流的临床证据评价\*

韩松洁, 张晓雨, 张立晶, 商洪才\*\*

(北京中医药大学东直门医院 北京 100700)

**摘要:**目的:系统评价麝香通心滴丸对 PCI 术后患者慢血流的有效性及安全性,为 PCI 术后慢血流患者的临床治疗提供证据或为进一步研究设计提供依据。方法:以“麝香通心”、“PCI”、“经皮冠状动脉介入治疗”、“shexiangtongxin”、“shexiang tongxin”、“percutaneous coronary intervention”等为检索词,计算机检索 Pubmed、Cochrane library、CNKI、CBM 等数据库,并辅以手工检索获得随机对照临床试验(RCT)、系统评价、回顾性病例分析、病例对照研究等方面的相关文献,采用 Cochrane 风险评估工具及 NOS 评分量表对文献质量进行评价;参照 2001 年牛津证据分级与推荐意见强度标准对文献证据等级进行鉴定。结果:最终纳入 RCT3 篇、病例对照试验 1 篇,包括 335 例患者。本研究结果显示:①冠状动脉慢血流患者经麝香通心滴丸治疗后患者血管血栓溶解频数、心脏射血分数、TIMI 血流均显著高于治疗前( $P < 0.05$ );②经麝香通心滴丸治疗后临床症状显效率为 97.8%,高出治疗组 11.1%;③治疗期间麝香通心滴丸组患者均未有不良反应出现。结论:麝香通心滴丸对 PCI 术后慢血流患者的有效性及安全性较好,但是由于 PCI 术后患者服用麝香通心滴丸的剂量、方法、周期以及 PCI 术后慢血流临床研究选取结局指标均尚未统一,建议临床研究可以针对给药剂量及术前、术后给药等不同给药时机的选择开展更多高质量、多中心的前瞻性随机对照实验为其临床应用提供更多强有力的证据支持。

**关键词:**麝香通心滴丸 PCI 慢血流 系统评价

doi:10.11842/wst.2018.10.010 中图分类号:R286.0 文献标识码:A

冠状动脉慢血流(CSFP)是指除外严重的冠状动脉狭窄、冠状动脉成型术后、溶栓治疗后、冠状动脉造影术以及冠状动脉痉挛、冠状动脉扩张、心肌病、瓣膜病、结缔组织病等,在冠状动脉造影检查发现冠状动脉主要分支无狭窄或无明显狭窄,而远端血流灌注延迟的现象<sup>[1,2]</sup>。CSFP 是急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)以及选择性手术过程中的严重并发症之一,是 AMI 住院及死亡率的独立预测因素<sup>[6,7]</sup>。目前 CSFP 尚未有统一标准的治疗方案,主要使用改善冠状动脉微循环的药物改善慢血流现象,有研究显示<sup>[8]</sup>,

与常规西药治疗相比,联合中药可以减少冠状动脉血运重建后慢血流或无复流的发生率,显著降低心电图 ST 段升高,增加局部心肌血流量和心肌灌注,改善左心室射血分数。

麝香通心滴丸是用于缺血性心脑血管疾病治疗的中药制剂,具有芳香开窍、活血祛瘀通络、减轻心肌损伤、缩小心肌缺氧范围、增加冠脉血流量,改善冠状动脉慢血流的功效<sup>[9,10]</sup>。目前临床上尚未有麝香通心滴丸治疗 PCI 术后患者慢血流的有效性与安全性的相关评价,为进一步提高临床疗效,本研究通过对麝香通心滴丸治疗 PCI 术后患者慢血流的文献进行系统评价,旨在为 PCI 术后慢血流患者的循证治疗提供证据,为

收稿日期:2018-09-11

修回日期:2018-10-11

\* 国家科技部重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项课题(2017YFC1700402):心肌梗死介入围手术期中医通治方案循证优化研究,负责人:商洪才。

\*\* 通讯作者:商洪才,本刊副主编,研究员,主要研究方向:心脑血管疾病的中医药防治,中医内科疾病临床评价方法。

进一步研究设计提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 文献类型纳入

① 麝香通心滴丸与PCI术后慢血流的相关性的系统评价(Systematic review, SR)或Meta分析(Meta analysis);② 随机对照实验(Randomized control trials, RCT)、队列研究(cohort study)、病例对照研究(Case control study)的系统评价或Meta分析均被纳入。排除:非临床研究的SR或Meta分析。

#### 1.1.2 研究对象

符合PCI术后慢血流的临床诊断的患者,性别、年龄、种族、受教育程度不限。

#### 1.1.3 干预措施

治疗组以麝香通心滴丸为受试药物(单用或者联合用药),对照组治疗措施不限。

#### 1.1.4 结局指标

TIMI血流分级、冠状动脉造影、血栓溶解频数、射血分数、心绞痛有效率及不良事件发生率等。

### 1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed、Cochrane、Web of science、EMBASE、万方数据库、CNKI、维普、CBM收录的建库之日至2018年10月所有有关的麝香通心滴丸作用于PCI术后慢血流患者的临床研究的文献。中文以“麝香通心”、“PCI”、“经皮冠状动脉介入治疗”等;英文以“shexiang tongxin”、“shexiang tongxin”、“percutaneous coronary intervention”、“PCI”等为检索词。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式检索,并辅以人工检索,必要时追溯与主题相关系统评价及综述类文献的参考文献。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由3人组成小组,2人独立检索文献,最终检索结果为将两者相合;将文章导入Note Express 3.0中,由两名研究者独立阅读文献题目及摘要,按照纳入排除标准进行文献筛查,剔除明显不符合标准的文献;通过初筛不确定的文献或符合纳入标准的文献在阅读全文后进行第二次筛选;当两位作者结果或意见不一致时,由两者讨论决定或第三者给予意见。文献提取通过Excel进行,由两名研究者独立提取数据,文献提取的主要内容包括第一作者名称、发表时间、论文题目、试

验类型、对照组和实验组措施、结局指标,并将结局指标分为不同的所属领域;全部提取完成后两名研究者交叉核对,结果不一致者进行讨论或咨询第三名研究者以达共识。

### 1.4 文献质量评价

① 文献中RCTs方法学质量采用Cochrane系统评价员手册5.10的偏倚风险评估工具<sup>[11]</sup>评价,包括随机分配系列的生成、分配隐藏、盲法,对结局评估者实施盲法、结局数据不完整、选择性研究报告、其他偏倚等7个条目。并分为A、B、C 3个质量等级,A级:低度偏倚,即上述7个条目均满足者;B级:中度偏倚,即满足以上条目1到7个者;C级:高度偏倚,7条全部完全不满足者;② 非随机对照试验采用TREND非随机对照研究报告规范进行质量评价<sup>[12]</sup>,包括22个条目,满足1个条目计为1分,12分以上为高质量研究;③ 观察性研究(病例对照、队列研究、病例系列、病例报告等)采用NOS评分量表评价,涉及一下3个方面:病例组与对照组选择方法、病例组与对照组的可比性和接触暴露的评估方法,包括8项评估内容,用星号来表示评价结果,评价后星数越多质量越好,7星以上属于高质量研究<sup>[13]</sup>。

### 1.5 证据质量评价

根据循证医学证据质量评价原则,参照2001年牛津证据分级与推荐意见强度标准<sup>[14]</sup>对所纳入的文献进行质量评价:① 纳入的RCT有很好的实验设计其证据水平为I级;② 纳入其他类型(如:除随机对照研究以外的设计良好的对照研究)的证据水平为II-1级;③ 纳入的研究为多中心的(前瞻性)队列研究的证据水平为II-2级;④ 纳入的研究为来自多个中心的(回顾性)病例对照研究的证据水平为II-3级的;⑤ 来自经验、描述性的研究或专家委员会报告的权威意见的证据水平为III级。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

按照制定的检索策略共检索到文献19篇,查重并阅读问题和摘要后,根据文献的纳入/排除标准筛得符合要求的临床研究共5篇,通过阅读全文后排除1篇,最终纳入3篇RCT,均为中文文献,1篇病例对照试验为英文文献,研究对象共335例,文献中均未有数据缺失和病例数的丢失(图1)。

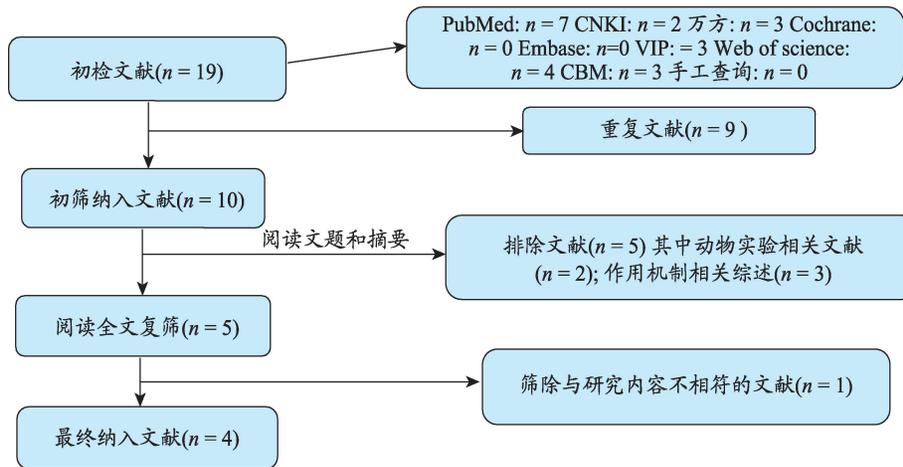


图1 文献筛选流程图及结果

表1 纳入文献的基本信息和证据级别

纳入研究	研究类型	试验组/对照组	试验组药物	对照组药物	疗程	结局指标	证据级别
黄县立2017	RCT	45/45	常规治疗 + 麝香通心滴丸	常规治疗	1年	1、2、3	I
宋炳慧2017	RCT	49/48	常规治疗 + 麝香通心滴丸	常规治疗	6月	1、4、5	I
肖姗姗2017	RCT	52/52	抗血小板 + a麝香通心滴丸	抗血小板	4周	6、7、8、9	I
Wang Sheng-huang2017	病例对照	22/22	麝香通心滴丸	麝香通心滴丸	5分钟	10、11、12、13	II-3

注:1:TIMI血流分级;2:心绞痛有效率;3:支架内无或有轻度狭窄的总有效率;4:射血分数;5:不良事件发生率;6:心肌损伤指标;7:内皮损伤指标;8:RAS系统指标;9:心室重构指标;10:冠状动脉造影;11:即时血流CTFC(帧数)、12:血压、心率;13:肝、肾功能

表2 纳入RCT的方法学质量评价

纳入研究	是否随机	随机具体方法	是否分配隐藏	是否双盲	数据不完整	选择性报告	其他偏倚
黄县立2017	是	是	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
宋炳慧2017	是	随机数字表	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
肖姗姗2017	是	随机数字表	不清楚	不清楚	否	否	不清楚

## 2.2 纳入研究的一般情况、证据级别及质量评价

### 2.2.1 纳入研究的一般情况(表1)

#### 2.2.2 纳入研究的质量评价

最终纳入的3篇RCT,根据RCTs方法学质量评价,结果为A级0篇,B级3篇,C级0篇(表2);纳入1篇病例对照试验,根据NOS评分量表评价,结果该文献最终获得6颗星(表3)。

## 2.3 试验结果的指标

### 2.3.1 观察指标

对4篇文献分析,两个研究<sup>[15,16]</sup>结果显示:麝香通心滴丸治疗后TIMI血流较治疗前显著恢复,且TIMI血流恢复情况显著优于对照组患者( $P < 0.05$ );1个研究<sup>[16]</sup>结果显示:治疗前,两组患者的心脏射血分数差别不显著( $P < 0.05$ ),治疗后,试验组和对照组患者的心脏射血分数均显著高于治疗前( $P < 0.05$ ),治疗后,观

察组患者的心脏射血分数显著高于对照组患者( $P = 0.01, P < 0.05$ );1个研究<sup>[17]</sup>结果显示:冠状动脉慢血流患者经麝香通心滴丸治疗前后患者慢血流血管心肌梗塞血栓溶解频数(CTFC)改善率为19.13%;治疗后慢血流患者的左冠状动脉前降支、左回旋支、右冠状动脉CTFC较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),研究显示<sup>[18]</sup>,治疗后心肌损伤指标及内皮、RAS系统、心室重构指标较治疗前皆有显著改善( $P < 0.05$ );且治疗前后患者的心率、血压及肝肾功能未发生改变,说明麝香通心滴丸联合常规抗血小板治疗对可以有效的改善患者的慢血流现象,同时在一定程度上较大的改善了心肌血流灌注,减轻了心肌缺氧、缺血所造成的损伤。

### 2.3.2 疗效结果

其中文献结果<sup>[15]</sup>显示:麝香通心滴丸治疗后症状显效率为97.8%,高出治疗组11.1%,总有效率均明显

高于对照组,其中治疗组的总有效率为100%,对照组为95.6%。结果提示麝香通心滴丸联合抗血栓治疗方案对慢血流患者临床症状有较好的作用。

### 2.3.3 不良反应

研究结果显示;文献中麝香通心滴丸治疗组共纳入患者190例,治疗期间均未有不良反应出现,其中常规治疗组共纳入145例患者,有6人出现不良事件<sup>[16]</sup>,恶性心律失常1例,心源性休克3例,心力衰竭2例。提示PCI术后应用麝香通心滴丸有预防常规治疗出现的不良反应的作用。

## 3 讨论

急性ST段抬高的心肌梗死(STEMI)再灌注治疗的主要目标是恢复心肌组织的灌注,进而及时开通梗塞血管<sup>[19]</sup>,PCI联合血栓抽吸是临床治疗STEMI的常用方式,能够有效清除血栓、再通冠脉并恢复心肌血流灌注,但是PCI治疗后,15%以上的患者会出现无复流或者慢血流等现象,致使远心端心肌灌注恢复不理想,增加了围术期的死亡率<sup>[20-22]</sup>。抗血栓治疗是PCI术至关重要的环节,但是抗血栓药物应用的不良反应颇多,恶心、呕吐、皮疹、心悸、腹痛、出血、血压升高等症状频现<sup>[23,24]</sup>。而麝香通心滴丸具有活血祛瘀、益气通脉的作用,且临床尚无不良反应发生,能够改善患者微循环障碍,缓解患者胸痛症状,对心肌缺血再灌注损伤及慢血流患者疗效显著<sup>[25,26]</sup>。

本研究系统评价了已有的麝香通心滴丸对PCI术后慢血流患者的临床研究,研究结果提示:①麝香通心滴丸可有效改善由于慢血流所致的心绞痛等临床症状;②麝香通心滴丸联合抗血栓治疗可以有效改善患者慢血流现象,同时在一定程度上较大的改善了心肌血流灌注,减轻了心肌缺氧;③麝香通心滴丸联合血栓抽吸针对STEMI患者PCI术可以有效的降低不良事件的出现。

问题及建议:①目前临床研究结局指标的选取差异性较大,导致研究结果出现选择性偏倚,建议临床研究将结局指标标准化,以减少选择性偏倚;②目前关于麝香通心滴丸对PCI术后慢血流患者的临床研究数量

表3 纳入病例对照试验的方法学质量评价

1	病例的定义和诊断是否恰当	a
	a是的,疾病的定义和诊断是正确、独立和有效的*	
	b是的,例如根据病例记录或者医生自己的记录	
	c没有描述	
2	病例的代表性	a
	a是连续病例,或者病例有很好的代表性*	
	b存在选择应偏倚或没有阐明	
3	对照的选择	c
	a社区对照*	
	b医院对照	
	c没有描述	
4	对照的定义	a
	a没有需要研究的疾病病史*	
	b没有描述	
5	病例和对照的可比性(设计和分析阶段)	a&b
	a根据最重要的原因来选择和分析对照*	
	b根据其他重要因素*	
6	暴露的调查和评估方法	e
	a可靠的记录*(例如外科记录)	
	b盲法(不知谁是哪个组的面谈)*	
	c非盲法的面谈	
	d自我记录或者仅病历记录	
	e没有记录	
7	病例和对照的调查方法是否相同	a
	a是的*	
	b不是	
8	无应答率	c
	a两组无应答率相同*	
	b没有描述无应答率	
	c无应答率不同但是没有说明原因	

少,文献质量偏低,证据强度弱,且均为单中心的小样本量试验,临床上可以扩大研究人群的范围,如针对PCI术后复发需再行PCI手术患者,联合麝香通心滴丸治疗,观察其疗效;③本研究发现对于PCI术后患者服用麝香通心滴丸的剂量、方法及周期均尚未统一,建议临床研究可以针对术前、术后给药等给药时机,以及给药剂量开展更多高质量、多中心的前瞻性随机对照实验为其临床应用提供更多强有力的证据支持。

## 参考文献

1 陈玄祖. 冠状动脉慢血流现象的影响因素及临床研究. 中国循证心

血管医学杂志, 2018, 10(6): 743-745.

- 2 Tambe A A, Demany M A, Zimmerman H A, *et al.* Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—A new angiographic finding. *Am Heart J*, 1972, 84(1): 66–71
- 3 Leo K, Niskanen D E, Laaksonen K N, *et al.* Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164(14): 1546–1551.
- 4 Hawlins B M, Stavrakis S, Rousan T A, *et al.* Coronary flow-prevalence and clinical correlations. *Circ J*, 2012, 76(4): 936–942
- 5 Goel P K, Gupta S K, Agarwal A, *et al.* Slow Coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*, 2001, 52(8): 507–514
- 6 Brosh D, Assali A R, Mager A, *et al.* Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007, 99(4): 442 – 444.
- 7 Resnic F S, Wainstein M, Lee M K, *et al.* No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003, 145(1): 42 – 46.
- 8 Tang E, Hou Y Z, Mao J Y, *et al.* Effect of complementary treatment of Chinese drugs on myocardial perfusion patients with acute myocardial infarction after coronary intervention: a systematic review. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2014, 34(12): 1425–1431.
- 9 刘志超, 唐倩, 王保和. 麝香通心滴丸治疗冠心病心绞痛作用机制研究进展. *实用中医药杂志*, 2018, 34(6): 752–753.
- 10 李文华, 吴晓军, 李桂新, 等. 麝香通心滴丸治疗冠心病心绞痛的系统评价. *西北国防医学杂志*, 2018, 39(5): 281–284.
- 11 Higgins J P T, Green S, Collaboration T C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL]. [2015–12–10]. <http://www.cochranehandbook.Org>.
- 12 Des J D C, Lyles C, Crepez N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 2004, 94(3): 361 – 366
- 13 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of 392 the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010, 393(25): 603–605.
- 14 李幼平, 李静. 循证医学. 北京: 高等教育出版社, 2009: 23–24
- 15 黄县立, 饶玲璋, 熊慧, 等. 麝香通心滴丸在冠心病PCI术后患者中应用的临床研究. *中国心血管病研究*, 2018, 16(1): 73–75.
- 16 宋炳慧, 王书清, 贾珊珊, 等. 麝香通心滴丸联合血栓抽吸改善STEMI患者PCI术后慢血流的临床研究. *中外女性健康研究*, 2017 (24): 34, 39.
- 17 Wang S H, Chu L, Xu Z, *et al.* Effect of Shexiang Tongxin Dropping Pills on the Immediate Blood Flow of Patients with Coronary Slow Flow. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2014, 34(12): 1425–1431.
- 18 肖姗姗, 唐冰. 麝香通心滴丸联合血栓抽吸改善STEMI患者PCI术后心肌血流灌注的临床研究. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 460–463.
- 19 夏金兰, 严新美, 万红梅, 等. 血栓抽吸在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗中的临床应用JOL. *当代医学*, 2018, 32(7): 146–148 2018–10–07
- 20 周静, 张春艳, 马维东, 等. 急性心肌梗死患者内皮炎症与无复流及冠脉病变严重程度的相关性. *西安交通大学学报(医版)*, 2016, 37(3): 331–335.
- 21 Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left ventricular remodelling: aprevaling cause of heart failure . *Cardiol Res Pract*, 2016, 2016(2): 2579832.
- 22 Amico F, Amico A, Mazzoni J, *et al.* The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrom: ticagrelor versus clopidogre. *Postgrad Med*, 2016, 128(2): 159–163.
- 23 王根强, 龙登毅, 贝宁, 等. 瑞舒伐他汀钙胶囊联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷片治疗老年急性脑梗死的临床研究. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(15): 1755–1757+1761.
- 24 梁建秀. 探讨分析阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷在冠心病心绞痛临床治疗中的效果. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(1): 72, 74.
- 25 孙崇峰, 范圣此, 罗毅, 等. 蟾酥化学成分及其人工合成的研究进展. *中草药*, 2018, 49(13): 3183–3192.
- 26 熊敏琪, 贾成林, 崔金刚, 等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用机制研究. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1083–1089.

## Clinical Evidence Evaluation of Shexiang Tongxin Dropping Pill for Slow Blood Flow after PCI

Han Songjie, Zhang Xiaoyu, Zhang Lijing, Shang Hongcai

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** Objective: To evaluate the efficacy and safety of Shexiang Tongxin dropping pill (ShXT) in the treatment of slow blood flow after PCI (Percutaneous Transluminal Coronary Intervention), and to provide evidence for clinical treatment of patients with slow blood flow after PCI or to provide evidence for further research and design. Methods: "Shexiang Tongxin", "PCI", "percutaneous coronary intervention", "shexiangtongxin", "shexiang tongxin", "percutaneous coronary intervention" were used as key words. Randomized controlled clinical trial (RCT), system evaluation,

retrospective case analysis and case-control trials of randomized controlled clinical trials were searched in the databases of Pubmed, Cochrane, web of science, CNKI, WIP, CBM , and other databases. Cochrane risk assessment tool and NOS rating scale were used to evaluate the quality of literature, and the classification of literature evidence was evaluated according to Oxford criteria of evidence classification and recommended opinion strength in 2001. Results: A total of 3 articles of RCT related to the subject were selected, including 1 case control trial, including 335 patients. The results showed that: ① The frequency of thrombolysis, heart ejection fraction and TIMI blood flow in patients with slow coronary artery flow after treatment with Shexiang Tongxin dropping pills were significantly higher than those before treatment. ( $P < 0.05$ ). ② After treatment with Shexiang Tongxin dropping pills, the effective rate of clinical symptoms was 97.8%, which was higher than that of the treatment group 11.1%. ③ There were no adverse reactions in the ShXT group during the treatment period. Conclusion: The efficacy and safety of Shexiang Tongxin dropping pills for patients with slow blood flow after PCI were good. However, the dosage, method, period and outcome of the clinical study of slow blood flow after PCI were not uniform because of the dosage, method, period of taking Shexiang Tongxin dropping pills in patients after PCI. It is suggested that the clinical study should be aimed at the choice of different dosages before and after the administration of drugs. The multicenter prospective randomized controlled trial can provide more evidence for its clinical application.

**Keywords:** Shexiang Tongxin dropping pill, percutaneous transluminal coronary intervention, slow blood flow, systematic evaluation

(责任编辑:周哲琦,责任译审:王 昭)