

DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2018.12.12

·循证医学·

PCI术后中西药联用的临床研究现状分析*

赵宏杰¹, 郭利平², 杨丰文¹, 张明妍¹, 张立双¹, 冯睿¹, 张俊华¹

(1.天津中医药大学循证医学中心, 天津 300193; 2.天津中医药大学, 天津 300193)

摘要:[目的] 调查经皮冠脉介入(PCI)术后中西药联合应用研究的现状。[方法] 计算机检索 CNKI、WANFANG Data、Sinomed、Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 7 个数据库, 筛选 PCI 术后中西药联合应用的临床随机对照试验(RCT), 由 2 位研究者严格按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 如有分歧, 经讨论解决。[结果] 共纳入 740 篇 RCT。对联用的西药进行分析, 最常用的是抗血小板药物: 有 59.2% 的研究使用双联抗血小板药物(其中 8.4% 仅使用双联抗血小板, 50.8% 为双联抗血小板联合其他西药, 包括抗凝药、他汀类、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙离子拮抗剂等); 7.3% 为单联抗血小板联合其他西药; 4.7% 的研究联合用药信息报告不清但未提及抗血小板治疗。28.8% 的研究提及使用西医常规疗法, 具体药品名称未报告。联用的中药包括中成药和汤剂等: 39.9% 的研究使用口服中成药, 共包括 100 个品种, 频次排名前 3 的为通心络胶囊(8.1%)、复方丹参滴丸(3.1%)、通冠胶囊(1.6%), 均为活血化瘀制剂; 27.0% 的研究使用中药注射剂, 共 31 种, 频次排名前 3 的为丹红注射液(6.6%)、丹参多酚酸盐注射液(3.4%)、疏通注射液(2.7%), 均为活血化瘀药物; 33.9% 的研究使用汤剂, 包括自拟汤剂(25.7%)和经典汤剂(8.2%); 0.4% 的研究使用单味中药, 共 3 种, 包括丹参、圣约翰草、人参。就联合用药而言, 共有 454 种中西药联用组合, 频次排名前 3 分别为自拟汤剂联合西药常规(8.0%)、通心络胶囊联合西药常规(2.4%)、自拟汤剂联合双联抗血小板+他汀类(2.0%)。[结论] PCI 术后联用的中西药种类、数量较多, 联用组合多样化, 西药以双联抗血小板为主, 中药以活血化瘀药物为主。临床研究报告存在诸多问题, 联用药品名称、用法、用量、疗程等信息报告不完整。联合用药的合理性和科学性有待深入研究。

关键词: 经皮冠脉介入术后; 联合用药; 抗血小板; 活血化瘀

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2018)12-0916-05

经皮冠脉介入(PCI)已成为冠心病主要治疗手段之一。根据《中国心血管病报告》^[1-3] 发布数据, 2014 年中国大陆地区冠心病介入治疗的总例数为 50 余万例, 2015 年、2016 年分别为 56 万、66 万例, 呈不断增长趋势。然而, PCI 术后易出现冠脉再狭窄及支架内血栓、术后焦虑抑郁、再发心绞痛等问题, 需长期应用抗血小板药及抗凝药治疗^[4]。研究表明^[5-9], 接受 PCI 的患者阿司匹林抵抗的发生率在 12.7%~26.2%, 甚至有 6% 的患者会发生双联抗血小板抵抗, 这使得部分人群 PCI 术后的二级预防变得困难。对此, 国内外已有大量研究采用中西药联用的治疗手段, 文章就 PCI 术后中西药联合的临床研究进行分析, 总结 PCI 术后中西药联用现状和规律, 以期为临床中西药的联用研究提供参考。

* **基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81473544); 青年拔尖人才项目(201504); 天津市创新团队培养计划项目(TD13-5047)。
作者简介: 赵宏杰(1990-), 女, 博士研究生在读, 研究方向为中医药临床循证评价研究。

通讯作者: 张俊华, E-mail: zjhtcm@foxmail.com。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 纳入 PCI 术后采用中西药联合治疗的临床随机对照试验(RCT)患者, 试验组干预措施为中药联合西药, 对照组干预措施及结局指标不作限制。

1.2 排除标准 重复发表的文献、无法获取全文的文献。

1.3 文献检索策略 计算机检索 CNKI、WANFANG Data、Sinomed、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 7 个数据库, 采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。英文检索词包括: Percutaneous Coronary Intervention (PCI), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), traditional Chinese medicine, Chinese medicine, herb。中文检索词包括: 冠状动脉介入、冠脉介入、PCI、介入手术、介入治疗、支架、随机, 并结合文献分类目录: 中医学、中药学、中西医结合。检索时间为建库至 2018 年 3 月。

1.4 文献筛选与资料提取 由 2 位研究员独立筛

选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,商量解决。文献筛选首先通过阅读题目和摘要,排除明显不相关文献,不能确定的下载全文进行判断。资料提取信息主要包括:题目,年份,研究单位,疗程,中医证型,试验组的西药名称、试验组联合应用的中药名称、中药类别。

1.5 统计分析 对提取到的数据进行描述性分析及频数统计。计算各类合并用药构成比,采用百分数表示。

2 结果

2.1 一般情况 共检索文献 4 124 篇,其中中文数据库 3 831 篇,英文数据库 293 篇。利用NoteExpress进行文献筛查,并排除重复文献,按照纳入排除标准逐步筛选,最终纳入 RCT 共 740 篇,见图 1。

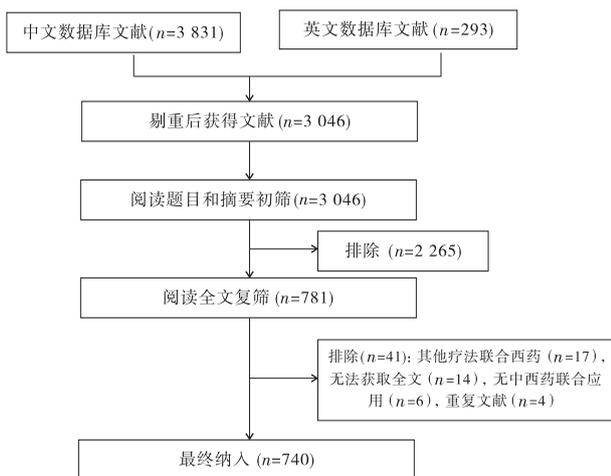


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of the selection of eligible RCTs

2.2 PCI 术后联合用药年份及研究单位分析 自 1998 年起,PCI 术后联合用药 RCT 发表,呈逐年增长的趋势,平均每年发表数量为 37 篇,见图 2。就作者单位而言,中医研究单位占 49.9%,包括中医药大学、大学附属医院、省市级中医院所及中西医结合医院等;非中医药类研究单位占 50.1%,包括综合性西医院所、医科大学等。提示 PCI 术后中西药联用研究在中西医机构均有开展且不断受到重视。

2.3 PCI 术后中西药联合应用分析

2.3.1 PCI 术后中西药联用的中药分类 与西药联用的中药剂型共有 4 种,分别为口服中成药(295/740,39.9%)、汤剂(251/740,33.9%)、中药注射剂(200/740,27.0%)、单味中药(3/740,0.4%),具体名称见表 1。

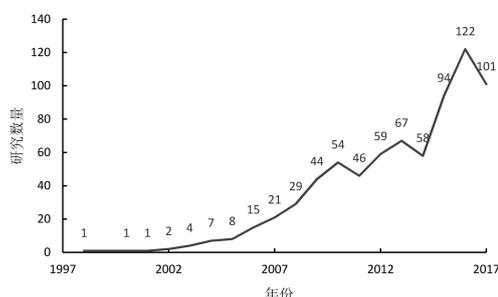


图 2 PCI 术后联合用药研究数量变化

Fig.2 Changes of the numbers of drug combination study after PCI

表 1 PCI 术后应用中药概况

Tab.1 General situation of the usage of Chinese medicine after PCI

中药类别	名称	频数	
口服中成药	通心络胶囊	60	
	复方丹参滴丸	23	
	通冠胶囊	12	
	麝香通心滴丸	11	
	芪参益气滴丸	9	
	心悦胶囊+复方川芎胶囊	8	
	邓老冠心病胶囊	7	
	银杏酮酯滴丸、银丹心脑血管软胶囊、益心舒胶囊、血脂康胶囊、芍药胶囊、丹菱片、川芎嗪	5	
	中药注射剂	丹红注射液	49
		丹参多酚酸盐注射液	25
丹参多酚酸盐注射液		25	
疏血通注射液		20	
参麦注射液		15	
参附注射液		14	
丹参酮 II A 磺酸钠注射液		11	
丹参川芎嗪注射液、黄芪注射液、血(塞)栓通注射液		9	
中药汤剂		大株红景天注射液	7
		川芎嗪注射液	5
	自拟汤剂	192	
	血府逐瘀汤	16	
	补阳还五汤	9	
单味中药	四妙勇安汤	7	
	炙甘草汤	6	
	(加味)温胆汤、瓜蒌薤白半夏汤	5	
	丹参	2	
	圣约翰草提取物	1	
人参	1		

口服中成药共包括 100 个品种,使用频次在 5 次以上的包括 14 种,分别为:通心络胶囊(60/740,8.1%)、复方丹参滴丸(23/740,3.1%)、通冠胶囊(12/740,1.6%)、麝香通心滴丸(11/740,1.5%)、芪参

益气滴丸(9/740,1.2%)、心悦胶囊+复方川芎胶囊(8/740,1.1%)、邓老冠心胶囊(7/740,0.9%)、银杏酮酯滴丸、银丹心脑通软胶囊、益心舒胶囊、血脂康胶囊、芍药胶囊、丹萎片、川芎嗪(5/740,0.7%)。从功效上看,这些常用中药均有活血化瘀作用。

中药注射剂共31种,使用频次在5次以上的包括丹红注射液(49/740,6.6%)、丹参多酚酸盐注射液(25/740,3.4%)、疏血通注射液(20/740,2.7%)、参麦注射液(15/740,2.0%)、参附注射液(14/740,1.9%)、丹参酮II A 磺酸钠注射液(11/740,1.5%)、丹参川芎嗪注射液(9/740,1.2%)、黄芪注射液(9/740,1.2%)、血(塞)栓通注射液(9/740,1.2%)、大株红景天注射液(7/740,0.9%)、川芎嗪注射液(5/740,0.7%)。其中参麦注射液、参附注射液、黄芪注射液为补益剂,其余均为祛瘀剂。

汤剂包括自拟汤剂(25.7%)和经典汤剂(8.2%)。自拟汤剂共使用中药190种,频次在50次以上的包括丹参、黄芪、川芎、当归、赤芍等益气活血中药。经典方剂共有20种,频次在5次以上的包括血府逐瘀汤(16/740,2.2%)、补阳还五汤(9/740,1.2%)、四妙勇安汤(7/740,0.9%)、炙甘草汤(6/740,0.8%)、(加味)温胆汤(5/740,0.7%)、瓜蒌薤白半夏汤(5/740,0.7%)。其中血府逐瘀汤、补阳还五汤、瓜蒌薤白半夏汤具有祛瘀作用,四妙勇安汤具有清热作用,炙甘草汤具有补益作用,温胆汤具有祛痰作用。

单味中药占0.4%,共3种,包括丹参、圣约翰草、人参。

2.3.2 PCI术后联用的西药分类 740篇RCT中,共有59.2%的研究使用抗血小板药物,其中8.4%仅使用双联抗血小板,50.8%为双联抗血小板联合其他西药;7.3%为单联抗血小板联合其他西药;4.7%的研究未提及抗血小板治疗;28.8%的研究提及使用西医常规疗法,具体药品名称未报告或仅提及使用的药物类别。使用频次排名前10的西药如表2所示,除西医常规外,主要为双联抗血小板联合抗凝药、他汀类、β受体阻滞剂、硝酸酯类及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。

2.3.3 PCI术后中西药联合应用概况 740个研究中,共有454种中西药联合组合,频次排名前10位如表3所示,最高的是自拟汤剂联合西药常规(59/740,8.0%),其次为通心络胶囊联合西药常规(18/740,2.4%),还包括自拟汤剂联合双联抗血小

表2 PCI术后西药概况

Tab.2 General situation of Western medicine drugs after PCI

西药类别	百分比	使用频次
西药常规	28.8%	213
双联抗血小板+他汀类	8.5%	63
双联抗血小板	8.4%	62
双联抗血小板+他汀类+β受体阻滞剂+硝酸酯类+ACEI	3.1%	23
双联抗血小板+抗凝	3.1%	23
双联抗血小板+抗凝+他汀类	3.1%	23
双联抗血小板+抗凝+他汀类+β受体阻滞剂+硝酸酯类+ACEI	3.1%	23
双联抗血小板+他汀类+β受体阻滞剂	2.6%	19
双联抗血小板+他汀类+硝酸酯类	2.3%	17
双联抗血小板+抗凝+他汀类+β受体阻滞剂+ACEI	1.8%	13
双联抗血小板+他汀类+β受体阻滞剂+ACEI	1.8%	13
双联抗血小板+抗凝+他汀类+β受体阻滞剂	1.8%	13
双联抗血小板+抗凝+他汀类+β受体阻滞剂+硝酸酯类	1.6%	12
双联抗血小板+他汀类+β受体阻滞剂+硝酸酯类	1.4%	10
双联抗血小板+抗凝+他汀类+硝酸酯类+ACEI	0.9%	7

注:双联抗血小板:阿司匹林+氯吡格雷,阿司匹林+替罗非班,阿司匹林+噻氯匹定,阿司匹林+替格瑞洛;抗凝:肝素,比伐卢定,华法林;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;他汀类:阿伐他汀,瑞舒伐他汀,普伐他汀等。

板+他汀类(15/740,2.0%)、疏血通注射液联合西药常规(13/740,1.8%)、自拟汤剂联合双联抗血小板(13/740,1.8%)等。

表3 PCI术后中西药联用概况

Tab.3 General situation of combination of Chinese and Western medicine after PCI

西药名称	中药名称	联用频次
西药常规	自拟汤剂	59
西药常规	通心络胶囊	18
双联抗血小板+他汀类	自拟汤剂	15
西药常规	疏血通注射液	13
双联抗血小板	自拟汤剂	13
双联抗血小板+抗凝药+他汀类+β受体阻滞剂+ACEI	通心络胶囊	10
双联抗血小板+他汀类+β受体阻滞剂	自拟汤剂	10
双联抗血小板+抗凝药+他汀类	自拟汤剂	8
西药常规	通冠胶囊	7
双联抗血小板+抗凝药+他汀类+β受体阻滞剂+硝酸酯类+ACEI	自拟汤剂	7

2.4 PCI术后联合用药疗程 740个RCT中,共有661个研究提及用药疗程,共有58个不同疗程。其

中 15 个研究为 PCI 术前加术后用药,最短为术前 20 min,最长为术前 3 天+术后长期维持用药。646 个研究为 PCI 术后用药,最短为 2 d,最长为 36 个月。将 661 个研究用药疗程按长短归类,8 周以上研究最多(258 个),其次为≤2 周(217 个),2 周<疗程≤4 周(135 个),4 周<疗程≤8 周(51 个),见图 3。

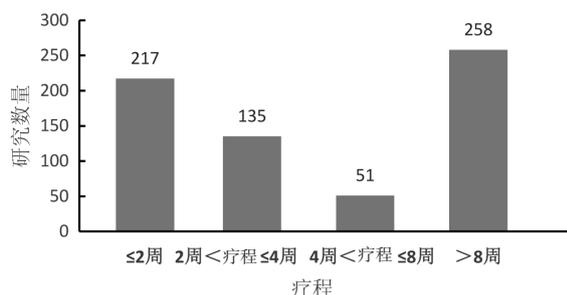


图 3 PCI 术后联合用药疗程

Fig.3 Treatment course of drug combination study after PCI

2.5 PCI 术后联合用药研究的中医证型分类 740 个研究中,共有 196 篇进行了中医辨证分型。将证型进行归类、合并后统计共 31 种,排名前 10 的中医证型如图 4 所示,分别为:气虚血瘀证、血瘀证、痰瘀互结证、气阴两虚证、热雍(毒)血瘀证、气虚痰瘀证、气虚证、痰浊闭阻证、气滞血瘀证、阳虚血瘀证。

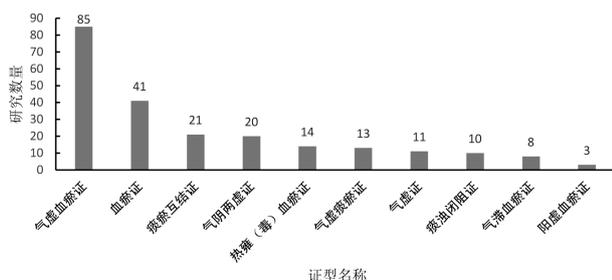


图 4 主要中医证型分布

Fig.4 Distribution of major TCM syndromes

3 讨论

通过研究可知,近年来 PCI 术后的中西药联用研究呈增长趋势。西药以双联抗血小板(59.2%)、他汀类(44.3%)、β受体阻滞剂(28.5%)、硝酸酯类(26.6%)、抗凝药(25.1%)、ACEI(18.7%)为主。中药以活血化瘀药物为主,还包括祛痰剂、温里剂等其他功效药物,中医证型以气虚血瘀证(10.6%)、血瘀证(5.2%)、痰瘀互结证(10.7%)等证型为主,用药与证型基本吻合。近 70%的研究将中成药与西药联合

使用,使用较多的为通心络胶囊(8.1%)、丹红注射液(5.7%)、丹参制剂(丹参多酚酸盐注射液、丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液、丹参冻干粉等,5.3%)、疏血通注射液(2.7%)、参麦注射液(2.0%)。但因研究多数为小样本、单中心临床试验,故其有效性和安全性需借鉴循证医学方法进行综合评价。

本项研究中发现 PCI 术后联合用药存在以下问题:1)药品使用报告不明。28.8%的研究提及使用西药常规,部分研究亦提及使用降压药、降脂药、降糖药等,均未说明具体药品名称,这使得药物的具体联用情况不得而知,影响研究的质量。提示研究者应按照 CONSORT 清单规范、清楚地报告临床试验,为临床提供真实有用的研究证据。2)干预疗程差异大。研究共有 58 种用药疗程,最短为术前 20 min,最长为术前 3 d+术后长期用药。对于同种药品的使用亦存在不同疗程,如通心络胶囊与双联抗血小板+抗凝药+他汀类+β受体阻滞剂+ACEI 联用有 6 d、2 周、4 周、8 周、12 周、24 周等 6 种疗程。此外,还有 10.7%研究未报告用药疗程,可见研究存在用药疗程不一、报告不规范的问题,这与既往其他研究结果一致^[10]。因此,研究者在开展临床试验前应做好顶层设计,围绕临床问题实施方案,优化设计。3)证型名称报告不规范。研究过程中发现,同种证型名称具有多种不同的描述,如血瘀证又有“心血瘀阻、心脉瘀阻”等不同表述。对于证型报告不规范问题亟需建立 PCI 术后的中医证候分型诊断标准,加强规范和使用,避免随意报告。

PCI 术后的中西药联合应用具有一定的疗效,但存在联用药品类型不明确、数量繁多、疗程随意性等问题,也有指标混乱不规范、评价标准不一致等,影响临床研究的质量和可靠性。因此,联用研究需要加强规范,形成指南,同时对产生的协同或拮抗效应进行评价研究,为临床中西药联用提供依据^[11]。

文章是从宏观的临床研究文献层面,以 PCI 术后文献为例对中西药联用研究进行全面梳理,总结当前中西药联用概况,分析研究存在问题,为 PCI 术后联合用药的研究提供基线信息。但研究存在不足之处,需结合真实世界临床实践资料进一步分析联合用药情况。研究的样本为 RCT,与临床实际还有差距,下一步将围绕中西药联合使用的有效性和安全性进行证据系统评价研究,并探索相互作用的相关机制。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [2] 中国心血管病报告编写组.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志,2017,(6):521-530.
- [3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [5] Poston RS, Gu J, Brown JM, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypassgrafting[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, (131): 122-130.
- [6] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, (47): 27-33.
- [7] Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(6): 760-763.
- [8] Zhang Y, Liang J, Zhou YJ, et al. Study on the relationship between aspirin resistance and incidence of myonecrosis after non-emergent percutaneous coronary intervention [J]. Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi, 2005, 33(8): 695-699.
- [9] Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52(9): 734-739.
- [10] 李廷谦. 循证医学与中西医结合现状及设想[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(1): 8-9.
- [11] 张俊华, 李幼平, 张伯礼. 循证中医药学: 理论与实践[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 1-7.

(收稿日期: 2018-07-25)

(本文编辑: 马英, 滕晓东)

Analysis of status on clinical research of integrative Chinese and Western medicine treatments after percutaneous coronary intervention

ZHAO Hongjie¹, GUO Liping², YANG Fengwen¹, ZHANG Mingyan¹, ZHANG Lishuang¹, FENG Rui¹, ZHANG Junhua¹

(1. Evidence-Based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: [Objective] To investigate the status of clinical research on integrative medicine treatments after percutaneous coronary intervention (PCI). [Methods] Seven databases including CNKI, WANFANG Data, Sinomed, Pubmed, Embase, Web of science, Cochrane Library were retrieved to collect randomized controlled trials (RCTs) about integrative medicine treatments for patients after PCI. Two reviewers independently screened literature and extracted data according to the inclusion and exclusion criteria. Disagreements were resolved by discussion. [Results] A total of 740 RCTs were included for analysis. Antiplatelet agents were most commonly used in the analysis of western medicines. The 59.2% of the studies used dual antiplatelet therapy (of which 8.4% used only dual antiplatelets, 50.8% used dual antiplatelets combined with other western drugs, including anticoagulants, statins, beta-blockers, nitrates, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, calcium antagonists, etc.). The 7.3% of the studies used single antiplatelet combined with other western medicines. The 4.7% did not mention antiplatelet therapy. 28.8% of the studies mentioned the use of conventional western medicine, but the specific drug names were not reported. Chinese patent medicine and decoction were most commonly used in the analysis of traditional Chinese medicine. The 39.9% of the studies used oral Chinese patent medicine, including 100 varieties. The top 3 were Tongxinluo capsule (8.1%), compound salvia miltiorrhiza dropping pills (3.1%) and Tongguan capsule (1.6%). The 27% of the studies used traditional Chinese medicine injections, including 31 varieties. The top 3 were Danhong injection (6.6%), Salvia miltiorrhiza polysalinate injection (3.4%) and Shuxuetong injection (2.7%), which were all drugs for activating blood and removing blood stasis. The 33.9% of the studies used decoction, including self-made decoction (25.7%) and classical decoction (8.2%). The 0.4% of the studies used single herb, including 3 varieties which were Salvia miltiorrhiza and Saint John. Grass and ginseng. There were 454 combinations between Chinese and western drug. The top 3 included self-made decoction combined with conventional western medicine (8.0%), Tongxinluo capsule combined with conventional western medicine (2.4%), self-made decoction combined with dual antiplatelet therapy and statins. [Conclusion] There are numerous kinds and quantities of Chinese and Western medicine in integrative medicine studies after PCI. Dual antiplatelet therapies and drugs for activating blood and removing blood stasis were mainly used. Meanwhile, lots of problems were found in the clinical research, and the information reporting is not complete. Thus, the rationality and scientificity of integrative medicine need to be further studied.

Key words: after PCI; integrative medicine; antiplatelet agents; activating blood and removing blood stasis