

复方丹参滴丸治疗心梗患者终点事件发生情况队列研究

复方丹参滴丸降低心原性死亡和再梗死风险

▲山东中医药大学第一临床医学院 袁琛皓 高武霖 刘春花 毕冬雪 王宁 刘育函 山东中医药大学附属医院 戴国华

”

心肌梗死（心梗）是临床危重疾病之一，随着治疗技术的进步，心梗急性期的病死率已得到较好控制，但其远期预后不良，严重影响患者生活质量。

中医药治疗对于改善心梗的预后有一定的作用，但目前中医界对心梗远期预后及终点事件的研究仍不充分。前期研究发现，复方丹参滴丸在心梗的治疗中应用较多，但缺乏循证医学依据。

本研究选择山东省8家三级甲等中医院治疗的急性心梗患者作为研究对象，随访其复方丹参滴丸的使用情况及终点事件的发生情况，报道如下。

资料与方法

队列研究设计

暴露定义 定义应用复方丹参滴丸 ≥ 28 d为暴露，其中 ≥ 28 d且 <3 个月为弱暴露， ≥ 3 个月且 <6 个月为中暴露， ≥ 6 个月为强暴露。

样本量估算 文献报道心梗患者应用复方丹参滴丸后终点事件总发生率为5%，血运重建1年后终点事件发生率为17%。

根据队列研究样本量计算公式估算样本量为155例，设失访率为20%，需纳入194例心梗患者。

纳入与排除标准

选择2008年1月1日至2014年12月31日在山东省中医院、济南市中医医院、淄博市中医医院、青岛市中医医院、威海市中医医院、日照市中医医院、潍坊市中医医院、济宁市中医医院首次诊断为急性心梗的住院患者。

纳入标准：（1）符合心梗全球统一定义；（2）年龄45~75岁。

排除标准：（1）陈旧性心梗患者；（2）心脏介入或搭桥术后患者；（3）无联系电话及现住址患者；（4）住院期间死亡患者；（5）使用除复方丹参

滴丸外其他中成药大于28 d者。

病案调查与随访

制作《复方丹参滴丸治疗心梗患者队列研究调查表》（调查表）。通过山东省中医院等8家医院的病案信息管理系统，检索符合纳入标准的心梗患者。

记录患者姓名、性别、年龄、心梗分型、合并症、并发症、住院期间使用药物以及联系电话、现住址等资料。

通过电话随访、门诊随访、登门拜访、二次随访等方式调查患者出院后复方丹参滴丸及其他药物使用情况和终点事件发生情况，填写调查表。

统计学处理

应用Epidata 3.02软件，建立复方丹参滴丸治疗心梗患者队列研究数据库，采用双人双录入的方式录入数据，导出数据至Excel 2010及SPSS 21.0统计软件。

多组计量资料比较采用方差分析，计数资料采用卡方检验，采用多因素Logistic回归分析统计复方丹参滴丸不同暴露组及其他因素与终点事件发生的相关性。

研究结果

一般资料及随访情况

共纳入病例1452例，其中男909例，女543例，平均65.7岁，合并高血压者759例，合并2型糖尿病患者650例，合并高脂血症者565例。

完成随访1210例，随访时间6个月~6年9个月，平均 (32.4 ± 17.8) 个月，无法取得联系或不合作者242例，失访率16.7%。

复方丹参滴丸暴露情况

依据暴露定义，随访获得暴露组207例，非暴露组1003例。其中强暴露

组72例，男43例，女29例，平均65.43岁；中暴露组64例，男39例，女25例，平均64.01岁；弱暴露组71例，男40例，女31例，平均63.28岁。非暴露组男631例，女372例，平均65.92岁。

各暴露组及非暴露组的病例数、性别及年龄比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

终点事件发生情况

终点事件发生次数较多的依次是心血管再入院、心原性死亡、再梗死、急性心衰等。

其中暴露组心原性死亡率和再梗死率低于非暴露组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），说明使用复方丹参滴丸可以降低心梗患者心原性死亡和再梗死的发生率（表1）。

多元 Logistic 回归分析

设各相关因素为自变量 X_1 （弱暴露）、 X_2 （中暴露）、 X_3 （强暴露）、 X_4 （年龄）、 X_5 （性别）、 X_6 （高血压）、 X_7 （2型糖尿病）、 X_8 （血脂异常）、 X_9 （抗栓药物）、 X_{10} （抗心肌缺血药物）、 X_{11} （调脂药物）、 X_{12} （血管紧张

素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体阻滞药（ARB）]；变量Y为随访期间发生的主要终点事件，进行心梗患者终点事件多元Logistic回归分析。

结果显示，中暴露和强暴露是心原性死亡的保护因素；抗栓药物治疗是再入院和血运重建的保护因素；ACEI/ARB药物治疗是再入院、急性心衰的保护因素；年龄是心原性死亡、急性心衰、严重心律失常、他因死亡的危险因素；合并2型糖尿病是心原性死亡、急性心衰、他因死亡的危险因素。

表1 各暴露组及非暴露组终点事件发生率比较

组别	例数	心血管再入院	心原性死亡	再梗死	急性心衰	血运重建	严重心律失常	脑卒中	出血	低血压	心跳骤停	心原性休克
强暴露组	72	16(22.22)	4(6.94)*	4(5.56)*	4(5.56)	0(0)	3(4.17)	2(2.78)	0(0)	1(1.39)	0(0)	0(0)
中暴露组	64	21(32.81)	4(6.25)*	1(1.56)*	1(1.56)	0(0)	1(1.56)	1(1.56)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
弱暴露组	71	29(40.85)	4(5.63)*	4(5.63)*	1(1.41)	1(1.41)	3(4.23)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
非暴露组	1003	268(26.72)	158(15.75)	86(8.51)	95(9.40)	68(6.73)	46(4.55)	31(3.07)	8(0.79)	7(0.69)	4(0.40)	2(0.20)
合计	1210	334(27.60)	170(14.05)	95(7.85)	101(8.35)	69(5.70)	53(4.38)	34(2.81)	8(0.66)	8(0.66)	4(0.33)	2(0.16)

与非暴露组比较 * $P<0.05$

结果讨论

急性心梗是危害人类健康的重大疾病，是世界范围内人口的主要死亡原因。随着我国经济的迅速发展、人口老龄化的加剧以及生活方式的转变，急性心梗的发病率和死亡率呈逐年增长趋势，心血管病成为

我国疾病死因第一位。

急性心梗属于中医真心痛范畴，本虚标实是其主要病机，本虚以气虚、阴虚为主，标实以气滞、血瘀、痰浊、寒凝多见，刘红旭等对北京地区中医医院400例急性心梗患者住院治疗

情况调查显示，血瘀证患者占93%。

复方丹参滴丸是根据中医传统理论，采用现代高科技手段研制的一种纯中药滴丸剂，由丹参、三七、冰片3药组成。

现代药理学研究表明，复方丹参滴丸具有钙通道阻断、抑制内皮素（ET-1）基因表达、抗自由基损伤、改善左室舒张功能不全、减轻缺血再灌注损伤等作用，广泛应用于心血管系统疾病的治疗。

队列研究是预后研究中最常用的方法，严谨的队列研究设计可提供I a级证据，因预后研究终点事件发生率较低，而要验证某暴露与结局的真实关系，需采用队列研究的方法。

终点事件是指患者最关心、最希望避免的事件，也是临床试验须关注的重要环节，设定明确的终点事件，可以真实地反映心梗患者服用复方丹参滴丸的远期受益情况。

本次研究中，根据前期研究成果，将心血管再入

院、心原性死亡、急性心衰、再梗死、卒中、血运重建、严重心律失常作为终点事件进行观察。

结果显示，心梗患者使用复方丹参滴丸可减少心原性死亡和再梗死的发生，且强暴露较中、弱暴露对心原性死亡的保护作用更强。而有研究表明抗栓药物、抗心肌缺血药物、调脂药物、ACEI类药物能减少心梗患者终点事件的发生，本研究成果与之吻合。

本研究亦显示，年龄越大，心原性死亡、急性心衰、严重心律失常、他因死亡的风险越大；合并糖尿病的心梗患者，其心原性死亡、急性心衰、他因死亡的风险较高。

本研究的病例经过仔细筛选、调查、随访、录入、分析，力求方法学科学、合理，信息可靠、真实，但受人力和时间因素影响，仍存在暴露组样本量较少、随访存在回忆偏倚、失访率偏高等问题，在一定程度上影响对结局的评价，期待后续研究得以借鉴与创新。（本文引自：山东中医药大学学报）

