

# 硝酸甘油对急性心肌梗死患者 病死率影响的 Meta 分析\*

赵立志<sup>1</sup> 姜晓莉<sup>1</sup> 苟冬梅<sup>1</sup> 李东泽<sup>2</sup> 曾锐<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:通过 Meta 分析评价硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率的影响。方法:计算机检索 CBM、维普、万方、中国知网及 PubMed 数据库,检索时间截止至 2017 年 2 月,收集关于硝酸甘油治疗急性心肌梗死的随机对照研究,由 2 名评价者按照纳入和排除标准独立选择文献、提取资料、评价质量,交叉核对并进行方法学质量评估,采用 Stata11.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 11 篇文献,包括 1421 例患者,其中硝酸甘油治疗组(实验组)715 例,常规或安慰剂治疗组(对照组)706 例。异质性分析结果提示该研究具有较好的同质性( $P=0.117$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,硝酸甘油可以降低急性心肌梗死患者的病死率( $OR=0.65,95\%CI:0.47\sim0.90,P=0.01$ ),同时敏感性分析提示敏感性低。结论:硝酸甘油可以降低急性心肌梗死患者的病死率。

**[关键词]** 硝酸甘油;急性心肌梗死;病死率;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.04.001

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Effects of nitroglycerin on mortality in patients with acute myocardial infarction: A Meta analysis

ZHAO Lizhi<sup>1</sup> JIANG Xiaoli<sup>1</sup> GOU Dongmei<sup>1</sup> LI Dongze<sup>2</sup> ZENG Rui<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University; <sup>3</sup>Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University)

Corresponding author: ZENG Rui, E-mail: zengrui\_0524@126.com

**Abstract Objective:** To access the effect of nitroglycerin on mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) via Meta analysis. **Method:** The randomized controlled trials regarding nitroglycerin on AMI were searched from CBM, VIP, WANFANG data, CNKI and PubMed until Feb. 2017. According to inclusion and exclusion criteria, 2 reviewers independently choose and extracte data, cross-check and assess in the quality and methodology. All data were given meta analysis by using stata11.0 software. **Result:** A total of 11 articles and 1421 patients comprising 715 patients with nitroglycerin therapy (research group) and 706 patients with conventional therapy or placebo treatment (control group) were finally included. The included studies showed nitroglycerin can reduce mortality in patients with AMI ( $OR=0.65,95\%CI:0.47\sim0.90,P=0.01$ ), and the differences were statistically significant. No statistically significant heterogeneity was found in our analysis according to which we performed fixed effect model. And the sensitivity analysis showed that our results were reliable. **Conclusion:** Nitroglycerin can reduce mortality in patients with AMI.

**Key words** nitroglycerin; acute myocardial infarction; mortality; Meta analysis

随着我国经济社会的快速发展和人民生活水平的提高,冠心病尤其是急性心肌梗死的发病率及病死率逐年升高,并呈年轻化趋势。世界银行报告显示,2010 年我国约有 800 万心肌梗死患者,到

2030 年将达到 2300 万左右。2010 年我国约有 100 万人死于缺血性心脏病,高居我国死亡及心血管原因死亡的第 2 位<sup>[1]</sup>。急性心肌梗死的发病率和病死率均较高。据统计,我国急性心肌梗死的发病率为 45/10 万~55/10 万<sup>[2]</sup>。张啸飞等<sup>[3]</sup> 调查全国 161 个监测点发现,急性心肌梗死的病死率从 2004 年的 40.4/10 万上升到 45.7/10 万。世界卫生组织报道显示,2006 年全世界有 7 200 000 人死于缺血性心脏病,是急性心肌梗死最常见的死亡原

\* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(No: 16PJ305); 泸州-西南医大联合基金项目(No: 2016LZXNYD-J04)

<sup>1</sup>西南医科大学附属第二医院心脑血管科(四川泸州,646000)

<sup>2</sup>四川大学华西医院急诊科

<sup>3</sup>四川大学华西医院心脏内科

通信作者:曾锐, E-mail: zengrui\_0524@126.com

因<sup>[4-5]</sup>。通过长期的临床研究和实践表明,在急性心肌梗死患者中应用硝酸甘油,能促进其心肌细胞功能逐步改善,最大限度减小心肌梗死面积,有助于患者临床症状的改善。但是关于硝酸甘油是否能降低急性心肌梗死患者病死率尚存争议。本文对 2017 年 2 月以前国内外公开发表的相关随机对照研究文献进行了 Meta 分析,以评价硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 CBM、维普、万方、中国知网及 PubMed 数据库,检索时间截止至 2017 年 2 月。检索词为“硝酸甘油”、“急性心肌梗死”和“nitroglycerin”、“acute myocardial infarction”,查找关于硝酸甘油治疗急性心肌梗死的随机对照实验。通过阅读文献题目和摘要进行初步筛选,排除与研究目的无关的文献,对符合要求的文献查找全文。

### 1.2 文献选择

纳入标准:①纳入人群为确诊的急性心肌梗死患者;②随机对照实验,一组为硝酸甘油治疗组(实验组),一组为常规或安慰剂治疗组(对照组);③年龄 $\geq 18$ 岁;至少设置 2 个组,④提供了完整的数据资料以供进行 Meta 分析。排除标准:①非随机对照研究;②年龄 $< 18$ 岁;③重要资料不全又无法获得的文献;④重复发表的文献。

### 1.3 资料提取

由 2 人根据纳入和排除标准独立评价,初步筛选出文献,而后交叉核对,对有争议的文献由第 3 人进行评价后通过讨论求得统一。资料提取包括:第一作者姓名、发表年份、年龄、性别、硝酸甘油用量、实验组和对照组例数以及各组的死亡人数。

### 1.4 质量评价

依据 Jadad 文献质量进行评价,即根据随机序列的产生(2分)、随机化隐藏(2分)、盲法(2分)和研究撤出情况(1分)进行评价,总分为 7 分。其中 1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。由 2 人独立地对纳入研究进行质量评价,对有争议的文献由第 3 人进行评价后通过讨论求得统一。

### 1.5 统计学处理

采用 Stata11.0 统计软件进行 Meta 分析。对原始计数资料采用比值比(odds ratio, OR)为疗效分析统计量,效应量以 95% 可信区间(credibility interval, CI)表示。采用  $\chi^2$  检验对纳入研究进行异质性分析,当  $P > 0.1$  时,认为数值为同质性,选择固定效应模型;当  $P < 0.1$  时,则认为数值为异质性,选择随机效应模型。结果用 OR 值和 95% CI 表示,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。统计检验用双侧检验,异质性检验水准设为  $\alpha = 0.05$ 。采用 begg's 检验、egger's 检验和漏斗图分析是否存在

发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献概况

通过阅读题目、摘要和正文,最终共纳入研究 11 项<sup>[6-16]</sup>,包括样本 1 421 例,其中实验组 715 例,对照组 706 例(见表 1)。其中 6 篇<sup>[8-9,12-15]</sup> Jadad 文献质量评价为 4~7 分,为高质量文献;其余 5 篇<sup>[6-7,10-11,16]</sup> Jadad 文献质量评价为 1~3 分,为低质量文献。在随访时间方面,从院内病死率至随访 18 个月不等。

### 2.2 临床疗效有效率的结果与分析

**2.2.1 异质性分析及模型选择** 采用卡方检验对纳入研究进行异质性分析,结果显示: $\chi^2 = 15.43, P = 0.117, I^2 = 35.2\%$ (图 1),因此认为该研究具有较好的同质性,采用固定效应模型分析。

**2.2.2 Meta 分析森林图结果解释** 由图 1 可见,11 项随机试验的综合结果(菱形)完全在垂直线的左边,表明实验组的病死率显著低于对照组( $OR = 0.65, 95\% CI: 0.47 \sim 0.90, P < 0.01$ ),即硝酸甘油可以降低急性心肌梗死患者的病死率。

**2.2.3 敏感性分析** 临床疗效比较的 Meta 分析中,逐一排除某研究重新进行 Meta 分析后的结果与未排除前比较,改变不明显,提示敏感性低。由图 2 可见硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率影响的 Meta 分析结果较可靠。

### 2.3 发表性偏倚

发表性偏倚是 Meta 分析中常见的问题,其影响程度较大且较难控制,可能与阴性结果的文献不易发表、纳入文献研究方法质量低下有关。Begg's 检验结果是: $z = 0.31, P = 0.755$ ; Egger's 检验结果是: $t = 0.71, P = 0.494$ 。由图 3 可知,漏斗图未见显著不对称。故 begg's 检验、egger's 检验以及漏斗图均提示存在发表偏倚的可能性较小。

## 3 讨论

急性心肌梗死作为冠心病临床分型中最严重类型之一,是冠状动脉血液供应急剧减少或中断使相应的心肌严重而持久地急性缺血导致心肌坏死。该疾病具有发病急、病情进展快、病情不稳定和致死率高等特点<sup>[17-18]</sup>。硝酸甘油用于急性心肌梗死的临床治疗,其主要作用机制是通过扩张外周血管,特别是增加静脉血容量,减少回心血量,降低心脏前后负荷,从而减少心肌耗氧量;同时还可通过促进心肌血流重新分布来改善缺血区血流供应,在抗缺血和改善心功能方面发挥协同效应;还可直接扩张冠状动脉,增加心肌血流,预防和解除冠状动脉痉挛。

本研究按照 Cochrane 系统评价原则,采用 Meta 分析的方法对硝酸甘油治疗急性心肌梗死的临床随机对照试验的病死率进行了分析,最终纳入

表 1 纳入文献概况

例,  $\bar{x} \pm s$

姓名,年份	Jadad 评分	实验组/对照组		随访 时间	硝酸甘油 用量	实验组		对照组	
		年龄/岁	女性/例			死亡数	总例数	死亡数	总例数
庞海军,2014	3	75±3.9 /76±5.5	50/41	In-hospital	10 μg/min	1	100	5	100
曹金生,2013	3	58.3±4.6 /57.9±4.8	20/19	In-hospital	10 mg	4	42	8	42
方仁,2012	5	62.71±12.54 /62.66±12.47	22/21	In-hospital	10 mg	7	49	5	49
金春飞,2012	5	51.72±13.53 /61.66±13.46	23/21	In-hospital	10 mg	6	48	4	48
韩兰泉,2007	3	67	59	In-hospital	10~20 mg	3	90	10	90
吴智勇等,2002	3	72.9/69.8	4/5	7 d	15~25 μg/min	3	30	7	20
Mahmarián J J 等,1998	7	56±10/58±11	15/40	6 m	0.4~0.6 mg/h	1	75	1	77
Jugdutt B I 等,1988	7	59±14/62±13	34/41	38 d	45±34 μg/min	32	154	48	156
Rentrop K P 等,1984	5	54.5±10.2 /57.2±9.7	9/7	6 m	10 μg/min	4	30	2	31
Lis Y 等,1984	7	—	—	3 m	—	9	70	5	70
Bussmann W D 等,1983	3	—	—	18 m	—	3	27	7	23

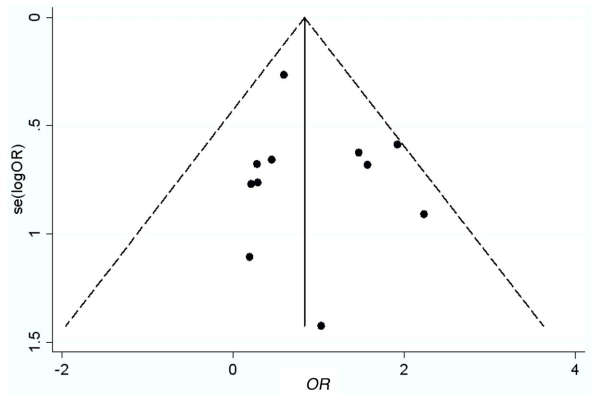
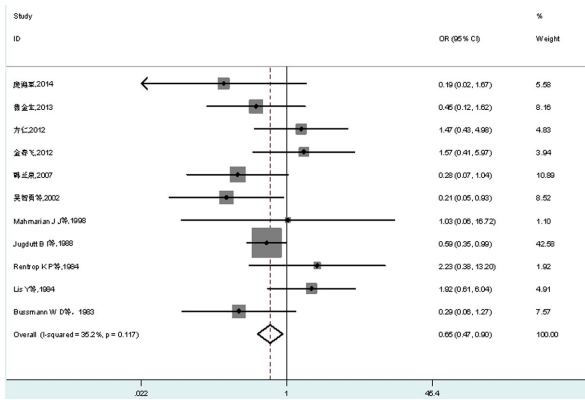


图 1 硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率影响的 Meta 分析森林图

图 3 硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率影响的 Meta 分析漏斗图

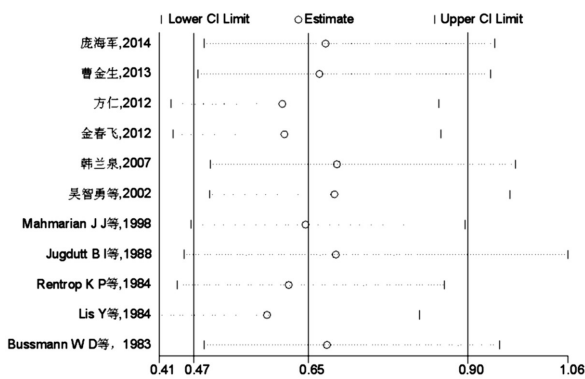


图 2 硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率影响的敏感性分析

11 篇文献,包括 1421 例患者。我们不仅对纳入文献进行了质量评价,还提出了明确的纳入标准和排除标准。依据 Jadad 文献质量评价中的随机序列的产生、随机化隐藏、盲法和研究撤出情况 4 个方面进行质量评价,纳入的文献有 6 篇高质量文献,因而提示本篇系统评价中存在选择性偏倚和实施偏倚的可能性较小。

结果显示,硝酸甘油可以降低急性心肌梗死患者的病死率。有一些研究结果与本文的结论一致。胡大一等<sup>[1]</sup>报道,既往临床研究表明,急性心肌梗死患者再灌注治疗前,应用硝酸脂类药物可以减小心肌梗死面积,从而减少相关并发症和病死率。2001 年的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》指出,AMI 患

者使用硝酸酯类药物可轻度降低病死率<sup>[19]</sup>。然而,也有一些相关研究的结论与本文不同。Sun 等<sup>[20]</sup>报道,长期使用硝酸甘油会导致心肌梗死大鼠的梗死面积增加和心脏射血分数的减少。如果将这项数据推论到人身上,可以认为长期使用硝酸甘油的患者(如急性冠脉综合征患者在急救室中静脉滴注硝酸甘油)会增加心脏损伤的危险性。来自 ISIS-4 的大样本研究表明,58 050 例疑急性心肌梗死入院治疗的患者,给予长效 IS-5-MN(30~60 mg 初始剂量滴定,1 次/d,不论有无应用其他治疗方法),同安慰剂组相比 5 周病死率无显著减低(分别为 7.54% 和 7.34%)<sup>[1]</sup>。在一个回顾性研究中,Nakamura 等<sup>[21]</sup>分析了来自北美、以色列和日本的 3 000 例急性冠脉综合征的患者,发现长期使用硝酸酯制剂(平均时间为 26 个月)可升高病死率,并且有导致心源性死亡的危险性。因此,在各种临床病例中,长期使用硝酸甘油的利弊尚需斟酌。

本篇 Meta 分析有几点不足之处:①有关硝酸甘油对急性心肌梗死患者病死率的影响的随机对照研究较少,本文仅纳入了 11 篇文献、1 421 例患者。这在一定程度上,影响了结论作为循证医学证据的力度。今后尚需更大样本的研究以增加该结论的说服力。②有 5 篇文献是低质量文献,增加了 Meta 分析的偏倚风险。但是敏感性分析显示存在发表性偏倚的可能性较小,因此对结论的影响不大。

基于本篇 Meta 分析,表明短期静脉注入硝酸甘油是安全有效的,并可以降低急性心肌梗死患者的病死率。但是,该结论需要进一步的研究来证实。

参考文献

[1] 胡大一,马长生. 心脏病学实践 2014[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.

[2] 胡善联,龚向光. 中国急性心肌梗塞的疾病经济负担[J]. 中国卫生经济,2003,22(243):32-34.

[3] 张啸飞,胡大一,定容晶,等. 中国心脑血管疾病死亡现状及流行趋势[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(3):179-187.

[4] Organization W H. Geneva:Guidelines for the treatment of malaria 2006[M]. World Health Organization,2006.

[5] Sadowski M,Janion-Sadowska A,Gąsior M,et al. Higher mortality in women after ST-segment elevation myocardial infarction in very young patients[J]. Arch Med Sci,2013,9(3):427-433.

[6] 庞海军. 硝酸甘油治疗急性心肌梗死的临床分析[J]. 中国医药指南,2014,36(12):80-81.

[7] 曹金生. 硝酸甘油用于心肌梗死急救的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(5):1052-1053.

[8] 方仁. 硝酸甘油在院前急救心肌梗死的疗效探讨[J]. 医

药论坛杂志,2012,33(12):25-27.

[9] 金春飞. 院前硝酸甘油急救对心肌梗死心电图结果的影响[J]. 中国现代医生,2012,50(28):36-38.

[10] 韩兰泉. 硝酸甘油对急性心肌梗死并心律失常疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(4):727-728.

[11] 吴智勇,郑茵,张旭日,等. 小剂量硝酸甘油静滴对老年急性心肌梗死的疗效分析[J]. 心血管康复医学杂志,2002,4(11):349-350.

[12] Mahmarian J J, Moyee L A, Chinoy D A, et al. Transdermal Nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction [J]. Circulation, 1998, 97 (20): 2017-2024.

[13] Jugdutt B I, Warnica J W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications[J]. Circulation,1988,78(4):906-919.

[14] Rentrop K P,Feit F,Blanke H,et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med,1984,311(23):1457-1463.

[15] Lis Y,Bennett D,Lambert G,et al. A preliminary double-blind study of intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction[J]. Intensive Care Med,1984,10(4):179-184.

[16] Bussmann W D, Haller M. Possible evidence for a reduction of early and late mortality during nitroglycerin therapy in acute myocardial infarction [J]. Klin Wochenschr,1983,61(8):417-422.

[17] 冯莹,梁锦军,杨波. 急性心梗患者社会支持与生活质量的相关性[J]. 武汉大学学报(医学版),2012,33(2):251-254.

[18] 李萍,宋长爱. 中青年冠心病住院患者的 sF-36、SSRS 和 SAS 调查[J]. 护士进修杂志,2010,25(12):1086-1089.

[19] 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,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中国循环杂志,2001,16(6):407-422.

[20] Sun L,Ferreira J C,Mochly-Rosen D,et al. ALDH2 activator inhibits increased myocardial infarction injury by nitroglycerin tolerance [J]. Sci Transl Med,2011,3(107):107-111.

[21] Nakamura Y,Moss A J,Brown M W,et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. [J]. Am Heart J,1999,138(3 Pt 1):577-585.

(收稿日期:2017-03-13)