

苓桂术甘汤联合常规药物延缓心衰病程有效性和安全性的系统评价和Meta分析

丁芮¹, 朱培超¹, 黄金玲^{1*}, 席俊羽²

(1. 安徽中医药大学/安徽省中医药科学院 中西医结合研究所, 中药复方安徽省重点实验室, 合肥 230012; 2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:对苓桂术甘汤联合常规药物延缓心衰病程的有效性和安全性进行系统评价。方法:系统检索中国知网、万方医学、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、ClinicalKey、Cochrane Library、Web of Science、Medline、Embase数据库,筛选出苓桂术甘汤治疗心衰的随机对照试验,并用RevMan 5.3软件对最终纳入的研究进行Meta分析。结果:纳入27项研究,总样本量3 569例,其中试验组1 816例,对照组1 753例。Meta分析结果显示,与单用常规药物相比,联用苓桂术甘汤能够提高显效率(相对危险度(RR)=1.41,95%置信区间(CI)[1.29,1.54], $P<0.000\ 01$)和总有效率(RR=1.21,95%CI[1.17,1.25], $P<0.000\ 01$),降低血清B型脑钠肽(BNP)水平[均属差(MD)=-390.08,95%CI[-538.84,-241.52], $P<0.000\ 01$]和血清N末端脑钠肽水平(NT-proBNP)(MD=-713.83,95%CI[-828.41,-599.25], $P<0.000\ 01$),升高左心室射血分数(LVEF)(MD=5.73,95%CI[3.33,8.14], $P<0.000\ 01$),降低左心室舒张末期径(LVDD)(MD=-5.23,95%CI[-7.18,-3.29], $P<0.000\ 01$)和左心室收缩末期径(LVSD)(MD=-4.54,95%CI[-6.75,-2.33], $P<0.000\ 01$),增加心搏出量(SV)(MD=5.90,95%CI[4.56,7.25], $P<0.000\ 01$),减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(MD=-37.53,95%CI[-50.72,-24.34], $P<0.000\ 01$)和白细胞介素6(IL-6)(MD=-23.64,95%CI[-47.40,0.11], $P=0.05$),延长6 min步行试验距离(MD=51.08,95%CI[33.01,69.16], $P<0.000\ 01$),降低中医证候积分(MD=-3.50,95%CI[-4.92,-2.07], $P<0.000\ 01$),提高患者生活质量(MD=-7.26,95%CI[-10.43,-4.09], $P<0.000\ 01$),且安全性更高(RR=0.36,95%CI[0.17,0.79], $P=0.01$)。结论:结果表明,苓桂术甘汤联合常规药物治疗可以提高心功能,减轻心纤维化,改善预后,且安全性高。

[关键词] 苓桂术甘汤; 心衰; 安全性; 有效性; Meta分析

[中图分类号] R284.2;R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0212-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221319

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1453.019.html>

[网络出版日期] 2022-08-17 9:20

Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Lingui Zhugantang Combined with Conventional Drugs in Delaying Course of Heart Failure

DING Rui¹, ZHU Peichao¹, HUANG Jinling^{1*}, XI Junyu²

(1. Anhui Province Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui Province Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China;

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Lingui Zhugantang in the treatment of

[收稿日期] 2022-05-16

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373533,81973844);安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020109)

[第一作者] 丁芮,在读博士,从事中药复方防治心血管疾病研究,E-mail:584831330@qq.com

[通信作者] *黄金玲,教授,博士生导师,从事中药复方防治心血管疾病研究,E-mail:jinling6181@126.com

heart failure. **Method:** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, Web of Science, Medline and Embase were systematically searched to screen randomized controlled trials (RCT) of Linggui Zhugantang in the treatment of heart failure. Meta-analysis was performed on the included studies using RevMan 5.3 **Result:** Twenty-seven studies were included with a total sample size of 3 569 cases, including 1 816 in experimental group and 1 753 in control group. Meta-analysis showed that compared with conventional drugs alone, combination of Linggui Zhugantang and conventional drugs improved the marked effective rate [relative risk (RR)=1.41, 95% confidence interval (CI)[1.29, 1.54], $P<0.000\ 01$] and the total effective rate (RR=1.21, 95%CI[1.17, 1.25], $P<0.000\ 01$), decreased the levels of serum B-type brain natriuretic peptide (BNP) [mean difference (MD)=-390.08, 95%CI[-538.84, -241.52], $P<0.000\ 01$] and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) (MD=-713.83, 95%CI[-828.41, -599.25], $P<0.000\ 01$), left ventricular end-diastolic diameter (LVDD) (MD=-5.23, 95%CI[-7.18, -3.29], $P<0.000\ 01$), left ventricular end-systolic diameter (LVSD) (MD=-4.54, 95%CI[-6.75, -2.33], $P<0.000\ 01$), tumor necrosis factor- α (TNF- α) (MD=-37.53, 95%CI [-50.72, -24.34], $P<0.000\ 01$) and interleukin-6 (IL-6) (MD=-23.64, 95%CI [-47.40, 0.11], $P=0.05$), increased left ventricular ejection fraction (LVEF) (MD=5.73, 95%CI [3.33, 8.14], $P<0.000\ 01$), and cardiac output [stroke volume (SV)] (MD=5.90, 95%CI[4.56, 7.25], $P<0.000\ 01$). In addition, the combination prolonged the 6 minute walking test distance (MD=51.08, 95%CI [33.01, 69.16], $P<0.000\ 01$), reduced the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score (MD=-3.50, 95%CI [-4.92, -2.07], $P<0.000\ 01$), and improved quality of life (MD=-7.26, 95%CI [-10.43, -4.09], $P<0.000\ 01$), with higher safety (RR=0.36, 95%CI [0.17, 0.79], $P=0.01$). **Conclusion:** Linggui Zhugantang combined with conventional drug therapy could improve cardiac function, reduce cardiac fibrosis, and improve prognosis, with high safety.

[Keywords] Linggui Zhugantang; heart failure; safety; effectiveness; Meta-analysis

心血管疾病是全球医疗负担最高的疾病,心力衰竭是心血管疾病死亡率的重要因素,其特征是心脏无法泵送足够的血液和氧气来支持其他器官的代谢需求,为心血管疾病的严重和终末阶段,具有高患病率、高致残率、高致死率的特点^[1]。目前全球约有6 400万人患有心衰,且由于人口老龄化、心力衰竭的共病和危险因素负担日益加重以及心脏病患者生存率的提高,该病的患病率不断上升,由此而带来的经济负担日渐加重,在美国,心衰患者的总医疗费用预计将从2012年的209亿美元增加到2030年的531亿美元,该病业已成为全球重大的公共卫生问题^[2-3]。

苓桂术甘汤出自汉·张仲景《伤寒杂病论》,现代药理学表明^[4-7],茯苓可抑制心肌肥厚、增强心肌收缩力、延缓心力衰竭等作用;桂枝可调节心脏血流量、改善炎症微环境等作用;白术可促进血管扩张、减轻心肌氧化损伤等作用;甘草可保护低密度脂蛋白和红细胞免受氧化损伤、清除自由基活性、发挥抗菌抗炎效应。

心衰是苓桂术甘汤的主要适应症之一,鉴于各数据库暂未发现有关治疗心衰的有效性和安全性的系统评价和Meta分析,本研究通过全面检索文

献,进行系统评价和分析,以期为临床使用苓桂术甘汤治疗心衰患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 研究类型为随机对照试验,研究对象均符合《慢性心力衰竭的诊断和治疗指南》和慢性心力衰竭《实用中西医结合内科学》的诊断标准,且心功能范围为II~IV级。干预措施:试验组为苓桂术甘汤,或对照组的基础上加苓桂术甘汤;对照组为西药常规治疗,用药剂量和疗程不限。结局指标至少包括以下显效率、总有效率、血清B型脑钠肽(BNP)、血清N末端脑钠肽(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDD)、左心室收缩末期内径(LVSD)、心搏出量(SV)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、6 min步行试验、中医证候积分、生活质量、不良事件发生情况,其中一项。

1.2 排除标准 合并急性心力衰竭、严重心律失常、严重重要脏器疾病等;研究数据不详,无法获取全文的文献;干预措施中存在其他中药方剂、针灸等;没有所需结局指标的文献;重复数据文献取发表时间较早和数据最齐全的1篇。

1.3 检索策略 检索数据库(中国知网、万方医学、

维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、ClinicalKey、Cochrane Library、Web of Science、Medline、Embase), 搜集关于苓桂术甘汤治疗心衰的随机对照试验(RCT), 检索时间为数据库建库至2022年2月, 同时检索会议论文和学位论文。检索方法为主题词与自由词相结合, 中文检索词包括“苓桂术甘汤”“心衰”“慢性心衰”“随机对照试验”“临床观察”, 英文检索词为“Linggui Zhugantang”“heart failure”“chronic heart failure”“randomized controlled trial”“clinical observation”。

1.4 评价方法

1.4.1 文献筛选与数据提取 先使用NoteExpress软件对1.3项检索策略发现的文献进行重复检查, 再浏览摘要和关键词进行初筛, 并排除明显不符合1.1项纳入标准的文献, 确定最终纳入研究。由两名专业同学独立应用NoteExpress软件、Excel制作并交叉核对资料提取表, 提取数据主要包括第一作者、发表年份、研究对象基线特点、文献质量、诊断标准、干预措施、疗程、结局指标等。如有分歧, 通过和第3位评价者讨论解决。

1.4.2 文献方法学质量评价 应用Cochrane“风险偏倚评估”工具衡量研究风险, 并进行质量评价。

1.5 统计分析 采用RevMan 5.3统计软件进行数据分析。选取均数差(MD)(计量资料)和相对危险度(RR)(二分类变量)作为效应量, 以95%置信区间(CI)表示区间估计。当研究具有同质性($P>0.1$, $I^2<50%$), 选取固定效应模型进行分析; 当研究具有异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50%$), 先进行文献分析, 若经分析后异质性仍然较大, 则选取随机效应模型分析。当该结局指标纳入文献 ≥ 10 篇, 进一步使用漏斗图分析研究的偏倚性。

2 结果

2.1 文献筛选流程 最终纳入27篇^[8-34]符合标准的文献, 均为中文, 见图1。

2.2 纳入研究的基本信息 纳入的27项研究均为中文文献, 均用文字描述试验组与对照组, 且基线可比, 研究对象均符合心衰的诊断标准^[8-34]。总样本量3 569例, 试验组1 816例, 对照组1 753例。单组最大样本量200例, 最小样本量30例。干预措施主要为常规西药治疗+苓桂术甘汤与常规西药治疗比较, 见表1。

2.3 纳入研究的质量评价 有13项^[8, 16, 18, 20-21, 23, 25-27, 31-34]研究报告了具体的随机方法, 包括计算机随机、随机数表法, 其余仅提及随机字

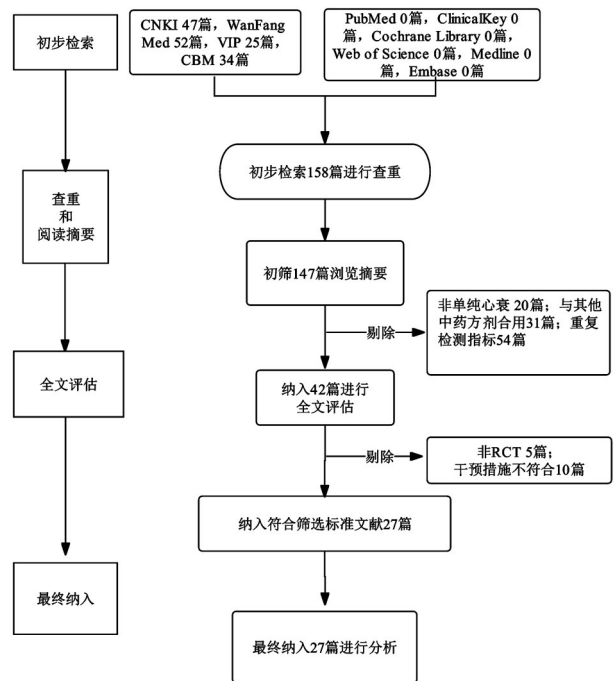


图1 文献检索流程

Fig. 1 Literature screening process

样。14项^[11, 13, 16, 18-21, 23, 25, 27-28, 31-32, 34]研究报告患者签署了知情同意书, 5项^[19-20, 23, 25, 28]研究报告通过伦理审查, 25项^[8-9, 11-16, 18-34]研究报告研究方案, 1项^[27]研究报告样本量估算, 纳入文献的评价结果表明结果数据具有完整性。27项研究均未报告随机方案隐藏情况, 均不清楚其他偏倚是否存在, 见图2。

2.4 Meta分析

2.4.1 显效率 26项研究均报道了苓桂术甘汤加减治疗心衰的显效率, 纳入研究共包括3 437例患者(治疗组1 750例, 对照组1 687例)。各研究间存在中度统计学异质性($P=0.04$, $I^2=36%$), 分析发现毛桂春的研究与其他研究存在显著临床异质性, 剔除此篇文献后, 各研究间存在统计学同质性($P=0.99$, $I^2=0%$)。采用固定效应模型Meta分析, 结果显示, 联用苓桂术甘汤改善心衰的显效率明显高于常规西药治疗, 差异有统计学意义($RR=1.41$, 95%CI [1.29, 1.54], $P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.2 总有效率 26项研究均报道了苓桂术甘汤加减治疗心衰的总有效率, 纳入研究共包括3 437例患者(治疗组1 750例, 对照组1 687例)。各研究间存在中度统计学异质性($P<0.000 01$, $I^2=77%$), 分析发现毛桂春和张国芳的研究与其他研究存在显著临床异质性, 剔除上述2篇文献后, 各研究间存在统计学同质性($P=0.71$, $I^2=0%$)。采用固定效应模型Meta分析, 结果显示, 联用苓桂术甘汤改善

表1 纳入文献基本信息

Table 1 Basic characteristics of included articles

文献来源	样本量		男/女		平均年龄(($\bar{x}\pm s$))/岁		疗程/d	结局指标
	T	C	T	C	T	C		
毛桂春 2021 ^[8]	200	200	140/60	160/40	63.50±3.45	62.75±3.65	-	①③④⑩⑬
张瑛 2019 ^[9]	180	180	79/101	98/82	56.23±6.12	51.29±5.61	14	①④⑤⑫
黄梅 2006 ^[10]	104	105	74/30	72/33	61.00±2.14	61.00±2.14	14	①
张国芳 2017 ^[11]	100	100	-	-	-	-	30	①③⑬
李小球 2005 ^[12]	90	30	-	-	63.60±6.83	63.70±6.24	90	①④⑤⑥⑬
申红 2020 ^[13]	90	90	45/45	25/65	57.14±17.72	45.50±23.04	30	①③
姚淑贤 2015 ^[14]	86	88	54/32	54/34	67.50±0.00	67.50±0.00	14	①④⑤
杨丽容 2014 ^[15]	82	82	42/40	43/39	43.62±5.72	44.12±6.91	21	①⑬
李小伟 2017 ^[16]	66	66	40/26	39/27	62.40±3.30	61.30±3.10	30	⑩⑫
张雨田 2013 ^[17]	60	60	-	-	73.30±9.92	73.40±10.24	14	①②③④⑬
胡红杰 2021 ^[18]	57	57	33/24	30/27	49.68±3.39	50.11±4.20	15	①④⑤⑥⑦⑩
白俊楠 2021 ^[19]	56	56	30/26	28/28	57.80±6.80	57.30±6.80	28	①④⑤⑥⑦⑧⑩⑪⑫
杨潮 2018 ^[20]	56	56	32/24	35/21	52.12±6.32	51.52±6.24	14	①④⑤⑧⑨
张盼奎 2021 ^[21]	56	56	31/25	34/22	64.56±5.22	63.53±4.95	90	①③④⑩
李宏波 2016 ^[22]	58	52	34/24	30/22	58.00±5.00	56.00±4.00	15	①⑪
于建忠 2019 ^[23]	50	50	20/30	22/28	58.30±7.50	57.50±7.80	14	①③④⑤⑥⑦⑧⑩⑪⑫
郭雷 2019 ^[24]	48	48	29/19	27/21	61.62±5.74	61.87±5.43	14	①②④⑩
谭明福 2018 ^[25]	47	47	19/28	21/26	61.50±4.30	62.40±4.50	7	①⑬
方荣 2021 ^[26]	46	46	29/17	28/18	68.11±4.10	67.80±4.00	7	①②③④⑩⑬
牛嘉暄 2021 ^[27]	40	40	14/26	19/21	70.50±0.00	72.50±0.00	30	①⑩⑫
王萍 2020 ^[28]	40	40	24/16	23/17	58.60±2.30	56.20±2.40	28	①④⑤⑥⑧⑨⑩⑬
郝燕梅 2004 ^[29]	40	40	16/24	14/26	60.50±7.07	50.40±6.24	7	①④⑬
吴晶晶 2020 ^[30]	37	37	21/16	22/15	60.80±9.70	59.30±9.20	28	①②③
史珍珍 2021 ^[31]	37	37	15/22	13/24	64.75±6.33	65.29±6.72	28	①③④⑤⑥⑩⑬
巩倩惠 2021 ^[32]	30	30	18/12	16/14	58.63±6.59	58.63±6.59	28	①③④⑧⑨⑩
贺清 2016 ^[33]	30	30	11/19	13/17	62.10±3.52	65.30±4.02	28	①②④⑩⑩⑬
李杨 2018 ^[34]	30	30	18/12	16/14	64.93±6.46	64.73±6.03	28	①③⑩⑫⑬

注: T. 试验组; C. 对照组; -. 未提及; LGZG. 苓桂术甘汤; 基线均衡; ①临床疗效: 显效率、总有效率; ②BNP; ③NT-proBNP; ④LVEF; ⑤LVDD; ⑥LVSD; ⑦SV; ⑧TNF- α ; ⑨IL-6; ⑩6 min 步行试验; ⑪中医证候积分; ⑫生活质量; ⑬不良事件发生情况。主要指标为①, 其余为次要指标

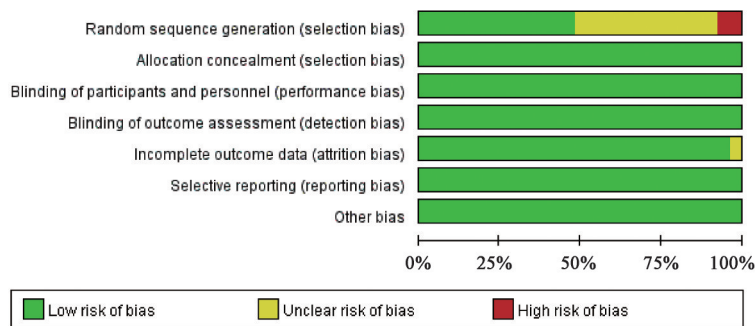


图2 纳入文献偏倚风险

Fig. 2 Proportion of items with risk of bias in included literature

心衰的总有效率明显高于常规西药治疗,差异有统计学意义($RR=1.21, 95\%CI[1.17, 1.25], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.3 BNP 5项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者BNP水平,纳入研究共包括442例患者(治疗组221例,对照组221例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=100\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤降低心衰患者BNP水平效果优于常规西药治疗,差异有统计学意义($MD=-390.08, 95\%CI[-538.84, -241.52], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.4 NT-proBNP 11项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者NT-proBNP水平,纳入研究共包括1 472例患者(治疗组736例,对照组736例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=100\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤降低心衰患者NT-proBNP水平效果优于常规西药治疗,差异有统计学意义($MD=-713.83, 95\%CI[-828.41, -599.25], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.5 左心室射血分数(LVEF) 17项研究均报道了苓桂术甘汤加减升高心衰患者LVEF水平,纳入研究共包括1 472例患者(治疗组1 162例,对照组1 104例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=99\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示联用苓桂术甘汤改善心衰患者LVEF水平优于常规西药治疗组,差异有统计学意义($MD=5.73, 95\%CI[3.33, 8.14], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.6 LVDD 9项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者LVDD水平,纳入研究共包括1 246例患者(治疗组652例,对照组594例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=95\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤降低心衰患者LVDD水平优于常规西药治疗组,差异有统计学意义($MD=-5.23, 95\%CI[-7.18, -3.29], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.7 LVSD 6项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者LVSD水平,纳入研究共包括600例患者(治疗组330例,对照组270例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=92\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著降低心衰患者LVSD水平,差异有统计学意义

($MD=-4.54, 95\%CI[-6.75, -2.33], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.8 心搏出量(SV) 3项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者SV水平,纳入研究共包括326例患者(治疗组163例,对照组163例)。各研究间存在显著统计学同质性($P=0.24, I^2=30\%$),采用固定效应模型Meta分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著升高心衰患者SV水平,差异有统计学意义($MD=5.90, 95\%CI[4.56, 7.25], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.9 TNF- α 5项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者TNF- α 水平,纳入研究共包括464例患者(治疗组232例,对照组232例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=93\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著降低心衰患者TNF- α 水平差异有统计学意义($MD=-37.53, 95\%CI[-50.72, -24.34], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.10 IL-6 3项研究均报道了苓桂术甘汤加减降低心衰患者IL-6水平,纳入研究共包括252例患者(治疗组126例,对照组126例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=100\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可明显降低心衰患者IL-6水平,差异有统计学意义($MD=-23.64, 95\%CI[-47.40, 0.11], P=0.05$)。见增强出版附加材料。

2.4.11 6 min步行试验 7项研究均报道了苓桂术甘汤加减可延长心衰患者6 min步行距离,纳入研究共包括960例患者(治疗组480例,对照组480例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=89\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著延长心衰患者6 min步行距离,差异有统计学意义($MD=51.08, 95\%CI[33.01, 69.16], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.12 中医证候积分 11项研究均报道了苓桂术甘汤加减可降低心衰患者中医证候积分,纳入研究共包括994例患者(治疗组500例,对照组494例)。各研究间存在重度统计学异质性($P<0.000 01, I^2=97\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著降低心衰患者中医证候积分,差异有统计学意义($MD=-3.50, 95\%CI[-4.92, -2.07], P<0.000 01$)。见增强出版附加材料。

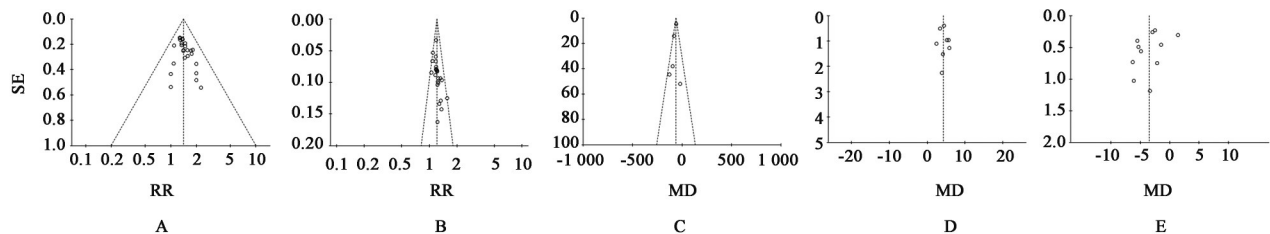
2.4.13 生活质量评分 6项研究均报道了苓桂术

甘汤加减可提高心衰患者生活质量,纳入研究共包括844例患者(治疗组422例,对照组422例)。各研究间存在重度统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 95\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可显著提高心衰患者生活质量,差异有统计学意义($MD = -7.26$, $95\%CI [-10.43, -4.09]$, $P < 0.000\ 01$)。见增强出版附加材料。

2.4.14 安全性评价 3项^[15,25,28]研究均报道了苓桂术甘汤加减治疗心衰患者发生的不良反应,纳入研究共包括338例患者(治疗组169例,对照组169

例)。各研究间存在显著统计学同质性($P = 0.44$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型Meta分析。结果显示,联用苓桂术甘汤可减少不良反应发生,差异有统计学意义($RR = 0.36$, $95\%CI [0.17, 0.79]$, $P = 0.01$)。见增强出版附加材料。

2.5 发表偏倚 将发文量 ≥ 10 篇的心衰患者的显效率、总有效率、NT-proBNP、LVEF、中医证候积分进行发表偏倚分析。从漏斗图可以看出,两侧研究存在部分不对称,提示研究结果存在一定的发表偏倚和小样本效应,见图3。



注:A.显效率;B.总有效率;C.NT-proBNP;D.LVEF;E.中医证候积分

图3 显效率、总有效率、NT-proBNP、LVEF及中医证候积分漏斗

Fig. 3 Funnel plot of significant efficiency, total effective rate, NT-proBNP, LVEF and TCM syndrome integral

3 讨论

3.1 苓桂术甘汤治疗心衰的有效性 心力衰竭是世界范围内发病率和死亡率的重要原因。反映心力衰竭发生和发展的病理生理途径的循环生物标志物可能有助于临床医生对心力衰竭患者的早期诊断和治疗。NP是心肌细胞在压力或容量超负荷时释放的心肌保护激素。BNP和NT-proBNP在心力衰竭的诊断和危险分层中的作用已被广泛证明,是人群筛查和亚临床心力衰竭治疗的指南^[35]。目前射血分数保留型(LVEF $\geq 50\%$)占心力衰竭患者的56%,且由于人口老龄化以及肥胖、糖尿病和高血压的患病率上升,患病率正在迅速增长^[36-37]。射血分数保留型心力衰竭患者功能(LVDD、LVSD、SV)和生活质量严重受损,并且发病率和死亡率很高。此外,对射血分数降低型心力衰竭患者有效的药物对较高LVEF患者疗效较差^[38]。因此,改善整个保留型人群中亚组的表型可能会增强治疗的有效性。

心肌炎症过程表现为全身性慢性低强度反应。在此过程中,心肌细胞分泌各种分子,包括促炎细胞因子、集落刺激因子和趋化因子,这些分子有助于炎症细胞浸润到心肌间质组织中^[39]。慢性全身性炎症与心力衰竭的风险增加有关,IL-6与TNF- α 等生物标志物与心力衰竭及其亚型相关^[40]。6 min步行实验是评估心衰患者的关键预后组成,与低存活率的慢性心力衰竭相关。而在大多数疾病状态

下,超过50 m的步行距离变化同样具有临床意义^[41]。

苓桂术甘汤是一种长期用于治疗心衰的中药方剂,在临床上具有良好的疗效。之前的研究还表明,苓桂术甘汤在心衰动物模型和临床实验中可发挥心脏保护作用并防止心肌纤维化和心室重塑,有效改善中医临床证候^[42-43]。

不良的治疗过程对心力衰竭患者的生活质量发挥严重和负面的影响,导致与健康人和其他慢性病患者相比,生活质量较低。然而,较低的生活质量与更长的住院时间和死亡率以及对医疗系统、家庭和患者施加的更高成本相关^[44]。生活质量是一个多维的概念,它受到经济和社会因素、生活满意度及心力衰竭的严重程度和分期的影响^[45]。通过在身体维度和心理维度进行生活质量评估,确定所需的确切治疗维度,并在所有身体和精神维度实施全面的生活质量提升策略将有助于改善心衰患者预后。

尽管治愈是治疗的主要目标,但治疗相关的严重不良反应是临床实践中的重要问题。不良反应限制了药物的成功,甚至可能导致患者死亡。临床上常联用他汀类药物用于降低不良心血管事件的风险。迄今为止,大量研究都集中在苓桂术甘汤的临床疗效上,其安全性也是临床应用不可忽视的重要考虑因素。

本研究从显效率、总有效率、BNP、NT-proBNP、LVEF、LVDD、LVSD、SV、TNF- α 、IL-6、6 min步行试验、中医证候积分、生活质量、不良事件发生情况等方面系统评价苓桂术甘汤联合常规药物延缓心衰的有效性,可以看出,苓桂术甘汤联合常规药物对心衰患者症状及各项指标的改善明显优于常规治疗。

心衰属于中医“心悸”“胸痹”“喘证”等范畴,其病机多为心、脾、肾阳气亏虚;或水邪上泛。故益气、温阳、化饮为抗心衰的治疗大法^[46]。苓桂术甘汤出自汉·张仲景《伤寒杂病论》,方中茯苓为君,味甘性平,健脾宁心;桂枝为臣,味辛性温,平冲降逆;白术为佐,味苦性温,温阳化饮;甘草益气和中,调和诸药,行温阳益气、健脾化饮之效,在提高心衰治疗的显效率和总有效率^[43]。

3.2 苓桂术甘汤治疗心衰的安全性 对27项研究进行了Meta分析,以评估苓桂术甘汤的安全性。在心衰治疗评价中,与常规药物组相比,苓桂术甘汤组在治疗心衰患者时的不良反应发生率较低。仅3篇^[15,25,28]报道了不良反应,余均未报道不良反应。出现的不良反应均不影响治疗,或患者可以耐受,或在停药后自行消失,或餐后服药可避免,或经证实与常规用药有关。餐后胃饱时,苓桂术甘汤不直接接触胃黏膜,可降低对胃黏膜的刺激风险,从而减少副作用的发生。经翻阅文献资料^[47-50],报告不良反应的研究中使用的常规用药如左西孟旦、贝那普利、地高辛、呋塞米等药物有引起头晕头痛、恶心呕吐、咳嗽、腹泻、低钾的可能,故这3项研究中所提到的不良反应可能是由常规用药引起。因此,苓桂术甘汤延缓心衰患者病程具备一定的安全性。

3.3 研究局限性 首先,大多数研究缺乏随机化程序和盲法信息。纳入研究中仅有13项^[8,16,18,20-21,23,25-27,31-34]报告了具体的随机方法(计算机抽取或随机数字表法),其余仅提及随机字样。纳入的27项随机对照试验中均未提及使用双盲,鉴于实施盲法能够客观评价治疗效应,盲法实施的质量会直接影响研究结果的准确性,今后可参考Cochrane协作网提供的ROB工具条目,在设计试验和具体操作中注意随机方案、隐藏方案和多元盲法实施^[51];其次,本研究的一个目的是检索不同国家的不良反应信息,由于语言障碍,只检索了英文和中文文章,并具体分析了中国人群的不良反应,因此对其他国家人群的影响需要进一步调查。此外,疗效评价指标也不够全面,如ADL评分、Lee氏心衰

积分、心功能疗效(NYHA)分级、心功能指数(CI)、心排量(CO)、红细胞分布宽度(RDW)等远期结局指标均未报道。

4 结论

根据目前资料显示,该分析对苓桂术甘汤的临床安全性提供了最全面的评估,并对不同结局指标进一步进行单独评价。研究发现,与常规西药相比,苓桂术甘汤在改善心衰患者临床疗效和炎症微环境以及生活质量等方面发挥卓越作用,且安全性较高。因此,苓桂术甘汤联合常规西药成为最优心衰疗法的可能性最大。但由于纳入研究方法学与报告质量普遍不高,其结论仍需更多科学设计、大样本、高质量RCT予以验证。心衰过程中复杂的能量代谢与广泛的信号网络紧密交织,因此,系统评价和Meta分析可更好地了解心衰,有助于将其转化为治疗策略。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] CHEN Z, ZHONG C. Oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2):271-281.
- [2] BISHT S, FAIQ M, TOLAHUNASE M, et al. Oxidative stress and male infertility[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(8):470-485.
- [3] CHEN Q M, MALTAGLIATI A J. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(2):77-97.
- [4] LI X, HE Y, ZENG P, et al. Molecular basis for Poria cocos mushroom polysaccharide used as an antitumour drug in China[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1):4-20.
- [5] SUI F, LIN N, GUO J Y, et al. Cinnamaldehyde up-regulates the mRNA expression level of TRPV1 receptor potential ion channel protein and its function in primary rat DRG neurons *in vitro* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(1):76-87.
- [6] ZHU B, ZHANG Q L, HUA J W, et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 226:143-167.
- [7] YANG R, WANG L Q, YUAN B C, et al. The pharmacological activities of licorice[J]. *Planta Med*, 2015, 81(18):1654-1669.
- [8] 毛桂春. 苓桂术甘汤加减治疗脑梗后心衰心肾阳虚证的疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(5):69-70.
- [9] 张瑛,宋丙辉,张乐,等. 苓桂术甘汤加味治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *世界最新医学信息文摘(连*

- 续型电子期刊),2019,19(31):15-16.
- [10] 黄梅. 苓桂术甘汤治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭观察[J]. 实用中医药杂志,2006,22(1):11.
- [11] 张国芳,张玉芝,栗晓乐. 苓桂术甘汤加减治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中医临床研究,2017,9(5):34-35.
- [12] 李小球,耿小茵,王沙燕,等. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2005,20(4):220-222.
- [13] 申红. 苓桂术甘汤加味治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. 名医,2020(1):269.
- [14] 姚淑贤. 加味苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭[J]. 中国民间疗法,2015(6):50-51.
- [15] 杨丽容,陈强. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭82例随机平行对照研究[J]. 实用中西医结合临床,2014,14(6):21-22.
- [16] 李小伟. 苓桂术甘汤加减治疗慢性肺心病顽固性心力衰竭66例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2017,33(10):7-8.
- [17] 张雨田. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(6):661-662.
- [18] 胡红杰. 苓桂术甘汤辅治左室射血分数降低慢性心衰阳虚水泛型效果观察[J]. 实用中医药杂志,2021,37(8):1377-1379.
- [19] 白俊楠. 苓桂术甘汤加减治疗阳虚型慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2021,15(10):202-204.
- [20] 杨潮,李雪萍,魏蜀君,等. 苓桂术甘汤加减联合西医治疗对慢性心力衰竭患者炎症因子、T淋巴细胞亚群及心功能的影响[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(7):1001-1005.
- [21] 张盼奎. 加味苓桂术甘汤联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. 光明中医,2021,36(10):1585-1587.
- [22] 李宏波. 中西医结合治疗慢性肺心病并发顽固性心力衰竭的效果观察[J]. 社区医学杂志,2016,14(8):62-64.
- [23] 于建忠,邓舜,顾景辉. 苓桂术甘汤联合西药治疗慢性心力衰竭的疗效及对心室重构指标、血清学指标的影响[J]. 徐州医科大学学报,2019,39(10):725-729.
- [24] 郭雷,高建凯. 苓桂术甘汤加减方联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭急性发作疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2019(11):1349-1350.
- [25] 谭明福. 加味苓桂术甘汤结合西药治疗慢性肺心病右心衰疗效[J]. 中国继续医学教育,2018,10(8):132-135.
- [26] 方荣,俞洋,欧阳洋,等. 苓桂术甘汤加味对老年急性心力衰竭患者心功能及血清RDW、BNP水平的影响[J]. 中国中医急症,2021,30(7):1282-1285.
- [27] 牛嘉暄. 苓桂术甘汤加减治疗射血分数保留型慢性心力衰竭的临床疗效观察[D]. 天津:天津中医药大学,2021.
- [28] 王萍. 芪苈苓桂术甘汤对冠心病心力衰竭患者心室重构及炎症因子的影响[J]. 浙江中医杂志,2020,55(6):414-415.
- [29] 郝燕梅,闫德春. 苓桂术甘汤加味配合西药治疗心肾阳虚型充血性心力衰竭40例[J]. 北京中医,2004,23(6):342-344.
- [30] 吴晶晶. 苓桂术甘汤治疗心肾阳虚型心力衰竭的疗效观察[J]. 中国医药指南,2020,18(8):173-174.
- [31] 史珍珍,张彦来. 加味苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 新中医,2021,53(20):31-35.
- [32] 巩倩惠,都佩瑶,祁鹏,等. 加味苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭阳虚水停证的疗效观察及对炎症因子的影响[J]. 中医药临床杂志,2021,33(4):746-750.
- [33] 贺清. 加味苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭(心肾阳虚型)的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [34] 李杨. 苓桂术甘汤加味治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证的临床观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2018.
- [35] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. Heart Fail Rev,2022,27(2):625-643.
- [36] TRIPOSKIADIS F, STARLING R C. Chronic heart failure: diagnosis and management beyond LVEF classification[J]. J Clin Med,2022,11(6):1718.
- [37] LEE Y H, CHIOU W R, HSU C Y, et al. Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan treatment[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2022,8(2):118-129.
- [38] GEVAERT A B, KATARIA R, ZANNAD F, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Recent concepts in diagnosis, mechanisms and management [J]. Heart,2022,108(17):1342-1350.
- [39] ALTAMURA M, D'ANDREA G, ANGELINI E, et al. Psychosomatic syndromes are associated with IL-6 pro-inflammatory cytokine in heart failure patients [J]. PLoS One,2022,17(3):e0265282.
- [40] ZHONG Y, CHEN L, LI M, et al. Dangshen erling decoction ameliorates myocardial hypertrophy via inhibiting myocardial inflammation [J]. Front Pharmacol,2021,12:725186.
- [41] RASEKABA T, LEE A L, NAUGHTON M T, et al.

- The six-minute walk test: A useful metric for the cardiopulmonary patient [J]. *Intern Med J*, 2009, 39(8):495-501.
- [42] 汤同娟,王翔,左梦雨,等. 苓桂术甘汤含药血清通过PI3K/Akt信号通路保护H₂O₂诱导的H9c2细胞损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13):1-9.
- [43] 汤同娟,王翔,周鹏,等. 基于Nrf2/BNIP3信号通路探讨苓桂术甘汤含药血清对心肌细胞线粒体氧化应激的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12):3303-3311.
- [44] BUTLER J, FILIPPATOS G, JAMAL SIDDIQI T, et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-preserved trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(3):184-193.
- [45] PATRICK M, MILLER B, WILL B, et al. Anxiety and depression moderate the relationship between quality of life and self-care in patients with heart failure [J]. *Geriatr Nurs*, 2022, 44:54-59.
- [46] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [47] 李善敬,陈庞何,苏成标,等. 左西孟旦联合无创呼吸机治疗急性心肌梗塞合并急性左心衰患者的应用价值及不良反应率分析[J]. *广州医科大学学报*, 2021, 49(4):56-59.
- [48] 孙莉,苟平. 重组人脑利钠肽对慢性心衰急性发作期患者的用药不良反应发生率及疗效分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(31):50, 54.
- [49] 李新敏. 氨氯地平贝那普利片治疗原发性高血压的临床疗效及不良反应探究[J]. *智慧健康*, 2021, 7(23):120-122.
- [50] 徐春芳. 左西孟旦与地高辛治疗慢性心力衰竭的效果及对其不良反应的探讨[J]. *当代医学*, 2021, 27(25):32-34.
- [51] CONCEIÇÃO L, GOIS C, FERNANDES R, et al. Effect of ivabradine on exercise capacity in individuals with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(1):157-163.
- [责任编辑 顾雪竹]