

芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的系统评价

曲凤, 邢冬梅, 郑文科, 田盈, 李焱, 康立源*
(天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193)

[摘要] 目的: 系统评价芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的有效性和安全性。方法: 计算机检索 CNKI, VIP, WANFANG, PubMed, Cochrane 图书馆, 检索时间为建库至 2013 年 2 月, 纳入与芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭相关的随机对照试验, 用 Cochrane 文献质量评价工具评价纳入研究质量, 并采用 RevMan 5.0.2 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 10 篇随机对照试验, 共计 1 070 例患者。Meta 分析结果显示: 与单纯西药常规治疗相比, 芪参益气滴丸联合西药常规治疗可有效提高左室射血分数 [WMD = 0.07, 95% CI (0.05, 0.08), $P < 0.000 01$] 并增加 6 min 步行距离 [WMD = 48.31, 95% CI (39.51, 57.10), $P < 0.000 01$], 芪参益气滴丸可降低血浆 BNP 水平。结论: 芪参益气滴丸可改善缺血性心力衰竭患者心功能, 但是由于纳入文献数量有限, 质量不高, 缺乏足够的证据支持其推广应用。

[关键词] 芪参益气滴丸; 缺血性心力衰竭; 系统评价; 随机对照试验; Meta 分析
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0213-06
[doi] 10.11653/syjf2014030213

Qishen Yiqi Dropping Pills for Ischemic Heart Failure: A Systematic Review

QU Feng, XING Dong-mei, ZHENG Wen-ke, TIAN Ying, LI Yan, KANG Li-yuan*
(Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University
of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically review the effectiveness and safety of Qishen Yiqi dropping pills for ischemic heart failure. **Method:** Randomized clinical trials concerning Qishen Yiqi dropping pills for ischemic heart failure were searched through CNKI, VIP, WANFANG, PubMed, the Cochrane library from inception to

[收稿日期] 20130425(015)
[基金项目] 教育部“创新团队发展计划”项目(IRT1276); 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(2012CB518404)
[第一作者] 曲凤, 硕士, 从事中医药防治心脑血管疾病研究, Tel: 022-59596173, E-mail: qufeng_1988@163.com
[通讯作者] * 康立源, 博士, 副教授, 从事中医药防治心脑血管疾病研究, Tel: 022-59596123, E-mail: klyzm@163.com

- [4] 周兵, 王文波, 曾松林. 中药联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化 33 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(2): 25.
- [5] 韩会敏. 邵铭应用药对治疗原发性胆汁性肝硬化经验[J]. 河北中医, 2012, 34(3): 327.
- [6] 赵琳, 金实. 金实教授治疗原发性胆汁性肝硬化的经验[J]. 四川中医, 2013, 31(1): 8.
- [7] 刘熲天, 薛博瑜. 原发性胆汁性肝硬化化瘀利胆法作用探析[J]. 黑龙江中医药, 2012, 41(2): 4.
- [8] 宗岩. 中西医结合治疗原发性胆汁性肝硬化 22 例临床体会[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2553.
- [9] 黄峰, 戴侃记, 孙晓洁. 补阳还五汤加味治疗原发性胆汁性肝硬化 30 例[J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(5): 39.
- [10] 孟繁钦, 吴宜艳, 雷涛, 等. 茵陈的药理作用及临床应用进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(1): 46.
- [11] 吴献群, 赵君, 滕婧, 等. 单味茵陈蒿对雌孕激素诱导的肝内胆汁淤积孕鼠血生化指标、肝脏病理及血清雌三醇的影响[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(10): 1405.
- [12] 刘成, 杨宗国, 陆云飞, 等. 茯苓多糖退黄疸作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 195.

[责任编辑 邹晓翠]

2013 February. The qualities of included trials were evaluated with the tool of Cochrane method for intervention and the meta-analyses were performed with RevMan5.0.2 software. **Result:** Ten trials involving 1 070 patients were included. The results of Meta-analyses showed that the combination of Qishen Yiqi dropping pills and western medicine therapy could effectively improve the left ventricular ejection fraction [WMD = 0.07, 95% CI (0.05, 0.08), $P < 0.000\ 01$] and increase the six-minute walking distance [WMD = 48.31, 95% CI (39.51, 57.10), $P < 0.000\ 01$], with significant differences compared with the simple western medicine treatment. Qishen Yiqi dropping pills could lower the level of B-type natriuretic peptide. **Conclusion:** Qishen Yiqi dropping pills could improve the heart function in patients with ischemic heart failure. However, due to the small scale and low quality of included RCT, there was not enough evidence for the popularization and application of Qishen Yiqi dropping pills.

[**Key words**] Qishen Yiqi dropping pills; ischemic heart failure; systematic review; randomized clinical trial (RCT); meta-analysis

心力衰竭(心衰)是由于心脏结构或功能异常而引起的具有典型的心衰症状(如呼吸困难、踝部肿胀、疲乏)和体征(如颈静脉压升高、肺部啰音、心尖搏动移位)的临床综合征。在发达国家,约 1% ~ 2% 成年人患有心衰,70 岁以上人群的患病率高达 10% 以上^[1]。仅 2010 年,美国估计用于心衰的直接和间接费用就至少为 392 亿美元^[2]。2003 年顾东风等报道我国心衰患病率约为 0.9%^[3],尽管低于发达国家,但庞大的心衰人群仍为我国的卫生经济造成了巨大的负担。

引起心衰的原因可大致分为缺血性和非缺血性,缺血性心衰的主要发病原因即为冠状动脉病变。无论在欧美国家还是中国,冠心病都已成为心衰的首要病因^[4-7]。芪参益气滴丸于 2003 年经国家食品药品监督管理局批准上市,用于治疗冠心病心绞痛,临床上亦将其用于缺血性心衰的治疗,但疗效和安全性尚不清楚。本文通过芪参益气滴丸治疗缺血性心衰的系统评价,为临床推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 试验类型:随机对照试验(RCT)。

研究对象:缺血性心力衰竭人群。

干预措施:治疗组采用芪参益气联合西药常规治疗,对照组采用西药常规治疗。

结局指标:主要结局指标为左室射血分数(LVEF)、6 min 步行试验(6MWT),次要结局指标为脑利钠肽(BNP)、再次住院率和安全性。

排除重复研究和正在进行的研究。语言仅限于英文和中文。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库

库(WANFANG)和维普中文科技期刊全文数据库(VIP),检索时间均为建库至 2013 年 2 月。中文检索词为“芪参益气”,英文检索词为“QSYQ, QiShenYiQi, QiShen YiQi, qishenyiqi, qishen yiqi”,采用主题词或自由词检索。

1.3 文献筛选和资料提取 有两名研究者独立按照文献纳入与排除标准筛选和纳入文献,并提取文献信息,若有争议,则协商解决。

1.4 质量评价 由两名研究者分别独立采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[8]进行纳入文献的质量评价。文献质量评价主要包括:①随机序列;②分配隐藏;③盲法;④不完全结果数据;⑤选择性报告;⑥其他偏倚。用“是”“否”“不清楚”判断各项指标。

1.5 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.2 软件进行数据分析,计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),两者均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。采用 χ^2 检验分析统计学异质性,显著性水平设定为 $\alpha = 0.1$ 。若无临床异质性,采用固定效应模型($P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$);若有异质性,使用敏感性分析或亚组分析查找异质性原因,若仍不能找出原因,采用随机效应模型(random effects model)或描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选 文献筛选流程图及结果见图 1。初步检索共获得 712 篇文献。根据文献纳入与排除标准,阅读文题、摘要后,排除 663 篇,查阅全文后,排出 39 篇,最终纳入 10 篇文献。

2.2 纳入文献特征 纳入文献基本特征见表 1。共纳入 10 个 RCT^[9-18],纳入文献均来源于国内,发

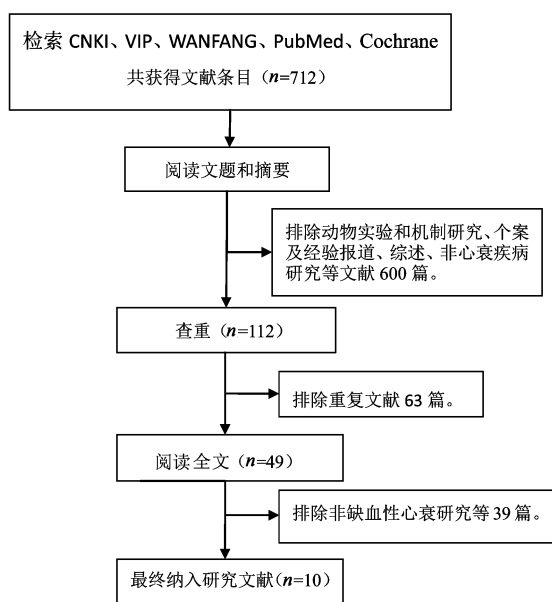


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究文献的基本特征

纳入研究	研究对象			缺血性心衰			干预措施			
	例数芪 /对	性别 男/女	年龄(平均)/岁	病程(平均)	原发病	心功能 分级	芪参益气滴丸 用法用量	联合用药 (即对照组)	疗程	观察指标
贾海莲,2012	40/40	36/44	42~80(62.4±8.6)	未提及	缺血性心脏病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	8周	临床疗效,中医证候疗效;LVEF,6MWD,NT-proBNP;心血管事件,不良反应,肝肾功能
张捷,2012	79/79	82/76	芪:45~75(60±5.5) 对:48~72(62±2.5)	未提及	缺血性心脏病	III~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	4周	临床疗效;LVEF,6MWD,BNP;不良反应
安炎霞,2010	64/64	73/55	芪:60~72(67±4) 对:63~75(68±6)	未提及	冠心病	III~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	14 d	6MWD
马爱玲,2013	24/24	未提及	未提及	未提及	冠心病高血压等	未提及	0.5 g/次,tid ¹⁾	西药常规治疗	8周	LVEF,6MWD,BNP
陈世蓉,2011	43/47	43/47	40~75(58.8)	未提及	冠心病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	3月	临床疗效;LVEF,LVd,BNP
曹继云,2012	66/66	82/50	48~81	未提及	冠心病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	14 d	临床疗效;LVEF;副作用,肝肾功能
王冬,2010	89/76	91/74	46~78(57.8)	4月~12年(4.6年)	冠心病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	1年	疗效;再住院率;LVEF,LEDV,LESV
王伟东,2011	40/40	38/42	56~70(65.7)	6月~15年(7.2年)	冠心病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	14 d	心功能疗效,中医临床症状疗效
曹莉芳,2012	64/65	71/58	芪:43~70(61±8) 对:41~70(61±8)	芪:0.5~20(2.6±2.8)年 对:0.8~10(2.4±1.6)年	冠心病	II~III	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	6周	心功能疗效;FS,SV,CO和LVEF ²⁾ ;不良反应,电解质,肝肾功能
祁俊仙,2010	30/30	31/29	芪:74.97±9.49 对:75.20±7.37	未提及	冠心病	II~IV	0.5 g/次,tid	西药常规治疗	1月	临床疗效;APN,hs-CRP,心率、血压

注:1)该文献原文中未提及试验组芪参益气滴丸的用法用量,经与原作者联系,得知其具体用量为0.5 g/次,3次/日(说明书);2)该文献中缺少观察指标左室短轴缩短率(FS)、每搏量(SV)、每分心排量(CO)和LVEF的具体结果,无法纳入分析。

2.3 纳入研究质量评价(表2) 10篇纳入研究均采用随机方法,其中8篇随机方法未明确陈述,1篇采用随机数字表法^[9],1篇按入院序号进行随机化分组^[14]。仅有1篇研究采用盲法^[17],其余均未提及分配隐藏和盲法。纳入研究无法明确判断是否存在选择性报告偏倚和其他偏倚。

2.4 研究结果

2.4.1 主要结局指标

2.4.1.1 左室射血分数(LVEF值) 共纳入6个RCT^[9-10,12-15],各研究间无统计学异质性($P=0.54$,I^2=0\%),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示:与单纯西药常规治疗相比,芪参益气滴丸联合西药常规治疗能有效提高左室射血分数,改善患者心功能,差异有统计学意义[WMD=0.07,95%CI(0.05,0.08), $P<0.0001$](图2)。

表时间集中在2010~2013年。共包括1070例患者,其入组时心功能为II~IV级,其中2个RCT^[10,11]患者心功能为III~IV级,1个RCT^[17]患者心功能为II~III级,还有1个RCT^[12]未提及患者心功能分级。芪参益气滴丸用量为0.5 g/次,3次/日,疗程14 d~1年。有7个RCT^[9-10,12-15,17]采用左室射血分数(LVEF)作为观察指标;4个RCT^[9-12]以6分钟步行距离(6MWD)为指标;3个RCT^[10,12-13]描述血浆BNP水平,1个RCT^[15]报告再住院率。有8个RCT^[9-10,13-18]对临床疗效或心功能分级疗效进行分析,2个RCT^[9,16]记录了中医证候疗效,各有1个RCT以左室舒张末内径(LVDd),左室舒张末期容积(LVDV),左室收缩末期容积(LESV),血浆N-末端利钠肽(NT-proBNP)水平,血清脂联素(APN)水平、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平等作为观察指标。

2.4.1.2 6 min步行距离(6MWD) 有4个

表 2 纳入研究质量评价

纳入研究	随机序列	分配隐藏	盲法(单盲/双盲)	不完整结果数据	选择性报告	其他偏倚
贾海莲, 2012	是(随机数字表)	否	否	否	不清楚	不清楚
张捷, 2012	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
安炎霞, 2010	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
马爱玲, 2013	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
陈世蓉, 2011	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
曹继云, 2012	是(入院顺序单双号)	否	否	否	不清楚	不清楚
王冬, 2010	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
王伟东, 2011	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚
曹莉芳, 2012	不清楚	是	是(双盲)	不清楚	不清楚	不清楚
祁俊仙, 2010	不清楚	否	否	否	不清楚	不清楚

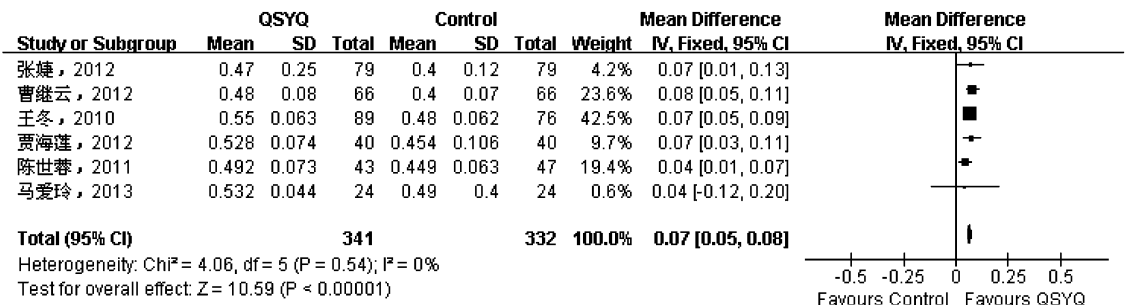


图 2 左室射血分数的增加 Meta 分析

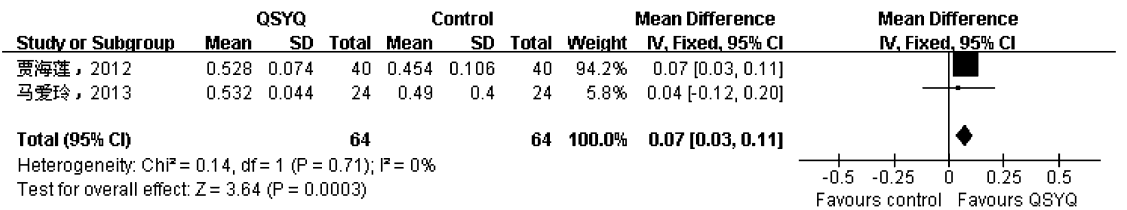


图 3 疗程为 8 周的 2 个 RCT 左室射血分数的增加 Meta 分析

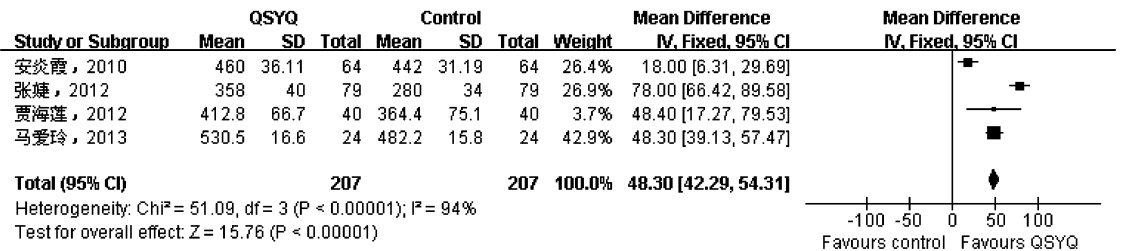


图 4 6 min 步行距离的增加 Meta 分析

RCT^[9-12] 选择 6 min 步行试验作为疗效指标。异质性检验显示各研究间有统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 94%$) (图 4)。进一步查找产生异质性的原因, 进行敏感性分析, 未能消除异质性。根据疗程进行亚组分析, 纳入疗程均为 8 周的 2 个 RCT^[9, 12], 异

质性检验结果为: $P = 1.00$, $I^2 = 0%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 与单纯西药常规治疗相比, 芪参益气滴丸联合西药常规治疗能提高受试者运动耐量, 增加 6 min 步行距离, 差异有统计学意义 [WMD = 48.31, 95% CI (39.51, 57.10)], $P <$

0.000 01](图5)。

2.4.2 次要结局指标

2.4.2.1 脑利钠肽(BNP) 有3个RCT^[10,12-13]选择血浆BNP水平作为疗效指标。异质性检验显示

各研究间有明显统计学异质性($P < 0.00001, I^2 = 99%$)(图6),通过敏感性分析或亚组分析均未查明产生异质性的原因,故采用描述性分析。

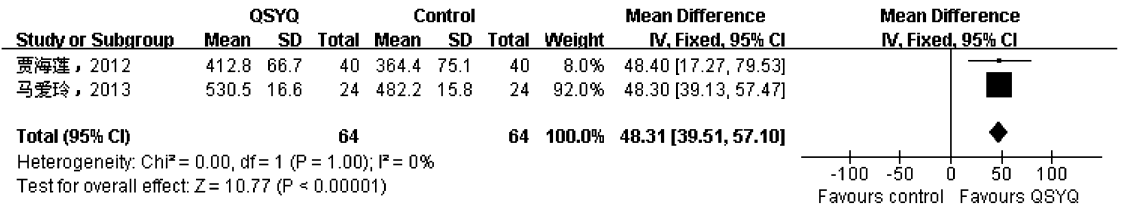


图5 疗程为8周的2个RCT 6 min步行距离的增加 Meta分析

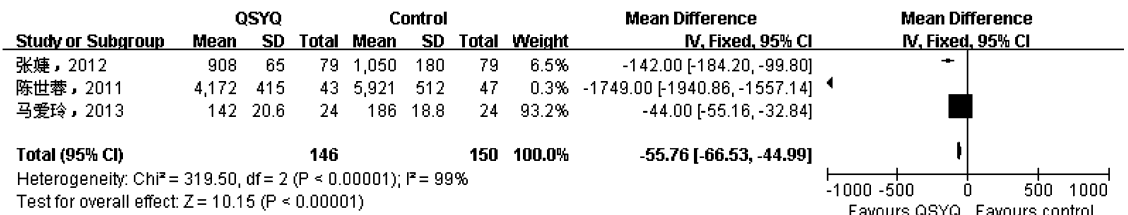


图6 B型钠尿肽的减少 Meta分析

张捷^[10]研究显示:治疗后,芪参益气滴丸联合西药常规治疗组血浆BNP水平为(908 ± 65) ng · L⁻¹,西药常规治疗组血浆BNP水平为(1 050 ± 180) ng · L⁻¹。两组相比差异有统计学意义(P < 0.05)。

马爱玲^[12]研究显示:治疗后,芪参益气滴丸联合西药常规治疗组血浆BNP水平为(142 ± 20.6) ng · L⁻¹,西药常规治疗组血浆BNP水平为(186 ± 18.8) ng · L⁻¹。两组相比差异有统计学意义(P < 0.05)。

陈世蓉^[13]研究显示:治疗后,芪参益气滴丸联合西药常规治疗组血浆BNP水平为(4 172 ± 415) ng · L⁻¹,西药常规治疗组血浆BNP水平为(5 921 ± 512) ng · L⁻¹。两组相比差异有统计学意义(P < 0.05)。

2.4.2.2 再住院率 仅有1个RCT^[15]报告再住院率。王冬^[15]研究显示:芪参益气滴丸联合西药常规治疗组患者的再住院率为12.36%,单纯西药常规治疗组患者的再住院率为25%,二者相比差异有统计学意义(P < 0.05)。

2.4.2.3 安全性分析 4个RCT^[9-10,14,17]均未发现明显不良反应。其余6个RCT未提及不良反应。

3 结论

Meta分析结果显示:与单纯西药常规治疗相

比,芪参益气滴丸联合西药常规治疗可有效提高左室射血分数并增加6 min步行距离,差异有统计学意义(P < 0.000 01);芪参益气滴丸可降低血浆BNP水平。由于纳入文献有限,尚需要进一步证实芪参益气能否降低再住院率。另外,纳入研究中未发现与芪参益气滴丸有关的不良反应,但因记录不良反应的研究较少,其安全性尚不清楚。

评价过程中发现,纳入研究文献质量普遍偏低,大多研究中产生随机序列的方法以及如何实施分配隐藏、盲法均不明确;纳入的研究虽都采用西药常规治疗做对比,但具体的药物和剂量等可能不同;受试者的初始心功能分级、心衰病程以及治疗疗程等均存在差异,这些都可能对研究结果产生影响,从而降低结论的说服力。另外,部分研究中疗效指标的选择及规范化问题亦有所欠缺。有些指标的选择不能很好地反映患者心功能的改善情况,且由于选择相同指标的文献数量有限,不利于系统评价的进行。部分观察指标不规范,例如个别研究中未能明确界定临床疗效和心功能分级疗效的不同,将之混为一谈,从而导致无法确切、综合地评价其疗效。

因此,应提高芪参益气滴丸治疗缺血性心衰的临床试验质量,开展高质量的随机、对照、双盲试验。应保证采用真正的随机发法,并对随机分配方案进行完善的隐藏,确保组间基线的均衡性,以减少选择

性偏倚;尽量采用标准化治疗方案和统一、标化的测量方法以及规范化的评定标准,并实施盲法干预以避免实施偏倚和测量偏倚;尽可能选择心衰指南设定或大部分研究认可的观察指标作为主要结局指标,从而更好地判断芪参益气滴丸对于缺血性心衰治疗的有效性。另外,对于失访、退出等指标及其原因,应予以详细报告,以保证结果数据的完整性。还应确保不良反应的及时记录和完整报告,包括阴性结果的记录,以便更好地分析芪参益气滴丸的安全性。

[参考文献]

[1] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33:1787.

[2] Lloyd-Jones D, Adams R J, Brown T M, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(7):46.

[3] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):3.

[4] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC(HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10:933.

[5] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults; a report of the American college of

cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53:1.

[6] 中华医学会心血管病学分会.中国部分地区1980、1990、2000年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J].中华心血管病杂志,2002,30(8):450.

[7] 上海市心力衰竭调查协作组.上海市1980、1990、2000年心力衰竭住院患者流行病学及治疗状况调查[J].中华心血管病杂志,2002,30(1):24.

[8] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. Wiley: Online Library, 2008.

[9] 贾海莲,张克清.芪参益气滴丸对缺血性心肌病心力衰竭患者心功能及NT-proBNP的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):228.

[10] 张捷,邓涛,陈本发,等.芪参益气滴丸治疗缺血性心肌病心力衰竭患者的临床观察[J].当代医学,2012,18(14):77.

[11] 安炎霞,张群生,丁智晓.芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的临床观察[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(3):367.

[12] 马爱玲,吴兆增,邵宁,等.芪参益气滴丸对缺血性心衰与非缺血性心衰的治疗作用比较[J].陕西中医学报,2013,36(1):80.

[13] 陈世蓉.芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心衰心绞痛疗效分析[J].中外健康文摘,2011,39(8):420.

[14] 曹继云,杨延,张学颖,等.芪参益气滴丸联合螺内酯治疗冠心病、慢性心功能不全疗效观察[J].医学理论与实践,2012,25(18):2231.

[15] 王冬,王岩.芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的临床观察[J].吉林医学,2010,31(16):2418.

[16] 王伟东.芪参益气滴丸治疗冠心病慢性充血性心力衰竭临床观察[J].中医药信息,2011,28(4):83.

[17] 曹莉芳,霍本良,王立旗.芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究[J].中国医药指南,2012,25(10):442.

[18] 祁俊仙,袁如玉,李广平,等.冠心病慢性心力衰竭患者血清脂联素水平及芪参益气滴丸对其影响[J].陕西医学杂志,2010,39(12):1624.

[责任编辑 邹晓翠]