

苓桂术甘汤及其加味辅助治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析

邱明亮¹, 毛静远^{2*}, 王家莹¹, 王贤良², 侯雅竹²

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院心血管科, 天津 300193)

[摘要] 目的: 系统评价西药常规治疗加苓桂术甘汤或加味方与单纯西药常规治疗心力衰竭的临床疗效。方法: 电子检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library。手工检索相关杂志, 搜集单纯西药常规与西药常规加苓桂术甘汤及其加味方治疗慢性心力衰竭的随机对照试验, 按照相关方法评价纳入文献质量和提取有效数据进行 Meta 分析。结果: 共纳入 4 个 RCTs, 总计 280 例患者。Meta 分析显示: 西药常规加用苓桂术甘汤或其加味方可提高心力衰竭治疗的总有效率[OR = 2.79, 95% CI(1.43, 5.46), P = 0.003]; 可提高心脏的左室射血分数, 单纯苓桂术甘汤亚组[WMD = 4.77, 95% CI(2.04, 7.50), P = 0.006], 苓桂术甘汤加味方亚组[WMD = 11.50, 95% CI(6.39, 16.61), P < 0.001]; 此外, 分别有 1 项研究显示苓桂术甘汤及其加味方可减少血浆(BNP), (ANP) 浓度。结论: 西药常规加用苓桂术甘汤及其加味方较单纯西药常规治疗可进一步提高心力衰竭的临床疗效。

[关键词] 苓桂术甘汤; 心力衰竭; 系统评价; Meta-analysis

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0243-05

A Meta-analysis: Effect of Lingui Zhugan or Added Formula on Chronic Heart Failure

QIU Ming-liang¹, MAO Jing-yuan^{2*}, WANG Jia-ying¹, WANG Xian-liang², HOU Ya-zhu²

(1. Tianjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjing 300193, China;

2. First Affiliated Hospital of Tianjing University of TCM, Cardiovascular Department, Tianjing 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical effect and safety of western medicine plus lingui Zhugan or added formula versus western medicine alone for chronic heart failure (CHF) patients. **Method:** We systematically searched the cochrane library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, Wanfang, VIP databases and other relevant databases and journals to identify randomized controlled trials (RCTs). According to evidence-based medicine (Cochrane) systematic evaluation method, we assessed the quality of included studies one by one, extracted valid data and undertook the Meta-analysis with RevMan 5.0.2 software. **Result:** Four randomized controlled trials involving 280 patients are included. The results of meta-analysis showed that western medicine plus Linggui Zhugan or added formula could improve the total effective rate[OR = 2.79, 95% CI(1.43, 5.46), P = 0.003]. Western medicine plus Linggui Zhugan formula could increase left ventricular ejection fraction[WMD = 4.77, 95% CI(2.04, 7.50), P = 0.006], western medicine plus added Lingui Zhugan formula [WMD = 11.50, 95% CI(6.39, 16.61), P < 0.001]. Meanwhile, only one study indicated that western medicine plus Lingguizhugan or added Formula could reduce the plasma BNP and ANP levels, respectively. **Conclusion:** By comparison with western medicine, western medicine plus Lingguizhugan or added formula can improve the therapeutic effects in CHF patients.

[Key words] Lingui Zhugan formula; chronic heart failure; systematic review; Meta-analysis

[收稿日期] 20110315(024)

[基金项目] 心力衰竭中医治疗整体效应综合评价方法研究(2006BAI08B02-01)

[第一作者] 邱明亮, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合心血管内科, Tel: 13622090743, E-mail: mingliangqiu@126.com

[通讯作者] * 毛静远, E-mail: jymao@126.com

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征,是由于各种原因的初始心肌损伤,引起心脏结构和功能的变化,最后导致心脏泵血功能低下^[1],临床表现为气短、咳嗽、水肿等。心衰呈进行性发展,即使没有新的心肌损害,临床处于稳定状态,心脏功能仍不断逐渐恶化。苓桂术甘汤是张仲景治疗痰饮的经典处方,由茯苓、桂枝、白术、甘草 4 味中药组成,具有温阳利水功能,尤治中焦脾阳不足、水停下中焦的痰饮病^[2],现作为治疗心血管疾病常用的方剂之一^[3],广泛用于心衰的治疗,临床报道显示有一定的疗效,但现今未见相关系统评价的研究。本文拟通过对苓桂术甘汤及其加减方治疗心衰有关报道的系统评价,为临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 研究类型:临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),对是否使用盲法和语言均不限制。研究对象:符合慢性心力衰竭诊断标准, NYHA 心功能分级为 II ~ IV 级的慢性心力衰竭患者,年龄 18 岁以上,性别、种族不限。原发疾病包括冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、肺源性心脏病、扩张型心肌病及病毒性心肌炎等。干预措施对照组:用西药常规治疗(包括利尿剂、ACEI 或 ARB、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄制剂、硝酸酯类等);试验组:常规治疗基础上加用苓桂术甘汤或其加减方。

1.1.2 排除标准 重复发表文献、动物实验、病例观察报道、综述、专家评述、专题报道、联合应用其他中药方剂的对照试验、文章信息缺失或无法获得全文者等。

1.2 结局指标 治疗心衰的总有效率、左室射血分数(LVEF)、脑利钠肽(BNP)、心房钠肽(ANP)。

1.3 文献检索 检索数据库,包括中国期刊全文数据库(CNKI, 1980 ~ 2011. 3)、中文科技期刊全文数据库(VIP, 1989 ~ 2011. 3)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1981 ~ 2011. 3)、万方数据库;外文数据库包括 PubMed(1978 ~ 2011)、The Cochrane Library(2011 年第 3 期)和 EMBASE(1995 ~ 2011),追踪纳入文献后的参考文献,以尽可能纳入相关研究,查找灰色文献,使漏检的可能性降低,对于信息不全的文献,手工检索相关杂志。中文检索主题词包括“苓桂术甘”或(“茯苓”和“桂枝”和“白术”),“心力衰

竭”、“心衰”、“心功能不全”、“心悸”、“喘证”等。英文检索词包括“heart failure”、“lingguizhugan”等。

1.4 文献筛选 由 2 名研究者分别独立检索文献,首先阅读文章摘要和标题,删除明显不相关文献和重复文献,筛选得到的文献进行全文检索及评价,以确定是否真正符合纳入标准。意见不一致时通过讨论或咨询第 3 位评价者决定。

1.5 质量评价 根据 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.2 评价标准,分别按分配序列的产生、隐蔽分组、盲法、失访和意向性分析的情况评估每个 RCT 的质量,将每项分为“恰当”、“不恰当”、“不清楚”3 个等级进行判定。“恰当”指方法描述清楚且正确,或资料完整,或无选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性低;“不恰当”指方法使用不当,或未使用隐蔽分组,或资料不完整,或存在选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性高;“不清楚”指文中未描述,情况不详,表明发生偏倚可能性的程度不明确。意见不一致时通过和第 3 位评价者讨论决定。

1.6 资料提取 设计资料提取及质量评价表格,同样由 2 位研究者独立对每 1 篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧,通过和第 3 位评价者讨论解决。

1.7 数据分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.2 软件进行数据分析,计数资料用优势比(OR),计量资料采用加权均数差(WMD),两者均以 95% 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 $\alpha = 0.1$ 。无临床异质性测量结果采用固定效应模型($P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$);若异质性明显,查找原因,去除对研究影响较大的研究后进行比较;若未找出临床和方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释研究结果。如果存在临床或方法学异质性,则采用随机效应模型或描述性分析,检验结果在森林图中列出。对潜在的发表偏倚采用“漏斗图”进行分析。

2 结果

2.1 文献检索 共检出文献 499 篇,使用 Note express 软件排除重复文献 194 篇;进一步阅读剩余 299 篇文献标题和摘要,排除动物实验,综述等不符合条件文献 274 篇,进一步阅读余下 31 篇文献全文,排除干预措施为多个方剂联合应用的文献或西药常规用药不规范的文献等,最终纳入 4 个 RCTs,均为

中文文献(图1)。

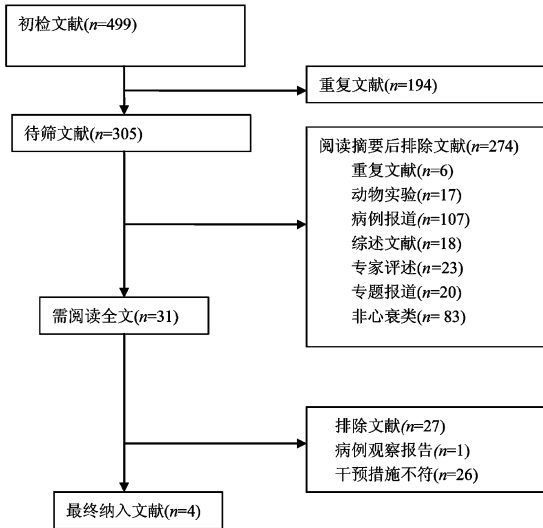


图1 文献检索流程

2.2 纳入文献的一般特征

2.2.1 患者情况 4个RCTs共纳入280例病人;年龄31~85岁;病程3个月~28年,其中1篇未提及^[7];原发病为肺心病占6.07%(17/280),冠心病占31.07%(87/280),高心病占13.57%(38/280),风心病占2.36%(5.71/280);心衰分级,Ⅱ级占18.57%(52/280),Ⅲ级占19.29%(54/280),Ⅳ级占4.64%(13/280),其中2篇文章未提及^[4,6](表1)。

2.2.2 干预措施 4个RCTs中,均为在西药常规治疗基础上加用苓桂术甘汤治疗^[4,6]或者苓桂术甘汤加味方治疗^[7],治疗剂量为每日1剂,水煎服,共煎成200~300 mL,分2~3次服用(表2)。

2.2.3 结局指标 4篇文献均采用治疗心衰的总有效率作为结局指标,3篇将心功能LVEF作为主要结局指标,其他如每分输出量CO、左室收缩末内径

表1 纳入各研究患者的基本情况($\bar{x} \pm s$)

| 纳入研究 | 男/总(例) | 平均年龄 /岁 | 心衰病程 /年 | 原发疾病 | | | | | | NYHA 心功能分级 | | |
|-------------------------|--------|----------------------------------|--------------------------------|------|----------------|---|----|---|---|------------|----|---|
| | | | | C | H | R | P | D | O | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ |
| 李小球 2004 ^[4] | 不详/120 | A. 63.6 ± 6.83 B. 63.7 ± 6.24 | A. 4.8 ± 1.65 B. 4.7 ± 1.62 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 韩彦文 2008 ^[5] | 30/60 | A. 64.5 ± 12.5 B. 61.6 ± 14.4 | A. 4.2 B. 4.4 | 37 | 13 | 7 | 3 | 0 | 0 | 27 | 26 | 7 |
| 鲍益铭 2000 ^[6] | 31/40 | A. 56~82 B. 55~83 | A. 3月~28年 B. 3月~28年 | 32 | 8 [▲] | - | - | - | - | - | - | - |
| 李景君 2009 ^[7] | 22/60 | A. 31~72 B. 35~73 | - | 18 | 17 | 9 | 14 | 2 | 0 | 25 | 28 | 6 |

注:A为试验组;B为对照组;▲为除外冠心病的所有非缺血性心脏病;“-”为未提及。C为冠心病,H为高心病,R为风心病,P为肺心病,D为扩心病,O为其他。

表2 纳入各研究的干预措施及测量

| 纳入各研究 | A/B(例) | 用药 | 剂量 | 疗程 | 联合用药(即对照组用药) | 观察指标 |
|-------------------------|--------|---------|-------------------------|----|--|--|
| 李小球 2004 ^[4] | 90/30 | 苓桂术甘汤 | 每日1剂,复渣再煎,两次服用 | 3月 | 合理应用利尿剂(双氢克尿噻或速尿),β受体阻断剂(以倍他乐克为主),洋地黄制剂(地高辛为主),血管扩张剂(以卡托普利为主) | 临床疗效;心功能(LVSD/LVDD/LAD/LVEF) 心钠素(ANP) |
| 韩彦文 2008 ^[5] | 30/30 | 苓桂术甘汤 | 每剂煎2次,2次共浓煎约150 mL,数次分服 | - | 双氢克尿噻25~50 mg或速尿20 mg、安体舒通20 mg, Qd-Tid;开博通6.25 mg, Bid;倍他乐克6.25 mg开始, Bid;地高辛0.25 mg, Qd。1周后根据患者的病情,调整用药或暂停用药 | 临床疗效;停药率;心功能(LVEF);血浆BNP |
| 鲍益铭 2000 ^[6] | 30/10 | 苓桂术甘汤 | 每日1剂,水煎服 | 3周 | 应用利尿剂、地高辛和卡托普利, Qd-Bid | 临床疗效;心功能(LVEDP/LVEF/CI) |
| 李景君 2009 ^[7] | 30/30 | 苓桂术甘汤加味 | 每日1剂,水煎服 | 2周 | 吸氧,强心,利尿,扩血管和支持对症治疗 | 临床疗效;心功能(LVEF) |

LVSD、左室舒张末内径 LVDD、左房内径 LAD、收缩末容积 SV 及 BNP, ANP 等也有报道,综合考虑,采用治疗心衰的总有效率, LVEF, BNP, ANP 作为本系统评价的结局指标。

2.2.4 纳入文献质量 4个RCTs对于隐蔽分组、盲法、失访和意向性分析均未描述,只有3个研究描述了随机序列的产生,实行随机对照试验的整体质量偏低(表3)。

表 3 纳入研究文献的质量评价

| 纳入各研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 失访与意向性分析 | 质量等级 |
|-------------------------|--------|------|----|----------|------|
| 李小球 2004 ^[4] | 未描述 | 无 | 无 | 无 | C |
| 韩彦文 2008 ^[5] | 就诊顺序随机 | 无 | 无 | 无 | C |
| 鲍益铭 2000 ^[6] | 数字法 | 无 | 无 | 无 | C |
| 李景君 2009 ^[7] | 随机数字表法 | 无 | 无 | 无 | C |

2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 改善心衰的总有效率 4 个 RCTs 均报道了治疗心力衰竭的总有效率,各研究间无统计学异质性差异($P = 0.31, I^2 = 15\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与单纯西组治疗组相比,苓桂术甘汤及其加减方组在改善心衰的总有效率方面更显著[OR = 2.79, 95% CI(1.43, 5.46), $P = 0.003$](图 2),该评价指标倒漏斗图显示左右不对称,提示可能存在发表性偏倚(图 3)。

2.3.2 EF 值 3 个 RCTs 对 EF 值指标进行了评

价,各研究间有统计学异质性($P = 0.007, I^2 = 61\%$)(图 4),按不同的用药方案进行亚组分析,可消除异质性。结果显示:单纯苓桂术甘汤亚组 2 组间统计学有显著差异[WMD = 4.77, 95% CI(2.04, 7.50), $P = 0.006$](图 5);苓桂术甘汤加味方亚组 2 组间统计学有显著差异[WMD = 11.50, 95% CI(6.39, 16.61), $P < 0.0001$](图 6)。

2.3.3 对 ANP, BNP 的影响 各有 1 篇文献显示苓桂术甘汤及其加味方可以降低 ANP^[4], BNP^[5]水平($P < 0.05$)。

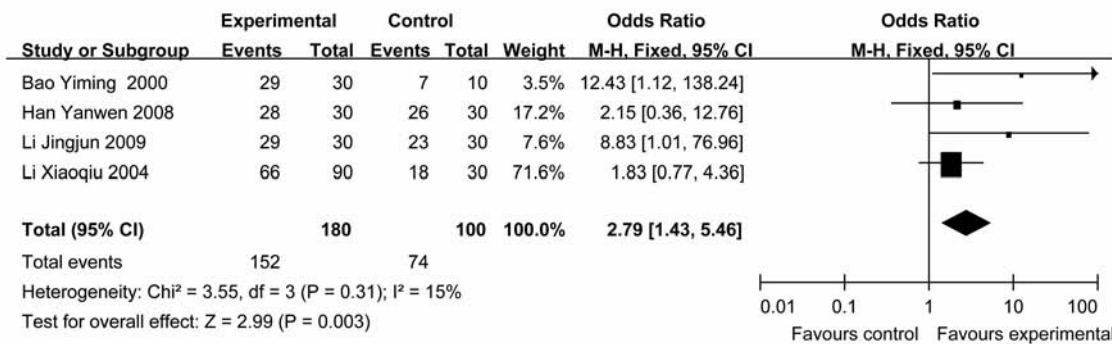


图 2 总有效率的森林示意

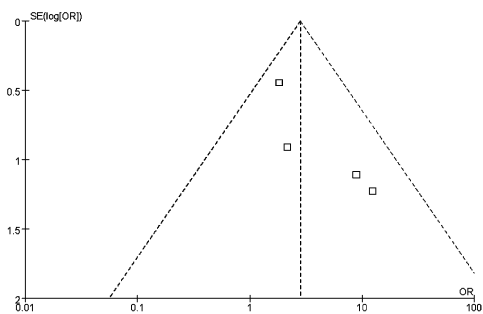


图 3 总有效率的漏斗示意

3 讨论

Meta 分析合并资料增加了样本量,从而增加了统计学功效,将相同目的多个独立研究结果进行 Meta 分析也可提高检验效能^[8]。本研究 Meta 分析结果显示苓桂术甘汤及其加味方可以提高治疗心衰患者的总有效率,同时可提高心脏左室射血分数。对于 BNP, ANP, 由于均只有 1 篇文献,提示苓桂术

甘汤及其加味方可能有降低血浆 BNP, ANP 水平的作用。

临床试验的方法学质量是保证研究结果可靠的基本要求,干预措施效果的评价是建立在严格的试验设计和优秀的方法学质量之上的^[9]。有研究指出在 RCT 实施的各个环节均可能产生偏倚。本系统评价纳入的 4 篇研究文献质量均低,所能鉴定为 RCT 的唯一标准仅仅是文中提及“随机”,而且大多数研究未描述随机分组的具体方法,以及分配时如何进行分配的隐藏,均未实行盲法。这些可能是导致治疗心衰总有效率的倒漏斗图不对称的原因。

本评价遵循现代心衰指南要求,据此考察纳入研究的用药方案,保证了纳入研究的同质性^[10],较为严格的排除了实验组为非单一苓桂术甘汤干预措施的其他文献,提高了疗效评价结果的可信度。结果显示苓桂术甘汤及其加味方在提高心衰治疗的整

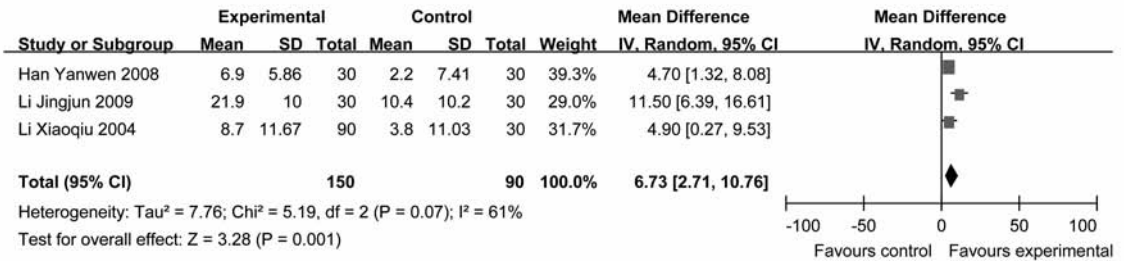


图 4 LVEF 森林示意

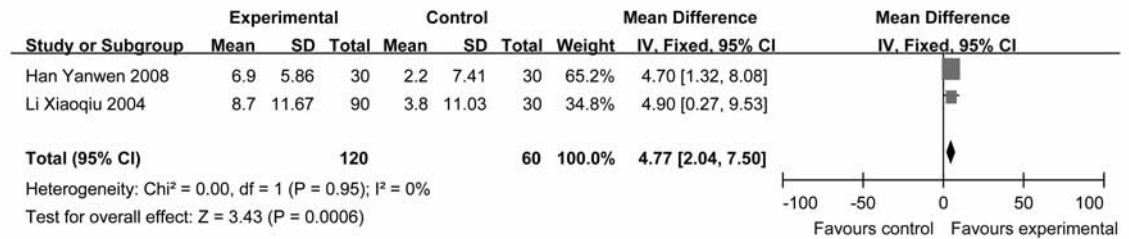


图 5 LVEF 单纯苓桂术甘汤亚组

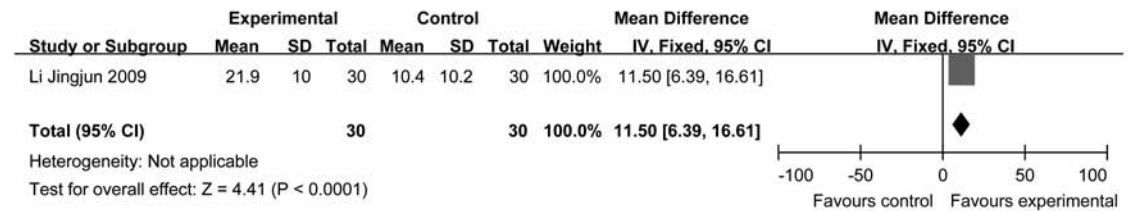


图 6 LVEF 苓桂术甘加味方亚组

体疗效方面有一定效果,但 RCTs 的质量较低,本研究的结论需要在进一步样本合理、严格设计的临床试验中进行验证,以便更好地指导临床。

[参考文献]

[1] 王吉耀,廖二元,胡品津. 内科学. 上册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:187.
[2] 张鑫. 从药物组成浅析“苓桂”四方证治[J]. 吉林中医药,2010(9):799.
[3] HU Shu-fei, ZHANG Jun-hua, GAO Xiu-mei, et al. Clinical practice of traditional Chinese medicines for chronic heart failure[J]. Heart Asia, 2010, 2: 24.
[4] 李小球,耿小茵,王沙燕. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2004(7):721.
[5] 韩彦文. 加味苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭的疗

效观察[D]. 福州:福建中医学院,2008.
[6] 鲍益铭. 中西医结合治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. 山西中医,2000(5):32.
[7] 李景君,王琦,赵会中. 苓桂术甘汤加味治疗慢性心力衰竭 30 例临床观察[J]. 中医药信息,2009(1):44.
[8] 陈香涛,郭思恩,郭燕. 心可舒治疗冠心病心绞痛疗效的 Meta 分析[J]. 长春中医药大学学报,2010(3):357.
[9] 杨红,刘建平,李宇航,等. 小青龙汤治疗哮喘随机对照试验的系统评价[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2008(1):25.
[10] 侯雅竹,毛静远,王贤良,等. 参麦注射液治疗心力衰竭疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010(8):939.

[责任编辑 邹晓翠]