

· 数据挖掘 ·

## 补阳还五汤加减治疗慢性心衰临床疗效的系统评价及 试验序贯分析

吴晓博<sup>1,2</sup>, 谭雨晴<sup>1,2</sup>, 田盼盼<sup>1,2</sup>, 陈恒文<sup>2</sup>, 李军<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 目的:系统评价补阳还五汤加减治疗慢性心力衰竭的有效性及其安全性。方法:系统检索中文数据库CNKI数据库、万方数据库、维普数据库,外文数据库Pubmed, Medline, Embase及Cochrane数据库。文献检索期限为数据库收录最早至2019年12月,以“补阳还五汤”“慢性心力衰竭”“心力衰竭”作为关键词全文检索中英文数据库。纳入补阳还五汤加减加西医基础治疗对照西医基础治疗治疗慢性心力衰竭的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)文献,提取资料。用Cochrane系统评价的方法对文献质量进行评分,采用Stata14.0软件对纳入的研究结果进行Meta分析,并用TSA0.9软件进行试验序贯分析。对异质性采用敏感性分析,做出合理解释;发表偏倚采用倒漏斗图进行评估。结果:共纳入21项RCT研究2037例患者,文章质量风险评估普遍为Unclear risk of bias, Meta分析结果显示,与对照组比较,试验组左室射血分数(LVEF)明显高于对照组,差异具有统计学意义[MD=0.901, 95%CI(0.772, 1.029),  $P<0.01$ ];试验组左心室舒张末期期内径(LVEDD)明显低于对照组,差异具有统计学意义[OR=-0.650, 95%CI=(-0.854, -0.446),  $P<0.01$ ];试验组BNP明显低于对照组,差异具有统计学意义[MD=-1.212, 95%CI=(-1.359, -1.066),  $P<0.01$ ];试验组6分钟步行试验(6MWT)明显高于对照组,差异具有统计学意义[MD=0.797, 95%CI=(0.447, 1.146),  $P<0.01$ ];试验组有效率显著提高,差异具有统计学意义[OR=1.840, 95%CI=(1.680, 2.016),  $P<0.01$ ]。结论:补阳还五汤加减在常规西药治疗基础上治疗慢性心力衰竭疗效优于单纯应用西药治疗,可以提高临床有效率,且能有效提高慢性心衰患者的LVEF,缩小LVEDD,降低血浆BNP水平,延长6分钟步行距离,减少不良反应的发生率。

**[关键词]** 补阳还五汤; 慢性心力衰竭; Meta分析; 试验序贯分析

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0188-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202112

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200728.1535.006.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-29 08:55

### Systematic Review and Sequential Analysis on Efficacy of Modified Buyang Huanwu Tang in Treatment of Chronic Heart Failure

WU Xiao-bo<sup>1,2</sup>, TAN Yu-qing<sup>1,2</sup>, TIAN Pan-pan<sup>1,2</sup>, CHEN Heng-wen<sup>2</sup>, LI Jun<sup>2\*</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of modified Buyang Huanwu Tang in the treatment of chronic heart failure. **Method:** CNKI database, Wanfang database, VIP database, Pubmed, MEDLINE, EMBASE and Cochrane database were retrieved systematically. The literature retrieval period is from no limit to December 2019, with "Buyang Huanwu Tang" and "chronic heart failure" "heart failure" as the key words for full-text retrieval of Chinese and English databases. Literatures of randomized

**[收稿日期]** 20200109(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81973836);中医药科技重大成果引导项目(ZZ13-ZD-04)

**[第一作者]** 吴晓博,在读硕士,从事中西医结合防治心血管疾病研究, E-mail: 1154709692@qq.com

**[通信作者]** \*李军,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治心血管疾病研究, E-mail: gamyyjl@163.com

controlled trials(RCTs) for chronic heart failure were included, and the data were extracted. Cochrane system evaluation method was used to score the quality of literature. Stata 14.0 was applied in Meta-analysis on the retrieval results. TSA0.9 was applied in test sequential analysis. Sensitivity analysis was made to explain heterogeneity, and funnel chart was used to evaluate publication bias. **Result:** A total of 2 037 patients were included in 21 RCT studies. The article quality risk assessment was generally unclear risk of bias. The results of meta-analysis showed that the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the experimental group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences [MD=0.901, 95% CI (0.772, 1.029),  $P<0.01$ ], the left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) in the experimental group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences [OR=-0.650, 95% CI= (-0.854, -0.446),  $P<0.01$ ], BNP in the experimental group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences [MD=-1.212, 95% CI= (-1.359, -1.066),  $P<0.01$ ], 6-minute walk test (6MWT) in the experimental group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences [MD=0.797, 95% CI=(0.447, 1.146),  $P<0.01$ ], and the effective rate in the experimental group was significantly improved, with statistically significant differences [OR=1.840, 95% CI=(1.680, 2.016),  $P<0.01$ ]. **Conclusion:** Modified Buyang Huanwu Tang combined with conventional western medicine treatment of chronic heart failure is more effective than single administration of western medicine treatment, and can improve clinical efficacy, effectively improve the LVEF of patients with chronic heart failure, reduce the LVEDd reduces plasma BNP levels, prolong the 6-minute walking distance, and reduce the incidence of adverse reactions.

[Key words] Buyang Huanwu Tang; chronic heart failure; Meta-analysis; sequential analysis

心力衰竭(heart failure, HF)是由于各种原因导致结构和功能改变引起心脏舒张或收缩功能异常,导致肺循环或体循环瘀血,使患者出现明显液体滞留、运动耐力下降、呼吸困难、乏力等临床表现<sup>[1]</sup>。中国 HF 的患病率和死亡率都居高不下<sup>[2]</sup>,住院率占同期心血疾病的 20%,而死亡率占心血管疾病的比例高达 40%<sup>[3]</sup>。中国心血管病报告<sup>[4]</sup>显示,住院 HF 患者病死率为 5.3%,而且射血分数保留性心衰(heart failure with preserve ejection fraction, HFpEF)和急性 HF 的西医药物治疗有待突破<sup>[5]</sup>。中医药治疗 HF 有很好的疗效,2018 年心力衰竭指南<sup>[6]</sup>指出血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB),醛固酮拮抗剂,伊伐布雷定以及利尿剂和血管活性药物的合理使用,有利于改善患者的临床症状、体征及预后,并明确推荐使用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)药物,以进一步降低 HF 的发病率及死亡率,改善 HF 患者预后<sup>[7]</sup>。第 1 次将中药写入 HF 指南,并指出中药改善 HF 评价指标缺乏更多的临床循证依据。补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》一书,由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁组成。研究发现<sup>[8]</sup>,补阳还五汤能够改善衰竭心脏的能量代谢,延缓 HF 进展。但是补阳还五汤用于治疗中国 HF 的

临床研究存在样本量小、偏移风险不确切等问题,未经过系统评价。因此,本研究系统旨在评价补阳还五汤加减治疗 HF 的有效性和安全性,以期为中药治疗 HF 提供更可靠的循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 补阳还五汤加减治疗 HF 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),无论是否采用盲法,对退出失访病例的报道情况不限;文献检索仅限于中文、英文。

**1.1.2 研究对象** ①根据美国心脏病协会纽约分级(NY-HA)标准确诊为 HF 的患者;②患者性别、年龄、病程等均不限。

**1.1.3 排除标准** ①未设置对照组、非随机对照临床试验研究;②重复发表的文献;③缺少主要结局指标的研究,或文献中主要数据不全、混乱的研究;④非临床研究、个案报道及综述。

**1.1.4 干预措施** 试验组为补阳还五汤加减联合西医基础抗 HF 治疗,对照组为西医基础抗 HF 治疗。

**1.1.5 结局指标** 主要观察指标治疗有效率参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>,显效:症状基本或完全消失,证候积分为 0 或减少 $\geq 70\%$ ;有效:证候积

分减少 $\geq 30\%$ ,但 $< 70\%$ ;无效:证候积分减少 $< 30\%$ ;加重:治疗后证候积分超过治疗前积分。NYHA心功能分级改善:显效:症状及体征消失,心功能达到1级或较前提高2级;有效:症状及体征部分缓解或心功能提高1级,但未达到心功能1级;无效:症状及体征无改善,心功能分级无变化;恶化:心功能恶化1级甚至1级以上。总有效率=显效率+有效率;左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP),6分钟步行试验(6 minutes walk test, 6MWT)。

**1.2 文献检索策略** ①中文数据库检索中国知网(CNKI),万方数据库(WanFang Data),维普数据库(VIP),中国生物医学数据库(CBM);外文数据库检索Pubmed, Medline, Embase及Corchrane数据库,文献检索期限均为自建库起至2019年12月。②中文数据库以“补阳还五汤”“慢性心力衰竭”“心力衰竭”“心衰”“心功能不全”为检索词进行检索,外文数据库以(“Buyang Huanwu Tang”)AND(“Chronic Heart Failure” OR “Heart Failure” OR “CHF” OR “HF”)进行Full text检索。

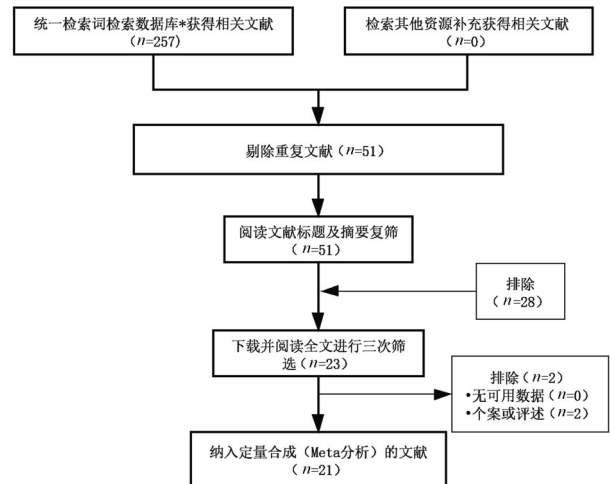
**1.3 资料提取和方法学质量评价** 首先统一检索词,由两位评价员独立筛选文献,剔除重复文献;二次筛选:通过阅读文献标题及摘要进行第2次筛选,删除明显不合格的文献,如非临床研究、个案及综述;三次筛选则是在第2次筛选的基础上,下载余下的全部文献,阅读全文,按照纳入和排除标准对余下的检索结果进行再筛选并提取数据,期间有争议或无法提取数据的文献由第3位评价员仲裁。采用改良后的Jadad评分量表对纳入的文献进行质量评分,文献质量评价内容包括随机方法、分配是否隐藏、盲法等,总分为7分,评分 $\leq 3$ 分为低质量文献,评分 $\geq 4$ 分为高质量文献。

**1.4 统计分析** 采用Stata 14.0软件对纳入的研究进行Meta分析,用TSA 0.9软件进行试验序贯分析。计数资料以相对危险度(RR)及其95%CI为统计效应量,计量资料以加权均值差(WMD)及其95%CI表示,计量单位不同时采用标准化均数差(SMD)及95%CI表示。采用 $\chi^2$ 进行异质性检验,当 $P > 0.05$ , $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型进行Meta分析;当 $P < 0.05$ , $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型进行Meta分析。同时绘制漏斗图对纳入研究的潜在发表偏倚进行评价,并对总有效率进行实验序贯分析。最后,对研究

过程中出现的所有不良反应进行一般描述性分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初筛出相关文献共257篇,其中中国知网数据库51篇、中国生物医学文献数据库81篇、万方数据库76篇,维普49篇,Medline, Corchrane, Pubmed, Embase数据库均是0篇,在剔除、阅读文题和摘要及下载并进一步阅读全文筛选后排除236篇,最终纳入21个RCT<sup>[10-30]</sup>,见图1。



\*所检索的数据库和各数据库检出文献数具为CNKI(n=51), WanFang Data (n=76), VIP (n=49), CBM (n=81), Medline, Corchrane, Pubmed, Embase数据库

图1 补阳还五汤相关文献检索流程

Fig. 1 Literature of uyang Huanwu Tang retrieval process

**2.2 纳入研究的基本信息** 21个RCT总共纳入2 037例HF患者,其中试验组1 047例,对照组990例。所有研究均有明确的诊断标准;试验组均在西医基础治疗基础上加用补阳还五汤加减口服,对照组均采用西医基础治疗,结果见表1。

**2.3 纳入研究的质量评价** 除1项研究<sup>[11]</sup>外,其余研究均提及随机分组,其中张玥等<sup>[10]</sup>明确说明按就诊顺序号抽签进行随机分组,孙健<sup>[12]</sup>按照随机数字法进行分组,刘成<sup>[14]</sup>说明编序后随机分组,其他研究仅提到随机分配,但产生随机序列的方法未予交待。所有纳入研究均未提及分配隐藏、是否使用盲法。所有研究均未报道疗程结束后进行的随访情况。Jadad评分仅有1个研究<sup>[10]</sup>为5分,其余研究的均 $\leq 3$ 分,说明大部分纳入的研究为低质量研究。

### 2.4 疗效分析

**2.4.1 LVEF** 12项研究<sup>[10-11,14-15,17,21-24,26-27,29]</sup>报道了LVEF治疗前后的变化情况,共纳入1 134例患者。异质性检验( $I^2=94.2\%$ , $P < 0.01$ ),表明各研究结果间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

文献来源	样本量		年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)		干预措施		疗程/周	结局指标	Jadad/分
	T	C	T	C	T	C			
张玥 2019 <sup>[10]</sup>	37	37	58.22±1.22	58.21±1.21	补阳还五汤+C	地高辛 0.125 mg/次, 1 次/d; 螺内酯, 20 mg/次, 2 次/d; 美托洛尔, 25 mg/次, 2 次/d; 卡托普利, 25 mg/次, 3 次/d	4	①②③⑤	5
吕园梅 2019 <sup>[11]</sup>	54	54	61.42±5.03	61.59±4.92	补阳还五汤+淫羊藿、桂枝+C	氢氯噻嗪片 12.5 mg/次, 1 次/d; 地高辛片 0.125 mg/次, 1 次/d; 酒石酸美托洛尔片 12.5 mg/次, 1 次/d; 盐酸贝那普利片 10 mg/次, 1 次/d	2	①⑤	0
孙健 2019 <sup>[12]</sup>	30	30	66.7±3.8	66.7±3.8	补阳还五汤加红参、桂枝+C	地高辛片 0.125 mg/次, 1 次/d	4	⑤	3
姜影 2018 <sup>[13]</sup>	120	132	75.54±11.77	75.74±10.18	补阳还五汤+C	扩血管药及醛固酮拮抗剂	4	③⑤	3
刘成 2018 <sup>[14]</sup>	38	38	72.4±5.8	72.4±5.8	补阳还五汤合真武汤+C	低分子肝素、阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀、美托洛尔缓释片	4	①③⑤	3
吴长玉 2017 <sup>[15]</sup>	30	30	59.7	60.4	补阳还五汤合六君子汤+C	常规抗心衰治疗	2	①③⑤	1
吴东南 2017 <sup>[16]</sup>	40	38	65.8±11.4	61.6±9.2	补阳还五汤加丹参、茯苓、桂枝、葶苈子+C	常规抗 HF 治疗	4	③④⑤	3
宋诵文 2017 <sup>[17]</sup>	58	60	56.4±7.6	58.3±8.3	补阳还五汤加茯苓、桂枝、白术、丹参、甘草+C	常规抗 HF 治疗	12	①②③⑤	3
张保国 2016 <sup>[18]</sup>	40	40	68.28±5.95	67.89±5.34	补阳还五汤加桂枝、红参+C	常规抗 HF 治疗、地高辛 0.25 mg·d <sup>-1</sup>	4	⑤	3
杨小兰 2015 <sup>[19]</sup>	50	50	68.72±6.31	67.92±7.01	补阳还五汤加桂枝、红参+C	常规抗 HF 治疗	4	③⑤	3
张志刚 2015 <sup>[20]</sup>	60	60	未提及	未提及	补阳还五汤+C	常规抗 HF 治疗	2	③⑤	3
王丽萍 2014 <sup>[21]</sup>	36	36	63.0±6.1	62.0±6.6	补阳还五汤合四君子汤+C	常规抗 HF 治疗	4	①②③⑤	3
赵贵儒 2013 <sup>[22]</sup>	126	84	64.5±5.4	62.5±4.2	补阳还五汤加红参、丹参、附子、鸡血藤、桂枝、炙甘草+C	贝那普利 10 mg/次, 1 次/d、单硝酸异山梨酯片 20 mg/次, 3 次/d, 酒石酸美托洛尔 12.5 mg/次, 1 次/d, 氢氯噻嗪 12.5 mg/次, 1 次/d, 地高辛 0.125 mg/次, 1 次/d	4	①⑤	2
陈炜炜 2012 <sup>[23]</sup>	63	63	56.4	54.1	补阳还五汤+C	常规抗 HF 治疗	6	①②	2
杜琳 2011 <sup>[24]</sup>	30	30	69.43±8.66	67.57±10.75	补阳还五汤+C	福辛普利 5 mg/次, 1 次/d、螺内酯 20 mg/次, 1 次/d, 酒石酸美托洛尔 12.5 mg/次, 1 次/d, 氢氯噻嗪 25 mg/次, 1 次/d, 单硝酸异山梨酯 20 mg/次, 1 次/d	3	①④⑤	3
张景岳 2011 <sup>[25]</sup>	55	55	64	65	补阳还五汤加桂枝、益母草+C	地高辛 0.125 mg/次, 1 次/d; 螺内酯 20 mg/次, 2 次/d; 卡托普利 12.5~25 mg/次, 3 次/d; 美托洛尔 12.5~25 mg/次, 2 次/d	2	⑤	2
李洁 2011 <sup>[26]</sup>	50	50	55.2	56.1	补阳还五汤+C	常规抗 HF 治疗	2	①⑤	2
孙志欣 2007 <sup>[27]</sup>	40	30	48±5	48±6	补阳还五汤+C	常规抗 HF 治疗	3	①	2
张志忠 2002 <sup>[28]</sup>	18	17	未提及	未提及	补阳还五汤加葶苈子、菟丝子、党参、车前子、苏子+C	常规抗 HF 治疗	1	⑤	2
陈奎 2002 <sup>[29]</sup>	36	24	72.5±9.2	70.1±9.6	补阳还五汤加熟附子、党参、泽泻、云苓、葶苈子+C	常规抗 HF 治疗	4	①⑤	2
桑海康 2000 <sup>[30]</sup>	36	32	68.3	67.7	补阳还五汤加减+C	常规抗 HF 治疗	2	⑤	2

注: T. 试验组; C. 对照组; 常规抗 HF 治疗, 包括利尿剂、硝酸异山梨酯类药物、酌情使用洋地黄制剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 $\beta$ -受体阻滞剂等; 结局指标: ①.LVEF; ②.LVEDD; ③.BNP; ④.6MWT; ⑤. 总有效率。

析[MD=0.901, 95%CI(0.772, 1.029),  $P<0.01$ ]。结果提示,在改善LVEF方面,试验组优于对照组,差异具有统计学意义。见图2。

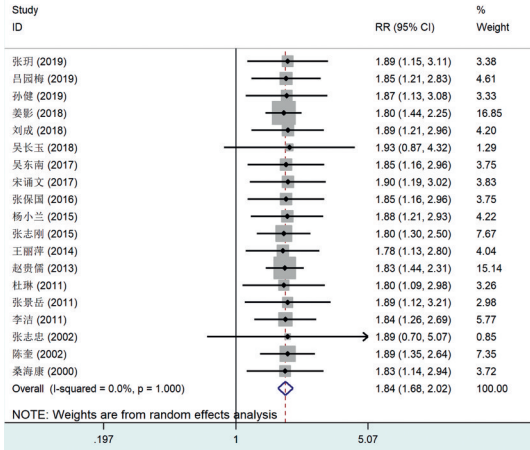


图2 LVEF的Meta分析森林

Fig. 2 LVEF's Meta analysis forest map

2.4.2 LVEDD 4项研究<sup>[10,17,21,23]</sup>报道了治疗前后LVEDD的变化情况,共纳入390例患者。异质性检验( $I^2=0, P=0.503$ ),表明所纳入的研究无统计学异质性,而具有临床意义及统计学上的同质性,采用固定效应模型进行合并分析[OR=-0.650, 95%CI=(-0.854, -0.446),  $P<0.01$ ]。结果提示,在改善LVEDD方面,试验组明显优于对照组,差异具有统计学意义,见图3。

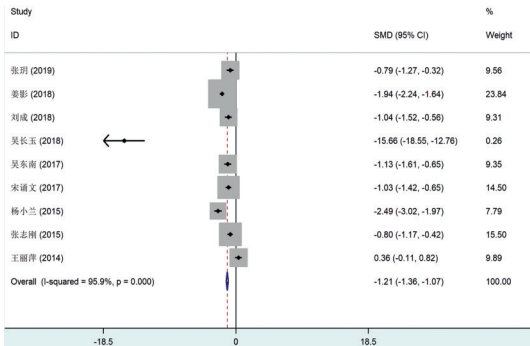


图3 LVEDD的Meta分析森林

Fig. 3 LVEDD's Meta analysis forest map

2.4.3 BNP 有9项研究<sup>[10,13-17,19-21]</sup>报道了治疗前后BNP的变化,共纳入950例患者。异质性检验( $I^2=95.9%, P<0.01$ ),表明各研究结果间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析[MD=-1.212, 95%CI=(-1.359, -1.066),  $P<0.01$ ]。结果提示,在降低患者BNP水平方面,试验组明显优于对照组,见图4。

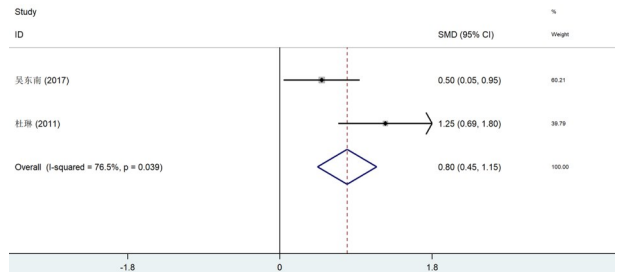


图4 BNP的Meta分析森林

Fig. 4 BNP's Meta analysis forest map

2.4.4 6MWT 2项研究<sup>[16,24]</sup>报道了治疗前后总胆固醇水平治疗前后变化情况,共纳入138例患者。异质性检验( $I^2=76.5%, P<0.1$ ),表明各研究结果间存在统计学异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析[MD=0.797, 95%CI=(0.447, 1.146),  $P<0.01$ ]。结果提示,试验组6MWT明显高于对照组,差异具有统计学意义,见图5。

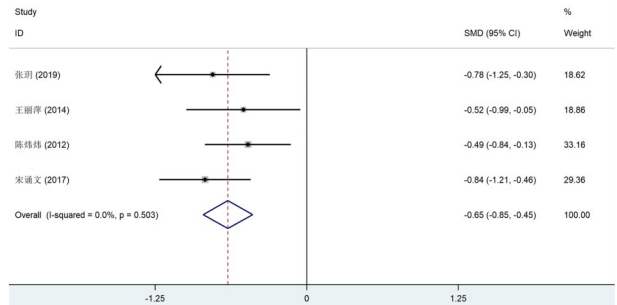


图5 6MWT的Meta分析森林

Fig. 5 6MWT's Meta analysis forest map

2.4.5 总有效率 19项研究<sup>[10-22,24-26,28-30]</sup>统计补阳还五汤加减治疗慢性HF总有效率,共纳入1841例患者,其中试验组944例,对照组897例。异质性检验( $I^2=0.0%, P=1.000$ ),故各结果间无统计学异质性,采用固定效应模型合并分析[OR=1.840, 95%CI=(1.680, 2.016),  $P<0.01$ ]。结果提示,试验组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义,见图6。

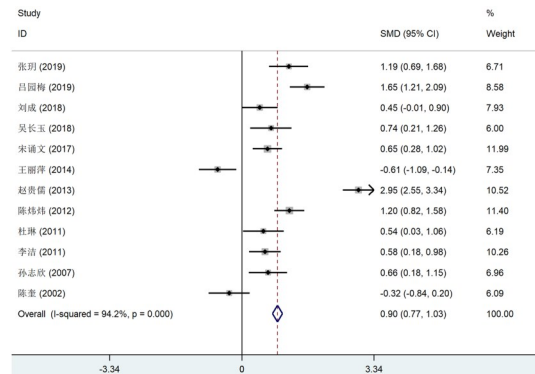


图6 总有效率的Meta分析森林

Fig. 6 Totally effective meta-analysis forest plot

**2.5 不良反应发生情况** 7项研究<sup>[10,16,22,24,26,29-30]</sup>中提到了不良反应,其中,有5项研究<sup>[10,16,22,24,26]</sup>仅进行描述性分析,描述两组患者均未出现不良反应。2项研究<sup>[29-30]</sup>具体报道了不良反应发生的例数,其中1项<sup>[29]</sup>中对照组治疗中出现洋地黄中毒者3例,低血压者2例,低血钾1例,血肌酐升高者2例,而试验组用药后血、尿常规、电解质、肝肾功能均无明显变化,未见不良反应,试验组患者不良反应发生率为0(0/36),对照组为33.33%(8/24);另1项<sup>[30]</sup>中报道了用药后,对照组有7例出现血压偏低、电解质紊乱现象,而试验组仅有2例,试验组患者不良反应发生率为5.56%(2/36),对照组为21.88%(7/32)。由于不良反应发生程度及类型存在差异,未进行Meta分析。

**2.6 发表偏倚和敏感性分析** 通过漏斗图对纳入的19项研究的总有效率进行初步判断是否存在发表偏倚,见图7。采用Harbord加权线性回归法检测发表偏倚,见图8,结果为 $P=0.208$ ,表明研究不存在发表偏倚。对纳入的研究逐个剔除进行敏感性分析后,剔除前后结果没有发生逆转,说明整个研究结果可信度较高。

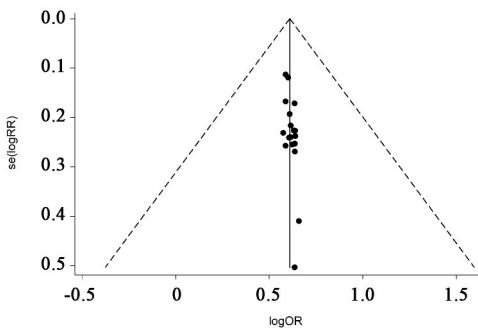


图7 总有效率的漏斗分析

Fig. 7 Funnel chart of total efficiency

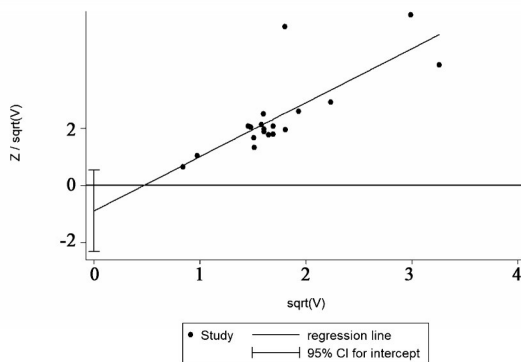


图8 总有效率的harbord检验

Fig. 8 Total efficient harbord test chart

**2.7 试验序贯分析** 设定I类错误概率 $\alpha=0.05$ , II类错误概率为 $\beta=0.2$ ,以样本量为期望信息值

(RIS),对总有效率进行序贯分析(TSA)。根据总有效率Meta分析结果,对照组的总阳性率为73.57%,合并相对危险度减少率(RRR)为-19.22%,对21项研究进行试验序贯分析,见图9。结果显示,累计的Z值在纳入第3项研究<sup>[31]</sup>后同时穿过了传统界值和TSA界值,此时已得到肯定结论,与Meta分析结果一致;RIS为246例,在纳入第4项研究<sup>[25]</sup>后,样本量达到RIS,可以认为补阳还五汤加减治疗CHF总有效率证据确切。比较Meta分析和TSA结果可知,Meta分析可能过早得出阳性结果,但此时存在假阳性结果的可能性较大,经TSA校正后,结论更可靠。

### 3 讨论

**3.1 研究意义** 慢性HF是大多数心血管病的主要死亡原因。近年来,慢性HF的治疗不再局限于改善症状,更重要的是改善远期预后,强调对生存率的影响。根据CHF临床表现,HF属于中医“水肿”“喘证”等疾病范畴。中医学认为HF的基本病机为阳气不足、血瘀水停。阳虚为本,血瘀、水停为标,即王清任所言“因虚致瘀”,非独用活血化瘀或益气温阳之所宜,当以补阳益气为主,活血通络为辅。补阳还五汤重用黄芪大补元气,具有益气温阳,活血通络之功。

**3.2 物质基础** 补阳还五汤重用黄芪为君,其性甘温,可大补元气,使气行则血行,得以祛瘀通络;当归尾活血通络,补血以活血而不伤血,为臣药。赤芍、川芎、红花、桃仁助当归尾活血,为佐药;地龙通经活络为佐使药。君臣佐使合用可益气温阳,活血通络,使诸症得愈。李淑贞等<sup>[32]</sup>对补阳还五汤及其拆方研究发现其通过提高血清一氧化氮的水平可减轻心肌缺血再灌注损伤,提示方中药物配伍之后各味药发生了协同或促进作用。刘俊娥等<sup>[33]</sup>总结了现已从补阳还五汤中检测出的有效成分包括黄芪甲苷,阿魏酸,芍药苷,红花黄色素A,山柰素和川芎嗪,可以抑制血小板的聚集和释放,具有显著的抗血栓活性。现代药理学研究表明,补阳还五汤能够调节cGMP, FIB, 脂蛋白(a)的表达水平,从而扩张血管、纠正血液高凝状态、减轻机体的微炎症状态<sup>[34]</sup>,从而延缓病情进展。研究还发现,补阳还五汤可以扩张血管,改善微循环,以减轻HF的临床症状<sup>[35]</sup>。由此提示补阳还五汤可用于治疗慢性心力衰竭且有效。

**3.3 局限性** 本研究存在的异质性包括①纳入研究的干预措施有所差别,试验组中药给药剂型、剂

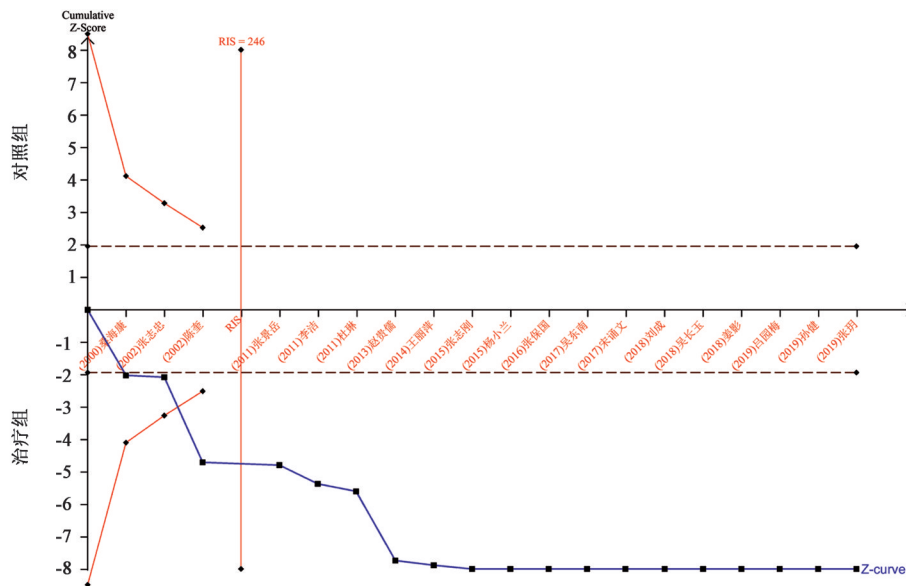


图9 总有效率的试验序贯分析

Fig. 9 Sequential analysis of total efficiency

量、药物加减有所差异,西医常规治疗虽基本一致,但给药种类、剂量有差别,疗程长短不一,可能是产生异质性的主要原因;②纳入研究的均未提及分配隐藏和盲法,可能增加研究结果选择性偏倚的风险;③HF是一种慢性进展性疾病,纳入研究均未提及随访情况,无法增加远期疗效的可信度;④在安全性方面,大部分研究并未对不良反应的病例数、严重程度、种类和原因进行具体报道。

综上所述,补阳还五汤或其加减方治疗慢性心力衰竭比单纯西医常规抗HF治疗更具优势,能够提高治疗的有效率,减少西药使用过程中的不良反应,安全性较高。但由于纳入文献质量普遍偏低,大部分文献对于随机序列的产生、分配隐藏、盲法的实施等方法学问题存在不足,样本量较少,地域局限于国内,这些问题均可产生发表偏倚,需要未来进行更加科学的多中心、前瞻随访性临床研究试验,报道具体不良反应病例数及原因、描述病例失访具体情况,以提高可信度,进一步证明补阳还五汤治疗慢性HF的远期临床疗效、科学性和安全性。

[参考文献]

[1] 葛俊波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:166.  
[2] 杨杰孚. 心力衰竭药物治疗进展[J]. 心电与循环, 2019,38(5):367-371.  
[3] 张岩. 胺碘酮治疗充血性心力衰竭合并室性心律失常临床观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(10):189.

[4] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1-8.  
[5] 杨杰孚. 心力衰竭药物治疗进展[J]. 心电与循环, 2019,38(5):367-371.  
[6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 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.  
[7] 张建军. 接轨国际指南、彰显中国特色——《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》解读[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(4):398-402,374.  
[8] 王臻,李洁白,董昕,等. 补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及AMPK/PPAR $\alpha$ 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(9):12-17.  
[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.  
[10] 张玥,谷玉红,王居新. 补阳还五汤联合西药治疗慢性心力衰竭(气虚血瘀)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2019,33(2):25-28.  
[11] 吕园梅. 加味补阳还五汤治疗慢性充血性心力衰竭的效果观察[J]. 当代医药论丛,2019,17(10):220-221.  
[12] 孙健. 加味补阳还五汤治疗慢性心力衰竭合并快速房颤的临床疗效分析[J]. 世界复合医学,2019,5(3):119-121.  
[13] 姜影,王泉蓉,王颖辉,等. 补阳还五汤加减治疗糖尿病合并心力衰竭患者的疗效及预后[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(9):1118-1120,1124.  
[14] 刘成. 补阳还五汤合真武汤治疗老年心衰的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(83):

- 169,183.
- [15] 吴长玉. 补阳还五汤和六君子汤加减治疗慢性心衰疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(24): 31-33.
- [16] 吴东南, 范世平, 王世承, 等. 加味补阳还五汤对心肌梗死后慢性心力衰竭患者 Lp-PLA2、hs-CRP 及 NT-proBNP 的影响[J]. 现代中医临床, 2017, 24(3): 16-19.
- [17] 宋诵文, 曾琦, 吴新民. 中西医结合治疗老年慢性心力衰竭 58 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(6): 45-46.
- [18] 张保国, 彭仲祥. 加味补阳还五汤治疗慢性心力衰竭合并快速房颤的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(3): 1-3.
- [19] 杨小兰, 张保国, 石丽飞. 加味补阳还五汤治疗慢性心力衰竭的疗效及对血浆脑钠肽的影响[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(2): 6-7.
- [20] 张志刚, 芮素芳. 补阳还五汤对慢性心力衰竭气虚血瘀证患者脑钠肽的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(31): 6468-6469.
- [21] 王丽萍. 加味补阳还五汤治疗慢性心力衰竭气虚血瘀证临床疗效分析[J]. 北京中医药, 2014, 33(10): 729-731.
- [22] 赵贵儒. 加味补阳还五汤治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 新中医, 2013, 45(12): 35-37.
- [23] 陈炜炜. 补阳还五汤对充血性心力衰竭心功能及细胞因子的影响[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(1): 19-20.
- [24] 杜琳. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [25] 张景岳, 杨杰, 安洪泽. 加味补阳还五汤治疗慢性充血性心力衰竭气虚血瘀证 55 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(1): 53-54.
- [26] 李洁, 纪爱娟, 王莉莉. 补阳还五汤治疗充血性心力衰竭临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(3): 292-293.
- [27] 孙志欣, 刘新桥. 补阳还五汤加减治疗冠心病慢性心力衰竭临床观察[J]. 中国中医急症, 2007(12): 1447, 1454.
- [28] 张志忠, 黄英俊, 谭连英. 补阳还五汤加减治疗肺心病心力衰竭[J]. 湖北中医杂志, 2002(1): 25-26.
- [29] 陈奎, 胡东升, 吕冰峰. 加味补阳还五汤对老年心力衰竭患者心功能的影响[J]. 四川中医, 2002(11): 28-29.
- [30] 桑海康. 补阳还五汤加味治疗老年肺心病心力衰竭的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2000(13): 1227-1228.
- [31] 李松霖. 补阳还五汤对扩张型心肌病心力衰竭水肿患者的心功能及预后的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(10): 36-37.
- [32] 李淑贞, 闫瑞霞, 刘娜. 补阳还五汤及拆方预处理对心肌缺血再灌注损伤兔一氧化氮和心肌酶的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(16): 3072-3074.
- [33] 刘俊娥, 张继平. 补阳还五汤药效物质基础的研究进展[J]. 中医药信息, 2012, 29(5): 117-119.
- [34] 韩芬, 杨晓, 任红杰. 补阳还五汤对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 cGMP、FIB、脂蛋白(a)水平影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, doi: 21.1546.R. 20191210.1007.018.
- [35] AGUILAR C, ALARCO W, SOPLOPUCO F, et al. Pathology of heart transplantation in peru: experience with 61 cases in a national reference center [J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2018, 35(2): 241-249.

[责任编辑 顾雪竹]