

## 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析和试验序贯分析

夏璐瑶<sup>1,2</sup>, 杨继<sup>1,2</sup>, 刘毅<sup>1,2\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 中医国家临床医学研究中心, 天津 300381

**摘要:** **目的** 系统评价沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊全文数据库中随机对照试验, 检索时间限定为建库始至 2026 年 1 月 29 日。采用偏倚风险评估工具进行文献质量评价, 使用 RevMan 5.3、Stata 15.0 软件进行 Meta 分析, 通过 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行试验序贯分析, 并按照 GRADE 标准进行证据质量评价。**结果** 最终共纳入 7 个随机对照试验, 共计 589 例患者, 纳入研究的整体方法学质量较低。Meta 分析结果显示, 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸可显著地提高总有效率, 减慢心率, 升高血压, 包括收缩压、舒张压, 降低 B 型利钠肽前体和氨基末端脑钠肽前体浓度, 改善心功能指标, 包括提高射血分数、每搏量和心输出量, 降低左室收缩末期容积、左室收缩末期血容量和左室舒张末期血容量, 改善血管内皮细胞功能, 包括增加一氧化氮浓度、降低内皮素-1 表达, 提高 6 min 步行距离, 降低明尼苏达心力衰竭生活质量问卷 (MLHFQ) 评分。试验序贯分析进一步肯定了沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的疗效。GRADE 证据质量分级显示总有效率、MLHFQ 评分为中等质量证据, 心率、收缩压等 14 项结局指标均为低质量证据, 其余均为极低质量证据。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸能显著提高临床疗效, 然而证据等级不高, 期待开展更多高质量、大样本、多中心的随机对照试验。

**关键词:** 沙库巴曲缬沙坦; 芪参益气滴丸; 慢性心力衰竭; 总有效率; 血压; 心功能指标; Meta 分析; 试验序贯分析

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)04-1135-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.039

## Meta-analysis and trial sequential analysis of sacubitril/valsartan combined with Qishen Yiqi Dropping Pills in treatment of chronic heart failure

XIA Luyao<sup>1,2</sup>, YANG Ji<sup>1,2</sup>, LIU Yi<sup>1,2</sup>

1. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy of sacubitril valsartan combined with Qishen Yiqi Dropping Pills in treatment of chronic heart failure. **Methods** RCTs were retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, and VIP Chinese Journal Full-text Database. The search period was from the establishment of the databases to January 29, 2026. The risk of bias assessment tool was used to evaluate the quality of the literature. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 and Stata 15.0 software. Trial sequential analysis (TSA) was performed using TSA 0.9.5.10 Beta software, and the quality of evidence was evaluated according to the GRADE standard. **Results** A total of 7 RCTs involving 589 patients were included. The overall methodological quality of the included studies was low. The results of the Meta-analysis showed that the combination of sacubitril/valsartan and Qishen Yiqi Dropping Pills significantly increased the total effective rate, slowed heart rate, increased blood pressure, including systolic blood pressure and diastolic blood pressure, reduced proBNP concentration and NT-proBNP concentration, improved cardiac function indicators, including increasing LVEF, SV and CO, reducing

收稿日期: 2025-11-08

基金项目: 国家中医优势专科建设项目 (国中医药政函[2024]90 号)

作者简介: 夏璐瑶, 女, 硕士, 主要从事中西医结合防治危重症临床与基础研究。E-mail: 15515981240@163.com

\*通信作者: 刘毅, 女, 主任医师, 医学博士, 主要从事中西医结合防治危重症临床与基础研究。E-mail: 13820180856@163.com

LVESD, ESV and EDV, and improving vascular endothelial cell function, including increasing NO concentration and reducing ET-1 expression, and increasing 6 min walking distance, and it reduced the MLHFQ score. The TSA further confirmed the efficacy of sacubitril valsartan combined with Qishen Yiqi Dropping Pills in patients with chronic heart failure. The GRADE evidence quality classification showed that the total effective rate and MLHFQ score were moderate quality evidence, while the 14 outcome indicators such as heart rate and systolic blood pressure were low quality evidences, and the rest were very low quality evidences. **Conclusion** The combination of sacubitril valsartan and Qishen Yiqi Dropping Pills can significantly improve the clinical efficacy. However, the evidence level is not high, looking forward to conducting more high-quality, large sample, multicenter randomized controlled trials.

**Key words:** sacubitril valsartan; Qishen Yiqi Dropping Pills; chronic heart failure; total effective rate; blood pressure; cardiac function indicator; Meta-analysis; trial sequential analysis

慢性心力衰竭是各种心血管疾病严重表现和终末阶段,以呼吸困难、乏力、体液潴留为主要临床表现的临床综合征,最终导致心脏泵功能下降<sup>[1]</sup>。据美国全国健康和营养调查研究 2017—2020 年结果显示,20 岁以上成人中心力衰竭患者约有 670 万,患病率约为 2.3%,2022 年心力衰竭占美国心血管死亡人数的 45%,而到 2030 年,在美国心力衰竭患病人数预计会上升至 870 万。2024 年《中国心血管健康与疾病报告 2024》显示,心力衰竭患者的非康复离院率为 10.2%,其中住院死亡率为 2.6%,非医嘱离院率为 7.6%,30 d 再入院率为 11.0%<sup>[2-3]</sup>。因此,心力衰竭仍是我国乃至全球重要的公共卫生问题。针对慢性心力衰竭的治疗,现代医学的治疗方案主要为减轻水钠潴留、延缓心室重构<sup>[1]</sup>。尽管当前慢性心力衰竭规范化治疗逐渐完善,但慢性心力衰竭仍然是目前尚未攻克的难题和重点。研究表明芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦在改善慢性心力衰竭临床疗效、远期预后上均具有独特作用<sup>[4-8]</sup>,但二者联合应用能否进一步提高慢性心力衰竭患者的临床疗效尚缺乏相关评价。本文从循证医学角度分析沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床疗效,并进行试验序贯分析,以期防治慢性心力衰竭的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸对比沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的随机对照试验(RCT)。

**1.1.2 研究对象** 符合慢性心力衰竭诊断标准<sup>[1]</sup>。

**1.1.3 干预措施** 所有患者均接受扩血管、利尿、强心等对症治疗<sup>[1]</sup>。对照组给予沙库巴曲缬沙坦,试验组在对照组基础上联合芪参益气滴丸。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标为总有效率(心功能疗效):按照纽约心功能分级(NYHA)标准,经

治疗后患者症状/体征明显改善,心功能改善 2 级且心功能到达 I 级为显效,治疗后症状/体征缓解,心功能改善 1 级或心功能达到 I~II 级为有效,未见心功能的改善或心功能恶化为无效;按照总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数计算。次要结局指标:(1)基础体征(心率);(2)氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP);(3)心功能指标:包括射血分数(LVEF)、左室收缩末期容积(LVESD)、左室收缩末期血容量(ESV)、左室舒张末期血容量(EDV)、每搏量(SV)、心输出量(CO);(4)血管内皮细胞功能指标:包括一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1);(5)6 min 步行距离(6MWD);(6)明尼苏达心力衰竭生活质量问卷(MLHFQ)评分。安全性指标:不良反应发生率。

### 1.2 排除标准

(1)非 RCT 研究;(2)干预措施包含除芪参益气滴丸以外的其他中药、中成药或中药制剂;(3)数据不完整、统计方法错误;(4)缺乏总有效率或新功能指标等主要结局指标的文献;(5)重复发表文献;(6)无法获取全文的文献;(7)与其他团队发表类似研究的文献且质量偏低

### 1.3 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊全文数据库,以主题词检索与自由词检索结合的方式进行检索,中文检索词为:“芪参益气滴丸”“沙库巴曲缬沙坦”“诺欣妥”“随机”“心力衰竭”“心功能不全”“心衰”等;英文检索词为:“Qishen Yiqi Dropping Pills”“sacubitril valsartan”“sacubitril/valsartan”“sacubitril-valsartan”“LCZ696”“randomized controlled trial”“random”“heart failure”“cardiac failure”“heart decompensation”“myocardial failure”“myocardial dysfunction”“cardiomyopathy”等,检索时间限定为建库始至

2026 年 1 月 29 日, 语种为中文/英文。以 PubMed 为例, 检索式见图 1。

```
#1"Qishen Yiqi Dropping Pills"[All Fields]
#2"sacubitril valsartan"[All Fields]
#3"sacubitril/valsartan"[All Fields]
#4"sacubitril-valsartan"[All Fields]
#5"LCZ696"[All Fields]
#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 "randomized controlled trials"[All Fields]
#8"random"[All Fields]
#9 #7 OR #8
#10 heart failure [MeSH]
#11 heart failure, systolic [MeSH]
#12 heart failure, diastolic [MeSH]
#13 "heart failure"[Title/Abstract]
#14 "cardiac failure"[Title/Abstract]
#15 "heart decompensation"[Title/Abstract]
#16"myocardial failure"[Title/Abstract]
#17 "myocardial dysfunction"[Title/Abstract]
#18"cardiomyopathy"[Title/Abstract]
#19 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR
#15 OR #16 OR #17 OR #18
#20 #1 AND #6 AND #9 AND #19
```

图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 PubMed search strategy

#### 1.4 文献筛选和资料提取

文献筛选由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或咨询高年资研究者解决。文献筛选时首先阅读题目, 排除明显不相关的文献后, 进一步阅读文献摘要和全文以确定是否纳入该篇文献。资料提取内容包括文献中作者、发表时间、纳入病例、干预方案、结局指标、方法学质量等信息。

#### 1.5 文献质量评价

两位研究者根据 Cochrane Handbook 5.1 中的“RCT 偏倚风险评估工具”评估纳入文献的质量<sup>[9]</sup>。

#### 1.6 统计学分析

**1.6.1 Meta 分析** 使用 Review Manager 5.3、Stata 15.0 进行统计分析。其中二分类变量以优势比(OR)及其 95%置信区间(CI)或相对风险度(RR)及其 95%CI 表示效应量, 对于连续性变量, 当同一结局指标采用相同单位时, 采用均数差(MD)及其 95%CI 表示效应量; 当同一结局指标采用不同单位时, 则采用标准化均数差(SMD)及其 95%CI 表示效应量。通过 Q 检验对纳入研究的异质性进行检验, 异质性检验结果以  $P \leq 0.10$  和  $I^2 \geq 50\%$  作为显著性

标准。当  $P > 0.1$  且  $I^2 < 50\%$  时, 提示各研究间统计学异质性较小, 采用固定效应模型分析。当  $P \leq 0.1$  且  $I^2 \geq 50\%$  时, 提示各研究间存在明显统计学异质性, 进行敏感性分析以明确异质性来源, 若来源不明确, 则采用随机效应模型分析, 当同一结局指标含有多于 10 个研究时, 则采用 Egger 检验评估发表偏倚,  $P > 0.05$  表示无明显发表偏倚,  $P \leq 0.05$  表示可能存在发表偏倚。

**1.6.2 试验序贯分析** 通过 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行试验序贯分析。

**1.6.3 证据质量的 GRADE 评价** 使用 GRADE pro3.6.1 系统进行证据质量评价, 根据 GRADE 标准<sup>[10]</sup>评价各结局指标的证据质量。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的文献特征

初检共获得相关文献 2 613 篇, 按纳入/排除标准逐一筛选, 最终纳入 7 个 RCT<sup>[11-17]</sup>。7 项研究共纳入 589 例慢性心力衰竭患者, 其中治疗组 296 例, 对照组 293 例。所有患者均接受给予扩血管、利尿、强心等对症治疗; 在此基础上, 对照组给予沙库巴曲缬沙坦, 试验组在对照组基础上联合芪参益气滴丸治疗。结局指标包括: 总有效率、基础体征(心率)、脑利钠肽、心功能指标(LVEF、LVESD、ESV、EDV、SV、CO)、血管内皮细胞功能指标(NO、ET-1)、6MWD、MLHFQ 评分以及不良反应发生率, 具体文献信息见表 1。

### 2.2 偏倚风险评估

偏倚风险评估结果如下: (1) 随机序列的生成: 有 1 项研究<sup>[13]</sup>使用随机数字表法分组, 故评为低风险, 3 项研究<sup>[11-12, 16]</sup>只提到“随机”, 故评为不清楚, 1 项研究<sup>[15]</sup>采用入院顺序进行随机, 故评为高风险, 1 项研究<sup>[17]</sup>根据给药方式不同分组, 故评为高风险; 其余研究均未说明具体分组方法, 故评为不清楚; (2) 分配隐藏: 所有研究均未明确分配隐藏方法, 故评为不清楚; (3) 盲法: 1 项研究仅提及“盲法”, 未交代具体方法, 其他研究均未提及盲法, 故均评为不清楚; (4) 结局数据的完整性: 纳入的所有研究均未发现存在研究对象脱落或数据缺失的情况, 故评为低风险; (5) 选择性报告: 纳入的所有研究均完整地报告了预先设定的结局指标, 故评为低风险; (6) 其他偏倚: 纳入的所有研究均未报告样本量如何估算, 但受试对象纳入、排除标准合理, 组间基线具有可比性, 故评为不清楚, 见表 2、图 2。

表 1 纳入研究的一般特征

Table 1 General Characteristics of Included Studies

纳入研究	n (T/C) /例	(男/女)n/例		干预方案		疗程	结局指标
		T	C	T	C		
江军 2019 <sup>[11]</sup>	42/42	25/17	20/22	对照组 + 芪参益气滴丸 2~3 丸/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 3 个月		①② ③④
张兵 2020 <sup>[12]</sup>	39/39	23/16	21/18	对照组 + 芪参益气滴丸 1 袋/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 3 个月		③④ ⑥⑧
叶文锋 2020 <sup>[13]</sup>	32/32	20/12	21/11	对照组 + 芪参益气滴丸 1 丸/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 3 个月		①② ③⑧
张娟 2021 <sup>[14]</sup>	60/60	38/22	34/26	对照组 + 芪参益气滴丸 0.5 g/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 4 周		②③④ ⑤⑥⑧
陈日锦 2021 <sup>[15]</sup>	33/33	11/22	18/15	对照组 + 芪参益气滴丸 0.52 g/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 12.5 或 25 mg, 最 12 周		①③ ④⑧
姚丰国 2021 <sup>[16]</sup>	42/42	22/20	29/13	对照组 + 芪参益气滴丸 0.5 g/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 4 周		④⑤⑦
张艳平 2022 <sup>[17]</sup>	48/45	29/19	27/18	对照组 + 芪参益气滴丸 2 丸/次, 3 次/d, po	沙库巴曲缬沙坦 50 mg/次, 2 次/d, 3 个月		①④⑤ ⑦⑧

T-治疗组, C-对照组; ①总有效率; ②基础体征 (心率); ③脑利钠肽 (NT-proBNP); ④心功能指标 (LVEF、LVESD、ESV、EDV、SV、CO); ⑤血管内皮细胞功能指标 (NO、ET-1); ⑥6 min 步行距离 (6MWD); ⑦明尼苏达心力衰竭生活质量问卷 (MLHFQ) 评分; ⑧不良反应发生率  
T-treatment group; C-control group; ①total effective rate; ②basic signs (heart rate); ③proBNP or NT-proBNP; ④cardiac function indicators, including LVEF, LVESD, ESV, EDV, SV, and CO; ⑤vascular endothelial cell function, including NO, ET-1; ⑥6MWD; ⑦MLHFQ score; ⑧adverse reaction incidence rate.

表 2 纳入研究的偏倚风险评估情况

Table 2 Risk of bias assessment of the included studies

纳入研究	随机序列生成	分配隐藏	对研究对象及研究者施盲	对结局评估者施盲	结局数据的完整性	选择性报告	其他偏倚
江军 2019 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张兵 2020 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
叶文锋 2020 <sup>[13]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张娟 2021 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
陈日锦 2021 <sup>[15]</sup>	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
姚丰国 2021 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张艳平 2022 <sup>[17]</sup>	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

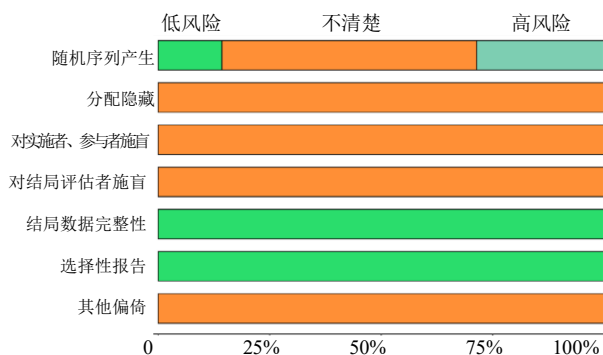


图 2 纳入研究的总体偏倚风险评估图

Fig. 2 Overall risk of bias assessment for the included studies

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 总有效率** 共有 4 篇文献报道<sup>[11,13,15,17]</sup>以总有效率为结局指标。共纳入 307 例患者, 其中试验组 155 例, 对照组 152 例, 阳性结果分别为 143、106 例。异质性检验  $I^2=0$ ,  $P=0.51$ , 纳入文献无明显异质性, 选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 合并总效应量 [OR=5.11, 95% CI (2.59, 10.09)], 合并总效应量的检验  $Z=4.70$ ,  $P<0.000 01$ ; 结果表明试验组较对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.000 01$ ), 提示与单用沙库巴曲缬沙坦比较, 联合芪参益气滴丸治疗可进一步显著提高心力衰竭的总有效率。见图 3。

**2.3.2 心率** 共有 3 篇文献报道<sup>[11,13,14]</sup>以心率为结局指标。共纳入 268 例患者,其中试验组 134 例,对照组 134 例,总体异质性检验结果提示异质性较高 ( $I^2=98\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除,MD 在  $-13.08\sim-2.00$ ,  $I^2$  值在  $87\%\sim99\%$ ;不能明确异质性来源,采用随机效应模型分析。结果显示,与单用沙库巴曲缬沙坦比较,联合芪参益气滴丸可降低心率 8.24 次/min,差异有统计学意义 [ $MD=-8.24$ ,  $95\% CI (-13.61, -2.87)$ ],  $Z=3.01$ ,  $P=0.003$ 。见图 4。

**2.3.3 NT-proBNP** 3 篇文献报道<sup>[12,14-15]</sup>以 NT-proBNP 为结局指标。共纳入 264 例患者,其中试验组 132 例,对照组 132 例,总体异质性检验提示异质性较高 ( $I^2=83\%$ ,  $P=0.003$ ),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除,MD 在  $-1.06\sim-0.52$ ,  $I^2$  值在  $44\%\sim91\%$ ;不能明确异质性来源,采用随机效应模型分析。结果显示,沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗可以降低血浆 NT-proBNP 浓度,差异有统计学意义 [ $SMD=-0.78$ ,  $95\% CI (-1.40, -0.15)$ ],  $Z=2.42$ ,  $P=0.02$ 。见图 5。

**2.3.4 LVEF** 共 6 篇文献报道<sup>[11-12,14-17]</sup>以 LVEF 为结局指标。共纳入 525 例患者,其中试验组 264 例,对照组 261 例,总体异质性检验结果提示异质性较

高 ( $I^2=95\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ),故进一步进行敏感性分析,去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究后,数据异质性未能消除,MD 在  $4.49\sim6.51$ ,  $I^2$  值在  $84\%\sim96\%$ ;不能明确异质性来源,采用随机效应模型分析。结果显示,与单用沙库巴曲缬沙坦比较,联合芪参益气滴丸可以提升 LVEF 5.43%,差异具有统计学意义 [ $MD=5.43$ ,  $95\% CI (3.32, 7.53)$ ],  $Z=5.05$ ,  $P<0.000\ 01$ 。见图 6。

**2.3.5 LVESD** 共有 3 篇文献报道<sup>[12,16-17]</sup>以 LVESD 为结局指标。共纳入 255 例患者,其中试验组 129 例,对照组 126 例,总体异质性检验结果提示异质性较高 ( $I^2=75\%$ ,  $P=0.02$ ),故进一步进行敏感性分析,去除研究<sup>[16]</sup>后,  $I^2=0$ ;采用固定效应模型分析。结果显示,与单用沙库巴曲缬沙坦比较,联合芪参益气滴丸可以降低 LVESD 4.21 mm,差异有统计学意义 [ $MD=-4.21$ ,  $95\% CI (-4.85, -3.58)$ ],  $Z=12.94$ ,  $P<0.000\ 01$ 。见图 7。

**2.3.6 ESV** 共有 2 篇文献报道<sup>[11-12]</sup>以 ESV 为结局指标。共纳入 162 例患者,其中试验组 81 例,对照组 81 例,异质性检验  $I^2=0$ ,  $P=0.99$ ,纳入文献无明显异质性,选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与单用沙库巴曲缬沙坦比较,联合芪参益气滴丸可以降低 ESV 6.30 mL,差异有统计学意义 [ $MD=-6.30$ ,  $95\% CI (-7.42, -5.18)$ ],  $Z=11.06$ ,  $P<0.000\ 01$ 。见图 8。

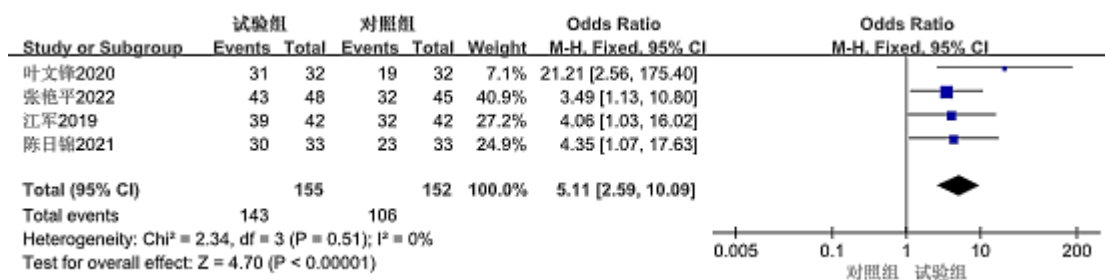


图 3 两组总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot for the total efficacy rate of two groups

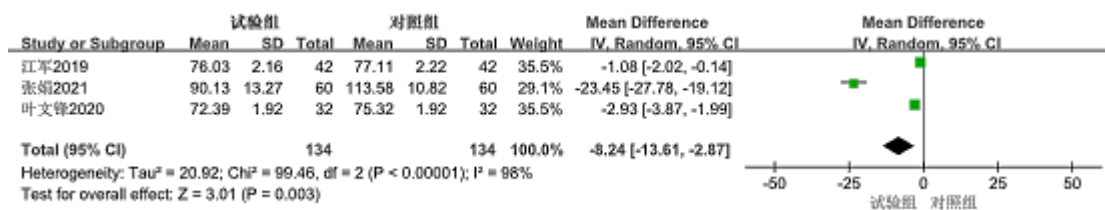


图 4 两组心率的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis forest plot for heart rates of two groups

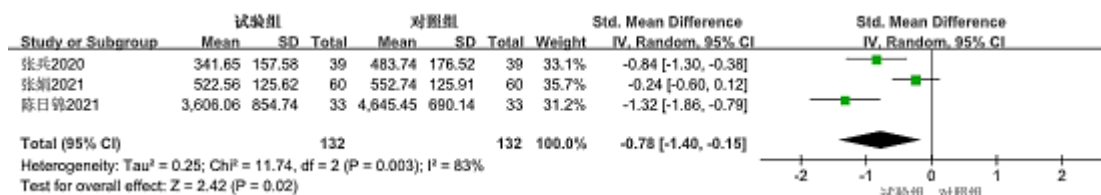


图 5 两组 NT-proBNP 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis forest plot for NT-proBNP of two groups

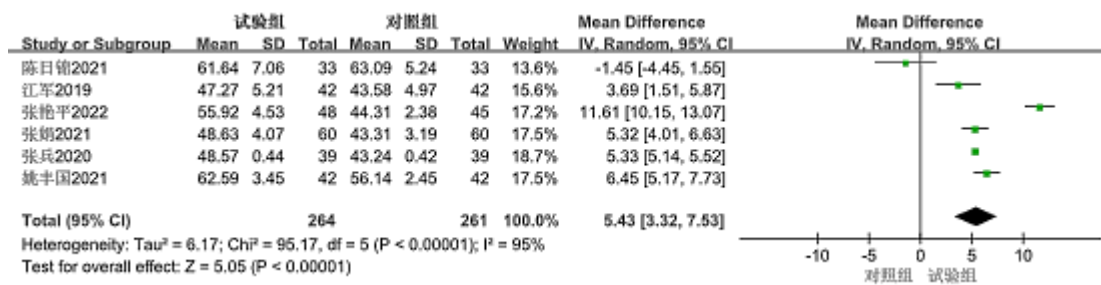


图 6 两组 LVEF 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis forest plot for LVEF of two groups

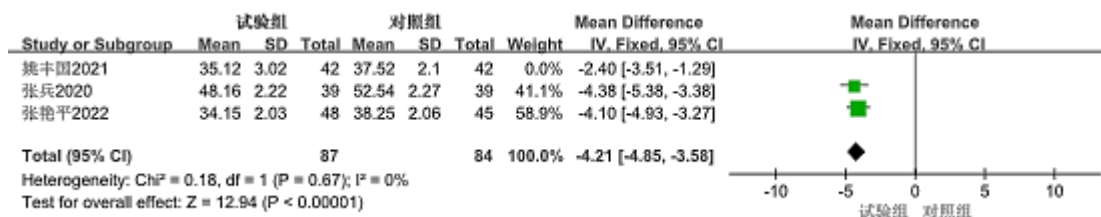


图 7 两组 LVESD 的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis forest plot for LVESD of two groups

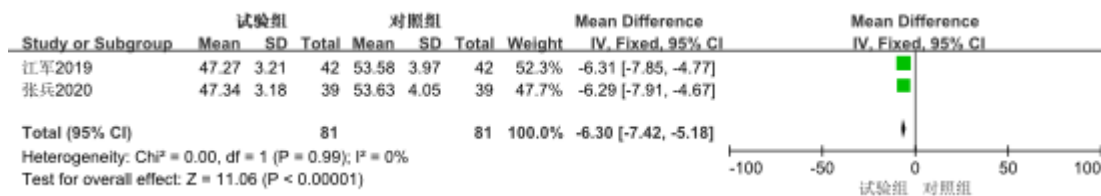


图 8 两组 ESV 的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot for ESV of two groups

**2.3.7 EDV** 共有 2 篇文献报道<sup>[11-12]</sup>以 EDV 为结局指标。共纳入 162 例患者，其中试验组 81 例，对照组 81 例，异质性检验  $I^2=0$ ,  $P=0.95$ ，纳入的文献无明显异质性，选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以降低 EDV 7.71 mL，差异具有统计学意义 [MD = -7.71, 95% CI (-9.69, -5.74),  $Z=7.65$ ,  $P<0.00001$ ]。见图 9。

**2.3.8 SV** 共有 2 篇文献报道<sup>[11-12]</sup>以 SV 为结局指标。共纳入 162 例患者，其中试验组 81 例，对照组

81 例，异质性检验  $I^2=0$ ,  $P=0.97$ ，纳入文献无明显异质性，选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以提高 SV 5.84 mL，差异具有统计学意义 [MD = 5.84, 95% CI (2.12, 9.55),  $Z=3.08$ ,  $P=0.002$ ]。见图 10。

**2.3.9 CO** 共有 2 篇文献报道<sup>[11-12]</sup>以 CO 为结局指标。共纳入 162 例患者，其中试验组 81 例，对照组 81 例，异质性检验  $I^2=0\%$ ,  $P=0.98$ ，纳入文献无明显异质性，选用固定效应模型进行 Meta 分析。

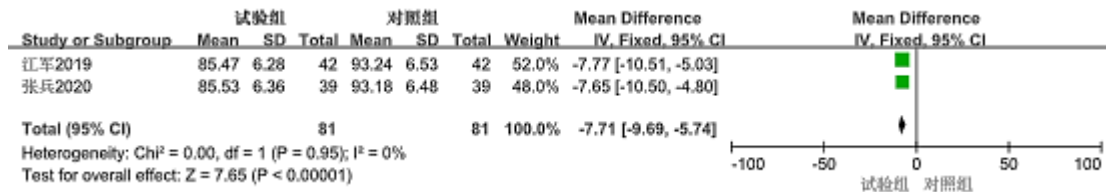


图 9 两组 EDV 的 Meta 分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis forest plot for EDV of two groups

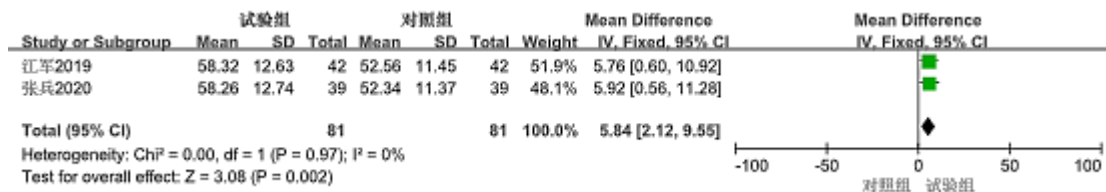


图 10 两组 SV 的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot for SV of two groups

结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以提高 CO 0.59 L，差异有统计学意义 [MD=0.59, 95% CI (0.25, 0.94), Z=3.38, P=0.000 7]。见图 11。

**2.3.10 NO** 共有 3 篇文献报道<sup>[14,16-17]</sup>以 NO 为结局指标。共纳入 297 例患者，其中试验组 150 例，对照组 147 例，总体异质性检验结果提示异质性较高 (I<sup>2</sup>=97%, P<0.000 01)，故进一步进行敏感性分析，去除研究<sup>[16]</sup>后，I<sup>2</sup>=0；采用固定效应模型分析。结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以增加 NO 15.23 μmol/L，差异具有统计学意义 [MD=15.23, 95% CI (13.37, 17.09), Z=16.05, P<0.000 01]。见图 12。

**2.3.11 ET-1** 共有 3 篇文献报道<sup>[14,16-17]</sup>以 ET-1 为结局指标。纳入 297 例患者，其中试验组 150 例，对照组 147 例，总体异质性检验结果提示异质性较高 (I<sup>2</sup>=99%, P<0.000 01)，故进一步进行敏感性分析，去除研究<sup>[16]</sup>后，I<sup>2</sup>=0；采用固定效应模型分析。结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合

芪参益气滴丸可以降低 ET-1 14.31 ng/L，差异有统计学意义 [MD=-14.31, 95% CI (-15.39, -13.23), Z=25.93, P<0.000 01]。见图 13。

**2.3.12 6MWD** 共有 2 篇文献报道<sup>[12,14]</sup>以 6MWD 为结局指标。共纳入 198 例患者，其中试验组 99 例，对照组 99 例，异质性检验 I<sup>2</sup>=89%, P=0.003，不能明确异质性的来源，采用随机效应模型分析。结果显示，与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以提高 6MWD 64.25 m，差异具有统计学意义 [MD=64.25, 95% CI (28.64, 99.86), Z=3.54, P=0.000 4]。见图 14。

**2.3.13 MLHFQ 评分** 共有 3 篇文献报道<sup>[12,16-17]</sup>以 MLHFQ 评分为结局指标。纳入 255 例患者，其中试验组 129 例，对照组 126 例，异质性检验 I<sup>2</sup>=0, P=0.99，纳入文献无明显异质性，选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果与单用沙库巴曲缬沙坦比较，联合芪参益气滴丸可以降低 MLHFQ 评分 13.31 分，差异有统计学意义 [MD=-13.31, 95% CI (-14.73, -11.89), Z=18.40, P<0.000 01]。见图 15。

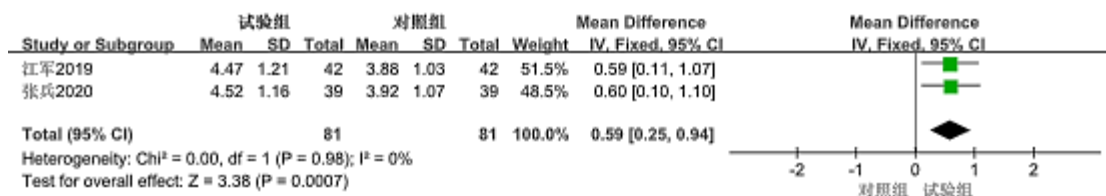


图 11 两组 CO 的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Meta-analysis forest plot for CO of two groups

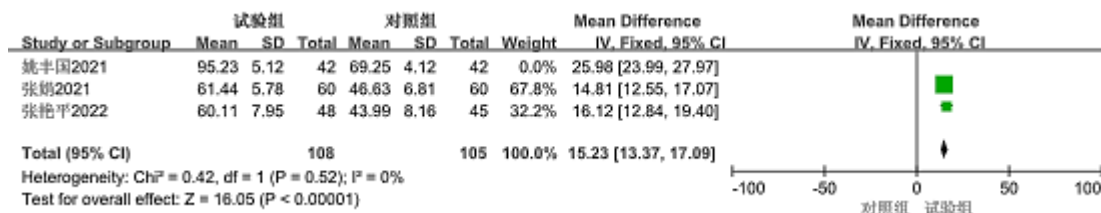


图 12 两组 NO 的 Meta 分析森林图

Fig. 12 Meta-analysis forest plot for NO of two groups

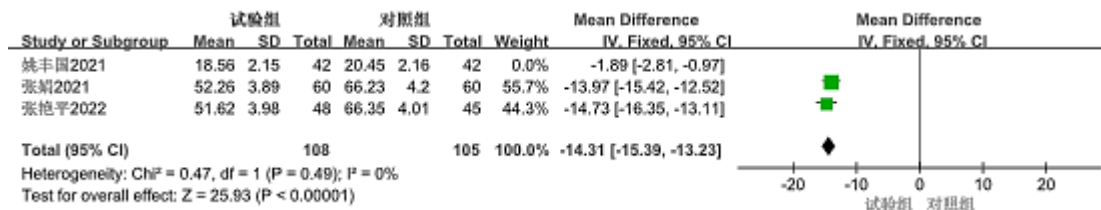


图 13 两组 ET-1 的 Meta 分析森林图

Fig. 13 Meta-analysis forest plot for ET-1 of two groups

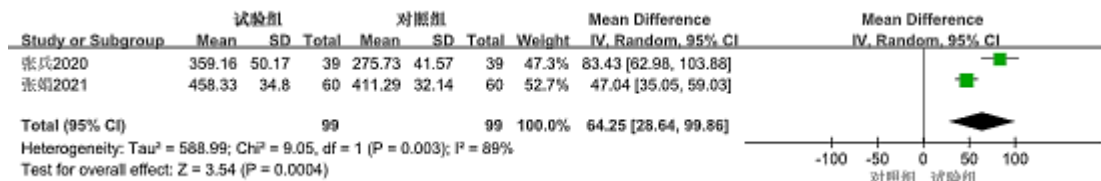


图 14 两组 6MWD 的 Meta 分析森林图

Fig. 14 Meta-analysis forest plot for 6MWD of two groups

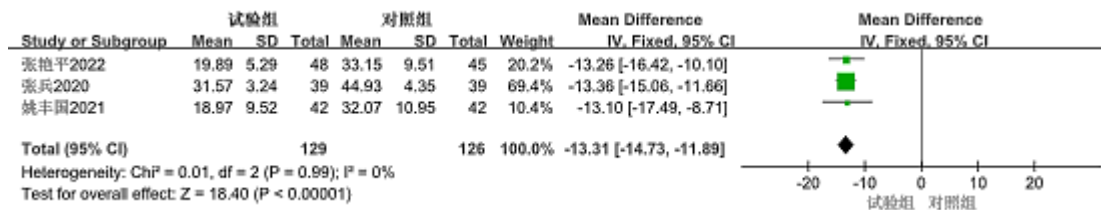


图 15 两组 MLHFQ 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 15 Meta-analysis forest plot for MLHFQ scores of two groups

2.4 发表偏倚

纳入文献数不足 10 篇，不进行发表偏倚分析。

2.5 试验序贯分析 (TSA)

TSA 能克服传统 Meta 分析存在的不足之处，使统计分析结果更具有稳健性。此外，TSA 还可以估算出 Meta 分析得到稳定的结论所期望的信息量 (Required information size, RIS)，即为临床试验提供了一个达到样本量的终止标准<sup>[18]</sup>。本研究对总有效率的 4 项研究以及 LVEF 的 6 项研究进行 TSA 分析，设置“Type 1 Error”=0.05，“Power”=0.80，“Penalty”=2，RIS 为 Meta 分析所需要样本量<sup>[19]</sup>。

2.5.1 总有效率 根据总有效率的 Meta 分析结果，设试验组相对事件发生率为 92.26%，对照组相对事件发生率为 69.74%，对 4 项研究进行 TSA。结果累计 Z 值曲线 (蓝色曲线) 在纳入第 1 项研究<sup>[11]</sup>后穿过了传统界值 (绿色虚线，Z=1.96) 和 TSA 曲线 (红色曲线)，RIS=96，在纳入第 2 项研究<sup>[13]</sup>后样本量已超过 RIS，表明沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸提高慢性心力衰竭总有效率方面优于对照组，且已达到所需病例数。惩罚后的曲线 (绿色实线) 在纳入第 2 项研究<sup>[13]</sup>后超过了传统界值 (绿色虚线，Z=1.96)，进一步肯定了该结论。见图 16。

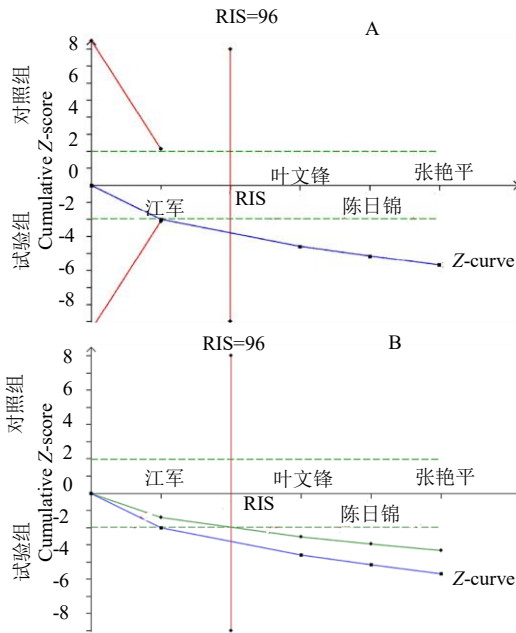


图 16 总有效率的试验序贯分析(A)和惩罚统计量分析(B)

Fig. 16 Sequential analysis (A) and penalized statistics analysis (B) of total efficacy rate

**2.5.2 LVEF** 根据 LVEF 的 Meta 分析结果, 选用经验值 (Empirical) 对 6 项研究进行 TSA。结果累计 Z 值曲线 (蓝色曲线) 在纳入第 2 项研究<sup>[12]</sup>后同时穿过了传统界值 (绿色虚线,  $Z=1.96$ ) 与 TSA 界值 (红色曲线);  $RIS=260$ , 在纳入第 4 项研究<sup>[14]</sup>后样本量已超过 RIS, 这表明沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸在提高慢性心力衰竭患者的 LVEF 方面优于对照组, 且足以达到所需的病例数。惩罚后的曲线 (绿色实线) 在纳入第 1 项研究<sup>[11]</sup>后超过了传统界值 (绿色虚线,  $Z=1.96$ ), 进一步肯定了该结论。见图 17。

### 3 证据质量的 GRADE 评价

根据 GRADE 标准, 从纳入研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚 5 个方面对结局指标进行评估, 结果显示总有效率、MLHFQ 评分为中等质量证据, 心率、NT-proBNP、LVEF、LVESD、ESV、EDV、SV、CO、NO、ET-1、不良反应发生率等 14 项结局指标均为低质量证据, 6MWD 为极低质量证据, 降级的主要原因包括纳入的研究盲法缺失、分配隐藏不充分、部分研究间异质性较大、样本量小、置信区间跨过临床决策阈值, 可能存在发表偏倚等。见表 3。

### 4 讨论

慢性心力衰竭是各种心血管疾病发展的终末

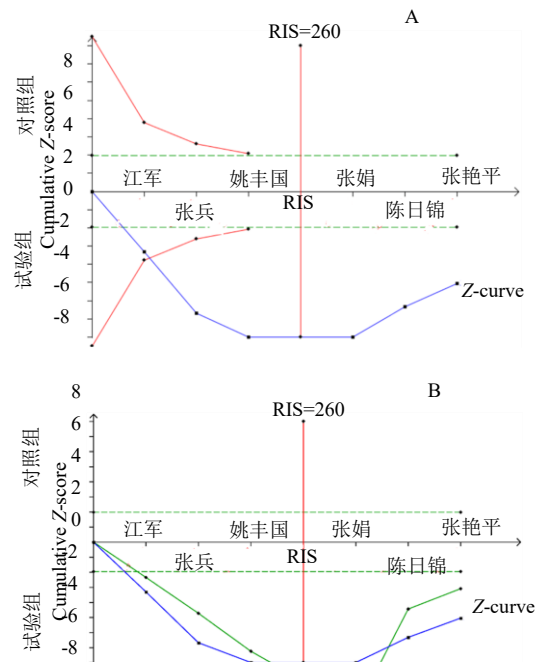


图 17 LVEF 的试验序贯分析 (A) 和惩罚统计量分析 (B)

Fig. 17 Sequential analysis (A) and penalized statistics analysis (B) of LVEF

阶段, 其核心病机为气虚血瘀, 以心气虚衰为本, 血瘀阻滞为标。芪参益气滴丸由丹参、黄芪、三七、降香组成, 具有益气活血通脉的功效, 其中的黄芪皂苷、丹参酮、丹参多酚酸、三七总皂苷、降香挥发油可扩张冠状动脉、保护心肌细胞和血管内皮功能、抑制炎症反应, 改善心室重构等<sup>[20-22]</sup>。

本研究系统评价了沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸可进一步提高总有效率、降低 proBNP 和 NT-proBNP、提高射血分数, 改善心功能, 提高生活质量等, 在不良反应发生率方面两者差异无统计学意义。除此之外, 张娟等<sup>[14]</sup>报道了沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸能显著降低慢性心力衰竭患者中医证候积分、肾功能指标中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Scr) 表达; 姚丰国等<sup>[16]</sup>报道了沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸能显著提高降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平, 以上研究结果对慢性心力衰竭的临床治疗有一定的指导意义。相较于传统 Meta 分析, TSA 的优势在于可以通过样本量的估算计算 Meta 分析中获得显著性差异所需的病例数, 在最大程度上避免因随机误差而产生的假阳性错误<sup>[18-19]</sup>。本研

表 3 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析的 GRADE 证据质量评价

Table 3 GRADE evidence quality assessment of sacubitril/valsartan combined with Qishen Yiqi Dropping Pills in treatment of chronic heart failure

结局指标	研究数 量/篇	研究 类型	研究的 局限性	不一 致性	间接性	不精 确性	发表 偏倚	试验 组	对照 组	效应量 (95% CI)	证据质量
总有效率	4	RCT	严重①	不显著	不显著	不显著	怀疑	155	152	OR=5.11[2.59,10.09]	中等质量
心率	3	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	134	134	MD=-8.24[-13.61,-2.87]	低质量
NT-proBNP	3	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	132	132	SMD=-0.78[-1.40,-0.15]	低质量
LVEF	6	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	264	261	MD=5.43[3.32,7.53]	低质量
LVESD	3	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	129	126	MD=-4.21[-4.85,-3.58]	低质量
ESV	2	RCT	严重①	不显著	不显著	严重③	怀疑	81	81	MD=-6.30[-7.42,-5.18]	低质量
EDV	2	RCT	严重①	不显著	不显著	严重③	怀疑	81	81	MD=-7.71[-9.69,-5.74]	低质量
SV	2	RCT	严重①	不显著	不显著	严重③	怀疑	81	81	MD=5.84[2.12, 9.55]	低质量
CO	2	RCT	严重①	不显著	不显著	严重③	怀疑	81	81	MD=0.59[0.25, 0.94]	低质量
NO	3	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	150	147	MD=15.23[13.37,17.09]	低质量
ET-1	3	RCT	严重①	严重②	不显著	不显著	怀疑	150	147	MD=-14.31[-15.39,-13.23]	低质量
6MWD	2	RCT	严重①	严重②	不显著	严重③	怀疑	99	99	MD=64.25[28.64,99.86]	极低质量
MLHFQ 评分	3	RCT	严重①	不显著	不显著	不显著	怀疑	129	126	MD=-13.31[-14.73,-11.89]	中等质量
不良反应发生率	4	RCT	严重①	不显著	不显著	严重④	怀疑	173	170	RR=1.08[0.61,1.91]	低质量

OR: 优势比; MD: 均数差; SMD: 标准化均数差; RR: 相对危险度; ①盲法缺失、分配隐藏不充分; ② $I^2 > 50\%$ ; ③样本量小; ④置信区间跨过临床决策阈值。

OR: odds ratio; MD: mean difference; SMD: standardized mean difference; RR: relative risk; ① lack of blinding, inadequate allocation concealment; ②  $I^2 > 50\%$ ; ③ small sample size; ④ confidence interval crossing the clinical decision threshold.

究中, 选取了总有效率、LVEF 进行 TSA, 结果发现两者的累计 Z 均穿过了传统界值和 RIS, 证明沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸在降低患者总有效率、提高 LVEF 方面已取得了肯定的结论, 并达到了所需的病例数, 进一步证实了该结论的准确性。虽然 LVEF 的 Meta 分析异质性较高, 但 TSA 结果显示累计 Z 值穿过 RIS, 表明现有证据已足够支持其疗效结论; 但临床应用时仍需结合异质性来源谨慎解读。王靖媛等<sup>[23]</sup>运用多准则决策分析评价了两类药物联合治疗慢性心力衰竭的效益风险, 结果显示当一级指标效益和风险权重分别占比 78%、22%时, 单用沙库巴曲缬沙坦与联用芪参益气滴丸的效益风险总值分别为 31、63, 蒙特卡洛模拟后差异为-32 [95% CI (-48, -17)], 评价结果稳定性较好, 表明沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭疗效显著, 安全性好。

GRADE 评价系统采用高度结构化的方式对证据等级进行划分, 通过逐条罗列的方式展示评价项目, 以便于医生自行了解干预措施的有效性和可行性, 进而作出临床决策<sup>[24]</sup>。本研究各项指标中, 总有效率、MLHFQ 评分为中等质量证据, 心率、NT-proBNP、LVEF、LVESD、ESV、EDV、SV、CO、

NO、ET-1、不良反应发生率 11 项结局指标均为低质量证据, 6MWD 为极低质量证据, 表明本研究所预测的疗效可能与真实疗效存在一定的差距, 原因主要在于纳入的研究盲法缺失、分配隐藏不充分、部分研究间异质性较大、样本量小、置信区间跨过临床决策阈值以及可能存在发表偏倚有关, 这也是当前同类型系统评价研究中亟待解决的问题, 未来仍需纳入更高质量的 RCTs 研究来提高证据级别。

本研究尚存在以下不足: (1) 纳入的研究方法学质量不高, 可能导致选择性偏倚; (2) 部分指标异质性较大, 影响结果可靠性; (3) 研究均以替代指标为主要结局, 缺乏再住院率、死亡率等硬终点数据, 限制了结论外推价值; (4) 均为中文文献, 缺少前瞻性、多中心的高质量研究。因此需开展设计更严谨、样本量更大、随访时间更长、包含硬终点的随机对照试验以提供更高级别的循证证据。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸可进一步提高慢性心力衰竭患者的临床疗效, 改善心功能指标, 降低炎症表达、保护血管内皮、提高生活质量等方面具有显著优势。然而, 现有的沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸相关研究数量有限, 尚无高质量的研究结果报道, 且证据等级不高, 期

待未来开展更多高质量、大样本、多中心的随机对照试验,为沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭提供更充分的循证证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] Writing Committee Members. HF STATS 2025: Heart failure epidemiology and outcomes statistics an updated 2025 report from the Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2026, 32(2): 439-498.
- [3] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: The China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [4] 张凯旋,耿巍,田祥,等.常规治疗联合芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察[J].天津中医药,2021,38(7):863-867.
- [5] 杨吉操,王国良,栾一.芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效及对其血清组织蛋白酶S、血小板反应蛋白-1水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(12):2517-2522.
- [6] 陈宏业,黄才湛,刘先霞.芪参益气滴丸口服辅助治疗慢性心力衰竭的临床效果及安全性观察[J].山东医药,2024,64(23):85-87.
- [7] 张国华,汝晓雪,王鑫伟,等.沙库巴曲缬沙坦口服治疗射血分数保留的心力衰竭临床效果观察[J].山东医药,2022,62(23):52-54.
- [8] Srivastava P K, Claggett B L, Solomon S D, et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction: An analysis of data from the PARADIGM-HF trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(12): 1226-1231.
- [9] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0.) [EB/OL]. (2011-03-01) [2020-03-09]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- [10] Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [11] 江军,杨莹,杨景美,等.沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心衰的疗效观察[J].微循环学杂志,2019,29(1):23-27.
- [12] 张兵.芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦在扩心病心力衰竭的临床研究[J].黑龙江医药,2020,33(3):534-536.
- [13] 叶文锋,黄杰雄.沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心衰的疗效及安全性观察[J].中国实用医药,2020,15(18):108-110.
- [14] 张娟,许久军,张连珍,等.芪参益气滴丸对心力衰竭患者疗效及内皮功能、肾功能的调节机制[J].解放军医药杂志,2021,33(2):89-92.
- [15] 陈日锦,江玲,王晓玉.芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数保留心力衰竭的疗效观察[J].心血管病防治知识,2021,11(10):25-28.
- [16] 姚丰国,张璐.芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗心衰对心肌重塑和血管内皮功能的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(13):62-63.
- [17] 张艳平,王嘉玮,王春梅,等.沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的效果及对心肌重塑和血管内皮功能的影响[J].临床误诊误治,2022,35(4):26-30.
- [18] 邵明,陈雨婷,许伟,等.试验序贯分析原理及其在Meta分析中的应用[J].中国卫生统计,2022,39(1):47-51.
- [19] 翁鸿,李胜,曾宪涛,等.试验序贯分析软件在Meta分析中的应用[J].中国循证医学杂志,2016,16(5):604-611.
- [20] Lv S, Yuan P, Dong J, et al. QiShenYiQi pill improves the reparative myocardial fibrosis by regulating autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11283-11293.
- [21] 吕李飞,朱婷婷,丁帆,等.芪参益气滴丸调节肠道菌群和 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路改善慢性心力衰竭大鼠的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(3): 354-369.
- [22] Huang Y, Zhang K, Wang X, et al. Multi-omics approach for identification of molecular alterations of QiShenYiQi dripping pills in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116673.
- [23] 王婧媛,吕春晓,黄宇虹.基于MCDA模型的芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭效益风险评价[J].中草药,2024,55(6):1878-1883.
- [24] 黄桥,任相颖,张蓉,等.GRADE在我国临床实践指南/专家共识中的应用研究[J].中国循证医学杂志,2021,21(12):1457-1462.

【责任编辑 解学星】