

芪参益气滴丸辨证施治对慢性心力衰竭疗效影响的Meta分析

牛振超^{1,2}, 林文勇^{1,2}, 李益萍^{1,2}, 强婷婷^{1,2}, 王肖龙^{1,2*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属曙光医院 心血管病研究所, 上海 201203

摘要: 目的 评价芪参益气滴丸辨证施治对慢性心力衰竭的疗效影响。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)和维普中文期刊全文数据库(VIP)等,收集有关芪参益气滴丸联合西药治疗与单纯西药治疗慢性心力衰竭的随机对照试验(RCTs),检索时限为建库至2020年11月。采用RevMan 5.3软件和Stata 15.0软件进行Meta分析。结果 共纳入12个RCTs,包括1 946例患者。Meta分析结果显示:与单纯西药治疗相比,芪参益气滴丸联合西药治疗能改善美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能疗效[RR=1.21, 95%CI=(1.13, 1.30), $P<0.01$];提高左心室射血分数[SMD=0.67, 95%CI=(0.41, 0.93), $P<0.01$],且辨证用药组的合并效应量大于非辨证组($P=0.001$, $I^2=90.8%$);降低N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)[SMD=-1.45, 95%CI=(-2.00, -1.14), $P<0.001$],提高6分钟步行距离(6-MWD)[SMD=1.33, 95%CI=(0.82, 1.85), $P<0.01$],且辨证用药组的合并效应量大于非辨证组($P=0.02$, $I^2=81.8%$)。两组不良反应发生率无显著差异[OR=0.93, 95%CI=(0.56, 1.55), $P=0.77$]。结论 无论辨证与否,与单纯西药治疗相比,芪参益气滴丸联合西药治疗在改善患者NYHA心功能疗效、左心室射血分数、NT-proBNP、6-MWD方面疗效更优,但是对于左心室射血分数和6-MWD,辨证治疗的疗效要优于非辨证治疗。上述研究结果仍需要更多大样本、高质量的文献加以验证。

关键词: 芪参益气滴丸;慢性心力衰竭;有效性;安全性;Meta分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)05-1076-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.027

Meta-analysis of clinical effects according to syndrome differentiation of Qishen Yiqi Dropping Pills on chronic heart failure

NIU Zhenchao^{1,2}, LIN Wenyong^{1,2}, LI Yiping^{1,2}, QIANG Tingting^{1,2}, WANG Xiaolong^{1,2}

1. Branch of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Cardiovascular Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical effects according to syndrome differentiation of Qishen Yiqi Dropping Pills on chronic heart failure. **Methods** Computer searches of PubMed, The Cochrane Library, CNKI, CBM, WanFang Data and VIP were conducted to collect randomized controlled trials (RCTs) on qishen Yiqi dropping Pills combined with western medicine and western medicine alone for chronic heart failure. The time limit for retrieval is from the establishment of the database to November 2020. RevMan 5.3 software and Stata 15.0 software were used for Meta-analysis. **Results** A total of 12 RCTs were included, including 1 946 patients. The results of Meta-analysis showed that compared with the treatment with western medicine

收稿日期: 2020-12-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573647, 82074222);上海市中医临床重点实验室项目(14DZ2273200);上海市科委引导类项目(19401934300);上海市卫健委中医药事业发展三年行动计划[ZY(2018-2020)-CCCX-2003-07];上海市临床重点专科项目(shslczdzk05301)

第一作者: 牛振超,男,在读博士,研究方向为中西医结合防治心血管病。Tel:19821727258 E-mail:1142566264@qq.com

*通信作者: 王肖龙,男,硕士,主任医师,研究方向为中西医结合防治心血管病。Tel:13501991450 E-mail:wxlq0214@163.com

alone, qishen Yiqi Dropping Pills combined with the treatment with western medicine could improve the efficacy of New York Heart Association (NYHA) heart function [RR = 1.2, 95%CI = (1.13, 1.30), $P < 0.01$]; Increase of the left ventricular ejection fraction [SMD = 0.67, 95%CI = (0.41, 0.93), $P < 0.01$], and the combined effect amount in the treatment group with syndrome differentiation was greater than that in the no syndrome differentiation group ($P = 0.001$, $I^2 = 90.8\%$); reduction of NT-proBNP [SMD = -1.45, 95%CI = (-2.00, -1.14), $P < 0.01$]; Increase of 6-minutes walking distance (6-MWD) [SMD = 1.33, 95%CI = (0.82, 1.85), $P < 0.01$], and the combined effect amount of the drug group with syndrome differentiation was greater than that of the group without syndrome differentiation ($P = 0.02$, $I^2 = 81.8$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [OR = 0.93, 95%CI = (0.56, 1.55), $P = 0.77$]. **Conclusion** Compared with pure western medicine treatment, Qishen Yiqi Dropping Pills combined with western medicine treatment has better efficacy in improving the efficacy of NYHA heart function, left ventricular ejection fraction, NT-proBNP, and 6-MWD of the patient. Regardless of syndrome differentiation or not, it has good efficacy. However, the curative effect of treatment based on syndrome differentiation is better than treatment without syndrome differentiation on left ventricular ejection fraction and 6-MWD. The above research results still need to be verified by more large samples and high-quality literature.

Key words: Qishen Yiqi Dropping Pill; chronic heart failure; effectiveness; security; Meta-analysis

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是由于心肌梗死、慢性缺血、心肌病等原因造成心肌结构和功能的改变,并导致心室泵血和充盈功能低下的进行性临床综合征^[1]。患者具有再住院率高、病死率高等特点,给国家和社会带来巨大的财政负担^[2-3]。近年来一些新型治疗药物的出现,虽取得可观的治疗效果,但是CHF的死亡率仍然居高不下^[4]。中医治疗具有整体调节、多途径、多靶点作用等特点^[5],是治疗该病可联合利用的重要治疗手段。辨证论治是中医治疗的特色,有研究表明无论辨证与否,芪苈强心胶囊治疗缺血性心力衰竭都有较好的疗效,经辨证治疗更优^[6]。芪参益气滴丸作为《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[7]的推荐用药,Meta分析亦表明芪参益气滴丸治疗CHF疗效值得肯定^[8]。但是,辨证施治是否会对芪参益气滴丸治疗CHF的疗效产生积极影响,仍缺少相关的临床研究。本研究通过系统评价芪参益气滴丸治疗CHF的有效性,并进行亚组分析和Meta回归分析来确定辨证论治是否对芪参益气滴丸治疗CHF的疗效的产生影响,为该药的临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 芪参益气滴丸治疗CHF的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种不限。

1.1.2 研究对象 诊断为CHF的患者^[9-13],75岁>年龄>18岁,性别、地域等不作要求。

1.1.3 干预措施 试验组:芪参益气滴丸联合西药治疗,芪参益气滴丸用量均为1次1袋(0.5g),3次/d;对照组:西药治疗或者西药治疗+安慰剂。西药治

疗主要参照心力衰竭的治疗指南^[10-14],治疗药物主要包括:血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂, β 受体阻滞剂、利尿剂、用或不用洋地黄制剂;纳入研究的基础治疗方案皆为一般性描述举类,故各研究中均无具体基础治疗数据,且既往同类Meta分析亦均未做基础治疗分析。

1.1.4 结局指标 (1)疗效性指标:美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能疗效^[14]、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、6分钟步行距离(6-minute walk distance, 6-MWD)、N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP);(2)安全指标:不良反应(ADR)的人数及具体情况。

1.2 排除标准

(1)不符合或未指出诊断标准^[9-13]的文献;(2)西药治疗方案不明确或不规范的文献;(3)重复发表的文献;(4)不能获取重要结局数据的研究。

1.3 文献检索策略

计算机检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等中文数据库,以及Pubmed、Cochrane Library等英文数据库。检索时限从建库至2020年11月,中文检索词为芪参益气滴丸、心衰、心力衰竭、心功能不全,英文检索词为Qishen Yiqi, Qishen Yiqi Dropping Pill, heart failure, cardiac failure, heart decompensation等。

1.4 文献筛选与资料获取

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,则通过讨论或与第三方协商解

决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。通过邮件、电话联系文献作者获取未发表但对本研究非常重要的数据资料。资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息:研究题目、第一作者、发表年等;(2)研究对象的基线特征和干预措施;(3)偏倚风险评价的关键要素;(4)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价及质量评分

由2名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。偏倚风险评价采用Cochrane手册5.1.0^[15]推荐的RCT偏倚风险评估工具。

1.6 统计分析

应用RevMan 5.3进行Meta分析并进行森林图的绘制,运用Stata 15.0进行发表偏倚的检测及Meta回归分析。运用 χ^2 检验评估各合并效应量之间的异质性,采用 I^2 评价异质性大小,若纳入的研究间具有同质性,选用固定效应模型进行分析;若存在异质性,则选用随机效应模型进行分析。对二分类变量选择相对危险度(relative risk, RR)作为合并效应量,对连续性变量选择标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为合并效应量,各效应量均给估计值并计算95%可信区间(95%CI)。通过亚组分析寻找异质性的来源,并通过 P 值评价异质性是否显著。Meta分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。明显的异质性采用亚组分析和Meta回归分析等方法进行处理,根据漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献1 006篇,剔除重复文献得到236篇,阅读文题和摘要后得到文献86篇,通过阅读全文,排除干预措施不符、诊断标准不符、无法获取相关数据文献后得文献12篇,最终纳入12个RCTs^[16-27]。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的12个RCTs^[16-27],共包括1 946例CHF患者,其中试验组983例、对照组963例。各研究发表年份2011—2020年。各研究的样本量均大于10例,治疗周期8周~12个月。12个研究均明确指出基线资料可比。其中辨证类型为气虚血瘀证、气虚血瘀水停证、心肺气虚、血瘀饮停证等。纳入研究基本特征见表1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果及质量评分

纳入的RCTs文献质量偏中等,11篇为5分,1

篇为7分,见图1、2。12篇均提及随机分组的方法,包括随机数字表法和计算机随机的方法,仅1篇英文文献采用安慰剂对照并提及随机化隐藏的方法,所有研究均描述了撤出和随访。

2.4 疗效Meta分析结果

2.4.1 NYHA 心功能疗效 (1)共纳入9个RCTs^[16-17,20-21,23-27]比较芪参益气滴丸组与对照组治疗后的有效人数,包含1 361例患者,纳入研究之间具有同质性($I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示芪参益气滴丸组的NYHA心功能疗效较对照组有显著差异[RR=1.21,95%CI=(1.13, 1.30), $P<0.01$]。

(2)依据是否辨证进行亚组分析:辨证组共纳入6个RCTs^[16,20,22,24-26],各研究间具有同质性($I^2=0$),选用固定效应模型进行分析,结果显示芪参益气滴丸组的NYHA心功能疗效与对照组有显著差异[RR=1.19,95%CI=(1.11, 1.27), $P<0.000 01$];非辨证组共纳入3个RCTs^[17,26-27],各研究间具有同质性($I^2=10\%$),选用固定效应模型进行分析,显示芪参益气滴丸组的NYHA心功能疗效与对照组有显著差异[RR=1.24,95%CI=(1.08, 1.43), $P=0.002$];见图4。进一步对这两个亚组分析,显示辨证用药组的合并效应量与非辨证用药组无差异($P=0.90, I^2=0\%$),表明无论辨证与否,芪参益气滴丸对CHF患者的NYHA心功能均具有显著改善作用。

2.4.2 LVEF (1)共纳入11个RCTs^[16-18,20-27]比较了芪参益气滴丸组与对照组治疗后的左室射血分数,包含1 777例患者。各研究之间具有异质性($I^2=84\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示芪参益气滴丸组提高左室射血分数的疗效与对照组有显著差异[SMD=0.67,95%CI=(0.41, 0.93), $P<0.01$]。

(2)依据是否辨证进行亚组分析:其中辨证组纳入7个RCTs^[16,20-24,26],各研究间具有异质性($I^2=59\%$),选用随机效应模型进行分析,表明芪参益气滴丸组提高左室射血分数的疗效与对照组有显著差异[SMD=0.89,95%CI=(0.62, 1.15), $P<0.000 01$];非辨证组纳入4个RCTs^[17-18,26-27],各研究间具有异质性($I^2=61\%$),选用随机效应模型进行分析,表明芪参益气滴丸组提高左室射血分数的疗效与对照组有显著差异[SMD=0.31,95%CI=(0.10, 0.91), $P<0.01$];见图6。该结果说明无论辨证与否,芪参益气滴丸组改善LVEF的疗效均优于对照组;进一步分析这2个亚组,辨证组的合并效应量大于非辨证

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic features of included studies

纳入研究	组别	n/例	辨证	平均年龄/岁	病程/年	干预措施	疗程/个月	结局指标
张云波 ^[16]	对照	41	是	65.07±8.42	—	西医基础治疗	3	①②③⑤
2020	试验	42		62.42±8.60		西医基础治疗+芪参益气滴丸		
崔振双 ^[17]	对照	35	否	52.48±5.30	—	西医基础治疗	6	①②③
2020	试验	40		55.16±6.00		西医基础治疗+芪参益气滴丸		
张凯旋(A) ^[18]	对照	174	否	66.39±9.95	4.44±3.34	西医基础治疗	12	①②③④⑤
2020	试验	182		67.66±10.34	4.39±3.18	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
张凯旋(B) ^[19]	对照	81	否	70.12±6.98	3.86±2.53	西医基础治疗	6	①③④⑤
2019	试验	88		70.53±5.28	4.23±2.42	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
谢东霞 ^[20]	对照	40	是	50.80±8.90	5.36±3.27	西医基础治疗	12	①②③⑤
2011	试验	38		51.20±7.40	5.43±3.82	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
巫廷春 ^[21]	对照	30	是	65.00±7.96	4.35±1.09	西医基础治疗	6	①②③④⑤
2013	试验	30		66.12±6.63	4.39±1.28	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
唐铭翔 ^[22]	对照	70	是	65.39±8.99	8.05±3.67	西医基础治疗	2	①②③④
2017	试验	70		66.04±9.08	8.11±3.75	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
邵正斌 ^[23]	对照	35	是	61.30±9.70	5.20±3.90	西医基础治疗	8周	①②③④⑤
2015	试验	35		62.30±10.90	5.80±4.30	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
贾海莲 ^[24]	对照	40	是	62.10±7.50	4.30±1.02	西医基础治疗	8周	①②③④⑤
2012	试验	40		61.30±7.80	4.20±1.20	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
关秀军 ^[25]	对照	47	是	65.00±10.90	6.20±1.36	西医基础治疗	6	①②③
2013	试验	48		63.70±9.40	6.30±1.21	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
陈敏 ^[26]	对照	61	否	69.80±8.30	5.00±1.80	西医基础治疗	3	①②③④⑤
2018	试验	61		69.90±7.90	4.80±1.90	西医基础治疗+芪参益气滴丸		
Mao ^[27]	对照	309	否	64.90±8.90	7.80±6.40	西医基础治疗	6	①②④⑤
2020	试验	309		65.00±9.10	7.60±6.30	西医基础治疗+芪参益气滴丸		

① -NYHA 心功能疗效, ②-LVEF, ③-NTpro-BNP, ④-6-MWD, ⑤-ADR 发生情况

① -NYHA Cardiac Function Efficacy, ②-left ventricular ejection fraction, ③-NTpro-BNP, ④-66-MWD, ⑤-incidence of ADR

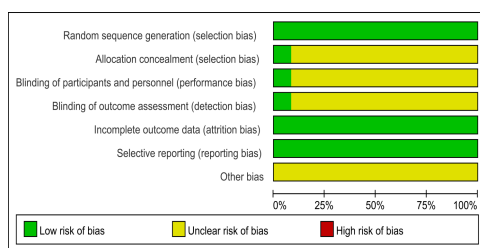


图1 Cocherane 偏倚风险图

Fig. 1 Cocherane risk of bias graph

组($P=0.001$, $I^2=90.8\%$), 说明辨证使用芪参益气滴丸改善 LVEF 疗效更优。

(3)为确定是否辨证为该研究异质性的来源, 以 SMD 为因变量, 以是否辨证为协变量, $SE[SMD]$ 为变量, 应用 Stata 软件进行 Meta 回归, 分析得出 $I^2=66.86\%$, $R^2=60.07\%$, $sig=0.63$, $P=0.014$, 说明异质性能解释残差变异的 66.86%, 是否辨证可以解释研究间异质性的 60.07%, 差异有统计学意义, 说明是否

辨证是本研究异质性来源的一个重要的因素, 进一步说明辨证会对芪参益气滴丸的 LVEF 疗效产生影响。

2.4.3 NT-proBNP (1)共纳入 11 个 RCTs^[14-24] 比较了芪参益气滴丸组与对照组治疗后的 NT-proBNP 值, 包含 1 328 例患者。各研究间具有异质性($I^2=95\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 见图 7。结果表明芪参益气滴丸组降低 NT-proBNP 的疗效与对照组有显著差异[SMD=-1.45, 95%CI=(-2.00, -1.14), $P<0.01$]。

(2)依据是否辨证进行亚组分析: 辨证组共纳入 7 个 RCTs^[16, 20-25], 各研究间具有异质性($I^2=97\%$), 采用随机效应模型分析显示芪参益气滴丸组降低 NT-proBNP 的疗效与对照组有显著差异[SMD=-1.41, 95%CI=(-2.43, -0.39), $P<0.01$]; 非辨证组共纳入 4 个 RCTs^[17, 19-20, 26], 各研究间具有异质性($I^2=$

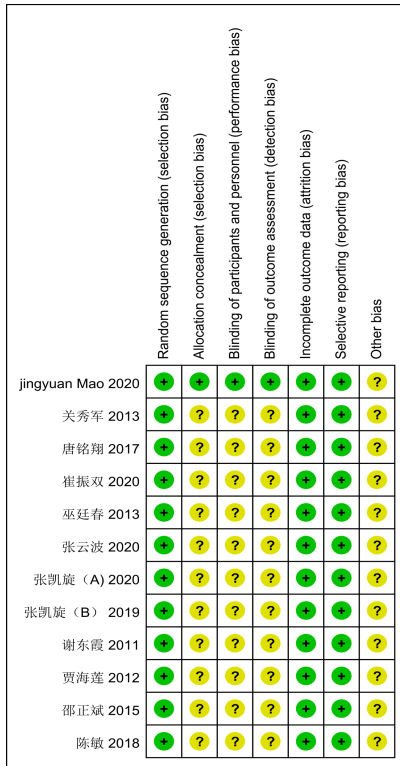


图 2 Cochrane 偏倚风险总结

Fig. 2 Cochrane bias risk summary

97%)，采用随机效应模型分析显示芪参益气滴丸组降低 NT-proBNP 的疗效与对照组有显著差异[SMD=-1.41, 95%CI=(-2.43, -0.39), P=0.007]，见图 8。进一步对这两个亚组分析表明，辨证用药组的合并效应量与非辨证组无差异(P=0.91, I²=0%)，说明无论辨证与否，芪参益气滴丸均可降低 CHF 患者的 NT-proBNP。

2.4.4 6-MWD (1)共纳入 9 个 RCTs^[17-19, 21-24, 26-27]比较了芪参益气滴丸组与对照组治疗后的 6-MWD，包含 1 690 例患者，各研究间具有异质性(I²=95%)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析，见图 9。结果表明芪参益气滴丸组提高 6-MWD 的疗效与对

照组有显著差异[SMD=1.33, 95%CI=(0.82, 1.85), P<0.01]。

(2)依据是否辨证进行亚组分析：辨证组共纳入 4 个 RCTs^[21-24]，各研究间具有异质性(I²=95%)，故采用随机效应模型进行分析，表明芪参益气滴丸组提高 6-MWD 的疗效与对照组有显著差异[SMD=2.21, 95%CI=(1.03, 3.39), P<0.01]；非辨证组共纳入 5 个 RCTs^[17-19, 26-27]，各研究间具有异质性(I²=91%)，故采用随机效应模型进行分析，表明芪参益气滴丸组提高 6-MWD 的疗效与对照组有显著差异[SMD=0.72, 95%CI=(0.32, 1.12), P<0.01]；见图 10。结果说明无论辨证与否，芪参益气滴丸组的改善 6-MWD 疗效均优于对照组；进一步对 2 个亚组分析显示，辨证用药组的合并效应量大于非辨证组(P=0.02, I²=81.8%)，说明辨证使用芪参益气滴丸改善 6-MWD 疗效更优。

(3)为确定是否辨证为该研究异质性的来源，以 SMD 为因变量，以是否辨证为协变量，SE[SMD] 为变量，应用 Stata 软件进行 Meta 回归，分析得出 I²=93.02%，R²=34.73%，sig=1.47, P=0.067，说明异质性能解释残差变异的 93.02%，是否辨证可以解释研究间异质性的 34.73%，研究间无显著差异，但是两组组间有差异，说明是否辨证是本研究异质性来源之一，进一步说明辨证会对芪参益气滴丸 6-MWD 疗效产生影响。

2.5 安全性评价

共纳入 12 个 RCTs^[16-27]，共包括 1 946 例 CHF 患者，试验组 983 例、对照组 963 例，其中有 4 个 RCTs^[16, 19, 26-27]记录了 ADR，见表 2。Meta 分析结果表明 2 组无明显差异[OR=0.93, 95%CI=(0.56, 1.55), P=0.77]，见图 11。

2.6 发表偏倚

针对 NYHA 心功能疗效这一结局指标采用

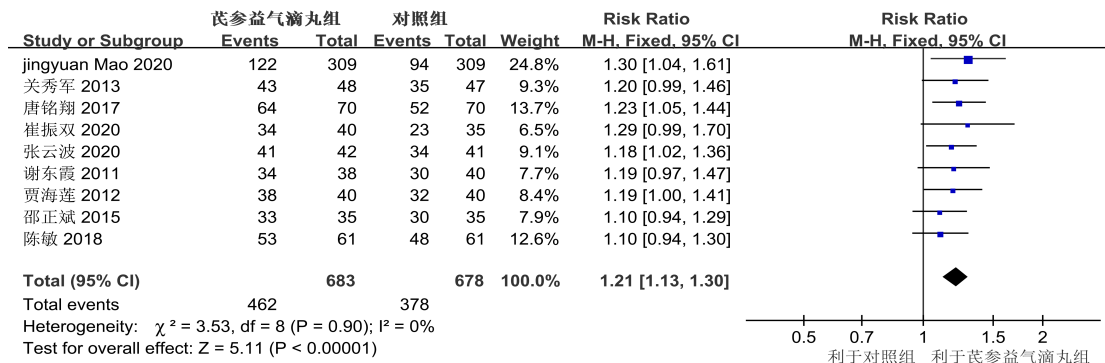


图 3 两组 NYHA 心功能疗效的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in efficacy of NYHA heart function between two groups

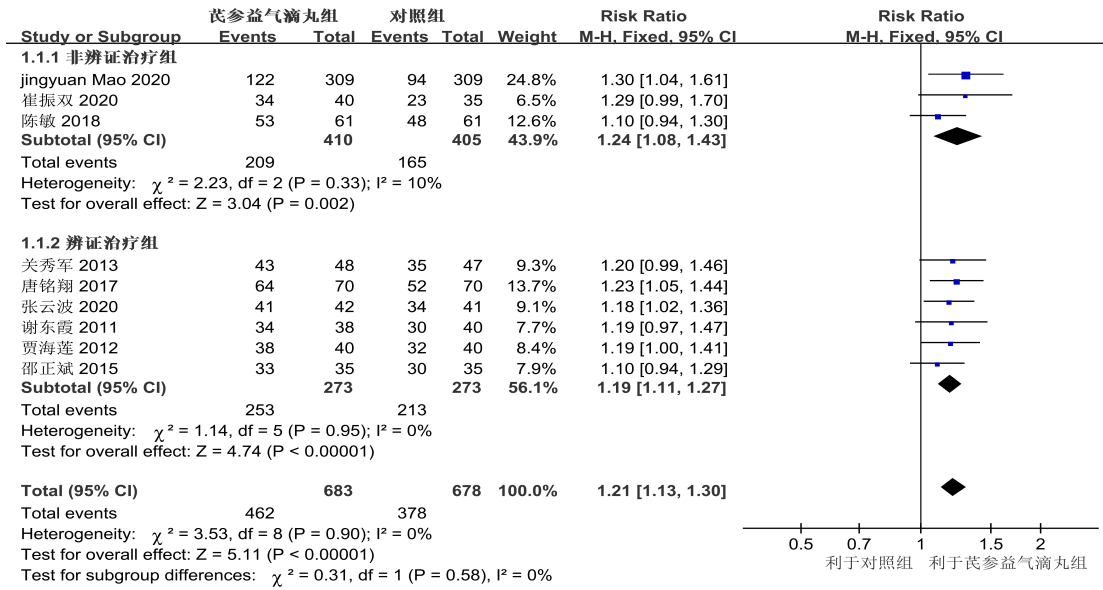


图4 基于是否辨证的NYHA心功能疗效亚组分析森林图

Fig. 4 Forest plot of subgroup analysis in efficacy of NYHA heart function based on whether syndrome differentiation

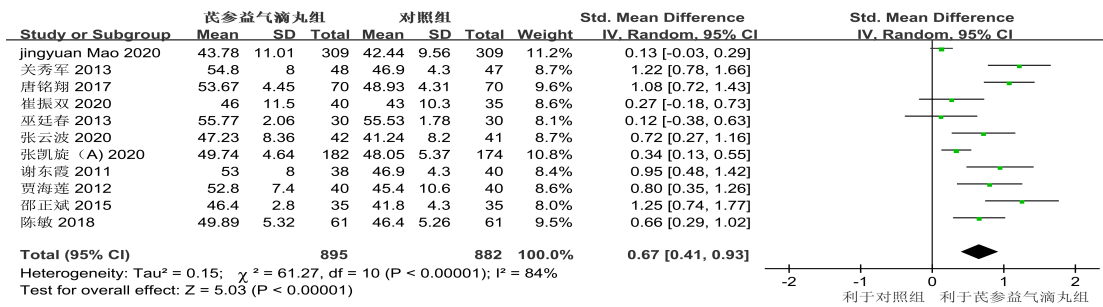


图5 两组LVEF疗效的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in efficacy of LVEF between two groups

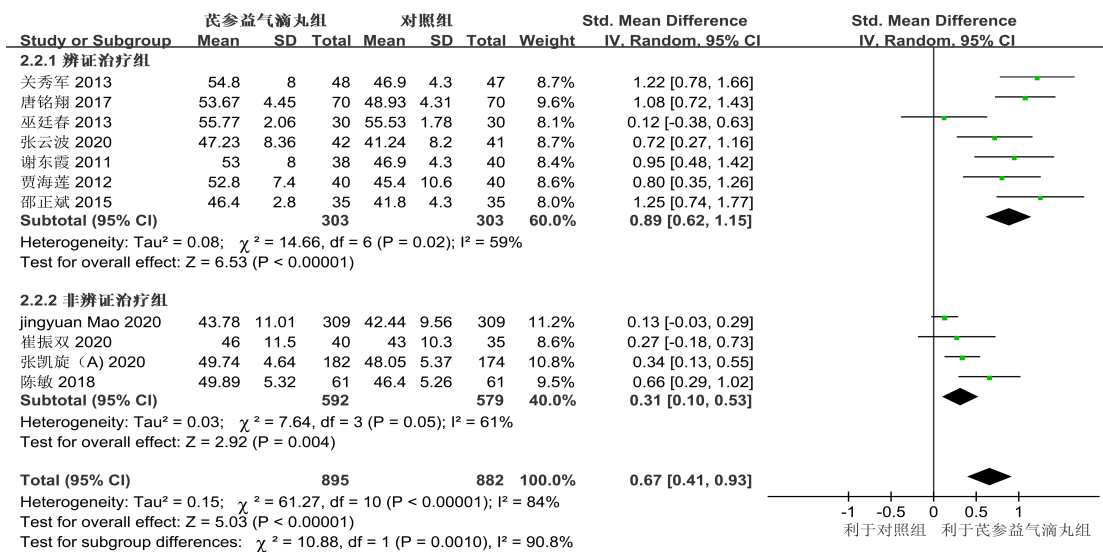


图6 基于是否辨证的LVEF疗效的亚组分析森林图

Fig. 6 Forest plot of subgroup analysis in efficacy of LVEF based on whether syndrome differentiation

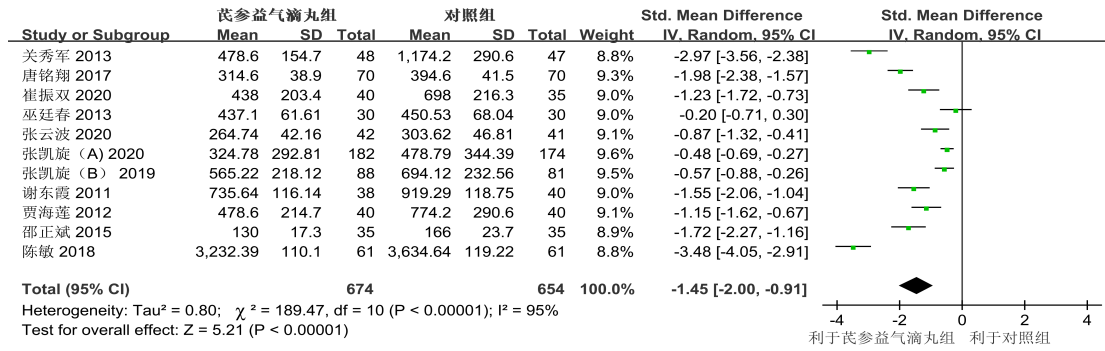


图7 两组NT-proBNP疗效的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in efficacy of NT-proBNP between two groups

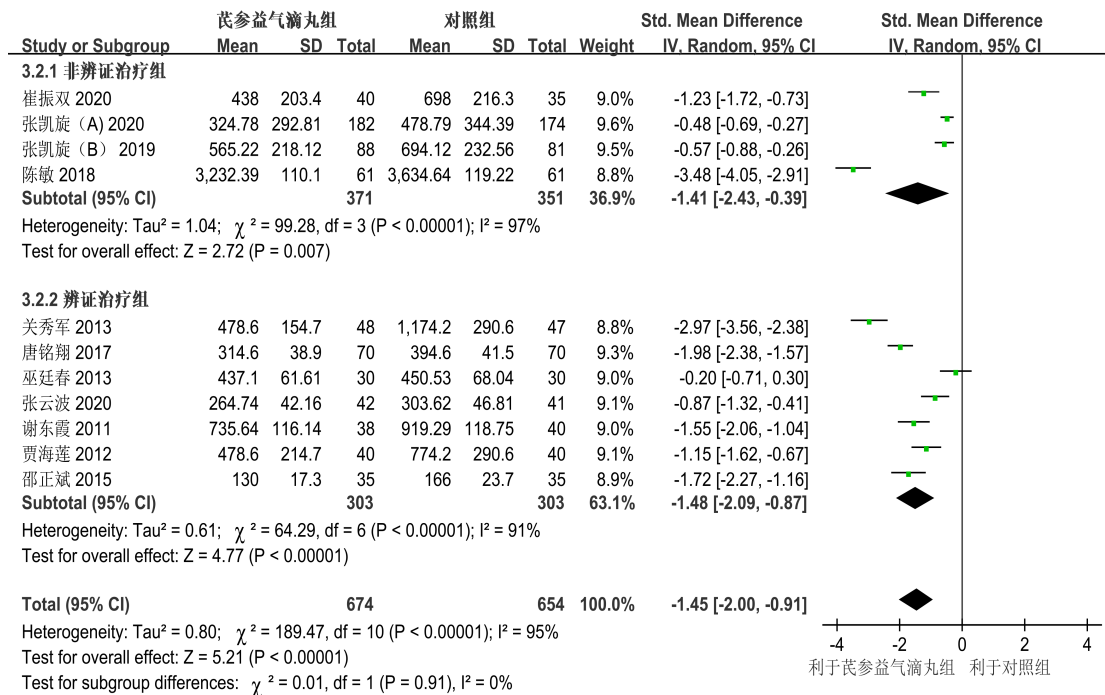


图8 基于是否辨证的NT-proBNP疗效的亚组分析森林图

Fig. 8 Forest plot of subgroup analysis in efficacy of NT-proBNP based on whether syndrome differentiation

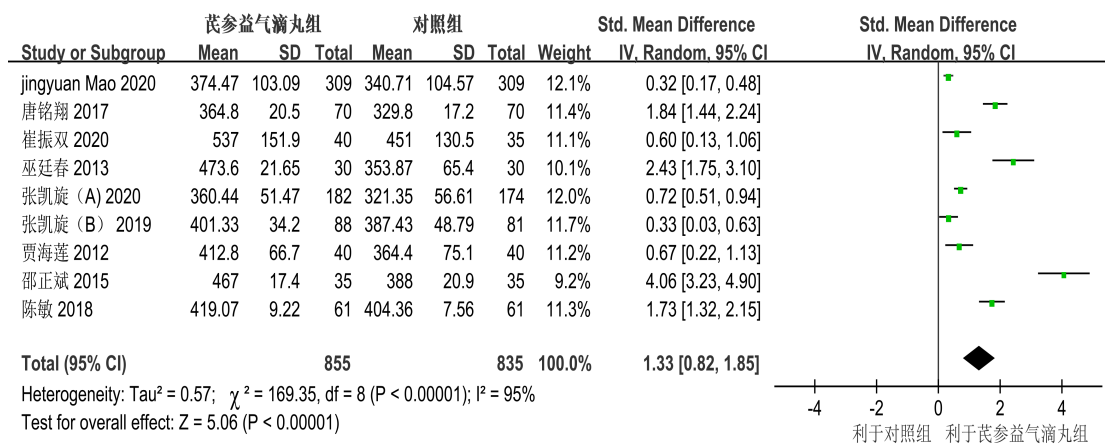


图9 两组6-MWD疗效的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in efficacy of 6-MWD between two groups

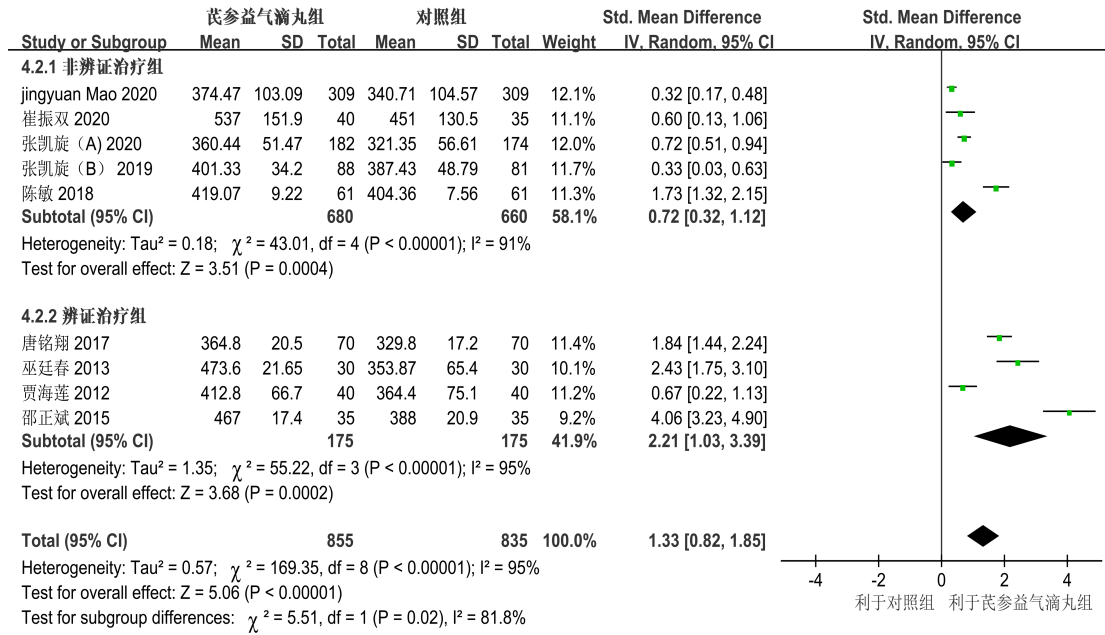


图 10 基于是否辨证的 6-MWD 疗效的亚组分析森林图

Fig. 10 Forest plot of subgroup analysis in efficacy of 6-MWD based on whether syndrome differentiation

表 2 ADR 记录

Table 2 Records of ADR

ADR 类型	文献数	试验组人数	试验组 ADR 人数	对照组人数	对照组 ADR 人数
心律失常	1 ^[16]	42	2	41	1
低血压	2 ^[26-27]	103	4	102	4
头晕	2 ^[26-27]	370	7	370	4
血管性水肿	1 ^[26]	61	0	61	1
恶心、呕吐	3 ^[16, 19, 27]	439	6	439	2
腹胀	1 ^[27]	309	0	309	2
便血	1 ^[27]	309	1	309	3
咳嗽	2 ^[26-27]	370	1	370	3
发热、畏寒	1 ^[27]	309	3	309	7
肝肾功能异常	2 ^[26-27]	370	4	370	1
高钾血症	2 ^[26-27]	370	3	370	5
总计	4	983	31	963	33

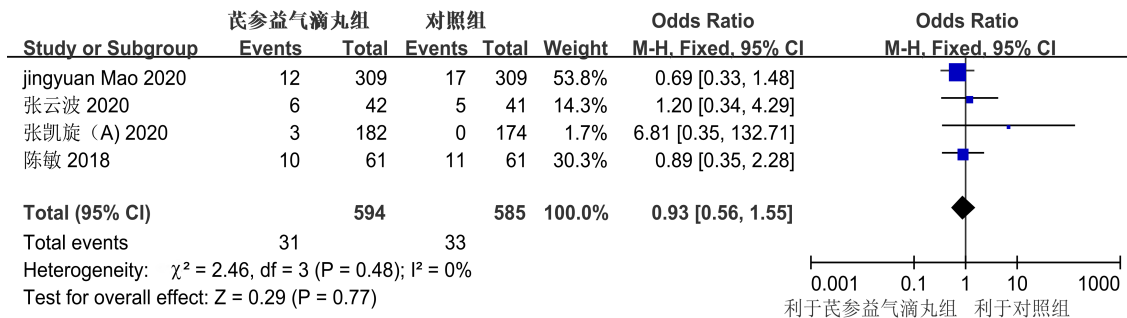


图 11 两组 ADR 的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in ADR between two groups

Stata 软件指标绘制漏斗图, 见图 12, 显示各研究点左右不对称, 提示可能存在发表偏倚。

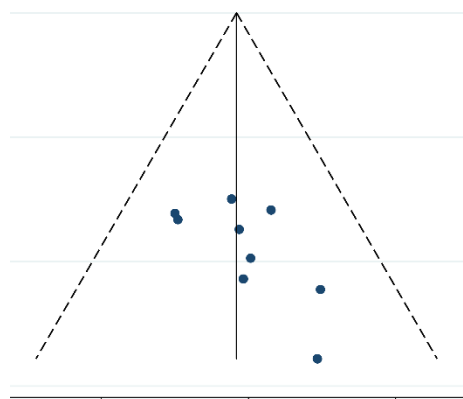


图 12 NYHA 心功能疗效指标的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot of efficacy in NYHA heart function

2.7 敏感性分析

对异质性较高的数据采用逐一剔除单个研究的方式进行敏感性分析, 结果发现剔除单个研究后, 结果未发生方向性改变, 提示结果较稳定。

3 讨论

3.1 芪参益气滴丸联合西药治疗的疗效分析

本研究结果表明, 芪参益气滴丸联合西药治疗比单纯使用西药的疗效更优, 可以更好地改善患者的心功能。6-MWD 是评价心衰便捷、可靠的指标之一, 其水平的改善可以反映患者运动耐量的改善^[28], 结合本研究结果说明芪参益气滴丸可以改善 CHF 患者的运动耐量, 提高生活质量。BNP 是反映心室容量负荷的指标, 心衰患者可出现 BNP 的升高, 而 NT-proBNP 作为 BNP 的裂解产物, 半衰期更长, 性质更稳定^[24], NT-proBNP 可以反映心室负荷和室壁张力, 并参与 CHF 心室重构的过程^[19], 结合本研究结果可以说明芪参益气滴丸可以减少患者室壁张力, 延缓心室重构, 从而更好的改善心衰。

芪参益气滴丸主要由黄芪、丹参、三七、降香油等 4 味中药组成, 药理研究表明黄芪可以通过调节心肌细胞上的钙离子通道, 抑制心肌纤维化和延缓心室重构^[29]; 丹参中的有效成分可以通过多种途径改善心肌能量代谢, 缓解心衰症状^[30]; 三七中的三七总皂苷可以通过抑制心肌内的多种炎症因子的表达, 抑制心肌细胞凋亡^[31]; 降香油具有促进侧枝循环形成、延缓心室重构的作用^[32]。芪参益气滴丸的复方具有促进侧支循环形成、抗炎、抗凋亡、延缓心室重构等重要作用^[33]。现代药理研究结果与本研究的结论表现出一致性。

3.2 辨证使用芪参益气滴丸的疗效分析

本研究结果表明辨证与否对 NYHA 心功能疗效和 NT-proBNP 的疗效的影响无显著差异, 但对于左室射血分数和 6-MWD, 亚组分析时合并效应量表明辨证用药组的疗效要优于非辨证用药组; 进一步的 Meta 回归分析显示是否辨证为异质性来源之一, 说明是否辨证是使两亚组产生差异的来源, 辨证论治的效果要优于非辨证论治。

CHF 根据其临床表现可归为“心衰病”“喘证”“水肿”等范畴, 《黄帝内经》中记载“心胀者, 烦心短气, 卧不安”, 并阐明其原因为“水气客也”。《圣济总录·心脏门》首次出现了“心衰”之名。自古以来, 中医对心衰的治疗和探索从未停止。现代的循证医学研究表明, 心衰的病机主要为本虚标实, 气虚血瘀更是其中重要一环^[34]。芪参益气滴丸重用黄芪补气以活血行滞, 兼顺利水消肿; 三七、丹参联用活血祛瘀, 通经止痛; 降香油活血化瘀, 理气止痛, 4 药合用, 共奏益气通脉、活血止痛之功效, 契合心衰的气虚血瘀之病机。

芪参益气滴丸作为一种根据中医理论制作的中成药^[35], 理应遵循中医理论, 辨证施治, 以期取得更好的治疗效果, 但是统计发现, 58.54% 西医医师仅能初步了解中医的辨证论治, 能够熟练应用的更是少之又少^[36]。多数西医师使用中成药仍以辨病为主, 但患者病情千差万别, 很难达成统一^[37]。从本研究结果看, 无论是否辨证, 芪参益气滴丸的疗效都要优于单纯西药治疗, 不精通中医理论的医师可以直接辨病施治, 但是辨证论治之后疗效更优。

虽然 NT-proBNP、LVEF 中的数据经亚组分析后仍存在异质性, 可能与干预时间、测量方法、患者年龄不同相关, 但是敏感性分析提示结局较稳健, 结果具有可信度。对于干预时间按照小于 6 个月和大于等于 6 月进行亚组分析, 发现除 6-MWD 外, 其余指标 (NYHA 心功能疗效、LVEF、NT-proBNP) 治疗时间小于 6 个月的疗效, 均优于 6 个月以上的疗效。

3.3 芪参益气滴丸联合西药治疗的安全性评价

通过对纳入研究中记录的不良反应分析, 总体来说芪参益气滴丸的安全性良好。其类型主要包括心血管、呼吸、消化等系统的不良反应, 以及肝肾功异常和电解质紊乱。芪参益气滴丸组偶见 (0.1%~1%) 的不良反应主要为低血压、头晕、心律失常、恶心呕吐、发热畏寒、高钾血症、便血、咳嗽、肝肾功能异常等。值得注意的是芪参益气滴丸组出现肝肾功能异常的概率较对照组高, 约为

0.4%，所以，在临床使用时应注意监测肝肾功能。

3.4 本研究的局限性和展望

本研究结果存在以下5点局限，主要包括：(1)根据Jadad文献质量评分，本研究纳入的RCT质量偏中等，12篇均提及随机分组的方法，包括随机数字表法和计算机随机的方法，仅1篇英文文献采用安慰剂对照并提及随机化隐藏的方法，故可能存在阴性结果被剔除的风险，偏倚风险增高；(2)纳入的文献中西医的基础治疗主要为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II抑制剂、醛固酮拮抗剂、 β 受体阻滞剂等，但是对于联用一些静脉用药和新型的治疗心衰药物(如左西孟旦、沙库巴曲缬沙坦等)是否疗效会更好，仍需要去验证；(3)本研究纳入的12篇文献中，仅1篇英文文献，可能存在文献漏检的情况；(4)除2项研究的样本大于100例外，其余文献纳入的样本数量均不足100例，说明纳入文献研究结果的说服力不强；(5)各研究间的异质性主要来源可能是研究者主观因素、测量方式差异、治疗时间的差异等因素导致。总之，本研究结果仍需要高质量的RCT研究去验证。

综上所述，与单纯西药治疗相比，芪参益气滴丸联合常规西药在改善NYHA心功能疗效、左室射血分数、NT-proBNP、6-MWD上疗效更优，无论辨证与否均具有较好的疗效，但是按照中医理论去辨证治疗的疗效要优于非辨证治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chang M Z, Cheng L, Shen Y Q, et al. Qishen Yiqi Dripping Pills improves ventricular remodeling and function in patients with chronic heart failure [J]. *Medicine*, 2019, 98(2): e13906.
- [2] 陈亚芳, 赵玉琴, 董文彬, 等. 药学干预对慢性心力衰竭患者再住院及费用的影响 [J]. *中国药业*, 2020, 29(18): 29-31.
Chen Y F, Zhao Y Q, Dong W B, et al. Effects of pharmaceutical intervention on readmission and cost in patients with chronic heart failure [J]. *China Pharm*, 2020, 29(18): 29-31.
- [3] Yang X, Lupón J, Vidán M T, et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(23): e008251.
- [4] Heather B, Amy E, Adriaan A V, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network Meta-analysis [J]. *Circ Heart Failure*, 2017, 10(1): e003529.
- [5] 王永霞, 毋领娟, 李彬, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭系统评价现状分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 687-689.
Wang Y X, Wu L J, Li B, et al. Current status analysis on systematic review of traditional Chinese medicine in treating chronic heart failure [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(2): 687-689.
- [6] 孙元隆, 阮小芬, 李益萍, 等. 辨证论治应用芪蒴强心胶囊对缺血性心力衰竭疗效影响的Meta分析比较 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(22): 4975-4984.
Sun Y L, Yuan X F, Li Y P, et al. Comparative analysis of clinical effects according to syndrome differentiation of Qili Qiangxin Capsules on ischemic heart failure: Meta-analysis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(22): 4975-4984.
- [7] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(2): 133-141.
Chen K J, Wu Z G, Zhu M J, et al. Consensus of TCM and western medicine diagnosis and treatment experts in chronic heart failure [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2016, 36(2): 133-141.
- [8] Wang H, Li L, Qing X, et al. Efficacy of Qishen Yiqi Drop Pill for chronic heart failure: an updated Meta-analysis of 85 studies [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 8138764.
- [9] 张健, 张宇辉. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
Zhang J, Zhang Y H. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014 [J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2): 98-122.
- [10] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018(4): 196-197.
Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. *Chin J Heart Fail Cardiomyopathy*, 2018(4): 196-197.
- [11] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10): 2390-2410.
- [12] McMurray J J V, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 6-26.
- [13] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 8-24.
- [14] 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: 73-77.
Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine* [M]. Beijing: Chinese Med Sci Press, 2002: 73-77.
- [15] Higgins J P T, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M]. New York: John Wiley & Sons, Ltd: 2019: 9-23.
- [16] 张云波. 芪参益气滴丸联合西药对慢性心力衰竭易损期患者的临床疗效分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(12): 14-17.
Zhang Y B. Clinical effects of Qishen Yiqi Dripping Pills combined with western medicine for patients with heart failure in vulnerable period [J]. *J Clin Med Pract*, 2020, 24(12): 14-17.
- [17] 崔振双, 高超, 石苗倩, 等. 芪参益气滴丸治疗缺血性心脏病心衰患者的疗效分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(8): 996-998.
Cui Z S, Gao C, Shi M Q, et al. Curative effect of Qishenyiqi Gutta Pills in patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2020, 12(8): 996-998.
- [18] 张凯旋, 耿巍, 田祥, 等. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者长期预后的影响 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(16): 125-128.
Zhang K X, Geng W, Tian X, et al. Effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on long-term prognosis of patients with chronic heart failure [J]. *China Med Herald*, 2020, 17(16): 125-128.
- [19] 张凯旋, 耿巍, 姜一鸣, 等. 芪参益气滴丸对射血分数保留心力衰竭的疗效观察 [J]. *临床荟萃*, 2019, 34(11): 995-998.
Zhang K X, Geng W, Jiang Y M, et al. Effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on chronic heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Clin Focus*, 2019, 34(11): 995-998.
- [20] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(1): 192-195.
Xie D X, Mao B Y. Effect of Qishenyiqi Dropping Pills on ventricular remodeling and cardiac function of patient with qi deficiency and blood stasis syndrome after myocardial infarction [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2011, 17(1): 192-195.
- [21] 巫廷春. 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的临床评价研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2013.
Wu T C. Clinical evaluation of Qishen Yiqi Dropping Pill in the treatment of heart failure in patients with coronary heart disease [D]. Guiyang: Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [22] 唐铭翔, 颜素岚, 周于禄. 芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭对容量负荷及疗效的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 172-175.
Tang M X, Yan S L, Zhou Y L. Effect of Qishen yiqi Dropping Pills on capacity load and curative effect of chronic heart failure [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med*, 2017, 33(5): 172-175.
- [23] 邵正斌, 戴小华. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及超敏C-反应蛋白的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(13): 308-311.
Shao Z B, Dai X H. Effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on heart Function and hypersensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure [J]. *Chin J Exp Med Form*, 2013, 19(13): 308-311.
- [24] 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): 228-230.
Jia H L, Zhang K Q. Effect of Qishen Yiqi Dripping Pills on cardiac function and plasma NT-proBNP level in patients with heart failure induced by ischemic cardiomyopathy [J]. *Chin J Exp Med Forml*, 2012, 18(2): 228-230.
- [25] 关秀军, 邓斌, 周旭军, 等. 芪参益气滴丸对慢性心衰患者心室重构及炎症因子的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(3): 681-682.
Guan X J, Deng B, Zhou X J, et al. Effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on ventricular remodeling and inflammatory factors in patients with chronic heart failure [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2013, 24(3): 681-682.
- [26] 陈敏, 孙晓兰, 徐伟红. 芪参益气滴丸联合西药对慢性心力衰竭患者血清神经内分泌及炎症因子的改善作用 [J]. *中国药业*, 2018, 27(6): 48-50.
Chen M, Sun X L, Xu W H. Improvement effect of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with western medicine on serum endocrine and inflammatory factors in patients with chronic heart failure [J]. *China Pharm*, 2018, 27(6): 48-50.
- [27] Mao J, Zhang J, Lam C, et al. Qishen Yiqi Dripping Pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT-IHF randomized clinical trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, Doi:10.1002/ehf2.12980.
- [28] 侯雅竹, 闫玲燕, 毛静远, 等. 6分钟步行试验在慢性心力衰竭临床评估中的应用价值 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(9): 907-917.
Hou Y Z, Yan L Y, Mao J Y, et al. The application value

- of 6-minute walking test in clinical evaluation of chronic heart failure [J]. Chin J Evid-Based Med, 2018, 18(9): 907-917.
- [29] 任凌燕, 黄学宽, 陈楠, 等. 黄芪及其复方治疗慢性心力衰竭临床研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(10): 1292-1294.
- Ren L Y, Huang X K, Chen N, et al. Clinical progress of astragalus membranaceus and its compound in treating chronic heart failure [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(10): 1292-1294.
- [30] 隋艳波, 孙碧鸿, 张丹丹, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗慢性心力衰竭血瘀证患者的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 806-809.
- Sui Y B, Sun B H, Zhang D D, et al. Clinical study of danshen ligustrazine injection on patients with chronic heart failure and blood stasis syndrome [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(5): 806-809.
- [31] 高瑞敏, 康玲玲. 三七总皂苷对慢性心力衰竭大鼠心功能的改善作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(3): 563-568.
- Gao R M, Kang L L. Improvement effect of panax notoginseng saponins on cardiac function in rats with chronic heart failure and its mechanism [J]. J Jilin Univ Med Edit, 2020, 46(3): 563-568.
- [32] 李明, 李瑞明, 张依倩, 等. 芪参益气滴丸及其挥发性成分降香油的GC指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1702-1708.
- Li M, Li R M, Zhang Y Q, et al. GC fingerprint of volatile components in Qishen Yiqi Dropping Pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(10): 1702-1708.
- [33] 陈景瑞, 魏静, 朱利洁, 等. 芪参益气滴丸对心血管系统疾病的药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 434-437.
- Chen J R, Wei J, Zhu L J R, et al. R progress of pharmacological effects on cardiovascular system diseases of Qishen yiqi dripping pills [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(2): 434-437.
- [34] 史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近20年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 841-848.
- Shi J, Wang X, Zhao H H, et al. Analysis of TCM prescriptions for chronic heart failure in recent 20 years [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(10): 841-848.
- [35] 张红文. 芪参益气滴丸辅助冠心病心力衰竭临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(7): 919-921.
- Zhang H W. Clinical observation of Qishen Yiqi Dropping Pills for heart failure with coronary heart disease [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2020, 36(7): 919-921.
- [36] 王蓓, 李金鑫, 温建民. 综合医院西医医师使用中成药情况调查分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 120-125.
- Wang B, Li J X, Wen J M. Investigation and analysis of usage of Chinese patent medicine of western medicine doctors in general hospitals [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2016, 23(9): 120-125.
- [37] 胡芬, 陈文. 浅谈西医不合理使用中成药的现状及解决对策 [J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 256-258.
- Hu F, Chen W. The present situation and countermeasures of unreasonable use of Chinese patent medicine by Western medicine [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(10): 256-258.

[责任编辑 李红珠]