

芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的系统评价

朱青梅, 潘慧敏, 赵海霞, 丁楠, 王钰博, 李东锋*

新疆医科大学第一附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: 目的 系统评价芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 的疗效及安全性。方法 计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国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, 收集芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的临床随机对照试验 (RCT)。检索时限从建库至2021年8月31日, 评价纳入文献的偏倚风险后, 采用Revman 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入17篇RCTs, 包括患者1 511例。Meta分析结果显示: 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦比单纯使用沙库巴曲缬沙坦或芪苈强心胶囊, 可以明显提高总有效率 [OR=3.49, 95%CI (2.48, 4.92), $P<0.000\ 01$], 增加6 min步行距离 (6MWD) [MD=78.92, 95%CI (34.24, 123.60), $P<0.000\ 01$], 增加左室射血分数 (LVEF) [MD=5.57, 95%CI (4.98%, 6.17%), $P<0.000\ 01$], 减小左心室舒张末期内径 (LVEDD) [MD=-4.12, 95%CI (-5.49, -2.74), $P<0.000\ 01$], 减小左心室收缩末期内径 (LVESD) [MD=-3.26, 95%CI (-4.46, -2.07), $P<0.000\ 01$], 降低N末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) [MD=-534.61, 95%CI (-708.82, -360.39), $P<0.000\ 01$], 降低生活质量评价MLHFQ评分 [MD=-13.02, 95%CI (-13.99, -12.05), $P<0.000\ 01$], 不良事件发生率无显著性差异 [MD=0.91, 95%CI (0.41, 1.99), $P=0.8$]。结论 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦在治疗CHF的疗效优于单用沙库巴曲缬沙坦或芪苈强心胶囊, 对于改善CHF患者心功能和提高生活质量是安全有效的, 上述结论尚需更高质量的随机双盲对照研究予以验证。

关键词: 芪苈强心胶囊; 沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; Meta分析

中图分类号: R286.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 01-0144-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.018

Systematic review of Qili Qiangxin Capsule combined with shakubactrovalsartan in treatment of chronic heart failure

ZHU Qingmei, PAN Huimin, ZHAO Haixia, WANG Yubo, LI Dongfeng

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Qili Qiangxin Capsule (QLQX) combined with Sacubitril/Valsartan in the treatment of chronic heart failure (CHF). **Methods** A literature search was conducted across PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP from the establishment of database to 31 August 2021 to search for randomised controlled trials (RCT) comparing QLQX combined with Sacubitril/Valsartan with Sacubitril/Valsartan in CHF. Literatures were evaluated the risk of bias of included literatures, and Meta-analyses were performed by using Revman 5.3 software. **Results** A total of 17 studies involving 1 511 participants were included. Meta-analysis results showed that QLQX combined with Sacubitril/Valsartan significantly increased the effective rate [OR = 3.49, 95%CI (2.48, 4.92), $P < 0.000\ 01$] and increased 6MWD [MD = 78.92, 95%CI (34.24, 123.60), $P < 0.000\ 01$], increased LVEF [MD = 5.57, 95%CI (4.98%, 6.17%), $P < 0.000\ 01$], decreased LVEDD [MD=-4.12, 95%CI (-5.49, -2.74), $P < 0.000\ 01$], decreased LVESD [MD = -3.26, 95%CI (-4.46, -2.07), $P < 0.000\ 01$], decreased serum brain natriuretic peptide [MD = -534.61, 95%CI (-708.82, -360.39), $P < 0.000\ 01$], decreased the MLHFQ score [MD = -13.02, 95%CI (-13.99, -12.05), $P < 0.000\ 01$], and there was no significant difference in adverse events [MD = 0.91, 95%CI (0.41, 1.99), $P = 0.8$]. **Conclusion** Meta-analysis indicated that QLQX combined with Sacubitril/Valsartan therapy is safe and effective to improve cardiac function and quality in CHF patients, which required more high-quality, multi-center

收稿日期: 2021-08-11

基金项目: 新疆维吾尔自治区药学会科研基金资助项目(YXH201922)

第一作者: 朱青梅(1988—), 女, 硕士研究生, 主管药师, 主要从事临床药学研究。Tel: 18999160605

*通信作者: 李东锋, 男, 主任药师, 主要从事临床药学研究。E-mail: ldf3438net@126.com

randomized double-blind clinical trials for further validation.

Key words: Qili Qiangxin Capsules; Sacubitril/Valsartan; chronic heart failure; Meta-analysis

心血管疾病是全球主要的死亡原因之一,严重威胁人类的生命和健康^[1]。全世界有2 600万心力衰竭患者^[2],中国心力衰竭患者超过450万人,根据《中国心血管病报告2018》,中国35~74岁人群慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的患病率为0.9%^[3],中国因CHF死亡的患者占心血管疾病的40%以上^[1,4]。芪苈强心胶囊是一种治疗心力衰竭的中成药,其功能主治为益气温阳、活血通络、利水消肿,用于治疗冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭,已有相关临床及基础研究证实芪苈强心胶囊治疗CHF的良好疗效及安全性^[5]。Li等^[6]的临床随机对照试验,再次证实芪苈强心胶囊治疗CHF患者的良好疗效。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)类代表药物,由血管紧张素受体抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲混合而成,具有抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和脑啡肽酶的双重作用,可通过利钠利尿、逆转心室重构、舒张血管等多种方式影响心衰的发生、发展和预后^[7]。大型III期临床试验表明,沙库巴曲缬沙坦是一种新型、安全有效的抗心衰药物^[8];多个心衰治疗指南已将其作为射血分数降低的心衰患者治疗的I类推荐药物^[9-10],美国食品药品监督管理局已通过ARNI用于治疗射血分数降低的心衰患者。

近年来,国内中西医结合治疗疾病已经成为一种新的治疗模式。特别是对于CHF,中西医结合的治疗模式在改善患者的生活质量和运动能力方面均优于单纯使用化学药。近几年国内发表的关于芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的研究数量逐渐增多,但每个研究的样本量均不大。基于此,本文通过检索并整理近年来发表的芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的相关文献,对其疗效和安全性展开Meta分析,以期芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的临床合理用药提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。限于国内外公开发表的芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的临床随机对照研究,语种为中文或英文,一般资料齐全,组

间具有可比性,是否采用盲法不限。

1.1.2 研究对象 明确诊断为CHF的患者,诊断依据为《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018年版)》^[9]。

1.1.3 干预措施 所有患者均给予常规治疗(强心、利尿、扩张血管及休息、吸氧、维持电解质平衡等),对照组给予沙库巴曲缬沙坦或芪苈强心胶囊或安慰剂,试验组给予沙库巴曲缬沙坦+芪苈强心胶囊,疗程不限。

1.1.4 结局指标 包含下述前7项结局指标之一:(1)总有效率(指经治疗后临床症状显著好转或有所好转例数与总例数之比),(2)6 min步行距离(6MWD),(3)左室射血分数(LVEF),(4)左心室舒张末期内径(LVEDD),(5)左心室收缩末期内径(LVESD),(6)N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP),(7)生活质量评价(MLHFQ评分),(8)药品不良反应(ADR)。

1.2 文献排除标准

(1)病例报告、综述、体外研究或动物实验研究的文献;(2)重复发表、Meta分析以及无法获取全文的文献;(3)未报告试验结果或结局指标,无法提取原始资料、数据统计不完整或无法提取或合并的文献。

1.3 文献检索策略

采用系统检索的方法,计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国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,检索时间从建库开始到2021年8月。中文检索词:芪苈强心胶囊、沙库巴曲缬沙坦钠、诺欣妥、心衰、心力衰竭、慢性心力衰竭、慢性心功能不全、慢性充血性心力衰竭、随机对照研究;英文检索词:Qili Qiangxin Capsules, Qiliqiangxin Capsule, Qiliqiangxin (QLQX)、Sacubitril/Valsartan、entresto、LCZ696、heart failure、cardiac failure、heart decompensation、randomized controlled trial、RCT。另外手动检索相关杂志,并在参考文献中追踪相关文献。

1.4 文献筛选和质量评价

将检索到的所有文献导入Notexpress文献管理软件进行分析筛选。纳入文献由两名研究者各自独立提取有效数据和进行文献质量评价,意见有分歧时,由两人协商解决,最后由第3名研究者完成数

据整理。参照Cochrane系统评价指导手册^[11]提供的偏倚风险评估工具(Version 5.1.0)对纳入研究的质量标准进行评估。评价指标包括:(1)受试者随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)盲法(是否对受试者、结局指标测量者设盲);(4)终点指标是否完整;(5)是否存在选择性报道研究结果;(6)是否存在其他方面的偏倚。依据上述6条标准,对每一项研究的结果做出“高风险偏倚”、“低风险偏倚”或“不清楚”的判断。其中,“高风险”“低风险”分别指错误、正确的方法论;“不清楚”指的是研究中缺少对该方面的描述或对该方面的描述为不清楚。

1.5 统计分析

采用RevMan5.3软件进行数据统计分析,连续性变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(95%CI)分析,而临床总有效率、不良反应发生率等二分类变量资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)分析。用 χ^2 检验分析各研究结果间的统计学异质性,以 I^2 定量判断异质性的程度,若无明显异质性($P>0.1$ 、 $I^2<50\%$),则采用固定效应模型;反之,认为各研究结果之间存在异质性,则采用随机效应模型进行合并效应量的分析,若有临床异质性,则分析其可能来源,并采用敏感性分析或亚组分析异质性产生的原因。发表偏倚的评估通过漏

斗图、Begg's检验和Egger's检验完成。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

通过初步检索,共检索出相关文献62篇,其中CNKI 15篇、VIP 17篇、CBM 14篇、万方数据库 15篇,通过其他资源补充获得相关文献1篇,经NoteExpress查重剔除重复文献40篇;阅读文题和摘要剔除文献1篇(非RCT 1篇),详细阅读全文后剔除文献4篇(其中重复发表1篇、非RCT 2篇和数据不全1篇),最终纳入文献17篇RCTs^[12-28]进行Meta分析。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入17项RCTs^[12-28],包括14项研究^[12-14, 16-20, 23-28]以沙库巴曲缬沙坦作为对照组、2项研究^[21-22]以空白作为对照组和1项研究^[15]以芪苈强心胶囊作为对照组。所有研究共纳入1 511例患者,其中试验组为芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦德纳入患者755例,对照组纳入患者756例。试验组和对照组给药方式均为口服给药,其中高艳艳^[28]的1篇文献中包括2个研究,沙库巴曲缬沙坦钠片用量分别为100、200 mg。所有研究均在中国大陆进行,研究时间从1个月到6个月,发表年限为2018—2021年,纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/ 周	结局指标
		男	女				
东洋 ^[12]	对照	41	19	71.3±5.62	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次200 mg,每天2次	12	③④⑥
2020	试验	37	23	68.9±4.56	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		
刘娟 ^[13]	对照	31	11	71.58±6.39	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次100 mg,每天2次	4	②③④
2020	试验	30	8	71.52±6.46	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		
屈双丽 ^[14]	对照	20	14	65.26±3.46	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次200 mg,每天2次	4	①③④⑧
2020	试验	18	16	65.34±3.53	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		
张川海 ^[15]	对照	23	21	75.5±9.4	常规治疗+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	4	①②③⑥
2020	试验	26	18	76.5±9.8	对照组+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次		
徐建方 ^[16]	对照	27	23	54.13±7.42	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次100 mg,每天2次	12	①②③④
2020	试验	22	28	53.79±4.46	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		⑤⑥⑦
李崇耀 ^[17]	对照	18	17	35.2±3.9	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天1次	8	①②③④
2020	试验	13	22	38.5±4.1	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		⑤⑧
林冰冰 ^[18]	对照	19	23	62.48±7.66	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次	12	①②③⑥
2020	试验	22	19	62.44±8.27	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		
格日勒 ^[19]	对照	23	18	65.85±10.64	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次	12	①②③④
2021	试验	21	20	65.80±11.17	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		⑤⑥
王四坤 ^[20]	对照	41	—	—	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次100 mg,每天2次	8	①②③④
2020	试验	45	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次		⑥⑦⑧

续表1

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/ 周	结局指标
		男	女				
王慧莹 ^[21] 2021	对照	40	—	—	常规治疗	4	①②③
	试验	40	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次	4	①②③⑥
石艳刚 ^[22] 2018	对照	28	10	71.5±4.8	常规治疗	4	①②③⑥
	试验	26	12	72.3±5.3	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次	4	①②③⑥
秦少强 ^[23] 2020	对照	47	—	—	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50 mg,每天2次	12	②③④⑤
	试验	47	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	12	⑥⑦
苏成标 ^[24] 2020	对照	21	16	58.39±8.06	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次200 mg,每天2次	4	①③⑥
	试验	22	15	59.60±8.52	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	4	①③⑥
赵玉清 ^[25] 2020	对照	27	24	65.3±2.7	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次100 mg,每天2次	12	①③④⑤
	试验	29	22	62.4±2.5	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	12	⑥
赵玉清 ^[26] 2020	对照	27	20	58.7±6.5	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次50~200 mg,每天2次	8	①③④⑤
	试验	27	20	58.6±6.5	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	8	⑥
马欣 ^[27] 2021	对照	56	—	—	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次25~100 mg,每天2次	12	①③④⑥
	试验	56	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	12	⑧
高艳艳 ^[28] 2020-1	对照	10	—	—	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次100 mg,每天2次	24	①②③④
	试验	9	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	24	⑤⑥
高艳艳 ^[28] 2020-2	对照	41	—	—	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠片每次200 mg,每天2次	24	①②③④
	试验	42	—	—	对照组+芪苈强心胶囊每次1.2 g,每天3次	24	⑤⑥

①-总有效率;②-6MWD;③-LVEF;④-LVEDD;⑤-LVESD;⑥-NT-proBNP;⑦-MLHFQ评分;⑧-ADR;—未提及

①-total effective rate;②-6MWD;③-LVEF;④-LVEDD;⑤-LVESD;⑥-NT-proBNP;⑦-MLHFQ score;⑧-ADR;—not noted

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的17项研究均提及随机,有9项研究^[12,14,16-20,23,28]采用随机数字表法,1项研究^[25]采用按就诊次序随机分组,其余7项研究^[13,15,21-22,24,26-27]对随机方法均未详细描述。所有研究均未提及是否采用分配隐藏;有1项研究^[28]说明对研究者实施盲法,其余16项研究^[12-27]均未说明是否实施盲法,所有研究均未报告退出和失访情况;所有研究均未发现是否有选择性报告结果,均未发现是否有其他偏倚,偏倚风险评价结果见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 共纳入14篇文献^[14-22,24-28]包括15项研究、1229例患者,提供了总有效率的资料,各研究之间无统计学异质性($I^2=0$ 、 $P=0.98$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示试验组总有效率优于对照组,且差异有统计学意义[OR=3.49,95%CI(2.48,4.92), $P<0.000\ 01$]。

2.4.2 6MWD 共纳入11篇文献^[13,15-23,28]包括12项研究、941例患者,提供了6MWD资料,各研究间有统计学异质性($I^2=99\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图2。因异质性较大,进

一步按疗程是否大于12周进行亚组分析,结果显示,试验组6MWD优于对照组,疗程 ≥ 12 周[MD=60.86,95%CI(42.80,78.92), $P<0.000\ 1$]和疗程 < 12 周[MD=97.89,95%CI(40.01,155.77), $P=0.000\ 9$],且2个亚组差异均有统计学意义。

2.4.3 LVEF 共纳入17篇文献^[12-28]包括1511例患者,提供了LVEF的资料,各研究之间有统计学异质性($I^2=90\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型进行Meta分析。因异质性较大,进一步按疗程是否大于12周进行亚组分析,结果显示,试验组LVEF优于对照组,疗程 ≥ 12 周[MD=5.29,95%CI(4.81,5.76), $P<0.000\ 01$]和疗程 < 12 周[MD=7.32,95%CI(4.32,10.31), $P<0.000\ 01$],且两个亚组的试验组和对照组之间差异均有统计学意义,见图3。

2.4.4 LVEDD 共纳入12篇文献^[12-14,16-17,19-20,23,25-28]包括13项研究、1110例患者提供了LVEDD,各研究之间有统计学异质性($I^2=93\%$ 、 $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型进行分析。因异质性较大,进一步按疗程是否大于12周进行亚组分析,结果显示,试验组LVEDD优于对照组,疗程 ≥ 12 周[MD=-3.97,95%CI(-5.92,-2.01), $P<0.000\ 01$]和疗程 < 12 周

表2 纳入研究的质量评价结果

Table 2 Quality evaluation results of included literatures

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告的研究结果	其他偏倚
			对研究者和受试者施盲	研究结果盲法评价			
东洋 ^[12] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
刘娟 ^[13] , 2020	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
屈双丽 ^[14] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
张川海 ^[15] , 2020	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
徐建方 ^[16] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
李崇耀 ^[17] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
林冰冰 ^[18] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
格日勒 ^[19] , 2021	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
王四坤 ^[20] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
王慧莹 ^[21] , 2021	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
石艳刚 ^[22] , 2018	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
秦少强 ^[23] , 2020	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
苏成标 ^[24] , 2020	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
赵玉清 ^[25] , 2020	按入组序号随机	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
赵玉清 ^[26] , 2020	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
马欣 ^[27] , 2021	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低分险	低分险	低风险
高艳艳 ^[28] , 2020	随机数字表法	不清楚	单盲	不清楚	低分险	低分险	低风险

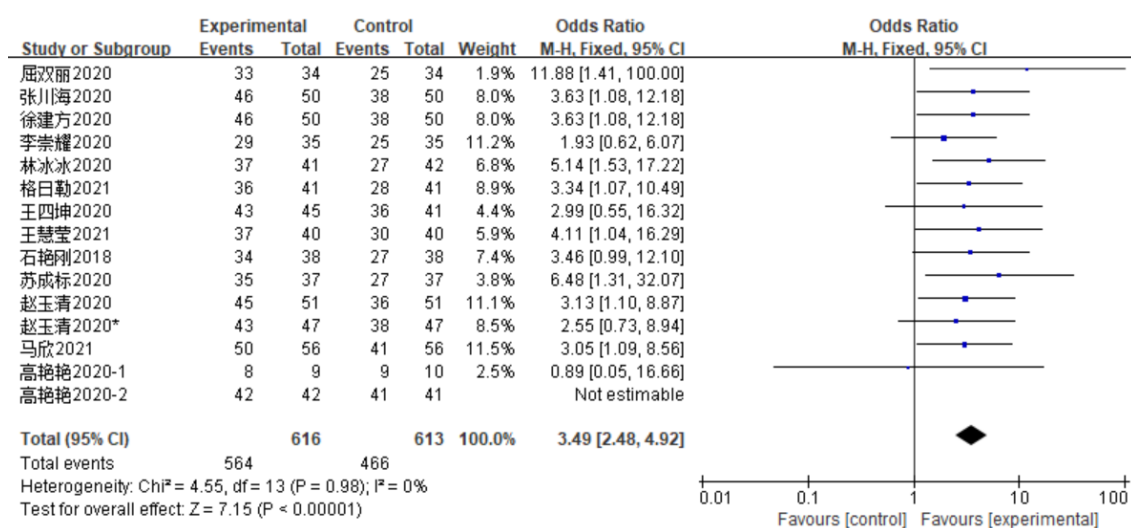


图1 两组总有效率的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in efficacy between two groups

[MD=-4.41, 95%CI(-5.78, -3.05), $P<0.000\ 01$], 且2个亚组的试验组和对照组之间差异均有统计学意义, 见图4。

2.4.5 LVESD 共纳入8篇文献^[16-17, 19-20, 23, 25-26, 28]包括9项研究, 730例患者提供了LVESD, 各研究之间有统计学异质性($I^2=82\%$, $P<0.000\ 01$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。因异质性较大, 进一步按疗程是否大于12周进行亚组分析, 结果显示, 试验

组LVESD优于对照组, 疗程 ≥ 12 周[MD=-3.11, 95%CI(-4.75, -1.46), $P<0.000\ 01$]和疗程 < 12 周[MD=-3.32, 95%CI(-4.34, -2.31), $P<0.000\ 01$], 且2个亚组的试验组和对照组之间差异均有统计学意义, 见图5。

2.4.6 NT-proBNP 共纳入13篇文献^[12, 15-16, 19-28]包括14项研究, 1 213例患者提供了NT-proBNP, 各研究之间有统计学异质性($I^2=100\%$, $P<0.000\ 01$), 故

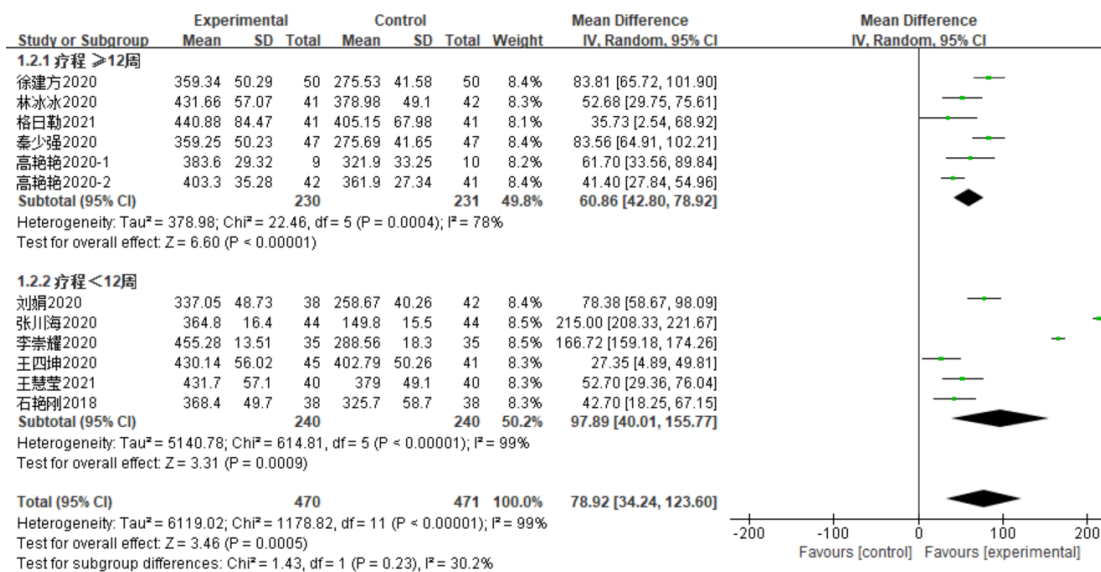


图2 两组6MWD的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in 6MWD between two groups

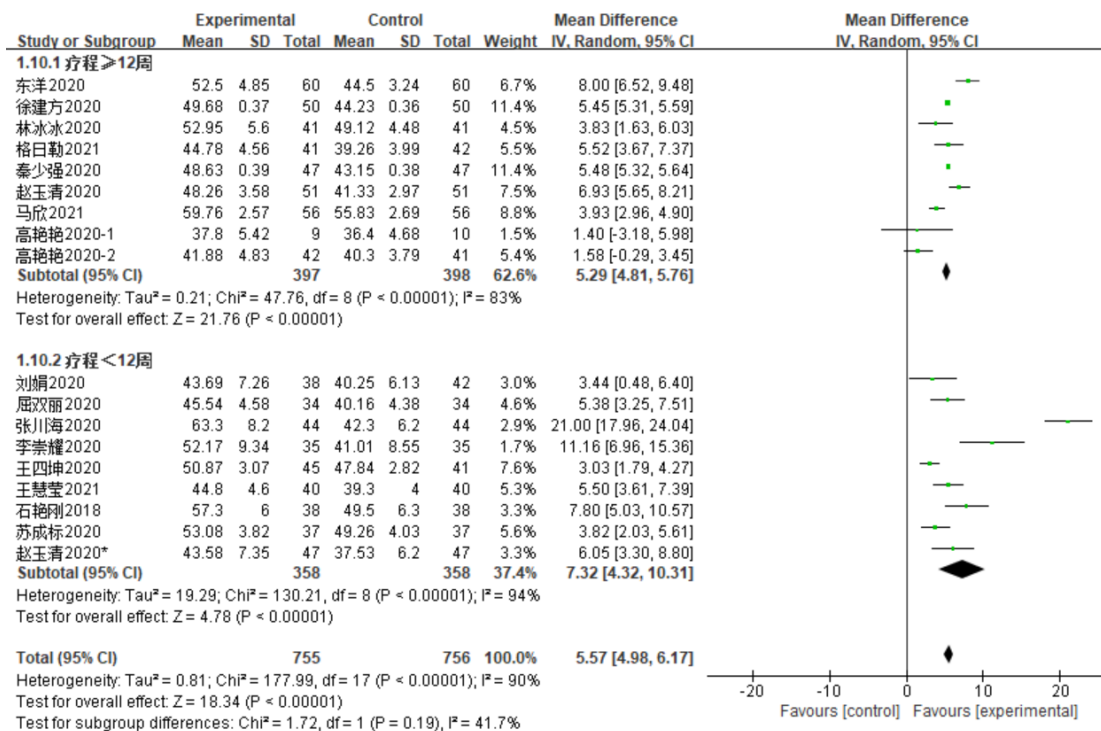


图3 两组LVEF的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in LVEF between two groups

采用随机效应模型进行Meta分析。因异质性较大,进一步按疗程是否大于12周进行亚组分析,结果显示试验组NT-proBNP优于对照组,疗程 ≥ 12 周[MD=-217.20, 95%CI(-304.98, -129.41), $P < 0.00001$]和疗程 < 12 周[MD=-1031.16, 95%CI(-1510.09, -552.22), $P < 0.00001$],且2个亚组的试验组和对照组之间差异均有统计学意义,见图6。

2.4.7 MLHFQ 评分 共纳入3篇文献^[16,20,23]包括

280例患者提供了MLHFQ评分,各研究之间有统计学异质性($I^2=0$, $P=0.72$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示试验组MLHFQ评分的改善高于对照组,差异有统计学意义[MD=-13.02, 95%CI(-13.99, -12.05), $P < 0.00001$]。

2.4.8 不良反应发生率 共纳入4篇文献^[14,17,20,27]包括336例患者,提供了不良反应,各研究之间有统计学异质性($I^2=0$, $P=0.82$),故采用固定效应模型进

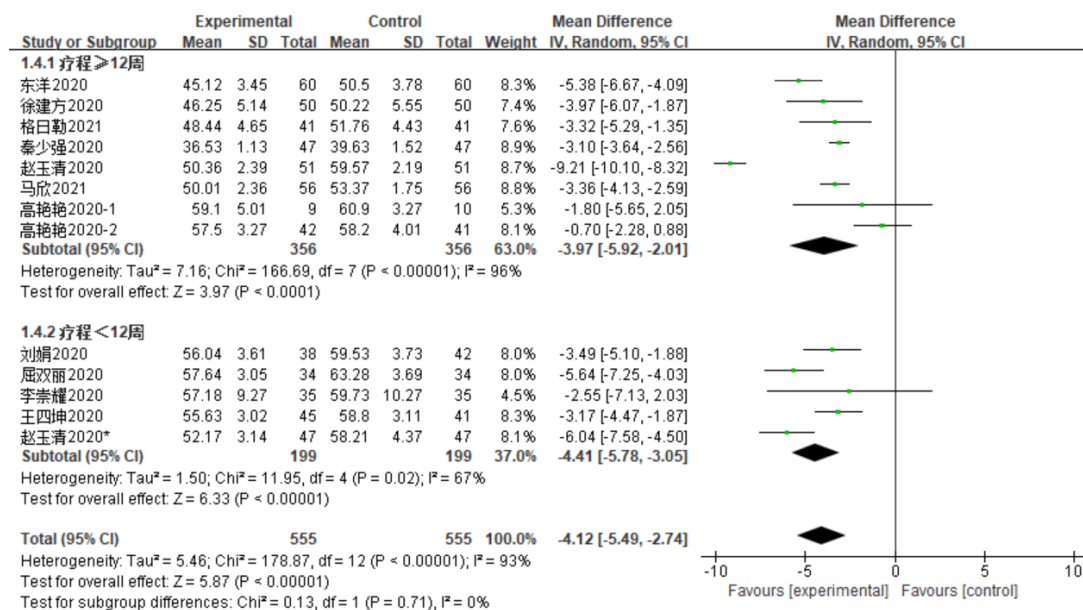


图4 两组LVEDD的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in LVEDD between two groups

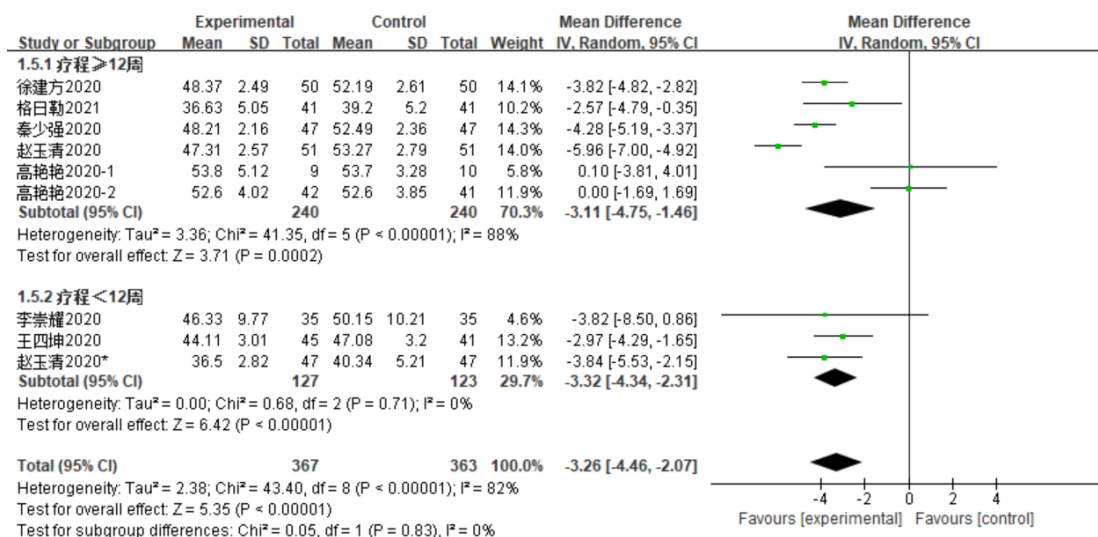


图5 两组LVESD的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in LVESD between two groups

行Meta分析,见图8。结果显示试验组不良反应的发生率与对照组差异无统计学意义[OR=0.91, 95%CI(0.41, 1.99), $P=0.80$]。

2.5 敏感性分析

结局指标 6MWD、LVEF、LVEDD、LVESD 和 NT-proBNP 的异质性大,采用单项研究的敏感性分析,每次剔除1项研究后将其余研究合并,分析单项研究对合并结果的影响程度。对 6MWD、LVEF、LVEDD、LVESD 和 NT-proBNP 依次剔除每项研究后,结果均未发生明显改变,提示结果较稳定。又根据每项研究的疗程是否大于12周对 6MWD、LVEF、LVEDD、LVESD 和 NT-proBNP 进行亚组分

析,仅 LVESD 疗程 < 12 周异质性明显降低,其他指标进行亚组分析后异质性均未发生明显改变,提示疗程可能不是导致高异质性的原因。

2.6 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制漏斗图进行发表偏倚分析,结果显示纳入研究的漏斗图存在一定程度的不对称性,提示纳入研究存在一定的发表偏倚,结果见图9。

为进一步评估是否存在发表偏倚,采用 Stata 14.0 软件进行 Begg's 检验和 Egger's 检验, Begg's 检验结果 $z=1.26$ 、 $p=0.208$ 、 $P>0.05$, Egger's 检验结果 $t=0.79$ 、 $P=0.443$, 差异均无统计学意义 ($P>$

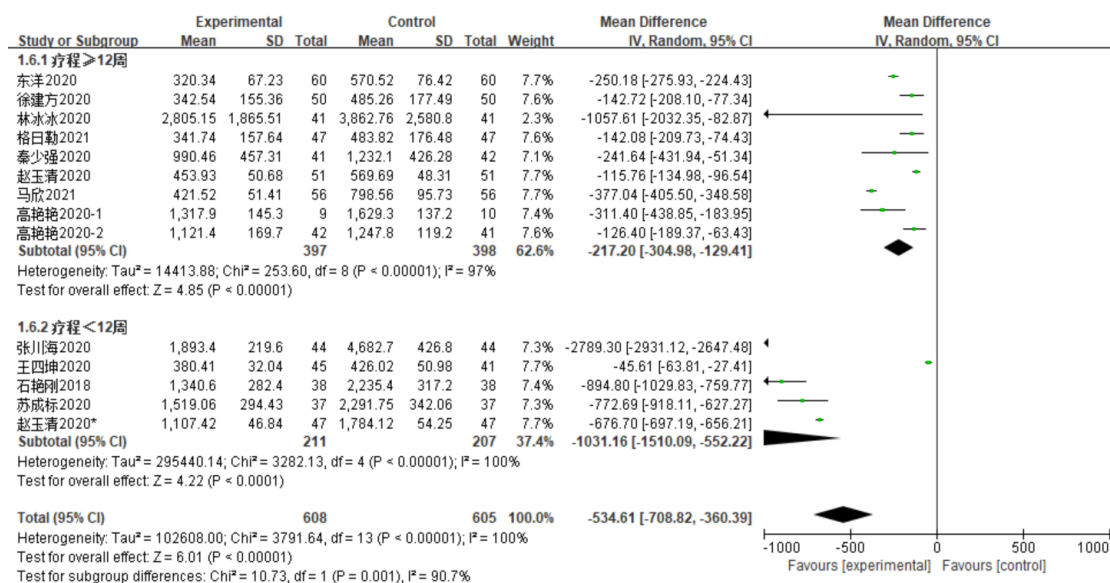


图6 两组NT-proBNP的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in NT-proBNP between two groups

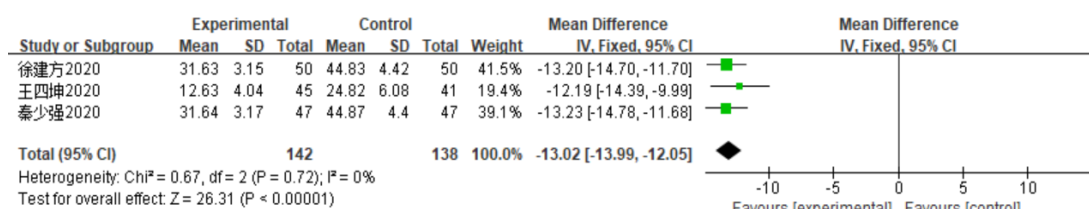


图7 两组MLHFQ评分的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in MLHFQ score between two groups

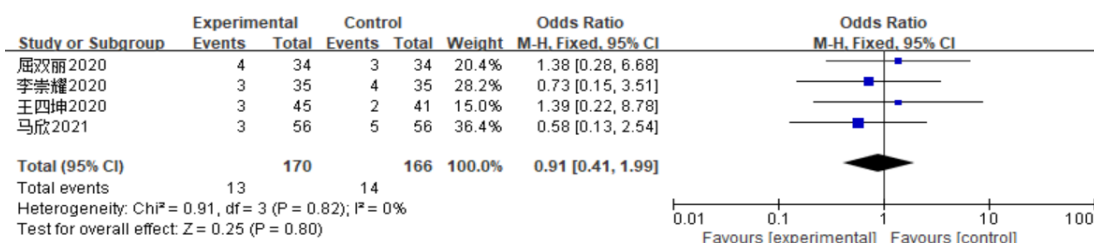


图8 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in adverse effects rate between two groups

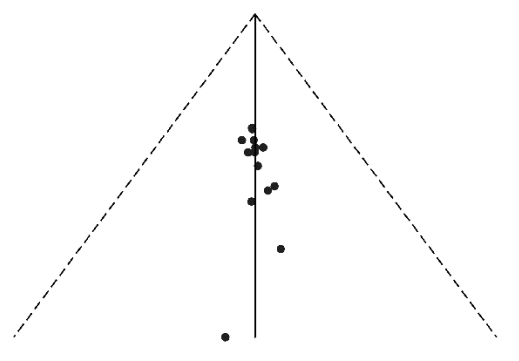


图9 总有效率的漏斗图

Fig. 9 Funnel figure of total response rate

0.05), 提示研究无明显的发表偏倚, 本研究的结论较为可靠。

3 讨论

3.1 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的理论基础

CHF作为心血管疾病的终末期状态, 病死率高达4.1%^[29], 预防和延缓心力衰竭疾病的发生, 减轻心衰患者的临床症状, 降低心衰住院率和死亡率是临床治疗的迫切需要。大量的临床经验表明, 导致CHF的根本原因是心气虚和心阳虚, 液体潴留、血脉瘀滞, 故益气温阳、活血利水是治疗CHF的重要

原则之一^[30]。

芪苈强心胶囊以益气温阳、活血通络、利水消肿为主要功效,可以通过产生类似利尿剂效应调控CHF发生与发展,从而改善CHF的心功能状况^[31-32]。芪苈强心胶囊作为一种辅助疗法,在改善运动能力和改善症状状态方面具有临床意义^[33]。进一步说明了中药辅助治疗在改善症状、提高患者运动耐力和生活质量方面具有独到的优势。

CHF的治疗也已从针对改善血流动力学的短期临床获益,转为以神经内分泌抑制剂为主的长期临床获益,其目的是改变衰竭心脏的生物学性质。肾素-血管紧张素系统激活以及神经内分泌系统激活是CHF发生发展的关键环节。沙库巴曲缬沙坦作为一种全新作用机制的心衰治疗药物,能双重抑制RAAS系统。因此,从药理作用机制上来看,ARNI能更好地对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、钠潴留和心肌重构,表现更优的心衰治疗作用^[34]。两药联合使用治疗CHF,将同时发挥芪苈强心胶囊的多重有益作用和沙库巴曲缬沙坦的双重作用机制。

3.2 有效性评价

本研究系统的分析了芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的有效性。其中6MWT是严重CHF患者死亡率和再住院率的独立预测指标,在评价CHF患者心功能方面具有稳定性好、重复性强的优势,且与运动峰耗氧量具有良好的相关性^[35],相关指南也推荐利用6MWT评估CHF患者的心功能^[36]。本研究结果显示,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦可以提高CHF患者6MWT的距离,从而有助于改善CHF患者的运动耐量。

生活质量的高低与运动耐量的受限程度也密切相关,运动耐量的下降是CHF患者生活质量下降的重要原因,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦有助于改善CHF患者的心功能和6MWT,理论上也能够改善患者的生活质量。本研究也支持以上观点,结果提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦有助于改善患者的生活质量。LVEF与心脏的泵血功能密切相关,是反映左室收缩功能的指标。对于CHF患者,LVEF的改善在某种程度上有助于改善心脏泵血功能,从而有助于提高运动耐量和改善液体潴留。本研究提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF可以进一步改善患者LVEF。NT-proBNP对CHF诊断和预后具有直接相关性,NT-proBNP越高患者预后越差,近期的1项研究显示NT-proBNP指导下

的治疗方案有助于进一步降低全因死亡率和心衰相关的住院率,在标准治疗的基础上加用芪苈强心胶囊可以进一步降低NT-proBNP的血浓度^[37]。本研究也显示两药联合能够明显降低NT-proBNP,显示了联合用药对CHF患者预后更好。

在对结局指标6MWD、LVEF、LVEDD、LVESD和NT-proBNP进行分析时,异质性较大,将疗程由小到大排列,选择数值明显出现跳跃变化之处,12周作为分界点,根据疗程是否大于12周进行亚组分析后,异质性均未发生明显改变,提示疗程可能不是导致高异质性的原因。分析异质性产生的其他原因,本研究纳入的17篇文献中全部为中文文献,产生随机序列的方法大多数都是明确的,但如何实施分配隐藏、盲法及其他偏倚均不明确,大多数的纳入研究都被评估为不清楚的偏倚风险,高质量的文献偏少,以及纳入患者给予沙库巴曲缬沙坦的剂量的不同、疗程不同和各研究间对照组的不同可能导致了异质性,病情轻重、测量时间、随访时间等方面也可能为异质性的来源,可能对本Meta分析的结果造成一定的影响。通过敏感性分析和亚组分析并未能消除异质性,故希望后期临床应尽可能开展大样本、高质量、多中心和长期随访的随机对照试验,以期进一步指导临床治疗实践。

3.3 安全性评价

本研究仅4篇文献^[14,17,20,27]报告了发生的不良反应,联合治疗组的不良反应主要是头痛、恶心、呕吐等,少数患者出现干咳、头晕、皮疹、心悸等,均较轻微,未予特别干预,均可自行消失,而这些不良反应在对照组中也很常见,可能与常规治疗的药物有一定关系,经统计分析2组不良事件发生率也无显著性差异,说明芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦不良反应较少,较安全。

从理论上讲,沙库巴曲缬沙坦能导致 β -淀粉样蛋白水平增高, β -淀粉样蛋白增加与患者认知障碍直接相关。各种临床试验均提示沙库巴曲缬沙坦患者可能发生与痴呆相关的不良事件^[38],但沙库巴曲缬沙坦的使用与认知功能障碍之间的关系尚待临床试验证实,目前国内外未见报道。因此需要更多前瞻性队列研究探索沙库巴曲缬沙坦治疗CHF患者的同时,是否会引起患者认知障碍的概率的增加。此外,中药及中成药的安全性一直是关注的重点,基于当前的文献资料,可以认为芪苈强心胶囊是治疗CHF的一种比较安全的辅助用药,在后期应加强对不良反应的监测,故建议多开展芪苈强心胶

囊药理毒理机制相关的基础研究,为该药的药品说明书“不良反应”项的修订提供参考依据。

3.4 本研究的局限性

近3年芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF的文献陆续发表,但其Meta分析未见报道,本研究通过系统评价首次将各小样本研究进行数据合并分析,但是本系统评价也存在5方面的局限:(1)纳入研究方法学质量普遍不高,原因可能是CHF是一种慢性疾病,患者入院时间分散,病情有轻有重,难以进行统一的随机分组和设计盲法。(2)结局数据不完整,大部分文献都未提及远期随访,随访脱落情况也没有进行意向性分析;(3)纳入文献的样本量小,使产生偏倚和误差的可能增加。(4)观察周期多数较短,无法对芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦在CHF干预中的再住院率、死亡率等情况进行预后指标观察。(5)由于纳入研究在使用药物、使用剂量、联合干预和随访时间都有很大的差异,导致结果的异质性很大,可能会影响结果的可靠性和结论的外推性。

综上所述,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗CHF能改善CHF患者的心功能,提高运动耐力,提高生活质量,初步数据表明其较安全性。但因现有研究质量偏低,且样本量较少,需要通过大规模的前瞻性临床试验进一步验证其疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shen C, Ge J. Epidemic of cardiovascular disease in China [J]. *Circulation*, 2018, 138(4): 342-344.
- [2] Ambrosy A P, Fonarow G C, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries [J]. *Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1123-1133.
- [3] 胡盛寿, 杨跃进, 郑哲, 等. «中国心血管病报告2018»概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
Hu S S, Yang Y J, Zheng Z, et al. Summary of Chinese cardiovascular disease report 2018 [J]. *Chin J Circ*, 2019, 34(3): 209-220.
- [4] Chen W W, Gao R L, Liu L S, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2014 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(Suppl F): F2-F11.
- [5] 黄斌. 芪苈强心胶囊对慢性收缩性心力衰竭患者心功能及血浆脑利钠肽水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(16): 191-193.
Huang B. Effect of Qiliqiangxin capsule on cardiac function and plasma brain natriuretic peptide in patients with chronic systolic heart failure [J]. *Chin J Exp Prescript*, 2010, 16(16): 191-193.
- [6] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qiliqiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [7] 魏安华, 李娟. «中国心力衰竭诊断和治疗指南2018»药物更新透视 [J]. *医药导报*, 2019, 33(5): 6-10.
Wei A H, Li J. Drug update perspective of Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. *Med Guide*, 2019, 33(5): 6-10.
- [8] Solomon S D, Rizkala A R, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial [J]. *JACC Heart Failure*, 2017, 5(7): 471-482.
- [9] 王华, 梁延春. 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.
Wang H, Liang Y C. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.
- [10] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [11] Higgins J, Altman D G, Gtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [12] 东洋, 杜秋红. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的效果及对NT-proBNP水平的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(24): 153-155.
Dong Y, Du Q H. Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium in the treatment of chronic heart failure and the effect on NT-proBNP level [J]. *Chin J Mod Med Appl*, 2020, 14(24): 153-155.
- [13] 刘娟. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦对慢性心衰患者运动功能及心功能的影响 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2020, 20(84): 165-166.
Liu J. Effects of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan on motor function and cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. *World Latest Med Inf Dig*, 2020, 20(84): 165-166.
- [14] 屈双丽. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心功能不全患者的效果 [J]. *医疗装备*, 2020, 33

- (10): 81-82.
Qu S L. Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablets in the treatment of chronic cardiac insufficiency patients [J]. Med Equip, 2020, 33 (10): 81-82.
- [15] 张川海. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭的效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(1): 129-131.
Zhang C H. Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablets in the treatment of chronic heart failure effect analysis [J]. Chin J Mod Med Appl, 2020, 14(1): 129-131.
- [16] 徐建方. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36 (4): 507-509.
Xu J F. Clinical study of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablet in the treatment of chronic heart failure [J]. J Prac Chin Med, 2020, 36(4): 507-509.
- [17] 李崇耀, 张 曼, 赵鸿斌, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(7): 667-671.
Li C Y, Zhang M, Zhao H B, et al. Clinical effect of Sacubitril/Valsartan combined with Qiliqiangxin Capsule on chronic heart failure patients [J]. J Diff Dis, 2020, 19 (7): 667-671.
- [18] 林冰冰. 芪苈强心胶囊联合新型ARNI治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
Lin B B. Clinical observation of Qiliqiangxin Capsule combined with new ARNI in the treatment of chronic heart failure [D]. Fuzhou: Fujian University of Chinese Medicine, 2020.
- [19] 格日勒, 吴 云, 郭欣君, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗非射血分数减低型心力衰竭的疗效 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 653-657.
Ge R L, Wu Y, Guo X J, et al. Effect of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium on heart failure with reduced non-ejection fraction [J]. J Diff Dis, 2021, 20(7): 653-657.
- [20] 王四坤, 张 臻, 王春明, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合芪苈强心胶囊治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(21): 3620-3622.
Wang S K, Zhang Z, Wang C M, et al. Clinical study on the treatment of dilated cardiomyopathy with Sacubitril/Valsartan and Qiliqiangxin Capsule [J]. Chin J Integr Med, 2020, 18(21): 3620-3622.
- [21] 王慧莹, 许 涛, 张海平. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合芪苈强心胶囊在慢性心力衰竭治疗中的应用 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2021, 37(4): 42-46.
Wang H Y, Xu T, Zhang H P. Treatment of chronic heart failure with Sacubitril/Valsartan sodium tablets combined with Qiliqiangxin Capsule [J]. J Hebei North Univ: Nat Sci Ed, 2021, 37(4): 42-46.
- [22] 石艳刚. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭的效果 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(31): 56-58.
Shi Y Y. Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablets in the treatment of chronic heart failure effect [J]. Chin J Contemp Med, 2018, 25(31): 56-58.
- [23] 秦少强, 王亚玲, 刘俊峰, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心功能不全临床效果 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 201-203.
Qin S Q, Wang Y L, Liu J F, et al. Clinical effect of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablets in the treatment of chronic cardiac insufficiency [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2020, 38(4): 201-203.
- [24] 苏成标, 许锦荣, 陈庞何, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对血清基质裂解素2水平的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(1): 37-40.
Su C B, Xu J R, Chen P H, et al. Clinical efficacy of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium tablet in the treatment of chronic heart failure and its effect on serum stromal lysis protein 2 level [J]. J Guangdong Med Univ, 2020, 38(1): 37-40.
- [25] 赵玉清, 常秀红, 崔文燕, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭伴房颤疗效及对心功能影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(35): 3939-3943.
Zhao Y Q, Chang X H, Cui W Y, et al. Efficacy of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan in the treatment of chronic heart failure with atrial fibrillation [J]. J Mod Chin West Med, 2020, 29(35): 3939-3943.
- [26] 赵玉清, 刘 恒, 杨亚楠, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并心房颤动的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15): 2457-2459.
Zhao Y Q, Liu H, Yang Y N, et al. Efficacy of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan in the treatment of heart failure complicated with atrial fibrillation [J]. Chin J Integr Med, 2020, 18(15): 2457-2459.
- [27] 马 欣, 付 宝, 李秋霞, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭的效果 [J]. 安徽医学, 2021, 42(1): 62-66.
Ma X, Fu B, Li Q X, Su Y. Effect of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan sodium

- tablet in the treatment of chronic heart failure [J]. J Anhui Med Sci, 2021, 42(1): 62-66.
- [28] 高艳艳, 刘丽芳, 高磊, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2516-2620.
- Gao Y Y, Liu L F, Gao L, et al. Effect of Qiliqiangxin Capsule combined with Sacubitril/Valsartan on cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(20): 2516-2620.
- [29] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. J Cardiac Fail, 2017, 23(1): 868-875.
- [30] Tang W H, Huang Y. Cardiotonic modulation in heart failure: insights from traditional Chinese medicine [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1073-1074.
- [31] 张瑜, 张富庚, 张博凯, 等. 芪苈强心胶囊中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3891-3896.
- Zhang Y, Zhang F G, Zhang B K, et al. Pharmacokinetics study of astragaloside, calycosin-7-glucoside and formononetin of Qili Qiangxin Capsule in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(16): 3891-3896.
- [32] 王朝远, 胡秀文. 芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11): 2238-2242.
- Wang C Y, Hu X W. Clinical study on Qili Qiangxin Capsules combined with levosimendan in treatment of dilated cardiomyopathy complicated with heart failure [J]. Drugs Clin, 2020, 35(11): 2238-2242.
- [33] Sun J, Zhang K, Xiong W J, et al. Clinical effects of a standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: Systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Compl Altern Med, 2016, 16(1): 201-214.
- [34] 陈文文, 刘燕琳, 李振山, 等. 沙库巴曲缬沙坦在心衰治疗中的应用: 从临床试验到真实世界 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(21): 2286-2290.
- Chen W W, Liu Y L, Li Z S, et al. Sacubitril/Valsartan in the treatment of heart failure: from clinical trial to real world [J]. Chin J Hosp Pharm, 2018, 38(21): 2286-2290.
- [35] Howell J, Strong B M, Weisenberg J, et al. Maximum daily 6 minutes of activity: an index of functional capacity derived from actigraphy and its application to older adults with heart failure [J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(5): 931-936.
- [36] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. Circulation, 2017, 70(6): 776-803.
- [37] Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a Meta-analysis of 2 686 patients in 12 randomized trials [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58287.
- [38] 王双, 冯景辉, 吴丽馨, 等. 脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者认知功能的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1253-1256.
- Wang S, Feng J H, Wu L X, et al. Research progress of enkephalinase inhibitors on cognitive function in patients with heart failure [J]. Progr Cardiol, 2019, 40(9): 1253-1256.

[责任编辑 李红珠]