

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

王婧媛, 吕春晓*, 黄宇虹*

天津中医药大学第二附属医院 临床药理中心, 天津 300151

摘要: 目的 评估芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 的效益与风险, 指导实际临床合理用药。方法 检索数据库中芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 的随机对照研究 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时间截至 2023 年 7 月 1 日。根据纳排标准筛选文献, 按照不同方案分为单用沙库巴曲缬沙坦的对照组和联用芪参益气滴丸的观察组, 利用 RevMan 5.3 软件合并效益风险指标, 构建基于多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 模型的评价体系; 利用 Hiview 3 软件计算芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 的相关效益值、风险值及效益风险总值, 采用蒙特卡洛模拟以优化所得结果, 并通过敏感性分析验证所得结果的稳定性。结果 最终纳入 6 项 RCTs。MCDA 模型评价结果显示, 当一级指标效益和风险权重分别占比 78% 和 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 和 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。结论 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 较单用组的疗效显著, 安全性较好; 基于 MCDA 模型建立了芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 的效益风险评价体系, 为决策者临床合理应用中西药联合治疗疾病提供参考依据。

关键词: 慢性心力衰竭; 芪参益气滴丸; 沙库巴曲缬沙坦; 多准则决策分析; 效益风险评价

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-1878-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.010

Benefit-risk evaluation of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in treatment of chronic heart failure based on MCDA model

WANG Jingyuan, LYU Chunxiao, HUANG Yuhong

Clinical Pharmacology Center, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300151, China

Abstract: Objective To evaluate the benefits and risks of Qishen Yiqi Dropping Pills (芪参益气滴丸) combined with sacubitril valsartan in the treatment of chronic heart failure (CHF), and guide the rational use of medicine in actual clinical practice. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in the treatment of CHF were searched from multiple databases and the search deadline was July 1, 2023. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was screened and divided into the control group with sacubitril valsartan alone and the observation group with Qishen Yiqi Dropping Pills in combination. RevMan 5.3 was used to merge the data to obtain the benefit-risk indicators. The evaluation system based on multi-criteria decision analysis (MCDA) model was constructed. The benefit value, risk value, and benefit-risk value associated with the use of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in the treatment of CHF were calculated by using Hiview 3. The Monte Carlo simulation was used to optimize the obtained results, and the stability was verified by sensitivity analysis. **Results** Six RCTs were finally included. The MCDA model evaluation showed that when the benefit and risk weights of the primary indicators of the two regimens were 78% and 22%, respectively, the total benefit-risk values of sacubitril valsartan alone and in combination with Qishen Yiqi Dropping Pills were 31 and 63, with a difference of -32 [95% CI (-48, -17)], and the opposite result did not occur after Monte Carlo simulation. The evaluation result was stable. **Conclusion** The efficacy and safety of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in the treatment of CHF

收稿日期: 2023-10-27

基金项目: 天津市中医药重点领域科研项目: 加参方联合化药治疗慢性心衰获益-风险评估 (2024004)

作者简介: 王婧媛, 研究实习员, 研究方向为中药临床药理研究。

*通信作者: 吕春晓, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药临床药理研究。E-mail: lvchunxiao1989@163.com

黄宇虹, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药临床药理研究。E-mail: hyh101@126.com

were remarkable. Based on the MCDA model, this study established the benefit-risk evaluation system of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in the treatment of CHF, which provided a reference for decision makers to rationally use the combination of Chinese and western medicine in the treatment of diseases.

Key words: chronic heart failure; Qishen Yiqi Dropping Pills; sacubitril valsartan; multi-criteria decision analysis; benefit-risk evaluation

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种因心肌结构与功能改变而导致心室泵血功能低下的综合征, 是心脏疾病的终末阶段^[1]。CHF 发病率逐年上升, 严重威胁老年人健康, 是其死亡的主要原因。药物治疗则为此类患者的主要治疗方案, 目前临床用药多采用“金三角”疗法。沙库巴曲缬沙坦作为可同时抑制脑啡肽酶和阻断血管紧张素 II 1 型受体的药物, 对各种心血管疾病具有较显著疗效^[2], 近几年在临床中多与常规强心利尿药物联用。但由于该病患者病情复杂严重, 病程较长, 且不同患者个体间存在较大差异, 单纯给予化学药治疗往往难以取得理想效果^[3]。

近年来, 更多研究者不断从中西医结合角度探寻治疗 CHF 更有效、安全的理想方案。芪参益气滴丸是一种由君药黄芪、臣药三七等药味组成的中药复方制剂, 具有改善心肌能力代谢、抑制心室重构等作用^[4-5]。现有的临床应用方面发现芪参益气滴丸联合常规化学药使用可以降低心血管事件的发生^[6-7]。

药物联用治疗疾病的效益风险评价是对其产生的治疗效益及不良事件风险进行综合评价的一种方法^[8]。多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 作为运用最多的辅助建立综合评价的决策模型, 目前已较为广泛地应用于评价药物联用治疗不同疾病领域^[9], 本研究拟采用优化的 MCDA 模型, 探究芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效益风险评价方法, 并以此为例为临床决策者在中西药联用治疗疾病时提供依据。

1 资料与方法

1.1 确定效益风险评价指标并建立价值树

参照 CHF 治疗指南及相关临床试验研究中反映用药疗效及安全性的指标, 即效益指标, 包括临床疗效、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、N 末端 B 型利钠肽原、生活

质量等; 风险指标, 包括恶心呕吐及头晕等不良反应。根据实际情况及本研究纳入的结局指标建立芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用治疗 CHF 的效益风险评价指标决策树, 见图 1。

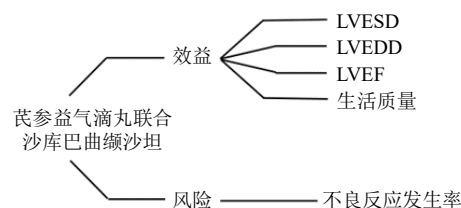


图 1 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 效益风险评价指标决策树

Fig. 1 Index decision tree of benefit-risk evaluation for Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril valsartan in treatment of CHF

1.2 数据收集与处理

1.2.1 数据库文献检索 计算机检索中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方数据 (Wanfang)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Web of Science、Embase、Cochrane Library 和 PubMed 数据库中收录的芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用治疗 CHF 的随机对照试验 (randomized control trials, RCTs)。检索时间截至 2023 年 7 月 1 日。以“芪参益气滴丸”“沙库巴曲缬沙坦”“慢性心力衰竭”“慢性心衰”“Qishenyiqi dropping pills”“Qishenyiqi dripping pills”“Sacubitril Valsartan”“chronic heart failure”“chronic cardiac failure”“CHF”为主题词进行检索。

1.2.2 纳入和排除标准

(1) 纳入标准: ① RCT 研究; ② 研究对象为根据国内外急慢性心力衰竭诊断和治疗指南诊断为 CHF 患者; ③ 干预措施: 研究中仅包括单用沙库巴曲缬沙坦的对照组和联用芪参益气滴丸的观察组, 不含安慰剂; ④ 结局指标: LVEF、LVESD、LVEDD、生活质量、不良反应发生率。

(2) 排除标准: ① 重复检索出的文献; ② 综述、实验性研究等非 RCT 研究; ③ 干预、对照措施不符的研究。

1.2.3 数据处理 利用数据处理软件 RevMan 5.3 将芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联合治疗 CHF 的效益风险指标相关数据结果进行整合, 分别运用相对风险差 (relative risk, RR) 和均数差 (mean difference, MD) 将二分类变量数据和连续性变量数据整合为效应量, 所有数据结果分析选择最合适的模型, 各效应量都用 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。

1.3 指标偏好值确定及尺度确定

由于不同指标的数据量纲不一致, 因此需要利用价值函数 (value function) 将各指标数据的效应量转化为 0~100 的偏好值。效益指标的偏好值越大代表此指标效益越高, 100 是效益最优值; 风险指标的偏好值越小代表指标风险越高, 0 是风险最差值。

1.4 指标赋予权重

由于各效益、风险指标的临床价值具有差异性, 本研究采用摇摆赋权法 (swing weighting) 赋予各效益、风险指标不同权重。一级效益指标与风险指标相比更为重要, 根据临床价值及专家咨询分别设定权重为 78% 和 22%。二级效益指标根据最能体现不同治疗方案临床疗效的指标赋予最大权重, 其余指标与之相比, 根据效果强度的大小依次赋予相应权重。

1.5 效益风险值的计算

利用 Hiview 3 软件的计算表达式^[10], 将效益及风险指标的权重与偏好值结合, 计算出 2 种方案中相应的效益值、风险值和效益风险总值。

1.6 敏感性分析

指标权重赋予多从主观角度出发, 为验证指标权重赋予的合理性, 利用 Hiview 3 软件观察当改变

各效益、风险指标的相对权重时, 对不同治疗方案决策的影响。根据经验表明若相对权重变化大于 20% 时, 才能使评估结果发生较大影响, 则认为研究中指标权重赋予较为合理^[11]。

1.7 蒙特卡洛模拟

本研究利用 Crystal Ball 软件进行蒙特卡洛模拟, 对所建立的模型进行不确定性分析, 减少数据产生的波动性。分别运行 10 000 次模拟以得到单用组和联用组的效益值、风险值和效益风险总值的差异值及其 95% CI, 计算模型结果出现差异的概率, 优化得到的结果。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息

本研究共检索到中文文献 39 篇, 按纳入标准排除不符合的文献, 最终纳入 6 项 RCT^[12-17], 筛选流程见图 2, 纳入文献信息见表 1。

2.2 纳入 RCT 数据合并结果

联用芪参益气滴丸和单用沙库巴曲缬沙坦的效益、风险指标的 RCT 数目、Meta 分析合并结果及 P 值见表 2。结果表明, 与单用沙库巴曲缬沙坦相比, 联用芪参益气滴丸能显著改善 LVEF、LVESD、LVEDD、生存质量的指标。观察组的不良反应发生率与对照组的差异没有统计学意义。

2.3 赋予指标权重及确定偏好值范围

根据 CHF 治疗中最能体现临床疗效的 LVEF 赋予最大权重 100%, 其余效益指标与之相比, 将 LVESD 和 LVEDD 赋予权重 80%, 将生存质量赋予权重 60%; 不良反应发生率赋予权重 100%。根据 Meta 分析合并结果确定效益、风险指标的最优值与最差值, 见表 3。

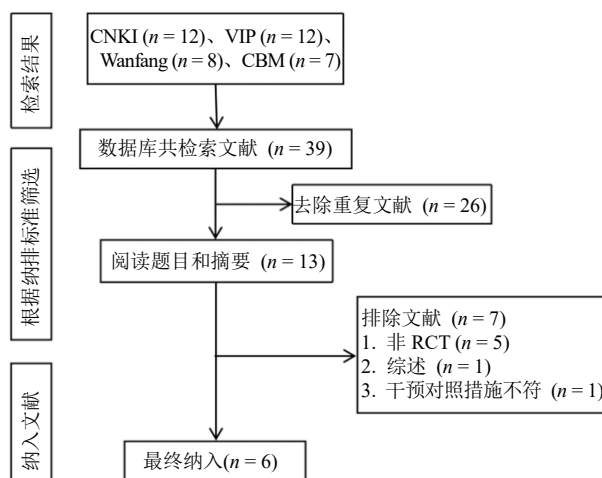


图 2 文献筛选流程

Fig. 2 Literature screening process

表 1 纳入文献基本信息
Table 1 Basic information of included literature

纳入文献	分组方法	E/C	对照组用药	观察组用药	疗程	结局指标
姚丰国等 ^[12]	随机	42/42	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠	对照组+芪参益气滴丸	4 周	①②④
张兵 ^[13]	随机	39/39	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦	对照组+芪参益气滴丸	3 个月	①②③④
赵晓彬等 ^[14]	随机数字表法	160/160	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠	对照组+芪参益气滴丸	6 个月	①②③④⑤
史铭等 ^[15]	随机数字表法	30/30	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠	对照组+芪参益气滴丸	3 个月	①④
叶文锋等 ^[16]	随机数字表法	32/32	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠	对照组+芪参益气滴丸	3 个月	⑤
江军等 ^[17]	随机盲法	42/42	常规治疗+沙库巴曲缬沙坦钠	对照组+芪参益气滴丸	3 个月	①

E-观察组; C-对照组; 结局指标: ①LVEF; ②LVESD; ③LVEDD; ④生活质量; ⑤不良反应发生率。
E-observation group; C-control group; Outcome indicators: ①LVEF; ②LVESD; ③LVEDD; ④quality of life; ⑤incidence of adverse reactions.

表 2 单用组和联用组 2 种方案的效益、风险指标合并结果
Table 2 Combined results of benefit and risk indicators of two regimens

一级指标	二级指标	对照组		观察组	
		RCT/项	合并结果 (MD/RR [95% CI], P 值)	RCT/项	合并结果 (MD/RR [95% CI], P 值)
效益指标	LVEF	5	7.20 [4.67, 9.74], $P<0.000\ 01$	5	11.63 [8.36, 14.90], $P<0.000\ 01$
	LVESD	3	-6.24 [-8.38, -4.10], $P<0.000\ 1$	3	-13.18 [-19.92, -6.44], $P<0.000\ 01$
	LVEDD	2	-5.83 [-7.16, -4.51], $P=0.09$	2	-13.85 [-24.11, -3.59], $P<0.000\ 01$
	生活质量	3	-18.90 [-34.61, -3.20], $P<0.000\ 01$	3	-31.86 [-46.94, -16.78], $P<0.000\ 01$
风险指标	不良反应发生率	2	0.06 [0.01, 0.09], $P=0.69$	2	0.07 [0.00, 0.10], $P=0.27$

表 3 2 种方案治疗 CHF 的效益、风险指标权重、最优值和最差值

Table 3 Weight of benefit and risk index and optimal and worst value for two regimens

一级指标	权重/%	二级指标	权重/%	最优值	最差值
效益	78	LVEF	100	15	4
		LVESD	80	-20	-4
		LVEDD	80	-25	-3
		生活质量	60	-47	-3
风险	22	不良反应发生率	100	0	0.1

2.4 效益值、风险值和效益风险总值的计算与比较

利用软件 Hiview 3 计算得到各效益、风险指标的相对权重及 2 种方案不同指标的效益值、风险值(表 4), 效益风险总值见图 3。蒙特卡洛模拟对照组与观察组效益风险总值的差异见图 4。

单用沙库巴曲缬沙坦(对照组)与其联用芪参益气滴丸(观察组)的效益值分别为 23 和 61, 通过蒙特卡洛模拟, 2 种方案效益值的差异值为-38 [95% CI (-55, -20)], 不包含零点, 则不会出现效益值结果相反的情况。

表 4 各效益、风险指标的相对权重及 2 种方案的效益、风险值

Table 4 Relative weight of each index and benefit and risk value of two regimens

指标	权重/%	效益值或风险值		相对权重/%
		对照组	观察组	
LVEF	100	29	69	24.4
LVESD	80	14	57	19.5
LVEDD	80	13	49	19.5
生活质量	60	36	66	14.6
不良反应发生率	100	60	70	22.0

单用沙库巴曲缬沙坦与其联用芪参益气滴丸的风险值分别为 60 和 70, 通过蒙特卡洛模拟, 2 种方案风险值的差异值为-10 [95% CI (-45, 17)], 出现单用沙库巴曲缬沙坦的风险值小于联用芪参益气滴丸的概率为 20.52%。

单用沙库巴曲缬沙坦与其联用芪参益气滴丸的效益风险总值分别为 31 和 63, 通过蒙特卡洛模拟, 2 种方案效益风险总值的差异值为-32 [95% CI (-48, -17)], 不包含零点, 则不会出现效益风险总

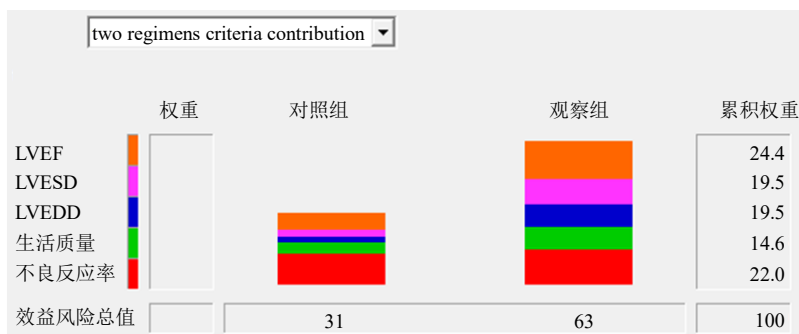


图 3 两种方案（对照组和观察组）效益风险总值

Fig. 3 Total benefit-risk value of two regimens (control group and observation group)

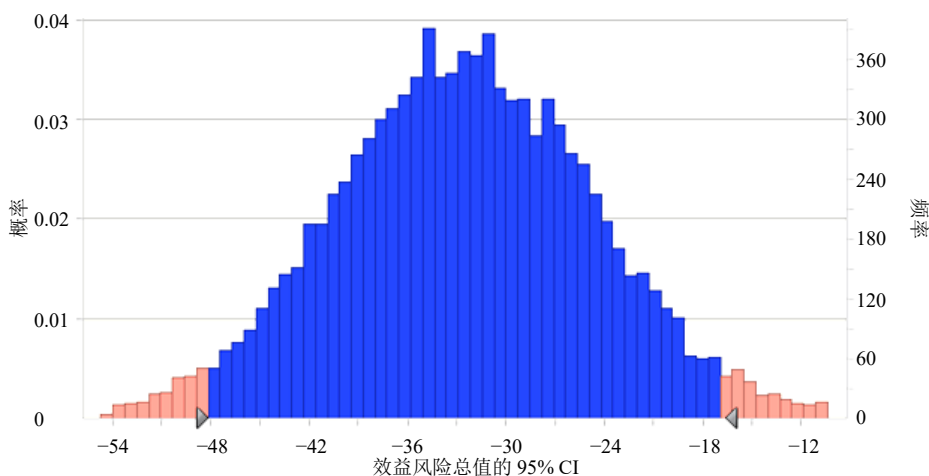


图 4 两种方案效益风险总体差异 95% CI 的蒙特卡洛模拟图

Fig. 4 Monte Carlo simulation of overall difference 95% CI in benefit-risk between two regimens

值结果相反的情况。说明沙库巴曲缬沙坦与芪参益气滴丸的联用方案整体情况优于单用沙库巴曲缬沙坦方案。

2.5 敏感性分析

在目前设置的效益和风险权重下，无论如何改变效益指标的权重，芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联合治疗 CHF 的效益值始终高于单用沙库巴曲缬沙坦常规治疗（图 5），表明本研究结果不受到权重设置的影响，效益风险评价模型稳定性好。

3 讨论

MCDA 模型通过将不同尺度的指标统一度量衡，再根据重要性赋予各指标权重后，转化为可以评价的数据值，直观处理不同方案的决策问题，同时能够降低主观性，保证评估方法的稳定性^[18]。本研究利用 MCDA 模型量化芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 方案的效益及风险。但由于本研究纳入的样本量较小，结果存在一定的局限性，

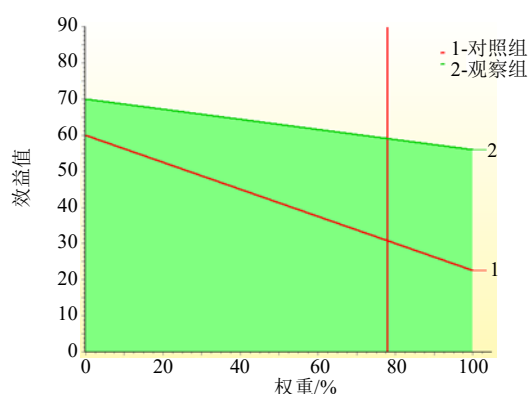


图 5 两种方案的效益风险敏感性分析

Fig. 5 Benefit-risk sensitivity analysis of two regimens

后续需要纳入更多 RCTs 来增强证据等级。

综上所述，芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 在改善 LVEF、LVESD、LVEDD 及生活质量指标方面均有显著优势且不良反应较轻。本研究以建立芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗

CHF 效益风险评价方法为例, 建立中西药联用治疗疾病的效益风险评估方法, 为临床决策者提供循证参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖小菊, 黎励文.《心力衰竭的通用定义和分类》解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(10): 1140-1144.
- [2] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2885-2890.
- [3] 龚帆影, 杜玉颖, 李佳, 等. 抗心衰方对慢性心力衰竭患者心功能及氧化应激功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(2): 118-123.
- [4] 王慧, 曹月娟, 赵振营. 芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭及其作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1254-1259.
- [5] 李晓强, 徐砚通, 胡翠敏, 等. 芪参益气滴丸和复方丹参滴丸治疗冠心病应用及作用机制异同的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7373-7378.
- [6] 魏欣, 周仁鹏, 刘清武, 等. 基于网络药理学的芪参益气滴丸治疗心肌梗死机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(2): 194-201.
- [7] 马莉, 刘志超, 高晟玮, 等. 芪参益气滴丸治疗心血管疾病药理作用与临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 780-787.
- [8] 黄倩倩, 王涛, 康琪, 等. 多准则决策分析在药物效益风险评价领域的应用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2069-2074.
- [9] 袁楚桥, 邓君竹, 黄倩倩, 等. 恩替卡韦联用 3 种中药治疗慢性乙肝纤维化效益风险评价 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2449-2459.
- [10] Dodgson J, Spackman M, Pearman A, et al. *Multi-Criteria Analysis: A Manual* [M]. London: Department for Communities and Local Government, 2009: 65-67.
- [11] Mussen F, Salek S, Walker S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines: Part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis; Ppart 2: The practical application of a new model [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(Suppl 1): S42-S46.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 赵晓彬, 夏熠, 李文清. 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(3): 101-103.
- [15] 史铭, 丁树根, 程湛然, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭 [J]. 临床心电学杂志, 2022, 31(6): 445-450.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Chapple C R, Mironska E, Wagg A, et al. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex [J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(3): 522-530.

[责任编辑 潘明佳]