

文献研究

养心氏片治疗心力衰竭临床疗效的 Meta 分析

郑宇昕 李益萍 王肖龙 高俊杰

(1 上海中医药大学附属曙光医院心血管科,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:系统评价养心氏片治疗心力衰竭的临床疗效。方法:检索中国知网、VIP、万方数据医药期刊数据库、中国生物医学文献光盘数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library 数据库。筛选合格研究,进行文献质量评价,运用异质性检验、Meta 分析、敏感性分析等方法统计相关数据。结果:纳入 6 项研究,共计 559 例患者,文献质量偏低;Meta 分析结果显示,与对照药物比较,养心氏片能提高 6 分钟步行距离[WMD = 49.97, 95% CI: 33.22 ~ 66.71, $P < 0.00001$],改善心功能[OR = 2.50, 95% CI: 1.43 ~ 4.38, $P = 0.001$],改善中医症状(胸闷[WMD = -0.53, 95% CI: -0.76 ~ -0.31, $P < 0.00001$],心悸[WMD = -0.31, 95% CI: -0.53 ~ -0.08, $P = 0.007$],乏力[WMD = -0.52, 95% CI: -0.97 ~ -0.06, $P = 0.03$],气促[WMD = -0.45, 95% CI: -0.88 ~ -0.02, $P = 0.04$]),但在改善左心室射血分数(LVEF)方面与常规治疗药物效果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论养心氏片较常规治疗心力衰竭可进一步提高临床疗效,上述结论仍需更多高质量、大样本量的论据加以论证。

关键词 养心氏片;心力衰竭;随机对照试验;系统评价

Efficacy of Yangxinshi Pill in the Treatment of Heart Failure: A Meta-analysis

Zheng Yuxin, Li Yiping, Wang Xiaolong, Gao Junjie

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the clinical curative effect of Yangxinshi Pill in the treatment of chronic heart failure with meta-analysis. **Methods:** CNKI, VIP, CBM, WanFang, PubMed and Cochrane Library were electronically searched to collect qualified researches for evaluation. The data was analyzed by the heterogeneity test, meta-analysis and sensitivity analysis. **Results:** Six randomized controlled trials (RCTs) involving 559 patients with poor general quality were included. Results of meta-analyses showed that compared with the control drug group, Yangxinshi Pill could significantly improve the efficacy of 6 minutes' walk distance [WMD = 49.97, 95% CI (33.22 ~ 66.71), $P < 0.00001$], cardiac function [OR = 2.50, 95% CI (1.43 ~ 4.38), $P = 0.001$], traditional Chinese medicine (TCM) syndrome (chest tightness [WMD = -0.53, 95% CI (-0.76 ~ -0.31), $P < 0.00001$], palpitation [WMD = -0.31, 95% CI (-0.53 ~ -0.08), $P = 0.007$], hypodynamic [WMD = -0.52, 95% CI (-0.97 ~ -0.06), $P = 0.03$], anhelation [WMD = -0.45, 95% CI (-0.88 ~ -0.02), $P = 0.04$]). There was no significant difference in left ventricular ejection fraction between two groups. **Conclusion:** Yangxinshi Pill is effective in the treatment of HF. However rigorously designed RCTs with large sample are still needed to support its clinical effectiveness.

Key Words Yangxinshi Pill; Heart failure; Randomized controlled trials; Systematic review

中图分类号: R289.5; R541 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.058

养心氏片由黄芪、灵芝、人参、党参、丹参、葛根、生地黄、当归、淫羊藿、炙延胡索、山楂、炙甘草、黄连等中药组成,具有补气活血,温肾通脉的功能。现代药理研究表明,养心氏片具有增强心肌携氧能力,抗心肌缺血作用,能够降低心肌耗氧量,使心输出量及冠脉血流量增加,提高左心室射血分数,显著改善心力衰竭症状,增强心脏功能^[1]。本研究旨在运用 Meta 分析养心氏片治疗心力衰竭的实际效果以及安全性,为临床科学地运用此药提供可靠的循证依

据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统地搜索中国知网、VIP、万方数据医药期刊数据库、中国生物医学文献光盘数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library 等在线数据库。在检索过程中所设置的检索条件为各数据库建库最初建立到 2017 年 12 月的研究资料。文献的发布种类以及语种并未设定限制。中文检索词有:养心氏片、心力衰竭、心力衰竭等。英文检索词有:Yangxin-

基金项目:国家自然科学基金项目(8157364);上海市中医临床重点实验室(14DZ2273200);上海市卫生局中医科研基金项目(2016LP044);上海中医药大学预算内课题(2015YSN42)

作者简介:郑宇昕(1993.05—),女,本科,住院医师,研究方向:中西医结合心血管,E-mail:398697264@qq.com

通信作者:王肖龙(1965.01—),男,硕士,主任医师,教授,研究方向:中西医结合心血管临床,E-mail:wxlqy0214@163.com

shi Pill、heart failure、chronic heart failure、HF 等。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 分析的研究均为随机对照试验(RCT),文种不限。

1.2.2 研究对象 研究对象为慢性心力衰竭患者,病例不受年龄、性别、病程及种族的限制。

1.2.3 干预措施 观察组:使用养心氏片治疗或常规治疗基础上联合应用养心氏片;对照组:使用常规治疗心力衰竭的药物,如 ACEI、 β -Block、利尿剂、硝酸酯类等。治疗时间 ≥ 4 周。

1.2.4 质量评价标准 参考吴泰相等^[2]所提出的文献评价原则和 Cochrane Handbook 5.1.0 的 RCT 标准进行评价,实际的内容主要为:1)随机方法;2)分配隐藏;3)盲法;4)数据完整性;5)选择性的报告研究结果;6)其他偏倚来源。符合上述 6 条质量标准则纳入充分的范畴,产生偏倚的概率最低,质量为 A 级;上述 1 条描述不清楚的纳入部分满足的范畴,将其质量评为 B 级;上述 1 条未清楚描述的或许存在偏倚的风险,将其质量评为 C 级。

1.3 排除标准 排除 4 周内有过急性心肌梗死者、不稳定性心绞痛者、心脏瓣膜病、心肌病和心包病,恶性肿瘤患者,肝肾功能不全者,非心脏疾患导致原发性心力衰竭者。

1.4 诊断标准 相关的诊断标准参考国际公认的心力衰竭诊断标准^[3],中医诊断及证型标准参考《中药新药治疗充血性心力衰竭的临床研究指导原则》^[4]。

1.5 资料提取 2 名研究人员独立进行文献检索和阅读分析,并根据纳入排除标准进一步筛选文献,排除不符合条件者。

1.6 统计学方法 采用 RevMan 5.3.0 进行统计分析,需要分析的计数资料以相对危险度(OR)来充当其中的统计量,计量资料采用加权均数差(WMD)来充当其中的统计量。两者都以 95% 置信区间表示。在分析的过程中使用 χ^2 检验探讨统计学的异质性, $\alpha = 0.1$ 设定为显著性水平;若 $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 提示各研究间不存在显著的异质性,采用固定效应模型展开分析;若 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 提示具有异质性,则进一步分析异质性的具体原因,或采用随机效应模型展开分析。采取森林图来表示 Meta 分析的结果,并绘制漏斗图根据其对称性及分布情况判断发表偏倚的风险。

2 结果

2.1 文献检索结果 在数据库内获得有关文献 70

篇,阅览篇名以及摘要之后,剔除相同文献及符合排除标准的文献共 58 篇;仔细阅览剩余的 12 篇文章,其中篇名与文章存在矛盾的文献 2 篇,缺乏纳入以及排除标准的文献 3 篇,1 篇文献未获得完整文章;最终实际纳入 6 篇临床研究文献,都属于中文文献的范畴。见图 1。

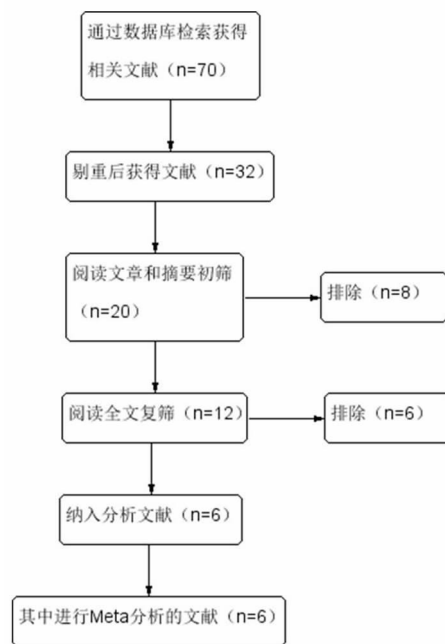


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入研究 最终纳入 6 篇临床研究文献均为中文文献,都在我国境内实施,实际参与试验的总病例数 559 例,观察组有 283 例,对照组有 276 例,有 1 项研究观察组单用养心氏片,1 项研究观察组联用养心氏片的基础上加用了曲美他嗪,余 4 项研究观察组均为养心氏片加常规治疗,治疗时间最短的为 4 周,最长的为半年。治疗开展之前都进行了相关的基线分析,2 组患者的年龄、性别以及病情严重程度等均有可比性,差异无统计学意义。见表 1。

2.3 纳入文献质量 全部研究均提及随机,有 4 篇文献交代了随机方法,所有文献均未提及或说明分配隐藏和盲法,未估算样本量,文献质量等级均为 C 级,偏倚风险较高。纳入研究的质量评价结果见表 2。

2.4 临床疗效评价

2.4.1 6 min 步行距离 有 3 项研究对 6 min 步行距离疗效进行了评价,异质性检验($P = 0.81, I^2 = 0\%$),表明研究间不存在异质性,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果提示与对照药物比较,养心氏片可明显提高心力衰竭患者 6 min 步行距离[WMD = 49.97, 95% CI (33.22 ~ 66.71), $P < 0.00001$]。见图 2。

表 1 纳入文献信息

纳入研究	研究对象 观察组/对照组(例)	干预措施 观察组/对照组	疗程	结局指标
李清 2017 ^[5]	47/47	养心氏片 + 曲美他嗪 + 常规治疗/曲美他嗪 + 常规治疗	4 周	临床疗效(心功能)、6MWT、LVEF、LVEDD、LVESD、CF6、NO、ET-1
孙铭良 2016 ^[6]	34/34	养心氏片 + 常规治疗/常规治疗	4 月	心功能、LVEF、临床症状
顾嘉霖 2016 ^[7]	60/60	养心氏片 + 常规治疗/常规治疗	6 个月	心功能、LVEF、LVEDD、LVESD、BNP、中医证候积分
袁昊 2012 ^[8]	40/35	养心氏片 + 常规治疗/常规治疗	30 d	临床疗效(心功能)、6MWT、中医证候评分(症状)
张为 2010 ^[9]	39/38	养心氏片/常规治疗	28 d	心功能、6MWT、中医症状、LVEF、E/A、E/A、地高辛 & 氢氯噻嗪用量及其停减率,心率,血压,毒副作用及不良反应
黄敏 2009 ^[10]	63/62	养心氏片 + 常规治疗/常规治疗	1 个月	临床疗效(心功能)、中医证候积分、再次住院率、不良反应

表 2 文献质量评价

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	纳入标准	基线水平	质量等级
李清 2017 ^[5]	抽签法	无	无	有	描述并比较	C
孙铭良 2016 ^[6]	未描述	无	无	有	描述列表并比较	C
顾嘉霖 2016 ^[7]	随机数字表法	无	无	有	描述并比较	C
袁昊 2012 ^[8]	未描述	无	无	有	描述并比较	C
张为 2010 ^[9]	分层随机	无	无	有	描述并比较	C
黄敏 2009 ^[10]	随机数字表法	无	无	有	描述并比较	C

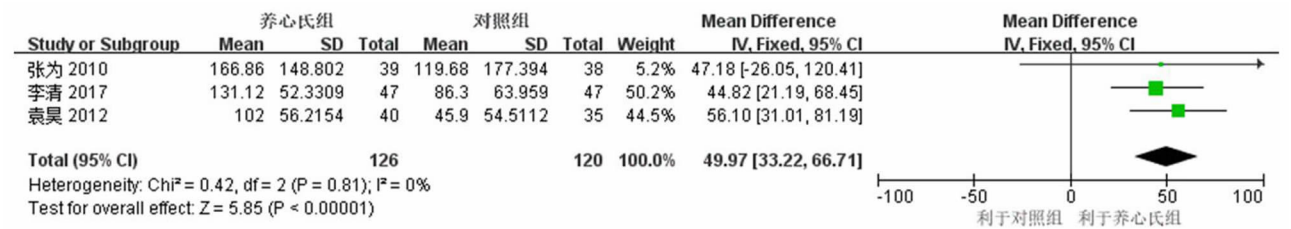


图 2 养心氏片对 6 min 步行距离的 Meta 分析

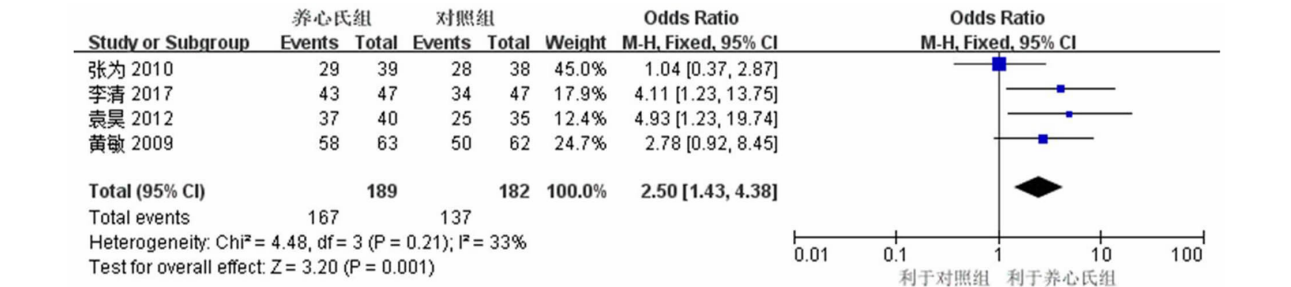


图 3 养心氏片对心功能疗效的 Meta 分析

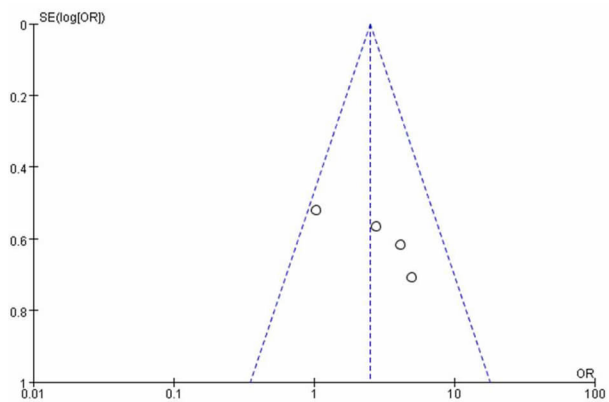


图 4 漏斗图

2.4.2 心功能 NYHA 分级 有 6 项研究进行了对心功能 NYHA 分级影响的评价,其中 2 项无法合并效应量,余 4 项研究间异质性检验 ($P = 0.21, I^2 = 33\%$),表明研究间异质性不显著,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示与对照药物比较,养心氏片可提高心力衰竭患者心功能疗效[WR = 2.50, 95% CI: 1.43 ~ 4.38, $P = 0.001$]。该评价指标倒漏斗图显示对称性欠佳,代表其中存在发表偏倚的可能。见图 3。

2.4.3 左心室射血分数 有 4 项研究进行了养心氏片对左心室射血分数影响的评价,分析发现 4 项

研究间均存异质性 ($P = 0.0002, I^2 = 85\%$), 进一步查找产生异质性的原因, 进行敏感性分析, 排除样本量较小和联用其他药物的研究后进行分析, 发现余下 2 项研究间无统计学异质性 ($P = 0.46, I^2 = 0\%$), 因此采用固定效应模型进行 Meta 分析结果显示, 养心氏片对患者左心室射血分数的影响与对照组药物比较, 差异无统计学意义 [$WMD = 1.05, 95\% CI (-1.08 \sim 3.18), P = 0.34$]。见图 5。

2. 4. 4 中医证候疗效 共纳入 3 项研究进行养心

氏片对胸闷、心悸、乏力、气促的疗效评价, 通过异质性检验发现各研究有明显的异质性, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果提示与对照组药物比较, 养心氏片能够改善中医证候(胸闷 [$WMD = -0.53, 95\% CI (-0.76 \sim -0.31), P < 0.00001$]、心悸 [$WMD = -0.31, 95\% CI (-0.53 \sim -0.08), P = 0.007$]、乏力 [$WMD = -0.52, 95\% CI (-0.97 \sim -0.06), P = 0.03$]、气促 [$WMD = -0.45, 95\% CI (-0.88 \sim -0.02), P = 0.04$])。见图 6 ~ 9。

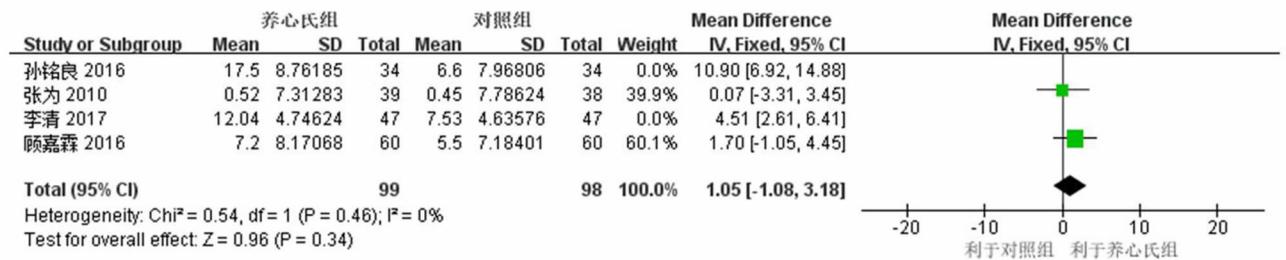


图 5 养心氏片对左心室射血分数的 Meta 分析

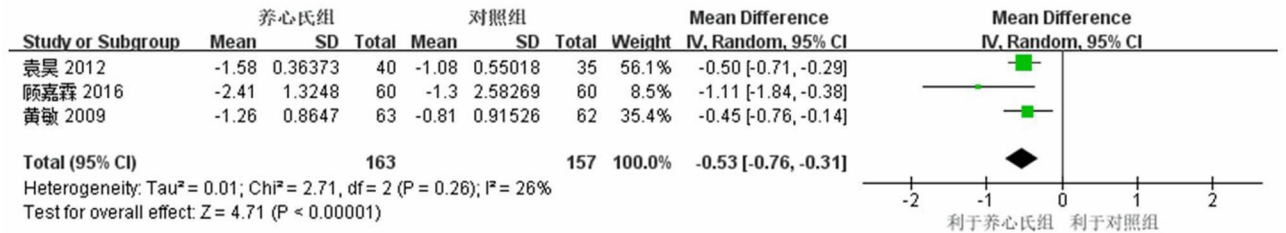


图 6 养心氏片对胸闷的 Meta 分析

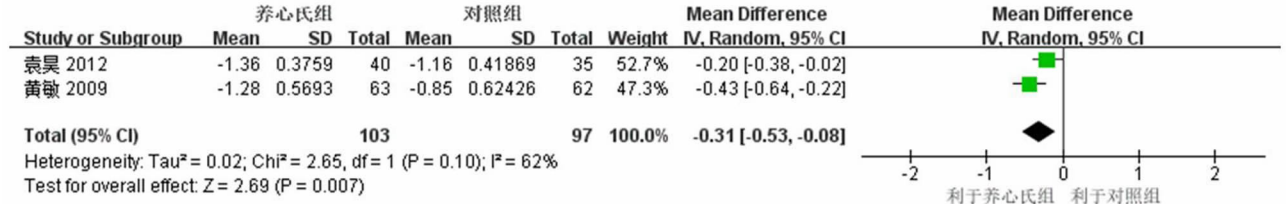


图 7 养心氏片对心悸的 Meta 分析

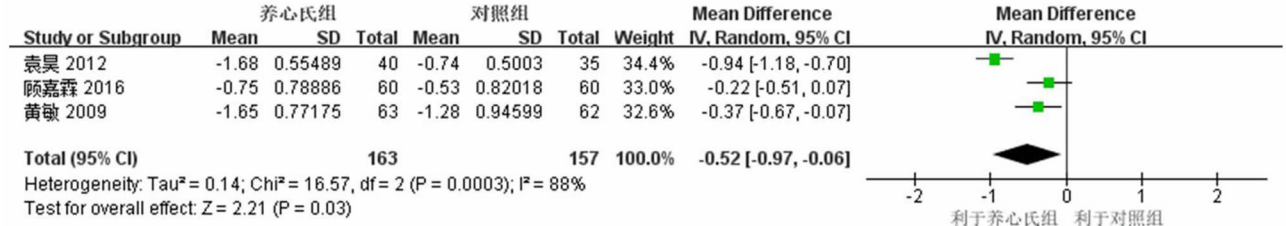


图 8 养心氏片对乏力的 Meta 分析

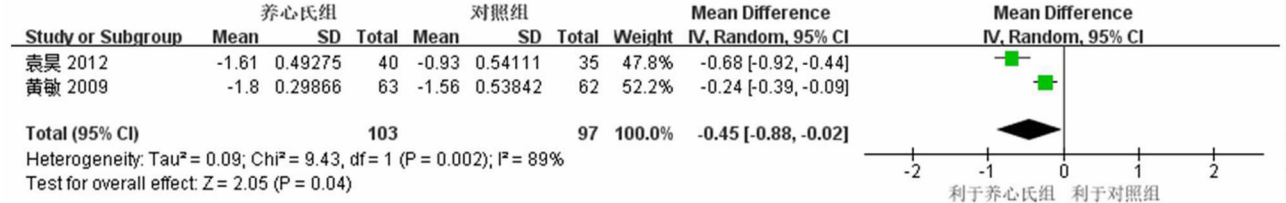


图 9 养心氏片对气促的 Meta 分析

2.5 安全性分析 纳入的 6 篇文献中患者未出现明显肝肾功能损害,2 篇文献描述了药物的不良反应,1 篇出现 1 例皮肤瘙痒症状,2 d 后自行好转,继续接受治疗。1 篇出现 1 例恶心、腹胀,1 例口微干,不影响继续服药,未见严重不良反应。

3 讨论

本次 Meta 分析广泛搜集有关养心氏片治疗心力衰竭的临床 RCT 研究,通过 RevMan 软件统计分析,望在养心氏片治疗心力衰竭的有效性及安全性方面得出可靠结论,更好地指导临床用药。纳入此次 Meta 分析的文献均做了基线分析,在以下方面有所缺陷:1) 所有研究均未估算样本量,可能导致试验偏差,部分研究结果差异无统计学意义;2) 纳入的文献中有 4 项提及了 RCT 的随机化方法,但还有 2 项未具体描述,所有研究均未提及分配隐藏方案,所以随机的质量可能偏低。3) 所有研究均未采用盲法。4) 纳入研究仅有 1 篇描述是否有患者退出研究。总体文献质量低下。

心力衰竭的临床症状属于“心悸”“怔忡”“水肿”“痰饮”“喘证”“心痹”等范畴。病之本在于心肾阳气虚衰,病之标在于水湿、痰饮、瘀血。方中黄芪、党参、灵芝、人参补气健脾,丹参、当归、延胡索、地黄活血化瘀。此方药组成体现了以心论治的理论,运用补气药,补气生血,配伍活血化瘀药,防止局部气血瘀滞。两者联用,使得补心的效果更为显著^[1]。

我们对养心氏片治疗心力衰竭的临床疗效进行了系统评价,结论表明,养心氏片可显著延长 6 min 步行距离,改善心功能、中医证候,但对 LVEF 无明显影响,这可能与舒张性心力衰竭患者 LVEF 保留有关,因此单纯采用 LVEF 无法全面评估患者心功能是否得到改善,还需检测左心室收缩末容积(LVESV)、左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末内径(LVEDD)、BNP、NT-proBNP 等相关指标。此外,本研究纳入的文献中对远期疗效的观察较少,随访时间均偏短。LVEF 纳入研究间存在异质性,经过敏感性分析后,

发现异质性来源可能与样本量较小和联用其他药物有关,除此之外,推测可能与临床措施具体实施也有相关性。本研究纳入的试验较少,进一步分析较为困难,这影响了整体结论的可靠性。纳入的研究仅有 3 例出现皮肤瘙痒、恶心、腹胀、口干等症状,无因不良反应终止试验者,提示养心氏片安全性较高。

综上所述,本 Meta 分析结果提示:养心氏片联合 ACEI、 β 受体阻滞剂、利尿剂、硝酸酯类等药物优于单纯西药常规治疗,且安全性高,值得临床推广应用。现有研究较局限,故养心氏片是否能改善长期预后、远期疗效方面,需要展开更多严格设计的临床 RCT 研究加以验证,尤其是大样本、多中心、随机双盲对照试验,从而为临床应用提供可靠的循证医学依据。

参考文献

- [1] 陈安妮,高越,赵亚红,等. 养心氏片药理作用机制与临床研究进展[J]. 解放军药学报,2017,33(2):172-175.
- [2] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等. 中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿)[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(8):601-605.
- [3] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2007, 28(20):2539-2550.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 57.
- [5] 李清. 养心氏片联合曲美他嗪治疗冠心病合并慢性心力衰竭对血管内皮功能的影响[J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1222-1224, 1227.
- [6] 孙铭良, 王萍, 仇同革, 等. 养心氏片对气虚血瘀型慢性心力衰竭心功能改善的临床观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1507-1509.
- [7] 顾嘉霖, 叶康, 王肖龙, 等. 养心氏片干预冠心病心衰的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 868-871.
- [8] 袁昊. 养心氏片辅助治疗舒张性心力衰竭 75 例的临床观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(2): 145-146.
- [9] 张为, 鲁卫星. 养心氏片治疗冠心病慢性心力衰竭气虚血瘀证临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 12(3): 115-118.
- [10] 黄敏, 李宏浩, 张相年. 养心氏片治疗舒张性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 135-136.

(2018-05-14 收稿 责任编辑:杨觉雄)