

- 规律[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(5): 420-423.
- [18] 金红梅. 针灸配合穴位注射治疗慢性荨麻疹 46 例[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(1): 77.
- [19] 王英杰, 柴维汉, 王海瑞, 等. 雷火灸治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(2): 107-109.
- [20] 梁雪松. 刺络拔罐配合雷火灸治疗慢性寒冷性荨麻疹疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 163.
- [21] 白东艳, 慕丹, 官坤祥. 耳穴贴压治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 新中医, 2009, 41(8): 96.
- [22] 唐家琴, 曾正英, 袁学辉. 中药熏蒸治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(4): 88.
- (责任编辑: 冯天保)

## 补益强心片治疗慢性心力衰竭 Meta 分析

李济廷, 卢洁, 刘琛怡, 庞延, 卢健棋

广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

**[摘要]** 目的: 评价补益强心片治疗慢性心力衰竭的临床疗效以及安全性。方法: 计算机搜索数据库知网、万方、维普、PubMed、EMbase、The Cochrane Library, 搜索以补益强心片和基础西药治疗慢性心力衰竭, 以心功能 II、III 级患者的有关随机对照试验研究文献, 检索时限为从建库开始到 2017 年 1 月为止, 语种为中文和英文; 根据纳入标准与排除标准, 由 2 位研究者分别进行文献选取、提取资料, 质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 7 项随机对照研究文献, 共计患者 483 例。心衰疗效: 补益强心片优于对照组疗效 [OR=4.54, 95%CI (2.33, 9.26),  $P < 0.01$ ]; 心室射血分数 (LVEF): [MD=3.88, 95%CI (3.18, 4.59),  $P < 0.01$ ]; 生活质量: [MD=-11.23, 95%CI (-14.45, -8.01),  $P < 0.01$ ]; 心功能疗效: [OR=4.44, 95%CI (1.63, 11.93),  $P < 0.01$ ]; N 末端脑钠肽 (NT-proBNP): [SMD=-1.58, 95%CI (-1.88, -1.282),  $P < 0.01$ ]。结论: 补益强心片疗效满意, 能改善慢性心衰患者的心衰疗效、心室射血分数、心功能疗效。但受纳入研究文献质量和患者样本量少等因素制约, 上述结论尚需开展更多高质量研究加以验证。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 补益强心片; 临床疗效; 安全性; Meta 分析

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 04-0027-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.04.007

### Meta-analysis of Buyi Qiangxin Tablets for Chronic Heart Failure

LI Jiting, LU Jie, LIU Chenyi, PANG Yan, LU Jianqi

**Abstract:** **Objective:** To evaluate the clinical effect of Buyi Qiangxin tablets for chronic heart failure and its safety. **Methods:** Searched the database including CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, EMbase and The Cochrane Library for the relevant research literature of randomized controlled trials on Buyi Qiangxin tablets combined with basic western medicine for chronic heart failure and on patients with cardiac function II and III from establishment to January 2016 Meta-analysis in the language of English and Chinese by computer; according to inclusive criteria and exclusive criteria, two researchers separately screened the literature, extracted data and evaluated the quality, and the meta-analysis was conducted via RevMan 5.3 software. **Results:** Finally included 7 categories of randomized controlled research literature, 483 cases of patients in total. The clinical effect: the one with Buyi Qiangxin tablets was better than that in the control group [OR=4.54, 95%CI(2.33, 9.26),  $P < 0.01$ ]; left ventricular ejection fraction(LVEF): [MD=3.88, 95%CI(3.18, 4.59),  $P < 0.01$ ]; life quality: [MD=-11.23, 95%CI(-14.45, -8.01),  $P < 0.01$ ]; the clinical effect of cardiac function: [OR=4.44, 95%CI (1.63, 11.93),  $P < 0.01$ ], NT-proBNP: [SMD=-1.58, 95%CI(-1.88, -1.282),  $P < 0.01$ ]. **Conclusion:** Buyi Qiangxin tablets

**[收稿日期]** 2017-08-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (81673891)

**[作者简介]** 李济廷 (1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病。

**[通信作者]** 卢健棋, E-mail: jiting72@163.com。

has satisfactory clinical effect, and can improve the clinical effect of heart failure, ventricular ejection fraction and the clinical effect of cardiac function in patients with chronic heart failure. But limited by factors including the quality of literature in the research, lack of patients and so on, the conclusion mentioned above still needs more researches of high quality to be justified.

**Keywords:** Chronic heart failure; Buyi Qiangxin tablets; Clinical effect; Safety; Meta-analysis

慢性心力衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿,也是最主要的死亡原因,是21世纪心血管领域的两大挑战之一<sup>[1]</sup>。本病病死率高,目前此病5年的病死率仍然高达60%~80%,总体上与习见的恶性肿瘤如乳腺肿瘤、大肠肿瘤等近似,故又被称为心血管疾病中的恶性疾病,超过65岁病人1月内再住院率和死亡率分别为22.9%和11.3%<sup>[2-4]</sup>。目前美国成人中约有510万心衰患者<sup>[5]</sup>,慢性心力衰竭早成为多数国家的公共卫生严重问题,不仅有较高的致残率和死亡率,影响病人生活质量和生存,也使国家医疗负担越来越严峻,花费大量的财力<sup>[6]</sup>。补益强心片具有益气养阴、活血利水功效,由人参、黄芪、五加皮、丹参、麦冬、葶苈子组成<sup>[7]</sup>。用于冠心病、高血压性心脏病、老年性退行性心瓣膜病、风湿性心瓣膜病等所致慢性心力衰竭(心功能分级Ⅱ、Ⅲ级)症见胸闷、胸痛、心悸、气喘、水肿、乏力等症状。近年来,以补益强心片治疗慢性心力衰竭的研究文献逐渐报道,治疗心衰的临床试验结果并不一致,相关的临床疗效并没有统一结论。而对其疗效进行系统评价的文献却没有。本研究拟通过严格文献纳入,采用Meta分析补益强心片结合西药治疗慢性心力衰竭的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献的纳入

**1.1.1 研究类型** 符合随机对照试验(RCT)研究,文种为中文与英文的研究,不管是否使用了盲法。

**1.1.2 研究对象** 所纳入研究患者必须符合慢性心力衰竭诊断标准<sup>[8]</sup>,以NYHA心功能分级为Ⅱ、Ⅲ级的慢性心力衰竭患者为观察对象,患者没有年龄、性别、病程限制。原发病可为冠心病、高血压病、扩张型心肌病、风湿性心脏病所引起慢性心力衰竭。

**1.1.3 干预措施** 实验组(补益强心片组)治疗方案为常规西医治疗加补益强心片,每次4片,每天3次治疗。对照组单纯常规西药治疗。疗程不限。

**1.1.4 排除标准** 文献研究设计方案不合理,所纳入研究对象情况不明了,不以NYHA心功能分级为

Ⅱ、Ⅲ级的慢性心力衰竭患者的研究,非限制非针对慢性心力衰竭相关研究如急性心力衰竭、急性心肌梗塞、肺源性心脏病、先天性心脏病等文献,多次发表和数据重复的文献、及动物试验的文献。

**1.1.5 结局指标** ①临床心衰疗效(治疗前后Lee氏心衰计分);②左心室射血分数(LVEF);③采用明尼苏达心衰生活质量调查表评估治疗前后生活质量;④运动耐力(6MWT);⑤血浆脑钠肽(BNP)或N末端脑钠肽(NT-proBNP)指标;⑥心功能疗效。

**1.2 检索策略** 计算机搜索数据库知网、万方、维普、PubMed、EMbase、The Cochrane Library,搜索以补益强心片和基础西药治疗慢性心力衰竭,与心功能Ⅱ、Ⅲ级患者的有关随机对照试验研究文献,检索时限为从建库开始到2017年1月为止,仅限中文和英文的文献。追溯纳入研究的参考文献,和手工检索相关会议论文等,以追加获取的相关文献。知网、万方和维普选取全文的方式进行检索。以CNKI为例,检索式为:FT=补益强心片 AND FT=(心衰+心力衰竭)。PubMed、EMbase、The Cochrane Library全文检索词为relatively strong heart piece、buyi qiangxin tablet、buyi qiangxin tablets,均无相关英文文献报道。

**1.3 文献筛选、资料的提取和偏倚风险评价** 根据原先规定的纳入标准和排除标准,分别由2个研究者各自进行数据库文献筛选、资料提取和质量评价,并相互核查,如有不相同或分歧,可通过探讨或请求第三者的意见来解决。资料提取的内容有标题、作者姓名、发表时间和文献来源等一般信息;研究患者的基本信息(性别、年龄、病程等)、各组患者的基线特点、干预措施的具体细节、随访时间、退出/失访情况及不良反应等事件的处理;研究文献的结局指标和测量结果具体数值;各个文献风险偏倚的关键要素。用Cochrane协作网推荐的评价方法<sup>[9]</sup>针对随机对照试验评价纳入研究的偏倚风险。

**1.4 统计学方法** 无异质性结局指标采用Revman 5.3软件进行Meta分析,计数资料用比值比(OR),计

量资料采用加权均数差(WMD),两者均用95%可信区间(CI)来表示。各个研究结果间的异质性采用固定效应模型进行异质性检验,用*P*值和*I<sup>2</sup>*来评价异质性。如果*P*>0.1,*I<sup>2</sup>*<50%表示异质性小,可以采用固定效应模型进行分析;如果*P*<0.1,*I<sup>2</sup>*>50%表明异质性大,将分析异质性产生的原因,采用随机效应模型进行分析。

## 2 结果

**2.1 文献搜索结果** 初步从各个数据库检出相关文章共134篇,知网(*n*=106)、万方(*n*=14)、维普

(*n*=14),无相关补益强心片英文文献。剔除后获得文献共104篇,阅读文题及摘要符合纳入标准的剩13篇,阅读全文最终纳入7篇<sup>[10-16]</sup>RCT,均为中文文献,共483例患者。

**2.2 纳入研究基本信息** 见表1。纳入7篇RCT文献共483例患者,均未提到失访,所纳入患者NYHA心功能分级均为II~III级,其中张艳<sup>[11]</sup>的相关患者未表明年龄、性别及心功能II、III级比例均未给出,病程亦未给出,李蕊等<sup>[13]</sup>心功能II、III级比例未给出。

表1 纳入研究基本信息表

纳入研究	T:C/例	性别(男/女)	年龄(岁)	病程	NYHA 分级(II/III)	疗程	结局指标
高子任 2015	34:34	T: 16/18 C: 18/16	T: 61.6±10.5 C: 62.1±10.4	T: 48.3±17.5月 C: 51.2±18.3月	T: 20/14 C: 19/15	4周	①②③④⑤⑥
李蕊 2015	30:30	T: 18/12 C: 17/13	T: 67.1±5.5 C: 65.3±4.6	T: 9.1±3.6年 C: 9.3±5.5年	未明确	10天	①
牛晓明 2013	30:30	T: 21/9 C: 20/10	T: 62 C: 60	未提及	T: 10/20 C: 9/21	4周	①②③⑤
张艳 2014	30:30	未明确	未提及	未提及	未明确	4周	①②③
陈绪忠 2014	43:43	T: 22/21 C: 19/24	T: 63.4±11.9 C: 62.4±11.3	T: 47.5±17.4月 C: 44.5±15.8月	T: 26/17 C: 28/15	8周	①②⑤
李宝军 2010	30:30	T: 21/9 C: 18/12	T: 50.67±6.50 C: 55.47±6.31	T: 8.27±2.77年 C: 9.07±3.38年	T: 9/21 C: 10/20	4周	②⑥
王雪 2016	44:45	T: 25/19 C: 27/18	T: 58.92±7.26 C: 57.98±6.95	T: 6.24±3.65年 C: 6.31±3.69年	T: 21/23 C: 23/22	4周	②⑤

注: T: 实验组(补益强心片组); C: 对照组。结局指标: ①临床心衰疗效(治疗前后Lee氏心衰计分); ②心室射血分数(LVEF); ③采用明尼苏达心衰生活质量调查表评估治疗前后生活质量; ④运动耐量(6MWT); ⑤血浆BNP或NT-proBNP指标; ⑥心功能疗效。

**2.3 纳入研究的偏倚风险** 见图1。所有纳入7个研究方法都提及“随机”字样,但提及具体的随机方法仅有1篇文献,余6篇文献均没有提及相应随机方法。所纳入7篇研究文献的盲法和分配隐藏方案及不良反应情况均存在有未知的偏倚,纳入研究的文献质量普遍较差。

## 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 Lee氏心衰计分** 见图2。所纳入研究有5个研究<sup>[11-15]</sup>采用Lee氏心衰计分作为临床心衰疗效<sup>[17]</sup>: 显效: 治疗后积分减少75%以上; 有效: 治疗后积分减少在50%~75%; 无效: 治疗后积分减少不足50%; 恶化: 治疗后积分超过治疗前积分。异质性检

验表明各研究间异质性小(*P*=0.98, *I<sup>2</sup>*=0), 故采用固定效应模型合并分析。结果提示补益强心片优于对照组疗效[OR=4.54, 95%CI(2.33, 9.26), *P*<0.01]。

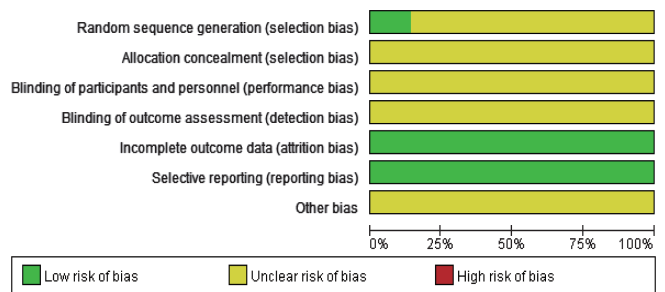


图1 纳入文献的偏倚概要

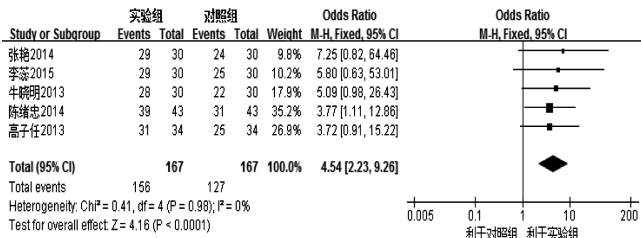


图2 心衰疗效森林图

2.4.2 LVEF 见图3。所纳入研究有6个研究<sup>[10,12~16]</sup>采用左室射血分数作为疗效指标, 异质性检验( $P=0.32, I^2=15%$ ), 无明显异质性。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 治疗后的补益强心片组心室射血分数(LVEF)明显高于对照组[MD=3.88, 95%CI(3.18, 4.59),  $P < 0.01$ ]。

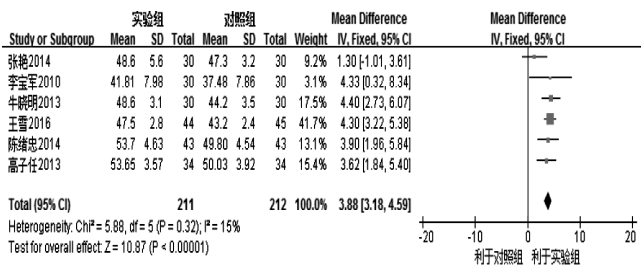


图3 心室射血分数森林图

2.4.3 生活质量 见图4。共有3个研究<sup>[13~15]</sup>采取明尼苏达积分评价, 研究结果间异质性低( $P=0.86, I^2=0$ )。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 治疗后补益强心片组优于对照组[MD=-11.23, 95%CI(-14.45, -8.01),  $P < 0.01$ ]。

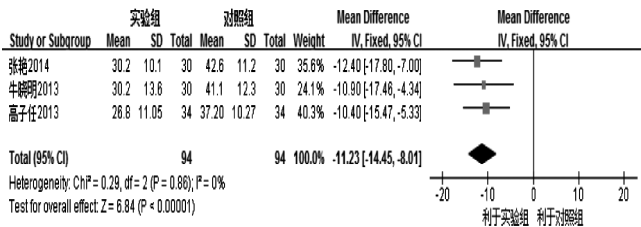


图4 生活质量森林图

2.4.4 心功能疗效 见图5。所纳入文献中共有2个研究<sup>[14,16]</sup>对补益强心片治疗慢性心衰的NYHA心功能疗效进行了评价, 异质性检验表明异质性低( $P=0.63, I^2=0$ ), 采用固定效应模型合并分析。结果提示补益强心片改善NYHA心功能分级效果与对照组比较有统计学意义[OR=4.41, 95%CI(1.63, 11.93),  $P < 0.01$ ]。

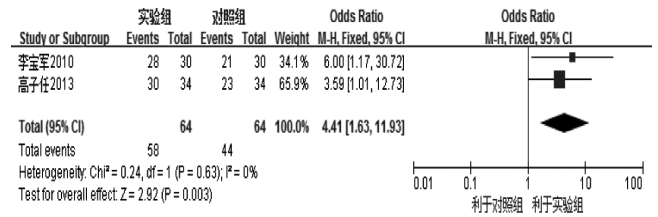


图5 心功能疗效森林图

2.4.5 其它结局指标 只有1个研究<sup>[14]</sup>纳入运动耐量(6MWT)指标, 血浆BNP指标只有牛晓明等<sup>[15]</sup>纳入, 无法做相应的meta分析。NT-proBNP结局指标有3个研究<sup>[10,12,14]</sup>纳入, 可能因为设备测量误差、观察疗程的长短等原因, 结果显示补益强心片组与对照组的NT-proBNP研究结果间有异质性过大( $P < 0.01, I^2=93%$ ), [SMD=-1.58, 95%CI(-1.88, -1.282),  $P < 0.01$ ], 补益强心片是否可以降低CHF患者NT-proBNP水平, 需要更多临床实验来验证。

### 3 讨论

3.1 纳入研究的特征及质量 所纳入7个研究, 共483例患者, 采用Cochrane偏倚风险评估工具来对入选的7篇文献进行风险评估。只有1篇RCT的研究描述使用随机数字表法, 其都表明使用盲法, 纳入的文献整体质量相对较差, 而所纳入的研究的患者病例相对少, 疗程较短且不一致, 从而有可能影响研究结果的真实性和可靠性。

3.2 临床指导意义 慢性心力衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿, 死亡率高, 临床上主要症状为呼吸困难、胸闷、气喘、水肿等, 严重影响患者的生存质量。当今现代医学认为利尿、扩管、强心、改善功能的同时, 并改善和延缓心肌重构、控制病情发展, 是治疗慢性心力衰竭基本措施。慢性心力衰竭在中医归属于胸痹心痛、喘证、水肿、心悸等范畴, 多为本虚标实之证<sup>[18]</sup>。补益强心片由吉林省中医中药研究院历经15年研究开发上市的中成药, 成为新一个治疗慢性心衰中成药制剂。补益强心片配方精妙, 活血利水之法治疗心力衰竭为攻, 益气养阴之法治疗心力衰竭为补, 攻补兼施, 标本同治, 针对心力衰竭各个不同的病理因素<sup>[19]</sup>。

该系统评价主要针对患者在西医的基本治疗上加用补益强心片来治疗慢性心力衰竭, 发挥中医药的优势和特色, 从而探索出一条中西医结合治疗心力衰竭患者的新方案, 使中医药在当代能够发挥更好的作

用。通过本研究评价发现,补益强心片在治疗过程中能够显著改善患者生活质量,改善患者的NYHA分级,提高心室射血分数,降低患者的明尼苏达积分;而降低血浆NT-proBNP、改善运动耐量需要更多实验数据来证明。补益强心片具有见效快、作用强、维持时间长、毒性低等特点,希望为更多的患者和临床医师临床用药提供参考意见<sup>[7,20]</sup>。

**3.3 局限性及未来临床研究的方向** 综合所述,本研究有一定的局限性。纳入的研究为临床型的研究,但所纳入研究符合临床试验标准的随机对照试验研究很少。因纳入的患者的基本情况存在差异,每个研究病例不多,没有使用盲法,疗程均相对较短且不一致,检查方法及标准不相同,对于副作用和随访不完善,文献质量不高,从而存在选择性偏倚和实施偏倚的可能,影响获得循证医学最佳的科研证据可靠性。其远期疗效尚需进一步临床研究,为了更好地证明补益强心片疗效,还需做更多样本量的长期随机对照试验临床研究去证明。上述结论尚需开展更多高质量的研究加以验证。

#### [参考文献]

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:166-173.
- [2] 黄峻.慢性心力衰竭的现状和中药治疗前景[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(1):1-2.
- [3] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):6-9.
- [4] Suter LG, Li SX, Grady JN, et al. National patterns of risk-standardized mortality and readmission after hospitalization for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: update on publicly reported outcomes measures based on the 2013 release[J]. J Gen Intern Med, 2014, 29(10): 1333-1340.
- [5] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): e28-e292.
- [6] 杨贵芳,彭文,赵琴,等.心力衰竭免疫学机制及治疗的研究进展[J].中国循环杂志,2015,30(2):193-195.
- [7] 于德润,周重楚,刘岷松,等.中药“补益强心片”临床与实验研究[J].中国卫生产业,2014,11(19):176-178.
- [8] 中华医学会心血管病学分会.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):3-10.
- [9] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.cochrane-handbook.org.
- [10] 王雪,金朗,王炳强.补益强心片治疗心力衰竭的疗效及肾脏毒性观察[J].中药药理与临床,2016,32(3):154-156.
- [11] 张艳.补益强心片治疗慢性心力衰竭的临床观察研究[J].中国处方药,2014,12(2):75-77.
- [12] 陈绪忠,陈卓,陈敬发.补益强心片治疗慢性心力衰竭临床研究[J].中医学报,2014,29(11):1658-1660.
- [13] 李蕊,皇甫卫忠,席建军,等.补益强心片辅助治疗老年慢性心力衰竭30例临床观察[J].中医药导报,2015,21(7):52-54.
- [14] 高子任,隋殿军,李坤.补益强心片对慢性心力衰竭患者心功能和生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(21):298-301.
- [15] 牛晓明,黄仑,王冰.补益强心片治疗慢性心力衰竭的临床观察[J].中国医药指南,2013,11(23):24-26.
- [16] 李宝军,张红雨.补益强心片治疗气阴两虚兼血瘀水停型慢性心力衰竭[J].华北煤炭医学院学报,2010,12(4):472-474.
- [17] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77.
- [18] 毛静远,朱明军.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.
- [19] 张敏,毛静远,刘春香,等.补益强心片治疗心力衰竭的理论基础及应用概述[J].辽宁中医杂志,2010,37(8):1620-1621.
- [20] 温志浩,卢健棋,潘朝铤,等.强心汤对慢性心衰患者生存质量影响的研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(2):204-206.

(责任编辑:冯天保)