

芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性Meta分析

郑成杰¹, 胡晓军^{2*}

¹湖北中医药大学, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属新华医院, 湖北省中西医结合医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月23日

摘要

目的: 运用Meta分析芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性。方法: 检索CBM、CNKI、Pubmed、Embase。检索时间从建库至2021年8月10日。搜索芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的临床随机对照试验。3名研究者独立进行筛选、提取数据。依据Cochrane系统评价手册进行文献质量评价。以RevMan5.4软件进行异质性检验及Meta分析。结果: 共纳入7项随机对照研究, 共涉及673例患者。Meta分析结果显示: 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦较单用沙库巴曲缬沙坦能显著提高慢性心力衰竭患者的LVEF (MD 4.80, 95% CI [3.49, 6.11], $P < 0.000$)和6-MWT (MD 85.20, 95% CI [16.50, 153.91], $P = 0.02$), 并降低慢性心力衰竭患者的NT-proBNP (MD -258.76, 95% CI [-383.00, -134.52], $P < 0.000$)。结论: 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭效果显著, 能进一步提高LVEF和6-MWT, 降低NT-proBNP。

关键词

芪苈强心胶囊, 沙库巴曲缬沙坦, 慢性心力衰竭, 有效性, Meta分析

Meta-Analysis of the Effectiveness of Qiliqiangxin Capsule Combined with Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Chronic Heart Failure

Chengjie Zheng¹, Xiaojun Hu^{2*}

¹Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Xinhua Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and

*通讯作者。

文章引用: 郑成杰, 胡晓军. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性 Meta 分析[J]. 中医学, 2022, 11(6): 1258-1265. DOI: 10.12677/tcm.2022.116182

Abstract

Objective: To analyze the effectiveness of Qiliqiangxin Capsules combined with Sacubitril/Valsartan in the treatment of chronic heart failure using Meta. **Methods:** Search CBM, CNKI, Pubmed, Embase. The search time is from the establishment of the database to August 10, 2021. Search for clinical randomized controlled trials of Qiliqiangxin Capsules combined with Sacubitril/Valsartan in the treatment of chronic heart failure. Three researchers independently screened and extracted data. According to the Cochrane systematic review manual, the quality of the literature was evaluated. RevMan5.4 software was used for heterogeneity test and Meta-analysis. **Results:** A total of 7 randomized controlled studies were included, involving a total of 673 patients. Meta-analysis results show that Qiliqiangxin capsule combined with Sacubitril/Valsartan can significantly increase the LVEF of patients with chronic heart failure (MD 4.80, 95% CI [3.49, 6.11], $P < 0.000$) and 6-MWT (MD 85.20, 95% CI [16.50, 153.91], $P = 0.02$), and reduce NT-proBNP (MD -258.76, 95% CI [-383.00, -134.52] in patients with chronic heart failure, $P < 0.000$). **Conclusion:** Qiliqiangxin capsule combined with Sacubitril/Valsartan has a significant effect in the treatment of chronic heart failure, which can further increase LVEF and 6-MWT and reduce NT-proBNP.

Keywords

Qiliqiangxin Capsule, Sacubitril/Valsartan, Chronic Heart Failure, Effectiveness, Meta-Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭是众多心脏疾病的终末期表现, 心力衰竭常会合并低血压、肺部感染、心房颤动等各种系统疾病, 使临床治疗变得更加困难, 导致其患病率和死亡率一直居高不下。据统计表明, 西方发达国家成年人心衰患病率为 1%~2%, 5 年病死率高达 50% [1], 而中国心力衰竭患者住院死亡率亦高达 4.1% 左右[2]。控制心衰的患病率, 提高心衰的治疗水平, 降低死亡率, 是心血管领域所面临的巨大挑战[3]。心力衰竭因其发病率、死亡率、再住院率高, 这些年来从未断其研究, 西医治疗方案从最初的强心、利尿、扩血管到传统金三角(MRA、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂), 再到如今的沙库巴曲缬沙坦、伊伐布雷定、SGLT2 抑制剂这些药物已经在临床上得到广泛应, 中医药治疗心力衰竭历史悠久, 在防治心衰方面发挥了巨大作用, 其中芪苈强心胶囊被《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》明确推荐用于心衰的治疗。沙库巴曲缬沙坦是心衰治疗的新型药物, 它可抑制脑啡肽酶的生物活性, 又可升高利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质素及其他内源性血管活性肽的水平。长期以来, 临床上治疗都是以西医为主, 随着中医药的不断发展, 临床治疗上涌现不少中西医结合模式。有研究表明, 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗心衰能提高患者获益, 但目前这一中西医结合模式的疗效仍存在争议。本研究通过对芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心衰的临床随机对照实验进行直接 Meta 分析, 为临床上慢性心衰的中西医结合治疗提供循

证医学证据。

2. 资料与方法

2.1. 纳入标准

- 1) 研究类型: 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, ARNI)治疗慢性心力衰竭的临床随机对照实验(RCT)。
- 2) 研究对象: 依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南》[4]明确诊断为慢性心力衰竭的患者。
- 3) 干预措施: 对照组仅采用沙库巴曲缬沙坦治疗, 实验组在对照组的基础上加上芪苈强心胶囊。
- 4) 结局指标: ① N末端B型脑钠肽原(NT-proBNP); ② 左室射血分数(LVEF); ③ 6分钟步行试验(6-MWT)。

2.2. 排除标准

- ① 研究对象为急性心力衰竭患者;
- ② 非 RCT 研究;
- ③ 非中英文文献, 中文文献发表于非核心期刊;
- ④ 施加其他无关干预因素者;
- ⑤ 数据错误或不完整或不能获取数据者;
- ⑥ 会议论文、综述类及动物实验等;
- ⑦ 重复发表的文献。

2.3. 检索策略

中文文献检索 CBM、CNKI。英文文献检索 Pubmed、Embase。检索策略采取主题词及其自由词相结合的方式, 并根据具体数据库进行调整。检索时间从建库至 2021 年 8 月 10 日。中文检索词: 中成药、慢性心力衰竭、芪苈强心胶囊、沙库巴曲缬沙坦、临床研究、随机对照。英文检索词: zhongchengyao、chinese patent medicine、traditional chinese medicine、chronic heart failure、qiliqiangxin capsule、QLQX、Sacubitril/Valsartan、clinical trails、random。

2.4. 文献筛选及资料提取

由两位研究人员根据纳排标准独立进行文献筛选和资料提取, 然后进行交叉核对, 如果存在分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。主要提取内容: 作者姓名、文献发表年份; 入组人数及男女人数; 入组患者年龄; 实验随机方式; 干预措施; 疗程; 结局指标。过程: 依据制定的检索方案, 检索中英文数据库, 导出题录。将题录导入文献管理软件查找重复文献及人工查重; 阅读文献题目与摘要, 依据纳排标准初步剔除无关文献。下载全文并阅读, 进一步排除无关文献并选取符合纳入标准的优质文献。

2.5. 纳入文献的质量评价

文献质量评价根据 Cochrane 系统评价手册推荐的研究质量和偏倚风险评估工具进行。包括: 随机序列的产生、盲法(单盲或双盲)、隐蔽分组(分配隐藏)、不完整的结局数据、选择性发表和其他偏倚。

2.6. 统计分析

RevMan5.4 软件进行异质性检验及 Meta 分析, 若各研究之间异质性无统计学差异($P \leq 50\%$), 则采用固定效应模型分析, 若各研究之间异质性有统计学差异($P > 50\%$), 则采用随机效应模型。结局指标中, 计数资料以比值比 RR 及其 95% CI 为效应统计量, 若可信区间跨越 1 则差异无明显统计学意义($P > 0.05$), 否则差异具有统计学意义($P < 0.05$), 计量资料采取 MD (或 SWD)及其 95% CI 为效应统计量, 根据可信区间是否跨越 0 判定差异是否具有统计学意义, 如果可信区间没有跨越 0, 则表示差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 结果

3.1. 文献筛选

依据文献检索策略和纳排标准, 初步筛选文献并获得 53 篇文献, 其中中文文献 41 篇, 英文文献 12 篇, 经反复逐层筛选最终纳入 7 篇文献, 文献筛选过程详见图 1。

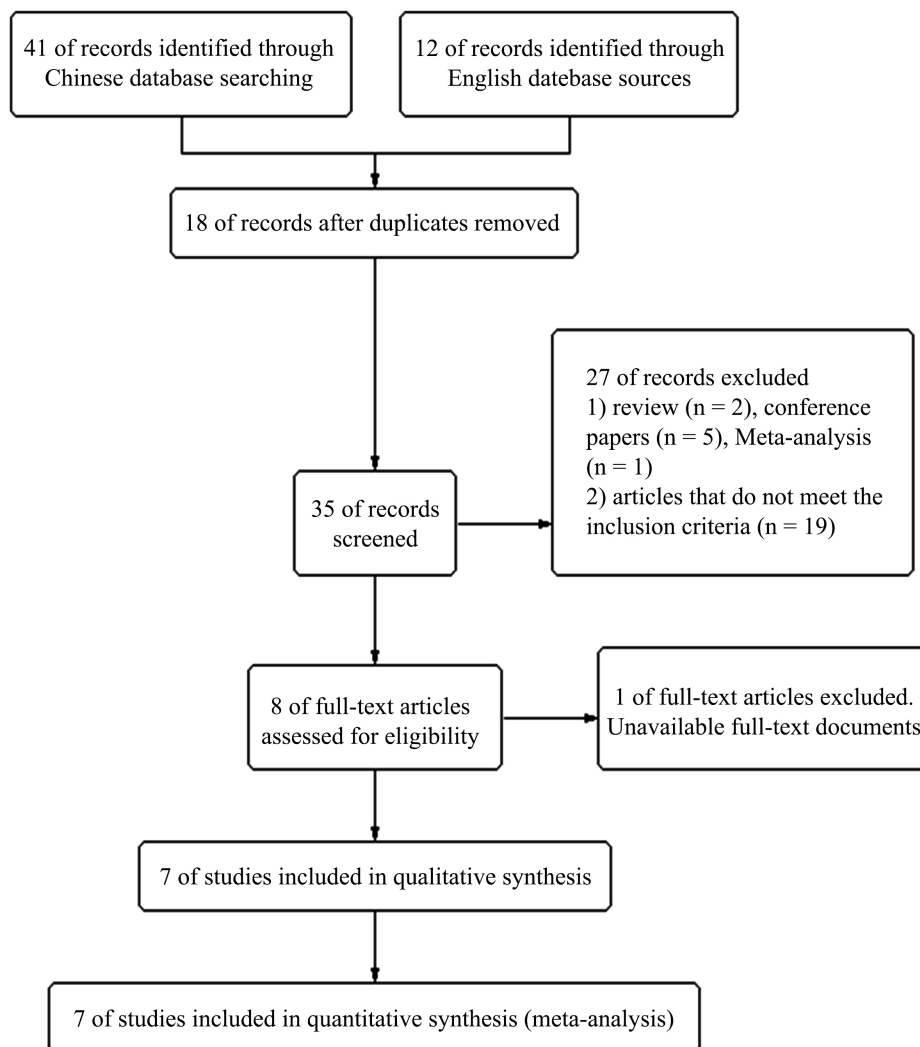


Figure 1. Literature screening flow chart

图 1. 文献筛选流程图

3.2. 文献基本特征

共纳入 7 篇 RCT 研究, 均为中文文献, 共涉及 673 例患者, 其中实验组 339 例, 对照组 334 例, 单个研究样本量 35~56 例, 纳入研究基线均可比。具体文献特征见表 1。

3.3. 文献质量评价

7 篇文献提出采用随机法, 其中 5 篇文献提及采用随机数字表法, 0 篇文献提及盲法, 0 篇文献采取分配隐藏法。具体质量评价结果见图 2。

Table 1. Literature characteristics
表 1. 文献特征表

作者/年份	例(T/C)	男/女	年龄(T/C)	随机方式	干预措施		疗程	结局指标
					实验组	对照组		
秦少强/2020 [5]	47/47	66/28	70.00 ± 2.32/ 69.88 ± 2.48	随机数字表	ARNI + QLQX	ARNI	4 周	①、②、③
马欣/2021 [6]	56/56	62/50	65.45 ± 10.51/ 66.17 ± 9.79	随机	ARNI + QLQX	ARNI	12 周	①、②
赵玉清/2020 [7]	51/51	56/46	62.4 ± 2.5/ 65.3 ± 2.7	随机	ARNI + QLQX	ARNI	12 周	①、②
杨阳/2019 [8]	54/53	68/50	49.14 ± 13.52/ 47.89 ± 12.83	随机数字表	ARNI + QLQX	ARNI	6 月	①、②
李崇耀/2020 [9]	35/35	31/39	38.5 ± 4.1/ 35.2 ± 3.9	随机数字表	ARNI + QLQX	ARNI	8 周	②、③
高艳艳/2020 [10]	51/51	63/39	64.23 ± 6.07/ 63.27 ± 5.29	随机数字表	ARNI + QLQX	ARNI	6 月	①、②、③
王四坤/2020 [11]	45/41	57/29	54.4 ± 10.8/ 53.9 ± 11.3	随机数字表	ARNI + QLQX	ARNI	8 周	①、②、③

T: 实验组; C: 对照组; ARNI: 沙库巴曲缬沙坦; ① NT-proBNP; ② LVEF; ③ 6-MWT。

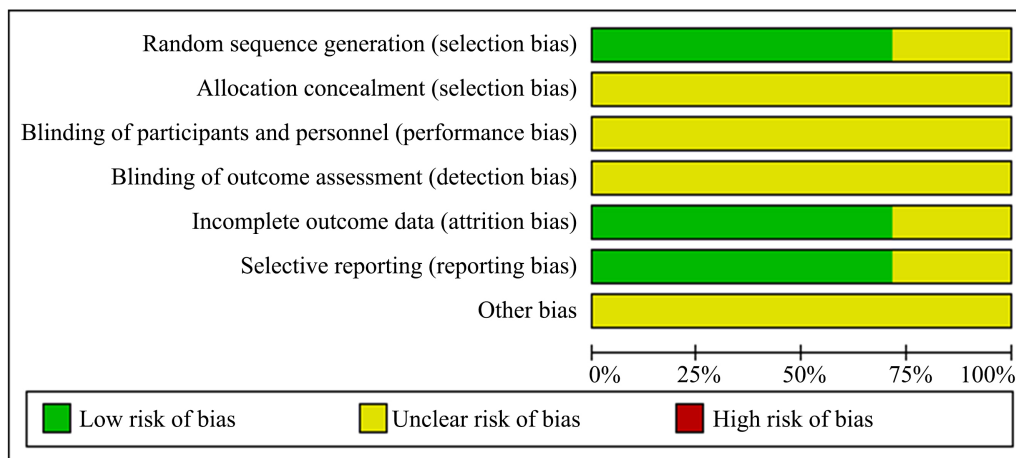


Figure 2. Risk assessment chart
图 2. 风险评估图

3.4. Meta 分析

3.4.1. LVEF

7 篇文献均研究 LVEF, 经质性检验显示 $P > 50\%$, 在排除临床异质性后采取随机效应模型分析, 结果提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦较单用沙库巴曲缬沙坦能显著提高慢性心力衰竭患者的 LVEF (MD 4.80, 95% CI [3.49, 6.11], $P < 0.000$)。见图 3。

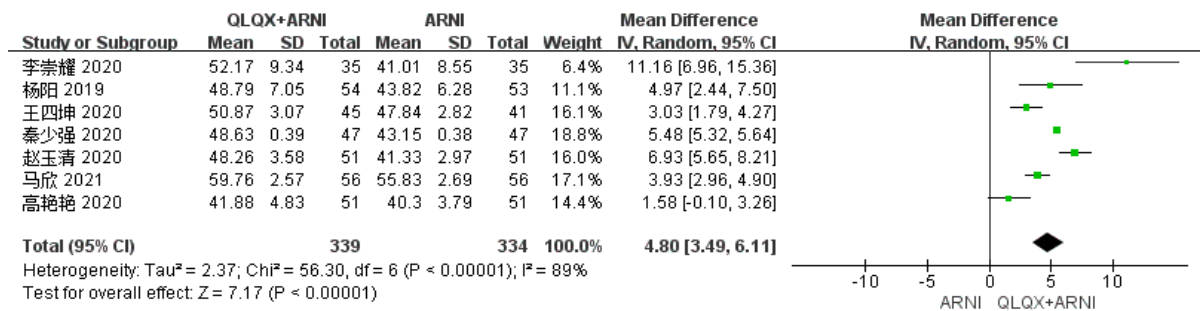


Figure 3. Direct Meta-analysis of LVEF

图 3. LVEF 直接 Meta 分析

3.4.2. NT-proBNP

6 篇文献研究 NT-proBNP, 经质性检验显示 $I^2 > 50\%$, 在排除临床异质性后采取随机效应模型分析, 结果提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦较单用沙库巴曲缬沙坦能显著降低慢性心力衰竭患者的 NT-proBNP (MD -258.76, 95% CI [-383.00, -134.52], $P < 0.000$)。见图 4。

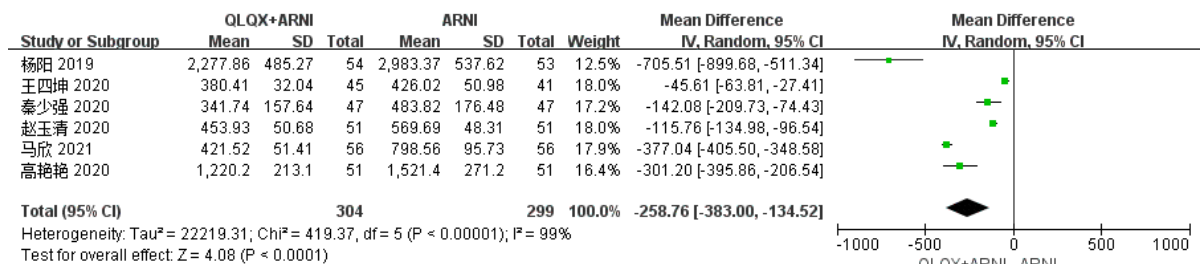


Figure 4. NT-proBNP direct Meta-analysis

图 4. NT-proBNP 直接 Meta 分析

3.4.3. 6-MWD

4 篇文献均研究 6-MWT, 经质性检验显示 $I^2 > 50\%$, 在排除临床异质性后采取随机效应模型分析, 结果提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦较单用沙库巴曲缬沙坦能显著提高慢性心力衰竭患者的 6-MWT (MD 85.20, 95% CI [16.50, 153.91], $P = 0.02$)。见图 5。

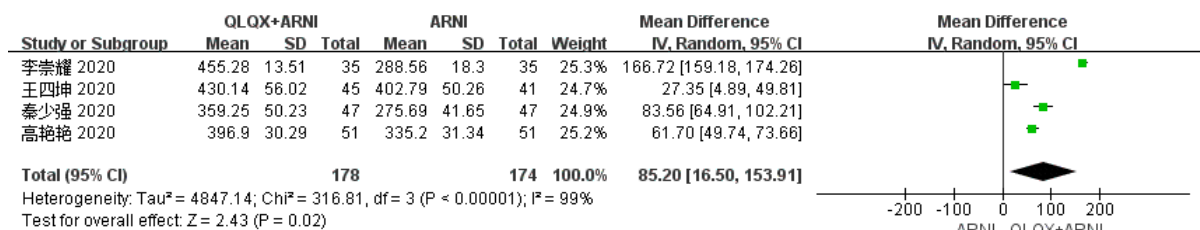


Figure 5. 6-MWT direct Meta-analysis

图 5. 6-MWT 直接 Meta 分析

4. 讨论

尽管目前治疗心力衰竭的方法越来越多, 但是心衰患者的死亡率和再住院率仍然很高, 中医药辅助治疗已成为未来一大展望。中医认为虚、瘀、水是构成慢性心衰的“金三角”, 心气虚、心阳虚乃心衰

之根源, 瘀血贯穿疾病演变始终, 水饮则为主要病理产物。芪苈强心胶囊方载制附子、桂枝、黄芪、人参、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、香加皮、红花、陈皮, 具有补气助阳、利水消肿、活血化瘀之功效, 同时还能保护心肌细胞, 改善心肌重塑, 减缓 HF 的发展。

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin-receptor neprilysin inhibitors, ARNI)的代表药物, 其作用机理在于抑制 RAAS 系统和抑制脑啡肽酶, 从而减少利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质素等内源性血管活性物质的降解, 且两者相互促进协同, 共同发挥抗心衰作用[12] [13]。

本研究运用 Meta 分析芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性, 以 LVEF、NT-proBNP 和 6-MWT 作为主要终点。NT-proBNP 主要来源于心室肌细胞, 当心肌细胞受到牵拉等刺激时会大量分泌, 临床上主要用于心衰的诊断、鉴别诊断及评估预后。一般而言, NT-proBNP 的高低可直接反应治疗的有效性, 若经治疗后 NT-proBNP 数值降低, 则提示疗效尚可。LVEF 反应左室泵血功能, 是评价心衰患者心功能最直观的指标。6-MWT 是一项极耐量试验, 简单、易行、安全, 能直观的反应患者日常活动耐量, 常用于指导心功能分级和评估心衰的严重程度及治疗效果[14]。本研究发现, 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦较单用沙库巴曲缬沙坦能显著提高慢性心力衰竭患者的 LVEF (MD 4.80, 95% CI [3.49, 6.11], $P < 0.000$)和 6-MWT (MD 85.20, 95% CI [16.50, 153.91], $P = 0.02$), 并降低慢性心力衰竭患者的 NT-proBNP (MD -258.76, 95% CI [-383.00, -134.52], $P < 0.000$)。提示芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦有助于改善患者运动耐量, 改善日常生活水平, 二者联合应用可改善肾血流量, 增强心肌收缩力, 缓解心室重构, 患者 NT-proBNP 的下降, 减轻了心脏负荷, 从而改善患者心功能。

本次研究纳入文献的同质性不佳。通过深入阅读文献我们发现以下原因可能是造成异质性的主要来源。① 各研究组在芪苈强心胶囊使用剂量存在差异。② 中成药的起效较为缓慢, 而各研究组的治疗周期却长短不一。在临床工作中, 我们发现大量中成药的使用并未遵循辨证论治, 通过对文献的研究, 我们发现这种情况在实验研究中也大量存在。中成药是中医药的一个重要分支, 其应用亦遵循中医辨证论治, 我们建议在临床治疗前或实验研究中辨证施治可能会进一步提高中成药的疗效, 增加患者的获益。另外, 对于中成药的剂量及疗程并没有明确的统一的规定, 这导致大量研究中中成药的剂量及疗程大相径庭, 我们建议, 在未来的课题中可以对不同中成药的剂量和疗程进行相应的临床观察, 以便制定统一的规则, 形成完备的体系, 能使中成药的使用更加规范化和合理化。

本研究的局限性: ① 纳入的文献质量不佳。仅有 5 篇文献提及采用随机数字表法, 无文献提及盲法及分配隐藏。② 纳入研究的干预措施不完全相同, 治疗周期长短不一, 样本量小, 可能影响结果的稳定性。因此, 我们期待大规模、多中心、严格设计和实施的随机对照试验以便做出进一步评价。

总之, 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭效果显著, 能进一步提高 LVEF 和 6-MWT, 降低 NT-proBNP, 二者既可以发挥西药的靶向作用机制的优点, 又可以发挥传统中医整体论治的特色, 有效缓解患者症状, 改善生活质量, 逆转患者心室重构, 改善心功能, 值得临床应用。

参考文献

- [1] Hansen, M.R., Hrobjartsson, A., Videbaek, L., *et al.* (2020) Postponement of Death by Pharmacological Heart Failure Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Medicine*, **133**, e280-e289. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.11.015>
- [2] Zhang, Y.H., Zhang, J., Butler, J., *et al.* (2017) Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.014>
- [3] 中国心衰中心联盟, 苏州工业园区心血管健康研究院, 中国心血管健康联盟. 中国心衰中心工作报告(2021)——心力衰竭患者的诊疗现状[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(5): 328-336.
- [4] 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.

-
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 杨阳, 金明磊, 宋灵燕, 等. 芪苈强心胶囊治疗扩张型心肌病的抗心室重构作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 99-104.
- [9] 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.
- [10] 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): 2516-2520.
- [11] 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.
- [12] Solomon, S.D., Zile, M., Pieske, B., *et al.* (2012) The Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase II Randomised-Controlled Trial. *Journal of Cardiac Failure*, **18**, 883. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.10.006>
- [13] Zipse, M.M. and Tzou, W.S. (2017) Resynchronization Therapy in Cardiac Sarcoidosis and Severe Heart Failure: When Good May Not Be Good Enough. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **28**, 182-184. <https://doi.org/10.1111/jce.13144>
- [14] 刘宏伟, 付红莉. 6分钟步行试验对慢性心衰患者心功能的评估[J]. 国外医学.心血管疾病分册, 2001(2): 87-88.