

参附强心丸联合化学药常规治疗用于慢性心力衰竭有效性与安全性的Meta分析^Δ

魏益谦^{1*}, 刘妍², 孟智睿¹, 李丽¹, 邵紫萱¹, 刘兆兰¹, 高学敏¹, 王景霞^{1#} (1.北京中医药大学中医学院, 北京 100029; 2.航空总医院药学部, 北京 100012)

中图分类号 R541.6⁺ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)06-0736-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.16

摘要 目的:系统评价参附强心丸联合化学药常规治疗用于慢性心力衰竭的有效性和安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索中国知网、万方数据、维普网、谷歌学术、PubMed、Cochrane 图书馆、Embase 等数据库,收集参附强心丸联合化学药常规治疗(试验组)对比化学药常规治疗(对照组)的随机对照试验(RCT),检索时限均为各数据库建库起至2020年5月12日。筛选文献、提取数据后,采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价。采用Stata 14.0软件进行Meta分析、敏感性分析。结果:共纳入7项RCT,共计596例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组[OR=4.14, 95%CI(2.15, 7.97), $P<0.000\ 01$];按疗效判定标准不同进行的亚组分析结果显示,试验组患者以Lee式积分法、心功能分级法判定的总有效率均显著高于对照组($P<0.05$)。试验组患者治疗后N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平显著低于对照组[SMD=-1.33, 95%CI(-1.55, -1.11), $P<0.000\ 01$];按心力衰竭类型不同进行的亚组分析结果显示,试验组慢性心力衰竭患者治疗后NT-proBNP水平均显著低于对照组($P<0.001$)。试验组患者治疗后左心室射血分数(LVEF)水平[WMD=5.76, 95%CI(5.05, 6.47), $P<0.000\ 01$]显著高于对照组,治疗后B型利钠肽水平[SMD=-1.61, 95%CI(-2.58, -0.54), $P<0.000\ 01$]、左心室舒张末期内径(LVEDD)水平[WMD=-6.06, 95%CI(-6.84, -5.27), $P<0.000\ 01$]、左心室收缩末期内径水平[WMD=-5.02, 95%CI(-5.70, -4.33), $P<0.000\ 01$]均显著低于对照组。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。敏感性分析结果显示,以治疗后NT-proBNP、LVEF水平、LVEDD水平为指标时,剔除异质性来源后的分析结果与剔除前比较无显著性差异。结论:参附强心丸联合化学药常规治疗慢性心力衰竭的疗效与安全性均较好。

关键词 参附强心丸;慢性心力衰竭;Meta分析;有效性;安全性

Efficacy and Safety of Shenfu Qiangxin Pills Combined with Chemical Medicine Conventional Therapy in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis

WEI Yiqian¹, LIU Yan², MENG Zhirui¹, LI Li¹, SHAO Zixuan¹, LIU Zhaolan¹, GAO Xuemin¹, WANG Jingxia¹ (1. College of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Pharmacy, General Hospital of China Aviation, Beijing 100012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of Shenfu qiangxin pills combined with chemical medicine conventional therapy in the treatment of chronic heart failure, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, Google Scholar, PubMed, the Cochrane Library and Embase database, RCTs about Shengfu qiangxin pills combined with chemical medicine conventional therapy (trial group) versus chemical medicine conventional treatment (control group) were collected during the inception to May 12th, 2020. After literature screening and data extraction, the quality of the literatures was evaluated with risk bias assessment tool recommended by Cochrane 5.1.0 system evaluator manual. Meta-analysis and sensitivity analysis were performed by using Stata 14.0 software. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 596 patients. Meta-analysis results showed that the total response rate of trial group was significantly higher than that of control group [OR=4.14, 95% CI(2.15, 7.97), $P<0.000\ 01$]; the results of sub-group analysis according to the different criteria for determining the efficacy showed that the total response rates of trial group determined by Lee integral method and cardiac function grading method were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level of trial group was significantly lower than that of control group [OR=-1.33, 95%CI(-1.55, -1.11), $P<0.000\ 01$]. Results of sub-group analysis according to cardiac failure type showed that NT-proBNP level of patients with chronic heart failure in trial group was lower than

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82074036);公益性科研专项项目(No.201507004-1)

* 硕士研究生。研究方向:中药基础理论。E-mail: 87345986@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药基础理论。E-mail: wjx20131210@163.com

control group ($P < 0.001$). The level of left ventricular ejection fraction (LVEF) in trial group after treatment [WMD=5.76, 95% CI (5.05, 6.47), $P < 0.000\ 01$] was significantly higher than control group; after treatment, the level of B-type natriuretic peptide [SMD=-1.61, 95% CI(-2.58, -0.54), $P < 0.000\ 01$], left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) level [WMD=-6.06, 95% CI(-6.84, -5.27), $P < 0.000\ 01$], left ventricular end-systolic diameter level [WMD=-0.52, 95% CI(-5.70, -4.33), $P < 0.000\ 01$] were significantly lower than control group. There was no statistically significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). Results of sensitivity analysis showed that when NT-proBNP, LVEF level, LVEDD level after treatment were used as indicators, there was no significant difference in the analysis results after eliminating heterogeneity source, compared with before elimination. CONCLUSIONS: Shenfu qiangxin pills combined with chemical medicine conventional treatment has good efficacy and safety.

KEYWORDS Shenfu qiangxin pills; Chronic heart failure; Meta-analysis; Efficacy; Safety

心力衰竭(Heart failure,以下简称“心衰”)是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一系列复杂的临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血和外周水肿)等^[1]。按发病的时间、速度可分为急性和慢性心衰两种类型,多数急性心衰患者经住院治疗症状可部分缓解,而转为慢性心衰^[1]。慢性心衰是大多数心血管疾病的最终归宿和主要死亡原因,患者的5年存活率与恶性肿瘤相仿,故该病已成为严重的公共卫生问题^[2-3]。目前,治疗慢性心衰的主要药物有利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等,虽然现代医学有关心衰治疗的理念和手段在不断发展,心衰患者预后有了明显改善,但整体疗效与安全性仍有待提高^[4]。

中医药治疗心衰具有多途径、多靶点效应机制的优势,可以改善症状,提高生活质量,增强体质,预防心衰复发,减少毒副作用,降低患者死亡风险等^[5]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》明确将中医药治疗和化学药常规方法并列成为治疗慢性心衰的有效手段^[1]。慢性心衰属中医学“心悸”“怔忡”“水肿”“喘证”等范畴^[6-8]。中医理论认为,慢性心衰属本虚标实之证,本虚为气虚、阴虚、阴虚,标实为瘀血、痰饮、水停,标本俱病,虚实夹杂,心气虚是发病基础,气虚血瘀贯穿始终,阴阳失调是病理演变基础,痰饮、水停是其病理产物^[9-10],故应以扶正祛邪、标本兼顾为原则,以补充气血阴阳不足以固其本,活血祛瘀、化痰利水以治其标为治疗大法^[11]。参附强心丸由人参、附子、猪苓、茯苓、桑白皮、葶苈子、大黄等7味中药组成,具有益气助阳、强心利水的功效,主要用于治疗心肾阳虚、血瘀水停的慢性心衰^[12],可通过参与机体免疫、血管生成、炎症通路、凋亡通路等而发挥改善心功能、抗氧化应激、抗凝血、改善心室重构和延缓纤维化进程等作用^[13];近年来,随着参附强心丸治疗心衰临床应用的增多^[11,14],该药引起的不良反应也逐渐被报道^[13],且结论存在争议。基于国家对中成药有效性、安全性和中

成药合理应用的重视,本研究采用Meta分析的方法系统评价了参附强心丸联合化学药常规治疗慢性心衰的有效性与安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文;盲法、分配隐藏不限。

1.1.2 研究对象 明确诊断为慢性心衰;均符合《中国心力衰竭诊断和诊疗指南2018》中的相关诊断标准^[1];患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予化学药常规治疗,包括利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙增敏剂等^[1];试验组患者在对照组治疗的基础上加用参附强心丸。两组用药剂量、用法、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②治疗后N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平;③治疗后B型利钠肽(BNP)水平;④治疗后左心室射血分数(LVEF);⑤治疗后左心室舒张末期内径(LVEDD);⑥治疗后左心室收缩末期内径(LVESD);⑦不良反应发生率。心功能分级疗效判定标准——有效:临床体征、症状有所改善,纽约心脏病协会心功能分级改善为1级及以上;无效:患者心功能无改善,临床症状及体征无变化、恶化^[15]。Lee式积分法疗效判定标准——有效:症状积分减少 $> 50\%$;无效:症状积分减少 $\leq 50\%$ ^[15]。总有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①有明显数据不完整、错误或无法合并的文献;②重复发表、相似文献仅选择数据最全的一篇;③会议论文、研究进展、研究概况、治疗概况类文献;④基础研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、谷歌学术、维普网、PubMed、Cochrane图书馆、Embase等数据库。中文检索词为“心力衰竭”“慢性心力衰竭”“心衰”“参附强心

丸”;英文检索词为“Heart attack”“Heart failure”“Chronic heart failure”“Shenfuqiangxinwan”。采用关键词组合自由词进行检索。检索时间均为各数据库建库起至2020年5月。

1.3 文献筛选与数据提取

由两名研究者独立按照纳入与排除标准进行文献筛选,意见不一致时由两名研究者讨论决定。最终的纳入文献分别由两名研究者独立进行数据提取后,再交叉检查并修正。提取数据包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、心衰类型、干预措施、治疗周期、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,包括随机方法、分配隐藏、对患者和工作人员实施盲法、对结局评价者实施盲法、不完整数据结局报告、选择性报告结果、其他偏倚来源等,每项均分为“低风险”、“不清楚”和“高风险”^[16]。

1.5 统计学方法

采用Stata 14.0软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示;连续变量采用标准化均数差(SMD)或加权均数差(WMD)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验作异质性评价,并以 P 和 I^2 值作为检验标准,当 $P>0.1$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时认为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。进行敏感性分析或亚组分析查找异质性来源,剔除异质性来源后进行检验,核对结果是否相同。若无法进行异质性检验且无法剔除异质性来源时,则认为各研究间统计学异质性过大,无法进行对照分析,故仅进行描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献167篇,经查重后剔除重复文献44篇,经初步阅读标题、摘要后排除文献111篇,再经

阅读全文后排除文献5篇,最终纳入文献7篇^[13,17-22];共计596例患者,其中试验组299例、对照组297例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

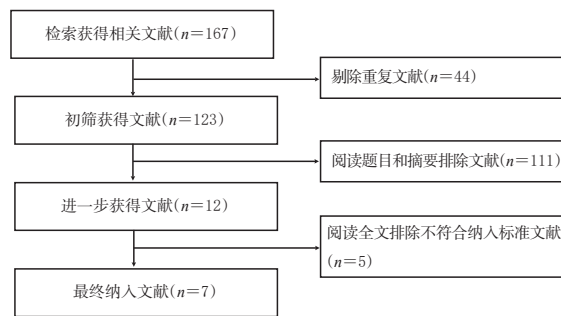


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献质量评价结果

7项研究均为RCT^[13,17-22]。3项研究描述了随机分组的方法(随机数字表法、抽签法)^[13,18-19],3项研究未提及随机分组的方法,仅说明研究为随机分组^[18,20-21],1项研究未提及分组依据^[22];3项研究均有需要患者自主判断的结局指标^[20-22];所有研究均未报道分配隐藏的方法和盲法(患者和工作人员)的使用情况,也均未报道病例脱落情况以及是否选择性报告结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 4项研究报道了总有效率^[18,20-22]。各研究间无统计学异质性($P=0.791$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组[OR=4.14, 95%CI(2.15, 7.97), $P<0.000 01$]。

按疗效判定标准的不同进行亚组分析。有2项研究采用Lee式积分法判定疗效^[17,20],各研究间无统计学异质性($P=0.779$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组[OR=3.22, 95%CI(1.37, 7.54), $P=0.007$]。有2项研究采用心功能分级法判定疗效^[21-22],各研究间无统计学异质性($P=0.710$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic data of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	男性/女性,例		心衰类型	干预措施	治疗周期	结局指标
		试验组	对照组				
王长鹰2019 ^[21]	54/54	28/26	29/25	慢性充血性心衰	参附强心丸6g,每日3次+对照组干预措施	卡维地洛片12.5mg,每天1次;2天后改为25mg,每天1次	4周 ③④⑤⑥⑦
邓颖2014 ^[7]	45/45	23/22	26/19	慢性心衰	参附强心丸6g,每日3次+对照组干预措施	化学药常规治疗	12周 ①②④⑤⑥
王竹文2012 ^[20]	39/37	23/16	21/16	慢性心衰	参附强心丸6g,每日2-3次+对照组干预措施	化学药常规治疗	8周 ②④⑤
陈申杰2014 ^[20]	42/42	24/18	25/17	慢性心衰	参附强心丸6g,每日2-3次+对照组干预措施	化学药常规治疗	12周 ②④⑤
孙浩2014 ^[20]	32/32	20/12	22/10	慢性心衰	参附强心丸6g,每日2次+对照组干预措施	化学药常规治疗	8周 ①③④⑤⑦
陈文2019 ^[21]	45/45	25/20	24/21	慢性顽固性心衰	参附强心丸6g,每日3次+对照组干预措施	静脉滴注左西孟旦注射液12μg/kg,10min;以后以0.1μg/(kg·min)静脉泵入1h,再以0.2μg/(kg·min)静脉泵入23h	4天 ①②④⑤⑥⑦
刘鸿博2019 ^[22]	42/42	26/16	28/14	慢性顽固性心衰	参附强心丸6g,每日3次+对照组干预措施	静脉滴注左西孟旦注射液12μg/kg,10min,以后以0.1μg/(kg·min)静脉泵入24h	4天 ①②④⑤⑥⑦

Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组[OR=5.97, 95% CI(2.14, 16.62), $P<0.000\ 01$],详见图2。

表2 纳入文献质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included literature

第一作者/ 年份	随机 方法	分配 隐藏	患者和工作 人员盲法	结局评价者 盲法	不完整数据 结局	选择性报 告结果	其他 偏倚
王长鹰2019 ^[13]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
邓颖2014 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
王竹文2012 ^[18]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
陈申杰2014 ^[19]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
孙浩2014 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚
陈文2019 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚
刘鸿博2019 ^[22]	高风险	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚

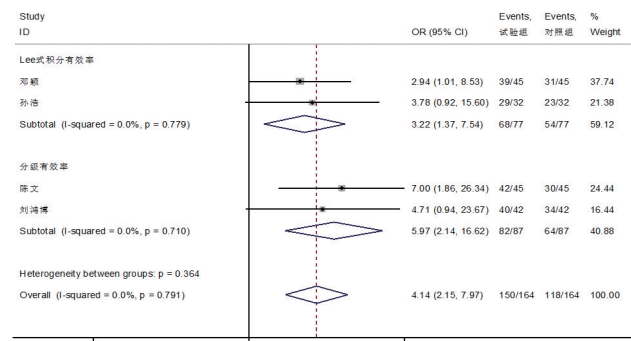


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the total response rate in 2 groups

2.3.2 治疗后 NT-proBNP 水平 5项研究报道了NT-proBNP水平^[17-19, 21-22]。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=91.8%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后NT-proBNP水平显著低于对照组[SMD=-1.33, 95% CI(-1.55, -1.11), $P<0.000\ 01$],详见图3。

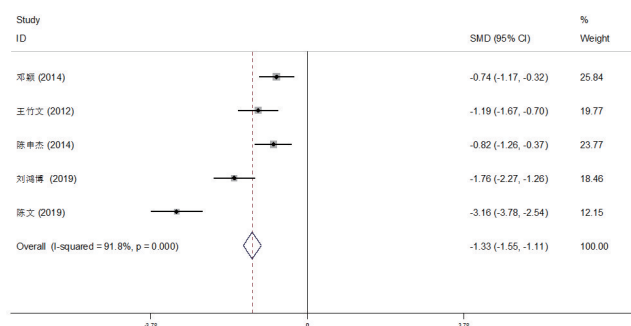


图3 两组患者治疗后NT-proBNP水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of NT-proBNP levels in 2 groups after treatment

按心衰类型的不同进行亚组分析。有3项研究为慢性心衰^[17-19],各研究间无统计学异质性($P=0.376, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果

显示,试验组患者治疗后NT-proBNP水平显著低于对照组[SMD=-0.90, 95% CI(-0.16, -0.63), $P<0.000\ 01$],详见图4。2项研究为慢性顽固性心衰^[21-22],因各研究间统计学异质性过大($P=0.001, I^2=91.4%$),仅作统计描述。结果显示,文献中试验组患者治疗后NT-proBNP变化值均差分别为-4 526.1、-447.22 ng/L,变化值的标准差分别为311.69、40.88 ng/L;对照组治疗后NT-proBNP变化值的均值分别为-3 534.38、-375.09 ng/L,变化值的标准差分别为315.97、40.90 ng/L。

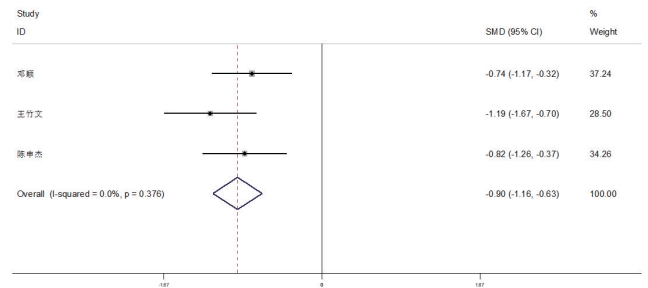


图4 两组患者治疗后NT-proBNP水平亚组分析的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of sub-group Meta-analysis of NT-proBNP levels in 2 groups after treatment

2.3.3 治疗后BNP水平 2项研究报道了治疗后BNP水平^[13, 20]。各研究间有统计学异质性($P=0.004, I^2=87.9%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后BNP水平显著低于对照组[SMD=-1.61, 95% CI(-2.58, -0.54), $P<0.000\ 01$]。

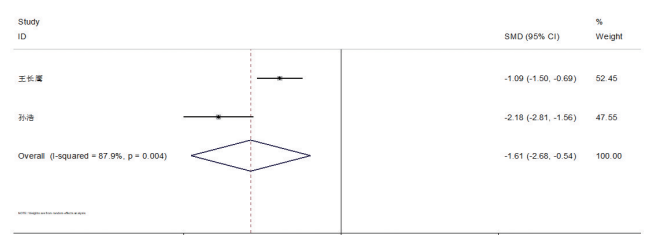


图5 两组患者治疗后BNP水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of BNP levels in 2 groups after treatment

2.3.4 治疗后LVEF水平 7项研究报道了治疗后LVEF水平^[13, 17-22]。各研究间有统计学异质性($P=0.030, I^2=57.1%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后LVEF水平显著高于对照组[WMD=5.76, 95% CI(5.05, 6.47), $P<0.000\ 01$]。

2.3.5 治疗后LVEDD水平 7项研究报道了治疗后LVEDD水平^[13, 17-22]。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=79.4%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后

LVEDD 水平显著低于对照组[WMD = -6.06, 95% CI (-6.84, -5.27), $P < 0.000\ 01$]。

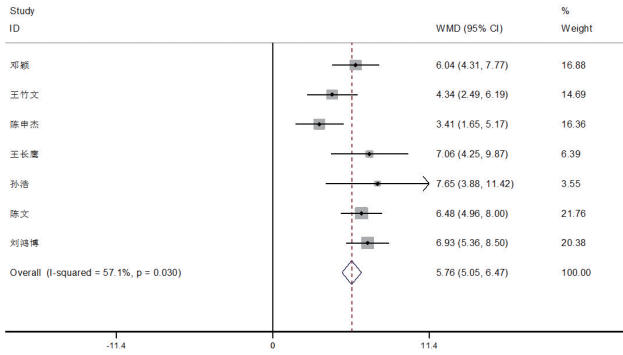


图6 两组患者治疗后LVEF水平的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of LVEF levels in 2 groups after treatment

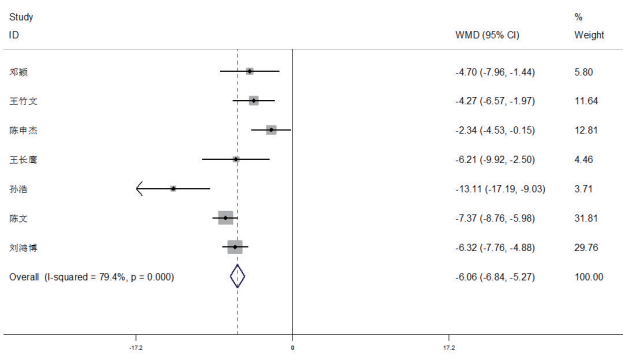


图7 两组患者治疗后LVEDD水平的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of LVEDD levels in 2 groups after treatment

2.3.6 治疗后LVESD水平 4项研究报道了治疗后LVESD水平^[13, 17, 21-22]。各研究间无统计学异质性($P = 0.946, I^2 = 0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后LVESD水平显著低于对照组[WMD = -5.02, 95% CI (-5.70, -4.33), $P < 0.000\ 01$]。

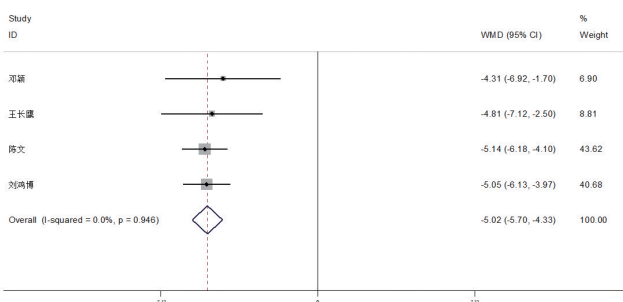


图8 两组患者治疗后LVESD水平的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of LVESD levels in 2 groups after treatment

2.3.7 不良反应 4项研究报道了不良反应的发生情况^[13, 20-22]。其中,3项研究为未见明显不良反应发生^[20-22];另1项研究为治疗后对照组患者出现头晕、头痛、乏力、

抑郁等不良反应(发生率为7.41%),试验组患者出现头晕、头痛、乏力、皮疹等不良反应(发生率为9.26%)^[13]。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 敏感性分析

以治疗后NT-proBNP水平为指标进行敏感性分析,查找异质性来源,在逐一排除各项研究后,确定异质性来源为陈文等^[21]的研究。结果显示,排除这一研究后各研究间异质性降低($P = 0.012, I^2 = 72.5%$),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后NT-proBNP水平显著低于对照组[SMD = -1.08, 95% CI (-1.31, -0.85), $P < 0.000\ 01$],详见图9。

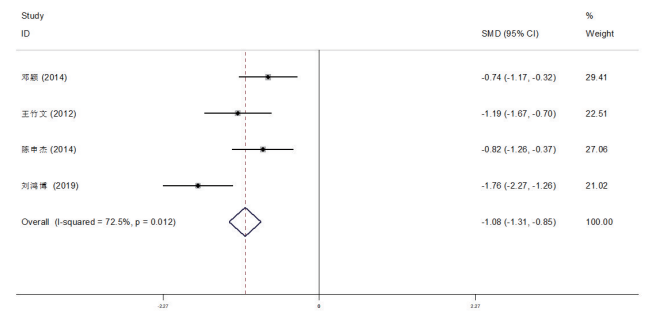


图9 治疗后NT-proBNP水平的敏感性分析图
Fig 9 Sensitivity analysis chart of NT-proBNP levels after treatment

以治疗后LVEF水平为指标进行敏感性分析,查找异质性来源,在逐一排除各研究后,确定异质性来源为陈申杰等^[19]的研究。结果显示,排除这一研究后各研究间无统计学异质性($P = 0.328, I^2 = 13.5%$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后LVEF水平显著高于对照组[WMD = 6.22, 95% CI (5.44, 7.00), $P < 0.000\ 01$],详见图10。

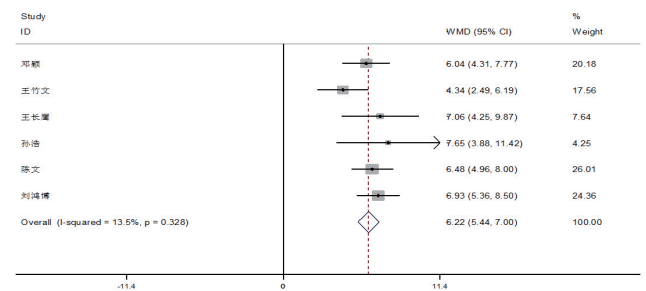


图10 治疗后LVEF水平的敏感性分析图
Fig 10 Sensitivity analysis chart of LVEF levels after treatment

以治疗后LVEDD水平为指标进行敏感性分析,查找异质性来源,在逐一排除研究确定异质性来源为陈申杰等^[19]、孙浩等^[20]的两项研究。结果显示,排除这两项研究后各研究间无统计学异质性($P = 0.185, I^2 = 35.4%$),

采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者治疗后 LVEDD 水平显著低于对照组 [WMD = -6.32, 95% CI (-7.17, -5.46), $P < 0.000 01$], 详见图 11。

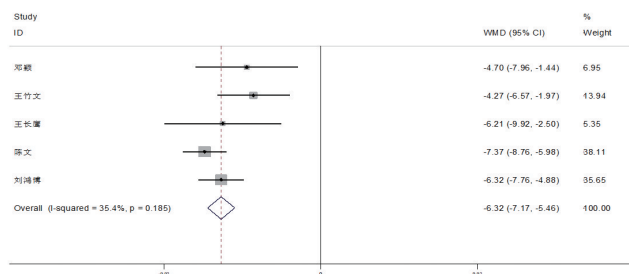


图 11 治疗后 LVEDD 水平的敏感性分析图

Fig 11 Sensitivity analysis chart of LVEDD levels after treatment

综上, 以治疗后 NT-proBNP 水平、LVEF 水平、LVEDD 水平为指标进行敏感性分析, 剔除异质性来源后的分析结果与剔除前比较无显著性差异。

3 讨论

参附强心丸是由天津市心血管疾病专家、名老中医马连珍先生依据《妇人大全良方》^[23]中“参附汤”、《金匱要略》^[24]中“己椒苈黄丸”“葶苈大枣泻肺汤”以及《小儿药证直诀》^[25]中“泻白散”等名方, 结合临床治疗慢性心衰的经验化裁而来^[12]。方中以人参、附子为君药, 益气温阳、强心复脉; 葶苈子、桑白皮为臣药, 泻肺平喘、利水消肿; 佐以猪苓增利水消肿、大黄增逐瘀通脉并解附子之毒、茯苓利水且具有养心之效; 诸药合用, 共奏益气温阳、强心利水之功。现代药理研究显示, 参附强心丸能抑制慢性心衰模型大鼠的心腔扩大趋势和心室重塑, 增强心脏泵血功能, 提高心输出量, 明显改善心室的收缩和舒张功能^[26-28]; 同时该药可降低慢性心衰模型大鼠血管紧张素 II 和醛固酮水平, 调节神经内细胞因子的分泌, 上调心肌抗凋亡因子 Bcl-2 的表达, 起到保护心肌细胞等作用^[18, 29]。

目前, 慢性心衰的诊断方法主要以患者临床症状结合纽约心脏病协会心功能分级和 LVEF 为主^[30]。BNP 是一种体液因子, 当心衰患者心室处于压力负荷增加、机械牵拉等状态时, 心肌细胞会受到刺激, 从而合成 BNP^[31]。BNP 对心功能不全具有代偿作用, 其水平高低能够用于评估心衰严重程度^[32]。NT-proBNP 是 BNP 前体肽链结构氮末端产物, 与 BNP 等摩尔分泌, 可以有效反映慢性心衰患者的病情^[33]。LVEDD、LVESD 能够有效反映心衰患者心脏大小和泵血功能, 是临床上常见的超声心动图指标^[34]。本研究结果显示, 试验组患者的总有效率、治疗后 LVEF 水平均显著高于对照组, 治疗后 NT-proBNP、BNP、LVEDD、LVESD 水平均显著低于对

照组; 同时两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。

综上所述, 参附强心丸联合化学药常规治疗慢性心衰的疗效与安全性均较好。本研究局限性包括: (1) 纳入研究较少, 仅有 7 项研究, 故未进行发表偏倚分析, 可能会存在一定的风险; (2) 纳入文献质量不高, 仅 3 篇提及使用随机数字表法或抽签法进行随机分配, 研究无盲法, 可能会导致研究结果偏倚; (3) 各研究的设计、干预措施、治疗周期、诊断标准等均不同, 可能会导致疗效偏倚; (4) 仅两项研究提及中医证型分类, 其余研究均缺少中医相关内容, 不利于中成药在辨证论治的基础上使用, 会对其疗效研究有一定影响; (5) 不良反应报道缺乏具体数据的支持。因此本结论尚需通过开展更多严谨的、大样本、高质量的 RCT 来验证。建议可在未来研究中关注多种生物标志物的联合检测, 如超敏心肌钙蛋白 T、生长分化因子 15 等, 以提升慢性心衰的诊断和治疗水平^[35-36]; 同时加强对不良反应的监测, 以获得更全面的临床评价。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [2] 蒋建梅. 丹红注射液治疗 100 例缺血性心肌病心力衰竭的临床效果[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(7): 86-88, 92.
- [3] 王居平, 杨维伦, 施乐. 中医药治疗慢性心力衰竭的药理机制与研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 125-128.
- [4] 胡喆. 不同病因慢性心力衰竭患者的临床特点及预后分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [5] 孙龙飞, 安冬青, 郭龙龙. 心力衰竭的中医药治疗优势与特色[J]. 中国中医急症, 2016, 25(3): 452-456.
- [6] 张培影, 李志刚. 中西医结合治疗心力衰竭的优势、劣势及趋势[J]. 中医杂志, 2014, 55(5): 449-450.
- [7] 潘光明, 邹旭, 盛小刚, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭的优势和切入点[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4): 44-45.
- [8] 邓跃林, 王莹, 李庆玲, 等. 基于数据挖掘探究当代中医药治疗慢性心衰的用药规律[J]. 环球中医药, 2019, 12(7): 1022-1027.
- [9] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [10] 冯秀芝, 李文杰. 心衰病中医病因病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 102-103.

- [11] 胡芳,沈金峰,刘中勇.慢性心力衰竭的中医药研究进展[J].广州中医药大学学报,2020,37(6):1202-1206.
- [12] 孙媛,马连珍以参附强心丸辨治慢性心衰经验[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(7):745-746.
- [13] 王长鹰,封仁乾,杨沛,等.参附强心丸联合卡维地洛治疗充血性心力衰竭临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(11):3250-3254.
- [14] 张碧华,杨莉萍,唐鹏.慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J].中国中西医结合杂志,2018,38(5):633-635.
- [15] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[S].北京:中国医药科技出版社,2002:77-82.
- [16] 谷鸿秋,王杨,李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J].中国循环杂志,2014,29(2):147-148.
- [17] 邓颖,江玉,秦佰焰.参附强心丸对慢性心力衰竭神经内分泌及相关因子的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(15):204-207.
- [18] 王竹文,王洪光.参附强心丸对慢性心力衰竭心功能及对脑钠素及炎症因子水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):319-321.
- [19] 陈申杰,朱敏,许海滨.参附强心丸对慢性心力衰竭血管紧张素 II 和脑钠素影响[J].中华中医药学刊,2014,32(4):891-892.
- [20] 孙浩,鲁统德,孙媛.参附强心丸联合盐酸贝那普利治疗老年高血压合并心力衰竭的临床疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(8):884-887.
- [21] 陈文,舒雯君.参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的效果及对 NT-proBNP、cTnT、CK-MB 的影响[J].白求恩医学杂志,2019,17(5):486-488.
- [22] 刘鸿博,牛力.参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):988-992.
- [23] 陈自明.妇人大全良方[M].天津:天津科学技术出版社,2003:186.
- [24] 张仲景.金匱要略[M].北京:中国古籍出版社,1997:20、33.
- [25] 钱乙.小儿药证直诀[M].北京:中国医药科技出版社,1998:109-110.
- [26] 徐强,高秀梅,王保和,等.加参强心方对 CHF 大鼠心功能的影响[J].天津中医药,2008,25(4):314-317.
- [27] 郭志军,高秀梅,王保和,等.加参方对 CHF 大鼠缩血管保钠和扩血管排钠因素的影响[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(11):196-197.
- [28] 曹贵民,拓步雄,李建军,等.心复宁 IV 号对双负荷慢性心衰大鼠心血管功能的影响[C]//世界中西医结合大会论文摘要集.北京:中国中西医结合学会,1997:99-100.
- [29] 王梓,郝迪,吕楠,等.参附强心丸对心肾综合征大鼠肾 Bcl-2/Bax 抗凋亡作用机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(12):1616-1619.
- [30] 胡玉芳,殷博凯,王玲,等.慢性心衰相关生物学评价指标的研究进展[J].生命的化学,2020,40(4):579-584.
- [31] 由佳音,陈桢玥.心力衰竭生物标志物新进展[J].内科理论与实践,2017,12(6):422-426.
- [32] 蔡珠虹,赵静,刘天佳,等.慢性心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、脑钠肽与患者心脏超声参数及炎症因子的关系[J].现代生物医学进展,2019,19(8):1459-1462.
- [33] 廖玉香,邱森林,李玉莲.老年慢性心衰患者血清 N 末端脑钠肽前体水平的临床意义[J].临床医学工程,2017,24(8):1113-1114.
- [34] 潘贵钦,陈燕红.冠状动脉粥样硬化性心脏病心功能分级与心脏超声指标的相关性分析[J].临床超声医学杂志,2018,20(9):635-637.
- [35] AIMO A, JANUZZI JJ, VERGARO G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis[J]. Circulation, 2018, 137(3):286-297.
- [36] LI J, CUI Y, HUANG A, et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:4992-4999.

(收稿日期:2020-12-04 修回日期:2021-01-22)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅