

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.21.010

方法学与临床评价

益心舒胶囊联合西药治疗慢性心力衰竭的
Meta 分析及试验序贯分析蔡银河¹, 孙伟鹏¹, 李锦英¹, 张璐¹, 温俊茂¹, 吴伟^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 系统评价益心舒胶囊联合西药对慢性心力衰竭 (CHF) 的临床疗效及安全性。方法 检索 PubMed、Cochrane library、Embase、SinoMed、中国知网、维普中文期刊全文数据库和万方数据库中自建库至 2017 年 10 月 13 日发表的有关益心舒胶囊联合西药治疗各型 CHF 的临床随机对照研究。采用改良 Jadad 评分量表进行质量评价, 分别用 Stata 14.0 和 TSA v0.9 进行 Meta 分析和试验序贯分析, 并依据 GRADE 标准进行证据质量评价。结果 共纳入 19 项研究包括 2291 例 CHF 患者。Meta 分析显示, 左室射血分数 [LVEF, WMD = 2.46, 95% CI (2.25, 2.67), 低质量证据]、左室舒张末期内径 [LVEDD, WMD = -2.04, 95% CI (-2.90, -1.18), 极低质量证据]、6 分钟步行距离 [WMD = 29.99, 95% CI (22.87, 37.11), 低质量证据] 等比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组, 且亚组分析提示其疗效均与 CHF 类型有关。治疗组不良反应发生率为 8.65%, 对照组为 6.73%。试验序贯分析进一步说明益心舒胶囊提高 CHF 患者 LVEF 水平、6 分钟步行距离的证据充分, 但提示 LVEDD 结果存在假阳性的可能。结论 益心舒胶囊联合西药能显著提高 CHF 患者 LVEF 水平、6 分钟步行距离, 降低 LVEDD 水平, 且不良反应少。

关键词 益心舒胶囊; 慢性心力衰竭; Meta 分析; 序贯试验分析

2016 年欧洲心脏病学会根据左心室射血分数 (LVEF) 将心力衰竭分为三种类型: 射血分数降低型心力衰竭 (HFrEF, LVEF $< 40\%$)、射血分数中间型的心力衰竭 (HFmrEF, LVEF $40\% \sim 49\%$)、射血分数保留型的心力衰竭 (HFpEF, LVEF $\geq 50\%$)^[1]。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是各种心脏病变发展的终末阶段, 以 HFrEF 最为常见, 其 5 年存活率和恶性肿瘤相仿^[2]。延缓或阻止心室重构是现今 CHF 患者治疗的关键, 但患者的病死率和住院率仍高居不下^[3]。随着对心力衰竭的病因病机、证候分布特征等的逐渐认识, 针对不同证候类型 CHF 的各种中成药和静脉针剂已广泛应用于临床^[4]。益心舒胶囊具有活血化瘀、益气复脉、养阴生津的功效, 广泛应用于 CHF 患者的治疗, 疗效显著, 且不良反应少^[5]。但单项研究存在文献质量较低、样本量偏小等问题, 参考价值有限。本研究系统评价益心舒胶囊联

合常规西药对 CHF 患者的临床疗效和安全性, 为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、SinoMed 和万方数据库等中文数据库, 以“益心舒 and (心力衰竭 or 心衰 or 心功能不全)”为检索策略; 国外数据库包括 PubMed, Embase, Cochrane Library 等, 检索策略为 (yixinshu or YXS) and (heart failure or cardiac failure or myocardial failure or cardiac insufficiency), 语言限制为中、英文。检索时间均为自建库到 2017 年 10 月 13 日。

1.2 文献纳入标准

1) 研究类型为随机对照试验 (RCTs)。2) 研究对象为各型 CHF 患者, 有明确纳入标准或提供基线 LVEF 水平; 3) 对照组为常规治疗 利尿剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、血管紧张

* 通讯作者: zywuwwei@163.com, (020) 36587241

素转换酶抑制剂 (ACEI)、洋地黄、硝酸酯类和 β 受体阻滞剂等], 治疗组为在对照组基础上加用益心舒胶囊; 4) 结局指标包括 LVEF、6 分钟步行距离、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、不良反应情况。

1.3 文献排除标准

重复发表的研究; 文献中数据不全或数据混乱的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

按照 PRISMA 流程图^[4], 由两位研究者根据文献纳入排除标准独立筛选文献, 并相互核对, 有争议的文献则与第三位研究人员协商讨论解决。用事先设计的资料提取表提取信息, 内容包括: 1) 纳入研究的基本信息; 2) 研究对象的基本情况; 3) 试验组和对照组的干预方法 (两组的样本量、疗程及治疗方法); 4) 结局指标; 5) 文献的质量评价和研究方法学信息。

1.5 文献评价

应用改良版 Jadad 评分量表^[5] 评价纳入研究的文献质量, 总分 7 分, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。

1.6 统计学分析

采用 Stata 14.0 软件对纳入研究进行 Meta 分析, 应用 TSA v0.9 软件进行试验序贯分析 (TSA)^[6]。计数资料采用风险比 (RR) 及其 95% 置信区间 (95% CI) 表示, 计量资料采用均数差 (MD) 及其 95% CI 表示。采用 χ^2 进行异质性检验, 若 $P \geq 0.05$, $I^2 \leq 50\%$ 则按固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$ 则按随机效应模型进行 Meta 分析。通过亚组分析探讨研究特征 (心力衰竭类型) 对结果的影响并分析产生异质性的原因。采用 Egger 检验定量检测发表偏倚; 当纳入文献大于 10 篇时^[7], 绘制附加轮廓线漏斗图直观判断纳入研究的发表偏移, 如果存在发表偏倚, 采用非参数剪补法估计发表偏倚对研究结果的影响。采用敏感性分析检验结果的稳定性。随后对研究结果进行试验序贯分析 (TSA), 并根据 Meta 分析的结果用 GRADE pro 3.6 进行证据质量评价分级。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检出相关文献共 230 篇, 经逐层筛选后, 最终有 19 篇^[6-24] 文献纳入分析, 均为中文期刊论文。

2.2 纳入研究的基本特征及其质量评价

2.2.1 研究类型 表 1 示, 纳入的 19 篇^[6-24] 文献发表时间为 2009—2017 年。Jadad 评分 2~4 分, 平均 2.37 分。其中, 高质量研究仅 1 篇^[17], 其余均为低质量研究。

2.2.2 研究对象 共计 2291 例来源于门诊或住院患者, 其中试验组 1221 例, 对照组 1070 例。9 项研究^[6,8,11-12,14-16,19,21] 共纳入 1197 例 HFrfEF 患者, 6 项研究^[7,9-10,20,22-23] 共纳入 520 例 HFmrEF 患者, 4 项研究^[13,17-18,24] 共纳入 574 例 HFpEF 患者。除 6 项研究^[6,8,10,17,19,23] 未提供患者具体的心力衰竭病因信息外, 其余试验共提供了 1562 例患者的原发病因, 其中冠心病 935 例 (59.86%), 高血压性心脏病 339 例 (21.70%), 扩张型心肌病 161 例 (10.31%), 缺血性心肌病 73 例 (4.67%), 风湿性心脏病 37 例 (2.37%), 瓣膜性心脏病 14 例 (0.90%), 肥厚性心肌病 3 例 (0.19%)。

2.2.3 干预措施 表 1 示, 2 项研究^[15,17] 试验组给予益心舒胶囊 12 粒/天, 其余 17 项研究治疗组均采用益心舒胶囊 9 粒/天。疗程 4 周~6 个月。

2.2.4 测量指标 表 1 示, 19 项研究^[6-24] 均报道了 LVEF 水平; 仅 5 项研究^[11,14,20-21,24] 采用 6 分钟步行试验; 10 项研究^[6,8-9,11,13-15,18,20-21] 评估了治疗前后 LVEDD; 仅 2 项试验^[6,12] 详细报道了不良反应与试验相关性及其处理方法。

2.3 益心舒胶囊联合西药对心力衰竭患者 LVEF 疗效的 Meta 分析

纳入 19 项研究^[6-24], 共计 2291 例患者, 各研究间异质性无统计学意义 ($I^2 = 35.2\%$, $P = 0.065$), 采用固定效应模型和亚组分析。结果显示, 两组 LVEF 差异有统计学意义 [$WMD = 2.46$, 95% CI (2.25, 2.67), $P < 0.001$], 见图 1。敏感性分析剔除李麟等^[13] 的研究时, 前后结果变化较大 [$WMD = 2.31$, 95% CI (1.84, 2.79)], 但未发生逆转, 可能是由于该研究样本量过大所致。定量检验发表偏倚, Egger 检验 $P > 0.805$, 提示发表偏倚无统计学意义。绘制附加轮廓线漏斗图, 见图 2。结果显示, 漏斗图不对称, 且其不对称性并非由研究间异质性引起, 缺失数据分布在无统计学显著性区域, 表明漏斗图不对称可能是由发表偏倚所致。应用剪补法后 [$WMD = 10.60$, 95% CI (6.16, 18.27)], 结果未发生逆转, 表明益心舒胶囊联合西药在改善 LVEF 方面疗效优于单用西药。

表 1 益心舒胶囊联合西药治疗慢性心力衰竭纳入文献的基本特征

作者	样本量(男/女,例)		基线 LVEF 水平 (试验组/对照组, %)	平均年龄 (试验组/对照组, 岁)	干预措施		疗程	结局指标	Jadad 得分
	试验组	对照组			试验组	对照组			
阿吉木 2017 ^[6]	37/27	34/30	<40	59.6 ± 9.7/60.1 ± 10.3	益心舒 9 粒/天 + 对照	acdefgk	12 周	①③④	3
陈守宏 2010 ^[7]	59/43	20/14	40.3 ± 5.2/40.7 ± 5.6	65.9 ± 11.2/64.7 ± 10.2	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	2 个月	①	2
程颐 2013 ^[8]	26/19	28/20	38.5 ± 3.4/37.8 ± 5.7	61.2 ± 8.6/59.4 ± 5.8	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcdeg	6 个月	①③	3
葛海柱 2010 ^[9]	32	32	42.8 ± 5.4/41.8 ± 6.2	53.6 ± 9.8	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcde	10 周	①③	2
顾宁 2010 ^[10]	15/16	14/15	44.3 ± 5.0/44.1 ± 4.7	69.1 ± 6.4/68.9 ± 5.5	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcdefk	1 个月	①	2
韩敏 2009 ^[11]	49	49	<40	74	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	3 个月	①②③	2
华宁 2010 ^[12]	29/13	28/14	38.4 ± 4.8/38.9 ± 5.7	71.1 ± 9.6/73.8 ± 10.8	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcde	12 周	①④	2
简新闻 2012 ^[13]	36/22	33/23	66 ± 6/64 ± 7	64.9 ± 16.8/64.5 ± 15.4	益心舒 9 粒/天 + 对照	acdefij	6 个月	①③	2
蒋周田 2013 ^[14]	21/9	20/10	34 ± 6.0/35 ± 7.0	40 ± 12/41 ± 11	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	3 个月	①②③	2
李麟 2012 ^[15]	224	224	35.7 ± 0.9/35.9 ± 0.8	72.2 ± 9.1	益心舒 12 粒/天 + 对照	abcde	6 个月	①③	2
刘川玉 2009 ^[16]	15/15	17/13	<40	61.3 ± 6.4/58.3 ± 9.4	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcdeh	4 周	①④	2
刘强 2011 ^[17]	92	90	>50	70.6 ± 9.3/69.3 ± 7.0	益心舒 12 粒/天 + 对照	adeefgh	8 周	①	4
裴娟慧 2016 ^[18]	52/32	48/36	64 ± 6/63 ± 6	66.2 ± 4.0/66.2 ± 3.8	益心舒 9 粒/天 + 对照	acdefi	3 个月	①③	3
宋海萍 2009 ^[19]	68/42	23/13	31.6 ± 3.0/31.2 ± 2.5	58.2 ± 7.6/57.9 ± 7.8	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	10 周	①	2
王慧 2014 ^[20]	40	40	42.5 ± 5.6/41.7 ± 6.4	71.2 ± 8.1	益心舒 9 粒/天 + 对照	abcde	3 个月	①②③	2
吴刚勇 2009 ^[21]	17/23	19/21	37.4 ± 5.1/36.9 ± 5.0	67.7 ± 8.8/67.3 ± 8.3	益心舒 9 粒/天 + 对照	abceefgh	6 个月	①②③	3
邢玉龙 2012 ^[22]	25/15	26/14	41.1 ± 5.7/41.4 ± 5.4	64.8 ± 10/65.2 ± 11.4	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	8 周	①	2
张颖莉 2011 ^[23]	26/32	24/28	54.4 ± 6.9/53.8 ± 8.4	71.1 ± 12.8/69.2 ± 11.4	益心舒 9 粒/天 + 对照	acdei	3 个月	①②	3
遇准 2013 ^[24]	27/23	29/21	46.0 ± 3.1/47.0 ± 2.8	64.2 ± 8.0/66.1 ± 7.9	益心舒 9 粒/天 + 对照	abde	2 周	①	2

注: LVEF, 左心室射血分数; a, 利尿剂; b, 强心苷类或洋地黄类等正性肌力药物; c, 硝酸酯类等血管扩张剂; d, β 受体阻滞剂; e, 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂; f, 抗血小板等抗凝剂; g, 他汀类; h, 抗心律失常剂; i, 钙拮抗剂; j, PCI 术; k, 醛固酮拮抗剂; ①表示 LVEF; ②表示 6 分钟步行距离试验; ③表示左室舒张末期内径; ④表示副作用

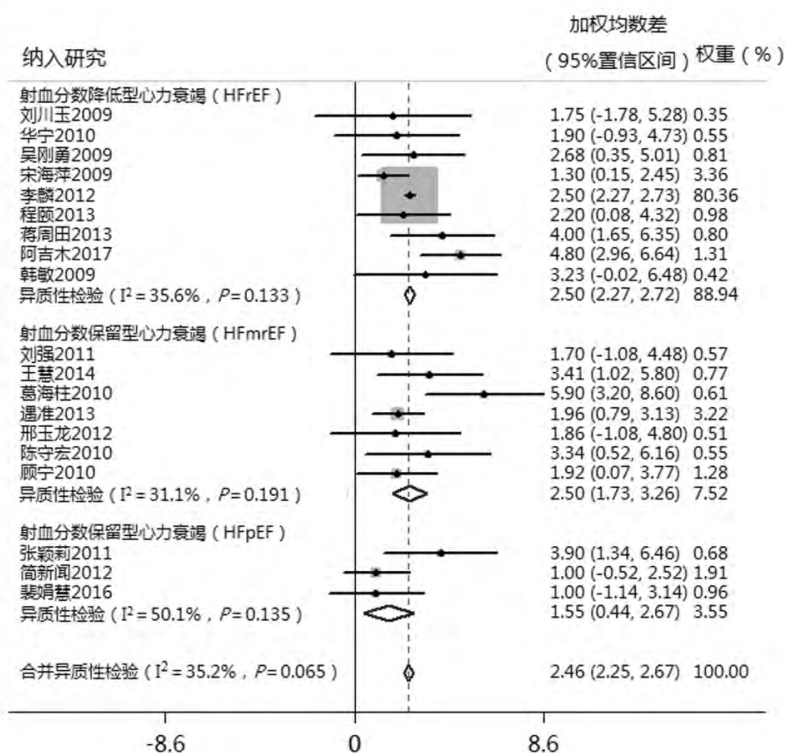


图 1 益心舒胶囊联合西药对心力衰竭患者左心室射血分数 (LVEF) 疗效的 Meta 分析森林图

按纳入心力衰竭患者的类型不同分为 3 个亚组。9 项试验^[6,8,11-12,14-16,19,21]共 1197 例 HFReEF 患者 Meta 分析结果显示: WMD = 2.50, 95% CI (2.27, 2.72), $P < 0.001$ 。6 项试验^[7,9-10,20,22-23]

共 520 例 HFmrEF 患者 Meta 分析结果显示: WMD = 2.56, 95% CI (1.76, 3.36), $P < 0.001$ 。4 项研究^[13,17-18,24]共 574 例 HFpEF 患者 Meta 分析结果显示, WMD = 1.57, 95% CI (0.54, 2.61), $P =$

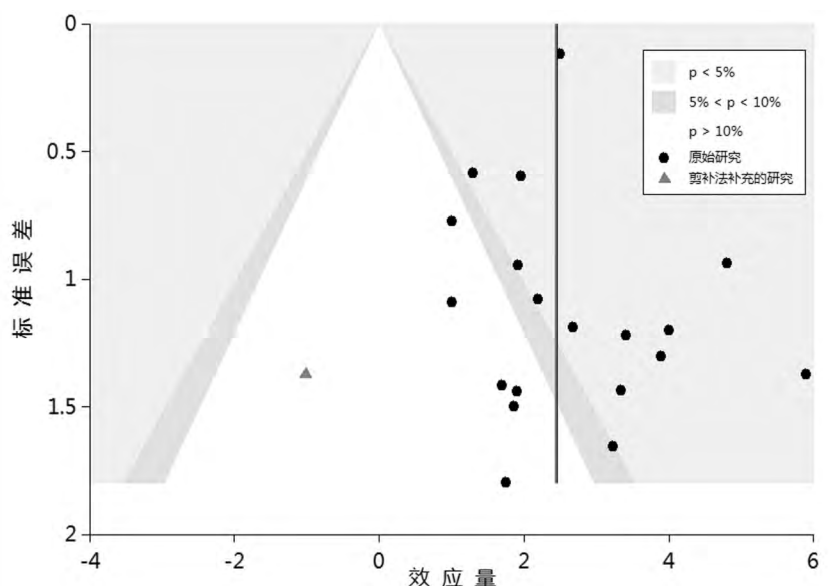


图2 益心舒胶囊联合西药对心力衰竭患者左心室射血分数 (LVEF) 疗效的附加轮廓线漏斗图

0.003。可见,益心舒胶囊在3个亚组中均改善了患者的LVEF水平,且其对HFrEF及HFmrEF患者的疗效最佳,但对HFpEF患者的疗效一般。具体见图1。

2.4 益心舒胶囊联合西药对心力衰竭患者LVEDD疗效的Meta分析

共纳入10项研究^[6,8-9,11,13-15,18,20-21],共计1333例患者,各研究间存在异质性($I^2 = 62.9\%$, $P = 0.004$),采用随机效应模型,结果显示,两组LVEDD差异有统计学意义[WMD = -2.04, 95% CI (-2.90, -1.18), $P < 0.001$]。敏感性分析当剔除裴娟慧等^[8] [WMD = -2.38, 95% CI (-3.28, -1.48)]或简新闻等^[13] [WMD = -1.80, 95% CI (-2.61, -0.99)]的研究时,前后结果变化较大,但未发生逆转,可能是二者心力衰竭患者均为HFpEF。同时剔除二者后,研究间异质性显著下降($I^2 = 42\%$, $P = 0.10$),采用固定效应模型,结果显示,两组LVEDD差异有统计学意义[WMD = -1.62, 95% CI (-1.75, -1.49)], $P < 0.001$ 。定量检验发表偏倚, Egger 检验 $P > 0.372$,提示发表偏倚无统计学意义,表明益心舒胶囊联合西药在改善LVEDD方面疗效优于单用西药。

按纳入心力衰竭患者的类型不同分为3个亚组。6项研究^[6,8,11,14-15,21]共907例HFrEF患者Meta分析结果显示, WMD = -1.61, 95% CI (-1.74, -1.49), $P < 0.001$ 。2项试验^[9,20]共144例HFmrEF患者Meta分析结果显示, WMD = -3.08, 95% CI (-5.03, -1.13), $P = 0.002$ 。

2项研究^[13,18]共282例HFpEF患者Meta分析结果显示, WMD = -0.85, 95% CI (-1.99, 0.29), $P = 0.348$,差异无统计学意义。可见,益心舒胶囊在改善心力衰竭患者的LVEDD方面,对HFrEF患者的疗效最佳,但不能改善HFpEF患者的LVEDD。

2.5 益心舒胶囊联合西药对心力衰竭患者6分钟步行距离试验疗效的Meta分析

纳入5项研究^[11,14,20-21,24],共计428例患者,各研究间异质性无统计学意义($I^2 = 28\%$, $P = 0.24$),采用固定效应模型,结果显示,两组差异有统计学意义[WMD = 29.99, 95% CI (22.87, 37.11), $P < 0.001$]。敏感性分析可见剔除任意一项研究后,前后结果变化不大,均未发生逆转。定量检验发表偏倚, Egger 检验 $P > 0.069$,提示发表偏倚无统计学意义,表明益心舒胶囊联合西药在提高6分钟步行距离方面优于单用西药。

按纳入心力衰竭患者的类型不同分为3个亚组。3项试验^[11,14,21]共238例HFrEF患者Meta分析结果显示, WMD = 35.73, 95% CI (23.67, 47.78), $P < 0.001$ 。1项试验^[20]共80例HFmrEF患者Meta分析结果显示, WMD = 26.28, 95% CI (17.20, 35.36), $P < 0.001$ 。1项研究^[24]共110例HFpEF患者Meta分析结果显示, WMD = 37.50, 95% CI (0.66, 74.34), $P = 0.05$,差异无统计学意义。可见,益心舒胶囊在改善心力衰竭患者的6分钟步行距离方面,对HFrEF患者的疗效最佳,但不能改善HFpEF患者的疗效。

2.6 安全性评价

纳入的 19 项研究中, 仅有 2 篇文献^[6,12]具体报道了不良反应及其处理方法, 故仅进行一般描述性分析。华宁等^[12]报道治疗组和对照组各出现 1 例头晕, 1 例恶心, 且都能自行缓解。阿吉木等^[6]研究中报道了治疗组出现头晕 2 例, 胃肠道反应 3 例, 一过性肝功能异常 2 例; 对照组出现头晕 1 例, 胃肠道反应 2 例, 一过性肝功能异常 2 例。可见, 两组不良反应均较轻微, 患者较容易耐受, 治疗组发生率为 8.65% (9/106), 对照组发生率为 6.73% (7/104)。结果显示, 应用益心舒胶囊联合西药治疗慢性心力衰竭不良反应少, 耐受性好。

2.7 试验序贯分析

设定 I 类错误概率为 $\alpha = 0.01$, II 类错误概率为 $\beta = 0.1$, 以样本量为期望信息值 (RIS), 对 LVEF、LVEDD、6 分钟步行距离进行序贯分析。根据 LVEF 的 Meta 分析结果, 对 19 项研究进行序贯分析, 结果如图 3 所示, 累计的 Z 值 (曲线 B) 在纳入第 5 项研究^[12]后同时穿过了传统界值 (直线 C) 和 TSA 界值 (曲线 A), 虽未达到 RIS 但不

需更多试验证明, 提前得到肯定的结论, 之后的研究均穿过传统界值和 TSA 界值且达到 RIS, 进一步肯定了结论。根据 LVEDD 的 Meta 分析结果, 对 10 项研究进行序贯分析, 结果如图 3 所示, 虽然累计的 Z 值穿过传统界值, 且累计的信息量达到 RIS, 但未穿过 TSA 界值 (曲线 A), 此时结果存在假阳性的可能性加大, 需要更高质量、多中心的随机对照试验对该指标进行进一步验证。根据 6 分钟步行距离的 Meta 分析结果, 对 5 项研究进行序贯分析, 结果提示, 累计的 Z 值在纳入第 2 项研究^[11]后穿过了传统界值和 TSA 界值, 之后的研究均穿过传统界值和 TSA 界值且达到 RIS, 进一步肯定了结论。

2.8 GRADE 系统证据分级

按照 GRADE pro 3.6 工具方法, 对纳入的系统评价的 3 个结局指标的证据等级进行评估。结果显示, 高质量证据 0 条; 中等质量证据 0 条; 低质量证据 2 条, 分别是 LVEF 水平及 6 分钟步行距离, 推荐等级为 C; 极低质量 1 条, 为 LVEDD 水平, 推荐等级为 D。主要降级因素详见表 2。

表 2 益心舒胶囊联合西药治疗慢性心力衰竭患者的 GRADE 证据概要表之质量评价

研究数量及设计	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组 (例)	对照组 (例)	绝对危险度 (95% CI)	质量
LVEF: 19 项 RCT	严重	无严重	无严重	无严重	发现	1221	1070	2.46 (2.25, 2.67)	++低 [#]
LVEDD: 10 项 RCT	严重	严重	无严重	无严重	发现	666	667	-2.04 (-2.9, -1.18)	+极低 ^{#△}
6MWT: 5 项 RCT	严重	严重	无严重	无严重	未发现	217	211	29.99 (22.87, 37.11)	++低 [△]

注: LVEF, 左心室射血分数; LVEDD, 左心室舒张末期径; 6MWT, 6 分钟步行距离; RCT, 随机对照试验; #表示纳入的大部分研究的方法学质量较低, Jadad 评分 ≤ 2 分, 如仅描述随机而无具体随机方法, 或未使用盲法, 或不完整报告患者和结局等; △表示结局指标存在发表偏倚的可能性大; △森林图效应量重叠程度小, 可信区间较大, 有严重的不一致性

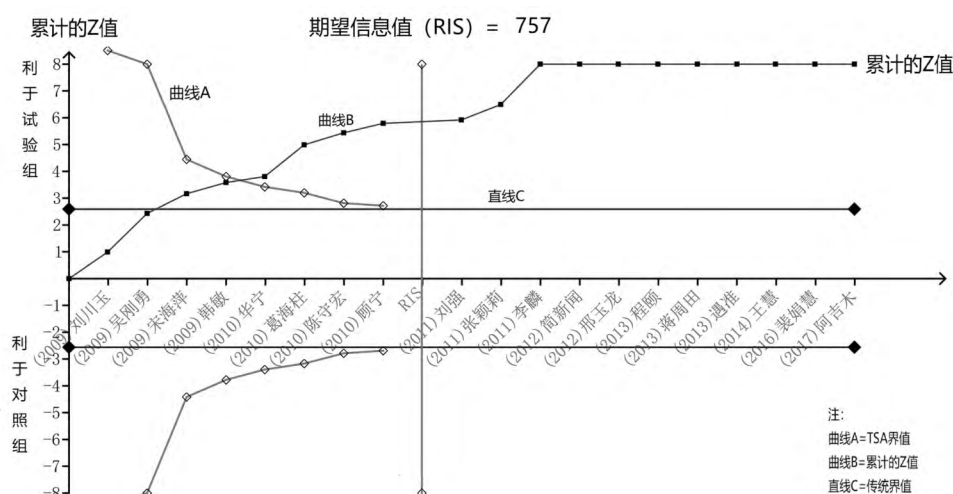


图 3 益心舒胶囊联合西药对慢性心力衰竭患者左心室射血分数 (LVEF) 疗效的试验序贯分析

3 讨论

随着 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂等的广泛应用,心力衰竭患者的再入院率及生存率得到明显改善,但仍有相当数量的心力衰竭患者心功能进行性恶化,住院率和死亡率高居不下,且不良反应难以避免^[23]。由于心力衰竭患者往往伴随着心肌的病理性重构,常表现为左心室结构和功能改变^[24],而 LVEF 和 LVEDD 可作为独立危险因素评估 CHF 患者的死亡率、住院率^[8]。益心舒胶囊是在生脉饮组方基础上加丹参、黄芪等,具有益气养阴、养血安神及活血化瘀的功效。有研究表明,益心舒胶囊能逆转心肌重构,保护损伤的心肌,增加冠状动脉血流,降低机体血管紧张素 II (Ang II) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS 系统) 的过度激活等,从而延缓心力衰竭进程^[14]。

3.1 临床疗效及安全性分析

Meta 分析结果表明,与西药对照组比较,益心舒胶囊联合西药治疗 CHF 能显著提高 LVEF 水平、6 分钟步行距离,降低 LVEDD 水平,且不良反应少。Egger 法定量检验 LVEF、LVEDD 及 6 分钟步行距离 3 个结局指标的发表偏倚均无统计学意义,但绘制附加轮廓线漏斗图提示 LVEF 可能存在发表偏倚。按纳入 CHF 患者类型的不同进行亚组分析,结果显示,1) 益心舒胶囊联合西药在改善 HFpEF 患者 LVEDD 及 6 分钟步行距离时,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2) 而在改善 LVEF 方面,对 HFrEF 或 HFmrEF 患者的疗效均较佳,对 HFpEF 患者的疗效较差; 3) 在改善 LVEDD 方面,对 HFrEF 患者的疗效较佳; 4) 在改善 6 分钟步行距离方面,对 HFrEF 患者的疗效较佳。可见,益心舒胶囊对 HFpEF 患者的敏感性较低,疗效较差; 而对 HFrEF 及 HFmrEF 患者的敏感性较高,疗效较好。

试验序贯分析进一步说明益心舒胶囊联合西药提高 CHF 患者 LVEF 水平、6 分钟步行距离的证据确切,二者的 GRADE 证据分级均为低质量。同时, TSA 也提示 LVEDD 结果存在假阳性的可能,且其 GRADE 证据分级为极低质量。

3.2 本系统评价的局限性

本系统评价纳入文献均是中文文献,同时未收集尚未发表的论文,因此存有发表性偏倚; 该系统评价纳入患者中,大部分文献没有提供 LVEF 水平

的纳入标准,本研究以各研究 LVEF 基线水平评价患者心力衰竭类型,可能存在选择性偏倚。同时,纳入研究方法学质量普遍较低,原因可能是 CHF 是一种慢性疾病,病情有轻有重,患者入院时间分散,难以进行统一的随机分组和设计盲法; 且中药制剂与西药的显著差异也易造成盲法的破坏。

3.3 本系统评价对临床研究的启示

3.3.1 基于系统评价结果的疗效评定 Meta 分析结果表明,益心舒胶囊联合西药治疗 CHF 能显著提高 LVEF 水平、6 分钟步行距离,降低 LVEDD 水平,且不良反应少。亚组分析示治疗的效果与患者心力衰竭类型有关,对 HFpEF 患者的敏感性较低,疗效较差; 而对 HFrEF 及 HFmrEF 患者的敏感性较高,疗效较好。但由于纳入研究质量较低,GRADE 证据分级水平较低,且试验序贯分析提示 LVEDD 的结果存在假阳性,故临床仍应尽可能开展大样本、高质量、长期随访的 RCT,以期系统评价后作为可靠证据进一步指导临床治疗。

3.3.2 临床试验设计问题 该系统评价中,临床研究设计存在以下几个问题: 1) 西药辅助措施不统一,多是根据医师个人经验选用,且疗程长短不一; 2) 大部分研究没有严格的纳入标准,未区别 HFrEF 和 HFmrEF 两种心力衰竭; 3) 大部分文献未报道或未详细报道患者的结局转归、不良反应,因此难以客观评价益心舒胶囊对 CHF 患者预后及其安全性的影响; 4) 纳入研究均无评价益心舒胶囊对患者生活质量及情志的影响。临床研究表明,益心舒胶囊能提高患者生活质量,缓解焦虑、抑郁情绪^[25]。

这些均不同程度降低了 Meta 分析的可靠度,因此对研究结果应保持审慎态度。CHF 的发病机制复杂,死亡率和住院率高居不下,而本研究尚无法评价益心舒胶囊能否有效提高 CHF 患者的生存率及其用药安全性,未来采用多中心、大样本、长随访的双盲 RCT 和报告验证上述结果是十分必要的。

参考文献

- [1] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Society (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.

- [4] HOBBS FD, ROALFE AK, DAVIS RC, et al. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES) [J]. Eur Heart J, 2007, 28(9): 1128-1134.
- [5] 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.
- [6] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Z/OL]. (2011-03) [2017-10-27]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [7] 翁鸿, 李胜, 曾宪涛, 等. 试验序贯分析软件在 Meta 分析中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(5): 604-611.
- [8] 阿吉木·吾布力哈斯木, 阿吉古力·巴吾东, 曲曼古丽·亚逊. 益心舒胶囊联合坎地沙坦治疗冠心病并慢性心力衰竭患者的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 77-80.
- [9] 陈守宏, 刘振, 武海若. 益心舒胶囊治疗慢性心力衰竭 102 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(1): 14-15.
- [10] 程颐, 高军毅, 高怀民. 阿托伐他汀片联合益心舒胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 911-914.
- [11] 葛海柱, 程耀南, 覃煥艺. 益心舒胶囊治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察 [J]. 白求恩医学院学报, 2010, 8(1): 24-25.
- [12] 顾宁, 黄燕, 汪静, 等. 益心舒胶囊对冠心病心功能不全患者心功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 142-144.
- [13] 韩敏, 江蓓湖, 丘洪, 等. 益心舒胶囊治疗慢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(7): 763-764.
- [14] 华宁, 唐发宽, 唐雪正, 等. 益心舒胶囊对老年充血性心力衰竭患者利钾尿肽、心房钠尿肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 515-517.
- [15] 简新闻, 季汉华. 益心舒胶囊治疗冠心病慢性舒张功能不全临床分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 799-801.
- [16] 蒋周田. 益心舒胶囊治疗扩张型心肌病慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(5): 765-767.
- [17] 李麟, 王永莉, 丁弘, 等. 益心舒胶囊治疗老年充血性心力衰竭的疗效观察 [J]. 心理医生(下半月版), 2012(8): 283.
- [18] 刘川玉, 唐建红, 苏涵, 等. 益心舒胶囊对慢性心力衰竭患者心功能及 Ang II 和 TNF- α 的影响研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(30): 2385-2387.
- [19] 刘强, 徐智, 毛威. 益心舒胶囊治疗心房颤动合并舒张性心力衰竭患者的疗效 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(10): 766-770.
- [20] 裴娟慧, 李茂荣, 甘丰. 益心舒胶囊对冠心病致舒张性心功能不全的临床疗效观察及心率变异性的影响 [J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2016, 4(4): 228-230.
- [21] 宋海萍, 赵国定. 益心舒胶囊治疗慢性充血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): 133-134.
- [22] 王慧, 王万粮, 杨蕾, 等. 益心舒胶囊对慢性充血性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 409-410.
- [23] 吴刚勇, 宗刚军, 陈景开, 等. 益心舒治疗冠心病慢性心力衰竭临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(3): 295-297.
- [24] 邢玉龙, 王用, 史云桃. 益心舒胶囊治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1163-1164.
- [25] 遇准, 冯建莉, 丛春蕾. 益心舒胶囊治疗气阴两虚挟瘀型慢性充血性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(2): 158-159.
- [26] 张颖莉, 朱雪梅. 益心舒胶囊治疗舒张性心力衰竭的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(3): 287-289.
- [27] 杨元庆, 陈玲. 加味血府逐瘀汤合并西药治疗慢性充血性心力衰竭 60 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52(1): 39-41.
- [28] BITTNER V, WEINER DH, YUSUF S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction [J]. JAMA, 1993, 270(14): 1702-1707.
- [29] 高建步, 李玉东, 杨守忠, 等. 益心舒胶囊对经皮冠状动脉介入术后患者生活质量和焦虑、抑郁情绪的影响 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1148-1151.

(下转第 1861 页)

Clinical Observation on Treatment of 40 Cases of Coronary Heart Disease Angina Pectoris with Depression by Modified Banxia Houpo Decoction (半夏厚朴汤加味) Combined with Flupentixol-Melitracen Tablets

QU Changhong, JIANG Hongxin, WANG Xiaobin, XU Bin

(Yangzhou City Hospital of Chinese Medicine, Jiangsu Province, Yangzhou 225009)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of *Modified Banxia Houpo Decoction* (半夏厚朴汤加味) combined with flupentixol-melitracen tablets on coronary heart disease angina pectoris complicated with depression. **Method** A total of 80 patients with coronary heart disease angina pectoris with depression were randomly divided into control group and treatment group, with 40 patients in each group. The control group was given 10.5 mg oral flupentixol, melitracen tablets while the treatment group was additionally given *Modified Banxia Houpo Decoction* on the basis of the same treatment for once a day. After 4 weeks, efficacy of angina pectoris and electrocardio gram of both groups were observed, and the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and Hamilton's depression Table (HAMD) score in both groups were compared before and after treatment. **Results** The efficacy of angina pectoris and electrocardiogram in treatment group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). Compared with before the treatment, the levels of TC, LDL-C, hs-CRP in both groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and they were decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TG, HDL-C between the groups and before vs after treatment ($P > 0.05$). The HAMD score in both groups were significantly decreased after treatment, and they were decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** *Modified Banxia Houpo Decoction* is helpful to reduce the levels of TC, LDL-C and hs-CRP in patients with coronary heart disease and depression, and could improve the symptoms of angina pectoris and electrocardio gram, and significantly improve the patient's depression.

Keywords coronary heart disease; angina pectoris; depression; *Modified Banxia Houpo Decoction*

(收稿日期: 2018-03-04; 修回日期: 2018-08-10)

编辑: 侯建春

(上接第 1842 页)

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Yixinshu Capsule (益心舒胶囊) Combined with Western Medicine for Chronic Heart Failure

CAI Yinhe¹, SUN Weipeng¹, Li Jinying¹, Zhang Lu¹, WEN Junmao¹, Wu Wei²

(1. The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405; 2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To systematically review the clinical efficacy and safety of *Yixinshu Capsule* (益心舒胶囊) (YXS) combined with western medicine (WM) in treatment of chronic heart failure (CHF). **Method** Databases such as PubMed, Cochrane library, Embase, Sinomed, CNKI, VIP, and Wanfang data were searched to collect literature from the establishment to 13 October, 2017 about treatments of *Yixinshu Capsule* on CHF. The quality of trials was assessed according to the improved Jadad standard. The meta-analysis and trial sequential analysis (TSA) using Stata 14 version and TSA v0.9 were respectively carried out. In addition, the GRADE profile software was used to evaluate the quality of evidences. **Results** A total of 19 studies including 2291 cases of CHF patients were included eventually. Meta-analysis showed that there were statistical differences ($P < 0.05$) in left ventricular ejection fraction (LVEF, WMD = 2.46, 95% CI [2.25, 2.67], low quality evidence), left ventricular end diastolic Dimension (LVEDD, WMD = -2.04, 95% CI [-2.90, -1.18], extreme low quality evidence), 6-minute walking distance (WMD = 29.99, 95% CI [2.87, 37.11], low quality evidence), and the treatment group was better than control group. Subgroup analysis showed that the clinical efficacy was related to the kinds of CHF. The incidence of adverse reactions was 8.65% in the treatment group and 6.73% in the control group. The TSA analysis showed that the evidence of LVEF or 6-minute walking distance was definite, but there was possibly a false positive result of LVEDD. **Conclusion** YXS combined with WM can increase LVEF and lengthen 6-minute walking distance, reduce the level of LVEDD for CHF with low side effect rate.

Keywords *Yixinshu Capsule*; chronic heart failure; meta-analysis; trial sequential analysis

(收稿日期: 2017-10-27; 2018-05-24)

编辑: 叶 晨