

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.008

方法学与临床评价

注射用益气复脉（冻干）联合西药常规治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析

王贤良¹, 马宁², 侯雅竹¹, 毛静远^{pk}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300192; 2. 天津中医药大学研究生院)

摘要 **目的** 系统评价注射用益气复脉（冻干）联合西药常规治疗慢性心力衰竭的临床疗效与安全性。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、Embase、Pubmed、The Cochrane Library, 检索时间均从数据库建库至 2015 年 1 月。纳入注射用益气复脉（冻干）联合西医常规与西医常规对照治疗心力衰竭的临床随机对照研究。使用统一资料提取表提取患者一般资料、干预措施、观察指标等信息, 采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行方法学质量评价。采用 RevMan 5.2.6 对患者临床综合疗效、心功能分级、左室射血分数、左室舒张末内径、氨基末端前脑钠肽进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 18 篇文献, 1939 例患者, 文献质量偏低。Meta 分析结果显示, 加用注射用益气复脉（冻干）治疗慢性心力衰竭可以提高患者临床综合疗效 [OR = 3.63, 95% CI (2.22, 5.93), $P < 0.001$], 改善心功能 [OR = 1.98, 95% CI (1.48, 2.65), $P < 0.001$], 增加左室射血分数 [WMD = 4.35, 95% CI (3.32, 5.38), $P < 0.001$], 降低左室舒张末内径 [WMD = -2.59, 95% CI (-4.97, -0.21), $P < 0.03$], 降低氨基末端前脑钠肽 [WMD = -298.41, 95% CI (-453.86, -142.97), $P = 0.0002$]. **结论** 在纳入研究的范畴内, 注射用益气复脉（冻干）联合西医常规治疗慢性心力衰竭可进一步改善患者症状和心功能, 提高临床疗效。

关键词 注射用益气复脉（冻干）; 慢性心力衰竭; 临床疗效; Meta 分析

慢性心力衰竭（简称心衰）是各种心脏疾病的终末阶段。在我国医疗实践中, 西药常规联合中药治疗心衰的临床应用日益普及。注射用益气复脉（冻干）（国药准字 Z20060463）源自古方生脉散, 经现代工艺研制而成, 主要包含红参、麦冬、五味子, 具有益气复脉、养阴生津之效。自 2007 年上市后, 广泛用于心衰的临床治疗, 临床研究不断增多, 本文基于临床随机对照试验, 系统评价注射用益气复脉（冻干）治疗心衰的疗效与安全性, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1) 研究类型: 随机对照试验 (RCT); 2) 研

究对象: 符合慢性心力衰竭诊断标准及纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能^[1] 分级 I ~ IV 级的心衰患者, 原发病包括冠心病、高血压性心脏病、肺源性心脏病、扩张型心脏病等; 3) 干预措施: 在根据心衰诊疗指南^[2] 给予西医常规治疗 [包括利尿剂、血管转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂、洋地黄制剂、醛固酮受体拮抗剂、硝酸酯类等] 的同时, 治疗组加用注射用益气复脉（冻干）, 对照组为西医常规治疗。4) 评价指标: 包括临床综合疗效、NYHA 心功能分级、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末内径 (LVEDD)、N 末端 B 型钠尿肽前体 (NT-proBNP) 及不良反应等。

1.2 文献排除标准

1) 专家评述、个案报道、综述、药理实验、动物实验等; 2) 非随机对照试验, 试验设计欠科学或试验数据分析不合理的文献; 3) 重复发表的

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划 (2013BAI02B02); 教育部“创新团队发展计划” (IRT1276)

* 通讯作者: jymao@126.com

文献。

1.3 检索策略及检索方法

电子检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Embase、Pubmed、The Cochrane Library, 检索均从数据库建库时间至 2015 年 1 月。中文检索词包括益气复脉、慢性心力衰竭、心力衰竭、心功能不全、心衰、中医药、注射液。英文检索词包括 Yi-Qi-Fu-Mai、chronic heart failure、heart failure、Chinese medicine、injection。

1.4 文献筛选及提取

两名研究者独立检索文献, 阅读文献题目及摘要, 对符合纳入及排除标准的文献进行全文检索及评价, 有分歧时分析讨论后决定或请教专家评定。制定文献信息提取表, 两位研究者同时录入并交叉核对。文献信息提取内容包括: 1) 文献题目、第一作者、发表时间; 2) 样本量、年龄、病程、原发病、心衰分级、诊断标准、用药用量、疗程、随访时间等; 3) 临床疗效、LVEF、LVEDD、NT-proBNP、NYHA 心功能分级、不良反应等有效性及安全性指标。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

根据 Cochrane 协作网所提出的“偏倚风险评估”工具^[4]对纳入文献进行质量评价, 包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法 (对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法)、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。纳入文献按照上述 6 条分别给出“是”“否”“不清楚”的判断。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.2.6 软件进行数据分析, 计数资料用相对危险度 (RR), 计量资料采用加权均数差 (WMD), 两者均以 95% 可信区间 (CI) 表示。采用 χ^2 检验分析统计学异质性, 显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$ 。无临床异质性测量结果 ($P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$) 采用固定效应模型; 如果 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$, 则异质性明显, 采用随机效应模型, 并作漏斗图以观察发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检文献 334 篇, 含中文文献 319 篇, 英文文献 15 篇。阅读标题及摘要后排除重复文献 57 篇、

动物实验 41 篇、药理实验 12 篇、文献综述 11 篇和其他文献 199 篇, 共计排除 231 篇。初筛纳入文献 103 篇, 下载全文阅读后排除文献 85 篇, 最终纳入文献 18 篇, 均为中文文献。

2.2 纳入文献的基本特征

表 1 示, 18 个 RCT^[5-20] 共纳入患者 1939 例, 其中治疗组 1046 例, 对照组 893 例; 男 1149 例 (60.86%), 女 739 例 (39.14%), 1 篇^[4] 未提及男女比例; 年龄 36 ~ 98 岁; 病程 1 ~ 33.88 年, 其中 12 篇^[6-7,9-12,14-19] 未提及病程; 心功能 NYHA 分级 I ~ IV 级, 有记录者 1159 例, 其中 II 级 230 例 (19.84%), III 级 702 例 (60.57%), IV 级 227 例 (19.59%), 其中 8 篇^[4,6-7,9,13-14,18-19] 未交代患者心功能分级情况; 原发病为冠心病者 77.71% (1353/1741)、高血压性心脏病者 9.59% (167/1741)、风湿性心脏病者 1.95% (34/1741)、肺源性心脏病者 3.45% (60/1741)、扩张型心肌病者 3.85% (67/1741)、心瓣膜病者 1.39% (25/1741), 其中 3 篇^[5,10,19] 未提及原发病。

纳入 18 篇文献试验组均采用西医常规治疗和中药注射用益气复脉 (冻干) 干预。用药剂量 1.3 ~ 5.2 g/d, 疗程 7 ~ 30 天, 15 篇文献^[5,5-6,8-14,16-20] 疗程均为 14 天, 其他研究疗程分别为 30 天^[4]、10 天^[1]、7 天^[13]。对照组采用西医常规治疗, 包括利尿剂、ACEI 或 ARB、 β 受体阻滞剂、洋地黄制剂、醛固酮受体拮抗剂、硝酸酯类等。

观察指标包括 NYHA 心功能分级、LVEF、LVEDD、NT-proBNP、B 型脑利钠肽 (BNP)、6 分钟步行试验 (6MWT) 等。除 1 篇文献^[4] 提及随访 30 天外, 其他均未提及随访情况。

2.3 文献质量评价

对纳入的 18 篇文献进行质量评价, 结果发现, 仅翟小菊^[4] 和杨志斌^[11] 给出随机方法, 杨昌林^[14] 的研究采用盲法, 其他文献均未说明偏倚风险评估中的各条目, 整体文献质量较低。

2.4 疗效评价

2.4.1 临床综合疗效 根据《中药新药临床研究指导原则》^[21] 中疗效评价标准, 在本研究中将显效和有效统一为有效, 无效和恶化统一为无效来进行 Meta 分析。表 2 示, 共纳入 9 篇文献^[5-6,11-12,14-17,20], 各研究结果间无统计学异质性 ($P = 0.99$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型 [OR = 3.63, 95% CI (2.22, 5.93), $P < 0.001$], 联合应用注射用益气复脉 (冻干) 可显著改善患者症

表 1 注射用益气复脉（冻干）治疗慢性心力衰竭患者 Meta 分析纳入文献一般情况

纳入文献	样本量 (试验组/对照组)	病程 (年)	注射用益气 复脉 (冻干) 剂量 (g/d)	观察指标
王敏 2010 [3]	39/39	4.8 ± 2.1	2.6	LVEDD, NYHA 心功能, LVEF
刘文科 2010 [4]	72/76	1 ~ 15	2.6	LVEF, LVEDD, NYHA 心功能, 血液流变学
翟小菊 2011 [5]	30/30	1 ~ 13	5.2	LVEF, NT-proBNP, 临床疗效
韩慧媛 2011 [6]	30/30	未提及	3.9 ~ 5.2	LVEF, LVEDD, 临床疗效
袁长玲 2012 [7]	82/80	未提及	5.2	LVEF, 6MWT, 血液流变学
刘慧芳 2012 [8]	312/168	2.4 ± 2.1	2.6	NYHA 心功能, LVEF
吴海娟 2012 [9]	32/30	未提及	2.6	NYHA 心功能, LVEF, CO
虞东玲 2012 [10]	30/30	未提及	3.9	LVEF, BNP, NYHA 心功能
杨智宾 2012 [11]	30/30	未提及	2.6	6WMT, 临床疗效, BNP, NYHA 心功能
冯琛 2013 [12]	27/24	未提及	5.2	LVEF, BNP, LVEDD, 临床疗效
刘性涛 2013 [13]	66/64	5 ~ 10	3.9	NYHA 心功能, LVEF, NT-proBNP
席宏巍 2013 [14]	42/40	未提及	3.9 ~ 5.2	LVEF, NT-proBNP, 临床疗效
王建伟 2013 [15]	33/32	未提及	5.2	LVEF, NT-proBNP, CO, 临床疗效
杨昌林 2014 [16]	60/60	未提及	5.2	LVEF, NT-proBNP, 临床疗效
朱蓉祥 2014 [17]	50/50	未提及	5.2	LVEF, LVEDD, 临床疗效
廖峰 2014 [18]	28/28	未提及	2.6	NYHA 心功能, LVEF, NT-proBNP
王彩玲 2014 [19]	39/39	未提及	3.9	LVEF, NT-proBNP, LVEDD
薛立新 2014 [20]	44/43	25.12 ± 8.76	2.6	LVEF, NT-proBNP, LVEDD, 临床疗效

注: LVEF, 左室射血分数; LVEDD, 左心室舒张末期内径; BNP, B 型脑利钠肽; NT-proBNP, N 末端 B 型钠尿肽前体; 6MWT, 6 分钟步行试验; CO, 心输出量

表 2 注射用益气复脉（冻干）治疗慢性心力衰竭患者临床疗效、心功能分级的 Meta 分析

结局指标	纳入文献篇数	试验组例数	对照组例数	加权 OR [95% CI]	P 值
临床疗效	9	346	339	3.63 [2.22, 5.93]	<0.00001
心功能分级	8	613	461	1.98 [1.48, 2.65]	<0.00001

表 3 注射用益气复脉（冻干）治疗慢性心力衰竭患者 LVEF、LVEDD 和 NT-proBNP 的 Meta 分析

结局指标	纳入文献篇数	试验组例数	对照组例数	加权 OR [95% CI]	P 值
左室射血分数	16	978	821	4.35 [3.32, 5.38]	<0.00001
左室舒张末内径	7	305	297	-2.59 [-4.97, -0.21]	<0.03
氨基末端前脑钠肽	8	342	336	-298.41 [-453.86, -142.97]	0.0002

状, 提高临床疗效。

2.4.2 NYHA 心功能分级 根据《中药新药临床研究指导原则》[21] 中心功能疗效判断标准, 对文献进行数据提取及分析。表 2 示, 共纳入 8 篇文献 [3-4, 8-11, 13, 18], 各研究结果间无统计学异质性 ($P=0.40$, $I^2=4\%$), 采用固定效应模型 [OR = 1.98, 95% CI (1.48, 2.65), $P<0.001$], 联合应用注射用益气复脉（冻干）可改善患者心功能。

2.4.3 LVEF 表 3 示, 共纳入 16 篇文献 [3-5, 7-10, 12-20], 各研究结果间有统计学异质性 ($P=0.005$, $I^2=55\%$), 采用随机效应模型 [WMD = 4.35, 95% CI (3.32, 5.38), $P<0.001$], 提示联合使用注射用益气复脉（冻干）可显著增加 LVEF。图 1 示, 对该指标的漏斗图分析显示左右不对称, 提示可能存在

发表偏倚。

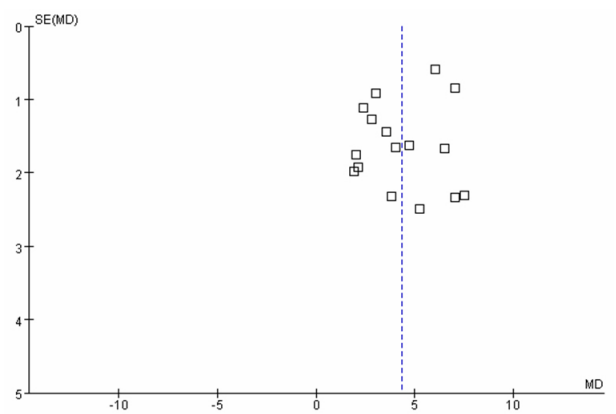


图 1 注射用益气复脉（冻干）对心衰患者左室射血分数影响的 Meta 分析漏斗图

2.4.4 LVEDD 表 3 示,共纳入 7 篇文献^[3-4,6,12,17,19-20],各研究结果间有统计学异质性($P = 0.002$, $I^2 = 72\%$),采用随机效应模型[WMD = -2.59, 95% CI (-4.97, -0.21), $P < 0.03$],提示联合使用注射用益气复脉(冻干)可减小 LVEDD。

2.4.5 NT-proBNP 表 3 示,共纳入 8 篇文献^[5,13-16,18-20],各研究结果间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 90\%$),采用随机效应模型[WMD = -298.41, 95% CI (-453.86, -142.97), $P = 0.0002$],提示联合应用注射用益气复脉(冻干)可降低 NT-proBNP。

2.4.6 敏感性分析 Meta 分析结果显示,注射用益气复脉(冻干)对心衰患者症状和心功能的分析均无临床异质性,对患者症状的缓解和心功能的提高疗效确切。同时能够提高 LVEF 值,减小 LVEDD 值,降低 NT-proBNP。但对于 LVEF ($I^2 = 55\%$), LVEDD ($I^2 = 72\%$), NT-proBNP ($I^2 = 90\%$) 三项指标的 Meta 分析显示,存在较高的临床异质性,异质性的高、中、低分别用 I^2 统计量 75%、50%、25% 来表示^[21]。因采用随机模型能合并效应量,可消除部分异质性,故针对高异质性 $I^2 = 90\%$ 的 NT-proBNP 考虑临床异质性可能与用药剂量相关,依据用药剂量分组进行敏感性分析,用药剂量为 5.2 g 时, $I^2 = 0$,无临床异质性,采用固定效应模型,Meta 结果为 [WMD = -537.58, 95% CI (-663.68, -441.47), $P < 0.001$],提示联合使用注射用益气复脉(冻干)在用药量为 5.2 g 时可降低 NT-proBNP,但限于文献数量少,不能对其他剂量文献进行 Meta 分析。

2.7 不良反应

纳入 18 篇文献中仅有 7 篇文献提及不良反应,1 篇文献^[14]描述试验组 2 例患者出现面部潮红,未描述处理办法,另 6 篇文献^[5,7,10-11,13,17]均未发生不良反应;11 篇文献未提及不良反应。

3 讨论

本研究临床疗效 Meta 分析结果表明,在文献研究范畴内,联合应用注射用益气复脉(冻干)可改善患者心功能,提高临床疗效。敏感性分析对 NT-pro BNP 依据用药剂量分亚组,可见在用药剂量为 5.2 g 时 Meta 结果为 [WMD = -537.58, 95% CI (-663.68, -441.47), $P < 0.001$],联合使用注射用益气复脉(冻干)可降低

NT-pro BNP。依据文献在临床中应用该药未见严重不良反应。

本研究共纳入文献 18 篇,根据文献质量评价可知文献质量整体较低,对于不良反应和终点事件的关注度低,这都可能对 Meta 分析的结果产生影响,对于定量综合疗效结果的支持度尚不充分。同时限于纳入文献数量,无法进行细化的亚组分析来给研究结果做肯定。在纳入研究文献的范畴内,联合使用注射用益气复脉(冻干)治疗心衰能够改善心功能,增加疗效。但是其临床疗效评价需要更多的严格的多中心随机双盲临床对照试验提供更有力的支持。

利益冲突声明,本文所有作者没有任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,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 2014 [J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):102-121.
- [2] 李静,李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价 [J]. 中国循证医学杂志,2008,8(9):742-743.
- [3] 王敏. 益气复脉注射液治疗缺血性心脏病心力衰竭患者临床疗效 [J]. 当代医学,2010,16(27):47-48.
- [4] 刘文成,弓荣泉. 益气复脉注射液联合低分子肝素改善慢性心功能不全的临床观察 [J]. 河北医药,2010,32(17):2374-2375.
- [5] 翟小菊,惠学志. 益气复脉注射液治疗心力衰竭临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(8):899-900.
- [6] 韩慧媛,胡金伟. 益气复脉注射液治疗难治性心力衰竭的疗效观察 [J]. 实用医技杂志,2011,18(12):1311-1312.
- [7] 袁长玲,杜寿龙. 益气复脉治疗冠心病心力衰竭合并心绞痛的疗效观察 [J]. 中国新药杂志,2012,21(15):1774-1777.
- [8] 刘慧芳. 注射用益气复脉(冻干)改善缺血性心脏病心功能不全的临床观察 [J]. 中国药物与临床,2012,12(12):1614-1615.
- [9] 吴海娟. 益气复脉注射液治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究 [J]. 中国药物与临床,2012,12(3):396-397.
- [10] 虞东玲,汪涛. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭 30 例 [J]. 陕西中医,2012,33(6):655-656.
- [11] 杨智宾. 益气复脉注射液对气阴两虚型慢性心力衰竭治疗的疗效及对 BNP 的影响 [D]. 福州:福建中医药大学,2012.
- [12] 冯琛. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 光明中医,2013,28(8):1607-

- 1608.
- [3] 刘性涛,陈丽. 益气复脉(冻干)针改善老年舒张性心功能不全的临床观察[J]. 医药前沿,2013,12(12): 81.
- [4] 席宏巍. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. 中国实用医药,2013,8(27):158-159.
- [5] 王建伟,张雷. 注射用益气复脉联合米力农治疗难治性心衰临床观察[J]. 中国中医急症,2013,22(7): 1234-1235.
- [6] 杨昌林,刘召红. 注射用益气复脉(冻干)治疗老年冠心病慢性心力衰竭临床研究[J]. 实用老年医学, 2014,28(7):607-608.
- [7] 朱蓉祥,韩清华. 注射用益气复脉治疗冠心病合并心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014,12(6):669-671.
- [8] 廖锋,仲玲. 益气复脉注射液治疗缺血性心脏病心力衰竭患者的疗效观察[J]. 中国医药指南,2014,12(32):32-32,34.
- [9] 王彩玲. 用益气复脉注射液治疗缺血性心脏病合并心衰的疗效观察[J]. 当代医药论丛,2014,12(7):48-49.
- [10] 薛立新,王慧俐. 注射用益气复脉(冻干)对慢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(3):279-280.
- [11] 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,2002:5.
- [12] HIGGINS JPT, THOMPSON SG, DEEKS J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414):557-560.

Meta Analysis on Curative Effects of *Yiqi Fumai Injection* (Lyophilization) (注射用益气复脉) Combined with Conventional Western Medicine for Chronic Heart Failure

WANG Xianliang¹, MA Ning², HOU Yazhu¹, MAO Jingyuan¹

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300192; 2. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To systematically evaluate clinical effects and safety of *Yiqi Fumai Injection* (lyophilization) combined with conventional western medicine for chronic heart failure. **Methods** China journal full-text database, Chinese technical journal full-text database, Wanfang database, Chinese biomedical literature database, EMBASE, PubMed and The Cochrane Library were searched from the time databases were built until January 2015 to identify the randomized controlled clinical studies on *Yiqi Fumai Injection* (lyophilization) combined with conventional western medicine to treat heart failure. The unified forms were used to collect information such as patients' general data, intervention measure and observational index. The bias-risk assessment tools provided by Cochrane collaboration network were applied to make methodological quality assessment for the including studies. RevMan 5.2.6 was used for Meta analysis on clinical comprehensive effects, cardiac functional grading, left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic diameter and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide of patients. **Results** Eighteen articles were indentified, with 1939 patients involved in. The quality of literature was poor. Results of meta analysis showed that combined with *Yiqi Fumai Injection* (lyophilization) into the treatment of chronic heart failure may improve clinical comprehensive effects [OR = 3.63, 95% CI (2.22, 5.93), $P < 0.001$], improve cardiac function [OR = 1.98, 95% CI (1.48, 2.65), $P < 0.001$], increase left ventricular ejection fraction [WMD = 4.35, 95% CI (3.32, 5.38), $P < 0.001$], lower left ventricular end-diastolic diameter [WMD = -2.59, 95% CI (-4.97, -0.21), $P < 0.03$], and reduce amino-terminal pro-brain natriuretic peptide [WMD = -298.41, 95% CI (-453.86, -142.97), $P = 0.0002$]. **Conclusion** Based on those indentified studies, *Yiqi Fumai Injection* (lyophilization) combined with conventional western medicine to treat chronic heart failure may further improve symptoms and cardiac function, and improve clinical effects.

Keywords *Yiqi Fumai Injection* (lyophilization) (注射用益气复脉); chronic heart failure; clinical effects; Meta analysis

(收稿日期: 2015-03-09; 修回日期: 2015-10-16)

编辑: 焦爽