

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.07.007

临床研究

芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的多中心、前瞻性队列研究

王帅¹, 赵志强¹, 王贤良¹, 阎小妍², 钟成梁¹, 尚美霞³,
王聪¹, 林姗姗^{1,4}, 胡思源¹, 毛静远¹✉, 张伯礼⁴✉

1. 天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区昌凌路88号, 300381; 2. 北京大学临床研究所; 3. 北京大学第一医院; 4. 天津中医药大学

[摘要] 目的 基于真实世界评价芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭(IHF)的临床疗效和安全性。方法 采用多中心、前瞻性队列研究设计, 纳入全国84家医院的IHF患者1228例, 根据患者意愿分为治疗组644例和对照组584例。两组患者均参照相关规范接受西药治疗方案, 治疗组在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸(每次0.5 g, 每日3次)。两组疗程均为90天, 访视点为治疗后30天、60天、90天, 以美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、明尼苏达心力衰竭生存质量量表(MLHFQ)评分为主要疗效指标, 以中医四诊信息积分、左室射血分数(LVEF)及复合终点事件为次要疗效指标, 并采用安全性数据集分析两组患者治疗期间不良事件的发生情况。结果 治疗组最终纳入分析641例, 对照组584例。治疗后30天治疗组与对照组NYHA心功能分级总有效率分别为50.55%(324例/641例)与35.10%(205例/584例), 治疗后60天分别为58.66%(376例/641例)与40.07%(234例/584例), 治疗后90天分别为71.45%(458例/641例)与48.63%(284例/584例), 治疗组NYHA心功能分级总有效率均高于对照组($P<0.01$); 采用Logistic回归分析校正基线中潜在混杂因素后, 结果显示加载芪参益气滴丸可明显提高患者NYHA心功能分级疗效($P<0.01$)。治疗后30、90天时两组MLHFQ评分均较本组治疗前降低($P<0.01$), 且治疗后90天治疗组MLHFQ评分明显低于对照组($P<0.01$); 经多重线性回归分析校正基线中潜在混杂因素后, 结果显示加载芪参益气滴丸可明显改善患者MLHFQ评分($P<0.01$)。治疗前治疗组患者中医四诊信息积分高于对照组、LVEF低于对照组($P<0.05$); 治疗后两组中医四诊信息积分均降低、LVEF均提高($P<0.01$), 且治疗组中医四诊信息积分明显低于对照组($P<0.01$)。治疗组发生复合终点事件患者20例(3.12%), 对照组27例(4.62%), 两组复合终点事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 研究过程中治疗组发生不良事件36例、对照组发生不良事件34例, 均未判断为研究药物相关不良反应。结论 在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸可进一步改善IHF患者的心功能和生存质量, 且临床应用安全性良好。

[关键词] 缺血性心力衰竭; 芪参益气滴丸; 心功能; 生存质量; 队列研究

心力衰竭(简称“心衰”)是一种复杂的临床综合征, 为各种心脏病的严重或终末阶段。尽管相关诊疗指南不断更新, 药物及血运重建等技术广泛应用, 但目前心衰患者的生活质量仍较差^[1]。在我

国缺血性心脏病已成为心衰的主要病因, 由缺血性心脏病导致的心衰患者约占心衰住院患者的49.4%^[2], 而中医药治疗已成为我国缺血性心力衰竭(ischemic heart failure, IHF)综合治疗的重要组成部分^[3]。芪参益气滴丸具有益气活血作用, 常被应用于IHF的临床治疗, 已有临床研究^[4]及系统评价^[5]表明其可改善心功能、增加6分钟步行距离、提高左室射血分数(LVEF)、降低再住院率。

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG007); 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201007001-02); 教育部创新团队发展计划(IRT_16R54)

✉ 通讯作者: 毛静远, jymao@126.com, (022)27986000; 张伯礼, zhangbolipr@163.com, (022)59596111

本研究在全国 84 家医院接近真实世界的医疗环境下,开展多中心、前瞻性队列研究,以进一步评价芪参益气滴丸治疗 IHF 的有效性和安全性。本研究方案经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审核和批准(伦理批件号:TYLL2013 [K] 字 008),并已于世界卫生组织中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-ONRC-14004407)发表^[6]。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]、《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8]制定 IHF 诊断标准:1)有或既往有呼吸困难、乏力和液体潴留(水肿)等心力衰竭症状。2)有陈旧心肌梗死病史,经或未经血运重建[经皮冠状动脉介入(PCI)或冠状动脉旁路移植术(CABG)]治疗;或冠状动脉造影(CAG)或冠状动脉 CT 血管造影(CTA)提示冠状动脉主要分支至少一支管腔直径狭窄在 50% 以上,经或未经血运重建治疗,且该冠状动脉病变与患者心衰的关系密切。3) LVEF $\leq$ 50% (改良 Simpson 法^[9])。

1.2 纳入标准

1)符合 IHF 诊断标准;2)美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级^[10] II-IV 级;3)接受 IHF 的规范药物治疗^[7-8],病情稳定;4)签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)急性心衰或急性冠状动脉综合征;2)近 1 个月拟行血运重建术,准备进行心脏移植;3)已接受或准备接受心脏再同步治疗,已安装或需要安装起搏器;4)合并肝、肾等重要脏器功能衰竭,恶性肿瘤;5)妊娠期、哺乳期女性,或育龄妇女未采取可靠避孕方法;6)近 2 个月内参加其他临床研究;7)对研究药物可疑或明确过敏。

1.4 脱落标准

1)患者因任何原因自行退出;2)研究者认为患者不适宜继续本研究治疗。

1.5 剔除标准

1)病例入选后发现不符合纳入标准或符合排除标准;2)在治疗期间需特殊处理而影响 IHF 的临床治疗;3)入选分组后未按研究方案使用研究药物;4)病例入选后无任何治疗后访视记录。

1.6 患者分组及来源

本研究采用前瞻性队列研究设计,两组患者全

部接受西药治疗,根据患者是否接受芪参益气滴丸治疗的意愿进行分组(治疗组在西药治疗基础上接受芪参益气滴丸治疗,对照组仅接受西药治疗)。

根据既往相关研究^[11],假设治疗组患者的心功能改善率为 22%,对照组心功能改善率为 15%,治疗组与对照组按 1:1 的比例纳入病例数,采用 PASS 11.0 计算样本量,取双侧检验,显著水平 α 为 0.05,把握度 $(1-\beta)$ 为 0.80,失访率为 $\leq 20\%$,则估算样本量为 1200 例。本研究共观察 1228 例 IHF 患者(治疗组 644 例,对照组 584 例),来自于 2014 年 3 月至 2015 年 6 月全国 84 家二级、三级医院,其中 1006 例来自 67 家综合性医院、222 例来自 17 家中医院。

2 方法

2.1 干预措施与随访

两组患者均参照《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]、《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8]接受西药治疗方案。治疗组在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸(每袋 0.5 g,主要成分为黄芪、丹参、三七、降香油,天士力制药股份有限公司生产,批号:131007),每次 1 袋,每日 3 次。

两组患者疗程均为 90 天,研究期间所有患者禁止使用其他治疗心血管疾病的中药制剂。访视点为治疗后 30 $\pm$ 7 天(下文以“治疗后 30 天”表示)、60 $\pm$ 7 天(下文以“治疗后 60 天”表示)、90 $\pm$ 7 天(下文以“治疗后 90 天”表示)。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要疗效指标 采用基层医院临床便于采集的指标,包括明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)评分^[10](共包括 21 个条目,得分越高表示生存质量越差)和 NYHA 心功能分级^[10]。MLHFQ 评分分别于治疗前、治疗后 30 天、治疗后 90 天各进行 1 次评价, NYHA 心功能分级分别于治疗前、治疗后 30 天、治疗后 60 天、治疗后 90 天各进行 1 次评价。

NYHA 心功能分级疗效评价参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]有关标准制定:心衰基本控制,心功能提高 2 级及 2 级以上者为显效;心功能提高 1 级但不及 2 级者为有效;心功能提高不足 1 级者为无效;心功能下降 1 级或 1 级以上者为恶化。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。

2.2.2 次要疗效指标 中医四诊信息积分^[12-13]

(共包括 48 个条目, 得分越高表示中医症状越明显)、LVEF、复合终点(包括心衰急诊/住院、急性冠状动脉综合征、恶性心律失常、心源性休克、血运重建、脑卒中、肺栓塞等心血管事件以及全因死亡)事件发生情况。中医四诊信息积分分别于治疗前、治疗后 30 天、治疗后 90 天各进行 1 次评价, LVEF 分别于治疗前和治疗后 90 天各进行 1 次评价, 复合终点事件于治疗后 90 天进行统计。

2.2.3 安全性指标 采用安全性数据集分析两组患者治疗期间不良事件的发生情况。

2.3 统计学方法

根据研究方案^[6], 疗效分析采用意向性分析原则。意向治疗集定义为合格病例和脱落病例的集合(除外剔除病例), 将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料, 采用末次观测值结转的方法估计, 对结果进行意向性分析。统计分析采用 SAS 9.4 (TS1M7 DBCS3170) 软件。连续变量如年龄、身高、体重等若数据符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述, 不符合正态分布采用中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行描述, 两组间比较符合正态分布及方差齐者采用成组 t 检验, 否则采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量采用例数(百分数)描述, 两组间比较采用卡方检验或精确概率法, 有序分类变量采用 Wilcoxon 秩和检验。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

治疗组剔除 3 例(病例入选后发现 2 例不符合纳入标准、1 例符合排除标准), 最终纳入数据分析患者共 1225 例, 其中治疗组 641 例、对照组 584 例。表 1 示, 与对照组患者的基线资料比较, 治疗组患者年龄、MLHFQ 评分、中医四诊信息积分较高, LVEF 较低, 有心律失常病史患者较多, 利尿剂、醛固酮受体拮抗剂的使用率较高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); NYHA 心功能分级两组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$); 其余基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者各访视点 NYHA 心功能分级疗效比较

表 2 示, 治疗后 30 天、60 天、90 天两组患者 NYHA 心功能分级总有效率差异均有统计学意义($P<0.01$), 治疗组均优于对照组。

考虑年龄、基线及其他心衰治疗药物等因素的影响, 本研究进一步对心功能改善的总有效率采用二元 Logistic 回归分析模型进行单因素和多因素分析, 自变量为治疗方式、年龄、基线情况(NYHA 心功能分级、心律失常、MLHFQ 评分、中医四诊信息积分、LVEF)和心衰治疗药物(醛固酮受体拮抗剂、利尿剂)。表 3 示, 采用 Logistic 回归分析校正基线年龄、NYHA 心功能分级及心衰治疗药物(醛固酮受体拮抗剂、利尿剂)等潜在混杂因素后, 结果显示加载芪参益气滴丸可明显提高患者 NYHA 心功能分级的总有效率($P<0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后不同时间 MLHFQ 评分及中医四诊信息积分比较

表 4 示, 治疗组患者治疗前中医四诊信息积分高于对照组($P=0.032$); 治疗后 30、90 天时两组中医四诊信息积分均较本组治疗前降低($P<0.01$), 其中治疗后 30 天两组间比较差异无统计学意义($P=0.122$), 治疗后 90 天治疗组中医四诊信息积分明显低于对照组($P<0.01$)。两组中医四诊积分治疗后 30、90 天与治疗前差值比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 4 示, 治疗组患者治疗前 MLHFQ 评分高于对照组($P<0.01$); 治疗后 30、90 天时两组 MLHFQ 评分均较本组治疗前降低($P<0.01$), 其中治疗后 30 天两组间比较差异无统计学意义($P=0.756$), 治疗后 90 天治疗组 MLHFQ 评分明显低于对照组($P<0.01$)。两组 MLHFQ 评分治疗后 30 天、90 天与治疗前差值比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。

考虑年龄、基线及其他心衰治疗药物等因素的影响, 本研究进一步对 MLHFQ 评分进行单因素和多因素分析, 相对于治疗前变化值采用协方差分析模型, 自变量为治疗方式、年龄、基线情况(NYHA 心功能分级、心律失常、MLHFQ 评分、中医四诊信息积分和 LVEF)和心衰治疗药物(醛固酮受体拮抗剂、利尿剂)。协方差分析结果显示, 考虑中心效应, 两组差异具有统计学意义($P<0.01$), 修正均数差 -6.23 (-7.69, -4.76)。表 5 示, 经多重线性回归分析校正基线、年龄及心衰治疗药物等潜在混杂因素后, 提示加载芪参益气滴丸可明显改善 MLHFQ 评分($P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后 LVEF 比较

表 6 示, 治疗前治疗组患者 LVEF 低于对照组

表 1 两组缺血性心力衰竭患者基线资料比较

项目	治疗组 (641 例)	对照组 (584 例)	P 值
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	69.02 (61.38, 75.89)	66.14 (59.43, 74.49)	0.002
身高/cm, $M(P_{25}, P_{75})$	167.00 (160.00, 170.00)	166.00 (160.00, 172.00)	0.919
体重/kg, $M(P_{25}, P_{75})$	65.00 (57.00, 71.50)	65.00 (58.00, 72.10)	0.426
收缩压/mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$	130.00 (120.00, 140.00)	130.00 (120.00, 140.00)	0.314
舒张压/mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$	80.00 (70.00, 85.00)	80.00 (70.00, 85.50)	0.851
心率/次·分 ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	75.00 (65.00, 85.00)	74.00 (66.00, 84.00)	0.845
缺血性心衰病程/年, $M(QP_{25}, P_{75})$	3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 6.00)	0.276
冠心病病程/年, $M(P_{25}, P_{75})$	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (2.00, 10.00)	0.764
MLHFQ 评分/分, $M(P_{25}, P_{75})$	42.00 (27.00, 57.00)	35.00 (22.00, 53.00)	<0.001
中医四诊信息积分/分, $M(P_{25}, P_{75})$	31.00 (20.00, 44.00)	28.00 (18.00, 43.00)	0.032
LVEF/%, $M(P_{25}, P_{75})$	44.00 (38.00, 47.76)	44.00 (40.00, 48.00)	0.021
性别/例 (%)			0.431
男	408 (63.65)	359 (61.47)	
女	233 (36.35)	225 (38.53)	
病史情况/例 (%)			
CAG 或 CTA	311 (48.52)	290 (49.66)	0.690
PCI	155 (24.18)	139 (23.80)	0.877
PTCA	1 (0.16)	0	1.000
CABG	24 (3.74)	19 (3.25)	0.641
心肌梗死	468 (73.01)	419 (71.75)	0.621
心律失常	238 (37.13)	159 (27.23)	<0.001
高血压病	337 (52.57)	329 (56.34)	0.187
糖尿病	142 (22.15)	110 (18.84)	0.151
高脂血症	178 (27.77)	180 (30.82)	0.241
吸烟	273 (42.59)	218 (37.33)	0.061
饮酒	133 (20.75)	118 (20.21)	0.814
基础治疗用药情况/例 (%)			
抗血小板药物	594 (92.67)	529 (90.58)	0.187
β 受体阻滞剂	445 (69.42)	396 (67.81)	0.543
血管紧张素转换酶抑制剂	276 (43.06)	230 (39.38)	0.192
血管紧张素 II 受体拮抗剂	161 (25.12)	142 (24.32)	0.745
他汀类调脂药	525 (81.90)	468 (80.14)	0.431
硝酸酯类药物	410 (63.96)	356 (60.96)	0.278
钙拮抗剂	117 (18.25)	119 (20.38)	0.347
醛固酮受体拮抗剂	361 (56.32)	277 (47.43)	0.002
利尿剂	365 (56.94)	292 (50.00)	0.015
洋地黄制剂	171 (26.68)	136 (23.29)	0.172
NYHA 心功能分级/例 (%)			<0.001
Ⅱ级	253 (39.47)	291 (49.83)	
Ⅲ级	315 (49.14)	237 (40.58)	
Ⅳ级	73 (11.39)	56 (9.59)	

注: MLHFQ, 明尼苏达心力衰竭生存质量量表; LVEF, 左室射血分数; CAG, 冠状动脉造影; CTA, 冠状动脉 CT 血管造影; PCI, 经皮冠状动脉介入; PTCA, 经皮冠状动脉腔内成形术; CABG, 冠状动脉旁路移植术; NYHA, 美国纽约心脏病协会。

($P=0.021$), 治疗 90 天后两组 LVEF 均较治疗前提高 ($P<0.01$), 两组间比较差异无统计学意义 ($P=0.586$)。两组 LVEF 治疗后 90 天与治疗前差值比较差异有统计学意义 ($P=0.002$)。

3.5 两组患者复合终点事件发生率比较

治疗组 641 例, 发生复合终点事件患者 20 例 (3.12%), 其中发生心血管事件 16 例 (2.50%), 全因死亡 7 例 (1.09%); 对照组 584 例, 发生复合

表 2 两组缺血性心力衰竭患者各访视点 NYHA 心功能分级疗效比较 [例(%)]							
组别	访视点	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
治疗组	治疗后 30 天	641	97 (15. 13)	227 (35. 42)	309 (48. 20)	8 (1. 25)	324 (50. 55)
	治疗后 60 天	641	132 (20. 59)	244 (38. 07)	257 (40. 09)	8 (1. 25)	376 (58. 66)
	治疗后 90 天	641	215 (33. 54)	243 (37. 91)	180 (28. 08)	3 (0. 47)	458 (71. 45)
对照组	治疗后 30 天	584	58 (9. 93)	147 (25. 17)	374 (64. 04)	5 (0. 86)	205 (35. 10)
	治疗后 60 天	584	72 (12. 33)	162 (27. 74)	339 (58. 05)	11 (1. 88)	234 (40. 07)
	治疗后 90 天	584	114 (19. 52)	170 (29. 11)	292 (50. 00)	8 (1. 37)	284 (48. 63)

注：NYHA，美国纽约心脏病协会。

表 3 缺血性心力衰竭患者 NYHA 心功能分级总有效率影响因素的单因素和多因素分析结果								
影响因素	单因素分析				多因素分析			
	OR 值	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值	OR 值	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值
加服芪参益气滴丸	2. 64	2. 09	3. 35	<0. 01	2. 80	2. 11	3. 72	<0. 01
年龄	1. 02	1. 00	1. 03	<0. 01	0. 99	0. 98	1. 00	0. 15
心律失常	1. 83	1. 42	2. 36	<0. 01	1. 48	1. 08	2. 02	0. 02
治疗前 NYHA 心功能分级								
Ⅱ级	—	—	—	—	—	—	—	—
Ⅲ级	8. 04	6. 11	10. 59	<0. 01	9. 19	6. 55	12. 89	<0. 01
Ⅳ级	14. 87	8. 44	26. 21	<0. 01	21. 91	11. 00	43. 66	<0. 01
MLHFQ 评分	1. 02	1. 01	1. 03	<0. 01	0. 99	0. 98	1. 01	0. 57
中医四诊信息积分	1. 02	1. 02	1. 03	<0. 01	0. 99	0. 99	1. 01	0. 56
LVEF	0. 97	0. 96	0. 99	<0. 01	1. 01	0. 99	1. 03	0. 28
服用醛固酮受体拮抗剂	2. 02	1. 60	2. 55	<0. 01	1. 03	0. 72	1. 47	0. 88
服用利尿剂	1. 77	1. 40	2. 23	<0. 01	0. 93	0. 66	1. 32	0. 69

注：—，参照组无数据；NYHA，美国纽约心脏病协会；MLHFQ，明尼苏达心力衰竭生活质量量表；LVEF，左室射血分数。

表 4 两组缺血性心力衰竭患者治疗前后不同时间中医四诊信息积分、MLHFQ 评分比较 [分，M (P ₂₅ ，P ₇₅)]				
组别	时间	中医四诊信息积分		MLHFQ 评分
治疗组	治疗前	31. 00	(20. 00，44. 00) [641] ^{b)}	42. 00 (27. 00，57. 00) [641] ^{a)}
	治疗后 30 天	21. 00	(14. 00，31. 00) [631] ^{c)}	29. 00 (19. 00，41. 00) [641] ^{c)}
	治疗后 90 天	16. 00	(10. 00，24. 00) [615] ^{a) c)}	22. 00 (12. 00，32. 00) [641] ^{a) c)}
	治疗后 30 天与治疗前差值	-7. 00	(-15. 00，-2. 00) ^{a)}	-10. 00 (-21. 00，-3. 00) ^{a)}
	治疗后 90 天与治疗前差值	-12. 00	(-22. 00，-6. 00) ^{a)}	-17. 00 (-28. 00，-7. 00) ^{a)}
对照组	治疗前	28. 00	(18. 00，43. 00) [584]	35. 00 (22. 00，53. 00) [584]
	治疗后 30 天	22. 00	(15. 00，34. 00) [575] ^{c)}	28. 00 (18. 00，42. 00) [584] ^{c)}
	治疗后 90 天	20. 00	(12. 00，32. 00) [560] ^{c)}	25. 00 (15. 00，39. 00) [584] ^{c)}
	治疗后 30 天与治疗前差值	-3. 00	(-10. 00，0. 00)	-4. 00 (-13. 00，0. 00)
	治疗后 90 天与治疗前差值	-5. 00	(-14. 00，0. 00)	-8. 00 (-17. 00，0. 00)

注：MLHFQ，明尼苏达心力衰竭生活质量量表；[] 内为例数。

a) 与对照组同时间比较， $P<0. 01$ ；b) 与对照组同时间比较， $P<0. 05$ ；c) 与本组治疗前比较， $P<0. 01$ 。

终点事件患者 27 例 (4. 62%)，其中发生心血管事件 19 例 (3. 25%)，全因死亡 12 例 (2. 05%)。两组患者复合终点事件发生率比较差异无统计学意义 ($P>0. 05$)。

3. 6 两组患者安全性指标比较

研究过程中，治疗组发生不良事件 36 例 (其中感冒 2 例、腹胀 1 例、发热 3 例、头晕头痛 2 例、腹泻 3 例、恶心呕吐 1 例、肝功能异常 3 例、肾功

能异常 13 例、电解质紊乱 8 例)，对照组发生不良事件 34 例 (其中感冒 4 例、发热 1 例、腹泻 4 例、恶心呕吐 1 例、咳嗽 2 例、口腔溃疡 1 例、肝功能异常 6 例、肾功能异常 7 例、电解质紊乱 8 例)，均未判断为研究药物相关不良反应。

4 讨论

中医药治疗心衰已积累了丰富的临床经验。

表5 缺血性心力衰竭患者MLHFQ评分影响因素的单因素和多因素分析结果

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	β 值	t 值	P 值	β 值	t 值	P 值
加服芪参益气滴丸	-8.69	-9.73	<0.01	-6.37	-8.52	<0.01
年龄	-0.12	-2.61	0.01	0.06	1.69	0.09
心律失常	-5.80	-5.95	<0.01	-1.86	-2.27	0.02
治疗前NYHA心功能分级	-6.82	-10.10	<0.01	0.22	0.32	0.75
MLHFQ评分	-0.37	-14.24	<0.01	0.09	2.79	<0.01
中医四诊信息积分	-0.48	-26.21	<0.01	-0.51	-15.87	<0.01
LVEF	0.19	3.08	<0.01	-0.01	-0.15	0.88
服用醛固酮受体拮抗剂	-5.98	-6.56	<0.01	-1.14	-1.21	0.23
服用利尿剂	-3.36	-3.64	<0.01	1.77	1.93	0.05

注：NYHA，美国纽约心脏病协会；MLHFQ，明尼苏达心力衰竭生活质量量表；LVEF，左室射血分数。

表6 两组缺血性心力衰竭患者治疗前后LVEF比较

$[M(P_{25}, P_{75})]$			
组别	时间	例数	LVEF/%
治疗组	治疗前	641	44.00(38.00, 47.76) ^{a)}
	治疗后90天	610	49.00(43.00, 55.00) ^{b)}
	治疗后90天与治疗前差值		6.00(2.00, 11.00) ^{a)}
对照组	治疗前	584	44.00(40.00, 48.00)
	治疗后90天	559	48.00(43.00, 54.00) ^{b)}
	治疗后90天与治疗前差值		4.80(1.00, 10.00)

注：LVEF，左室射血分数。

a) 与对照组同时时间比较， $P<0.05$ ；b) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ 。

《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》指出心衰为本虚标实之证，本虚以气虚为主，标实以血瘀为主，常兼有阴虚、阳虚^[14]。临床流行病学调查结果显示，IHF的基本中医证候特征为气虚血瘀^[15]，而芪参益气滴丸是由黄芪、丹参、三七、降香油制成的滴丸制剂，具有益气通脉、活血止痛之效，可针对气虚血瘀型心衰进行治疗。已有基础研究显示，芪参益气滴丸中含有丹参素、丹酚酸、丹参酮IIA、黄芪甲苷、迷迭香酸、三七皂苷R1、人参皂苷Rg1等24种主要生物活性成分，可协同发挥改善心肌损伤、提高心衰大鼠LVEF、改善线粒体功能障碍的作用^[16]；可通过TGF- β 1/Smads通路和Caspase-3信号通路分别抑制心衰大鼠心肌纤维化和细胞凋亡，达到保护心肌的效果^[17]；同时还具有改善心肌能量代谢、抗炎、抗血小板聚集等作用^[18]。临床研究方面，心肌梗死二级预防的大型临床试验显示芪参益气滴丸与阿司匹林的治疗效果相当^[19]；随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验研究结果亦显示，在西药治疗基础上加载芪参益气滴丸可进一步增加IHF患者6分钟步行距离，改善心功能和生存质量，且具有良好的安全性^[4]。

本研究通过队列研究设计，在多家二级、三级医院实施加载芪参益气滴丸治疗IHF的诊疗方案，旨在进一步观察其在临床应用中的实际疗效。研究结果显示，在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸能够明显改善IHF患者的心功能和生存质量，提高患者LVEF，且两组复合终点事件发生率比较差异无统计学意义。本研究结论与前期随机对照临床试验结果^[4]一致，而与设计严格的随机双盲对照试验相比，本研究中的患者与医生均处于真实的医疗环境中，相对更贴近于“真实世界”的情况，具有较好的外部真实性，研究结果更适宜于外推到广大患者群体。此外，本研究采用健康状况（包括功能状态、生活质量及症状）作为主要指标，一方面其临床信息采集便捷，且可从医生及患者各自角度进行评价，可提升评估的客观性，控制信息偏倚；另一方面较观察终点事件缩短了研究周期，提高了患者依从性。有研究显示，生活质量可作为心衰患者心源性死亡、心衰再住院及全因死亡的独立预测指标^[20]，相关国际指南亦将改善生活质量作为心衰的主要治疗目标之一^[21]，同时多项研究表明在疾病进程中，接近半数的心衰患者宁愿减少存活时间也希望自己的生活质量有所提高^[22-23]，因此，生活质量作为主要指标在心衰疗效评价中的应用越来越普遍。本研究的多因素分析结果亦表明，在现代治疗的真实环境中，在西药治疗基础上加服芪参益气滴丸可进一步改善IHF患者的心功能和生存质量，具有临床推广应用价值。

本研究尚存在一定的局限性。因采用队列研究设计，纳入病例时发现更多的IHF患者选择接受加载中医药的治疗方案，且这部分患者病情相对较重，虽然这体现了“真实世界”中这部分患者希望从中医药治疗中得到更多获益，能够更真实地反映

我国中西医结合治疗心衰的现状,但在本研究中这一结果导致了两组基线不均衡的情况发生。另外,受研究周期的限制,本研究未观察到终点事件的差异,今后还需从这一角度考虑进行进一步观察和研究。

致谢

诚挚感谢参与单位及负责人为本研究所做的贡献(按单位贡献排名):湖南省湘乡市人民医院(周崇伦),天津市南开医院(高晟),山西省寿阳县人民医院(张步强),阳泉煤业(集团)有限责任公司第三医院(耿建珍),天津市第三中心医院分院(郑刚),辽宁省建平县康复医院(宋瑞清),天津市中医药大学附属南开中医院(贾秀丽),湖北省枝江市人民医院(周军),天津市第一医院(刘爱东),安徽省芜湖市中医医院(郑梅生),河南省郑州市中心医院(许金斗),湖南省平江县第一人民医院(徐均龙),吉林省德惠市中医院(赵立爽),吉林省珲春市医院(于丽军),吉林省九台市人民医院(刘峰),吉林省梅河口市中心医院(张金良),吉林省通化市中心医院(张旭霞),山东省沂南县人民医院(黄传军),复旦大学附属华山医院宝山分院(徐兵),安徽省望江县医院(陶先涛),福建省古田县医院(张如钿),河北省安国市医院(秦灵芝),河北省南皮县人民医院(董辉),河北省玉田县医院(孔令军),黑龙江省齐齐哈尔市中医医院(李俊毅),黑龙江省传染病防治院(王晓峰),中国人民解放军第二五四医院(浦奎),青海省湟中县中医院(韩有吉),安徽省歙县人民医院(郑向军),陕西省神木县人民医院(孙胜利),浙江省海宁市人民医院(吴英),浙江省青田县人民医院(吴少琴),浙江省桐乡市第一人民医院(陆建洪),安徽省金寨县人民医院(王兴),河南省新密市中医院(徐安民),河南省上蔡县人民医院(黎永生),河南省襄城县人民医院(张清范),湖南省衡东县中医医院(罗学林),江西省高安市人民医院(马彬),河南省民权县中医院(潘成轩),湖南省长沙市望城区人民医院(刘辉),陕西省扶风县人民医院(郭演平),天津市北辰区中医医院(施乐),河北省唐山市中医院(高宪玺),吉林省白山市中心医院(邓秀娟),吉林省辉南县人民医院(郭宏岩),吉林省白山市江源区人民医院(陆海英),吉林省前郭尔罗斯蒙古族自治县医院(孙占胜),中国水利水电第一工程局有限公司总医院(王丽颖),江苏省阜宁县中医院(郑友祥),江苏省响水县人民医院(顾明峰),福建省东山县中医院(李东勇),河北省平山县人民医院(齐建伟),河北省遵化市人民医院(杨晓利),河南省新野县中医院(赵良辰),河南省沁阳市人民医院(马晓文),黑龙江省东宁市人民医院(王泽军),黑龙江省海林市人民医院(马翠涛),黑龙江省绥棱县人民医院(郭海),黑龙江省大兴安岭地区人民医院(戚大雷),黑龙江省第三医院(胡文艳),湖北省宜昌市夷陵医院(沈俊),湖北省随州市中心医院(张振建),湖北省天门市第一人民医院(万书平),华中科技大学同济医学院附属梨园医院(李蔚华),湖北省

武汉市普仁医院(王丽岳),湖北省郧西县人民医院(张茂洪),湖北省郧县人民医院(王林),青海省西宁市第三人民医院(朱淑琴),四川省成都市郫都区人民医院(晏明君),青海省民和回族土族自治县人民医院(张学花),江苏省金坛市中医医院(陈月明),陕西省宁强县天津医院(李素霞),河北省石家庄市第一医院(魏小刚),江苏省张家港市第一人民医院(周勇),江苏省溧阳市中医院(谢建农),江苏省泰州市第二人民医院(陆红进),河北省肃宁县人民医院(宋安伦),郑州大学第二附属医院(张丽华),江苏省如皋市中医医院(沈安明),河北省威县人民医院(张继胤),江苏省南京市溧水区中医院(朱志仑),浙江省兰溪市人民医院(何显森),安徽省临泉县人民医院(刘颖)。

参考文献

- [1] REDDY P, DUNN AB. The effect of beta-blockers on health-related quality of life in patients with heart failure [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(6): 679-689.
- [2] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究: 病因、临床特点和治疗情况初步分析 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5): 413-416.
- [3] HAO P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: evidence and potential mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [4] MAO J, ZHANG J, LAM CSP, et al. Qishen Yiqi dripping pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT IHF randomized clinical trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3881-3890.
- [5] 曲凤, 邢冬梅, 郑文科, 等. 芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的系统评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(3): 213-218.
- [6] ZHAO ZQ, WANG XL, HOU YZ, et al. Qishen Yiqi dripping pills for ischemic heart failure: a protocol for a prospective cohort study [J]. *Medicine*, 2018, 97(45): e13085.
- [7] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [8] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 195-206.
- [9] LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Committee [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(12): 1440-1463.
- [10] 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: 83-85.

- [11] CIBIS Investigators Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) [J]. *Circulation*, 1994, 90(4):1765-1773.
- [12] 崔小磊, 毛静远, 王贤良, 等. 心力衰竭中医证候的专家调查分析[J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23(2): 31-33.
- [13] 赵志强, 毛静远, 王贤良, 等. 基于患者报告的心力衰竭中医临床结局评价量表的科学性考评[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3):300-305.
- [14] 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.
- [15] 罗良涛, 赵慧辉, 冯玄超, 等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者临床流行病学调查[J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(9): 645-648.
- [16] ZHANG Y, YU J, ZHANG W, et al. An integrated evidence-based targeting strategy for determining combinatorial bioactive ingredients of a compound herbal medicine Qishen Yiqi dripping pills [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219:288-298. doi: 10.1016/j.jep.2018.02.041.
- [17] LU Y, WANG D, YUAN X, et al. Protective effect of Qishen Yiqi dripping pills on the myocardium of rats with chronic heart failure [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 17(1): 378-382.
- [18] LIN SQ, WEI XH, HUANG P, et al. QiShen YiQi Pills prevent cardiac ischemia-reperfusion injury via energy modulation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):967-974.
- [19] SHANG H, ZHANG J, YAO C, et al. Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomised clinical trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 738391. doi: 10.1155/2013/738391.
- [20] KATO N, KINUGAWA K, SEKI S, et al. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure [J]. *Circ J*, 2011, 75(7): 1661-1669.
- [21] 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 Cardiology (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.
- [22] STEVENSON LW, HELLKAMP AS, LEIER CV, et al. Changing preferences for survival after hospitalization with advanced heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(21):1702-1708.
- [23] STEWART GC, BROOKS K, PRATIBHU PP, et al. Thresholds of physical activity and life expectancy for patients considering destination ventricular assist devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(9):863-869.

***Qishen Yiqi Dripping Pill* (芪参益气滴丸) for Ischemic Heart Failure: a Multicenter Prospective Cohort Study**

WANG Shuai¹, ZHAO Zhiqiang¹, WANG Xianliang¹, YAN Xiaoyan², ZHONG Chengliang¹, SHANG Meixia³, WANG Cong¹, LIN Shanshan^{1,4}, HU Siyuan¹, MAO Jingyuan¹, ZHANG Boli⁴

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300381; 2. Peking University Clinical Research Institute; 3. Peking University First Hospital 4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety of *Qishen Yiqi Dripping Pill* (芪参益气滴丸, QYDP) in the treatment of ischemic heart failure (IHF) based on a real-world study. **Methods** In this prospective cohort study, 1,228 IHF patients from 84 hospitals across the country were enrolled, and they were divided into treatment group (644 cases) and control group (584 cases) according to patients' preference. Both groups received western medicine as required by the guidelines, and the treatment group was additionally administered with QYDP, 0.5 g each time, three times per day. The course of treatment for both groups was 90 days. The follow-up time was 30 days, 60 days, and 90 days after enrollment. The primary outcomes were New York Heart Association (NYHA) functional class and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) score. The secondary outcomes were the scores of the four examinations information in traditional Chinese medicine (TCM), left ventricular ejection fraction (LVEF), and composite endpoint events. The safety data set was used to analyze the occurrence of adverse events in the two groups during treatment. **Results** A total of 641 cases in the treatment group and 584 cases in the control group were included in the analysis. When measured 30 days, 60 days and 90 days after enrollment, the total effective rates regarding NYHA functional class in the treatment group and control group were 50.55% (324/641) versus

35.10% (205/584) ($P<0.01$), 58.66% (376/641) versus 40.07% (234/584) ($P<0.01$), and 71.45% (458/641) versus 48.63% (284/584) ($P<0.01$), respectively. Logistic regression analysis was used to correct for potential confounding factors at baseline, and the results showed that the addition of QYDP significantly improved the total effective rate regarding NYHA functional class ($P<0.01$). At 30 days and 90 days after enrollment, the MLHFQ scores of both groups significantly decreased as compared with those before treatment ($P<0.01$), and lower score was found in the treatment group than in the control group after 90 days treatment ($P<0.01$). After adjusting for potential confounding factors at baseline by multiple linear regression analysis, the results showed that the addition of QYDP significantly improved the MLHFQ score ($P<0.01$). Before treatment, the scores of the four examination information in TCM were higher, and the LVEF was lower in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). The scores of the four examination information significantly decreased, and the LVEF significantly increased in both groups after treatment ($P<0.01$), and the treatment group had lower score of four examination information ($P<0.01$). There were 20 patients (3.12%) with composite endpoint events in the treatment group and 27 patients (4.62%) in the control group ($P>0.05$). Totally, 36 adverse events in the treatment group and 34 in the control group occurred, and none was judged to be drug-related adverse reactions. **Conclusion** The addition of QYDP to western medicine can further improve the cardiac function and quality of life of IHF patients, and the safety in clinical application is good.

Keywords ischemic heart failure; *Qishen Yiqi Dripping Pill* (芪参益气滴丸); cardiac function; quality of life; cohort study

(收稿日期: 2021-08-02; 修回日期: 2021-10-30)

[编辑: 叶晨]

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

广告

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951 年—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951 年—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951 年—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987 年—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995 年—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005 年—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5-《中医杂志》(1987-1994)

1. 系统工具 2. 检索结果 3. 检索设置 4. 桌面设置 5. 帮助

1. 潜泻证治 2. 厥脱与中风的关系 3. 脉法三论 4. 针灸保健益寿探 5. 清热解毒法治疫气中毒 6. 余无言医方治验选介 7. 中医治疗高热症 8. 丁仲山外科医案三则 9. 闭经溢乳综合征证治 10. 医话二则 11. 甘露消毒丹新用 12. 中药结合治疗皮肤 13. 失眠从气论治 14. 男性不育症从肝 15. 东垣升阳泻火法 16. 井穴的变通应用 17. 姜瘤性胃炎 18. 中药重泻治 19. 三种不同治 20. 秦艽对老年便秘 21. 利胆合剂治 22. 中药治 23. 慢性胃炎 24. 八种组

1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968

选择年份