

·数字中医药·

本文引用:陈育群,黄政德,张鹏飞.振源胶囊联合西药治疗心力衰竭疗效及安全性的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):637-641.

振源胶囊联合西药治疗心力衰竭疗效及安全性的 Meta 分析

陈育群,黄政德*,张鹏飞

(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 **目的** 以 Meta 分析的方法对振源胶囊联合西药常规治疗心力衰竭的临床疗效与安全性进行系统评价。**方法** 通过中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库,检索振源胶囊治疗心力衰竭的随机对照临床试验文献。分别采用 Review Manager 5.2 软件、stata14 软件、GRADEprofr 3.6.1 软件对数据进行偏倚风险评估、Meta 分析,以及质量整体评价。**结果** 符合纳入标准文献有 13 篇,共纳入 1 051 例患者,文献整体质量偏低,Meta 分析结果显示:在左室射血分数(LVEF)指标中,由于存在异质故将纳入研究按疗程分为两组,疗程大于 6 周组[SMD=0.85,95%CI(0.66,1.04),Z=8.75, $P<0.0001$]与疗程小于 6 周组中治疗组均优于对照组;在心功能改善的总有效率[OR=3.71,95% CI(2.53,5.45),Z=6.71, $P<0.0001$]和不良反应发生率[RR=0.35,95% CI(0.18,0.67),Z=3.27, $P=0.001$]两指标中治疗组均优于对照组;以上结果均有统计学意义。**结论** 对于心力衰竭的治疗,西药治疗基础上加用振源胶囊疗效更好,而且药物的安全性较好。受纳入研究质量所限,上述结论可能存在偏倚,需开展更多高质量研究予以验证。

〔关键词〕 心力衰竭;振源胶囊;疗效;安全性;Meta 分析

〔中图分类号〕 R256.2;R541.6

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.016

A Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Zhenyuan Capsule on Heart Failure Combined with Western Medicine

CHEN Yuqun, HUANG Zhengde*, ZHANG Pengfei

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Zhenyuan capsule combined with Western medicine in the treatment of heart failure by Meta analysis. **Methods** The randomized controlled trials papers on heart failure with Zhenyuan capsule were searched from CNKI, Wanfang Data, Weipu Data, CBM Data. Review 5.2 Manager software, stata14 software, GRADEprofr 3.6.1 software were used to bias risk assessment, Meta analysis, and quality evaluation of the studies. **Results** The 13 papers including 1051 patients were included into the review. The overall quality of studies is low. The Meta analysis results showed that in the left ventricular ejection fraction (LVEF) index, due to the presence of heterogeneity, the studies were divided into two groups according to the course of treatment. The group with more than 6 weeks course treatment [SMD=0.85,95% CI (0.66, 1.04),Z=8.75, $P<0.0001$] and the group with less than 6 weeks course treatment were superior to the control group. The total efficiency of improving heart function [OR=3.71,95% CI (2.53,5.45),Z=6.71, $P<0.0001$] and the adverse reaction rate [RR= 0.35, 95% CI (0.18,0.67),Z=3.27, $P=0.001$] in the treatment group were better than the control group. The above results were statistically significant. **Conclusion** The Western medicine plus Zhenyuan capsule show better curative effect and good safety on heart failure.Because of the quality of included RCTs in this study is poor, the conclusions above may exist bias, more RCTs with efficacy; high quality are needed for confirming this tendency.

〔Keywords〕 heart failure; Zhenyuan capsule; efficacy; safety; Meta-analysis

〔收稿日期〕 2016-11-22

〔基金项目〕 国家自然科学基金资助项目(81373576,81503536);湖南省教育厅项目(14B136,14C0872);湖南省中医药管理局重点课题(201304);湖南省科技厅一般项目(2014SK3034);中西医结合防治心脑血管疾病的相关基础研究湖南省高校科技创新团队科研项目。

〔作者简介〕 陈育群,男,在读硕士研究生,研究方向:中医药治疗心血管疾病。

〔通讯作者〕 * 黄政德,男,教授,博士研究生导师,E-mail:hzd112@163.com。

心力衰竭(HF)是在心肌长期受损的情况下,心室重构引起心室充盈与射血功能减退所表现出来的综合征,是各种高危因素引起心脏疾病发生与发展的终末阶段,临床发病率随着人们年龄的增加而上升,而且死亡率也很高,5年的存活与恶性肿瘤相仿。治疗心力衰竭的常规西药主要采用联合用药的方案,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂三者联合应用被称之为治疗HF的“金三角”,并在此基础上合理应用强心苷、利尿剂等药物,目前该病的住院率及死亡率较以前大为降低,但仍维持在较高水平。振源胶囊(药品生产厂家为吉林省集安益盛药业股份有限公司)是中成药制剂,其治疗HF有明显的临床效果且不良反应较少,越来越多得到临床医生的关注,本文运用循证医学的研究方法,对振源胶囊治疗HF的随机对照试验进行了Meta分析,对其临床疗效和安全性进行了系统评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以现有国内公开发表的振源胶囊治疗心力衰竭的随机对照试验为研究对象,计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库。数据库的检索关键词为振源胶囊、心力衰竭。检索年限从建库起始,截止至2016年12月。

1.2 纳入标准

(1)文献为随机对照试验;(2)文献纳入的研究对象均符合心力衰竭诊断的统一标准,符合美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II~IV级,或左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$;(3)干预措施:西药阳性对照药加用振源胶囊治疗心力衰竭,剂量与疗程不限;(4)观察指标:心功能疗效改善情况及左心室射血分数。

1.3 剔除标准

(1)没有阳性对照组的文献;(2)基线不一致的文献;(3)重复发表的文献;(4)动物实验的文献;(5)文献综述。

1.4 疗效判定标准

(1)心功能疗效评定:显效为心衰基本控制或心功能提高2级以上者;有效为心功能提高1级,但不及2级;无效为心功能提高不到1级者。总体有效率=显效率+有效率^[1]。(2)治疗前后的左室射血分数(LVEF)检测指标。

1.5 文献资料的筛选与提取

由3位研究人员组成文献评价团队,其中两位独立阅读检索到的文献题目和摘要,排除不符合标准的文献,比对纳入标准详细阅读可能符合的文献全文,并交叉核对纳入的文献,对彼此有不同看法文献,由第3位研究员审查后决定其是否纳入。

1.6 文献质量评价

1.6.1 偏倚风险评估 由2位研究员按照Cochrane手册5.1.0^[2]针对RCT的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.6.2 文献的整体质量 基于Meta分析的结果,应用GRADE系统推荐分级方法^[3]评价证据质量,证据质量可分为高质量、中等质量、低质量、极低质量。

在RCT中降低证据质量的有5个因素:(1)研究的局限性;(2)研究结果的不一致;(3)间接证据;(4)结果不精确;(5)报告有偏倚。

评价工具采用GRADEprofiler 3.6.1软件对证据等级进行编辑、分析和制表。

1.7 统计学处理

采用Review Manager 5.2统计软件对文献进行偏倚风险评价。用stata 14软件对数据进行Meta分析,计数资料与计量资料分别用优势比值比(OR)、相对危险度(RR)、标准化均数差(SMD)表示,两者置信区间都使用95%CI表示。异质性检验标准用P值与I²值,当P<0.1时认为有显著异质性,且I²<50%时采用随机效应模型分析,但I²>50%时不合并统计效应量,只对各个研究作定量描述,当P>0.1时认为无显著异质性,采用固定效应模型分析,用Galbraith星状图和亚组分析异质来源,用egger测试对发表偏倚进行定量分析。

2 结果

2.1 一般情况及偏倚风险评价

通过计算机检索、人工粗筛、阅读全文最终纳入以常用西药为阳性对照组的RCT文献13篇^[4-16],共1051例,其中治疗组531例,对照组520例,疗程最多为6个月,详见表1。整体偏倚风险评价见图1。

2.2 心功能改善比较

对纳入研究的10篇文献^[4-6,8,10-12,14-16]共831例患者的治疗心功能总有效率(显效+有效)进行Meta分析,异质性检验方面P=0.836,I²=0.0%,所以采用固定效应模型进行Meta分析(详见图2),OR=3.712,95%CI[2.531,5.445],差异具有统计学意义(Z=6.71,P<0.000 01),说明治疗组的心功能改善总有效率明显高于对照组。

表 1 振源胶囊治疗心力衰竭 RCT 文献信息

编号	文献	例数		干预措施		疗程/w	基线情况	指标	偏倚风险评估						
		T	C	T	C				A	B	C	D	E	F	G
1	廖瑜修 ^[2009]	39	39	常规西药+振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药	4	可比	①②③	N	N	H	H	N	L	N
2	李冬凤 ^[2009]	60	60	常规西药+振源胶囊 1 g、3 次/d	常规西药	2	可比	①②③	N	N	H	H	N	L	N
3	李建山 ^[2010]	45	42	常规西药+振源胶囊 0.25~0.5 g、3 次/d	常规西药	24	一致	①②	N	N	H	H	N	L	N
4	刘忠贵 ^[2011]	26	26	常规西药+振源胶囊 0.25 g、3 次/d	常规西药	24	可比	①③	L	N	H	H	N	L	N
5	叶庆红 ^[2012]	37	37	常规西药 ^a +振源胶囊 0.5 g、2~3 次/d	常规西药 ^a	6	一致	①②	H	N	H	L	L	L	N
6	代春靖 ^[2013]	32	32	常规西药 ^a +振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药 ^a	24	一致	①②③	N	N	H	H	N	L	N
7	杨 敏 ^[2013]	45	45	常规西药 ^a +振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药 ^a	6	一致	①②③	N	L	H	H	L	L	N
8	段学忠 ^[2014]	42	42	常规西药+振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药	12	一致	①②③	N	N	H	H	N	L	N
9	陈长贵 ^[2014]	45	44	常规西药+振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药	4	可比	①②③	L	N	H	H	N	L	N
10	文 军 ^[2015]	53	52	常规西药+振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药	12	可比	②③	N	N	H	H	N	L	N
11	陈晓丽 ^[2015]	41	40	常规西药 ^a +振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药 ^a	4	一致	①③	N	N	H	L	L	L	N
12	马 速 ^[2015]	36	32	常规西药+振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药	4	可比	①③	N	N	H	H	N	L	N
13	李 琳 ^[2016]	30	30	常规西药 ^a +振源胶囊 0.5 g、3 次/d	常规西药 ^a	4	一致	①	L	N	H	H	N	L	N

注:T.治疗组;C.对照组;常规西药:血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、洋地黄制剂、 β 受体阻滞剂等常规抗心力衰竭药;a.在常规西药的基础上加用了对合并症的治疗药物;①心功能,②左室射血分数,③不良反应率;A.随机分组;B.分配方案隐藏;C.对实施人员与患者实行盲法;D.对测量人员实施盲法;E.病例失访与脱落意向性分析;F.选择性报告;G.其他偏倚。L.低风险;H.高风险;N.风险未知。

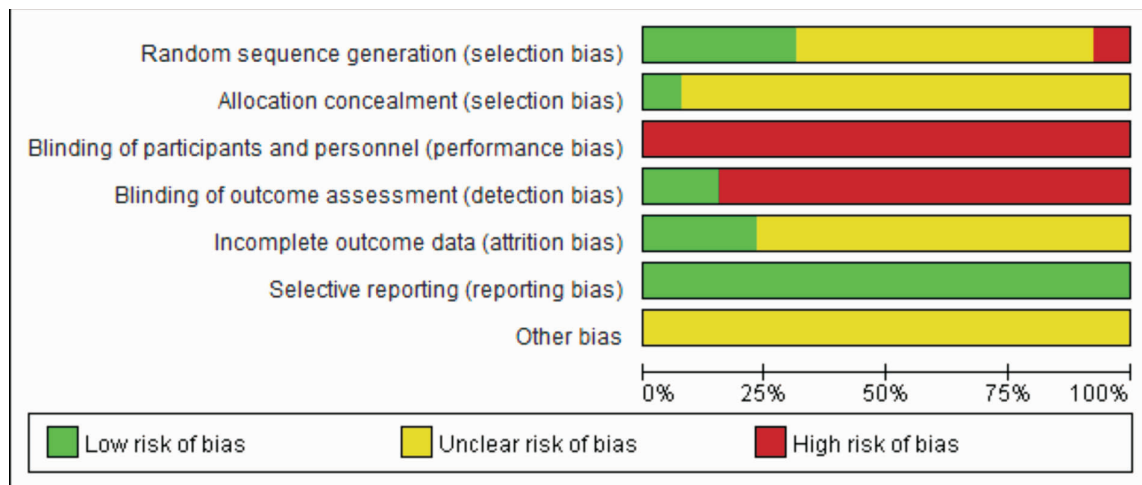


图 1 纳入研究偏倚风险项目所占百分比

2.3 治疗后左室射血分数(LVEF)值的比较

有 10 篇文献^[4-5,7-14]比较了治疗组与对照组在治疗后 LVEF 值的变化,在治疗后 LVEF 的 Meta 分析中,异质性检验 $P<0.00001$, $I^2=88.8\%$,提示各研究间存在异质,经 Galbraith 星状图(详见图 3)分析有 4 篇文献^[4-5,12,14]存在较大异质,仔细研究这 4 篇文献发现疗程可能是异质的来源,于是采用疗程进行亚组分析(详见图 4),将存在异质的 4 篇文献^[4,5,12,14]根据疗程分在疗程 <6 周组,其他的分在疗程 ≥ 6 周组,(1)疗程 ≥ 6 周组, $P=0.402$, $I^2=2.2\%$,说明各研究间不存在异质,采用固定效应模型进行分析,结果显示 [$SMD=0.85$, $95\%CI (0.66, 1.04)$, $Z=8.75$, $P<0.000 1$],差异有统计学意义;(2) 疗程 <6 周组, $P<0.000 01$, $I^2=95.3\%$,说明各研究间存在较大异质,不宜作效应

统计量合并,仅作定性描述,4 篇文献^[4,5,12,14]治疗组治疗后 LVEF 值均高于对照组治疗后的 LVEF 值,且有统计学意义。

2.4 不良反应的发生率比较

一共有 10 篇文献^[4,5,8-15]报道了不良反应,5 篇文献^[4-5,11,13,15]报道为无不良反应,另外 5 篇文献^[8-10,12,14]则报道为有不良反应,其中 2 篇文献^[8,14]以 TESS 评分为指标比较了不良反应,经 Meta 分析,异质性检验为 $P<0.000 1$, $I^2=90\%$,文献异质较大合并效应量意义不大,从单个文献来看,文献^[8]提示治疗组不良反应优于对照组,文献^[14]则提示治疗组与对照组的不良反应无区别。对另外的 3 篇文献^[9-10,12]不良反应率的比较做了 Meta 分析,异质性检验 $P=0.93$, $I^2=0\%$,说明各研究间不存在异质,因此使用固定效应模型进

行Meta分析(详见图5),结果显示:RR=0.35,95% CI (0.18,0.67), $Z=3.27$, $P=0.001$,说明治疗组的不良反应率低于对照组,且有统计学意义。

2.5 发表偏倚分析

因为心功能改善比较与治疗组左室射血分数(LVEF)值的比较分别有10篇文献纳入,所以针对这两个指标进行egger发表偏倚定量分析。心功能改善比较的egger分析结果 $P=0.008$ (详见图6),提示存在发表偏倚,LVEF值的比较egger分析结果 $P=0.067$,提示没有发表偏倚。

2.6 敏感性分析

针对各结局指标的Meta分析进行敏感性分析,结果显示各结局指标的Meta分析结果稳定。

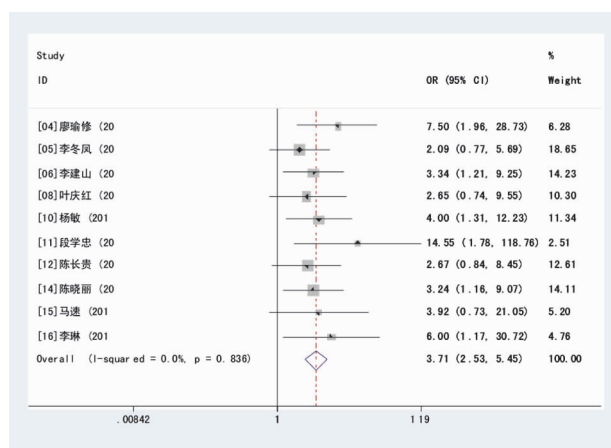


图2 振源胶囊治疗心力衰竭心功能临床疗效 Meta 分析森林图

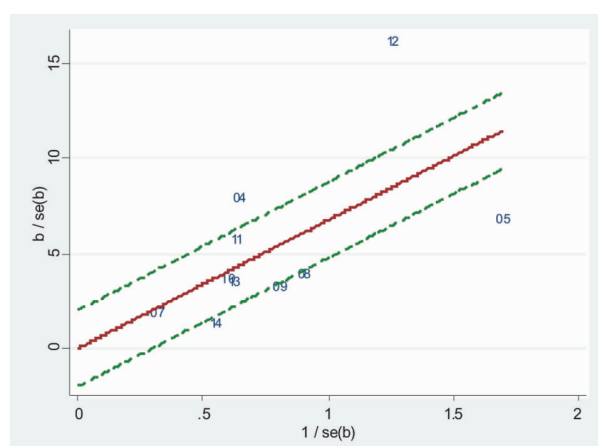


图3 Galbraith 星状图

2.7 GRADE 证据质量评价

本研究有3个主要结局,分别为心功能临床疗效比较、治疗后LVEF结果比较、不良反应的发生率比较,对每个结局进行GRADE证据质量评价,结果显示心功能临床疗效指标证据推荐等级为低等级,详见表2(用GRADEprofiler3.6.1软件对数据进行分析后制作而成)。

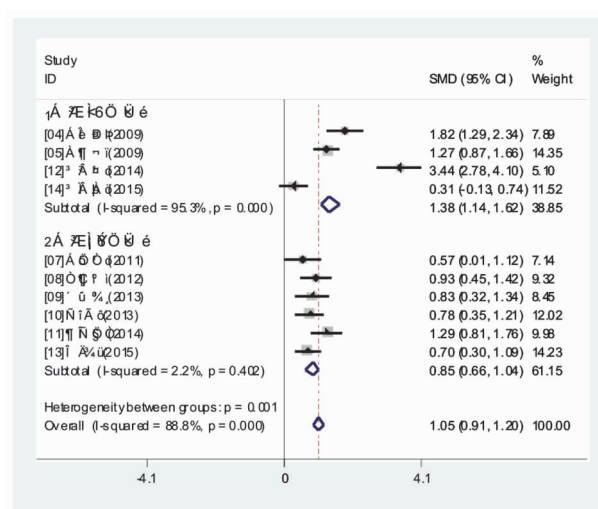


图4 振源胶囊治疗心力衰竭治疗后LVEF值亚组 Meta 分析森林图

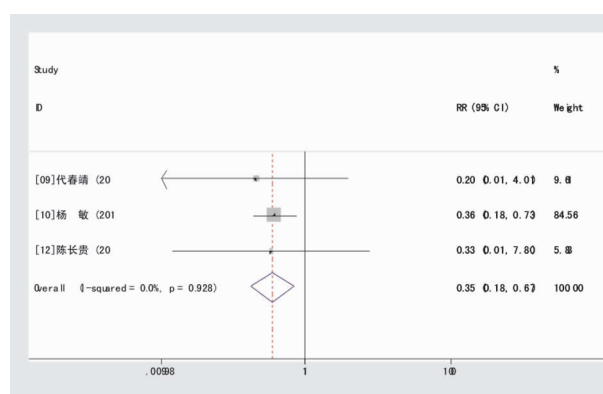


图5 振源胶囊治疗心力衰竭不良反应率累积 Meta 分析森林图

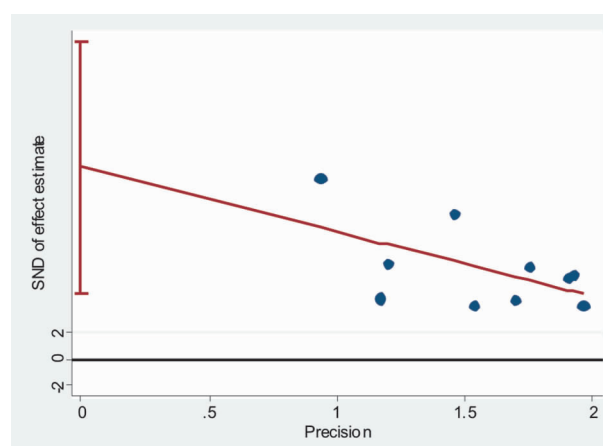


图6 振源胶囊治疗心力衰竭心功能临床疗效 egger 发表偏倚分析图

3 讨论

心力衰竭是心脏在各种高危因素的作用下发生相应的病理改变的终末阶段,其病理生理以神经内分泌过度激活、心肌受损和心室重构为主。中医认为本虚标实是心力衰竭总的病机,本虚是指心脏的气、阳亏虚,标实则是指水饮内停、血瘀内结。心气亏虚

表2 振源胶囊治疗心力衰竭 GRADE 证据质量评价

结局指标	研究数	治疗组	对照组	95%CL	偏倚风险	证据质量评价			发表偏倚	重要性	证据质量
						一致性	间接性	精确性			
心功能临床疗效	10	377/420	290/411	RR1.27(1.19,1.36)	严重 ¹⁾	无	无	无	无	重要	低级

注:1)未采用正确的随机分配和隐藏方法。

是心脏功能开始衰退的起点,并且一直存在于心力衰竭发生发展的全过程中,也是该病常见和最早出现的证候,中医认为心主血脉,主全身气血的运行,《灵枢·经脉第十》认为气不足则脉不通,脉不通则血液不能正常流通,因此,如果心气亏虚,则无力推动全身气血的运行,导致气血瘀滞,阻塞脉道,使血溢于脉外或凝滞于脉中,“血不利则为水”,所以瘀水互结、痰浊不化,若心气达到极虚时,则会出现虚阳外越的危候。因此补心气是中医治疗心力衰竭根本所在。振源胶囊是由人参果实提取的总皂苷制成的新药,具有大补元气、生津止渴、益气利尿消肿之功。研究表明振源胶囊能明显增加心输出量、减慢心率,改善心脏功能^[7]。所以无论从中医还是西医的角度来看,振源胶囊治疗心力衰竭都具有可靠的理论基础。

研究团队选取了自振源胶囊上市以来发表的13篇文献,进行了Meta分析,其中心功能疗效的计数资料有10篇文献,分析结果显示:治疗组心功能疗效的有效率高于对照组,差异有统计学意义;治疗后左室射血分数的计量资料有10篇文献,分析结果显示:疗程大于6周组治疗组左室射血分数改善优于对照组,差异有统计学意义;疗程小于6周组的4个研究中单个研究显示治疗组左室射血分数改善优于对照组;以上分析说明在改善心功能和提高左室射血分数方面,在常规西药的基础上加用振源胶囊的效果要优于单纯用西药的效果,但是以后的研究要注意疗程的统一,最好在6周以上。最后,在不良反应Meta分析中发现在西药基础上加用振源胶囊不会增加不良反应率,可见振源胶囊用药是安全的。

上述分析结果为振源胶囊治疗心力衰竭的临床疗效与安全性提供了依据,但是在大部分研究中存在临床与方法学上的局限性:(1)在13篇研究中只有3个研究^[8,10,12]说明了具体的随机分组方法,1个研究^[9]提及分配隐藏,2个研究^[11,15]提及对测量人员实施盲法,3个研究^[8,10,14]说明了病人脱落与剔除情况,可见文献存在实施与测量方面的偏倚;(2)通过对疗程的亚组分析确定了疗程长短不一是各研究产生异质的重要原因,因此本分析提示以后的临床试验中应注意疗程的统一;(3)存在发表偏倚,可能是存在未发表的阴性结果研究。由于存在以上不足最终导致在GRADE评价体系中对纳入文献的质量评

价结果偏低,因此,期待更多的大样本、多中心、随机对照的临床研究来进一步证实振源胶囊治疗心力衰竭的临床疗效与安全性。

参考文献:

- [1] 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,2002:83-84.
- [2] Higgins J, Altman D, Sterne J, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S In: Sterne J, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [M]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org>: The Cochrane Collaboration; 2011.
- [3] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[M]. BMJ (Clinical research ed.), 2004, 328(7454): 1490.
- [4] 廖瑜修.振源胶囊治疗慢性心力衰竭临床观察[J].中成药,2009,31(2):179-181.
- [5] 李冬凤.振源胶囊治疗慢性充血性心力衰竭气虚血瘀证疗效观察[J].河北中医,2009,31(11):1703-1704.
- [6] 李建山.振源胶囊联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭 66 例疗效观察[J].药物与临床,2016,17(18):48-49
- [7] 刘忠贵,王先明,张加力.振源胶囊对 52 例无症状心衰患者的干预研究[J].中国实用医药,2011,6(12):36-38.
- [8] 叶庆红,陈志斌,唐 锴.振源胶囊联合帕罗西汀治疗慢性心力衰竭伴发焦虑、抑郁的疗效[J].广东医学,2012,33(12):1820-1823.
- [9] 代春靖.振源胶囊治疗冠心病心力衰竭合并糖调节受损的临床观察[J].中国实用医药,2013,8(24):22-23.
- [10] 杨 敏,冯 萍.振源胶囊联合帕罗西汀治疗慢性心力衰竭伴发焦虑的临床观察[J].中国基层医药,2013,20(19):2995-2997.
- [11] 段学忠,王翔艳,徐 静,等.振源胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭 42 例疗效观察[J].中国中医药科技,2014,21(2):192-193.
- [12] 陈长贵.振源胶囊治疗慢性心力衰竭 45 例临床观察[J].中医药导报,2014,20(6):106-108.
- [13] 文 军,王春梅,丁润会,等.曲美他嗪联合振源胶囊治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].河北医药,2015,37(9):1367-1368.
- [14] 陈晓丽,罗 智,魏立和.振源胶囊联合小剂量劳拉西泮治疗老年慢性心力衰竭伴焦虑症状的临床观察[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(8):602-606.
- [15] 马 速,胡锦庆.中西医结合治疗慢性心力衰竭 36 例观察[J].实用中医药杂志,2015,31(10):936-937.
- [16] 李 琳,杜鸿瑶,刘立壮,等.振源胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭伴焦虑抑郁状态病人临床疗效分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(12):1319-1321.
- [17] 高益民.对新药振源胶囊(人参总皂苷)上市后临床药学的再评价[Z].中国国际中医药博览会论文集(A),2003:37.

(本文编辑 马 薇)