

中西医结合治疗急性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析

张松¹ 张雪梅² 高培阳¹

(1. 成都中医药大学附属医院重症医学科, 四川 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 611137)

【摘要】目的 系统评价中西医结合治疗急性心力衰竭(心衰)的临床疗效。**方法** 全面检索美国国立图书馆 PubMed 数据库、中国生物医学文献数据系统(SinoMed)、中国知网 CNKI 数据库、中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数据资源系统、中国中医药数据库检索系统,收集 1990 年至 2014 年 5 月正式发表的中西医结合(试验组)与单纯西医治疗(对照组)急性心衰的随机对照临床试验(RCT)的文章,采用 Cochrane 系统评价员手册 4.2.2 质量评价标准评价文献方法学质量,运用 RevMan 5.2 软件对符合纳入标准的文献进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 18 篇 RCT 文献、1 374 例患者。质量评价等级均为高偏移度。Meta 分析显示:与对照组比较,试验组临床综合疗效明显提高[优势比(*OR*)=5.04, 95% 可信区间(95%*CI*)为 3.31~7.69, *P*<0.000 01], B 型脑钠肽(BNP)水平明显降低[标准均数差(*SMD*)=-1.31, 95%*CI*为 -1.78~-0.83, *P*<0.000 01], 左室射血分数(LVEF)明显增加(*SMD*=0.79, 95%*CI*为 0.52~1.07, *P*<0.000 01);中医证候疗效明显提高[分类变量:相对危险度(*RR*)=1.30, 95%*CI*为 1.06~1.59, *P*=0.01;定量变量:均数差(*MD*)=-1.67, 95%*CI*为 -2.48~-0.86, *P*<0.000 1];舒张功能明显改善(*SMD*=0.64, 95%*CI*为 0.05~1.24, *P*<0.05)。**结论** 中西医结合治疗急性心衰较单纯西医治疗可明显提高临床疗效,然而研究文献的低质量限制了结论的可信度。

【关键词】 中西医结合疗法; 急性心力衰竭; 临床疗效; Meta 分析

A Meta analysis on clinical therapeutic effects of integrated traditional Chinese and western medicine for treatment of patients with acute heart failure Zhang Song*, Zhang Xuemei, Gao Peiyang. *Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Zhang Song, Email: 15828664691@163.com

【Abstract】Objective To systemically evaluate the clinical therapeutic effect of combined traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine for treatment of acute heart failure by Meta analysis. **Methods** The America National Library PubMed and China Biomedical Literature Data System (SinoMed), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Data Resource, Wanfang Data Resource, Chinese TCM Database Retrieval System were searched from 1990 to May 2014 to identify the formally published randomized controlled trials (RCTs) in which the effects of combined TCM and western medicine (experiment group) or simple western medicine (control group) for treatment of patients with acute heart failure were reported. The Cochrane system 4.2.2 quality evaluation standard in Evaluation Handbook was applied to assess the methodological quality of literature. The Cochrane Collaboration's RevMan 5.2 software was used to seek the literatures consistent to the criteria of enrolling into the study for Meta analysis. **Results** There were 18 RCTs, and all together 1374 cases were included in the data. The grade of methodological quality of the enrolled studies was of high migration. Meta analysis showed: compared with the control group, the clinical efficacy in experimental group was significantly higher [odds ratio (*OR*) = 5.04, 95% confidence interval (95%*CI*): 3.31 - 7.69, *P* < 0.000 01]; the level of type B natriuretic peptide (BNP) was significantly reduced [standardized mean difference (*SMD*) = -1.31, 95%*CI*: -1.78 to -0.83, *P* < 0.000 01]; left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly increased (*SMD* = 0.79, 95%*CI*: 0.52 - 1.07, *P* < 0.000 01); the therapeutic effect on TCM syndrome was significantly elevated [categorical variables: relative risk (*RR*) = 1.30, 95%*CI*: 1.06 - 1.59, *P* = 0.01; quantitative variables: mean difference (*MD*) = -1.67, 95%*CI*: -2.48 to -0.86, *P* < 0.000 1] and cardiac diastolic function was significantly improved (*SMD* = 0.64, 95%*CI*: 0.05 - 1.24, *P* < 0.05). **Conclusions** The clinical therapeutic effects of combined TCM and western medicine are significantly higher than those of simple western medicine for treatment of patients with acute heart failure. However, the low quality of the reports involved in this study limits the reliability of this conclusion.

【Key words】 Combined traditional Chinese and western medicine; Acute heart failure; Clinical curative effect; Meta analysis

急性心力衰竭(心衰)临床上以急性左心衰较为多见,而急性右心衰较为少见。急性心衰已成为

年龄>65岁患者住院的主要原因,是重症加强治疗病房(ICU)收治的主要病种之一。美国心衰的患病率为1.5%~2.0%,患者约500万人,每年新增50万人,每年大约需要29亿~56亿美元用于心衰的治

疗^[1]；欧洲心衰的患病率为 2%~3%^[2]。我国急性心衰预后很差，住院病死率为 3%，6 个月的再住院率为 50%，5 年病死率高达 60%^[3]。急性心衰的治疗包括镇静、限制液体、强心、利尿、扩血管等，在改善症状方面疗效显著。但是急性心衰中大部分为慢性心衰急性加重恶化而发生，预后极差。目前常采用在西医治疗的基础上结合中医辨证论治，已有很多关于中西医结合治疗急性心衰的临床报道，但尚无相关的多中心、大样本临床试验，而现有文献在研究上存在着差异。故本研究采用 Meta 分析，整合文献，系统评价中西医结合治疗急性心衰的临床疗效，为临床治疗和研究急性心衰提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索：全面检索美国国立图书馆 PubMed 数据库、中国生物医学文献数据系统 (SinoMed)、中国知网 CNKI 数据库、中文科技期刊全文数据库 (维普)、万方数据资源系统、中国中医药数据库检索系统，收集 1990 年至 2014 年 5 月正式发表的随机对照临床试验 (RCT) 的文献。检索方法，在期刊数据库主题检索处输入检索词：“急性心衰”或“急性心力衰竭”或“急性左心衰”或“急性右心衰”或“急性心功能不全”或“acute heart failure”或“left-side heart failure”、“中医”或“中西医”或“中药”或“traditional Chinese medicine and western medicine”、“临床”或“clinical”。

1.2 文献纳入及排除标准：纳入标准：① 随机对照试验，无论是否采用盲法；② 纳入患者诊断为急性心衰 (按照当时诊断标准)；③ 对照组为西医常规治疗 (利尿、强心、扩血管等)，试验组在西医常规治疗基础上联合中药治疗；④ 临床疗效评价指标包括下列任意 1 项：临床疗效、血浆 B 型脑钠肽 (BNP) 水平、左室射血分数 (LVEF)、中医证候疗效、舒张功能改善情况。排除标准：① 文献中病例数少于 16 例；② 动物实验、综述等文献。

1.3 文献的筛选及质量评价：检索的文献由 2 名评价员按照纳入标准及排除标准提取，遇到分歧由第 3 名评价员决定。质量评价采用 Cochrane 系统评价员手册 4.2.2 的质量评价标准：① 随机方法；② 分配隐藏；③ 盲法；④ 失访和意向性分析 (ITT)。按照质量评价标准将文献分为 3 个等级：低偏度：均符合质量评价标准；中偏度：有 1 项未描述质量评价标准；高偏度：有 2 项或以上未描述或有 1 项不符合疗效评价标准。

1.4 统计学方法：全部数据采用 RevMan 5.2 软件

进行 Meta 分析。对于临床综合疗效、中医证候疗效等二分类变量，选择优势比 (OR)、相对危险度 (RR) 作为指标效应度；对于血浆 BNP、LVEF 等定量指标，选用加权均数差 (WMD) 为效应尺度。异质性检验采用 Q 检验，若多个研究中无异质性 ($P > 0.1$)，采用固定效应模型合并统计量；若存在异质性 ($P \leq 0.1$)，采用随机效应模型合并统计量。

2 结果

2.1 检索结果：共检索文献 2 213 篇，阅读文献题目及摘要，排除重复文献及符合排除标准的文献 536 篇。阅读全文，按照纳入标准最终提取文献 18 篇^[4-21]，均为中文文献。

2.2 纳入文献的患者情况：18 篇文献中纳入急性心衰患者 1 374 例，试验组 704 例，对照组 674 例，年龄范围 32~85 岁。

2.3 纳入文献的研究设计 (表 1)：18 篇文献中 3 篇^[4, 15-16]为完全随机；均未提及盲法，未进行 ITT。

表 1 中西医结合治疗急性心衰
Meta 分析纳入研究文献的质量评估

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访和 ITT	质量等级
李洪雷 ^[18]	入院顺序	未提及	未提及	无	高偏度
何新兵等 ^[20]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
郭玉凡等 ^[19]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
杨福龙 ^[13]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
赵国平 ^[4]	随机数字表法	未提及	未提及	无	高偏度
胡永学 ^[16]	随机数字表法	未提及	未提及	无	高偏度
蔡宏文等 ^[14]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
焦英杰 ^[17]	入院先后顺序	未提及	未提及	无	高偏度
吴辉等 ^[15]	按 1:1 简单随机法	未提及	未提及	无	高偏度
郭予武等 ^[6]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
陈丽娟等 ^[5]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
纳梅芳 ^[9]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
李峰蓉 ^[8]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
柳立红等 ^[21]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
彭春鸽 ^[11]	就诊顺序	未提及	未提及	无	高偏度
俞江恒等 ^[7]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
陶江等 ^[10]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度
郭慧 ^[12]	未描述	未提及	未提及	无	高偏度

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床综合疗效：11 篇文献^[4-6, 8-10, 13-14, 17-18]报告了临床综合疗效，Meta 分析显示，各文献研究结果间无统计学异质性 ($P=0.97$, $I^2=0\%$)，故选取固定效应模型合并统计量。Meta 分析结果显示：与对照组比较，试验组临床疗效明显提高 ($OR=5.04$,

95%CI 为 3.31 ~ 7.69, $P < 0.000\ 01$; 图 1)。

2.4.2 BNP: 10 篇文献^[1, 5-8, 10, 14-15, 18, 20]报告了 BNP, Meta 分析显示各文献研究结果存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 88\%$), 故采用随机效应模型合并统计量, 运用标准化均数差 (SMD) 为效应尺度。结果显示: 与对照组比较, 试验组 BNP 水平明显降低 (SMD = -1.31, 95%CI 为 -1.78 ~ -0.83, $P < 0.000\ 01$; 图 2)。

2.4.3 LVEF: 7 篇文献^[4, 7-8, 15-16, 18, 20]报告了 LVEF, Meta 分析显示各文献研究结果存在统计学异质性 ($P = 0.02$, $I^2 = 60\%$), 故采用随机模型合并统计量, 运用 SMD 为效应尺度。结果显示: 与对照组比较, 试验组 LVEF 明显增加 (SMD = 0.79, 95%CI 为 0.52 ~ 1.07, $P < 0.000\ 01$; 图 3)。

2.4.4 中医证候疗效: 4 篇文献^[4, 16-18]报告了中医证候疗效, 2 篇分类变量文献^[4, 16]无统计学异质性

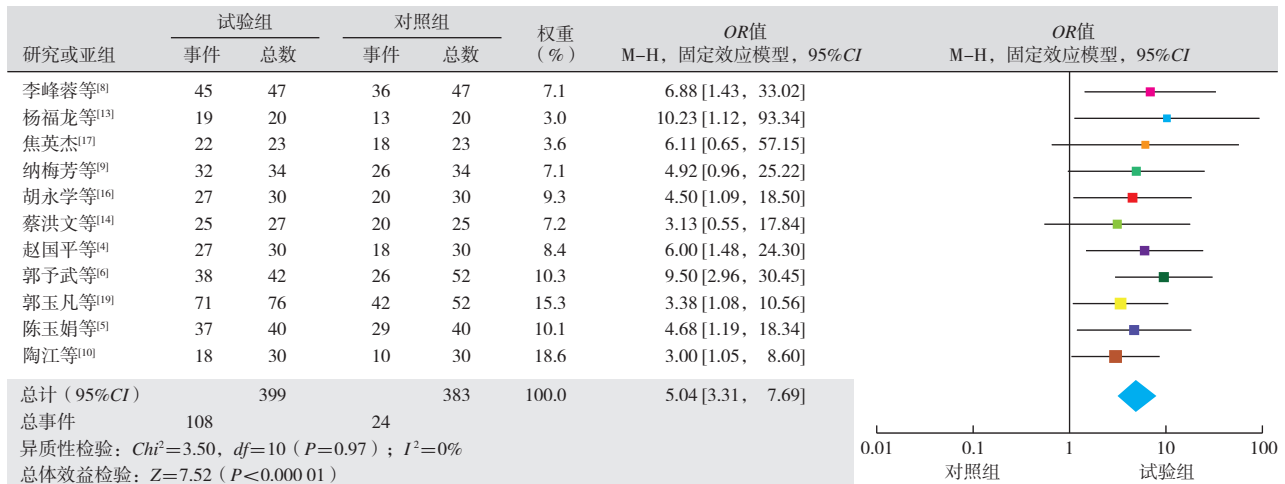


图 1 中西医结合疗法对心衰患者的临床综合疗效 Meta 分析森林图

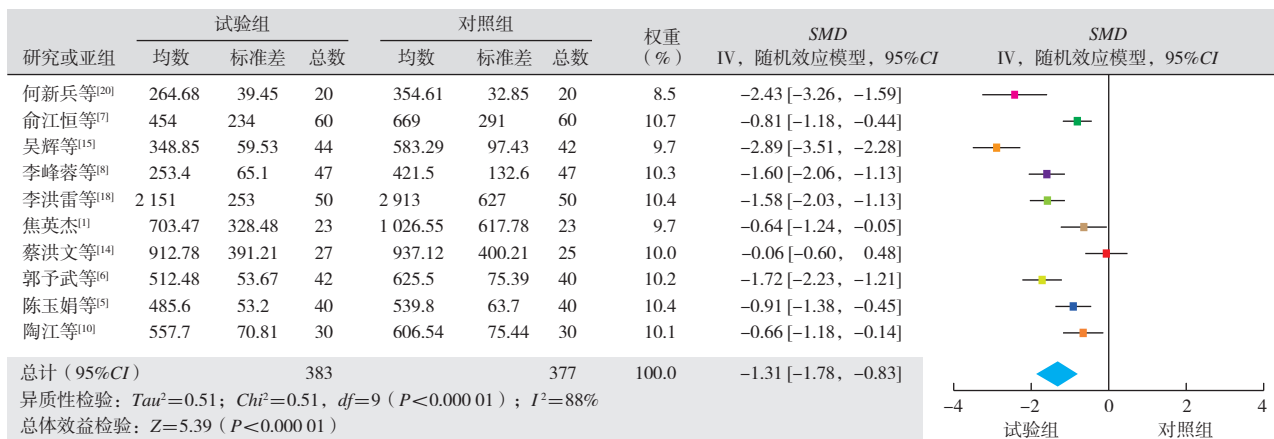


图 2 中西医结合疗法对心衰患者 BNP 影响的 Meta 分析森林图

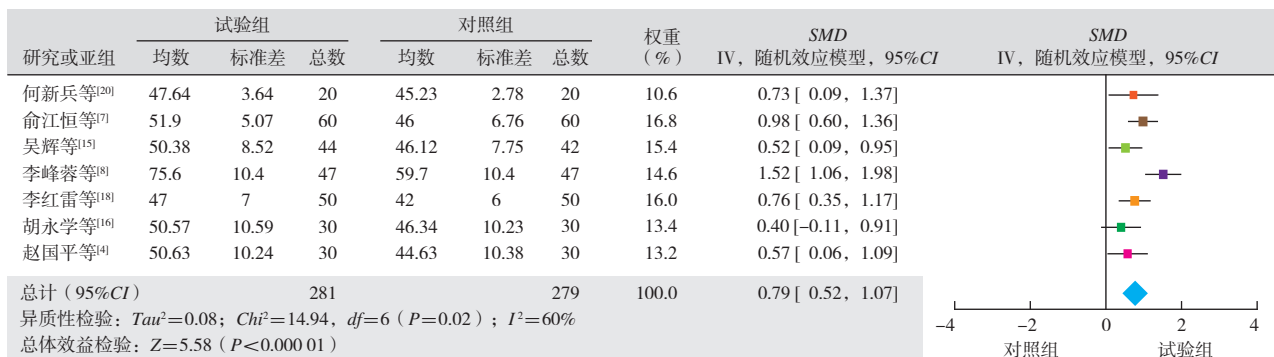


图 3 中西医结合疗法对心衰患者 LVEF 影响的 Meta 分析森林图

($P=0.91$, $I^2=0\%$),故选取固定效应模型合并统计量。结果显示:与对照组比较,试验组中医证候疗效明显提高($RR=1.30$, 95%CI 为 1.06~1.59, $P=0.01$;图 4)。2 篇定量变量文献^[17-18]无统计学异质性($P=0.13$, $I^2=57\%$),故选取固定效应模型合并统计量。结果显示:与对照组比较,试验组中医证候疗效明显提高($MD=-1.67$, 95%CI 为 -2.48~-0.86, $P<0.0001$;图 5)。

2.4.5 舒张功能(E/A)改善情况:3 篇文献报告了 E/A, Meta 分析显示各文献研究结果存在统计学异质性($P=0.01$, $I^2=76\%$),故采用随机效应模型合并统计量,运用 SMD 为效应尺度。结果显示:与对照组比较,试验组舒张功能明显改善($SMD=0.64$, 95%CI 为 0.05~1.24, $P<0.05$;图 6)。

2.4.6 乳酸、肾功能、低血压反应、住院期间病死率、血流动力学变化、再住院率:乳酸^[18]、肾功能^[14]、低血压反应^[12]、再住院率^[16]4 个指标各有 1 个研究涉及,结果显示:乳酸及再住院率两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),试验组血肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)下降、低血压反应次数与对照组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。有 2 个文献涉及住院

期间病死率^[18]、血流动力学变化^[12],结果显示:两组住院期间病死率比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),试验组患者血流动力学变化较对照组更稳定(均 $P<0.05$)。

2.4.7 发表偏倚(图 7):漏斗图显示,中西医结合疗法对急性心衰患者临床综合疗效、BNP、LVEF 影响的漏斗图不对称,提示有发表偏倚。

2.5 不良反应:3 篇文献^[4,15,21]提及不良反应(2 篇有不良反应,1 篇无不良反应),余 15 篇未提及。

3 讨论

临床上导致急性心衰的原因很多,如急性冠脉综合征(ACS)、大剂量的液体复苏、高血压性心脏病、风湿性心脏病等。目前强调左右心衰、心脏收缩功能正常及下降分开来治疗。西医对于急性心衰的治疗主要包括急性期治疗及改善预后两个方面,急性期治疗如镇静、控制液体平衡、扩血管、利尿等,改善预后治疗如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、螺内酯。除少数顽固性心衰患者外,大多数患者在接受标准西医治疗后,急性心衰症状改善较好。但最终预后却很差,心衰反复发作,严重影响患者的生存质量。中医认为急性心衰相当

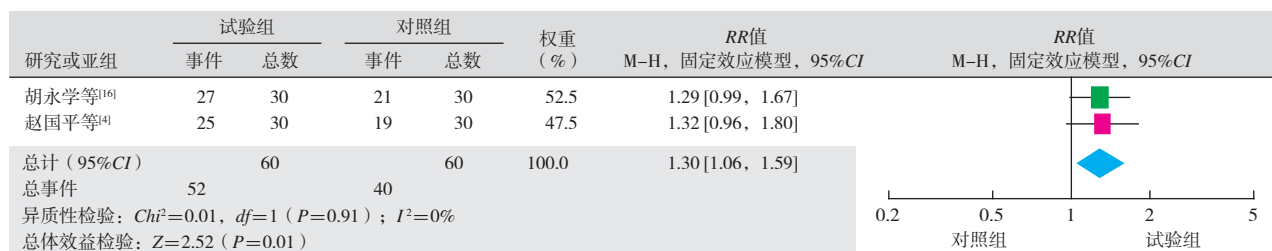


图 4 中西医结合疗法对心衰患者中医证候疗效的 Meta 分析森林图

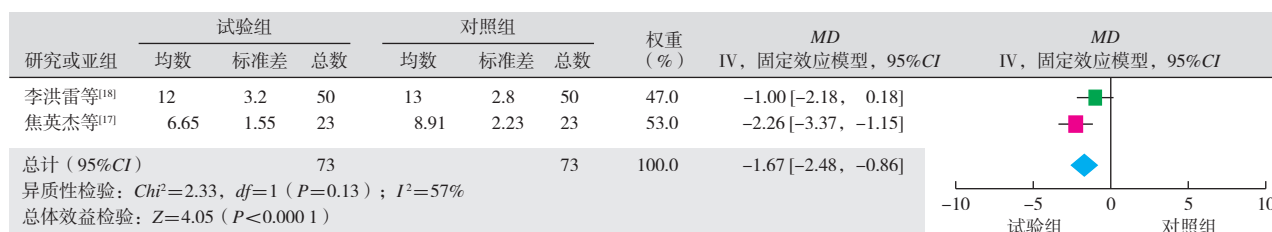


图 5 中西医结合疗法对心衰患者中医证候的 Meta 分析森林图

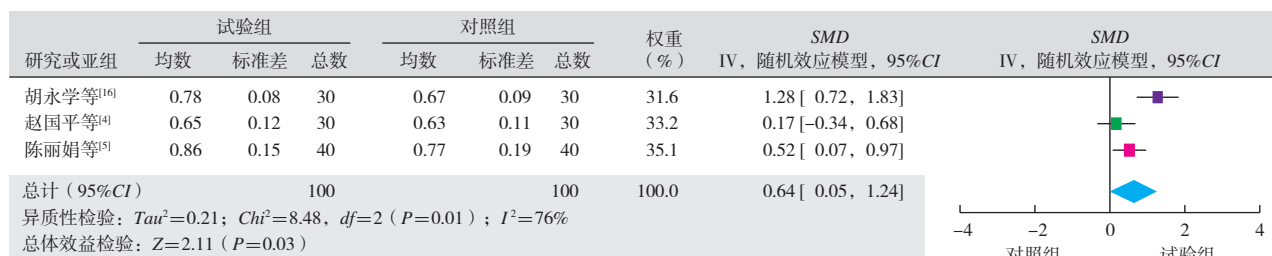


图 6 中西医结合疗法对心衰患者舒张功能(E/A)改善的 Meta 分析森林图

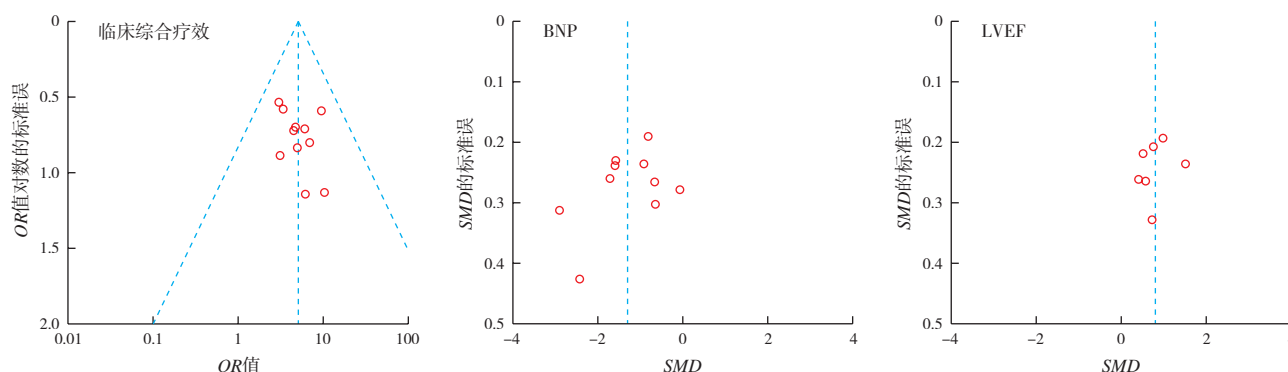


图 7 中西医结合治疗心衰临床综合疗效、BNP、LVEF 的漏斗图

于“水肿病”“喘病”等,病机多为阳虚水泛,治法多给予温阳以利水,常用方剂有参附汤、生脉散、四逆汤、参麦汤等,常用药物有附子、人参、麦冬、黄芪、桂枝等。例如谢培怡等^[22]用益气活血利水法治疗心衰可显著改善患者生活质量。中西医治疗急性心衰的临床及相关机制研究很多,如徐志清等^[23]用参附注射液治疗急性心肌梗死(AMI)后急性心衰能有效提高临床疗效,其机制可能是通过调节神经-细胞因子来抑制炎症因子激活、释放而起作用。中西医结合治疗急性心衰无完整临床疗效评价体系,本研究试图采用系统评价中西医结合治疗急性心衰与单纯西医治疗的临床疗效,结果提示中西医结合治疗急性心衰可明显提高临床疗效,降低 BNP,增加 LVEF,改善心脏舒张功能,提高中医证候疗效。

但本研究所纳入的文献的质量评价等级均为高偏度,且漏斗图分析两边不对称,文献存在发表偏倚。因此,评价中西医结合治疗急性心衰的临床疗效需要更多高质量的研究。目前心衰的治疗仍是一大难题,希望有更多研究改善心衰患者预后的治疗方法;中医药治疗急性心衰的机制也有待阐述。

参考文献

- [1] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2005, 112(12): e154-235.
- [2] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(19): 2388-2442.
- [3] 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): 98-122.
- [4] 赵国平. 参附芪蒺汤联合银杏达莫注射液对急性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 739-740.
- [5] 陈丽娟, 蒋文钧, 程胜军. 参附注射液早期干预急性左心衰的临床研究 [J]. 海南医学, 2013, 24(23): 3524-3526.
- [6] 郭予武, 陈远林. 参附注射液治疗老年急性左心衰临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1413-1414.
- [7] 俞江恒, 蒋毅, 何小平. 参附注射液对 120 例急性左心功能不全患者血浆脑钠肽水平的干预影响 [J]. 临床急诊杂志, 2013, 14(10): 471-473.
- [8] 李峰蓉. 参附注射液对急性左心衰患者心功能影响的临床研究 [J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5377-5378.
- [9] 纳梅芳. 观察参麦注射液联合西药治疗急性左心衰的效果 [J]. 中国保健营养, 2013, 23(1): 311.
- [10] 陶江, 富蓉. 参附注射液对急性左心衰的近期疗效及对血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(6): 7-8.
- [11] 彭春鸽. 参附注射液治疗急性左心衰竭的临床体会 [J]. 中国伤残医学, 2013, 23(9): 214-215.
- [12] 郭慧. 中西医结合治疗急性心功能不全 160 例临床分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(17): 3881-3882.
- [13] 杨福龙. 桂枝加厚朴杏子汤治疗急性心力衰竭 20 例临床疗效观察 [J]. 光明中医, 2012, 27(7): 1363-1364.
- [14] 蔡宏文, 杨兵生, 黄兆铨, 等. 参麦注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(4): 750-751.
- [15] 吴辉, 吴伟, 李荣, 等. 心阳片对急性失代偿性心力衰竭患者脑钠肽、超敏 C 反应蛋白及心功能的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 220-223.
- [16] 胡永学. 参附芪蒺汤治疗老年冠心病急性心力衰竭临床观察 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(1): 20-22.
- [17] 焦英杰. 参附注射液对急性左心衰患者的临床疗效研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [18] 李洪雷. 参附注射液治疗急性心力衰竭的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [19] 郭玉凡, 李小兵, 宋科, 等. 中西医结合治疗急性心力衰竭并呼吸衰竭 128 例疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(5): 688, 773.
- [20] 何新兵, 李忠业, 杨清华, 等. 参麦注射液对急性心衰时血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(7): 932, 956.
- [21] 柳立红, 盛惠玲, 闵建芬, 等. 大剂量生脉注射液治疗急性左心衰伴心源性休克的临床疗效观察 [J]. 农垦医学, 2007, 29(5): 356-358.
- [22] 谢培怡, 李晓玲, 许琳, 等. 益气活血利水法对心力衰竭患者脑钠肽及超敏 C-反应蛋白的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 280-283.
- [23] 徐志清, 华靖, 黄瑛, 等. 参附注射液治疗急性心肌梗死后急性左心衰竭疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 287-289.

(收稿日期: 2014-12-26)

(本文编辑: 李银平)