

中成药治疗心力衰竭的临床用药推荐

李姿儒¹,倪世豪¹,董 鑫²,韩晓伟¹,张小娇¹,李思静¹,鲁 路²,冼绍祥²,杨忠奇²
(1 广州中医药大学,广州 510405; 2 广州中医药大学第一附属医院,广州 510407)

[摘要] 本研究通过对中成药治疗心力衰竭的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行系统收集与分析,拟制定治疗心力衰竭的中成药推荐意见,为临床医生合理使用中成药提供参考。基于3个国际电子数据库(PubMed, Embase 和 Cochrane library)和3个中文文献数据库[中国期刊全文数据库、万方医学数据库和中文科技期刊数据库(维普)],纳入各数据库建立至2022年7月1日所有相关的RCTs,共检索到83种中成药,最终纳入15种中成药作为心力衰竭的临床用药推荐,包括注射液7种和口服中成药8种。对比分析了15种中成药的基本信息、研究规模、干预方案及结局指标,采用GRADE(Grades of Recommendations Assessment Development and Evaluation)分级方法对纳入中成药疗效的证据质量进行评价,评估其对射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)及急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的疗效和安全性。本研究结合循证医学方法,综合评价目前使用较多、证据较为充足的治疗心力衰竭的15种中成药,拟为临床医师合理使用中成药提供一定依据。

[关键词] 中成药;心力衰竭;循证医学;用药推荐

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)04-0348-09

Recommendations on clinical treatment of heart failure with Chinese patent medicines

LI Zi-ru¹, NI Shi-hao¹, DONG Xin², HAN Xiao-wei¹, ZHANG Xiao-jiao¹, LI Si-jing¹, LU Lu²,
XIAN Shao-xiang², YANG Zhong-qi²

(1 Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2 The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510407, China)

[Abstract] To provide recommendations for clinicians on rational use of Chinese patent medicine for treatment of heart failure, the study was conducted by systematically collecting and analyzing clinical randomized controlled trials (RCTs). Based on three international electronic databases (PubMed, Embase and Cochrane library) and three Chinese literature databases (Chinese Journal Full Text Database, Wanfang Medical Database and Chinese Science and Technology Journal Database (Weipu)), all relevant RCTs from the beginning of the establishment of each database to July 1, 2022 were included, a total of 83 proprietary Chinese medicines were retrieved, and finally 15 proprietary Chinese medicines were chosen to be recommended for treatment of heart failure, including 7 injections and 8 oral proprietary Chinese medicines. The basic information, sample size, intervention and outcome indicators of the 15 proprietary Chinese medicines were compared and analyzed, and the quality of evidence for the efficacy of

[基金项目] 国家中医临床研究基地建设项目(国中医药科技函[2018]131);2022年医疗卫生健康事业发展专项资金(传承发展中医药事业)中医药人才培养类项目(08002011009);国家重点研发计划项目(2018YFC1707401);广州市科技计划项目重点研发计划项目(202206080015)

[作者简介] 李姿儒,女,硕士研究生,主要从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: archerlee7@hotmail.com。

[通讯作者] 杨忠奇,男,主任中医师,博士生导师,主要从事中医药临床及中医心血管内科研究。联系电话:(020)36591127, E-mail: yang_zhongqi@163.com。

the included proprietary Chinese medicines was evaluated using the GRADE classification method to assess their efficacy and safety on heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and acute heart failure (AHF). Combined with the evidence-based medicine approach, a comprehensive evaluation of 15 proprietary Chinese medicines currently in use and with sufficient evidence for the treatment of heart failure were conducted, with the intention to provide some basis for clinicians to use proprietary Chinese medicines rationally.

[Key words] Chinese patent medicine; heart failure; evidence-based medicine; medication recommendation

心力衰竭(heart failure, HF, 简称心衰)是指心脏结构或功能异常导致心室收缩或充盈障碍引起的症状和体征的复杂临床综合征^[1]。目前,心力衰竭被公认为是21世纪心血管领域的重大公共卫生挑战,全世界心力衰竭患者已经超过6 434万例。从流行病学调查的最新结果看,我国现有心衰患者数量不少于890万^[2],且心衰病死率和再住院率居高不下,占用了大量的医疗资源,个人医疗负荷也难堪其重,给社会、家庭及个人造成了沉重负担^[3]。

长期以来,我国对心衰的治疗以西医为主,主要采用纠正原发损害、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、阻止心室重塑等疗法^[4],虽在缓解临床症状、改善临床短期预后和提高患者生活质量等方面取得了一定效果,但难以改善远期预后、降低心衰的病死率以及再住院率,成为目前治疗心衰的重大瓶颈。

采用中医治疗心衰是一个崭新而又古老的课题。中医古籍中虽无“心力衰竭”这一病名,但根据其临床表现当属“心悸”、“怔忡”、“水肿”、“痰饮”、“心水”、“心痹”等中医范畴^[5]。中医认为心衰病位在心,五脏相关,为本虚标实之证,以气虚、阳虚、阴虚为本虚,血瘀、水停、痰饮为标实^[6]。临床上常见气虚血瘀证、阳气亏虚血瘀证及气阴两虚血瘀证^[7]。针对上述病机,中医辨证施治,能有效缓解心衰临床症状,在提高患者生活质量,改善患者的长期预后等方面具有显著优势^[8]。

目前中成药在心衰治疗中,虽然相关指南中提及一些中成药应用意见,但对药物的组成、使用指征、疗效评价等缺乏具体、有意义的信息,对临床医生的用药指导作用有限。本研究拟制定治疗心衰的中成药推荐意见,为临床医生合理使用中成药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

在此研究中,旨在评估中成药对心力衰竭的疗

效,检索数据库包括3个国际电子数据库(PubMed, Embase 和 Cochrane library)和3个中文文献数据库[中国期刊全文数据库、万方医学数据库和中文科技期刊数据库(维普)],此外我们也从出版论文的引文进行二次检索,以确定其他潜在的相关出版研究。检索时间从各数据库建立至2022年7月1日。采用PICOS策略检索研究,检索词包括:患者类型(心衰、心力衰竭等)及干预措施(中医、中西医、中药、中成药、胶囊、颗粒、口服液、片、丸、丹等)等20多个检索词,英文检索策略同中文。

2 纳入标准

根据PICOS原则制定纳入标准。P(population)研究对象:明确诊断的原发性心力衰竭,诊断有明确出处(如权威的国内外指南、教科书等),可诊断为急性心力衰竭(AHF),射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)或射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)其中1种;I(intervention)干预措施:单独使用中成药或合并西医常规治疗;C(comparison)比较组:单独使用西药/西医常规治疗、安慰剂或空白对照;O(outcome)结局:至少包括结局评价中的一项;S(study design)研究类型:随机对照试验(RCT)。

3 排除标准

排除标准:①受试者诊断为遗传因素主导的心脏病(如因先天性心脏病、肥厚性心肌病、限制性心肌病等),以其他疾病或因素为主的继发性心脏病(系统性浸润性疾病、甲亢性心脏病、酒精性心肌病、围产期心肌病等),或合并恶性心律失常、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、严重感染等疾病,孕妇及哺乳期女性等。②干预组存在多种措施,导致不可评价。③无结局指标中的任何一项。④无法取得数据,或者数据不完整无法进行处理的研究。⑤重复发表的文献。

4 文献的筛选与信息提取

每篇文献的筛选和信息提取工作均由2名研究者独立完成,若存在分歧,则由第3名研究者进行裁

决。信息提取的内容包括:文献题目、作者、发表年份、发表杂志、诊断标准、组别、干预措施(包括剂量、频次等)、样本量、性别、年龄、结局评价指标、安全性评价等。中成药一般信息提取内容包括:组成、功能主治、用量用法和不良反应。药物信息来源按照文献所描述的中成药的国药准字代码进行检索获取。如一个中成药存在多个国药准字代码,则比较各自信息,综合共同信息进行提取。

5 结局指标选择

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4]结合专家意见,选择以下指标作为纳入对象:

① HFrEF 纳入指标:明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ)积分、中医证候积分、6分钟步行试验距离(6-minute walk distance, 6MWD)、纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)/N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、NYHA改善事件(治疗后 NYHA 至少下降1级)、中医证候积分改善事件(证候积分降低30%以上)、安全性指标。② HFpEF 纳入指标:MLHFQ评分、中医证候积分、6MWD、NYHA心功能分级、BNP/NT-proBNP、LVEF、NYHA改善事件、中医证候积分改善事件、安全性指标。③ AHF 纳入指标:MLHFQ评分、中医证候积分、6MWD、NYHA/Killip心功能分级、BNP/NT-proBNP、LVEF、尿量、Killip改善事件(治疗后 Killip 至少下降1级)、NYHA改善事件、中医证候积分改善事件、安全性指标。

6 中成药遴选

通过检索中成药治疗心力衰竭的相关文献14 218篇,得出开展过治疗心力衰竭相关临床研究的中成药共83种。通过查询药物说明书,选取适应证涉及心力衰竭(心阳虚衰/心源性休克/厥脱症等)的中成药,并且剔除研究较少的药物,共得到9种药物,包括补益强心片、参附强心丸、参附注射液、黄芪注射液、芪苈强心胶囊、心宝丸、心脉隆注射液、注射用益气复脉(冻干)、生脉注射液;此外,还纳入了6个品种的中成药,虽然其药物说明书里的适应证未涉及心力衰竭,但开展过较多关于对心力衰竭的疗效评估的临床研究(>50项),具体包括:参麦注射液、参芪扶正注射液、参松养心胶囊、芪参益气滴丸、麝香保心丸、稳心颗粒。

7 文献质量评价

由2位研究者使用Cochrane偏差风险工具独立评估了每项研究的方法质量。对每个研究的判断分级为“低偏差风险”、“高偏差风险”或“不明确偏差风险”,以在后续证据评价中进行参考。

8 数据合并分析

使用R 4.1的Meta包和Metafor包进行分析。合并数据前统一结局单位,以均值差(MD)或风险比(RR)的形式进行呈现,并计算95%CI,以评估药物的合并结局。使用 Q 和 I^2 评估效应大小的异质性,当异质性 Q 的 $P>0.05$ 且 $I^2<50%$ 时使用固定效应模型,否则使用随机效应模型。使用Begg和Egger检验来调查研究的发表偏倚。

9 证据质量评价

采用GRADE分级方法对纳入中成药疗效的证据质量进行评价。最终证据质量分为(A)非常有把握观察值接近真实值、(B)观察值有可能接近真实值、(C)观察值和真实值可能存在一定差别和(D)观察值和真实值可能存在较大区别。

结 果

1 中成药注射液联合西药常规治疗心衰患者疗效及安全性

1.1 推荐意见1 对于中医辨证为阳气亏虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见畏寒肢冷,舌淡胖有齿痕)的患者,推荐使用参附注射液治疗HFrEF(B)、HFpEF(B)、AHF(B);心脉隆注射液治疗HFrEF(A)、AHF(C);参芪扶正注射液治疗HFrEF(B)。

安全性:参附注射液27项RCT报告了安全性,其中加载中成药组包含1 342例,不良事件发生率为7.2%;西医常规治疗组包含1 337例,不良事件发生率为11.67%;不良事件包括:面色潮红、头晕、头痛、腹胀、便秘、消化道出血、皮疹、浅静脉炎、低血压、水电解质失衡、过敏、哮喘等。

心脉隆注射液49项RCT报告了安全性,其中加载中成药组包含2 525例,不良事件发生率为7.01%;西医常规治疗组包含2 436例对象,不良事件发生率为8.37%;不良事件包括:皮肤瘙痒、头晕、恶心、心悸、胃肠道反应等。

参芪扶正注射液1项RCT报告了安全性,其中加载中成药组包含40例,不良事件发生率为0%;西医常规治疗组包含40例,不良事件发生率为10%;不良事件包括:头晕、血压偏低。

证据描述:参附注射液对 HFrEF 疗效的临床证据:198 项 RCT 研究显示,参附注射液联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 MLHFQ 积分、NT-proBNP/BNP 水平、NYHA 分级和中医证候积分。30 项 RCT 研究显示,参附注射液可提升 6MWT [MD = 52.09, 95% CI (39.76, 64.43)]; 162 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 5.16, 95% CI (4.55, 5.77)]; 8 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分 [MD = -8.22, 95% CI (-15.49, -0.94)]; 46 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -295.31, 95% CI (-373.59, -217.02)]; 58 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -129.87, 95% CI (-160.95, -98.79)]; 16 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级 [MD = -0.32, 95% CI (-0.50, -0.14)]; 183 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.16, 1.20)]; 17 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.23, 95% CI (1.17, 1.29)]。

参附注射液对 HFpEF 疗效的临床证据:14 项 RCT 研究显示,参附注射液联合西药可提升 HFpEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 NT-proBNP 水平、中医证候积分、NYHA 分级。4 项 RCT 研究显示,参附注射液可提升 6MWT [MD = 62.54, 95% CI (46.08, 79.01)]; 5 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 7.88, 95% CI (4.88, 10.87)]; 5 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -179.42, 95% CI (-276.86, -81.97)]; 4 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.23, 95% CI (1.08, 1.41)]; 11 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.11, 1.25)]。

参附注射液对 AHF 疗效的临床证据:71 项 RCT 研究显示,参附注射液联合西药可提升 AHF 患者 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平、中医证候积分、NYHA 分级和 Killip 分级。49 项 RCT 研究显示,参附注射液可提升 LVEF 水平 [MD = 5.94, 95% CI (4.52, 7.35)]; 21 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -1 002.14, 95% CI (-1 393.06, -611.23)]; 29 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -362.22, 95% CI (-550.34, -174.09)]; 3 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.39, 95% CI (1.20,

1.61)]; 33 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.19, 95% CI (1.15, 1.22)]; 12 项 RCT 研究显示, Killip 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.34, 95% CI (1.23, 1.46)]。

心脉隆注射液对 HFrEF 疗效的临床证据:168 项 RCT 研究显示,心脉隆注射液可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 MLHFQ 积分、BNP 水平、中医证候积分和 NYHA 分级。52 项 RCT 研究显示,心脉隆注射液可提升 6MWT [MD = 52.66, 95% CI (43.99, 61.34)]; 132 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 6.27, 95% CI (5.52, 7.02)]; 9 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分 [MD = -7.94, 95% CI (-13.34, -2.54)]; 60 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -225.73, 95% CI (-301.39, -150.07)]; 5 项 RCT 研究显示,可降低中医证候积分 [MD = -3.42, 95% CI (-5.12, -1.72)]; 5 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级 [MD = -0.45, 95% CI (-0.67, -0.23)]; 116 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.20, 95% CI (1.18, 1.22)]。

心脉隆注射液对 AHF 疗效的临床证据:5 项 RCT 研究显示,心脉隆注射液联合西药可提升 AHF 患者 LVEF 水平,降低 BNP 水平和 NYHA 分级。4 项 RCT 研究显示,心脉隆注射液可提升 LVEF 水平 [MD = 6.30, 95% CI (2.46, 10.14)]; 3 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -381.13, 95% CI (-585.06, -177.20)]; 4 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.17, 95% CI (1.05, 1.30)]。

参芪扶正注射液对 HFrEF 疗效的临床证据:29 项 RCT 研究显示,参芪扶正注射液联合西药可提升 HFrEF 患者 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平和 NYHA 分级。17 项 RCT 研究显示,参芪扶正注射液可提升 LVEF 水平 [MD = 5.49, 95% CI (3.73, 7.25)]; 2 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP [MD = -315.33, 95% CI (-470.67, -160.00)], 12 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -322.23, 95% CI (-517.35, -127.11)]; 23 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.17, 95% CI (1.13, 1.21)]。

1.2 推荐意见 2 对于中医辨证为气阴两虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见口干、自汗/盗汗、手

足心热、舌红少苔)的患者,推荐使用参麦注射液治疗 HF_rEF(B)、AHF(C);生脉注射液治疗 HF_rEF(B);注射用益气复脉(冻干)治疗 HF_rEF(B)。

安全性:参麦注射液 69 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 246 例对象,不良事件发生率为 3.81%;西医常规治疗组包含 360 例对象,不良事件发生率为 5.58%;不良事件包括:皮肤瘙痒、低血压、头晕、胃肠道不适、恶心呕吐、室性早搏等。

生脉注射液 46 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 1 915 例对象,不良事件发生率为 1.61%;西医常规治疗组包含 1 738 例对象,不良事件发生率为 2.01%;不良事件包括:低血压、室性期前收缩、药物过敏、皮疹、心悸、头晕、头痛、腹胀、纳差、恶心、呕吐、口干等。

注射用益气复脉(冻干)4 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 143 例对象,不良事件发生率为 0.69%;西医常规治疗组包含 143 例对象,不良事件发生率为 1.62%;不良事件包括:肌酐轻度升高、转氨酶轻度升高、背部皮疹、便秘等。

证据描述:参麦注射液对 HF_rEF 疗效的临床证据:326 项 RCT 研究显示,参麦注射液联合西药可提升 HF_rEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 MLHFQ 积分、NT-proBNP/BNP 水平、NYHA 分级和中医证候积分。37 项 RCT 研究显示,参麦注射液可提升 6MWT[MD = 71.94, 95% CI (54.50, 89.39)];191 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平[MD = 6.83, 95% CI (6.13, 7.53)];3 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分[MD = -12.55, 95% CI (-16.51, -8.59)];76 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP[MD = -627.44, 95% CI (-809.95, -444.93)]或 BNP 水平[MD = -144.84, 95% CI (-172.25, -117.43)];15 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级[MD = -0.39, 95% CI (-0.55, -0.23)];4 项 RCT 研究显示,参麦注射液可降低中医证候积分[MD = -1.59, 95% CI (-2.66, -0.53)];281 项 RCT 研究显示,NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组[RR = 1.21, 95% CI (1.20, 1.23)];5 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组[RR = 1.32, 95% CI (1.18, 1.46)]。

参麦注射液对 AHF 疗效的临床证据:31 项相关 RCT 研究显示,参麦注射液联合西药可提升 AHF 患者 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平。22 项 RCT 研究显示,参麦注射液可提升 LVEF 水平

[MD = 6.28, 95% CI (4.8, 7.76)];14 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP[MD = -1404.02, 95% CI (-2553.90, -254.15)]或 BNP 水平[MD = -415.53, 95% CI (-667.28, -163.79)]。

生脉注射液对 HF_rEF 疗效的临床证据:147 项 RCT 研究显示,生脉注射液联合西药可提升 HF_rEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 BNP 水平、NYHA 分级和中医证候积分。10 项 RCT 研究显示,生脉注射液可提升 6MWT[MD = 68.02, 95% CI (43.94, 92.11)];76 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平[MD = 7.70, 95% CI (6.37, 9.04)];22 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平[MD = -165.36, 95% CI (-231.13, -99.60)];8 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级[MD = -0.68, 95% CI (-0.95, -0.41)];122 项 RCT 研究显示,NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组[RR = 1.20, 95% CI (1.17, 1.23)];6 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组[RR = 1.21, 95% CI (1.07, 1.37)]。

注射用益气复脉(冻干)对 HF_rEF 疗效的临床证据:29 项 RCT 研究显示,注射用益气复脉联合西药可提升 HF_rEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平和 NYHA 分级。9 项 RCT 研究显示,注射用益气复脉可提升 6MWT [MD = 45.24, 95% CI (30.11, 60.37)];22 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平[MD = 6.15, 95% CI (4.41, 7.90)];21 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP [MD = -407.88, 95% CI (-576.75, -239.02)]或 BNP 水平[MD = -179.64, 95% CI (-307.42, -51.85)];3 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级[MD = -1.14, 95% CI (-1.11, -1.18)];18 项 RCT 研究显示,NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组[RR = 1.14, 95% CI (1.11, 1.18)]。

1.3 推荐意见 3 推荐使用黄芪注射液联合西医规范治疗,用于治疗中医辨证为气虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见自汗,紫绀,舌紫暗有瘀斑)的 HF_rEF(B)、HF_pEF(C)患者。

安全性:黄芪注射液 4 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 185 例对象,不良事件发生率为 0.59%;西医常规治疗组包含 169 例对象,不良事件发生率为 2.01%;不良事件包括:头晕头痛、转氨酶升高、血压增高、低钾血症、面部潮红、洋地黄中毒、肢体麻木、低热及死亡。

证据描述:黄芪注射液对 HF_rEF 疗效的临床证据:68 项 RCT 研究显示,黄芪注射液联合西药可提升 HF_rEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 BNP 水平和 NYHA 分级。4 项 RCT 研究显示,黄芪注射液可提升 6MWT [MD = 47.74, 95% CI (3.27, 92.21)];55 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 3.89, 95% CI (2.51, 5.26)];9 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -61.64, 95% CI (-91.52, -31.77)];8 项 RCT 研究显示,可降低 NYHA 分级 [MD = -0.35, 95% CI (-0.55, -0.16)];67 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.21, 95% CI (1.18, 1.24)]。

黄芪注射液对 HF_pEF 疗效的临床证据:5 项 RCT 研究显示,黄芪注射液联合西药可提升 HF_pEF 患者 LVEF 水平,降低 NYHA 分级。5 项 RCT 研究显示,黄芪注射液可提升 LVEF 水平 [MD = 5.57, 95% CI (3.18, 7.97)],且 NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.27, 95% CI (1.14, 1.42)]。

2 口服中成药联合西药常规治疗心衰患者,其疗效及安全性

2.1 推荐意见 1 对于中医辨证为阳气亏虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见畏寒肢冷,舌淡胖有齿痕)的患者,推荐使用芪苈强心胶囊治疗 HF_rEF (B)、HF_pEF (B)、AHF (C);推荐使用参附强心丸治疗 HF_rEF (B);推荐使用心宝丸治疗 HF_rEF (C)。

安全性:芪苈强心胶囊 99 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 4 603 例对象,不良事件发生率为 9.32%;西医常规治疗组包含 4 594 例对象,不良事件发生率为 12.56%;不良事件包括:血管性水肿、低血压、低血钾、头痛、眩晕、心悸、恶心、腹泻等。

参附强心丸 1 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 42 例对象,不良事件发生率为 7.1%;西医常规治疗组包含 42 例对象,不良事件发生率为 11.9%;不良事件包括:肾功能损害、咳嗽、头晕、高血钾等。

心宝丸 3 项 RCT 报告了安全性,其中加载中成药组包含 153 例对象,不良事件发生率为 4.5%;西医常规治疗组包含 151 例对象,不良事件发生率为 5.30%;不良事件包括:恶心、胃肠道反应、腹泻、窦性心动过缓、头晕、头痛、乏力、睡眠紊乱、皮疹等。

证据描述:芪苈强心胶囊对 HF_rEF 疗效的临床证据:358 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊联合

西药可提升 HF_rEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平、MLHFQ 积分、中医证候积分和 NYHA 分级。117 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊可提升 6MWT [MD = 53.31, 95% CI (48.21, 58.41)];316 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 6.56, 95% CI (6.15, 6.96)];113 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -334.03, 95% CI (-410.77, -257.30)];83 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -114.46, 95% CI (-138.72, -90.19)];24 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分 [MD = -8.06, 95% CI (-11.38, -4.75)];11 项 RCT 研究显示,可降低中医证候积分 [MD = -2.90, 95% CI (-4.19, -1.62)];13 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊可降低 NYHA 分级 [MD = -0.42, 95% CI (-0.63, -0.22)];10 项 RCT 研究显示,中医证候积分改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.12, 1.25)];292 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.19, 95% CI (1.18, 1.20)]。

芪苈强心胶囊对 HF_pEF 疗效的临床证据:23 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊联合西药可提升 HF_pEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平、MLHFQ 积分和 NYHA 分级。6 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊可提升 6MWT [MD = 56.28, 95% CI (46.97, 65.58)];5 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 2.47, 95% CI (1.02, 3.92)];8 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -269.60, 95% CI (-315.75, -223.45)];7 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -322.21, 95% CI (-336.47, -307.94)];3 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分 [MD = -7.76, 95% CI (-12.18, -3.34)];9 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.29, 95% CI (1.19, 1.40)]。

芪苈强心胶囊对 AHF 疗效的临床证据:13 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊联合西药可提升 AHF 患者 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平和 NYHA 分级。9 项 RCT 研究显示,芪苈强心胶囊可提升 LVEF 水平 [MD = 3.73, 95% CI (2.75, 4.71)];3 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP 水平 [MD = -185.36, 95% CI (-270.68, -100.04)];5 项 RCT 研究显示,可降低 BNP 水平 [MD = -92.66, 95% CI (-146.16, -39.16)];8 项 RCT 研究显示, NYHA

改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.27, 95% CI (1.19, 1.35)]。

参附强心丸对 HFrEF 疗效的临床证据: 9 项 RCT 研究显示, 参附强心丸联合西药可提升 HFrEF 患者 LVEF 水平, 降低 NYHA 分级。9 项 RCT 研究显示, 参附强心丸可提升 LVEF 水平 [MD = 6.01, 95% CI (4.66, 7.37)]; 5 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.09, 1.28)]。

心宝丸对 HFrEF 疗效的临床证据: 10 项 RCT 研究显示, 心宝丸联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平, 降低 BNP 水平和 NYHA 分级。5 项 RCT 研究显示, 心宝丸可提升 6MWT [MD = 80.74, 95% CI (4.54, 156.93)]; 7 项 RCT 研究显示, 心宝丸可提升 LVEF 水平 [MD = 6.47, 95% CI (4.93, 8.01)]; 7 项 RCT 研究显示, 可降低 BNP 水平 [MD = -272.13, 95% CI (-529.5, -14.76)]; 10 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.19, 95% CI (1.13, 1.25)]。

2.2 推荐意见 2 对于中医辨证为气阴两虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见口干、自汗/盗汗、手足心热、舌红少苔)的患者, 推荐使用稳心颗粒治疗 HFrEF(B); 参松养心胶囊治疗 HFrEF(B); 补益强心片治疗 HFrEF(B)。

安全性: 稳心颗粒 20 项 RCT 报告了安全性, 其中加载中成药组包含 830 例, 不良事件发生率为 2.53%; 西医常规治疗组包含 808 例, 不良事件发生率为 5.32%; 不良事件包括: 窦性心动过缓、胃肠道不适、恶心、乏力、血压降低、头晕头痛、皮疹、肝功能异常、胸痛等。

参松养心胶囊 5 项 RCT 报告了安全性, 其中加载中成药组包含 257 例, 不良事件发生率为 11.28%; 西医常规治疗组包含 257 例, 不良事件发生率为 10.51%; 不良事件包括: 恶心呕吐、食欲下降、腹泻、头晕、心动过缓、皮疹等。

补益强心片 4 项 RCT 报告了安全性, 其中加载中成药组包含 292 例, 不良事件发生率为 8%; 西医常规治疗组包含 293 例, 不良事件发生率为 27%; 不良事件包括: 头痛、眩晕、低血压、死亡、中风、心力衰竭恶化等。

证据描述: 稳心颗粒对 HFrEF 疗效的临床证据: 48 项 RCT 研究显示, 稳心颗粒联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平, 降低 NT-proBNP/

BNP 水平和 NYHA 分级。12 项 RCT 研究显示, 稳心颗粒可提升 6MWT [MD = 53.90, 95% CI (35.94, 71.85)]; 37 项 RCT 研究显示, 可提升 LVEF 水平 [MD = 5.99, 95% CI (4.98, 7.00)]; 19 项 RCT 研究显示, 降低 NT-proBNP [MD = -242.87, 95% CI (-332.06, -153.69)] 或 BNP 水平 [MD = -225.94, 95% CI (-338.83, -113.06)]; 24 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.23, 95% CI (1.18, 1.28)]。

参松养心胶囊对 HFrEF 疗效的临床证据: 34 项 RCT 研究显示, 参松养心胶囊联合西药可提升 HFrEF 患者 LVEF 水平, 降低 NT-proBNP 水平和 NYHA 分级。19 项 RCT 研究显示, 参松养心胶囊可提升 LVEF 水平 [MD = 5.64, 95% CI (4.41, 6.88)]; 15 项 RCT 研究显示, 可降低 NT-proBNP [MD = -405.65, 95% CI (-755.51, -55.79)]; 23 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.12, 1.26)]。

补益强心片对 HFrEF 疗效的临床证据: 11 项 RCT 研究显示, 补益强心片联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平, 降低 BNP 水平和 NYHA 分级。4 项 RCT 研究显示, 补益强心片可提升 6MWT [MD = 42.60, 95% CI (36.00, 49.20)]; 8 项 RCT 研究显示, 可提升 LVEF 水平 [MD = 2.59, 95% CI (0.17, 5.01)]; 4 项 RCT 研究显示, 可降低 BNP 水平 [MD = -582.30, 95% CI (-952.52, -212.08)]; 8 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.19, 95% CI (1.11, 1.26)]。

2.3 推荐意见 3 对于中医辨证为气虚血瘀证(症见:心悸、气短、乏力兼见自汗, 紫绀, 舌紫暗有瘀斑)的患者, 推荐使用芪参益气滴丸治疗 HFrEF(B); 麝香保心丸治疗 HFrEF(A)。

安全性: 芪参益气滴丸 21 项 RCT 研究报告了安全性, 其中加载中成药组包含 1187 例, 不良事件发生率为 1.60%; 西医常规治疗组包含 1187 例, 不良事件发生率为 1.52%; 不良事件包括: 恶心呕吐、心律失常、低血压、干咳、肝功能轻度异常、肾功能损害、高钾血症等。

麝香保心丸 8 项 RCT 报告了安全性, 其中加载中成药组包含 495 例, 不良事件发生率为 6.67%; 西医常规治疗组包含 494 例, 不良事件发生率为 9.72%; 不良事件包括: 肾功能损害、高钾血症、低血压、心衰加重、心源性猝死、恶性心律失常、心梗再

发、脑血管意外、腹部不适、肌痛、恶心、疲劳、头痛头晕、麻舌感、局部疼痛、发红瘙痒等。

证据描述:芪参益气滴丸对 HFrEF 疗效的临床证据:43 项相关 RCT 研究显示,芪参益气滴丸联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 MLHFQ 积分、NT-proBNP/BNP 水平和 NYHA 分级。21 项 RCT 研究显示,芪参益气滴丸可提升 6MWT [MD = 69.57, 95% CI (53.24, 85.90)]; 40 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 5.72, 95% CI (4.82, 6.62)]; 4 项 RCT 研究显示,可降低 MLHFQ 积分 [MD = -8.61, 95% CI (-13.45, -3.77)]; 29 项 RCT 研究显示,可降低 NT-proBNP [MD = -308.83, 95% CI (-438.14, -179.53)] 或 BNP 水平 [MD = -233.83, 95% CI (-350.05, -117.60)]; 29 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高

于西药组 [RR = 1.20, 95% CI (1.17, 1.24)]。

麝香保心丸对 HFrEF 疗效的临床证据:85 项 RCT 研究显示,麝香保心丸联合西药可提升 HFrEF 患者 6MWT 和 LVEF 水平,降低 NT-proBNP/BNP 水平和 NYHA 分级。33 项 RCT 研究显示,麝香保心丸可提升 6MWT [MD = 55.15, 95% CI (36.01, 74.29)]; 54 项 RCT 研究显示,可提升 LVEF 水平 [MD = 5.74, 95% CI (4.84, 6.64)]; 41 项 RCT 研究显示,可降低血浆 NT-proBNP [MD = -211.11, 95% CI (-325.10, -97.12)] 或 BNP 水平 [MD = -112.35, 95% CI (-139.33, -85.37)]; 46 项 RCT 研究显示, NYHA 改善事件中成药组有效率高于西药组 [RR = 1.18, 95% CI (1.15, 1.22)]。

3 中成药治疗心衰的具体临床用药推荐

见表 1。

表 1 中成药治疗心衰的具体临床用药推荐

中医辨证	心衰分型		
	HFrEF	HFpEF	AHF
阳气亏虚血瘀证	心脉隆注射液(A) 参附注射液(B) 参芪扶正注射液(B) 芪蒯强心胶囊(B) 参附强心丸(B) 心宝丸(C)	参附注射液(B) 芪蒯强心胶囊(B)	参附注射液(B) 心脉隆注射液(C) 芪蒯强心胶囊(C)
气阴两虚血瘀证	参麦注射液(B) 生脉注射液(B) 注射用益气复脉(冻干)(B) 稳心颗粒(B) 参松养心胶囊(B) 补益强心片(B)		参麦注射液(C)
气虚血瘀证	麝香保心丸(A) 芪参益气滴丸(B) 黄芪注射液(B)	黄芪注射液(C)	

讨 论

目前上市治疗心力衰竭的中成药品种较多,许多已经被纳入国家医保目录和《中华人民共和国药典》。但由于缺乏临床研究的证据、使用方法、安全性等方面数据,不利于临床医师,尤其是西医医师的使用。因此本研究结合循证医学方法,综合评价目前使用较多、证据较为充足的治疗心衰的 15 种中成药,拟为临床医师合理使用中成药提供一定依据。

本研究中发现,当辨证为阳气亏虚血瘀证时,心脉隆注射液、参附注射液、芪蒯强心胶囊可适用于各型心衰;当辨证为气阴两虚血瘀证时,参麦注射液、生脉注射液亦可用于各型心衰。因此基于中医辨证论治的理念,辨明心衰以阳虚或阴虚为主后,可优先考虑使用这几种药。本研究发现许多中成药虽其说明书的适应证中并无心衰,但是在实际临床工作中已被广泛应用,且已有较多的临床研究,因此本研究亦纳入了此类中成药,如参麦注射液、参芪扶正注射

液、参松养心胶囊、芪参益气滴丸、麝香保心丸、稳心颗粒。由于纳入文献限制,本研究纳入的结局指标为临床常用的专家共识指标,并未评估如炎症水平、远期心血管重点事件等结局指标。由于篇幅限制,本研究仅对原发性心力衰竭(包括 HFrEF, HFpEF, AHF)进行总结,并未对遗传性、继发性或者病毒性心肌炎引起的心衰进行归纳。

在中药遴选上,本研究仅纳入了具有一定研究数量的中成药,但仍可能存在一些具有很好临床效果的中成药,由于缺乏研究或检索方法不完善等原因未被纳入。希望能有更多有效的中成药被研究发现。

在方法学上,本推荐使用国际上被广泛接受的临床实践指南制定工具 GRADE 方法,但该方法不能完全适应中医药的特点:复方中成药包含的化学成分复杂、临床研究中难以更精准的选择安慰剂及结局指标,所以目前中药使用仍以临床经验为主,缺乏较为权威的用药指南。此外,关于中成药的多数研究均存在研究质量普遍较低的问题,如隐藏方法缺失、未采用盲法或盲法设计不合理、未进行样本量估算且样本量偏小、结局指标不统一、忽略脱落或不良事件的报告等,给本研究造成一定局限性。未来需要进一步开展更多科学的、合理的中成药研究,并建立适用于中医药人用经验的理论和方法学,以提

供更优质的临床证据,为中医药的标准化、现代化和国际化奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] 王华,李莹莹. 2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南解读——从新指南看心衰分类和诊断评估[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(6): 481 - 486.
- [2] HAO G, WANG X, CHEN Z, *et al.* Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012 - 2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329 - 1337.
- [3] 马文君,马涵萍,王运红,等. 《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11): 1041 - 1064.
- [4] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760 - 789.
- [5] 张碧华,杨莉萍,唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 633 - 635.
- [6] 张新超,邓颖,商德亚. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022) [J/OL]. 临床急诊杂志: 1 - 29 [2022 - 11 - 03]. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.001.
- [7] 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.
- [8] 李彬,王永霞,朱明军. 慢性心力衰竭的中医药治疗与思考[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1913 - 1915.
- [9] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924 - 926.
- [10] ANDREWS J, GUYATT G, OXMAN AD, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 719 - 725.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022 - 09 - 26