

· 临床研究 ·

炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析

赵齐飞, 彭广操, 王新陆, 王建茹, 于瑞, 朱明军(河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 系统评价炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭(慢性心衰)的有效性及安全性。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、PubMed、Embase 等中、外文数据库, 检索时限为建库起至 2021 年 1 月, 筛选炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的临床随机对照试验(RCT), 按 Cochrane 偏倚风险评估方法评价文献质量, 分别应用 RevMan 5.3 和 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行 Meta 分析和试验序贯分析。**结果** 最终纳入 17 项 RCT, 共计患者 1 612 例。Meta 分析结果显示, 与对照组(常规西药)相比, 试验组(炙甘草汤加减联合常规西药)可使慢性心衰患者心功能疗效显著提高[RR=1.22, 95% CI=(1.14, 1.30), $P<0.000\ 01$], 左室射血分数增加[WMD=6.34, 95% CI=(4.98, 7.70), $P<0.000\ 01$], 左室舒张末期内径减小[WMD=-4.45, 95% CI=(-6.29, -2.61), $P<0.000\ 01$], B 型利钠肽水平降低[WMD=-155.99, 95% CI=(-239.12, -72.86), $P=0.000\ 2$], 6 min 步行距离增加[WMD=62.07, 95% CI=(12.03, 112.10), $P=0.02$]; 且药物不良反应较少, 安全性良好。试验序贯分析进一步明确了炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的疗效, 排除假阳性。**结论** 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰较常规西药治疗效果更显著, 且不良反应少; 鉴于纳入文献研究质量不高, 仍需更多高质量的 RCT 进一步验证本结论。

关键词: 炙甘草汤加减; 慢性心力衰竭; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)08-1197-09

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.08.019

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Modified Zhigancao Decoction Combined with Conventional Medical Therapy in the Treatment of Chronic Heart Failure

ZHAO Qifei, PENG Guangcao, WANG Xinlu, WANG Jianru, YU Rui, ZHU Mingjun (The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China)

Abstract: **Objective** To systematically assess the efficacy and safety of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure. **Methods** Retrieved Chinese and English databases, including CNKI, Wanfang, PubMed, Embase and so on, to screen out randomized controlled trials (RCT) for modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure from the establishment of databases to January 2021. The Cochrane system evaluation method was used to assess the quality of the literature. RevMan 5.3 was used for Meta-analysis, and TSA 0.9.5.10 Beta software was adopted for test sequential analysis. **Results** A total of 17 RCT were included, involving 1 612 patients. The results of Meta-analysis reflected that, compared with the control group, the efficacy of cardiac function in experimental groups remarkably improved [RR=1.22, 95% CI=(1.14, 1.30), $P<0.000\ 01$], left ventricular ejection fraction increased [WMD=6.34, 95% CI=(4.98, 7.70), $P<0.000\ 01$], left ventricular end

收稿日期: 2021-01-30

作者简介: 赵齐飞, 女, 博士后, 研究方向: 中医药防治心血管病的研究。Email: zhaoqifei1212@163.com。通信作者: 朱明军, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治心血管病的研究。Email: zhumingjun 317@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1710000); 国家自然科学基金项目(82030120, 82004343); 河南省中医药科学研究专项课题(2019JDZX2027)。

diastolic diameter decreased [WMD=-4.45, 95% CI=(-6.29, -2.61), $P < 0.000\ 01$], B-type natriuretic peptide reduced [WMD=-155.99, 95% CI=(-239.12, -72.86), $P=0.000\ 2$], and 6 min walking distance increased [WMD=62.07, 95% CI=(12.03, 112.10), $P=0.02$]. Meanwhile, there were no serious adverse events during the study, and Zhigancao decoction showed good safety. Test sequential analysis further clarified the effect of modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy on the treatment of chronic heart failure, excluding false positive. **Conclusion** Modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy has a better effect than the control group on the treatment of chronic heart failure, and shows a good safety profile. Considering the limited quality of the included studies, more high quality RCT are needed to further verify the conclusion.

Keywords: Modified Zhigancao decoction; chronic heart failure; efficacy; safety; meta-analysis

慢性心力衰竭(慢性心衰)是各种心脏结构和(或)功能异常引起心室充盈和(或)射血能力受损的一组复杂临床综合征,主要临床表现有呼吸困难、乏力和液体潴留^[1]。慢性心衰是各种心血管疾病的最终转归,其发病率与死亡率长期居高不下^[2-4],严重危害了人类健康。目前,治疗慢性心衰的常规西药如利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻断剂等虽能稳定病情,但多数患者预后仍不理想^[2]。

传统中医药在心系疾病治疗中积累了丰富的临床经验,中医药多途径、多靶点防治慢性心衰的独特优势已得到国内医家普遍认可。炙甘草汤是《伤寒论》用于治疗“脉结代,心动悸”的经典名方,具有益心气、温心阳、滋心阴、养心血的功效。现代研究显示炙甘草汤对包括心衰在内的多种心血管病具有明显的临床疗效^[5-6],研究发现炙甘草汤能够改善慢性心衰患者心功能,降低B型利钠肽(BNP)水平,增加6 min步行距离^[7-9]。由于炙甘草汤治疗慢性心衰的临床研究尚存在样本量相对小、偏倚风险不确定等问题,缺乏相关的系统评价。因此,本研究拟通过Meta分析和试验序贯分析来评价炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的临床疗效和安全性,以期炙甘草汤加减治疗慢性心衰提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 ①符合慢性心衰诊断,诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[1]和《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[10];②患者性别、年龄、病程等不限。

1.1.3 干预措施 对照组给予利尿剂、ACEI、 β 受体

阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、地高辛等常规西药治疗^[1];试验组在对照组的基础上加用炙甘草汤加减治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:心功能疗效参考《中药新药临床研究指导原则》^[11],显效:症状、体征基本消失,美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级改善 ≥ 2 级;有效:症状、体征改善,NYHA心功能分级提高 ≥ 1 级且不足2级;无效:症状、体征无改善,NYHA心功能分级无改变;恶化:症状、体征加重,NYHA心功能分级恶化 ≥ 1 级;通过有效率评价心功能疗效,有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$;次要结局指标:①左室射血分数(LVEF);②左室舒张末期内径(LVEDD);③BNP;④6 min步行试验(6MWT);⑤不良反应。

1.2 排除标准 ①重复发表的文献;②不符合主题的文献;③综述、经验总结、个案报道等文献;④非RCT和非临床研究类文献;⑤数据无法提取的文献;⑥干预措施中联合其他中药汤剂、针灸等中医疗法的文献。

1.3 检索策略 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed、Embase数据库从建库起至2021年1月有关炙甘草汤及加减方治疗慢性心衰的RCT。结合主题词和自由词进行检索,中文检索词为“炙甘草汤”“炙甘草汤加减”“心力衰竭”“慢性心力衰竭”“慢性心衰”等;英文检索词为“Zhigancao Decoction”“modified Zhigancao Decoction”“heart failure”“chronic heart failure”等。

1.4 文献筛选及资料提取 由2位研究者独立检索文献,导入Endnote X9软件去重;阅读文题、摘要去除不符合主题等文献;阅读全文删除违背纳入、排

除标准等文献，并提取资料。提取内容包括文献基本信息、研究对象基本情况、试验组和对照组样本量、干预措施、结局指标等。提取完双方进行交叉核对，有争议文献由第 3 位研究者仲裁。

1.5 文献质量评价 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具，基于随机序列生成、分配隐藏、盲法、结局指标等条目，对文献偏倚风险作出“低风险”“高风险”“不清楚风险”评价。

1.6 统计分析 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料以相对危险度(RR)表示，计量资料以加权均数差(WMD)表示，均计算其 95%可信区间(CI)。通过 P 值和 I^2 值统计量检验分析各研究间的异质性，当 $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ 时，用随机效应模型进行 Meta 分析，并行亚组分析、敏感性分析；当 $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ 时，使用固定效应模型分析。结局指标的纳入文献 ≥ 10 项时，采用漏斗图来评估其发表偏倚。使用 TSA0.9.5.10 Beta 软件进行试验序贯分析(TSA)。

2 结果

2.1 文献检索 初步检索到相关文献 263 篇，其中 CNKI 67 篇、Wanfang 64 篇、VIP 37 篇、CBM 95 篇。剔除重复文献 91 篇，通过浏览文题、摘要后去除不符合主题、非临床研究类等文献 111 篇，阅读全文

去除违背纳入、符合排除标准等文献 44 篇，最终纳入 17 项研究^[8-9,12-26]。具体的文献筛选流程，见图 1。

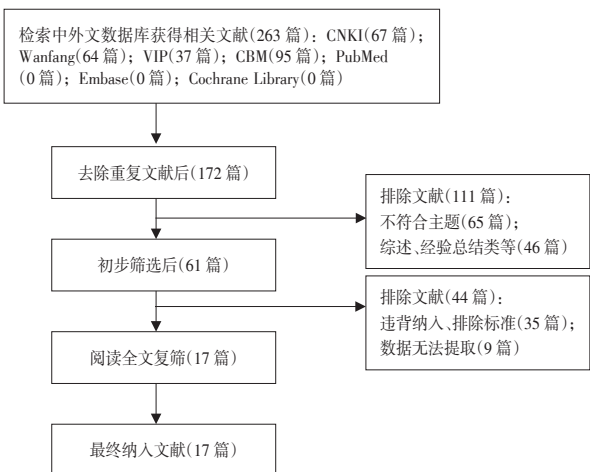


图 1 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭的文献筛选流程图

Figure 1 The flow chart of literature screening of modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

2.2 纳入研究的基本特征 共纳入 17 项研究^[8-9,12-26]，共计 1 612 例患者，其中试验组 807 例，对照组 805 例。试验组给予炙甘草汤加减联合常规西药治疗，对照组仅给予常规西药治疗，2 组患者基线资料比较，差异无统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭纳入研究的基本特征($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Basic characteristics of the included studies of modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure($\bar{x} \pm s$)

纳入研究	样本量 (T/C)/例	性别(男/女)/例		年龄/岁		干预措施 T/C	疗程/d	结局指标
		T	C	T	C			
孙文奇 2020 ^[8]	41/41	24/17	26/15	65.82 ± 14.92	64.36 ± 15.92	CMT+炙甘草汤/CMT	30	②③④⑥
苏大理 2020 ^[9]	30/30	15/15	16/14	61.74 ± 7.01	61.15 ± 8.03	CMT+炙甘草汤/CMT	30	①②③⑤⑥
赵受伟 2019 ^[12]	35/35	18/17	19/16	54.31 ± 3.82	54.25 ± 3.56	CMT+炙甘草汤/CMT	28	①②③④⑥
吴松林 2019 ^[13]	38/38	21/17	20/18	55.27 ± 2.63	55.38 ± 2.54	CMT+炙甘草汤加减/CMT	14	①②③④
孙天才 2019 ^[14]	57/57	34/23	31/26	58.64 ± 6.21	57.68 ± 6.13	CMT+炙甘草汤加减/CMT	28	①②③
雷宏飞 2019 ^[15]	70/70	36/34	35/35	60.59 ± 2.62	60.53 ± 2.59	CMT+炙甘草汤加减/CMT	56	①②
王福山 2018 ^[16]	105/105	57/48	59/46	61.4 ± 2.9	62.8 ± 3.1	CMT+炙甘草汤加减/CMT	84	①②
罗恒 2018 ^[17]	40/40	22/18	21/19	66.82 ± 10.52	67.1 ± 9.56	CMT+炙甘草汤加减/CMT	28	①②③
李书辉 2018 ^[18]	47/47	26/21	24/23	60.31 ± 7.62	60.44 ± 7.71	CMT+炙甘草汤加减/CMT	14	④⑤⑥
王晓捷 2017 ^[19]	65/65	39/26	37/28	74.2 ± 3.4	72.8 ± 3.6	CMT+炙甘草汤/CMT	30	①②
毛美娇 2017 ^[20]	30/30	16/14	15/15	—	—	CMT+炙甘草汤加减/CMT	30	①⑥
张晓 2016 ^[21]	44/44	22/22	21/23	70.69 ± 3.25	70.69 ± 3.23	CMT+炙甘草汤/CMT	28	①
颜曦敏 2016 ^[22]	21/21	14/7	18/3	70.5 ± 5.4	72.5 ± 5.3	CMT+炙甘草汤/CMT	180	①②③
王奎英 2016 ^[23]	60/60	35/25	37/23	64.2 ± 12.0	66.9 ± 11.9	CMT+炙甘草汤加减/CMT	45	①②⑥
施唯 2016 ^[24]	24/22	—	—	67.45 ± 7.38	67.45 ± 7.38	CMT+炙甘草汤加减/CMT	90	①②③④
石宝成 2013 ^[25]	40/40	—	—	—	—	CMT+炙甘草汤加减/CMT	30	①
敖丽丽 2010 ^[26]	60/60	—	—	72 ± 10	72 ± 10	CMT+炙甘草汤加减/CMT	28	①②③⑥

注：T 为试验组，C 为对照组；CMT 为常规西药治疗；“—”代表未提及。结局指标：①为心功能疗效；②为 LVEF；③为 LVEDD；④为 BNP；⑤为 6MWT；⑥为不良反应

2.3 纳入研究的质量评价 17 项研究^[8-9, 12-26]均报告了“随机分组”，其中 4 项研究^[9, 13-14, 18]采用随机数字表法，4 项研究^[15, 20-21, 23]采用抽签法，1 项研究^[17]用计算机随机化法，1 项研究^[12]用双色球法，余试验未提及明确的随机方法；所有研究数据基本完整，结局指标结果无缺失，且纳入的病例数前后一致；所有研究对分配隐藏描述不清楚，且未提及盲法实施；所有研究对于干预措施和结局指标均有具体介绍。结果见图 2、图 3。

2.4 Meta 分析

2.4.1 心功能疗效 15 项研究^[9, 12-17, 19-26]报告了炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的心功能疗效，共纳入患者 1 436 例，其中试验组 719 例，对照组 717 例。经异质性检验，各研究间存在明显异质性($I^2=60\%$, $P=0.002$)，应用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示试验组心功能疗效明显优于对照组 [$RR=1.22$, $95\% CI=(1.14, 1.30)$, $P<0.000 01$]，见图 4。

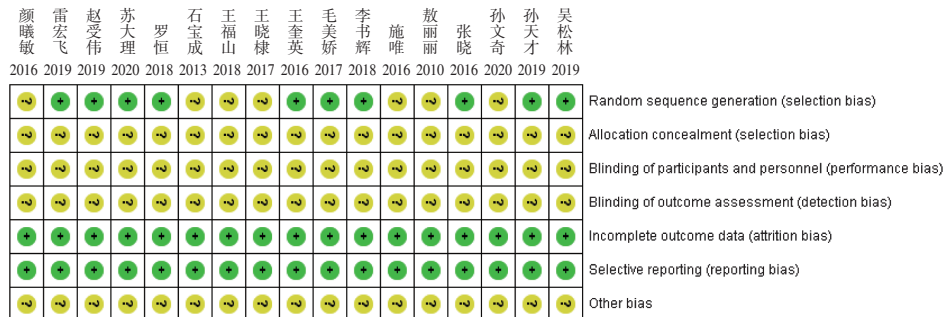


图 2 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭纳入研究的方法学质量评价

Figure 2 Methodological quality evaluation of the included studies of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

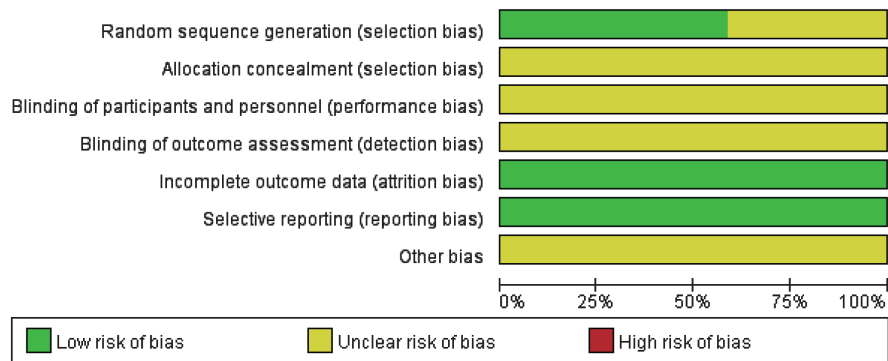


图 3 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭纳入研究的偏倚风险图

Figure 3 The risk of bias graph of the included studies of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

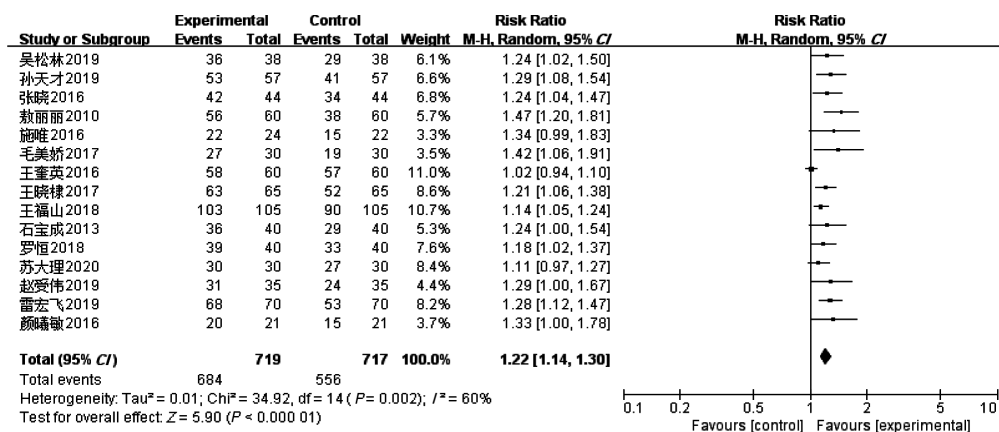


图 4 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭心功能疗效的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the efficacy on cardiac function of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

按疗程、样本量进行亚组分析未发现明显的异质性来源。将各项研究逐一删除进行敏感性分析,发现删除王奎英研究^[23]后,各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.50$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明试验组心功能疗效明显优于对照组[RR=1.25, 95% CI=(1.19, 1.31), $P<0.000\ 01$],见图 5。分析文献发现剔除研究^[23]纳入患者的中医辨证为心阳虚证型,另 3 项研究^[12-14]纳入患者为气阴两亏型慢性心衰患者,余 11 项研究^[9, 15-17, 19-26]未限定中医证型,提示患者中医证型差异可能是导致各研究间心功能疗效异质性明显的原因。

2.4.2 LVEF 有 13 项研究^[8-9, 12-17, 19, 22-24, 26]报告了炙甘草汤加减联合常规西药治疗前后 LVEF 水平变化情况。经异质性检验,各研究间存在明显异质性($I^2=85\%$, $P<0.000\ 01$),故使用随机效应模型分析。结果显示试验组较对照组提高了慢性心衰患者的 LVEF 水平[WMD=6.34, 95% CI=(4.98, 7.70), $P<0.000\ 01$],见图 6。

按疗程进行亚组分析,疗程 $\leq 30\text{ d}$ 者纳入 8 项研究^[8-9, 12-14, 17, 19, 26],经检验各研究异质性低($I^2=34\%$, $P=0.16$),使用随机效应模型进行分析。结果表明试验组 LVEF 水平高于对照组[WMD=5.05, 95% CI=(4.27, 5.83), $P<0.000\ 01$]。疗程 $>30\text{ d}$ 者纳入 5 项研究^[15-16, 22-24],经检验各研究间存在明显异质性($I^2=92\%$, $P<0.000\ 01$),用随机效应模型进行分析。结果显示试验组较对照组提高了 LVEF 水平[WMD=8.00, 95% CI=(4.62, 11.39), $P<0.000\ 01$]。见图 7。亚组分析结果提示各研究 LVEF 水平异质性高可能与治疗疗程有关。

2.4.3 LVEDD 有 9 项研究^[8-9, 12-14, 17, 22, 24, 26]报告了 LVEDD 结果,共纳入患者 690 例。异质性检验显示各研究间具有异质性($I^2=83\%$, $P<0.000\ 01$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明试验组患者 LVEDD 水平低于对照组[WMD=-4.45, 95% CI=(-6.29, -2.61), $P<0.000\ 01$],见图 8。经过亚组分析和敏感性分析未发现异质性来源,考虑可能与不同研究

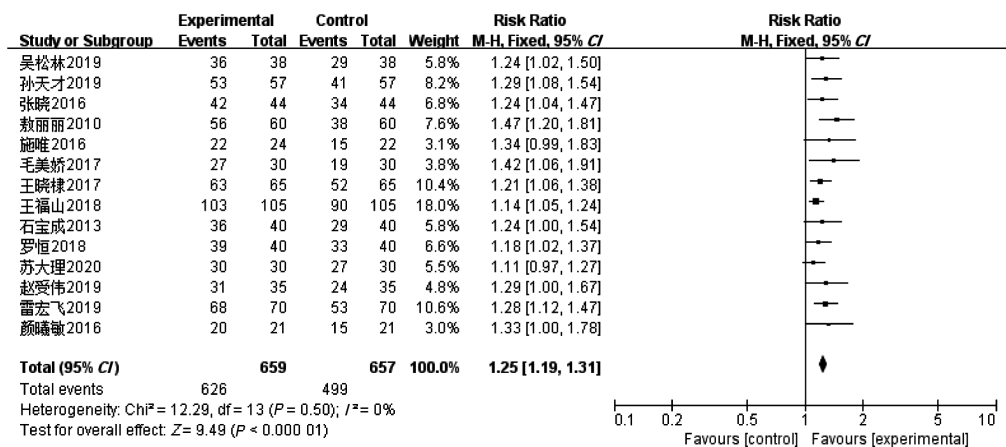


图 5 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭心功能疗效的敏感性分析
 Figure 5 Sensitivity analysis of the efficacy on cardiac function of modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

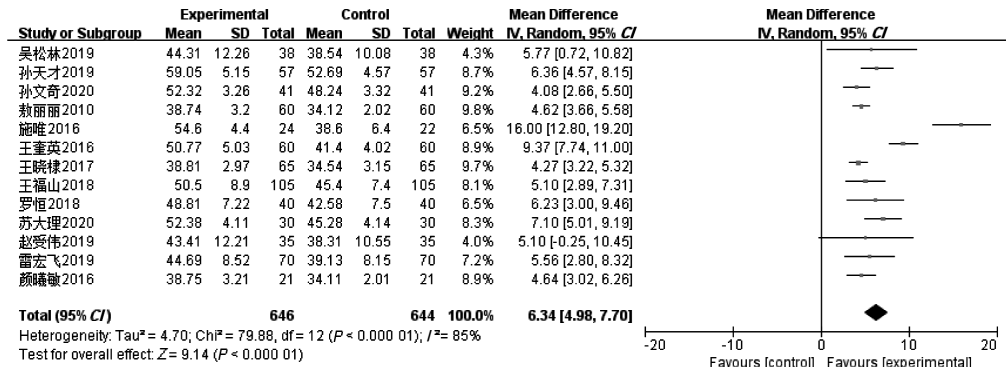


图 6 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭左室射血分数(LVEF)水平的 Meta 分析
 Figure 6 Meta-analysis of LVEF of modified Zhigancao decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

受试者基本情况差异、具体干预措施差异等因素有关。

2.4.4 BNP 5 项研究^[8, 12-13, 18, 24] 报告了患者 BNP 结果, 共纳入 368 例患者。异质性检验显示, 纳入研究的异质性高 ($I^2=99\%$, $P<0.000\ 01$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明试验组 BNP 水平低于对照组 [WMD=-155.99, 95% CI=(-239.12, -72.86), $P=0.000\ 2$], 见图 9。

按样本量进行亚组分析, 每组样本量 ≤ 35 例者纳

入 2 项研究^[12, 24], 经检验各研究异质性低 ($I^2=0\%$, $P=0.58$), 采用固定效应模型分析。结果表明试验组 BNP 水平低于对照组 [WMD=-210.93, 95% CI=(-221.23, -220.63), $P<0.000\ 01$]。每组样本量 >35 例者纳入 3 项研究^[8, 13, 18], 经检验, 异质性不明显 ($I^2=45\%$, $P=0.16$), 采用固定效应模型分析。结果显示试验组较对照组降低了 BNP 水平 [WMD=-92.70, 95% CI=(-102.32, -83.08), $P<0.000\ 01$]。见图 10。结果提示各研究 BNP 水平异质性高可能与样本量有关。

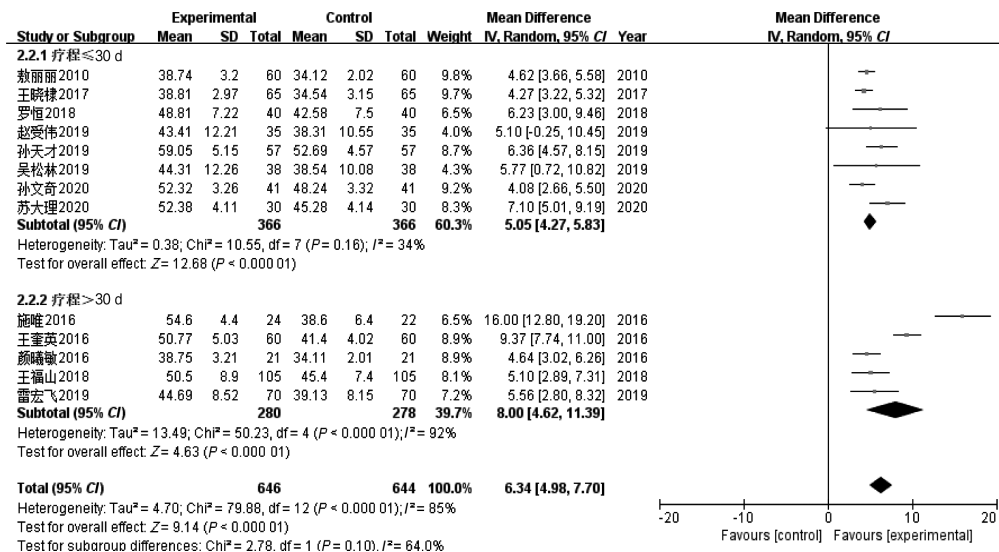


图7 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭左室射血分数(LVEF)水平的亚组分析

Figure 7 Subgroup analysis of LVEF of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

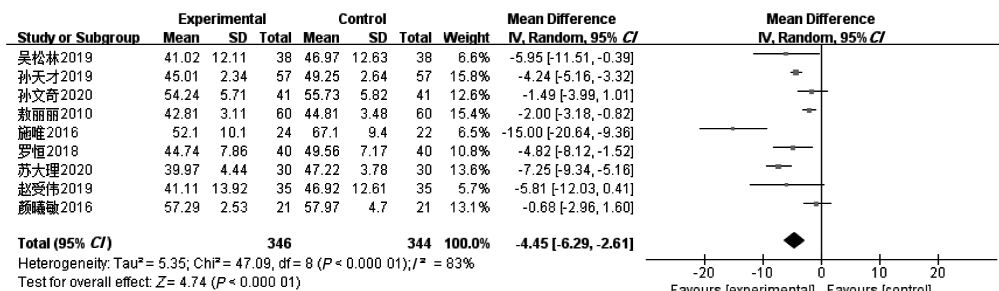


图8 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭左室舒张末期内径(LVEDD)水平的 Meta 分析

Figure 8 Meta-analysis of LVEDD of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

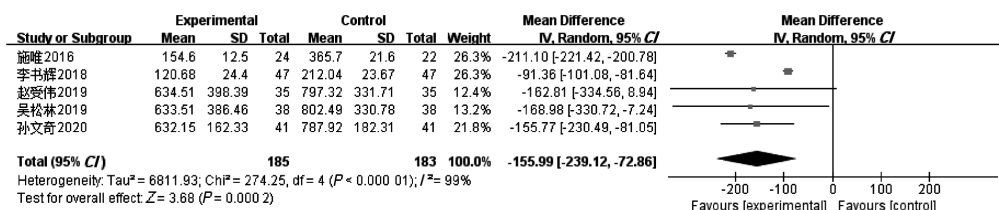


图9 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭 B 型利钠肽(BNP)水平的 Meta 分析

Figure 9 Meta-analysis of BNP of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

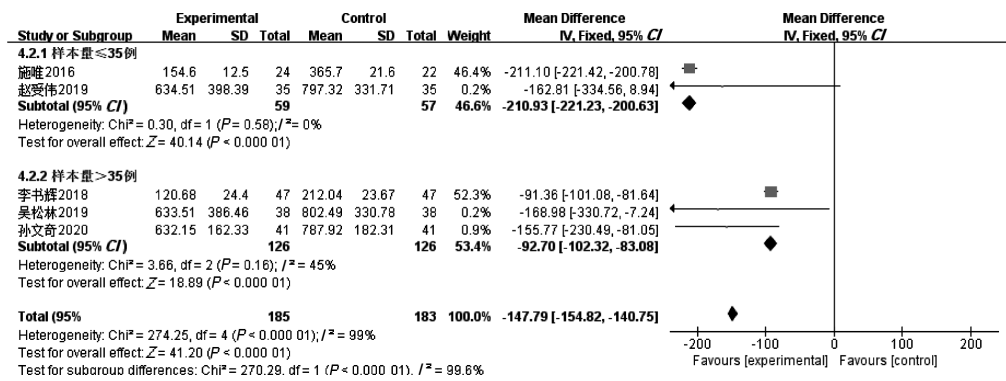


图 10 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭 B 型利钠肽 (BNP) 水平的亚组分析

Figure 10 Subgroup analysis of BNP of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

2.4.5 6MWT 有 2 项研究^[9,18]报道了 6MWT 结果, 共纳入 154 例患者。各研究间有明显异质性 ($I^2=91\%$, $P=0.001$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果

显示试验组 6 min 步行距离较对照组增加, 差异有统计学意义 [$WMD=62.07$, $95\% CI=(12.03, 112.10)$, $P=0.02$], 见图 11。

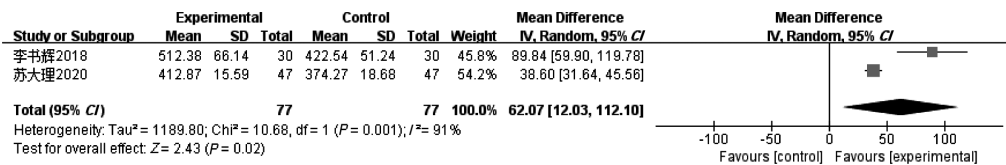


图 11 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭 6 min 步行试验 (6MWT) 的 Meta 分析

Figure 11 Meta-analysis of 6MWT of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

2.5 安全性分析 7 项研究^[8-9,12,18,20,23,26]报道了不良反应情况, 其中 3 项研究^[8,12,26]报告了不良反应发生类型和例数, 1 项研究^[9]只描述 2 组患者见轻微不良反应, 余 3 项研究^[18,20,23]仅提及 2 组患者治疗期间未发现不良反应, 见表 2。由于不良反应类型和程度有差异, 未进行 Meta 分析。

表 2 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭不良反应发生情况

Table 2 The occurrence of adverse reaction of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

纳入文献	不良反应	
	试验组	对照组
孙文奇 2020 ^[8]	3 例恶心呕吐, 1 例腹泻, 1 例头疼, 1 例皮疹	3 例恶心呕吐, 1 例腹泻, 1 例头疼
赵受伟 2019 ^[12]	2 例恶心呕吐, 1 例腹泻	2 例恶心呕吐, 1 例腹痛, 1 例头晕
敖丽丽 2010 ^[26]	2 例干咳	1 例恶心
苏大理 2020 ^[9]	轻微	轻微

2.6 发表偏倚风险评估 心功能疗效和 LVEF 漏斗图显示左右形态分布有一定差异, 提示存在发表偏

倚, 其原因可能与研究文献质量、样本量、受试者中医证型、具体干预措施等因素有关, 见图 12、图 13。

2.7 TSA 对炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭心功能疗效进行 TSA 分析, 以样本量为期望

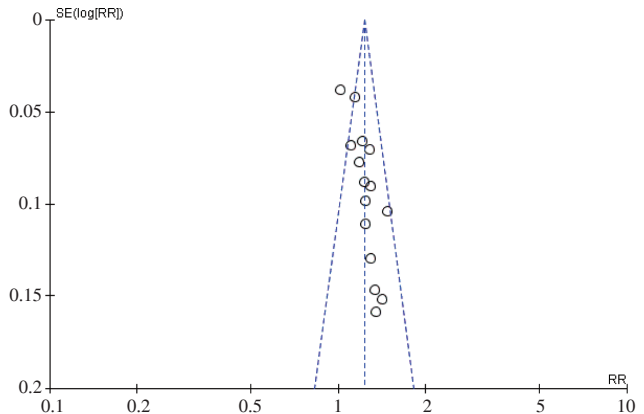


图 12 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭心功能疗效的漏斗图

Figure 12 Funnel plot for the efficacy on cardiac function of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

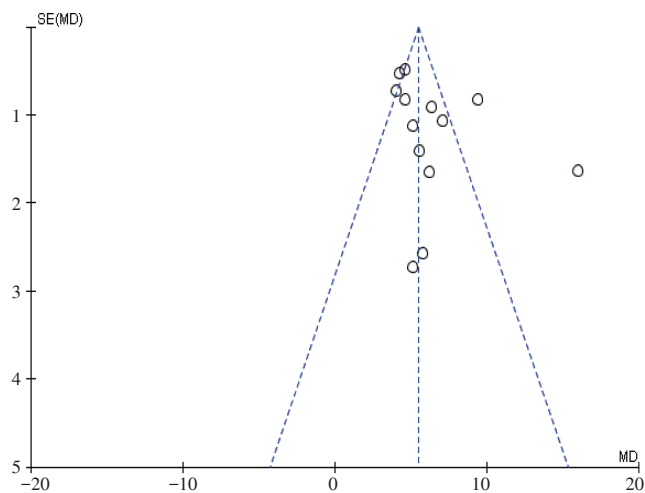


图 13 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭左室射血分数(LVEF)的漏斗图

Figure 13 Funnel plot for LVEF of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

信息值(RIS), 基于 I 类错误概率($\alpha=0.05$), II 类错误概率($\beta=0.2$)等指标估算 RIS 为 21 354。结果显示累计 Z 值(Z 曲线)在纳入第 1 项研究时穿过传统界值并在第 15 项研究时达到 TSA 界值, 虽然未达到 RIS 但不需要更多试验, 已提前获得肯定结论, 见图 14。

3 讨论

本 Meta 分析发现与常规西药治疗相比, 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰疗效明显, NYHA 心功能分级明显改善, LVEF 水平显著升高, LVEDD 水平降低; BNP 水平显著降低, 6 min 步行距离明显增加。经敏感性分析发现中医证型差异可能是各研究间心功能疗效异质性明显的来源。通过亚组分析发现不同研究间 LVEF 高异质性可能与疗程差异相关, BNP 高异质性可能与不同研究样本量差异有关。通过对心功能疗效进行序贯分析进一步肯定了炙甘草汤加减治疗慢性心衰的临床疗效。在药物安全性方面, 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰不良反应较少, 安全性良好。

本研究系统评价了炙甘草汤治疗慢性心衰的有效性和安全性, 但存在以下局限性: ①纳入的 RCT 质量不高, 17 项研究均报告随机分组, 其中 10 项研究明确了随机方法, 余试验未提及随机方法; 所有研究未报告分配隐藏和盲法, 具有选择性偏倚风险。②纳入的 17 项研究均未提及样本量计算方法, 反映了样本量估算不严谨, 导致研究结果可靠性降低。③纳入的部分研究的受试者基本情况和具体干预措施存在差异, 可能增加统计学异质性。④纳入的 17 项研究中仅有 7 项研究提及药物不良反应情况,

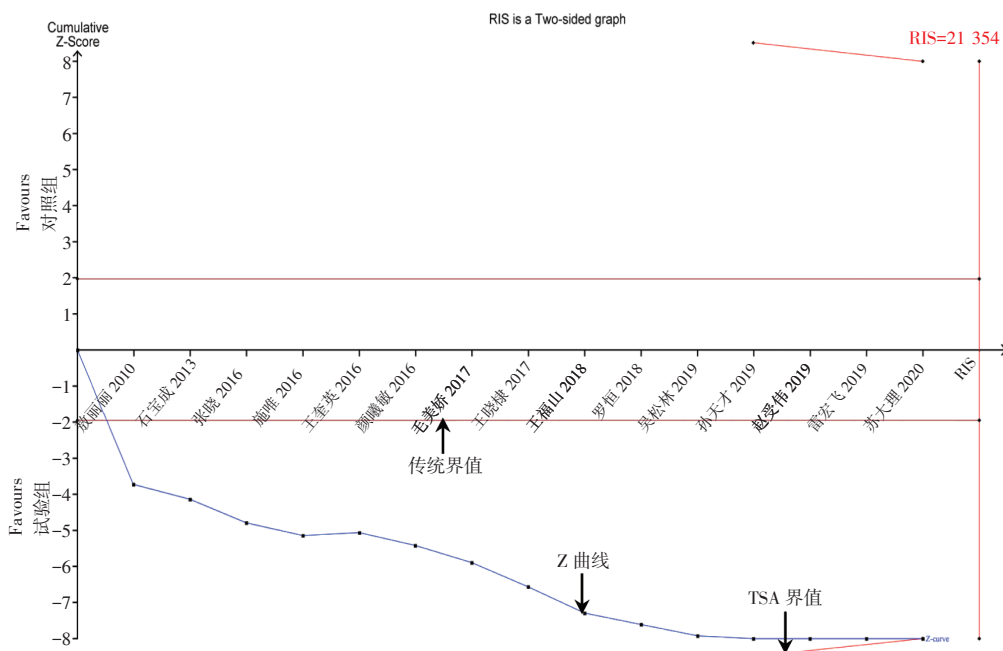


图 14 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭心功能疗效的序贯分析

Figure 14 Test sequential analysis of the efficacy on cardiac function of modified *Zhigancao* decoction combined with conventional medical therapy in the treatment of chronic heart failure

缺乏长期用药安全性报道, 尚需更多研究评价炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的用药安全性情况。

综上所述, 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰疗效明显, 不良反应较少, 安全性良好。由于纳入文献质量一般, RCT 样本量相对小, 存在发表偏倚风险等原因, 故仍需开展更多大样本、多中心 RCT 验证炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心衰的临床疗效。从而为炙甘草汤及其加减方的临床应用提供了更完善、可靠的循证医学证据, 为中医药的传承创新研究提供了临床数据支撑。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 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.
- [2] FRÖHLICH H, ROSENFELD N, TAGERÄGER T, et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe[J]. Heart, 2019, 105(16): 1252-1259.
- [3] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2018, 137(12): 467-492.
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [5] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 168-169.
- [6] 赵晨宇, 范增光, 杨建飞, 等. 炙甘草汤治疗心系疾病的研究进展[J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 937-940.
- [7] 宋丹丹, 姚凯. 炙甘草汤加味联合冻干重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭 68 例[J]. 河南中医, 2020, 40(5): 700-703.
- [8] 孙文奇. 探讨炙甘草汤治疗慢性心力衰竭气阴两虚证的价值[J]. 中国实用医药, 2020, 15(15): 139-140.
- [9] 苏大理, 韦福起, 邓铭俊, 等. 伊伐布雷定联合炙甘草汤治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(5): 5-7.
- [10] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 32(2): 133-141.
- [11] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [12] 赵受伟, 余佳, 潘英侃, 等. 炙甘草汤治疗慢性心力衰竭气阴两虚证疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(5): 30-31.
- [13] 吴松林, 崔宇. 中西药合用治疗慢性心力衰竭气阴两亏型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(12): 1480-1481.
- [14] 孙天才. 炙甘草汤加减辅助慢性心力衰竭气阴两亏型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(3): 302-303.
- [15] 雷宏飞, 王德民. 炙甘草汤加味联合美托洛尔治疗慢性心功能不全合并快速型心律失常临床效果观察[J]. 贵州医药, 2019, 43(11): 1795-1797.
- [16] 王福山. 中西医结合治疗慢性心力衰竭 105 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(5): 55-56.
- [17] 罗恒, 刘卢平, 张继红, 等. 炙甘草汤联合酒石酸美托洛尔片治疗风心病心力衰竭并房颤的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(86): 111-112.
- [18] 李书辉. 加服炙甘草汤治疗气阴两亏型慢性心力衰竭临床观察[J]. 广西中医药, 2018, 41(6): 21-23.
- [19] 王晓棣. 2017 国际数字医学会数字中医药分会论文集[C]. 湖南: 湖南中医药大学期刊杂志社, 2017.
- [20] 毛美娇, 胡道卿, 刘宇, 等. 炙甘草汤加减联合西药治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(6): 432-435.
- [21] 张晓. 炙甘草汤联合地高辛治疗老年慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(27): 156-157.
- [22] 颜曦敏. 联用炙甘草汤和地高辛治疗老年慢性心力衰竭的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(5): 77-78.
- [23] 王奎英. 炙甘草汤联合西药治疗心阳虚慢性心衰随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(9): 61-63.
- [24] 施唯. 炙甘草汤加减治疗糖尿病性心功能不全临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(8): 97-98.
- [25] 石宝成, 覃夏, 赖瑜梅. 黄芪炙甘草汤治疗慢性心力衰竭 40 例临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2013, 13(2): 429-430.
- [26] 敖丽丽, 李炫谕. 炙甘草汤联合地高辛治疗老年慢性心力衰竭 60 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(2): 140-142.

(编辑: 沈崇坤)