

麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的 Meta 分析

卫靖靖¹, 马腾¹, 樊根豪¹, 朱明军², 王永霞², 李彬², 王新陆², 于瑞²(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 系统评价麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的疗效与安全性。**方法** 综合检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献库(SinoMed)、中国知网(CNKI)、维普中文期刊(VIP)、万方数据知识服务平台(Wanfang)等中、英文数据库, 收集建库至2021年2月有关麝香保心丸治疗冠心病心力衰竭的随机对照试验。采用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 软件对筛选结果进行 Meta 分析, 以 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行试验序贯分析(TSA)。**结果** 最终纳入研究 25 项, 涉及患者 2 585 例, 其中试验组 1 290 例, 对照组 1 295 例。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 试验组能显著提高患者心功能临床有效率 [RR=1.24, 95% CI(1.20, 1.29), $P<0.000\ 01$]、左室射血分数[MD=6.08, 95% CI(5.26, 6.90), $P<0.000\ 01$]、6 min 步行试验水平[MD=13.58, 95% CI(8.06, 19.09), $P<0.000\ 01$]; 降低 B 型利钠肽[SMD=-3.57, 95% CI(-5.44, -1.71), $P=0.000\ 2$]、左心室舒张末期径[MD=-6.32, 95% CI(-7.12, -5.51), $P<0.000\ 01$]、高敏 C-反应蛋白[MD=-2.20, 95% CI(-3.38, -1.02), $P=0.000\ 3$], 且试验组未发生明显不良反应。亚组分析显示, 干预用药疗程不同可能是各研究间存在异质性的原因; TSA 结果进一步肯定了麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的心功能临床有效率。**结论** 麝香保心丸可进一步提高冠心病心力衰竭患者的临床疗效, 且安全性良好。

关键词: 麝香保心丸; 冠心病; 心力衰竭; Meta 分析; 试验序贯分析

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)09-1396-10

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.023

Meta-analysis of Shexiang Baoxin Pills Combined with Conventional Western Medicine in Treatment of Coronary Heart Disease Complicated with Heart Failure

WEI Jingjing¹, MA Teng¹, FAN Genhao¹, ZHU Mingjun², WANG Yongxia², LI Bin², WANG Xinlu², YU Rui²(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Shexiang Baoxin pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure. **Methods** The databases of CNKI, SinoMed, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library, and Embase were searched comprehensively to collect relevant randomized controlled studies from inception to February 2021. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 and Stata 14.0 software, test sequential analysis(TSA) was carried out by TSA 0.9.5.10 Beta software. **Results** 25 studies were finally included, involving a total of 2 585 samples: 1 290 in the treatment group and 1 295 in the control group. The results of meta-analysis showed that compared with the control group, the experimental group could significantly improve the clinical efficiency of cardiac function[RR=1.24, 95% CI(1.20, 1.29), $P<0.000\ 01$], left ventricular ejection fraction[MD=6.08, 95% CI(5.26, 6.90), $P<0.000\ 01$], and six minute walk test level[MD=13.58, 95% CI(8.06, 19.09), $P<0.000\ 01$]. In addition, the experimental

收稿日期: 2021-03-11

作者简介: 卫靖靖, 男, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。Email: 13783669602@163.com。通信作者: 朱明军, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。Email: zhumingjun317@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划重点专项课题(2019YFC1710000, 2019YFC1710003); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG003); 河南省创新型科技团队(C20130050)。

group could reduce B-type natriuretic peptide [SMD=-3.57, 95% CI(-5.44, -1.71), $P=0.000\ 2$], left ventricular end diastolic dimension [MD=-6.32, 95% CI(-7.12, -5.51), $P<0.000\ 01$], and high sensitivity C-reactive protein [MD=-2.20, 95% CI(-3.38, -1.02), $P=0.000\ 3$]. No obvious adverse reactions occurred in the experimental group. Subgroup analysis showed that different duration of intervention medication might be the reason for the heterogeneity among the studies. TSA results further confirmed the clinical effectiveness of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure. **Conclusion** *Shexiang Baoxin* pills can improve the clinical efficacy of patients with coronary heart disease complicated with heart failure, and the safety is good.

Keywords: *Shexiang Baoxin* pills; coronary heart disease; heart failure; Meta-analysis; trial sequential analysis

心力衰竭(heart failure, HF)是由于心脏结构和(或)功能异常导致心室充盈和射血功能受损而引起的一组临床综合征,是各种心血管疾病的终末期,其预后差,病死率和再住院率均较高^[1-2]。2017 年中国心力衰竭注册研究结果显示,我国心力衰竭的主要合并症构成发生明显变化,冠心病心力衰竭已成为心力衰竭的常见类型^[3],因此,制定更好的治疗策略来防治冠心病心力衰竭已迫在眉睫。

冠心病心力衰竭归属于中医学“水肿”“心悸”“喘证”等范畴,其病因有外邪内侵、饮食偏嗜、情志失调、劳逸过度、久病体衰等,形成以心气虚为本,瘀血阻滞、痰饮内停为本虚标实之证。麝香保心丸作为心血管领域常用中成药,其组方源自经典名方苏合香丸,具有芳香温通开窍、益气扶正、强心之效。现代药理学研究^[4-5]显示,其药物活性成分具有改善心室重构、抑制心肌纤维化、改善心肌缺血、促进血管新生、抑制血管壁炎症、调节血管内皮功能等作用。目前,该药已广泛应用于冠心病心力衰竭的临床治疗,并被多部指南和专家共识所推荐认可^[6-8],但其临床试验多为单中心研究,且样本量不足,这影响了研究结果的质量。故本研究采用 Meta 分析方法来评价麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的临床疗效与安全性,以期临床决策提供充足的依据。

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 纳入患者诊断标准符合中华医学会和世界卫生组织制定的相关冠心病诊断标准及相关心力衰竭诊断标准^[9-10];心功能分级根据美国心脏病协会纽约分级(NY-HA)拟定,且性别、种族、地

域、病程不限。

1.1.3 干预措施 对照组根据指南^[9]进行肾素-血管紧张素系统拮抗剂、利尿药、 β 受体阻滞剂、血管扩张药、洋地黄类、能量代谢等药物进行标准化治疗。试验组在对照组治疗的基础上加用麝香保心丸治疗。

1.2 排除标准 (1)动物实验、经验报道、会议报告;(2)研究中未能体现麝香保心丸临床疗效的文献;(3)重复文献、文献中资料不完善者;(4)结局指标模糊不清或数据错误文献;(5)随机化过程未描述或存在随机方法错误。

1.3 结局指标 主要评价的结局指标:(1)心功能临床有效率的疗效评价标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]拟定。显效:心衰症状与体征消失,心功能上升 ≥ 2 级;有效:心衰症状与体征减轻,心功能改善 1 级;无效及恶化:未达到上述标准;心功能临床有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(2)左室射血分数(LVEF);(3)左心室舒张末期内径(LVEDD);(4)6 min 步行试验(6MWT);(5)B 型利钠肽(BNP);(6)高敏 C-反应蛋白(hs-CRP);(7)不良反应。

1.4 检索策略 全面检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、维普中文期刊(VIP)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献库(SinoMed)等中、英文数据,检索平台中有关麝香保心丸治疗冠心病心力衰竭的临床 RCT,检索时限均为建库起至 2021 年 2 月。中文检索词为“麝香保心丸”“冠心病”“缺血性心肌病”“冠状动脉粥样硬化性心脏病”“心力衰竭”“心功能不全”“心衰”“冠心病心力衰竭”等,英文检索词为:“*Shexiang Baoxin pill*”“*coronary heart disease*”“*coronary atherosclerotic heart disease*”“*cardiac insufficiency*”“*heart failure*”等,采用主题词结合自由词方式进行

检索,保证文献的完整、全面性。

1.5 文献筛选与资料提取 根据制定好的纳入与排除标准,由2名研究员独立进行文献筛选,并记录文献剔除的详细过程。选用Endnote软件进行文献管理,建立Excel表格提取数据,并交叉校对,若遇分歧则通过第3名研究员核定确定。提取的主要内容包括:研究对象的一般特征;各组的干预方法;主要结局指标及相关数据等。

1.6 文献方法学质量评价 参照Cochrane系统评价员手册5.1.0中推荐的偏倚风险评估工具,对纳入的文献进行方法学质量评价。评价内容包括:①随机序列的产生;②分配隐藏是否恰当;③干预过程中盲法的实施;④结果测量过程中盲法的实施;⑤结果数据完整性;⑥是否有选择性报告;⑦其他偏倚。根据纳入文献的质量,作出“低风险”“不清楚风险”“高风险”的判断。

1.7 统计分析 运用RevMan 5.3和Stata 14.0统计软件对数据进行分析。二分类变量采用相对危险度(RR)表示;连续性变量采用均数差(MD)表示,计量单位不一致采用标准化均数差(SMD)表示,并计算其95%可信区间(CI)。首先进行异质性检验,若各研究间异质性不明显($P \leq 50\%$, $P > 0.1$),选择固定效应模型分析;若存在明显异质性($P > 50\%$, $P \leq 0.10$),则采用随机效应模型合并分析,并使用敏感性分析或亚组分析来进一步分析异质性来源。采用漏斗图和Egger's检验判断文献是否存在发表偏倚。通过TSA 0.9.5.10 Beta软件进行序贯分析^[12]。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索到已经发表的中、英文文献1986篇,包括中文文献1888篇、英文文献98篇。经删除重复文献后剩余1067篇,通过阅读标题、摘要及全文剔除不符合标准的文献,最终纳入25项研究^[13-37],具体筛选流程见图1。纳入的25项研究,共计患者2585例,其中试验组1290例,对照组1295例。所有研究均有明确的纳入、排除标准,且均报道试验组与对照组基线具有可比性。干预措施中,对照组采用常规西药治疗,试验组均在常规西药治疗的基础上予以口服麝香保心丸治疗。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 文献质量评价 所纳入的25项研究中,均详细描述了随机序列产生方法,具体方法为随机数字表法或抽签法,评价为“低风险”;1项研究^[24]使用安慰剂,1项研究^[16]使用双盲研究,评为“低风险”,

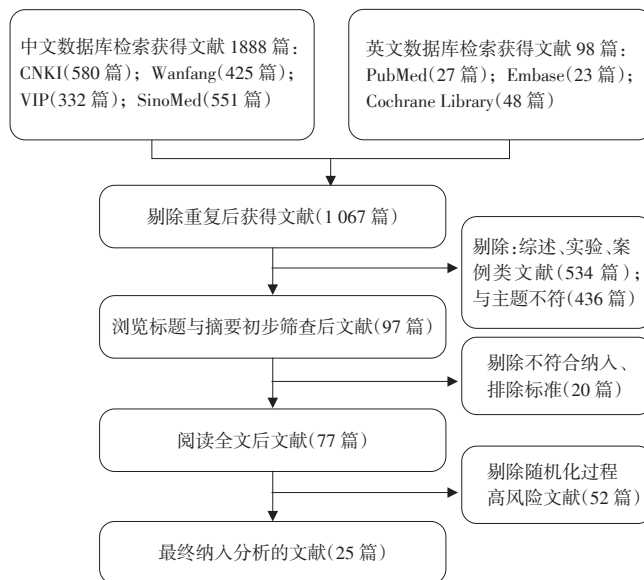


图1 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process of *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

其余研究均未提及应用盲法与分配隐藏,评为“不清楚风险”;所有文献未发现结局数据缺失或存在选择性报告偏倚,评为“低风险”。具体的偏倚风险评估见图2和图3。

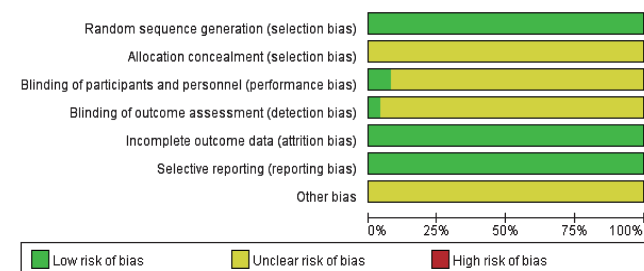


图2 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭纳入文献的偏倚风险评估

Figure 2 Risk of bias of the included trials for *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

2.3 Meta分析

2.3.1 心功能临床有效率 纳入25项研究^[13-37]均对临床有效率指标进行了观察,共涉及2585例患者。经异质性检验,纳入研究的同质性好($P=0.72$, $I^2=0\%$),使用固定效应模型分析。结果显示试验组心功能临床有效率高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.24, 95% CI(1.20, 1.29), $P<0.00001$],见图4。

2.3.2 LVEF 19项研究^[13, 15-17, 19-23, 25-28, 31-34, 36-37]报道了LVEF指标,包含1999例患者,各研究间存在明显

异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=86\%$), 采用随机效应模型。结果显示, 试验组升高 LVEF 水平优于对照组, 差异有统计学意义[MD=6.08, 95% $CI(5.26, 6.90)$, $P<0.000\ 01$]。

为探究 LVEF 指标的异质性来源, 针对干预疗程进行亚组分析, 结果显示, ①疗程 ≤ 3 个月纳入 10 项研究^[13, 15-17, 21, 26-27, 31, 33-34], 各研究间异质性较小($P=0.06$, $I^2=45\%$), 结果显示, 试验组提高 LVEF 水平优于对

表 1 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭纳入研究的基本特征($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Basic characteristics of included studies for *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure($\bar{x}\pm s$)

纳入研究	例数/例		性别(男/女)		年龄/岁		NYHA 分级	干预措施		病程/年		疗程/个月	结局指标
	T	C	T	C	T	C		T	C	T	C		
毛丽华 2020 ^[13]	47	47	29/18	27/20	60.5±8.7	60.9±8.2	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	2.83±0.75	3.04±0.97	3	①②③⑤⑥
陈彦 2020 ^[14]	30	30	18/12	16/14	71.5±2.3	70.9±2.2	-	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①
邹克勇 2019 ^[15]	71	71	38/33	37/34	63.24±5.73	63.17±5.49	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	3.27±1.19	3.46±1.28	3	①②③
王彦斌 2019 ^[16]	62	66	33/29	36/30	63±7	63±7	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	8	①②③⑥
孙煤成 2019 ^[17]	54	55	30/24	33/22	75±3	75±3	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①②③④
陈小芳 2019 ^[18]	49	49	26/23	27/22	64.18	64.24	-	麝香保心丸+WMT	WMT	3.84±1.27	3.78±1.25	3	①④
曲明 2018 ^[19]	43	43	26/17	28/15	71.14±2.84	70.25±6.24	I~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	-	①②④⑥
彭鹏 2018 ^[20]	40	40	21/19	19/21	71.5±2.35	71.6±2.53	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	-	①②③
常建航 2018 ^[21]	74	74	37/37	40/34	67.53±5.82	66.96±5.47	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	12 周	①②③⑦
张金忠 2017 ^[22]	44	44	24/20	24/20	70.6±5.4	70.5±5.6	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	4.2±0.7	4.0±0.8	6	①②⑤⑦
王超 2017 ^[23]	46	46	21/25	22/24	68.9±4.7	68.2±4.9	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	24 周	①②③⑤
李霞 2017 ^[24]	40	40	22/18	23/17	68.38±4.97	67.98±5.01	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	8.97±5.14	9.12±5.21	6	①
郭平 2017 ^[25]	40	40	-	-	67.3±4.5	67.3±4.5	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	7.7±3.1	7.7±3.1	6	①②③⑦
高宏勇 2017 ^[26]	21	21	12/9	11/10	69.6±3.3	68.8±3.1	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	8.5±3.6	8.1±3.5	12 周	①②③⑤
姚朝阳 2016 ^[27]	52	52	27/25	26/26	60.9±5.4	60.8±5.5	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	3.6±1.3	3.7±1.4	3	①②③⑤⑦
金志泽 2016 ^[28]	43	43	31/12	30/13	70.25±4.87	70.02±5.10	IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	8.6±5.9	8.3±6.1	6	①②③
向科林 2016 ^[29]	42	42	27/15	28/14	71.01±5.66	70.53±5.73	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①④
李兴静 2016 ^[30]	32	32	-	-	72.5±4.1	72.5±4.1	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	2.5±0.9	2.5±0.9	3	①
胡开宇 2016 ^[31]	150	150	95/55	97/53	52.6±11.9	52.3±11.8	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①②③⑦
王兴刚 2015 ^[32]	49	49	28/21	31/18	69.7±4.3	71.3±4.8	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	-	①②③
潘艳明 2015 ^[33]	30	30	13/17	12/18	68.71±15.81	67.31±15.49	-	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①②④
吴海霞 2014 ^[34]	30	30	17/13	16/14	64.2	65.7	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	-	-	3	①②⑤⑦
王西涛 2014 ^[35]	100	100	50/50	48/52	62.1±10.3	62.8±10.8	-	麝香保心丸+WMT	WMT	8.5±4.5	9.1±4.8	2	①
闫春梅 2013 ^[36]	50	50	-	-	-	-	II~IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	8.92±4.2	8.92±4.2	6	①②③⑦
索蒲霞 2013 ^[37]	51	51	27/24	29/22	72.3	72.8	IV 级	麝香保心丸+WMT	WMT	7.4	7.6	6	①③

注: T 为试验组, C 为对照组; WMT 为常规医药治疗。“-”代表未提及。结局指标: ①为心功能临床有效率; ②为 LVEF; ③为 LVEDD; ④为 BNP; ⑤为 6MWT; ⑥为 hs-CRP; ⑦为不良反应



图 3 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭纳入研究的方法学质量评价

Figure 3 Methodological quality evaluation of the included studies for *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

对照组[MD=4.89, 95% CI(4.16, 5.63), $P<0.000\ 01$]; ②疗程>3个月纳入6项研究^[22,25,28,33,36-37], 研究间存在异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=88\%$), 试验组 LVEF 水平较对照组明显增加[MD=6.58, 95% CI(5.19, 7.96), $P<0.000\ 01$]; ③疗程不确定纳入3项研究^[19-20,32], 存

在异质性($P=0.001$, $I^2=85\%$), 结果显示试验组提高 LVEF 的疗效显著优于对照组[MD=8.87, 95% CI(5.70, 12.04), $P<0.000\ 01$]. 依据亚组分析可得, 干预疗程不同可能是各研究间存在异质性的原因, 疗程 ≤ 3 个月组异质性较小, 结果更具有说服力, 见图5。

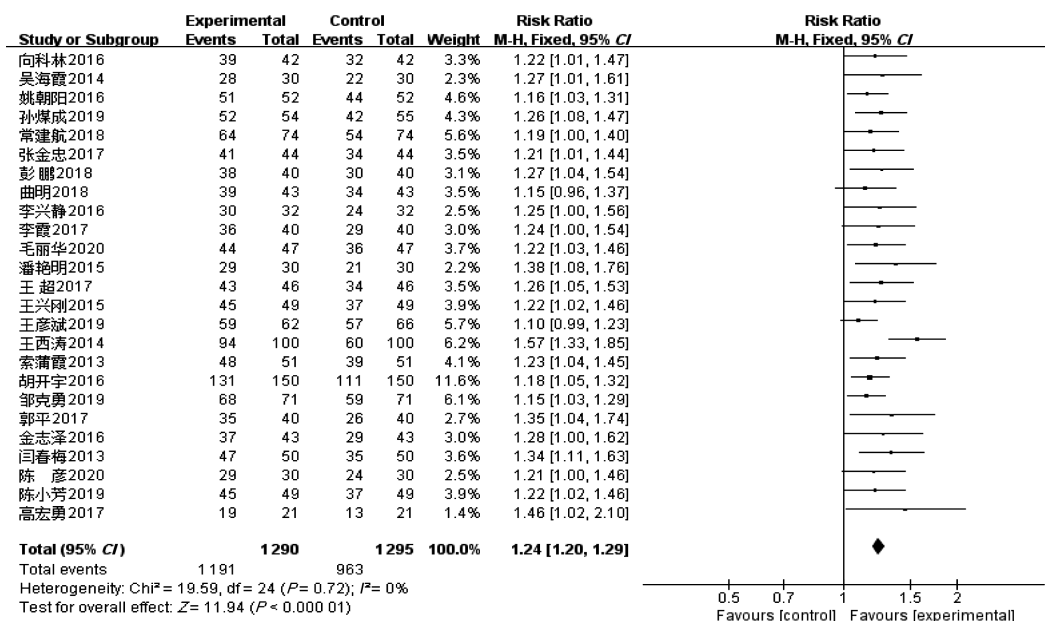


图4 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者心功能临床有效率率的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis on efficiency of cardiac function of *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

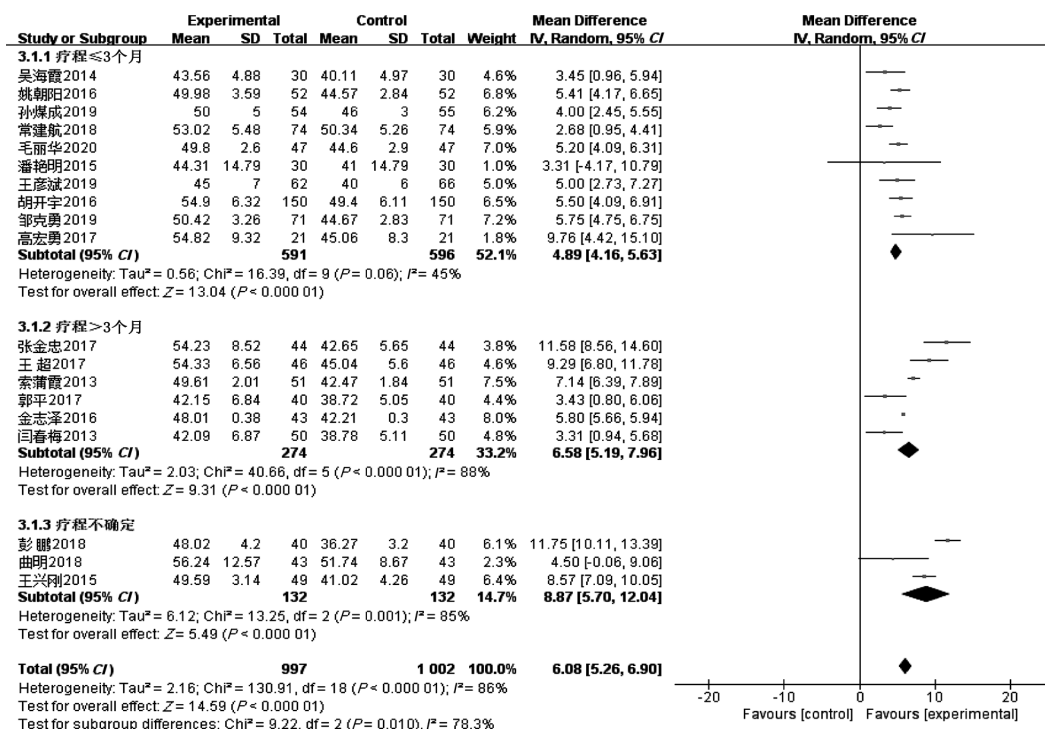


图5 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者左室射血分数(LVEF)的亚组分析

Figure 5 Subgroup analysis on LVEF indicators of *Shexiang Baixin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

2.3.3 LVEDD 15 项研究^[13, 15-17, 20-21, 23, 25-28, 31-32, 36-37]报道了 LVEDD 指标, 包含 1 705 例患者, 经异质性检验, 各研究间异质性较大($P<0.000\ 1$, $I^2=71\%$), 采用随机效应模型。结果分析显示, 与对照组相比, 试验组 LVEDD 水平明显降低[MD=-6.32, 95% CI(-7.12, -5.51), $P<0.000\ 01$]。

探究其异质性来源, 考虑与干预疗程相关, 结果显示: ①疗程≤3 个月^[13, 15-17, 21, 26-27, 31]纳入 8 项研究, 各研究间异质性降低($P=0.03$, $I^2=54\%$), 试验组改善 LVEDD 水平优于对照组[MD=-5.60, 95%CI(-6.49, -4.72), $P<0.000\ 01$]; ②疗程>3 个月纳入 5 项研究^[23, 25, 28, 36-37], 研究间异质性较小($P=0.15$, $I^2=40\%$), 试验组降低 LVEDD 水平较对照组明显[MD=-6.81, 95% CI(-7.81, -5.82), $P<0.000\ 01$]; ③疗程不确

定纳入 2 项研究^[20, 32], 存在异质性($P=0.02$, $I^2=82\%$), 试验组降低 LVEDD 水平效果显著优于对照组[MD=-7.83, 95% CI(-10.83, -4.83), $P<0.000\ 01$]。亚组分析提示干预疗程的不同可能是各研究间存在异质性的原因。见图 6。

2.3.4 BNP 5 项研究^[17-19, 29, 33]观察了 BNP 指标, 共涉及 437 例患者。异质性检验, 各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$), 故采用随机效应模型。结果显示, 与对照组相比, 试验组能够显著降低 BNP 水平[SMD=-3.57, 95% CI(-5.44, -1.71), $P=0.000\ 2$], 见图 7。通过敏感性分析、亚组分析, BNP 异质性并未产生明显变化, 推测这可能与患者的年龄、病程、疗程等多因素有关。

2.3.5 6MWT 6 项研究^[13, 22-23, 26-27, 34]报道了 6MWT, 总

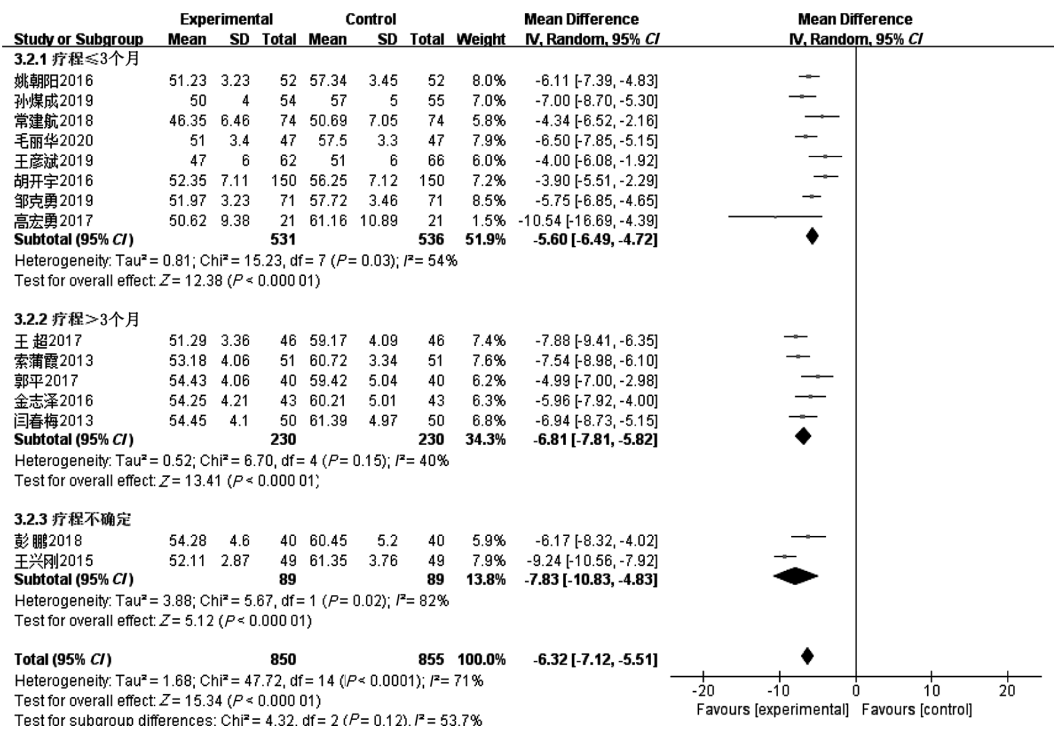


图 6 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者左心室舒张末期径(LVEDD)的亚组分析
Figure 6 Subgroup analysis on LVEDD indicators of Shexiang Baixin pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

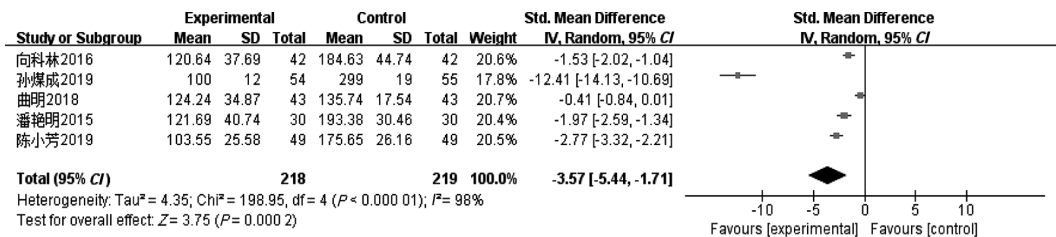


图 7 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者 B 型利钠肽(BNP)的 Meta 分析
Figure 7 Meta-analysis on BNP indicators of Shexiang Baixin pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

计 480 例患者, 经异质性检验, 各研究间异质性较大($P=0.001$, $I^2=76\%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 试验组能明显提高 6MWT 水平[MD=13.58, 95% CI(8.06, 19.09), $P<0.000\ 01$]。考虑其异质性可能与干预疗程有关, 根据疗程的不同进行亚组分析, 结果显示, 疗程 ≤ 3 个月纳入 4 项研究^[13, 26-27, 34], 研究间存在明显异质性($P=0.000\ 4$, $I^2=78\%$), 试验组提高 6MWT 水平优于对照组[MD=38.26, 95% CI(8.95, 67.57), $P=0.01$]; 疗程 >3 个月纳入 2 项研究^[22-23], 研究间异质性下降($P=0.25$, $I^2=24\%$), 试验组提高 6MWT 水平明显优于对照组[MD=10.27, 95% CI(8.05, 12.49), $P<0.000\ 01$], 依据亚组分析可得, 干预用药疗程不同可能是各研究间存在异质性的原因。见图 8。

2.3.6 hs-CRP 3 项研究^[13, 16, 19]报道了 hs-CRP 指标, 经异质性检验, 各研究间异质性较大($P=0.01$, $I^2=76\%$)。通过敏感性分析, 逐项去除文献后, 发现删去 1 项样本量较大的文献后^[16], 异质性明显降低($P=0.24$, $I^2=27\%$)。结果显示试验组降低 hs-CRP 水平明显优于对照组, 差异有统计学意义[MD=-2.20, 95% CI(-3.38, -1.02), $P=0.000\ 3$], 见图 9。

2.3.7 不良反应 所有研究中, 共有 7 项研究^[21-22, 25, 27, 31, 34, 36]报告了不良反应指标, 其中 3 项研究^[25, 27, 36]具体报告了不良反应例数, 总计试验组不良事件发生率为 5.63%(8/142), 对照组不良事件发生率为 11.97%(17/142), 主要表现为头晕、头痛以及消化道症状, 2 组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。剩余 4 项研究治疗过程中均未出现明显不良反应, 提示麝香保心丸临床应用安全性较好。

2.4 发表偏倚 对心功能临床有效率结果绘制漏斗图, 结果显示, 散点分布不完全对称, 个别散点分落一旁, 提示存在发表偏倚可能。进一步采用 Egger's 检验, 结果显示 $P=0.001<0.05$, 提示纳入的研究存在发表偏倚, 见图 10。对 LVEF 结局指标绘制漏斗图, 结果显示, 散点分布在漏斗图内外, 左右分布基本对称。进一步采用 Egger's 检验, 结果显示 $P=0.642>0.05$, 提示研究存在发表偏倚可能较小, 见图 11。对 LVEDD 结局指标绘制漏斗图, 结果发现, 散点分布基本对称。进一步采用 Egger's 检验, 结果显示 $P=0.677>0.05$, 提示研究存在发表偏倚可能性较小, 见图 12。

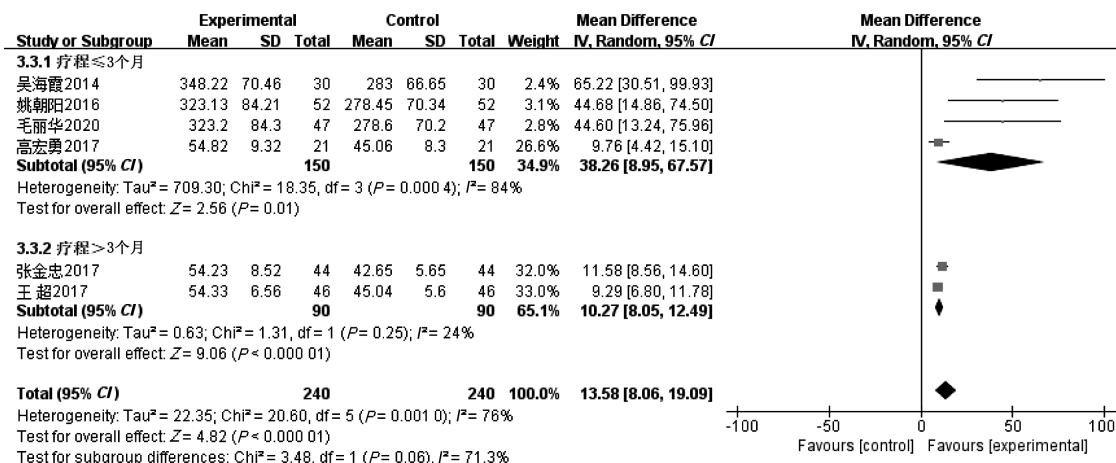


图 8 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者 6 min 步行试验(6MWT)的亚组分析

Figure 8 Subgroup analysis of 6MWT indicators of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

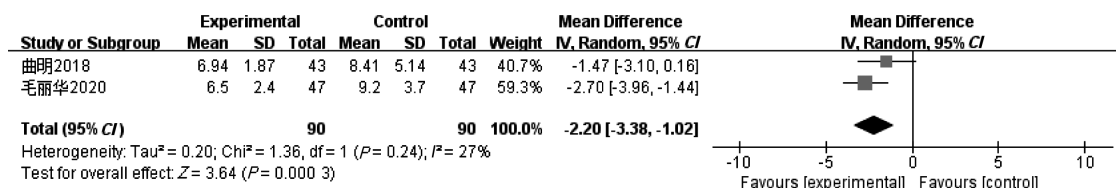


图 9 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭患者高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的 Meta 分析

Figure 9 Meta-analysis of hs-CRP indicators of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

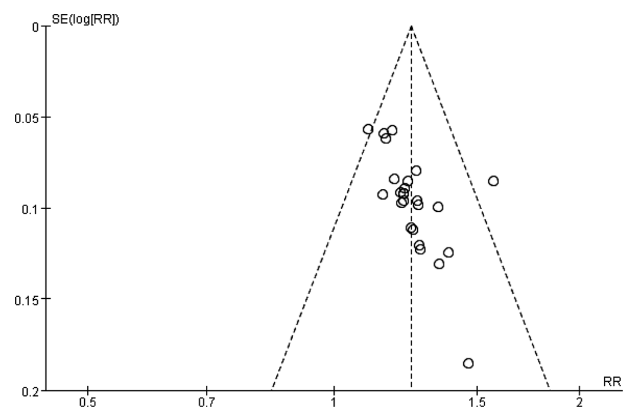


图 10 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭心功能临床有效率的漏斗图

Figure 10 Funnel plot of efficiency of cardiac function of *Shexiang Baoxin* pills in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

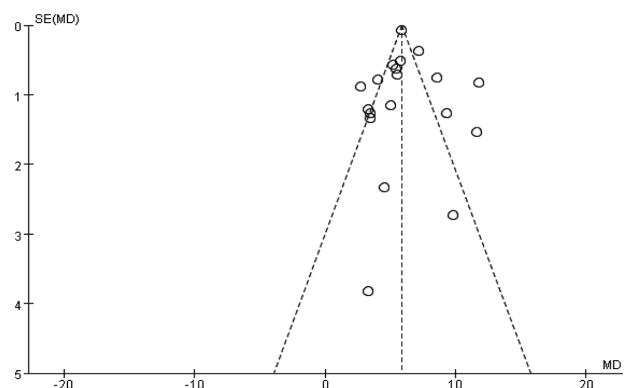


图 11 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭左室射血分数(LVEF)指标的漏斗图

Figure 11 Funnel plot of LVEF indicators of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

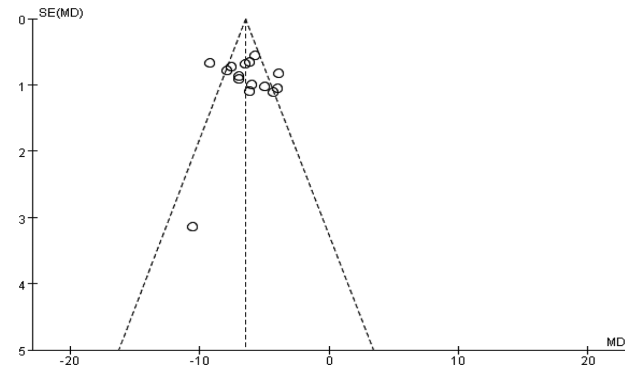


图 12 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭左室舒张末期内径(LVEDD)指标的漏斗图

Figure 12 Funnel plot of LVEDD indicators of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

2.5 试验序贯分析 (TSA) 将 TSA 方法引入 Meta 分析中, 可以克服因重复显著性检验带来的随机误差, 减少出现假阳性结果的可能, 同时能够估算 Meta 分析所需样本量, 为相关临床试验提供终止条件^[12]。本研究对报道心功能临床有效率的 25 项研究进行 TSA 分析, I 类错误定义为 0.05, 信息轴定为纳入研究累计样本量, 统计效能 0.8, 期望信息值(RIS)为 Meta 分析所需要的样本量^[38]。结果显示, 累计的 Z 值在纳入第 8 项研究时跨过传统界值($Z=1.96$)和 TSA 界值, 虽未达到 RIS, 但已经提前得到肯定的结论, 认为麝香保心丸联合常规西药治疗在心功能有效率方面优于对照组, 疗效证据充分且排除假阳性的可能。见图 13。图 13 中蓝色曲线为累计 Z 值曲线、黑色虚线为传统界值、红色曲线为 TSA 界值, 红色竖线为期望样本量。

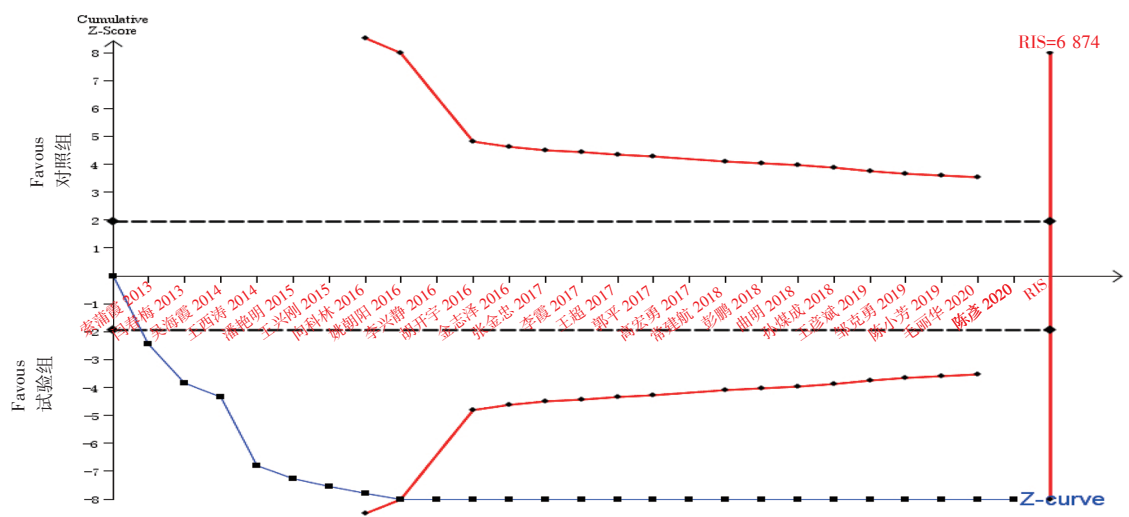


图 13 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭心功能临床有效率的 TSA 分析

Figure 13 TSA analysis on efficiency of cardiac function of *Shexiang Baoxin* pills combined with conventional western medicine in treatment of coronary heart disease complicated with heart failure

3 讨论

本 Meta 分析结果显示,麝香保心丸联合常规治疗方案在改善患者心功能临床有效率、LVEF、LVEDD、BNP、6MWT、hs-CRP 水平方面明显优于常规西药治疗,表明麝香保心丸能改善患者心功能和临床症状,延缓心室重塑、减少炎症反应。安全性方面,本研究共 3 项研究报道了治疗组 8 例患者出现轻微头晕、头痛以及消化道不良反应,其余研究并无明显不良反应的发生,提示麝香保心丸临床安全性较好。亚组分析显示,在 LVEF、LVEDD、6MWT 方面,干预用药疗程不同是各研究间存在异质性的原因,这也提示今后临床研究中,要根据患者病情程度,严格规范用药疗程,减少异质性来源。TSA 能够最大程度上减少随机误差和系统偏倚,提高结果的稳健性,本研究结果经过 TSA 校正后,证实了麝香保心丸治疗冠心病心力衰竭的心功能临床疗效,证据稳健。

本研究存在局限性:①纳入的 25 篇研究整体质量中等,均具体描述了随机分组方法,但分配隐藏及盲法应用较少提及,一定程度上降低了研究的论证力;②干预措施方面,并未聚焦具体药物,在临床实施阶段,由于患者个体差异、病情严重程度不同、各医疗机构用药习惯差异等,造成临床异质性增加;③LVEF、LVEDD、BNP 等指标作为临床评价心功能的硬指标,结果存在较大的异质性,这与各研究之间样本量、疗程等存在差异相关。由于西医规范化治疗出现“天花板现象”,在常规西药基础上加用中药治疗,会导致疗效指标不能真实全面地反映中药作用,这也是目前同类研究所面临的难题,未来需要重视 RCT 研究的质量以及制定更适合中医药的临床研究疗效指标;④纳入研究中缺乏中医辨证限定,无法细化为针对某种证型的用药指导;⑤纳入的文献缺乏对患者生活质量和预后的长期随访,故研究结果无法体现患者的生存质量及药物远期疗效,仍需长期随访的研究进行考证。

基于现有证据,麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭可进一步改善患者心功能临床有效率、LVEF、LVEDD、BNP、6MWT、hs-CRP 等指标,疗效优于单纯西药治疗,且安全性较好,推荐临床应用。但由于纳入研究质量整体一般,期待更多设计严谨、实施规范的多中心随机对照双盲试

验来加以验证。

参考文献:

- [1] METRA M, TEERLINK J R. Heart failure[J]. Lancet, 2017, 390: 1981-1995.
- [2] BRAUNWALD E. Heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(1): 1-20.
- [3] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [4] 刘群, 吕超, 张卫东, 等. 麝香保心丸研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1409-1417.
- [5] 王振兴, 刘志超, 高晟玮 等. 麝香保心丸作用机制研究进展[J]. 中国中医急症, 2020, 29(7): 1309-1312.
- [6] 中国中西医结合学会心血管专业委员会. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 145-153.
- [7] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.
- [8] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(5): 340-347.
- [9] 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2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [10] 国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [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] 翁鸿, 李胜, 曾宪涛, 等. 试验序贯分析软件在 Meta 分析中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(5): 604-611.
- [13] 毛丽华. 麝香保心丸联合盐酸曲美他嗪片治疗冠心病伴慢性心力衰竭临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(10): 1325-1326.
- [14] 陈彦. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效观察[J]. 饮食保健, 2020, 7(3): 70-71.
- [15] 邹克勇. 麝香保心丸联合美托洛尔、曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭疗效及对心肌重塑的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(20): 3256-3258.
- [16] 王彦斌, 陈小平, 任素芳, 等. 麝香保心丸联合曲美他嗪对缺血性心脏病心力衰竭患者的临床疗效[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 410-411.
- [17] 孙煤成, 金翔. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年冠心病合并心力衰竭疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(22): 3958-3960.
- [18] 陈小芳. 中西医结合治疗冠心病心力衰竭临床观察[J]. 中国中医药

- 现代远程教育, 2019, 17(20): 110-111, 134.
- [19] 曲明. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2018, 24(26): 124-125.
- [20] 彭鹏. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效观察[J]. 家庭医药·就医选药, 2018, 17(9): 83.
- [21] 常建航. 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(12): 1756-1757.
- [22] 张金忠, 杨冬, 张迎中, 等. 麝香保心丸与曲美他嗪联合应用于缺血性心脏病心力衰竭老年患者中的疗效分析[J]. 中外医疗, 2017, 36(11): 125-126, 129.
- [23] 王超, 汪贞, 谢颂扬, 等. 曲美他嗪与麝香保心丸联合治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的效果观察[J]. 中国民康医学, 2017, 29(22): 82-84.
- [24] 李霞. 麝香保心丸联合曲美他嗪在治疗老年心脏病心力衰竭中的应用[J]. 医药前沿, 2017, 7(25): 340-341.
- [25] 郭平. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效分析[J]. 中国处方药, 2017, 15(2): 105-106.
- [26] 高宏勇, 孙伟. 曲美他嗪联用麝香保心丸治疗42例老年缺血性心脏病心力衰竭的效果分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6): 12-13, 16.
- [27] 姚朝阳. 麝香保心丸联合美托洛尔及曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 615-617.
- [28] 金志泽, 杨昆. 麝香保心丸与曲美他嗪联合治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效观察[J]. 心理医生, 2016, 22(18): 97-98.
- [29] 向科林, 贾朋伟. 麝香保心丸联合曲美他嗪对老年冠心病合并心力衰竭患者血管内皮功能及血浆BNP的影响研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 826-827, 918.
- [30] 李兴静. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察[J]. 医药前沿, 2016, 6(13): 148-149.
- [31] 胡开宇, 韩志华, 张金伟. 麝香保心丸联合卡维地洛治疗缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 294-297.
- [32] 王兴刚, 高淑明. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(26): 5524-5525.
- [33] 潘艳明, 吕恒娟, 王加良, 等. 麝香保心丸联合曲美他嗪对老年冠心病合并心力衰竭患者血管内皮功能及血浆脑钠肽的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15): 4229-4230.
- [34] 吴海霞, 王成全, 冯雪影, 等. 麝香保心丸治疗冠心病慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(3): 112-113.
- [35] 王西涛. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(9): 1371-1372.
- [36] 闫春梅. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效及安全性评价[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(18): 67-68.
- [37] 索蒲霞, 董学宝. 麝香保心丸联合曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(6): 530-531.
- [38] 王权, 田金徽, 李伦, 等. 试验序贯分析与Meta分析所需样本量的估算[J]. 兰州大学学报(医学版), 2015, 41(4): 76-80.

(编辑: 沈崇坤)