

生脉注射液治疗心力衰竭的快速卫生技术评估[△]

张碧华^{1*}, 闫小光², 邵 晖³, 吴翥钲^{2#}, 杨莉萍¹ (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院中医科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 北京市宣武中医医院医疗保险办公室, 北京 100050)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0464-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.018

摘要 目的: 基于快速卫生技术评估(HTA), 评价生脉注射液治疗心力衰竭的有效性、安全性和经济性, 为临床合理用药提供循证证据。方法: 通过对万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、the Cochrane Library、Embase、PubMed 以及卫生技术评估国际(HTAi)、国际卫生技术评估网络(INAHTA)等网站进行检索, 纳入生脉注射液治疗心力衰竭的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究, 对纳入的资料汇总分析, 并对文献及其方法学进行质量评价。结果: 共纳入 12 篇文献, 其中 9 篇为系统评价/Meta 分析, 3 篇为药物经济学研究, 未检索到 HTA 报告。分析结果显示, 生脉注射液联合西药治疗心力衰竭, 在提高总有效率, 提高左心室射血分数、6 min 步行试验距离、心输出量和每搏输出量, 改善纽约心脏病协会心功能分级、明尼苏达心力衰竭生活质量量表积分、心脏指数, 降低 N 末端 B 型利钠肽原水平、左心室舒张末期径等方面均有一定的优势; 在改善左心室短轴缩短率、降低脑钠肽水平等方面, 各研究结论不一致; 同时, 生脉注射液的不良反应发生概率与对照方案相近。结论: 生脉注射液治疗心力衰竭可有效改善相关临床症状。未来可针对该药开展更深入的药物经济学研究以及更为规范的临床观察、安全性评价, 补充相关用药循证证据。

关键词 生脉注射液; 心力衰竭; 卫生经济学; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Shengmai Injection in the Treatment of Cardiac Failure[△]

ZHANG Bihua¹, YAN Xiaoguang², SHAO Hui³, WU Zhutang², YANG Liping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Medical Insurance Office, Beijing Xuanwu Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To rapidly evaluate the efficacy, safety and economical efficiency of Shengmai injection in the treatment of cardiac failure based on rapid health technology assessment (HTA), so as to provide evidence-based evidence for clinical rational drug use. **METHODS:** Wanfang Data, CNKI, CBM, the Cochrane Library, Embase, PubMed and HTA organization websites (HTAi and INAHTA) were searched systematically, HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies of Shengmai injection in the treatment of heart failure were included. The included data were summarized and analyzed, and the quality of literature and methodology was evaluated. **RESULTS:** A total of 12 literature were included, including 9 systematic reviews/Meta-analysis and 3 pharmacoeconomic studies, yet no HTA report was retrieved. The results show that Shengmai injection combination with western medicine in the treatment of cardiac failure can improve the total effective rate, increase the left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 min walking test distance, cardiac output, stroke volume, improve New York Heart Association cardiac function classification, Minnesota heart failure quality of life scale score and cardiac index, reduce the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, left ventricular end-diastolic diameter. In terms of improving the

△ 基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (No. JJ-2020-32)

* 主任药师。研究方向: 中药临床药学。E-mail: zhangbihua06@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 中医学。E-mail: wuzhutang@sina.com

short-axis shortening rate of the left ventricle and reducing the level of brain natriuretic peptide, the conclusions of various studies were inconsistent. Meanwhile, the incidence of adverse drug reactions of Shengmai injection was similar to that of the control regimen. CONCLUSIONS: Shengmai injection can effectively improve the clinical symptoms of heart failure. In the future, more in-depth pharmacoeconomic studies and more standardized clinical observation and safety evaluation of the drug can be carried out to supplement relevant evidence-based evidence for medication.

KEYWORDS Shengmai injection; Cardiac failure; Health economics; Rapid health technology assessment

心力衰竭是各种心血管疾病的终末状态,目前我国心力衰竭患者约为 450 万例,随着我国人口老龄化加剧,心力衰竭将成为重大公共卫生问题^[1-2]。中医治疗心力衰竭多以祛邪利气、培补摄纳为法,有多种中药注射剂被用于心力衰竭的治疗^[3]。生脉注射液源自金代《医学启源》中的生脉散^[4],并被《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2019 年版)、《国家基本药物目录》(2018 年版)、《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版至试行第八版)》《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[5]和《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010 年版)》^[6]等收载,在临床上被用于多种心血管疾病的临床治疗^[7-20]。快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)作为一种简化的卫生经济学评估方法,具有时效性强、针对性高和易于转化等优点^[21-22]。本研究拟采用快速 HTA 方法,综合评估生脉注射液在心力衰竭治疗中的临床疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:关于生脉注射液的系统评价/Meta 分析、药物经济学研究和 HTA 报告。
- 1.1.2 研究对象:充血性心力衰竭、慢性心力衰竭等患者;未限制严重程度等级。
- 1.1.3 干预措施:对照组采用常规的西医治疗方法,观察组在西医治疗的基础上联合应用生脉注射液,剂量和疗程不限。
- 1.1.4 排除标准:非针对心力衰竭进行临床研究的文献、基础研究及药理实验、重复发表的文献、会议文献以及无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索万方数据库(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、the Cochrane Library、Embase 和 PubMed 等中英文数据库,以及卫生技术评估国际(HTAi)、国际卫生技术评估网络(INAHTA)等 HTA 机构官方网站数据库,使用“生脉注射液”“shengmai zhusheye”和“shengmai injection”等作为关键词,进行全文检索及主题检索,检索时限为建库至 2021 年 11 月 30 日。并对已检出的文献进一步进行文献追溯,以保证查全率。

1.3 纳入文献的分析与质量评价

将检索得到的文献导入 Endnote X8 软件后,先进行自动去重,再通过比对进行人工去重。由 2 名研究者独立完成文献筛选和交叉比对,将提取出的信息填入表格。如果结果出现分歧,则与第 3 名研究者协商解决。使用“A measurement

tool to assess systematic reviews 2”(AMSTAR 2)量表对纳入的文献进行方法学质量评估^[23]。

1.4 证据提取与结果分析

采用描述性分析方法,对研究结论进行分类汇总与分析总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据上述检索策略,共检索得到 281 篇文献,在进行剔除、初筛以及阅读摘要后,共纳入 12 篇文献,其中系统评价/Meta 分析 9 篇,药物经济学研究 3 篇,未纳入 HTA 研究。文献检索与筛选流程见图 1。

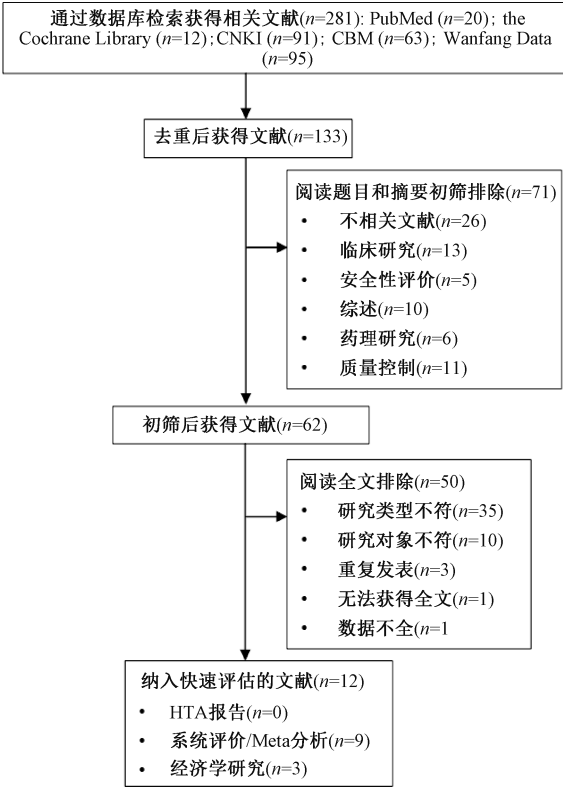


图 1 文献检索与筛选流程

Fig 1 Literature retrieval and screening process

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 12 篇文献^[7-15,24-26]中,11 篇为中文文献,1 篇为英文文献,其中系统评价/Meta 分析文献有 9 篇^[7-15],相关药物经济学研究文献 3 篇^[24-26]。临床评价相关指标包括总有效率、脑钠肽(BN)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF)、6 min 步行

试验(6MWT)距离、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、心输出量(Co)、明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)积分、心脏指数(CI)、左心室短轴缩短率(FS)和每搏输出量(SV),并主要以药品不良反应/不良事件作为安全性评价指标。利用AMSTAR 2量表对纳入的10篇系统评价/Meta分析进行评分,发现纳入文献的总体质量评分不高,至少存在

1项以上关键条目不满足评分要求;不足之处主要包括数据库文献检索不全、对检索条件和检索筛选过程描述不清、部分数据完整性不足、未采用恰当的随机方法、未报告具体的盲法及分配隐藏方案,从而可能导致存在一定选择、测量等方面的偏倚风险。纳入的10篇系统评价/Meta分析的基本信息见表1。

表1 纳入的9篇系统评价/Meta分析的基本信息

Tab 1 Basic information of 9 systematic reviews/Meta-analysis

文献	纳入研究数/个	病例数	干预措施		偏倚风险评估方法	结局指标	AMSTAR 2 量表评分/分
			观察组	对照组			
周亚滨等(2021年) ^[7]	8	580	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①②③④⑤⑥⑩	10.0
胡海殷等(2020年) ^[8]	17	1 198	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	③④⑦⑩	10.5
Wang等(2018年) ^[9]	31	2 310	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①④⑥⑧⑩	10.5
胡瑛臻等(2016年) ^[10]	9	963	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Funnel plot 评估方法	①③④	8.5
袁杨等(2014年) ^[11]	12	939	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①②③④⑥⑦⑨⑩	9.5
陈吉匡(2014年) ^[12]	14	942	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①④⑩	4.5
林琳(2013年) ^[13]	14	1 068	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Jadad 量表	①④⑥⑧⑩⑪⑫⑬	9.5
陈婧等(2011年) ^[14]	14	942	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①④⑩	7.5
罗美霞(2009年) ^[15]	19	1 440	生脉注射液+西医常规治疗	西医常规治疗	Juni P 评价标准	①④⑧⑩⑪⑫⑬	9.0

注:①临床总有效率;②NT-proBNP;③BN;④LVEF;⑤LVEDD;⑥6MWT距离;⑦NYHA心功能分级;⑧Co;⑨MLHFQ积分;⑩CI;⑪FS;⑫SV;⑬不良反应/不良事件
Note: ①clinical effective rate; ②NT-proBNP; ③BN; ④LVEF; ⑤LVEDD; ⑥6MWT distance; ⑦NYHA cardiac function classification; ⑧ Co; ⑨MLHFQ score; ⑩CI; ⑪FS; ⑫SV; ⑬adverse reactions/adverse events

2.3 结果分析

2.3.1 临床治疗的有效性:(1)总有效率。9篇系统评价/Meta分析^[7-15]均对生脉注射液治疗心力衰竭的综合疗效进行了评估,结果均显示,联合应用生脉注射液治疗的总有效率显著高于西医常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)NT-proBNP。2篇文献^[7,11]评价了生脉注射液对于心力衰竭患者 NT-proBNP 水平的影响,结果表明,联合使用生脉注射液在降低 NT-proBNP 水平方面的效果优于西医常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)BNP。4篇文献^[7-8,10-11]报告了心力衰竭患者的 BNP 水平。其中2项研究^[7-8]结果显示,在西药基础上联合应用生脉注射液对于 BNP 水平的改善效果虽优于西医常规治疗,但组间比较,差异并无统计学意义($P>0.05$);另外2项研究^[10-11]结果显示,联合应用生脉注射液在降低 BNP 水平方面的效果优于西医常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。(4)LVEF。9篇文献^[7-15]均报告了 LVEF,结果均显示,与西医常规治疗相比,联合应用生脉注射液可有效提高心力衰竭患者的 LVEF,且差异有统计学意义($P<0.05$)。(5)LVEDD。1篇文献^[7]报告了 LVEDD,结果显示,与单纯使用西医常规治疗相比,联合应用生脉注射液可有效降低 LVEDD,差异有统计学意义($P<0.05$)。(6)6MWT 距离。4篇文献^[7,9,11,13]报告了 6MWT 距离,结果显示,联合应用生脉注射液可显著提高 6MWT 距离,与西医常规治疗相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。(7)NYHA 心功能分级。2篇文献^[8,11]报告了 NYHA 心功能分级情况,结果显示,与西医常规治疗相比,联合应用生脉注射液可显著改善心力衰竭患者的心功能,差异有统计学意义($P<0.05$)。(8)Co。3项研究^[9,13,15]比较了 Co,结果显示,与单纯使用西医常规治疗相比,加用生脉注射液可显著提高心力衰竭患者的 Co,差异有统计学意义($P<0.05$)。(9)MLHFQ 积分。1篇文献^[11]报告了 MLHFQ 积

分,结果显示,与西医常规治疗相比,加用生脉注射液可显著提高心力衰竭患者的 MLHFQ 积分,差异有统计学意义($P<0.05$)。(10)CI。2篇文献^[13,15]报告了 CI,结果显示,生脉注射液具有提高患者 CI 的作用,且与西医常规治疗的差异具有统计学意义($P<0.05$)。(11)FS。2篇文献^[13,15]报告了 FS。其中1项研究^[13]结果显示,联合应用生脉注射液具有显著改善患者 FS 的作用,与西医常规治疗的差异有统计学意义($P<0.000 01$);1项研究^[15]结果则显示,联合应用生脉注射液与西医常规治疗在提高 FS 方面的效果相当,差异无统计学意义($P=0.10$)。(12)SV。2篇文献^[13,15]报告了 SV,结果显示,联合应用生脉注射液具有显著提高患者 SV 的作用,与西医常规治疗相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 临床用药的安全性:8篇文献^[7,9,11-15]对用药的安全性评价指标进行了描述,结果显示,观察组与对照组的不良反应发生概率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。有3篇文献^[8-9,11]未具体描述出现的不良反应症状;其余5篇文献^[7,12-15]对不良反应单独进行了列举,并详细描述了具体症状,如“皮疹”“上腹部不适”“头晕乏力”“颜面潮红”“恶心呕吐”“肌酐轻度升高”和“注射部位不适”等,上述相关症状在停药后多可自行消退。此外,观察组和对照组各有2例患者出现室性期前收缩等洋地黄中毒表现,但未影响治疗^[14-15];观察组还有1例患者出现血压明显升高,并且因此退出研究^[13]。研究结果表明,过敏反应是中药注射剂的主要不良反应,且通常在首次用药 30 min 内出现。因此,临床在使用中药注射剂后密切监测不良反应至关重要。同时,由于生脉注射液的不良反应包括过敏性休克等严重症状,因此,应在有抢救条件的医疗机构使用,以确保患者用药期间一旦发生严重不良反应能及时得到救治,并注意该药禁用于过敏体质者、妊娠期妇女、新生儿和婴幼儿^[4]。

2.3.3 药物治疗的经济性:王景红等^[24]进行了包括生脉注射液在内的3种慢性充血性心力衰竭治疗方案的成本-效果分析,运用药物经济学方法分别对西药常规治疗、西药常规治疗+生脉注射液以及西药常规治疗+心竭宁合剂(中药院内制剂)3种治疗方案进行分析评价,结果显示,成本-效果比由低至高依次为西药常规治疗+心竭宁合剂<西药常规治疗<西药常规治疗+生脉注射液,提示在西药常规治疗基础上联合应用生脉注射液可提高临床有效率,但其成本较高,花费较多。徐科和袁湘^[25]进行了生脉注射液与丹参注射液治疗冠心病的增量成本-效果分析,结果显示,在冠心病的治疗中,生脉注射液更有利于改善心功能,提高疗效,但丹参注射液单位成本较低,更具有性价比优势。丁玉华^[26]进行了包括生脉注射液在内的3组方案治疗高血压的疗效与经济性比较,结果显示,生脉注射液的有效率最优,但因成本较高,其成本-效果比不具优势。

3 讨论

本研究针对生脉注射液临床治疗心力衰竭的有效性、适用性、安全性和经济性进行了评估,结果显示,生脉注射液与西药联合使用,在提高总有效率、LVEF、Co、SV、6MWT 距离和 CI、降低 BNP、NT-proBNP 水平和 LVEDD,改善 FS 和 NYHA 心功能分级,提高 MLHFQ 积分等方面具有普遍优势。

安全性方面,生脉注射液用药期间的不良反应发生概率与对照方案相近,相关症状在停药后大多可自行消退。其中观察组出现1例因血压升高而退出研究的案例,生脉注射液的药品说明书中也标注了“本品有升压反应,高血压患者使用时需注意观察血压变化”,因此,在用药时必须严格掌握功能主治和禁忌证,辨证用药,并注意加强监测。中药注射剂是现代制剂技术与传统中医药理论相结合的产物,既具有现代注射剂型的特点,又在一定程度上保留着中药的属性,因此,中药注射剂的使用需要遵循中医药理论的指导,采用辨病与辨证相结合的方式合理用药,而不能仅按照现代药理学研究的结论来使用,否则不仅影响疗效,也可能增加不良反应风险。例如,生脉注射液的药品说明书中提到该药“对实证及暑热等病邪尚存者,咳而尚有表证未解者禁用”,并指出“本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用”。《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2019年版)也要求该药仅限二级及以上医疗机构重症患者使用。国家药品监督管理局药品不良反应监测中心曾在2012年《药品不良反应信息通报》(第44期)^[27]中报告了生脉注射液的严重过敏反应问题,指出生脉注射液的安全性问题中严重过敏反应表现最为突出,尤其是过敏性休克、严重过敏样反应等严重不良反应病例较多,其不良反应/不良事件的临床表现主要为全身性损害、呼吸系统损害和心血管系统损害。因此,建议临床应严格掌握生脉注射液的适应证,权衡利弊,谨慎用药,并严格遵循药品说明书规定的用法与用量,给药期间对患者进行密切观察,一旦出现过敏症状,立即停药并给予适当的救治措施。

药物经济学研究方面,各项研究主要采用成本-效果分析

法对生脉注射液治疗心脑血管疾病进行了相关药物经济学评价。研究结果表明,在西药常规治疗的基础上联合应用生脉注射液治疗可显著提高有效率,但与其他同类中成药相比,其成本-效果比较高,因而未显示出价格优势。

文献质量评估结果显示,目前已有的研究普遍存在方法学质量不高的问题,包括未详细说明前期设计方案,未对纳入研究的合理性与异质性进行分析和判断;在临床研究中缺乏盲法的应用;缺乏长期随访和观察数据的采集,缺少对药物的预后及远期疗效的评估;未说明相关研究是否存在潜在利益冲突及是否有基金赞助,从而可能对结果及证据级别造成一定的影响;还有部分研究不重视不良反应数据的收集、评估和上报。此外,目前针对中成药的相关药物经济学研究开展较少,相关的药物经济学评价方法和指标也不够规范。因此,未来有待于加强中成药的药物经济学相关研究,在方案设计和实施过程中更多地邀请经济学和统计学专家参与,以期为卫生政策制定者提供更有力的决策证据支持,进一步提高药物资源的配置和利用效率,以有限的药物资源实现患者健康状况的最大改善。

参考文献

[1] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.

[2] 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. 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.

[3] 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家委员会. 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, 36(2): 133-141.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中药卷[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 509-510.

[5] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 卫生部办公厅关于印发《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010 年版)》的通知: 卫办医政发〔2010〕79 号[EB/OL]. (2010-05-07) [2021-12-02]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=47250>.

[7] 周亚滨, 夏兆晨, 张晶晶, 等. 中药注射液治疗心力衰竭疗效研究的网状 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 1067-1074.

[8] 胡海殷, 季昭臣, 王虎城, 等. 生脉注射液治疗慢性心力衰竭有效性的系统评价[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5): 808-814.

[9] WANG K H, WU J R, ZHANG D, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating chronic heart failure: a network meta-analysis[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 41.

[10] 胡瑱臻, 汤琳珉, 林亚. 生脉注射液治疗充血性心力衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1): 32-36.

(下转第 474 页)