

血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的系统评价[△]

杨萍^{1*}, 舒详兵², 刘华², 白换换³, 苟小军², 吴嫣², 王卓媛^{3#} (1. 苏州大学附属第二医院营养科, 江苏苏州 215004; 2. 上海市宝山区中西医结合医院中心实验室, 上海 201999; 3. 陕西中医药大学药学院, 陕西咸阳 712046)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0319-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.015

摘要 目的:系统评价血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的临床疗效。方法:通过计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索建库至 2020 年 12 月血脂康胶囊治疗高脂血症相关文献,纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献(研究组患者服用血脂康胶囊联合他汀类药物,对照组患者单独服用他汀类药物),采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行文献质量评价,提取血脂水平甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的参数,应用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析)、敏感性分析及发表偏倚检测。结果:共纳入 11 篇符合标准的 RCT 文献,总病例数为 1 559 例,研究组 782 例,对照组 777 例;其中 6 篇文献提及不良反应。Meta 分析结果显示,研究组患者的总有效率明显高于对照组($OR = 3.60, 95\% CI = 2.56 \sim 5.07, Z = 7.33, P < 0.000\ 01, I^2 = 0\% < 50\%$), TC ($MD = -0.58, 95\% CI = -0.66 \sim -0.50, Z = 14.23, P < 0.000\ 01, I^2 = 49\% < 50\%$)、TG ($MD = -0.24, 95\% CI = -0.28 \sim -0.20, Z = 11.39, P < 0.000\ 01, I^2 = 46\% < 50\%$) 和 LDL-C ($MD = -0.40, 95\% CI = -0.45 \sim -0.35, Z = 14.54, P < 0.000\ 01, I^2 = 48\% < 50\%$) 等指标水平明显低于对照组, HDL-C 水平明显高于对照组 ($MD = 0.23, 95\% CI = 0.20 \sim 0.26, Z = 16.13, P < 0.000\ 01, I^2 = 44\% < 50\%$), 不良反应发生率明显低于对照组 ($OR = 0.41, 95\% CI = 0.19 \sim 0.91, Z = 2.19, P < 0.03, I^2 = 5\% < 50\%$), 上述差异均有统计学意义。结论:血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的综合疗效以及不良反应发生情况优于单独使用他汀类药物。

关键词 血脂康胶囊; 他汀类药物; 高脂血症; Meta 分析

Systematic Review of Xuezhikang Capsules Combined with Statins in the Treatment of Hyperlipidemia[△]

YANG Ping¹, SHU Xiangbing², LIU Hua², BAI Huanhuan³, GOU Xiaojun², WU Yan², WANG Zhuoyuan³ (1. Nutrition Section, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China; 2. Central Laboratory, Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China; 3. School of Pharmacy, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy of Xuezhikang capsules combined with statins in the treatment of hyperlipidemia. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Xuezhikang capsules combined with statins in the treatment of hyperlipidemia (the study group was given Xuezhikang capsules combined with statins, while the control group received statins). The retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2020. Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to evaluate the quality of the literature. Parameters of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were extracted. RevMan5.3 software was used for Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias detection. **RESULTS:** A total of 11 literature that met the criteria were included, with a total of 1 559 cases, including 782 cases in the study group and 777 cases in the control group. Adverse drug reactions were mentioned in 6 literature. Meta-analysis showed that the total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ($OR = 3.60, 95\% CI = 2.56 \sim 5.07, Z = 7.33, P < 0.000\ 01, I^2 = 0\% < 50\%$), the levels of TC ($MD = -0.58, 95\% CI = -0.66 \sim -0.50, Z = 14.23, P < 0.000\ 01, I^2 = 49\% < 50\%$), TG ($MD = -0.24, 95\% CI = -0.28 \sim -0.20, Z = 11.39, P <$

△ 基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题(No. 20204Y0440)

* 主管护师。研究方向:临床药学与护理。E-mail: feyyangping@163.com

通信作者:药师。研究方向:临床药学。E-mail: 949920078@qq.com

0.000 01, $I^2 = 46\% < 50\%$) and LDL-C ($MD = -0.40$, $95\% CI = -0.45 - -0.35$, $Z = 14.54$, $P < 0.000 01$, $I^2 = 48\% < 50\%$) and other indicators were significantly lower than those of the control group, the level of HDL-C was significantly higher than that of the control group ($MD = 0.23$, $95\% CI = 0.20 - 0.26$, $Z = 16.13$, $P < 0.000 01$, $I^2 = 44\% < 50\%$), and the incidence of adverse drug reactions was significantly lower than that of the control group ($OR = 0.41$, $95\% CI = 0.19 - 0.91$, $Z = 2.19$, $P < 0.03$, $I^2 = 5\% < 50\%$), with statistically significant differences. CONCLUSIONS: Xuezhikang capsules combined with statins in the treatment of hyperlipidemia has better comprehensive efficacy and lower incidence of adverse drug reactions than statins alone, and its effects in reducing TG, TC, LDL-C and increasing HDL-C are significantly better than that of statins alone.

KEYWORDS Xuezhikang capsules; Statins; Hyperlipidemia; Meta-analysis

高脂血症是因脂肪代谢或功能异常,血液中脂质或脂蛋白的含量异常升高所引起的^[1]。高脂血症可诱发动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、脑卒中、冠心病等心脑血管疾病^[2]。由于血液中过多的脂质积聚在动脉壁上,故高脂血症为ASCVD产生的危险因素。高脂血症的临床表现为血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高,血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低^[3]。目前,人们的生活质量提升,饮食习惯、生活习惯与过去有显著差异,高脂血症已成为重要的公共卫生问题。有数据表明,中国成年人中高脂血症患者占比高达40.40%,高脂血症的发病率在所有年龄段都有明显的升高趋势,引起了学者的广泛关注。临床上多使用他汀类、贝特类等药物来达到降脂作用,虽然疗效显著,但是近年来研究结果发现他汀类药物会引发肝损伤、糖尿病等一系列疾病^[4]。血脂康胶囊是目前调节血脂疗效较为满意的一种中成药,主要成分为红曲,其含有天然洛伐他汀及多种调脂成分,可使血清TC、LDL-C和TG水平降低,使血清HDL-C水平升高,可全面改善血脂,并可能存在调脂外的保护作用,该药显著提高了脂质控制的成功率^[5]。本研究对近年来血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的相关文献进行荟萃分析(Meta分析),以期为临床治疗高脂血症提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究类型。依据Cochrane协作工作手册提供的标准纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);语种限定为中文和英文。(2)研究对象。符合《中国人血脂异常防治指南》^[6]中相关诊断标准,确诊为高脂血症的患者。(3)干预措施。基线数据完整,至少设置两组,研究组干预措施为服用血脂康胶囊联合他汀类药物,对照组为单独服用他汀类药物。(4)结局指标。以药物治疗总有效率、血脂指标(TG、TC、LDL-C和HDL-C)以及不良反应为主要指标。

1.1.2 排除标准:非RCT研究;样本量<10例或重复发表的文献;不相关的文献或动物实验文献。

1.2 文献检索策略

数据库选择:PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据库和维普数据库。检索词:中文检索词包括“血脂康胶囊”“高脂血症”;英文检索词包括“Xuezhikang Capsules”“Hyperlipidemia”。检索方式:主题词与自由词结合检索。检索入口:“标题”“摘要”和“关键词”或者“Title”“Abstract”和

“Keywords”。文献发表时间:从建库至2020年12月。

1.3 资料提取与文献质量评价

依据上述检索原则,由2名研究人员独自进行文献检索及筛选,使用EndNote软件,并对最终纳入的结果进行质量评价;如有分歧,再加入1名研究人员协商后决定。使用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具进行文献质量评价,包括以下条目:(1)随机分配方案的产生;(2)对患者和医师是否实施盲法;(3)结果评价是否实施盲法;(4)是否隐藏分配方案;(5)是否为选择性报道的研究结果;(6)结果数据完整与否;(7)是否存在其他偏倚。同时,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)从病例选择、可比性、结局事件评估及随访完整性方面对纳入文献进行质量评价,评分 ≥ 6 分认为文献质量较好,纳入分析, ≥ 7 分为高质量文献。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。连续性变量数据采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)和95%置信区间(CI)进行描述,二分类变量采用相对优势比(OR)和95%CI表示的效应量大小进行描述。采用 I^2 进行异质性分析,若 $I^2 < 50\%$,则认为各研究间的异质性可忽略,使用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$,则认为各研究间存在不可忽略的异质性,使用随机效应模型并进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用漏斗图来判断发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

根据上述检索策略,在各数据库中检索得到918篇文献,删除重复文献358篇,然后根据题目和摘要剔除明显不符合纳入标准的文献544篇;初步纳入16篇文献,全文精读后剔除不合标准的5篇文献,最终有11篇RCT文献纳入Meta分析,见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的11篇文献^[7-17]均为中文文献,共1559例符合标准的患者,其中研究组患者782例,对照组患者777例;研究组患者采用血脂康胶囊联合他汀药物治疗,对照组患者单独采用他汀类药物常规治疗。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的11篇文献中,有6篇^[7-11,16]使用随机数字表法,有4篇^[12-15]仅提及“随机”二字,有1篇^[17]未提及随机方法;所有文献均未提及分配隐藏及盲法;所有文献的结果数据完整。纳入文献的质量评价见表2。

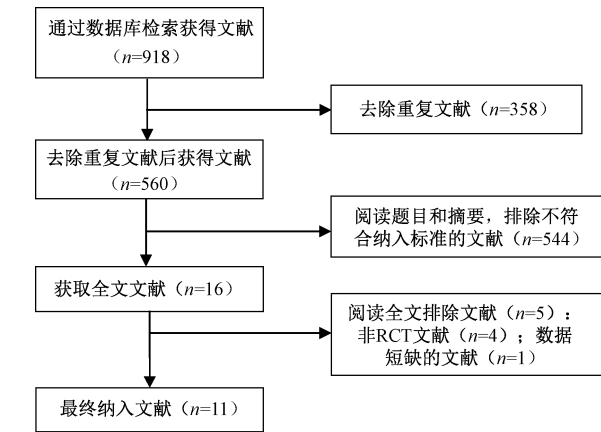


图1 文献筛选流程与结果

Tab 1 Literature screening process and results

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	总病例数	研究组病例数 (男性/女性)	对照组病例数 (男性/女性)	干预措施		疗程/周	结局指标
				研究组	对照组		
施超等 (2018 年) ^[7]	124	62 (34/28)	62 (35/27)	口服氟伐他汀钠缓释片+血脂康胶囊	口服氟伐他汀钠缓释片	8	①②③④⑤⑥
傅燕君 (2017 年) ^[8]	150	75 (36/39)	75 (38/37)	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	12	①②③④⑤⑥
刘婵娟等 (2018 年) ^[9]	104	52 (27/25)	52 (29/23)	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	8	①②③④⑤⑥
邹敏 (2017 年) ^[10]	488	244 (134/110)	244 (140/104)	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	12	①②③④⑤⑥
胡刚宇 (2015 年) ^[11]	120	60 (34/26)	60 (29/31)	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	8	①②③⑤⑥
姜宠华等 (2012 年) ^[12]	170	85 (42/43)	85 (40/45)	口服辛伐他汀片+血脂康胶囊	口服辛伐他汀片	12	①②③④⑤
王真珍 (2013 年) ^[13]	54	27	27	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	12	①②③④⑤
王震 (2012 年) ^[14]	78	39	39	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	12	①②③④⑤
屈洁等 (2020 年) ^[15]	78	39 (22/17)	39 (25/14)	口服匹伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服匹伐他汀钙片	12	①②④⑤
马麟等 (2019 年) ^[16]	150	76	74	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	24	②③④⑤
廖建辉 (2013 年) ^[17]	43	23	20	口服阿托伐他汀钙片+血脂康胶囊	口服阿托伐他汀钙片	12	①②③④⑤

注:①总有效率;②TC;③TG;④LDL-C;⑤HDL-C;⑥不良反应

Note:①total effective rate; ②TC; ③TG; ④LDL-C; ⑤HDL-C; ⑥adverse drug reactions

表2 纳入文献的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of the included literature

文献	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	NOS 评分/分
施超等 (2018 年) ^[7]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	7
傅燕君 (2017 年) ^[8]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	7
刘婵娟等 (2018 年) ^[9]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	7
邹敏 (2017 年) ^[10]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	7
胡刚宇 (2015 年) ^[11]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	7
姜宠华等 (2012 年) ^[12]	随机	不清楚	不清楚	完整	否	有	6
王真珍 (2013 年) ^[13]	随机	不清楚	不清楚	完整	否	有	5
王震 (2012 年) ^[14]	随机	不清楚	不清楚	完整	否	有	5
屈洁等 (2020 年) ^[15]	随机	不清楚	不清楚	完整	否	有	6
马麟等 (2019 年) ^[16]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	否	有	6
廖建辉 (2013 年) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	有	5

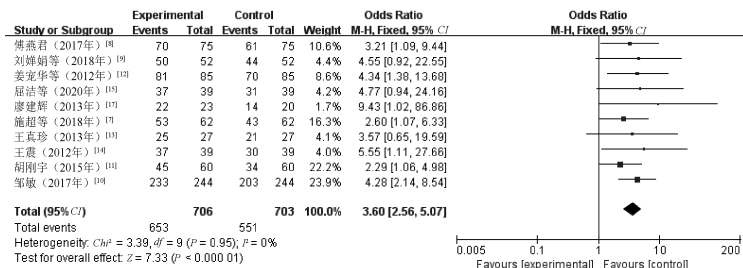


图2 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

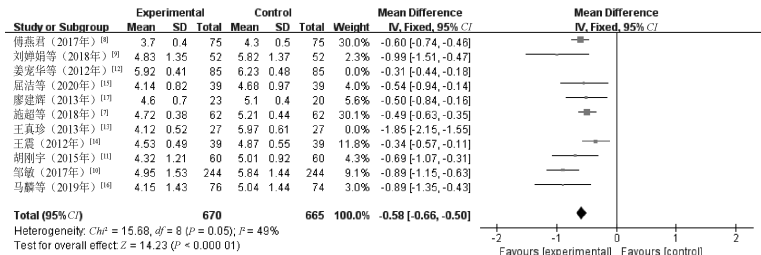


图3 两组患者 TC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of level of TC between two groups

2.4.3 TG:10 篇文献^[7-14,16-17]提及 TG,各研究间有较高异质性,探究异质性的来源发现,其来源于文献[7]、文献[9]、文献[13]、文献[14]和文献[17],剔除上述 5 篇文献后,剩余研究间的异质性明显降低($I^2 = 46% < 50%$),使用固定效应模型合并效应量。

并效应量。Meta 分析结果显示,两组患者 TG 水平的差异有统计学意义($MD = -0.24$, $95\% CI = -0.28 \sim -0.20$, $Z = 11.39$, $P < 0.000 01$),提示血脂康胶囊与他汀类药物联合治疗高脂血症,在降低 TG 方面的效果明显优于单独使用他汀类药物,见图 4。

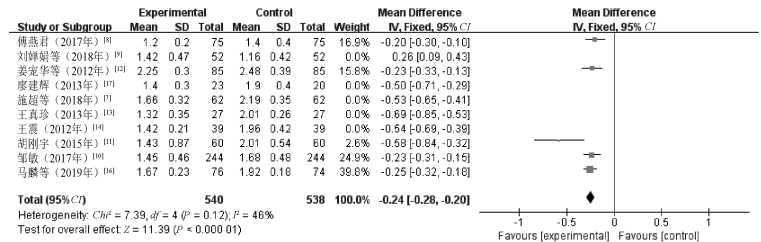


图4 两组患者 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of level of TG between two groups

2.4.4 LDL-C:10 篇文献^[7-10,12-17]提及 LDL-C,各研究间有较高异质性,探究异质性的来源发现,其来源于文献[10],剔除上述文献后,剩余研究间的异质性明显降低($I^2 = 48% < 50%$),使用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,两组患

者 LDL-C 水平的差异有统计学意义($MD = -0.40$, $95\% CI = -0.45 \sim -0.35$, $Z = 14.54$, $P < 0.000 01$),提示血脂康胶囊与他汀类药物联合治疗高脂血症,在降低 LDL-C 方面的效果明显优于单独使用他汀类药物,见图 5。

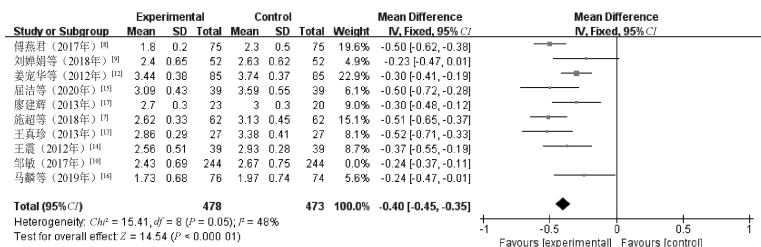


图5 两组患者 LDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of level of LDL-C between two groups

2.4.5 HDL-C:11 篇文献^[7-17]提及 HDL-C,各研究间有较高异质性,探究异质性的来源发现,其来源于文献[8]和文献[11],剔除上述文献后,剩余研究间的异质性明显降低($I^2 = 44% < 50%$),使用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,

两组患者 HDL-C 水平的差异有统计学意义($MD = 0.23$, $95\% CI = 0.20 \sim 0.26$, $Z = 16.13$, $P < 0.000 01$),提示血脂康胶囊与他汀类药物联合治疗高脂血症,在升高 HDL-C 方面的效果明显优于单独使用他汀类药物,见图 6。

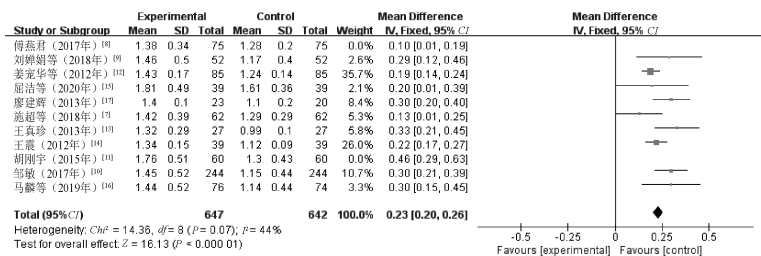


图6 两组患者 HDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of level of HDL-C between two groups

2.4.6 不良反应:6篇^[7-11,14]报告了不良反应发生情况,各研究间有较高异质性,探究异质性的来源发现,其来源于文献^[8]和^[10],剔除上述2篇文献后,剩余研究间的异质性明显降低($I^2=5%<50%$),使用固定效应模型合并效应量。Meta分

析结果显示,两组患者不良反应发生率的差异有统计学意义($OR=0.41,95\%CI=0.19\sim0.91,Z=2.19,P=0.03$),提示血脂康胶囊与他汀类药物联合治疗高脂血症的不良反应发生率明显低于单独使用他汀类药物,见图7。

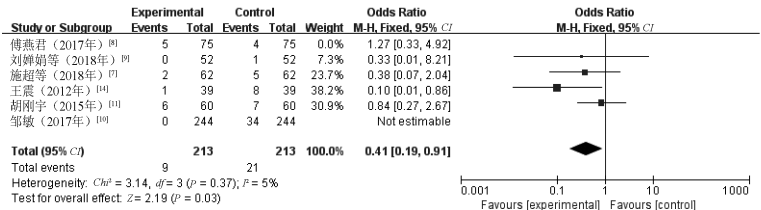


图7 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图
Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

2.4.7 发表偏倚分析:针对总有效率这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚评估,结果显示,漏斗图不对称,可能存在发表偏倚,见图8。

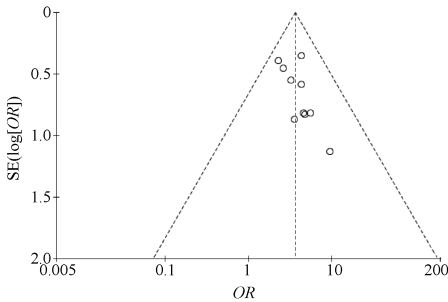


图8 总有效率的漏斗图

Fig 8 Funnel plot of total effective rate

3 讨论

高脂血症为一种复杂的疾病,是诱发 ASCVD 的因素之一,也可引发冠心病^[18]。降低 TC、LDL-C 水平,对减少 ASCVD 的发生有重要的作用。有研究结果表明,血脂会在心脏中积聚,会引起氧化应激和炎症性心肌纤维化以及自噬不足导致的细胞凋亡和心脏损伤,并改变心肌细胞的线粒体功能,使心肌易受损害并导致心脏功能障碍和电生理变化^[19]。在临床上,高脂血症患者没有明显的体征或症状,但是心脏结构和功能可能已经开始受损。他汀类药物调节血脂的较好疗效使其在临床中使用普遍。该类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,其能降低肝细胞和血清载脂蛋白表面低密度脂蛋白(LDL)受体的数量,降低血浆内极低密度脂蛋白、TG 水平,增加高密度脂蛋白(HDL)的浓度^[20]。但有研究结果表明,他汀类药物长期、较大剂量服用会使患者发生较为严重的不良反应,出现横纹肌溶解、抑制肌纤维再生等情况,但小剂量使用的疗效不理想。

目前,血脂康胶囊在临床上使用广泛。该药是由红曲发酵制成,红曲味甘、性微温,《本草纲目》记载,红曲“消食活血、健脾燥胃”。红曲多被用作改善血液循环和降脂的食物补充剂。现代医学研究结果已经证实,红曲中含有天然洛伐他汀以及多种必需氨基酸,红曲的主要成分目前多用于治疗高胆固醇血症,其有效性与其提取物中所含的洛伐他汀有直接关系。洛伐他汀可降低血浆 LDL-C 水平,增加血清 HDL-C 还原酶,且肝细

胞上 LDL 受体经过调节,其活性增加,可加快 LDL 水平的降低^[21]。血脂康胶囊中的异黄酮、植物甾醇成分分别通过增强胆汁酸的清除,减少肠道胆固醇的吸收,以互补的方式来发挥作用^[22]。患者对血脂康胶囊具有良好的耐受性,血脂康胶囊可以为基于他汀类药物治疗的心血管疾病患者提供临床益处,该药与他汀类药物联合应用,可优化他汀类药物的剂量,减少因大剂量使用他汀类药物所致的副作用,保证患者用药的有效性和安全性。

本研究的不足之处:(1)目前血脂康胶囊主要在我国使用,在国外其他地区的研究数据尚不明确,有待发掘;(2)纳入文献中,有文献未提及不良反应以及随访时间,可能会引起偏倚;(3)有文献未提及随机序列方法以及对受试者以及医师未施盲,可能会对疗效结果产生影响;(4)分析结果表明血脂康胶囊联合他汀类药物在高脂血症临床症状方面的效果良好,但仍存在一定局限性,本次分析纳入的样本量少,可能影响到统计结果,有待丰富样本量进一步得到更为准确的循证医学依据。

综上所述,血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症,可以提高患者的临床疗效,能够有效降低 TG、TC 和 LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,无严重的不良作用,对临床治疗有一定指导意义。但是,受到纳入文献质量的影响,上述结果需更多高质量、大样本量的研究加以验证。

参考文献

[1] Sudhakaran S, Bottiglieri T, Tecson KM, et al. Alteration of lipid metabolism in chronic kidney disease, the role of novel antihyperlipidemic agents, and future directions[J]. Rev Cardiovasc Med, 2018, 19(3): 77-88.

[2] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学:下册[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 2912.

[3] 王小刚,赵娴,李悦,等. 高脂血症发病机制及治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 196-200.

[4] 马利英. 他汀类药物的相关不良反应及非心血管作用研究进展[J]. 中国医药指南, 2018, 16(4): 8-9.

[5] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中国社区医师, 2009, 25(14): 9-10.

[6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.

(下转第 328 页)