

蒲参胶囊治疗高脂血症有效性和安全性的 系统评价与Meta分析

李慧敏¹, 胡瑞学¹, 戴泽琦¹, 徐思敏¹, 胡晶², 廖星^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 首都医科大学 附属北京中医医院, 北京市中医研究所循证医学中心, 北京 100010)

[摘要] 系统评价蒲参胶囊(PS)治疗高脂血症(HPL)的疗效及安全性,为未来临床应用提供证据基础。基于四大中文数据库和三大外文数据库,全面检索蒲参胶囊治疗高脂血症的随机对照试验(RCT),采用Cochrane手册中的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行评估,并用Revman 5.3软件进行Meta分析。共纳入24项RCT,共计2 634例患者。试验组为PS或PS联合常规治疗(UC)或PS联合中成药治疗,对照组为常规治疗或中成药治疗。Meta分析结果显示,PS单独或联合其他治疗在改善总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),总有效率方面均优于对照组。14项研究报告了不良反应情况,其中7项研究报告了具体结果,不良反应以胃脘部不适为多,但差异无统计学意义。然而受纳入研究的质量影响,该研究结论的证据强度不足,尚需更多高质量、报告详细的RCT进一步证实。

[关键词] 蒲参胶囊; 高脂血症; 随机对照试验; 系统评价; Meta分析

[中图分类号] R285; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)21-0198-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212192 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210924.1211.003.html>

[网络出版日期] 2021-09-24 19:37

Systematic Evaluation of Pushen Capsule in the Treatment of Hyperlipidemia: A Meta-analysis

LI Hui-min¹, HU Rui-xue¹, DAI Ze-qi¹, XU Si-min¹, HU Jing², LIAO Xing^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated to Capital Medical University, Evidence-based Medicine Center, Beijing Institute of TCM, Beijing 100010, China)

[Abstract] The present study systematically evaluated the efficacy and safety of Pushen capsule (PC) in the treatment of hyperlipidemia (HPL) to provide the basis for its clinical application in the future. The randomized controlled trials (RCTs) of PC in treating HPL were comprehensively retrieved from four Chinese databases and three English databases. The included RCTs were evaluated using the Cochrane risk-of-bias tool, followed by the Meta-analysis by RevMan 5.3. Twenty-four RCTs were included, with 2 634 patients involved. The patients in the experimental group were treated with PC, PC combined with conventional therapy, or PC combined with other Chinese patent medicine. The cases in the control group were treated conventionally or by other Chinese patent medicine. Meta-analysis results showed that PC alone or in combination was superior to the

[收稿日期] 20210420(028)

[基金项目] 中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075);“中国中医药循证中心业务研究室主任专项课题”(2020YJSZX-2)

[第一作者] 李慧敏, 硕士, 从事循证中医药方法学研究工作, E-mail: oklihuimin@163.com

[通信作者] * 廖星, 博士, 研究员, 从事循证中医药方法学研究工作, Tel: 010-17611715836, E-mail: okfrom2008@hotmail.com

treatment in the control group in improving total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and total response rate. Fourteen trials reported adverse reactions, including seven reporting specific results. The adverse reactions were dominated by epigastric discomfort, but the difference was not statistically significant. However, affected by the quality of the included trials, the evidence strength of the conclusion of this study is graded low. More high-quality RCTs reported in detail are needed for further confirmation.

[Keywords] Pushen capsule; hyperlipidemia; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis

高脂血症(ICD10编码E78.501)又称高脂蛋白血症(ICD11编码5C80),指因脂质代谢紊乱导致血浆中一种或多种脂质含量异常的一种代谢性疾病,主要表现为血清总胆固醇(TC),三酰甘油(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低^[1]。高脂血症是由于机体脂代谢紊乱引起血脂异常升高的全身代谢性疾病,是动脉粥样硬化的最主要危险因素,可导致冠心病、脑梗死、高血压病、糖尿病等心脑血管疾病,是致死、致残的重要原因^[2]。随着饮食习惯和生活作息方式的改变,我国高脂血症的发生率呈现上升和年轻化的趋势。流行病学研究显示,我国TC、TG和HDL-C异常患病率分别为4.9%,13.1%,33.9%,血脂异常总体患病率高达40.40%^[3]。高脂血症将使我国未来20年心血管病事件增加约920万^[4]。目前治疗高脂血症的药物主要有他汀类和贝特类,降脂效果显著,但存在肝损伤、横纹肌溶解和诱发糖尿病等不良反应。蒲参胶囊(PS)由第四军医大学药物研究所研制,由何首乌、蒲黄、丹参、川芎、赤芍、山楂、泽泻七味中药组成,可活血化瘀,滋阴化浊,用于高脂血症及其导致的血瘀证,已广泛应用于临床^[5]。PS通过多靶点、多通路抑制慢性炎症从而治疗高脂血症^[6]。

既往系统评价证明PS治疗高脂血症临床疗效明显^[7],且不良反应小,但存在评价不够全面、严谨及客观等问题,且中药的安全性也有待进一步评估,基于此,本研究按照循证医学原则,结合临床问题,对已发表的相关临床研究文献进行整理严格筛选,采用Meta分析的方法,综合系统评价PS辅助治疗高脂血症的临床疗效及安全性,以期为临床实践提供可靠的循证依据,并帮助指导临床决策,为临床医生用药决策提供参考依据。

1 方法

1.1 文献来源 中文数据库包括中国知网数据库(CNKI),万方数字化期刊全文数据库(Wanfang

Data),维普中文科技期刊数据库(VIP),中国生物医学文献数据库(CBM)。外文数据库包括PubMed数据库,Cochrane图书馆,Embase数据库。

1.2 检索策略 中文检索词主要包括蒲参胶囊、蒲参、苏中(商品名)、高脂血症、高血脂、血脂、血脂异常、胆固醇、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症,同时追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。英文库采用主题词结合自由词的方式进行检索,相关检索词为“Medicine, Chinese Traditional”[MeSH Terms],“Hyperlipidemias”[MeSH Terms],“Hyperlipidemia”[Emtree]。根据各个数据库的检索特点,选择主题词(MeSH Terms, Emtree),自由词,关键词,标题和摘要等多种匹配方式进行系统检索,以确保检索的全面性。检索的起止日期为各个数据库建库日期至2021年3月16日。

1.3 研究筛选标准 纳入标准:①本研究仅纳入随机对照试验(RCT);②明确诊断为高脂血症的患者,年龄、性别、病例来源、地域、种族不限;③治疗组治疗方式为PS或PS+常规治疗(常规治疗包括他汀类降脂药、非诺贝特、依折麦布片、阿昔莫司胶囊等临床有效降脂药)或PS+中成药治疗,给药方式为口服;④对照组常规治疗或中成药治疗,对照组的对症处理与治疗组均相同;⑤研究至少报告以下结局指标之一,TC、TG、LDL-C、HDL-C;⑥临床治疗总有效率参照具有比较明确和统一的报告规范。

排除标准:①无法获取全文的文献;②缺失数据的文献;③对重复发表的文献,排除时间近的;④信息不完整或有逻辑错误的文献。

1.4 文献筛选与数据提取 通过NoteExpressV3.3.0.7276文献管理软件进行文献整理和分类,阅读下载的题录信息进行初筛,排除与研究主题明显不相关的文献,对可能符合的文献进一步全文阅读复筛,以确定是否纳入。摘要及标题不能提供充分纳排信息时需下载全文,通篇阅读后严格按照纳排标准进行文献复筛。建立Excel文献信息提取表。提

取内容包括文章作者、发表时间、试验样本量、患者基线信息、随机序列产生方法、试验组及对照组干预措施、规格、剂量、用法、疗程、结局指标、不良反应等。文献筛选和资料提取均由两名研究人员独立完成,有分歧的地方由第三位作者共同参与讨论决定。

1.5 纳入研究偏倚风险评估 采用Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估”工具2.0(<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>)对所纳入的文献进行质量评价,包括以下5个模块^[8-9]:随机过程中产生的偏倚、偏离既定干预的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚及结果选择性报告的偏倚。按照手册标准将可将每个模块的偏倚风险分为“低风险”“有一定风险”或“高风险”3个等级。

1.6 数据分析 通过Revman 5.3软件对文献的结局指标进行定量综合或者定性描述。二分类变量资料采用相对危险度(RR),连续性变量资料单位相同采用均数差(MD),单位不同则采用标准化均数差(SMD)。当各研究间异质性不明显时($I^2 < 40\%$),采用固定效应模型进行分析;当异质性一般时($40\% \leq I^2 \leq 75\%$),采用随机效应模型。当 $I^2 > 75\%$,说明异质性差异显著,需进一步进行亚组分析及敏感性分析。本研究拟定针对不同干预措施治疗等开展亚组分析,采取逐一排除法开展敏感性分析。若异质性仍不能消除,则不采用Meta分析而只进行定性描述分析。若Meta分析的研究个数在10个及10个以上时,采用倒漏斗图分析检验研究是否存在发表偏倚。

主要观察指标包括TC,TG,LDL-C,HDL-C,次要观察指标包括不良反应和临床有效率。临床有效率参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[10]即临床控制为治疗后血脂检测恢复正常;显效为治疗后TC,LDL-C较治疗前下降 $>20\%$,TG较治疗前下降 $>40\%$,HDL-C较治疗前增高 $>0.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;有效为经治疗,TC,LDL-C较治疗前下降 $10\% \sim 20\%$,TG较前下降 $20\% \sim 40\%$,HDL-C较治疗前增高 $0.10 \sim 0.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;无效为未达到上述标准。临床疗效判断标准客观,能真实反映PS辅助治疗高脂血症的疗效和其他明确的报告规范,故对纳入研究进行合并分析。

1.7 证据质量评级 采用Grading of recommendations assessment, development and evaluation(GRADE)系统的证据分级方法,对证据的局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚

等方面进行等级评定,将证据质量分为4个等级,分别为高质量、中等质量、低质量和极低质量^[11]。使用GRADEpro系统(<https://grade.pro.org/>)对本研究结局指标进行具体的证据质量评价。

1.8 报告内容 本系统评价按照2020版系统综述报告规范^[12-13],进行规范报告。

2 结果

2.1 文献检索、筛选结果 初筛获得相关文献206篇,剔除重复文献后得到86篇,通过阅读摘要内容,剔除基础试验研究后剩余38篇,通过阅读全文后剔除实际纳入病例合并糖尿病等其他疾病4篇,无法获取原始数据资料不完整1篇,结局指标中未包含TC,TG,LDL-C,HDL-C指标5篇,分组方式不符合纳排标准4篇,排除14篇文献,最终纳入24篇^[14-37],研究文献的筛选流程见图1。

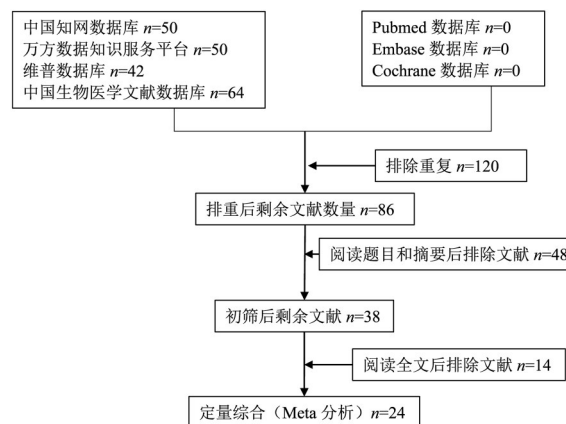


图1 文献检索筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的24项研究^[14-37]均为RCT研究,共计2 634例患者,试验组1 374例,对照组1 260例,最小样本量40例,最大样本量431例。试验组为PS,对照组为他汀类降脂药的有4项^[21,25-26,32];试验组为PS+他汀类降脂药,对照组为他汀类降脂药的有10项^[14,16-20,23-24,29,31];试验组为PS,对照组为脂必妥有3项^[30,33,36];试验组为PS+脂必妥安慰剂,对照组为脂必妥+PS安慰剂的有3项^[34-35,37];试验组为PS,对照组为阿昔莫司胶囊有2项^[27-28];试验组为PS+非诺贝特,对照组为非诺贝特的有1项^[22];试验组为PS+依折麦布,对照组为依折麦布的有1项^[15],详见增强出版内容。

2.3 纳入文献的风险评价 详见增强出版内容。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 主要结局指标

2.4.1.1 TC PS+常规治疗 vs 常规治疗。共纳入

12项^[14-20,22-24,29,31]研究,虽然结果显示PS+常规治疗优于常规治疗[MD=-0.62,95%置信区间(95%CI,-1.18,-0.06), $P=0.03$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=99\%$),进一步分析异质性原因,排除干预药物治疗机制不同1项^[15]、未按照说明书剂量使用PS 1项^[20]、基线男女比例不均衡1项^[17]、高血脂合并高血压糖尿病患者1项^[14],最终纳入8项^[16,18-19,22-24,29,31]研究,异质性大幅度降低($P=0.51$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示PS+常规治疗优于常规治疗[MD=-0.14,95%CI(-0.19,-0.08), $P<0.000\ 01$]。Meta分析结果森林图见增强出版内容。

PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀。共纳入5项^[17,20,24,29,31]研究,虽然结果显示PS+瑞舒伐他汀优于瑞舒伐他汀[MD=-0.49,95%CI(-0.98,0.00), $P=0.05$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=93\%$),进一步分析异质性原因,排除仅纳入老年病患者1项^[24],各研究间异质性降低($P<0.000\ 01$, $I^2=88\%$),但由于异质性过大,采用随机效应模型,结果显示PS+瑞舒伐他汀优于瑞舒伐他汀[MD=-0.66,95%CI(-1.08,-0.23), $P=0.003$]。

PS+瑞舒伐他汀 vs PS。共纳入2项^[17,31]研究,各项研究间有统计学异质性($I^2=60\%$, $P=0.12$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,结果较为稳健,异质性在可接受范围内,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.86,95%CI(-1.22,-0.50), $P=0.05$],提示联合使用PS联合瑞舒伐他汀降低降低TC方面更具有优势。

PS+阿托伐他汀 vs 阿托伐他汀。共纳入4项^[16,18-19,23]研究,结果显示PS+阿托伐他汀可显著降低TC水平[MD_{固定}=-0.14,95%CI(-0.20,-0.08), $P<0.000\ 01$, $I^2=32\%$]。

PS+阿托伐他汀 vs PS。共纳入2项^[16,23]研究,各项研究间有统计学异质性($I^2=90\%$, $P=0.001$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.56,95%CI(-1.04,-0.08), $P\leq 0.02$],提示联合使用PS内服干预在降低TC方面更具有优势。

此外,PS vs 他汀类药物,PS+他汀类药物 vs 他汀类药物,PS vs 脂必妥,PS+脂必妥安慰剂 vs 脂必妥+PS安慰剂及PS vs 瑞舒伐他汀显示并无统计学意义,不能确定PS在降低TC间的优势作用。

2.4.1.2 TG PS+常规治疗 vs 常规治疗。共纳入12项^[14-20,22-24,29,31]研究。虽然结果显示PS辅助常规治疗优于常规治疗[MD=-0.59,95%CI(-0.76,-0.41), $P<0.000\ 01$]但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=94\%$),进一步分析异质性原因,排除干预药物治疗机制不同一项^[15]、排除高血脂合并高血压糖尿病患者一项^[14],各研究间异质性降低($P=0.09$, $I^2=40\%$),采用固定效应模型,结果显示PS+常规治疗优于常规治疗[MD=-0.51,95%CI(-0.57,-0.44), $P<0.000\ 01$]。

PS vs 他汀类药物。共纳入4项^[21,25-26,32]研究,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.57$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.35,95%CI(-0.53,-0.17), $P=0.000\ 1$],与他汀类药物比较,PS可显著降低TG水平。

PS+他汀类药物 vs 他汀类药物。共纳入10项^[14,16-20,23-24,29,31]研究。虽然结果显示PS+他汀类药物优于单独使用他汀类药物[MD=-0.53,95%CI(-0.76,-0.31), $P<0.000\ 01$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$),进一步分析异质性产生的原因,排除高血脂合并高血压糖尿病患者1项^[14],各研究间异质性降低($P=0.06$, $I^2=46\%$),采用随机效应模型,结果显示PS+他汀类药物优于他汀类药物[MD=-0.49,95%CI(-0.59,-0.40), $P<0.000\ 01$]。

PS+脂必妥安慰剂 vs 脂必妥+PS安慰剂。共纳入2项^[34,37]研究,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.66$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.99,95%CI(-1.53,-0.46), $P=0.000\ 3$],提示与脂必妥比较,PS可显著减低TG水平。

PS vs 瑞舒伐他汀。共纳入2项^[26,32]研究,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.88$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.34,95%CI(-0.60,-0.08), $P=0.01$],提示与单独使用瑞舒伐他汀比较,PS可显著降低TG水平。

PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀。共纳入5项^[17,20,24,29,31]研究,各项研究间具有异质性($I^2=25\%$, $P=0.25$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.56,95%CI(-0.65,-0.47), $P<0.000\ 01$],提示与单独使用瑞舒

伐他汀比较,PS+瑞舒伐他汀,可显著降低TG水平。

PS+阿托伐他汀 vs 阿托伐他汀。共纳入4项^[16,18-19,23]研究,各项研究间具有异质性($I^2=55\%$, $P<0.000\ 01$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.43, 95%CI (-0.58, -0.27), $P<0.000\ 01$],提示与单独使用阿托伐他汀比较,PS联合阿托伐他汀,可显著降低TG水平。

此外,PS vs 常规治疗,PS vs 脂必妥,PS+瑞舒伐他汀钙片 vs PS,PS+阿托伐他汀 vs PS疗效差异无统计学意义,不能确定PS在降低TG间的优势作用。

2.4.1.3 HDL-C PS+常规治疗 vs 常规治疗。共纳入12项^[14-20,22-24,29,31]研究。虽然结果显示PS联合常规治疗优于常规治疗[MD=0.29, 95%CI (0.16, 0.42), $P<0.000\ 01$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$),进一步分析异质性产生的原因,排除未按照说明书剂量使用PS 1项^[20]、排除高脂合并高血压糖尿病患者1项^[14]、排除仅纳入老年患者1项^[24]、排除大剂量使用阿伐他汀类1项^[23]、排除干预药物治疗机制不同1项^[15],各研究间异质性降低($P=0.28$, $I^2=20\%$),采用固定效应模型,结果显示PS联合常规治疗优于常规治疗[MD=0.09, 95%CI (0.05, 0.14), $P<0.000\ 1$]。

PS+他汀类药物 vs 他汀类药物。共纳入10项^[14,16-20,23-24,29,31]研究。虽然结果显示PS+他汀类药物优于他汀类药物[MD=0.28, 95%CI (0.12, 0.43), $P=0.000\ 5$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$)进一步分析异质性产生的原因,排除未按照说明书剂量使用PS 1项^[20]、排除高脂合并高血压糖尿病患者1项^[14]、排除仅纳入老年患者1项^[24]、排除大剂量使用阿伐他汀类1项^[23],各研究间异质性降低($P=0.23$, $I^2=27\%$),采用固定效应模型,结果显示与他汀类药物比较,PS联合他汀类药物可显著降低HDL-C水平[MD=0.09, 95%CI (0.05, 0.14), $P<0.000\ 1$]。

PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀。共纳入5项^[17,20,24,29,31]研究。虽然结果显示PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀[MD=0.29, 95%CI (0.08, 0.50), $P=0.006$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=92\%$),进一步分析异质性产生的原因,排除未按照说明书剂量使用PS 1项^[20]、排除仅纳入老年患者1项^[24]。各研究间异质性降低($P=0.47$, $I^2=0\%$),采

用固定效应模型,结果显示PS联合瑞舒伐他汀优于瑞舒伐他汀[MD=0.13, 95%CI (0.06, 0.20), $P=0.000\ 3$]。

PS+瑞舒伐他汀 vs PS。共纳入2项^[17,31],各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.45$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=0.18, 95%CI (0.11, 0.25), $P<0.000\ 01$],提示PS联合瑞舒伐他汀在治疗高脂血症提高HDL-C疗效显著

PS vs 常规治疗,PS vs 他汀类药物,PS vs 脂必妥,PS vs 瑞舒伐他汀,PS+阿托伐他汀 vs 阿托伐他汀和PS+阿托伐他汀 vs PS疗效差异无统计学意义,不能确定PS在提高HDL-C的优势作用。

2.4.1.4 LDL-C PS+他汀类药物 vs 他汀类药物。共纳入10项^[14,16-20,23-24,29,31]研究。虽然结果显示PS+他汀类药物优于他汀类药物[MD=-0.56, 95%CI (-1.00, -0.13), $P=0.01$],但各研究间异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$),进一步分析异质性产生的原因。通过干预措施、疗程、年龄、剂量等亚组分析及敏感性分析异质性未能消除,故未行Meta分析。

PS+阿托伐他汀 vs PS。共纳入2项^[16,23]研究,各项研究间具有异质性($I^2=4\%$, $P=0.31$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[MD=-0.56, 95%CI (-0.75, -0.37), $P<0.000\ 01$],提示PS联合阿托伐他汀在治疗高脂血症降低LDL-C疗效显著。

此外,PS vs 他汀类药物,PS+他汀类药物 vs 他汀类药物,PS vs 脂必妥,PS+脂必妥安慰剂 vs 脂必妥+PS安慰剂,PS+常规治疗 vs 常规治疗,PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀,PS+瑞舒伐他汀 vs PS,PS+阿托伐他汀 vs 阿托伐他汀及PS vs 瑞舒伐他汀结果显示疗效差异无统计学意义,不能确定PS在降低LDL-C间的优势作用。

2.4.2 次要结局指标

2.4.2.1 临床总有效率 PS vs 常规治疗。共纳入4项^[21,27-28,32]研究,各项研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.46$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.28, 95%CI (1.06, 1.56), $P=0.01$],提示PS在治疗高脂血症临床症状改善方面疗效显著,差异有统计学意义。

PS+常规治疗 vs 常规治疗。共纳入

10项^[14-15,17-20,22-24,29]研究,各项研究间具有异质性($I^2=13\%$, $P=0.33$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.20,95%CI(1.13,1.27), $P<0.000\ 01$],提示对比单独使用常规治疗,PS治疗高脂血症在临床症状改善方面疗效显著。

PS vs 他汀类药物。共纳入2项^[21,26]研究,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.78$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.38,95%CI(1.10,1.73), $P=0.005$],提示PS对比单独使用他汀类药物,PS在治疗高脂血症临床症状改善方面疗效显著。

PS+他汀类药物 vs 他汀类药物。共纳入8项^[14,17-20,23-24,29]研究,各项研究间具有异质性($I^2=6\%$, $P=0.39$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.18,95%CI(1.11,1.25), $P<0.000\ 01$],提示PS联合他汀类药物对比单独使用他汀类降脂药在临床症状改善方面疗效显著。

PS+脂必妥安慰剂 vs 脂必妥+PS安慰剂。共纳入2项^[34-35]研究,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.95$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.38,95%CI(1.12,1.69), $P=0.002$],提示PS联合脂必妥安慰剂治疗高脂血症在临床症状改善方面疗效显著。

PS+瑞舒伐他汀 vs 瑞舒伐他汀。共纳入4项^[17,20,24,29]研究,各项研究间具有异质性($I^2=36\%$, $P=0.20$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.21,95%CI(1.10,1.32), $P<0.000\ 1$],提示PS联合瑞舒伐他汀治疗高脂血症在临床症状改善方面疗效显著。

PS+阿托伐他汀 vs 阿托伐他汀。共纳入3项^[16,19,23]研究,各项研究间具有异质性($I^2=7\%$, $P=0.34$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.13,95%CI(1.02,1.26), $P=0.02$],提示PS联合ATFTT对比ATFTT治疗高脂血症在临床症状改善方面疗效显著。

PS+ATFTT vs PS。共纳入2项^[16,23]研究,异质

性检验,各项研究间具有异质性($I^2=0\%$, $P=0.43$),敏感性分析未发现与原分析结果存在冲突,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,两组差异具有统计学意义[RR=1.23,95%CI(1.07,1.42), $P=0.003$],提示PS联合ATFTT对比PS治疗高脂血症在临床症状改善方面。

此外,PS vs 脂必妥疗效显示并无统计学意义,不能确定PS在降低高脂血症总有效率之间的优势作用。

2.4.2.2 不良反应 14项^[15,18-20,22-23,26,29,31-35,37]研究报告了不良反应发生情况,其中7项^[15,18,20,22,26,31,33]研究报告未见明显不良反应发生,7项^[19,23,29,32,34-35,37]研究报告了具体结果。结果显示,PS治疗高脂血症的不良反应以胃脘部不适为多,但差异无统计学意义。

PS+他汀类药物 vs 他汀类药物。有3项研究报告了不良反应,试验组共发生3例,对照组发生7例,1项^[23]研究试验组42例受试者,出现1例腓肠肌轻度抽动,对照组42例,出现1例下肢无力;1项^[19]研究试验组30例受试者,1例出现腹胀、腹泻等不适,对照组30例,出现3例腹胀、腹泻等不适;1项^[29]研究试验组53例受试者,出现1例出现腹胀、腹泻等不适,对照组53例,出现3例腹胀、腹泻等不适。

PS+脂必妥安慰剂 vs 脂必妥+PS安慰剂。有3项研究报告了不良反应,试验组共发生9例,对照组发生5例,1项^[34]研究试验组80例受试者,出现1例高血压,对照组28例,出现1例口干咽干;1项^[35]研究试验组113例受试者,1例出现腹胀、腹泻等不适;1项^[37]研究试验组118例受试者,出现7例出现胃脘部不适,腹胀、恶心、口干、纳差等胃肠道症状,对照组119例,出现4例腹胀、腹泻等胃肠道症状。

PS vs 他汀类药物。有1项^[32]研究报告了不良反应,试验组43例受试者,出现2例轻度腹胀、上腹不适、恶心等消化道症状,对照组43例,出现2例双下肢乏力,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酸激酶(CK)增高均大于正常值上限3倍。

2.5 发表偏倚分析 对主要结局指标TC,TG,LDL-C,HDL-C进行发表偏倚分析。采用PS+他汀类降脂药 vs 他汀类降脂药的研究有10个,符合制作漏斗图要求。对其进行漏斗图分析,结果显示其TC,TG,LDL-C,HDL-C漏斗图,均显示左右不完全对称,可能是由于纳入研究质量偏低,阴性结果未

发表或小样本效应等因素造成,见图2。

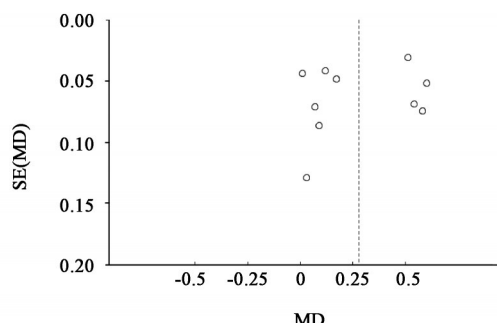


图2 PS+他汀类降脂药 vs 他汀类降脂药的 HDL-C 漏斗

Fig. 2 Funnel chart of PS+conventional therapy vs conventional therapy on HDL-C

2.6 GRADE 证据评级结果 结果显示,低等级证据支持 PS vs 常规治疗或 PS+常规治疗 vs 常规治疗能够增加高脂血症患者的有效率,并且可以降低 TC, TG, LDL-C, HDL-C。证据降级的原因主要是由于原始研究可能存在方案分配隐藏、对研究者或受试者施盲、研究结局盲法评价、基线不均衡等因素,一定程度上会造成的选择性偏倚,本研究结果受限于原始研究的质量报告可能影响、甚至降低研究结果的真实性及证据的可靠性,详见增强出版内容。

3 讨论

本系统评价按照系统评价和 Meta 分析优先报告的条目 (PRISMA) 声明提供的清单^[12-13]进行研究报告,全面地检索了 PS 治疗高脂血症的 RCT,并根据纳入研究试验组干预措施进行了亚组分析。通过对纳入的 24 项 RCT 进行 Meta 分析后发现,与单纯西医常规治疗相比,单用 PS 或联合西医常规疗法在改善 TC, TG, LDL-C, HDL-C, 总有效率方面均有一定优势,相关研究报告蒲参胶囊治疗虽存在轻微的胃肠道系统不良反应,但并未影响药物试验的继续进行及结果的评价,且发生率明显小于对照组。

随机对照试验通常被认为是干预性研究效果评价的金标准之一^[38],高质量的方法学是真实评价干预措施效果的重要保证,可以从中获得可靠的结论^[39]。方法学质量低的试验不仅不能真实地反映试验疗效,还会夸大试验结果^[40]。本研究采用 RoB2.0 偏倚风险评估工具本研究纳入的 24 项 RCT 进行方法学质量,其中对随机方法,是否使用盲法的内容报告粗略甚至不报告,绝大多数研究未报告具体产生随机序列的方法,仅提及“随机”字样,且所有的研究均未报告分配隐藏的实施情况^[41],故无

法对纳入研究是否实施随机化作出评价。盲法是一种避免知晓受试者获得何种处理的策略^[42],在随机对照试验的多个阶段控制偏倚,减少对结局测量的差异性评估和实施偏倚^[43]。本研究纳入的文章有 5 项提及盲法,但并未详细描述盲法设计,不能排除患者分组过程中产生的选择性偏倚和结局测量过程中产生的测量偏倚。所有研究均未报告样本量估算、仅 3 项研究退出或失访情况,但未报告失访原因,也并未提供相关数据。纳入研究中均缺少样本量计算及其依据,样本量估算关系到研究结果的可靠性、可重复性和研究效率的高低,体现了临床意义和统计学之间的平衡性研究结论缺乏相关统计学专业检验,在临床试验过程中是临床试验中非常重要的环节^[44-45]。本研究纳入的文献的方法学质量总体偏低,建议研究者在试验设计到实施各个环节参考相关标准进行规范操作。

本研究分析发现倒漏斗图左右不完全对称,可能是由于纳入研究质量偏低,阴性结果未发表或小样本效应等因素造成。研究表明,阴性结果的研究很少能被发表^[46],阴性研究也会受到“滞后偏倚”或更长发表时间的影响^[39]。因此,本研究整合的小样本的阳性研究所合并的结果,也可能存在在早期阳性研究和滞后阴性研究之间的时间差。虽然会预知到一些发表偏倚,但只有严重的发表偏倚大大降低证据体的可信性时才会降级。

本研究存在以下局限性。除个别研究外,绝大多数研究的样本量均为小样本,可能导致检验效能较低,影响研究结果的外推性。纳入的研究均为中文发表,且实施地点均在中国内地,故研究结果尚不能外推到其他国家。所有研究均仅未具体描述 2 组基线特征情况,因此无法判断 2 组的基线是否真正均衡。纳入研究方法学质量普遍较低,降低了研究结果的内部真实性;纳入研究均为已发表的阳性结果,且漏斗图呈左右不完全对称,提示存在发表偏倚;纳入研究中有 4 篇提及高脂血症的分型,根据中医药理论,PS 主要作用为活血祛瘀,滋阴化浊。症见头晕目眩、头部刺痛、胸闷憋气、心悸怔忡,肢体麻木;舌质紫暗或有瘀点,脉象细涩,适用于高脂血症辨证属于血瘀证。其他研究未对纳入的患者进行辨证,可能会影响 PS 的实际疗效评价结果。

综上所述,有关单用 PS 和 PS 联合常规治疗可降低 TG, TC, LDL-C 水平、提高 HDL-C 水平,改善高脂血症,但本受纳入研究数量和质量的限制,上述结论还需要大样本、多中心、双盲的高质量

机对照试验去证实。

〔利益冲突〕 本文不存在任何利益冲突。

〔参考文献〕

- [1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [2] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(8): 579. e1-579. e73.
- [3] MORAN A, GU D, ZHAO D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- [4] 胡大一, 王家宏. 我国血脂异常防治现状[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(1): 2-4.
- [5] 马晓梅. 蒲参胶囊对2型糖尿病血脂血糖的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 906-907, 910.
- [6] 黄帅, 成鹏, 杨宇, 等. 基于网络药理学探究蒲参胶囊治疗高脂血症的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 290-296.
- [7] 陈大双, 景欣. 蒲参胶囊治疗高脂血症的Meta分析[J]. 中国药房, 2012, 23(47): 4495-4497.
- [8] 刘括, 孙殿钦, 廖星, 等. 随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 284-291.
- [9] OLEX A L, TURKETT W H, FETROW J S, et al. Integration of gene expression data with network-based analysis to identify signaling and metabolic pathways regulated during the development of osteoarthritis[J]. Gene, 2014, 542(1): 38-45.
- [10] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 147-148.
- [11] ATKINS D, BEST D, BRISS P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328(7454): 1490.
- [12] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000097.
- [13] ZHANG X, TAN R, LAM W C, et al. PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses) extension for Chinese herbal medicines 2020 (PRISMA-CHM 2020) [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(6): 1279-1313.
- [14] 许宏磊, 胡俊涛, 兰丙欣, 等. 蒲参胶囊联合匹伐他汀治疗高脂血症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2926-2930.
- [15] 刘成功, 李万森, 杨小东, 等. 蒲参胶囊联合依折麦布治疗高脂血症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3171-3174.
- [16] 李妍. 蒲参胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症(血瘀证)的临床观察[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [17] 田田, 沈和荣. 瑞舒伐他汀钙片与蒲参胶囊降脂疗效比较[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(19): 59-60.
- [18] 陈弦. 蒲参胶囊联合阿托伐他汀钙治疗混合型高脂血症的临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(15): 191-192.
- [19] 李霞. 蒲参胶囊联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(1): 73-75.
- [20] 王万民. 瑞舒伐他汀钙片联合蒲参胶囊治疗高脂血症的临床效果[J]. 中国医药科学, 2015, 5(13): 67-69.
- [21] 顾杉明, 孙洋. 常规加蒲参胶囊治疗老年高脂血症疗效观察[J]. 人民军医, 2015, 58(1): 71-72.
- [22] 周斌, 张磊. 中西医结合治疗2型糖尿病伴重度高甘油三酯血症疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 1021-1022.
- [23] 曹春阳, 诸和生. 蒲参胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(6): 25-26.
- [24] 母敏. 蒲参胶囊联合瑞舒伐他汀片治疗中老年混合型高脂血症43例[J]. 中国药业, 2014, 23(24): 102-103.
- [25] 黄根牙, 朱灿宏. 蒲参胶囊和氟伐他汀治疗老年高脂血症的对比观察[J]. 中国医学创新, 2014, 11(33): 31-33.
- [26] 邵在宏. 瑞舒伐他汀钙片联合蒲参胶囊治疗高脂血症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(28): 3143-3144.
- [27] 李圣耀. 评估蒲参胶囊治疗高甘油三酯血症疗效及安全性的随机开放对照临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [28] 范晓艳. 蒲参胶囊对高甘油三酯血症的血管保护作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [29] 邵在宏. 瑞舒伐他汀钙片与蒲参胶囊降脂疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3): 259-261.
- [30] 王旭春, 张红剑, 江华. 蒲参胶囊治疗高脂血症(血瘀

- 证)Ⅲ期临床研究[J]. 医学信息:医学与计算机应用,2014(14):160-161.
- [31] 于国丽,闫慧,胡明明,等. 蒲参胶囊治疗高脂血症的临床观察[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(6):594-595.
- [32] 邓庆梅. 瑞舒伐他汀钙片与蒲参胶囊降脂疗效比较[J]. 中国伤残医学,2011,19(12):21-23.
- [33] 王捷频,王剑波,谢艳华,等. 中药新药蒲参胶囊对军队高脂血症临床疗效的观察[J]. 时珍国医国药,2009,20(3):715.
- [34] 李远梯. 蒲参胶囊治疗高脂血症(血瘀证)Ⅲ期临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2008.
- [35] 张笑峥,郭亚权,刘超峰,等. 蒲参胶囊治疗瘀血型高脂血症170例临床研究[J]. 安徽中医学院学报,2006,25(5):16-17.
- [36] 吴圣贤,刘宗莲,高改地. 蒲参胶囊治疗原发性高脂血症的多中心随机平行对照临床试验[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(2):80-82.
- [37] 刘宗莲,吴圣贤,高改地. 蒲参胶囊治疗高脂血症的临床疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(3):227-229.
- [38] 刘建平. 临床干预试验与真实世界研究方法[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(11):1303-1304.
- [39] MICHAEL N L. Clinical trial design: the nobility of randomization[J]. Sci Transl Med,2017,doi:10.1126/scitranslmed.aag0810.
- [40] LANE P W, HIGGINS J P, ANAGNOSTELIS B, et al. Methodological quality of meta-analyses: matched-pairs comparison over time and between industry-sponsored and academic-sponsored reports [J]. Res Synth Methods,2013,4(4):342-350.
- [41] 曾宪涛,沈可,罗杰. Meta分析系列之十二:分配隐藏的评价[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(3):219-221.
- [42] 王家良. 临床流行病学:临床科研设计、测量与评价[M]. 4版. 上海:上海科学技术出版社,2014.
- [43] 曾宪涛,熊期,沈可. Meta分析系列之十三:盲法的评价[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(4):331-333.
- [44] SENN S. Sample size considerations for N-of-1 trials [J]. Stat Methods Med Res,2019,28(2):372-383.
- [45] 白雪,孟庆刚. 几种优效性随机对照试验样本量估算的比较研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(10):2494-2497.
- [46] HOPEWELL S, LOUDON K, CLARKE M J, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, doi: 10.1002/14651858.MR000006.pub3.

[责任编辑 王鑫]