

血塞通注射液治疗血脂异常的系统评价

余刘勤*, 于小红#(成都市第二人民医院药学部, 成都 610021)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-0996-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.022

摘要 目的:基于 Meta 分析方法,系统评价血塞通注射液治疗血脂异常的临床疗效。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、the Cochrane Library 和 PubMed 等数据库,收集 2012 年 1 月至 2022 年 2 月发表的血塞通注射液治疗血脂异常的临床对照研究(两组患者均给予基础治疗和调节血脂药,研究组患者在对照组基础上加用血塞通注射液)。由 2 名研究人员根据纳入与排除标准进行质量评价并提取相关数据,采用 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 11 篇文献(1 010 例受试者)。分析结果显示,与对照组相比,研究组患者加用血塞通注射液后的总胆固醇($MD = -0.59, 95\% CI = -0.83 \sim -0.34, P < 0.05$)、三酰甘油($MD = -0.52, 95\% CI = -0.80 \sim -0.24, P < 0.05$)和低密度脂蛋白胆固醇($MD = -0.30, 95\% CI = -0.48 \sim -0.11, P < 0.05$)等血脂指标水平显著降低,高密度脂蛋白胆固醇水平($MD = 0.24, 95\% CI = 0.14 \sim 0.34, P < 0.05$)显著升高,差异有统计学意义。纳入的文献未提及血塞通注射液发生不良反应。结论:血塞通注射液用于血脂异常患者,能够有效调节其血脂水平,且无明显不良反应。

关键词 血塞通注射液;血脂异常;脂代谢;Meta 分析

Systematic Review of Xuesaitong Injection in the Treatment of Dyslipidemia

YU Liuqin, GAN Xiaohong (Dept. of Pharmacy, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy of Xuesaitong injection in the treatment of dyslipidemia based on Meta-analysis. **METHODS:** Controlled clinical trials on Xuesaitong injection in the treatment of dyslipidemia (both groups were given conventional treatment and lipid-regulating drugs, the research group was treated with Xuesaitong injection based on the control group) published from Jan. 2012 and Feb. 2022 were retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, the Cochrane Library and PubMed. Quality assessment and data extraction were conducted by two researchers according to the inclusion and exclusion criteria, and Meta-analysis was performed by using Stata 15.1 software. **RESULTS:** A total of 11 studies (including 1 010 subjects) were enrolled. Results of Meta-analysis showed that compared with the control group, patients in the research group given Xuesaitong injection had significantly lower total cholesterol ($MD = -0.59, 95\% CI = -0.83 \sim -0.34, P < 0.05$), triacylglycerol ($MD = -0.52, 95\% CI = -0.80 \sim -0.24, P < 0.05$), low density lipoprotein cholesterol ($MD = -0.30, 95\% CI = -0.48 \sim -0.11, P < 0.05$) levels and significantly higher high density lipoprotein cholesterol ($MD = 0.24, 95\% CI = 0.14 \sim 0.34, P < 0.05$), with statistically significant differences. No adverse drug reactions related to Xuesaitong injection were mentioned in the involved studies. **CONCLUSIONS:** The application of Xuesaitong injection on patients with dyslipidemia can effectively regulate blood lipid levels, without any significant adverse drug reactions.

KEYWORDS Xuesaitong injection; Dyslipidemia; Lipid metabolism; Meta-analysis

血脂异常指总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低。脂质过载会使患癌风险增加,同时也是引起动脉粥样硬化和 2 型糖尿病的主要危险因素^[1]。研究表明,血中低 TG、TC 和 LDL-C 水平或高 HDL-C 水平可降低心脑血管疾病的发病率和病死率^[2]。目前已有他汀类、苯氧酸类和烟酸类等药物用于改善患者血脂水平,但有不同程度的不良

反应。血塞通注射液的主要成分为三七总皂苷,有活血祛瘀、通脉活络的功效^[3]。该药在临床上常被用于糖尿病、冠心病和脑血管疾病伴血脂异常患者,但小样本量随机对照试验不能得出可靠结论。因此,本研究收集了国内外血塞通注射液治疗血脂异常患者的临床对照研究,采用 Meta 分析方法对其进行系统评价,探讨该药是否具有调脂效果,为今后临床药物的选择提供更科学的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

根据 PICOS 原则制定纳入与排除标准^[4]。纳入标准:纳

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail: yuliuqin001@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: 769257867@qq.com

qq.com

入的研究为临床对照研究;研究对象为血脂异常患者;两组患者均给予基础治疗和调节血脂药,研究组患者在对照组基础上加用血塞通注射液;结局指标包括 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平;以期刊论文形式发表,并提供原始数据。排除标准:会议论文;重复出版的文献;无法提取数据的文献;数据不完整的文献;回顾性研究;动物实验;细胞实验。

1.2 检索策略

检索中国知网、万方数据库、维普数据库、the Cochrane Library 和 PubMed 等数据库,收集 2012 年 1 月至 2022 年 2 月国内外发表的血塞通注射液治疗血脂异常患者的临床研究。中文检索词为“血塞通”和“血脂”,英文检索词为“Xuesaitong”和“lipids”。

1.3 文献筛选与数据提取

2 名评价人员根据纳入与排除标准独立进行文献筛选,交叉核对后,如果意见不同,则由第 3 名评价人员审核。研究中提取的内容包括一般信息、样本量、治疗前后的血脂指标水平等。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 文献质量评价表进行评价,以“低风险”“高风险”和“未知风险”评价序列产生、分配隐藏、参与者的盲法、结果评估的盲法、不完全结局资料、选择性结局报告及其他偏倚等 7 个方面的指标。

1.5 统计学方法

所有统计分析均采用 Stata 15.1 和 RevMan 5.3 软件进行。 Q 检验和 I^2 检验用于评估纳入研究的异质性,若 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.05$,采用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.05$,采用随机效应模型。通过绘制漏斗图判断发表偏倚。采用均数差(MD)为效应量,计算各效应量的 95%CI。采用以下公式计算治疗前后各指标水平变化值: $SD_{\text{变化值}} = \sqrt{SD_{\text{治疗前}}^2 + SD_{\text{治疗后}}^2 - 2R \times SD_{\text{治疗前}} \times SD_{\text{治疗后}}}$ [5]。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据既定的检索策略,共检索到 148 篇文献;删除重复文献后,剩余 91 篇;阅读标题和摘要后,排除病例报告、细胞培养、动物实验、评论和 Meta 分析,纳入 43 篇文献;阅读全文,根据纳入与排除标准,最终纳入 11 篇文献,见图 1。

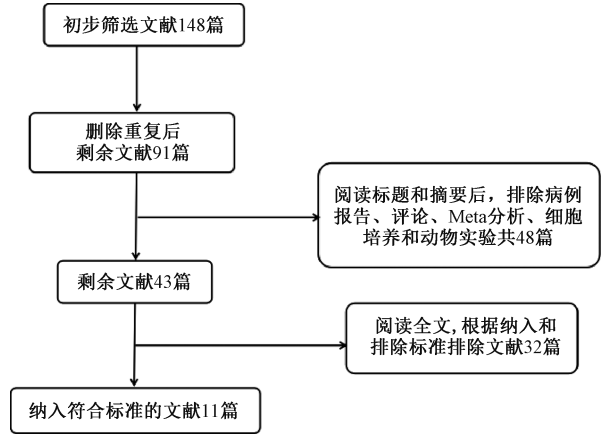


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的基本信息

本研究共纳入 11 篇文献^[6-16],包括 1 010 例受试者,均为亚洲人种;随访时间为 1~8 周;分别有 8 篇文献报告了 TC 水平^[6,8-11,13-14,16]、TG 水平^[6-11,13,16]、LDL-C 水平^[6,8-13,16] 和 HDL-C 水平^[6,8-11,13,15-16];6 篇文献^[6,10-13,15]、2 篇文献^[8,14]、2 篇文献^[9,16] 和 1 篇文献^[7] 分别涉及脑血管疾病、冠心病、糖尿病和高脂血症;5 篇文献^[7,10-11,15-16] 和 6 篇文献^[6,8-9,12-14] 分别采用短疗程(≤ 2 周)和长疗程(> 2 周);3 篇文献^[7,13-14] 和 8 篇文献^[6,8-12,15-16] 分别为低年龄段患者(≤ 60 岁)和高年龄段患者(> 60 岁),见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Basic information of the involved studies

文献	疾病类型	病例数		年龄段	干预措施		疗程	结局指标
		对照组	研究组		对照组	研究组		
余绍龙等(2021年) ^[6]	脑血管疾病	45	45	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	①②③④
张雁霞(2020年) ^[7]	高脂血症	25	25	低龄段	基础治疗+非诺贝特	对照组方案+血塞通注射液	短疗程	②
林楠(2019年) ^[8]	冠心病	43	43	高龄段	辛伐他汀	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	①②③④
黄靛等(2019年) ^[9]	糖尿病	52	52	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	①②③④
陈丽萍(2018年) ^[10]	脑血管疾病	30	30	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	短疗程	①②③④
付伟等(2018年) ^[11]	脑血管疾病	56	56	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	短疗程	①②③④
史敏等(2018年) ^[12]	脑血管疾病	49	49	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	③
万惠等(2017年) ^[13]	脑血管疾病	70	70	低龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	①②③④
刘晓辉(2017年) ^[14]	冠心病	44	44	低龄段	基础治疗+阿托伐他汀钙	对照组方案+血塞通注射液	长疗程	①
翁少英等(2016年) ^[15]	脑血管疾病	40	40	高龄段	基础治疗+辛伐他汀	对照组方案+血塞通注射液	短疗程	④
黄秋菊等(2013年) ^[16]	糖尿病	50	52	高龄段	基础治疗+阿托伐他汀	对照组方案+血塞通注射液	短疗程	①②③④

注:①TC;②TG;③LDL-C;④HDL-C

Note:①TC;②TG;③LDL-C;④HDL-C

2.3 纳入研究的质量评价

8 项研究提及随机(其中 3 项^[9,12,15] 采用随机数字表法),另外 3 项^[6-7,13] 按入院顺序分组;纳入的研究均未提及分配隐藏及盲法;所有研究均无选择性报告;1 项研究^[16] 有失访报

告。纳入研究的偏倚风险见图 2—3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 TC 水平:8 篇文献报告了研究组与对照组患者治疗前后的 TC 水平变化值,采用随机效应模型(异质性检验:

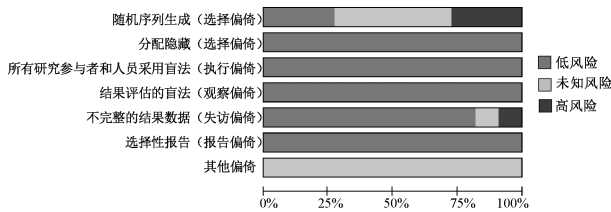


图2 纳入研究的偏倚风险总图

Fig 2 General diagram of risk of bias of involved studies

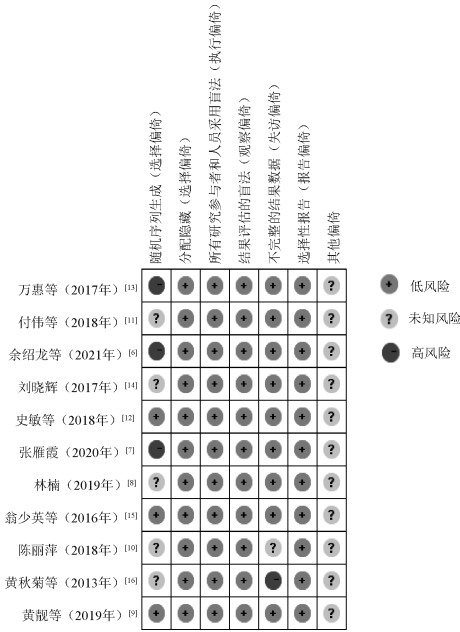


图3 纳入的各研究的偏倚风险

Fig 3 Risk of bias of the involved studies

$P < 0.05, I^2 = 73.1\%$)。Meta 分析结果显示, 研究组患者治疗后的 TC 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.59, 95\%CI = -0.83 \sim -0.34, P < 0.05$), 见图 4。

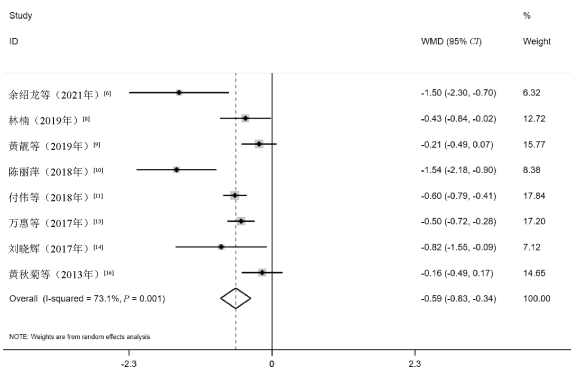


图4 两组患者 TC 水平变化比较的 Meta 分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of changes of TC levels between two groups

2.4.2 TG 水平: 8 篇文献报告了研究组与对照组患者治疗前后的 TG 水平变化值, 采用随机效应模型 (异质性检验: $P < 0.05, I^2 = 89.2\%$)。Meta 分析结果显示, 研究组患者治疗后的 TG 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.52, 95\%CI =$

$-0.80 \sim -0.24, P < 0.05$), 见图 5。

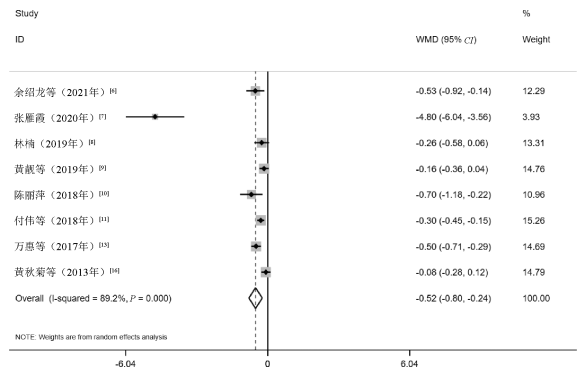


图5 两组患者 TG 水平变化比较的 Meta 分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of comparison of changes of TG levels between two groups

2.4.3 LDL-C 水平: 8 篇文献报告了研究组与对照组患者治疗前后的 LDL-C 水平变化值, 采用随机效应模型 (异质性检验: $P < 0.05, I^2 = 82.1\%$)。Meta 分析结果显示, 研究组患者治疗后的 LDL-C 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.30, 95\%CI = -0.48 \sim -0.11, P < 0.05$), 见图 6。

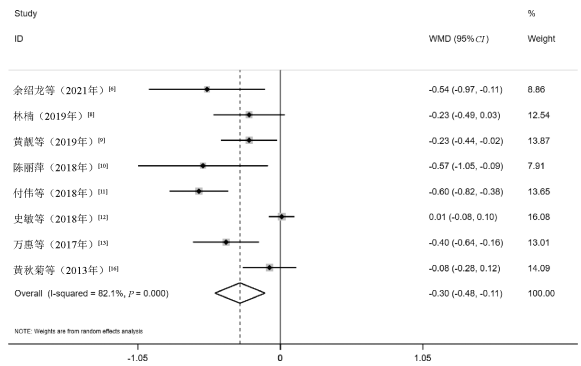


图6 两组患者 LDL-C 水平变化比较的 Meta 分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of comparison of changes of LDL-C levels between two groups

2.4.4 HDL-C 水平: 8 篇文献报告了研究组与对照组患者治疗前后的 HDL-C 水平变化值, 采用随机效应模型 (异质性检验: $P < 0.05, I^2 = 70.9\%$)。Meta 分析结果显示, 研究组患者治疗后的 HDL-C 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = 0.24, 95\%CI = 0.14 \sim 0.34, P < 0.05$), 见图 7。

2.4.5 不良反应: 纳入的文献均未提及血塞通注射液有不良反应。余绍龙等 [6] 的研究结果显示, 加用血塞通注射液后, 研究组患者的不良反应发生率与对照组相近, 两组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。检索相关文献发现, 血塞通注射液的不良反应发生率低, 且未发现严重不良反应。

2.5 发表偏倚分析

以 TC 水平为结局指标, 通过漏斗图分析潜在的发表偏倚。结果发现, 漏斗图两侧不完全对称, 提示存在一定的发表偏倚, 见图 8。

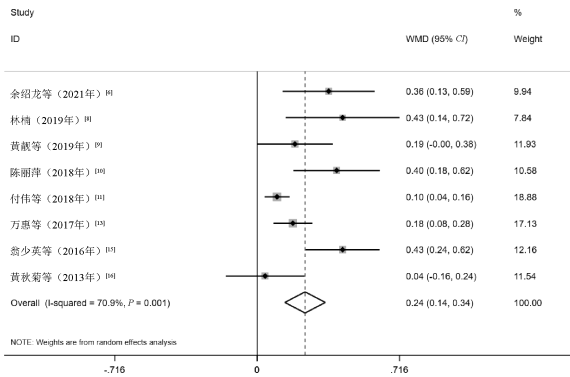


图7 两组患者 HDL-C 水平变化比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of changes of HDL-C levels between two groups

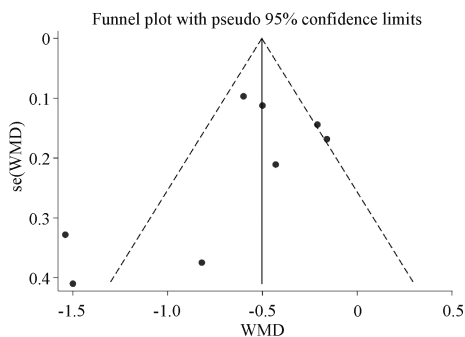


图8 TC 水平的漏斗图

Fig 8 Funnel plot of TC levels

3 讨论

血脂异常伴随着血液流变性和微循环异常^[17]。常用的他汀类调节血脂药存在耐药性,表现为药物的弱效应或无效应^[18]。对他汀类药物或其他调节血脂药不耐受的患者,血塞通注射液可作为理想的替代药物单独使用,也可与其他药物联合应用以增强降脂效果。本研究的数据分析结果显示,加用血塞通注射液后,研究组患者的 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相近。说明血塞通注射液能够有效降脂,且不良反应发生率低。今后医师可以此为参考,选择更适宜患者的药物。

本研究的局限性:纳入研究的数量少、样本量小,可能具有一定的选择性偏倚;各研究中,患者年龄、疗程和结局指标测量有所差异,如患者年龄多为 60~80 岁,年龄较大,身体机能减退,可能会影响血脂指标水平。上述因素都可能导致异质性的存在,对于结论的准确性有一定影响。本研究也存在一定的方法学限制,人种均为黄种人,均来自我国,缺乏国外研究进行对比。因此,今后还需更多高质量、大样本、多中心的随机双盲试验进一步验证上述结论,以获得更有力的血塞通注射液具有降脂作用的证据。

参考文献

[1] LIU W, CHAKRABORTY B, SAFI R, et al. Dysregulated chole-

sterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 5103.

[2] CHEN S, LUAN H, HE J, et al. The relationships of serum homocysteine levels and traditional lipid indicators with disease activity and coronary artery involvement in Takayasu arteritis[J]. Immunol Res, 2020, 68(6): 405-413.

[3] 李兰杰. 血塞通注射液中皂苷类药效物质基础研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[4] SCHIAVENATO M, CHU F. PICO: what it is and what it is not[J]. Nurse Educ Pract, 2021, 56: 103194.

[5] LIU C F, SUN J F, LU Y, et al. Effects of anthocyanin on serum lipids in dyslipidemia patients: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162089.

[6] 余绍龙, 钟华, 蔡慧颜. 注射用血塞通治疗老年急性脑梗死的临床效果及对炎性因子与血液流变学的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(35): 55-57.

[7] 张雁霞. 非诺贝特加用血塞通治疗高脂血症急性胰腺炎效果观察[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(10): 1652-1654.

[8] 林楠. 血塞通联合辛伐他汀对冠心病合并高脂血症患者血脂水平的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(97): 71.

[9] 黄靓, 陆邦超, 陈晓琳, 等. 血塞通联合阿托伐他汀钙对糖尿病伴脑梗死神经功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(1): 109-112.

[10] 陈丽萍. 血塞通注射液联合阿托伐他汀对脑梗死恢复期患者颈动脉粥样硬化血脂及颈动脉斑块的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(13): 1545-1546.

[11] 付伟, 钱庆增, 董晓柳, 等. 阿托伐他汀钙分散片联合血塞通注射液对急性脑梗死患者血脂、血液流变学及神经功能的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 201-204, 209.

[12] 史敏, 杨东东, 罗丹青, 等. 注射用血塞通对 MCA 粥样硬化性血管狭窄伴 MES 阳性 TIA 患者 MES 和血脂水平的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 512-516.

[13] 万惠, 姚伟峰, 钱铁镛, 等. 血塞通对糖尿病动脉粥样硬化患者血脂尿酸代谢及氧化应激的影响[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(16): 2013-2015.

[14] 刘晓辉. 血塞通联合阿托伐他汀治疗冠心病合并糖尿病的价值[J]. 实用糖尿病杂志, 2017, 13(4): 18-19.

[15] 翁少英, 黄茂莘. 血塞通针剂联合辛伐他汀治疗脑卒中早期的临床效果分析[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 166-169.

[16] 黄秋菊, 韦秀英, 李玉兰, 等. 血塞通联合阿托伐他汀对合并血脂异常的老年 2 型糖尿病患者血脂及血清高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3309-3310.

[17] IAEA D B, SPAHR Z R, SINGH R K, et al. Stable reduction of STARD4 alters cholesterol regulation and lipid homeostasis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(4): 158609.

[18] 李洋, 艾丽菲热·买买提, 王永涛, 等. 他汀类药物抵抗及其分子机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 364-368.

(收稿日期:2022-01-15 修回日期:2022-04-22)