

血脂康胶囊辅助治疗冠心病随机对照试验系统综述

王 洋^{1,2} 陈智慧¹ 刘光辉² 张 帆¹ 张 哲³ 关雪峰⁴ 罗智博⁵ 杨关林¹

摘要 **目的** 评价血脂康胶囊辅助治疗冠心病伴或不伴血脂异常患者的疗效和安全性。**方法** 检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed 和 Cochrane 图书馆,截至 2013 年 8 月 30 日。纳入血脂康胶囊加基础治疗与基础治疗或安慰剂加基础治疗比较治疗冠心病的随机对照试验文献。使用 Cochrane 系统综述手册的偏倚风险评估标准进行评估,采用 RevMan 5.1.0 软件进行统计分析,对异质性大的研究进行定性描述。**结果** 共纳入 28 项研究 6 949 例冠心病患者,试验的方法学质量普遍偏低。血脂康胶囊辅助治疗冠心病,与基础治疗组比较显示心血管发生率 RR(95%CI)为 0.53[0.35,0.81],与安慰剂加基础治疗组比较,心血管发生率 RR(95%CI)为 0.52[0.42,0.65];与基础治疗组比较,心绞痛症状改善率 RR(95%CI)为 1.20[1.12,1.30];与基础治疗组比较,异常心电图改善率 RR(95%CI)为 1.38[1.21,1.57]。13 项研究显示血脂康胶囊加基础治疗组降低 TC 疗效优于基础治疗组;3 项研究均显示血脂康胶囊加基础治疗组降低 TC 疗效优于安慰剂加基础治疗组。13 项研究显示血脂康胶囊加基础治疗组降低 LDL-C 疗效优于基础治疗组;3 项研究显示血脂康胶囊加基础治疗组降低 LDL-C 疗效优于安慰剂加基础治疗组。描述不良反应的 18 项研究中血脂康胶囊加基础治疗组发生的不良反应 61 例,均症状轻微或处理后好转,未提及有严重不良反应的发生。**结论** 血脂康胶囊治疗冠心病可能降低血脂正常或异常患者心血管事件的发生,缓解临床症状,改善心电图情况,降低血脂水平,且不良反应少。

关键词 血脂康胶囊;冠心病;随机对照试验;系统综述;荟萃分析

Adjunctive Therapy of Xuezhikang Capsule for Coronary Heart Disease: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials WANG Yang^{1,2}, CHEN Zhi-hui¹, LIU Guang-hui², ZHANG Fan¹, ZHANG Zhe³, GUAN Xue-feng⁴, LUO Zhi-bo⁵, and YANG Guan-lin¹ 1 First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110847), China; 2 Xuemai Disease Research Faculty, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032), China; 3 Department of Scientific Research, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032), China; 4 Rehabilitation Centre, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032), China; 5 Network Information Centre, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032), China

ABSTRACT **Objective** To systematically evaluate the effect and safety of Xuezhikang Capsule (XZKC) for adjuvant treatment for coronary heart disease (CHD) patients accompanied with or without dyslipidemia. **Methods** China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Database, Chongqing VIP Database (VIP), Wanfang Data base, Cochrane Library, and Medline (PubMed) were retrieved with the deadline of August 30, 2013. Randomized controlled trials (RCT) of XZKC in treating CHD patients with or without dyslipidemia were all included. Assessment of bias risk for included studies was conducted according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention (Version 5.0.2): Criteria for

基金项目:科技部公益性行业科研专项(No. 200807061);辽宁省科技厅科学技术计划项目(No. 2010225034)

作者单位:1.辽宁中医药大学第一临床学院(沈阳 110847);2.辽宁中医药大学附属医院血脉病研究室(沈阳 110032);3.辽宁中医药大学附属医院科研处(沈阳 110032);4.辽宁中医药大学附属医院康复中心(沈阳 110032);5.辽宁中医药大学附属医院网络信息中心(沈阳 110032)

通讯作者:杨关林, Tel:024-86291495, E-mail:yangguanlin945@gmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.10.1182

judging risk of bias in the "risk of bias" assessment tool. Review Management (5.1.0) was employed for data statistics. If there was no significant heterogeneity, results from the random-effect model were presented. If the heterogeneity was not substantial, a meta-analysis was not performed and a narrative and qualitative summary was performed instead. Results A total of 28 RCTs (6 949 patients) were included after screening results. The methodological quality of included trial was generally lower. Results of Meta-analysis showed that XZKC was beneficial for CHD patients in decreasing cardiovascular events: when compared with the basic treatment group, the relative risk (RR) was 0.53 and 95% confidence interval (CI) was [0.35, 0.81]; when compared with the placebo + basic treatment group, RR was 0.52 and 95% CI was [0.42, 0.65]; when compared with the basic treatment group, RR for improving symptoms of angina was 1.20 and 95% CI was [1.12, 1.30]; when compared with the basic treatment group, RR for improving abnormal ECG was 1.38 and 95% CI was [1.21, 1.57]. Thirteen studies showed that XZKC + basic treatment was obviously superior in lowering total cholesterol (TC) to that of the basic treatment group. Three studies showed that XZKC + basic treatment was obviously superior in lowering total cholesterol (TC) to that of the placebo + basic treatment group. Thirteen studies showed that XZKC + basic treatment was obviously superior in lowering low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) to that of the basic treatment group. Three studies showed that XZKC + basic treatment was obviously superior in lowering LDL-C to that of the placebo + basic treatment group. A total of 18 studies describing adverse reactions (ADs) involved 61 ADs in the XZKC + basic treatment group. All suffered from mild symptoms or were improved after treatment. No severe ADs occurred. Conclusion Treatment of CHD by XZKC might lower the occurrence of cardiovascular events in CHD patients accompanied with or without dyslipidemia, relieve clinical symptoms, improve ECG, lower blood lipid levels, and with less adverse reactions.

KEYWORDS Xuezhikang Capsule; coronary heart disease; randomized controlled trial; systematic review; meta-analysis

冠心病(coronary heart disease, CHD)发病率和病死率目前位居内科疾病之首^[1]。近年来他汀类药物在 CHD 临床应用广泛,大幅度(20%~30%)降低了心血管疾病的总病死率。研究显示,除了调脂作用之外,他汀类药物还有抗炎、抗氧化、稳定斑块、改善血管内皮功能、抗凝/抗血小板、减少神经内分泌过度激活、刺激内皮祖细胞分化、改善心肌重构等作用^[2]。

血脂康胶囊因其既含有多多种天然他汀不饱和脂肪酸、生物碱以及黄酮类等物质而具有降脂活性,又较西医他汀类药物更安全^[3],备受国内外的关注。鉴于降脂红曲制剂血脂康胶囊既含有多多种天然他汀不饱和脂肪酸,他汀类药物化学结构中的开放酸部分与 HMG-CoA 极为相似,因而对 TC 生物合成的限速酶——HMG-CoA 还原酶有特异的竞争性抑制作用,从而抑制体内 TC 的合成,起到调脂的作用,并通过反馈调节,增加肝细胞表面 LDL 受体的活性而加速 LDL 的清除,从而达到以降低血清 TC 为主的血脂调节作用。因而本研究对于血脂康胶囊降脂疗效的评估指标主要限定在 TC 及 LDL-C,以便于与他汀类药物的对照研究,评估血脂康胶囊降脂的特异性。目前,国内已有许多关于血脂康胶囊辅助治疗 CHD 的随机对照试验,

但大多质量不高且证据级别较低。CHD 血脂正常的人群也占有较大的比例,有报道表明血脂康胶囊可用于血脂正常 CHD 心绞痛患者的治疗^[3-9]。并有报道提出正常 TC 或低 TC 患者使用血脂康胶囊,仍有助于延缓甚至逆转动脉粥样硬化进程,从而降低病死率和减少缺血相关事件,提示血脂康胶囊对 TC 正常的心绞痛患者同样具有抗心肌缺血作用^[4]。现代研究表明,血脂康胶囊不仅具有显著的血脂调节作用,而且保留了红曲的健脾和胃、活血化瘀的功能,且具有改善血管内皮功能、稳定粥样斑块、防止血栓形成等作用,可预防、阻止甚至逆转动脉粥样硬化的发展,且显著降低 CHD 事件及病死率。并且血脂康胶囊具有对抗血管炎症反应、抑制细胞黏附分子和组织因子表达,阻止单核细胞与血管内皮黏附从而进入内皮下间隙,避免泡沫细胞形成及炎症细胞因子释放,降低 C 反应蛋白(CRP)水平等作用^[10,11]。以上这些血脂康胶囊的非调脂作用可能是其可以治疗血脂正常的 CHD 患者的原因。因此有必要对血脂康胶囊治疗血脂正常 CHD 患者的临床有效性和安全性进行考察。目前已研究对血脂康胶囊治疗 CHD 伴血脂异常进行了系统评价^[12],但未对血脂康胶囊治疗血脂正常人群的 CHD

进行系统阐述。笔者通过对血脂康胶囊辅助治疗 CHD 随机对照试验进行系统综述,探讨该药对 CHD 的疗效以及安全性。

资料与方法

1 文献纳入及排除标准 在文献中明确说明采用“随机对照”或“随机”研究的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);明确提出符合国际或国内 CHD 诊断标准^[13-18];治疗组采用血脂康胶囊加基础治疗,对照组采用基础治疗或安慰剂加基础治疗,两组疗程 ≥ 4 周且疗程相同;预期获得的结局判定标准明确,至少包括以下结局指标之一:(1)心血管事件(观察期间心性死亡、非致命性心肌梗死新发或再发、心力衰竭、心绞痛、冠状动脉血运重建);(2)CHD 患者心肌缺血改善情况(心绞痛症状改善、心电图改善);(3)血脂(TC、LDL-C);(4)不良反应。其中(1)为终点结局指标,(2)、(3)为替代结局指标,(4)为安全性评价指标。

2 检索方法 中文文献检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM),外文文献检索 PubMed 和 Cochrane 图书馆。文献检索年限从建库到 2013 年 8 月 30 日,检索语种为中英文。

中文检索词包括“心绞痛”、“胸痛”、“心肌梗死”、“心梗”、“冠心病”“血脂康胶囊”、“降脂红曲”、“随机”、“随机对照”;英文检索词包括:“xuezhikang or xue zhikang”,“angina or myocardial infarction or MI or coronary heart disease or CHD or chest pain”。

3 资料提取及文献方法学质量评价 根据检索策略查找文献,应用 Note Express 2.8.1 软件建立文献管理数据库导入文献,删除重复的文献后,阅读文题和摘要,删除不符合纳入标准的文献,不同语言的重复发表文献纳入中文文献,相同研究内容的学位论文和发表文献纳入学位论文。使用 Excel 表建立自拟“文献数据提取与评价表格”,根据纳入标准对文献进行提取及评价,选择试验。如遇不一致通过讨论或由第三位研究者协助解决。根据 Cochrane 手册^[19]提供的方法,从 7 个方面对纳入的研究方法学质量进行评价,并做出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)、“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断,评价者两名,判断意见不一致时征求第三方意见。

4 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。二分类资料使用相对危险度(relative risk, RR)描述,计量资料采用均

数差(MD)及其 95% 可信区间(95% confidence intervals, 95% CI)表示。对于研究间从研究设计、研究对象、干预措施、对照方法以及结局测量几方面判断临床异质性,统计学异质性通过 I^2 定量估计异质性大小,异质性检验结果 I^2 为 0%~25% 表明无异质性; I^2 为 25%~50% 时表明异质性可以接受,两种情况均采用固定效应模型进行 Meta 分析;如果异质性检验结果 I^2 为 50%~85% 时表明异质性不能忽略,指标效应量的合并采用随机效应模型,并分析导致异质性的可能原因。对于临床异质性大($I^2 > 85\%$)、不可合并的试验结果采用描述性分析^[20]。异质性检验及统计分析结果均在森林图中列出。Meta 分析的研究项目数 ≥ 10 个时,采用倒漏斗图分析检验是否存在发表偏倚^[21]。根据 CHD 患者是否血脂正常进行亚组分析。

结 果

1 文献检索结果(图 1) CNKI 检索到 857 篇,万方检索到 139 篇,VIP 检索到 107 篇,CBM 检索到 100 篇,PubMed 检索到 26 篇,Cochrane 图书馆检索到 1 篇,共计 1230 篇。将文献题录导入 Note Express 2.8.1 软件,查重后剩余 932 篇。通过阅读标题和摘要,排除明显无关的文献 781 篇,下载并阅读余下的 151 篇文献全文,根据纳入标准筛选文献,并删除重复研究,合并同一研究的不同文献,最终确定纳入研究 28 项。

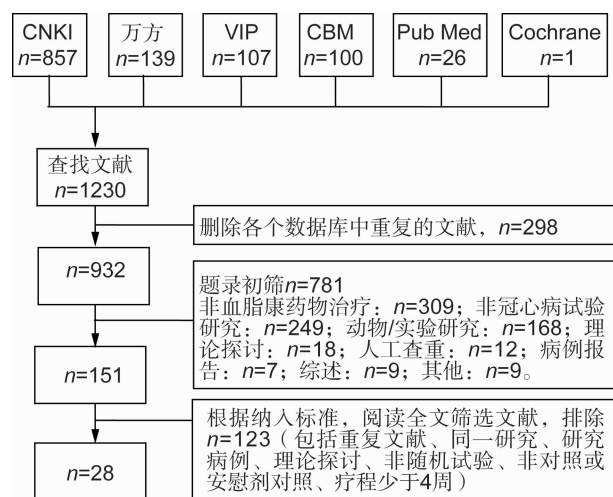


图 1 文献检索流程图

2 纳入研究一般特征(表 1) 28 项研究^[3-9,22-42]在 1999—2012 年发表,26 篇中文文献,2 篇英文文献,研究地点均为中国大陆。共纳入 6 949 例受试者,样本含量 40 例^[3,22]~4870 例^[41]。失访病

表 1 纳入研究特征

文献 序号	病名	设计 类型	血脂		疗程	例数(治疗组 /对照组)	年龄(岁,治疗组/ 对照组)	性别(男:女) (I组/C组)	干预措施(+ 基础治疗)		诊断标准 文献序号	结局指标	不良 反应
			正常	异常					治疗组	对照组			
[3]	AP	随机	是	否	6W	20/20	54.16 ± 12.73/ 53.29 ± 11.21	10:10/9:11	血脂康胶囊	—	ISFC/WHO(1981)	血脂	有
[4]	AP	随机对照	是	否	24M	55/45	39 - 86	32:23/26:19	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	心血管事件	不清楚
[5]	CHD	随机对照	是	否	8W	30/26	32 - 56/34 - 57	19:11/18:8	血脂康胶囊	安慰剂	WHO(1979)	血脂	不清楚
[6]	AP	随机对照	是	否	6M	32/33	70.0 ± 6.0 / 69.5 ± 7	21:11/23:10	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	心血管事件、血脂	有
[7]	AP	随机对照	是	否	12M	32/32	57.1 ± 5.1/56.4 ± 5.5	24:8/23:9	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	心血管事件	无
[8]	UA	随机对照	是	否	2M	30/26	54 - 81/53 - 79	21:9/19:7	血脂康胶囊	—	ACC/AHH(2000)	血脂	不清楚
[9]	CHD	随机对照 单盲	是	否	6W	25\25	54.1 ± 3.6/ 55.3 ± 3.4	16:9/15:10	血脂康胶囊	安慰剂	既往心梗病史及冠脉造影	血脂	无
[22]	UA	随机对照	是	是	1M	20/20	40 - 79	11:9/8:12	血脂康胶囊	—	《不稳定心绞痛诊断 和治疗建议》(2000)	症状改善、心电 图改善、血脂	有
[23]	CHD	随机分组	否	是	8W	60/60	66.68 ± 4.23/ 66.79 ± 4.48	40:20/38:22	血脂康胶囊	—	ISFC/WHO(1981)	血脂	无
[24]	ACS	随机对照	是	是	12W	53/52	42 - 77/43 - 76	35:18/33:19	血脂康胶囊	—	ACC/AHH(2000)	血脂	有
[25]	ACS	随机对照	是	是	12M	64/64	50 - 73/48 - 76	38:26/37:27	血脂康胶囊	—	ACC/AHH(2000)	心血管事件、 心电图改善	无
[26]	UA	随机对照	推断为异常		8W	62/40	42 - 68/40 - 70	43:19/27:13	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	血脂	不清楚
[27]	UA	随机对照	推断为异常		8W	30/30	60.5 ± 10.6	34:26/-	血脂康胶囊	安慰剂	WHO(1979)	血脂	不清楚
[28]	AP	随机对照	否	是	8W	29/28	62.7 ± 6.5/61.2 ± 7.1	15:14/15:13	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	血脂	有
[29]	AP	随机对照	推断为异常		3M	50/50	30 - 80/31 - 81	28:22/29:21	血脂康胶囊	—	ISFC/WHO(1981)	症状改善、血脂	不清楚
[30]	ACS	随机对照	推断为异常		8W	48/44	42 - 83	50:42/-	血脂康胶囊	—	ACC/AHH(2000)	血脂	有
[31]	AP	随机对照	推断为异常		2M	39/36	60 - 85	50:25/-	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	血脂	有
[32]	MI	随机对照	推断为异常		6M	32/33	59.19 ± 7.97/58.91 ± 8.85	22:8/19:6	血脂康胶囊	安慰剂	WHO(1979)	血脂	不清楚
[33]	AP	随机对照	否	是	4M	39/37	61.3 ± 7.3/62.5 ± 6.5	24:15/21:16	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	症状改善	无
[34]	UA	随机对照	否	是	8W	33/25	57 ± 9/56 ± 8	19:14/17:8	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	症状改善、心电 图改善、血脂	无
[35]	UA	随机对照	不清楚		1M	38/30	54 - 81/56 - 79	28:10/26:4	血脂康胶囊	—	《不稳定心绞痛 诊断和治疗建议》(2000)	症状改善、心电 图改善	不清楚
[36]	CHD	随机对照	推断为异常		8 - 12W	42/39	65/63	26:16/21:18	血脂康胶囊	—	《缺血性心脏病命名 及诊断标准》(1980)	症状改善	不清楚
[37]	UA	随机对照	推断为异常		6M	42/42	42 - 68	48:36/-	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	症状改善、血脂	有
[38]	AP	随机对照	否	是	7W	30/30	40 - 85	17:13/18:12	血脂康胶囊	—	ISFC/WHO(1981)	血脂	无
[39]	AP	随机对照	不清楚		4W	72/70	60.2 ± 8.9/64.5 ± 9.5	46:26/49:21	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	症状改善、心电 图改善	无
[40]	AP	随机对照	否	是	12W	43/42	65.78 ± 4.62/65.97 ± 4.89	22:21/22:20	血脂康胶囊	—	WHO(1979)	血脂	不清楚
[41]	CHD	随机双盲对照	是	是	4Y	2429/2441	18 - 75	1996:433/ 1990:451	血脂康胶囊	安慰剂	WHO(1979)	心血管事件、 血脂	有
[42]	CHD	随机对照单盲	否	是	6W	25/25	57.99 ± 5.7/58.69 ± 5.7	16:9/17:8	血脂康胶囊	—	既往心梗病史及 冠脉造影	血脂	无

例 107 例^[24,32,41],其中治疗组 50 例,对照组 57 例,失访率 1.54%。疾病类型包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心绞痛(angina pectoris, AP)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、CHD 等。患者年龄 19~83 岁,7 项^[3-9]明确提出研究对象为服药前测得的血脂水平正常的 CHD 患者,其中可能包括既往无血脂异常的 CHD 患者以及既往血脂异常但经治疗后在服用试验用药之前血脂转为正常的 CHD 患者;7 项研究^[23,28,33,34,38,40,42]明确提出研究对象为 CHD 伴血脂异常的患者;4 项研究^[22,24,25,41]既包含血脂正常者,又包括血脂异常者;8 项研究^[26,27,29-32,36,37]的 CHD 患者血脂异常文章虽未明确提及,但通过对研究结果治疗前后的数据分析可以得知;2 项研究^[35,39]文章未明确是否血脂异常。

3 方法学质量评价(表 2) 所有研究均提出对病例进行随机分组,有 6 项研究^[6,24-26,31,41]对随机分

组方法进行了描述。提及盲法应用情况的研究 5 项,其中 1 项^[41]对研究者、受试者及结局评价者均实行盲法,2 项^[9,42]仅对结局评价者实行盲法,2 项^[24,25]虽提及使用双盲、随机、对照但却使用了基础治疗而非安慰剂加基础治疗进行对照,且未对如何设盲进行具体描述。1 项研究^[41]虽提及使用信封和按顺序编码的方法进行分配方案的隐藏,但并不清楚信封是否密封及不透光。20 项研究^[3,4,6-8,22,24-26,28,29,32-38,40,41]表示结果数据具有完整性,其中 3 项研究^[24,32,41]报道了受试者的脱落或失访情况。

4 疗效评估

4.1 心血管事件(表 3、4) 有心血管发生率计数资料研究 4 项,357 例,治疗组 183 例,对照组 174 例,经统计学检验异质性可以接受($P=0.29$, $I^2=20\%$),血脂康加基础治疗组心血管事件发生率低于基础治疗组,差异有统计学意义($P<0.01$)。血脂康胶囊加基础治疗组与安慰剂加基础治疗组比较显示,心血管发生率 RR(95%CI)为 0.52[0.42,0.65],差异有统计学意义($P<0.01$)。与安慰剂加基础治疗组比较有心血管发生率计数资料研究 1 项,共纳入 4 870 例受试者,治疗组 2 429 例,对照组 2 441 例,提示血脂康胶囊加基础治疗组心血管事件的发生率低于安慰剂加基础治疗组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 质量评价

文献序号	评价条目						其他偏倚来源
	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法(研究对象、主要研究者)	盲法(研究结果测量者)	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	
[3]	A	A	A	A	B	B	A
[4]	A	A	A	A	B	B	A
[5]	A	A	A	A	A	B	A
[6]	B	A	A	A	B	B	A
[7]	A	A	A	A	B	B	A
[8]	A	A	A	A	B	B	A
[9]	A	A	A	B	A	A	A
[22]	A	A	A	A	B	B	A
[23]	A	A	A	A	A	B	A
[24]	B	A	A	A	B	B	A
[25]	B	A	A	A	B	B	A
[26]	B	A	A	A	B	B	A
[27]	A	A	A	A	A	B	A
[28]	A	A	A	A	B	B	A
[29]	A	A	A	A	B	B	A
[30]	A	A	A	A	A	C	A
[31]	B	A	A	A	A	B	A
[32]	A	A	A	A	B	B	A
[33]	A	A	A	A	B	C	A
[34]	A	A	A	A	B	B	A
[35]	A	A	A	A	B	C	A
[36]	A	A	A	A	B	C	A
[37]	A	A	A	A	B	B	A
[38]	A	A	A	A	B	B	A
[39]	A	A	A	A	A	C	A
[40]	A	A	A	A	B	B	A
[41]	B	A	B	B	B	B	A
[42]	A	A	A	B	A	A	A

注: A 为不清楚;B 为低度偏倚;C 为高度偏倚

表 3 血脂康加基础治疗组与基础治疗组心血管事件的 Meta 分析

文献序号	治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
	例数	总例数	例数	总例数		
[4]	5	55	13	45	29.3	0.31[0.12,0.82]
[6]	2	32	0	33	1.0	5.15[0.26,103.30]
[7]	7	32	15	32	30.7	0.47[0.22,0.99]
[25]	12	64	19	64	38.9	0.63[0.33,1.19]
总计	26	183	47	174	100.0	0.53[0.35,0.81]

表 4 亚组心血管事件 Meta 分析

文献 序号	治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
	例数	总例数	例数	总例数		
非血脂正常组						
[25]	12	64	19	64	6.3	0.63[0.33,1.19]
[41]	139	2 429	254	2 441	83.9	0.55[0.45,0.67]
小计	151	2 493	273	2 505	90.1	0.56[0.46,0.67]
血脂正常组						
[4]	5	55	13	45	4.7	0.31[0.12,0.82]
[6]	2	32	0	33	0.2	5.15[0.26,103.30]
[7]	7	32	15	32	5.0	0.47[0.22,0.99]
小计	14	119	28	110	9.9	0.47[0.27,0.82]
总计	165	2 612	301	2 615	100.0	0.55[0.46,0.66]

对终点结局指标心血管事件按照血脂是否明确正常进行亚组分析,由于以上纳入的报道了心血管事件的 5 项研究中,有 3 项研究对象均为血脂正常患者,2 项研究对象为血脂正常与血脂异常的混合型患者,故均将结果纳入分层分析,分为非血脂正常组及血脂正常组,结果显示其 RR (95% CI) 分别为 0.56 [0.46, 0.67] 和 0.47 [0.27, 0.82]。

4.2 心绞痛症状(表 5) 有心绞痛症状疗效计数资料研究 8 项, 649 例,治疗组 336 例,对照组 313 例。有心绞痛疗效判定标准的研究 4 项,参照标准包括:1979 年中西医结合治疗冠心病、心绞痛及心律失常座谈会的《冠心病、心绞痛及心电图疗效判定标准》^[43]、1993 年卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》^[44]、《胸痹心痛(冠心病心绞痛)急症诊疗规范》^[45]。血脂康胶囊加基础治疗组症状改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 5 血脂康加基础治疗组与基础治疗两组
心绞痛症状疗效 Meta 分析

文献 序号	治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
	例数	总例数	例数	总例数		
[22]	18	20	17	20	7.1	1.06[0.84,1.34]
[29]	46	50	37	50	15.3	1.24[1.03,1.49]
[33]	33	39	25	37	10.6	1.25[0.97,1.62]
[34]	25	33	19	25	9.0	1.00[0.74,1.34]
[35]	36	38	25	30	11.6	1.14[0.95,1.36]
[36]	38	42	28	39	12.0	1.26[1.01,1.57]
[37]	38	42	22	42	9.1	1.73[1.27,2.34]
[39]	67	72	60	70	25.2	1.09[0.97,1.22]
总计	301	336	233	313	100.0	1.20[1.12,1.30]

4.3 心电图(表 6) 血脂康胶囊加基础治疗组与基础治疗组对照显示,RR(95% CI)为 1.38 [1.21, 1.57],差异有统计学意义($P < 0.01$)。有心电图疗效评价计数资料研究 5 项,427 例,治疗组 222 例,对照组 205 例,治疗组异常心电图改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 6 血脂康加基础治疗组与基础治疗组
心电图疗效 Meta 分析

文献 序号	治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
	例数	总例数	例数	总例数		
[22]	13	15	8	16	6.4	1.73[1.02,2.94]
[25]	60	64	44	64	36.2	1.36[1.14,1.63]
[34]	22	33	16	25	15.0	1.04[0.71,1.52]
[35]	36	38	20	30	18.4	1.42[1.09,1.85]
[39]	44	72	29	70	24.2	1.48[1.06,2.06]
总计	175	222	117	205	100.0	1.38[1.21,1.57]

4.4 血脂水平

4.4.1 TC 疗效(表 7、8) 血脂康胶囊加基础治疗组与基础治疗组对照,纳入研究的 14 项,其中有 2 项研究^[22,24]既包括血脂正常受试者又包括血脂异常受试者并对结果分别进行描述。故进行分别描述的 14 项研究中包括了 16 项条目 1 029 例受试者,治疗组 534 例,对照组 495 例,经统计学检验存在较大异质性($I^2=90\%$, $P < 0.01$),故进行描述性分析。其中 2 项条目^[22,24]显示,血脂康胶囊加基础治疗组与对照组比较 TC 疗效有改善的趋势,但差异无统计学意义,且均是既包括血脂正常受试者又包括血脂异常受试者的研究。1 项条目^[22]显示差异无统计学意义。另 13 项条目显示,血脂康胶囊加基础治疗组降低 TC 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

血脂康胶囊加基础治疗组与安慰剂加基础治疗组对照纳入研究 3 项,共 161 例,治疗组 85 例,对照组

表 7 血脂康加基础治疗组与基础治疗组 TC
(mmol/L)描述性分析

文献 序号	治疗组			对照组			Weight%	RR(95% CI)
	均数	标准差	总例数	均数	标准差	总例数		
[3]	3.84	0.094	20	4.48	0.24	20	8.5	-0.64[-0.75,-0.53]
[6]	4.01	0.19	32	5.12	0.50	33	8.0	-1.11[1.29,-0.93]
[22]	5.49	1.12	12	6.20	0.93	13	2.9	-0.71[-1.52,-0.10]
[22]	3.89	1.12	8	3.98	0.93	7	2.0	-0.09[-1.13,-0.95]
[23]	4.90	0.13	60	5.93	0.23	60	8.7	-1.03[-1.10,-0.96]
[24]	4.33	0.69	26	6.41	0.83	26	5.7	-2.08[-2.49,-1.67]
[24]	4.10	0.52	25	4.36	0.42	24	7.2	-0.26[-0.52,-0.00]
[26]	4.70	0.90	62	6.80	0.90	40	6.3	-2.10[-2.46,-1.74]
[28]	5.30	1.30	29	6.30	1.00	28	4.1	-1.00[-1.60,-0.40]
[30]	5.42	0.70	48	6.37	0.66	44	7.1	-0.95[-1.23,-0.67]
[31]	4.90	0.35	39	6.19	0.64	36	7.5	-1.29[-1.53,-1.05]
[34]	5.41	0.87	33	6.54	0.89	25	5.3	-1.13[-1.23,0.67]
[37]	5.13	0.94	42	6.01	1.20	42	5.3	-0.88[-1.34,0.42]
[38]	4.90	0.13	30	5.93	0.23	30	8.6	-1.03[-1.12,-0.94]
[40]	4.98	0.79	43	5.99	0.87	42	6.3	-1.01[-1.36,-0.66]
[42]	4.37	0.67	25	5.39	0.46	25	6.7	-1.02[-1.34,-0.70]
总计			534			495	100.0	-1.05[-1.22,-0.89]

表 8 血脂康加基础治疗组与安慰剂加基础治疗组 TC
(mmol/L)描述性分析

文献 序号	治疗组			对照组			Weight%	RR(95% CI)
	均数	标准差	总例数	均数	标准差	总例数		
[5]	4.24	0.56	30	4.60	0.66	26	18.3	-0.36[-0.68,-0.04]
[9]	4.24	0.35	25	5.33	0.24	25	69.0	-1.09[-1.26,-0.92]
[32]	4.44	0.47	30	5.70	0.89	25	12.7	-1.26[-1.65,-0.87]
总计			85			76	100.0	-0.98[-1.12,-0.84]

76 例,经统计学检验存在较大异质性($I^2=89\%$, $P=0.01$),故进行描述性分析。3 项研究均显示,血脂康胶囊加基础治疗组治疗 TC 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

4.4.2 LDL-C 疗效(表 9、10) 血脂康胶囊加基础治疗组与基础治疗组对照研究 13 项,其中有 2 项研究^[22,24]既包括血脂正常受试者又包括血脂异常受试者并对结果分别进行描述。故进行分别描述的 13 项研究中包括了 15 项条目 972 例受试者,治疗组 505 例,对照组 467 例,经统计学检验存在较大异质性($I^2=93\%$, $P<0.01$),故进行描述性分析。其中 1 项研究^[17]显示,血脂康胶囊加基础治疗组与对照组比较 LDL-C 疗效有改善的趋势,但差异无统计学意义,是既包括血脂正常受试者又包括血脂异常受试者的研究。另 13 项研究显示,血脂康胶囊加基础治疗组降低 LDL-C 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

血脂康胶囊加基础治疗组与安慰剂加基础治疗组对照研究 4 项,共 221 例,治疗组 115 例,对照组 106 例,经统计学检验存在较大异质性($I^2=91\%$, $P<0.01$),故进行描述性分析。其中 1 项研究^[5]显示,血

脂康胶囊加基础治疗组与对照组比较有改善的趋势,但差异无统计学意义,且研究对象为血脂正常受试者的研究。另 3 项研究显示,血脂康胶囊加基础治疗组降低 LDL-C 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

4.5 不良反应 18 项研究对不良反应进行了描述,10 项研究未提及。9 项表明未发现患者治疗前后出现不良反应,其余 9 项研究中,与基础治疗组对照的研究 8 项^[4,6,22,24,28,30,31,37],血脂康胶囊加基础治疗组发生不良反应 18 例,包括烧心感、恶心、腹胀、腹痛、腹泻等轻度上腹不适,以及肌痛、皮疹等症状;基础治疗组未发生不良反应。与安慰剂加基础治疗组对照的研究 1 项^[41],血脂康胶囊加基础治疗组发生不良反应 43 例,安慰剂加基础治疗组发生不良反应 39 例,两组均主要集中在胃肠道反应、过敏反应、精神神经症状、肌无力或肌痛等症状,个别患者出现谷丙转氨酶、血尿素氮、肌酐指标的异常,但两组差异均无统计学意义。

5 敏感性分析(表 11、12) 比较随机效应模型与固定效应模型,两者结果一致,结果显示 Meta 分析结果稳定可用。

表 9 血脂康加基础治疗组与基础治疗组 LDL-C (mmol/L) 描述性分析

文献序号	治疗组			对照组			Weight%	RR(95%CI)
	均数	标准差	总例数	均数	标准差	总例数		
[3]	2.22	0.13	20	2.75	0.14	20	17.9	-0.53[-0.61,-0.45]
[6]	2.38	0.10	32	3.05	0.48	33	4.5	-0.67[-0.84,-0.50]
[22]	2.38	0.97	8	2.70	0.98	7	0.1	-0.32[-1.31,0.67]
[22]	2.82	0.95	12	3.70	0.95	13	0.2	-0.88[-1.63,-0.13]
[23]	2.97	0.10	60	3.88	0.20	60	39.3	-0.91[-0.97,-0.85]
[24]	2.21	0.40	26	3.99	0.52	26	2.0	-1.78[-2.03,-1.53]
[24]	2.19	0.38	25	2.52	0.43	24	2.4	-0.33[-0.56,-0.10]
[26]	2.2	0.40	62	3.00	0.70	40	2.2	-0.80[-1.04,-0.56]
[30]	3.85	0.59	48	4.52	0.71	44	1.8	-0.67[-0.94,-0.40]
[31]	2.7	0.27	39	3.85	0.48	36	4.0	-1.15[-1.33,-0.97]
[34]	3.42	0.96	33	3.93	0.81	25	0.6	-0.51[-0.97,0.05]
[37]	1.61	1.00	42	3.88	1.25	42	0.5	-2.27[-2.75,-1.79]
[38]	2.97	0.10	30	3.88	0.20	30	19.7	-0.91[-0.99,-0.83]
[40]	2.88	0.91	43	3.96	0.96	42	0.8	-1.08[-1.48,-0.68]
[42]	2.2	0.33	25	3.09	0.31	25	4.0	-0.89[-1.07,-0.71]
总计			505			467	100.0	-0.84[-0.88,-0.81]

表 10 血脂康加基础治疗组与安慰剂加基础治疗组 LDL-C (mmol/L) 描述性分析

文献序号	治疗组			对照组			Weight%	RR(95%CI)
	均数	标准差	总例数	均数	标准差	总例数		
[5]	2.48	0.68	30	2.54	0.7	26	8.2	-0.06[-0.42,0.30]
[9]	2.31	0.21	25	3.26	0.22	25	76.2	-0.95[-1.07,-0.83]
[27]	2.56	0.76	30	4.16	0.91	30	6.0	-1.60[-2.02,-1.18]
[32]	2.23	0.62	30	3.37	0.65	25	9.5	-1.14[-1.48,-0.80]
总计			115			106	100.0	-0.93[-1.04,-0.83]

表 11 固定效应模型数据分析

疗效评估指标		治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
		例数	总例数	例数	总例数		
(1) 心血管事件		26	183	47	174	100.0	0.53 [0.35, 0.81]
亚组分析	非血脂正常组	151	2 493	273	2 505	90.1	0.56 [0.46, 0.67]
	血脂正常组	14	119	28	110	9.9	0.47 [0.27, 0.82]
	正常异常血脂组	165	2 612	301	2 615	100.0	0.55 [0.46, 0.66]
(2) 心绞痛症状		301	336	233	313	100.0	1.20 [1.12, 1.30]
(3) 心电图		175	222	117	205	100.0	1.38 [1.21, 1.57]

表 12 随机效应模型数据重新分析

疗效评估指标		治疗组		对照组		Weight%	RR (95% CI)
		例数	总例数	例数	总例数		
(1) 心血管事件		26	183	47	174	100.0	0.52 [0.31, 0.86]
亚组分析	非血脂正常组	151	2 493	273	2 505	90.3	0.56 [0.46, 0.67]
	血脂正常组	14	119	28	110	9.7	0.47 [0.21, 1.07]
	正常异常血脂组	165	2 612	301	2 615	100.0	0.54 [0.45, 0.65]
(2) 心绞痛症状		301	336	233	313	100.0	1.18 [1.07, 1.30]
(3) 心电图		175	222	117	205	100.0	1.37 [1.21, 1.55]

讨 论

本研究共纳入 28 项研究,根据现有证据,血脂康胶囊治疗 CHD 可能降低血脂正常或异常患者心血管事件的发生,缓解临床心绞痛症状,改善心电图情况,降低血脂 TC 及 LDL-C 水平,且不良反应少。但由于纳入的 RCT 质量整体不高,报道心血管事件的文献数量有限,故仍需更多高质量研究以增加证据的强度。

国内学者同时指出,作为现代中药制剂,血脂康胶囊还含有其他许多对人体有益的物质,这些物质有可能在降低 CHD 患者发生不良事件方面起到了协同作用^[41]。既往临床研究也表明血脂康胶囊除具有调脂作用外,确实还具有与防止 CHD 临床事件相关的其他作用^[46]。这些血脂康胶囊的非他汀成分及非调脂作用可能对于本研究的以上结果发挥或多或少的作用,值得深入研究。

除了系统综述本身的局限外,本篇系统综述尚有自身局限性,现有的证据不能对血脂康胶囊辅助治疗 CHD 的确切疗效提出肯定的结论。纳入的 28 篇文献未包含未发表文献、政府研究报告、专题讨论记录等文献,未收录除汉语、英语以外语种的文章,这样会漏掉一些可能为本篇系统综述提供证据支持的参考文献,出现发表偏倚,并且纳入的研究试验地点均为中国大陆,这样使得研究结果的应用范围存在一定的局限性。

质量评价是判断研究结果真实性的前提,有无质量评价以及采用何种质量标准对于研究结果真实性

和可靠性判断十分重要^[47]。本研究纳入的研究方法学质量普遍偏低,纳入的 RCT 研究虽在文章中均提到了“随机”,但具体的随机方法很少报告,并且没有文献提及随机分配的方案隐藏,仅 1 项研究提及采用盲法安慰剂对照,2 项研究采用对数据统计人员实施盲法。5 项研究使用安慰剂对照在治疗过程中有可能产生安慰剂效用,23 项研究为血脂康胶囊加基础治疗对照基础治疗而未使用安慰剂对照,使得文献更容易产生偏倚。以上影响文献质量的因素均影响了本篇系统综述的证据等级。

本篇系统综述纳入的研究没有统一的诊断标准,CHD 包括 AP、UA、MI、ACS 等类型,受试者病程病情不能完全统一,亦是影响终点结局指标或心绞痛症状改善及心电图改善等替代指标 Meta 分析结果的重要因素。

纳入的研究治疗方法包括血脂康胶囊加基础治疗、基础治疗以及安慰剂加基础治疗,没有统一。干预周期 4 周~4 年,不同的疗程对于疗效存在一定的影响,可能是 Meta 分析结果产生异质性的一个重要原因。

仅 5 项研究对心血管事件进行了报道,数据缺乏完整性,影响终点结局指标进入 Meta 分析的数量。本系统综述除选择了终点结局指标外,还应用了症状、心电图改善情况、血脂水平作为替代指标,但疗效评价标准不完全统一,这些均可对疗效评价结果产生影响。

综上,血脂康胶囊除了具有之前系统综述及 RCT

报道的显著的血脂调节作用外,对预防及降低 CHD 事件及病死率可能有效。可能还具有不良反应少、影响靶点多、无论血脂正常与否治疗均有效的作用。但还需要更多高质量的 RCT、更大型的临床试验给予证据的支持。有文献报道血脂康胶囊对合并高血压或糖尿病患者的二级预防^[48,49]、颈动脉粥样硬化斑块^[50]、代谢综合征^[51]等均有作用,甚有少量研究报道 PCI 前负荷量给予血脂康胶囊可带来进一步的临床获益^[52],这些临床获益显然不能用降脂作用来解释,血脂康胶囊的多效性及其作用机制值得探讨和证明。

(致谢:感谢北京中医药大学循证医学中心的刘建平老师、曹卉娟老师对完成此篇系统综述的培训和指导)

参 考 文 献

- [1] 张红运. 氟伐他汀联合血脂康胶囊治疗冠心病疗效分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(22): 115-116.
- [2] 吴旻. 冠心病临床热点问题的研究和思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 306-310.
- [3] 刘金波. 血脂康胶囊对冠心病血脂达标患者血脂水平的控制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [4] 杨喜魁, 褚艳丽, 陈梅. 血脂康治疗正常胆固醇心绞痛患者疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2009, 17(4): 89-90.
- [5] 刘志敏, 俞虹, 陈保平. 高分辨率超声检测血管内皮功能的临床应用[J]. 中国超声诊断杂志, 2002, 3(9): 658-659.
- [6] 虞东红, 贾连旺, 杜永远. 血脂康对胆固醇正常的冠心病患者血脂及心肌缺血的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2006, 15(2): 181-184.
- [7] 施志雄, 刘伶. 血脂康对血脂正常的稳定型心绞痛患者的抗心肌缺血作用[A]. 第三届广西青年学术年会会议论文集[C]. 南宁: 广西壮族自治区科学技术协会, 2004: 858-860.
- [8] 赵志明, 王毅, 蒋志斌, 等. 血脂康对正常胆固醇水平不稳定型心绞痛患者血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 667.
- [9] Hu CL, Li YB, Tang YH, et al. Effects of withdrawal of Xuezhikang, an extract of cholestin, on lipid profile and C-reactive protein: a short-term course study in patients with coronary artery disease[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2006, 20(3): 185-191.
- [10] Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes of salted from patients with hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(1): 212-217.
- [11] Strandberg TE, Vanhanen H, Tikken MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease[J]. Lancet, 1999, 353(9147): 118-119.
- [12] Shang Q, Liu Z, Chen K, et al. A systematic review of Xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 4(12): 1-18.
- [13] International Society and Association of Cardiology, WHO. Nomination and diagnosis of ischemic heart disease[J]. Chin J Cardiol, 1981, 9(1): 75-76.
- [14] 全国内科学学术会议心血管病专业组. 关于冠心病命名及诊断标准的建议[J]. 中国药事, 1987, 1(2): 14-17.
- [15] 陈灏珠主编. 内科学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 274.
- [16] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task for Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 970-1062.
- [17] 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. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.
- [18] 叶任高, 陆再英主编. 内科学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 310.
- [19] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [OL]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [20] Cao H, Liu JP, Luo H, et al. Complementary therapies for acne vulgaris[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11[Epub].
- [21] 刘铭主编. 系统评价、meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 69, 100.
- [22] 徐敏. 降脂红曲制剂血脂康与阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床对比研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
- [23] 李晓明, 闫莉, 黄慧. 中药血脂康调脂治疗的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(7): 114.
- [24] 王伟华, 章辉, 喻艳林, 等. 血脂康对不同血脂水平的急性冠状动脉综合征患者的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(12): 1073-1076.
- [25] 黄斌. 血脂康对不同血脂水平急性冠脉综合征患者抗

- 心肌缺血作用的临床研究[J]. 医疗保健器具, 2007, 14(6): 26-27.
- [26] 熊亮, 李丽, 马清峰, 等. 血脂康对不稳定型心绞痛患者炎症因子的影响[J]. 四川医学, 2008, 29(2): 148-149.
- [27] 王万粮, 李春华, 徐萍, 等. 血脂康对不稳定型心绞痛患者基质金属蛋白酶-9 及肿瘤坏死因子水平的影响[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(2): 68-69.
- [28] 薛连喜, 藤雅轩. 血脂康对冠心病并发高脂血症病人血管内皮功能及 C 反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(6): 477-488.
- [29] 郭尧树. 血脂康对冠心病心绞痛患者血清 C 反应蛋白和血脂的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 715.
- [30] 陈昭结, 宋亚辉, 谢秀乐, 等. 血脂康对急性冠脉综合征患者血清 hs-CRP 的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4(27): 146-147.
- [31] 张金良, 贾连旺, 杜永远. 血脂康对老年冠心病患者血脂及血液流变学影响的观察[J]. 卫生职业教育, 2007, 25(4): 132-133.
- [32] 孟晓, 黎莉, 谭红伟, 等. 血脂康对心肌梗死患者颈动脉结构和功能影响的长期研究[J]. 山东大学学报, 2006, 44(12): 1229-1232.
- [33] 吴庆昌, 周丽. 血脂康对心绞痛心肌缺血总负荷和 C 反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(9): 499-501.
- [34] 戴小华, 卓秀珍, 汪玲, 等. 血脂康胶囊对不稳定型心绞痛患者血脂异常的影响[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(4): 202-204.
- [35] 任斗, 彭素娟. 血脂康胶囊联合西药治疗冠心病不稳定型心绞痛 38 例临床观察[J]. 中医药导报, 2006, 12(11): 25-26.
- [36] 杨庆华. 血脂康胶囊在冠心病患者中的临床应用[J]. 中华现代临床医学杂志, 2007, 5(8): 697-698.
- [37] 朱云刊, 李艳. 血脂康治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 药物与临床, 2008, 5(31): 63.
- [38] 赵豫川, 李晓容, 曾代华. 血脂康治疗冠心病合并高血脂疗效观察[J]. 华西医学, 2008, 23(5): 1053-1054.
- [39] 王爱娥, 白根明. 血脂康治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 山西职工医学院学报, 2003, 13(1): 23-24.
- [40] 黄穗霞, 尹金柱, 潘敏, 等. 血脂康治疗老年冠心病心绞痛并血脂异常疗效[J]. 当代医学, 2009, 15(13): 128-129.
- [41] 血脂康调整血脂对对冠心病二级预防协作组. 中国冠心病二级预防研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 109-115.
- [42] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Effect of Xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglyceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2003, 168(2): 375-380.
- [43] 陈可冀, 廖家桢, 肖镇祥. 心脑血管疾病研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 318-319.
- [44] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 41-44.
- [45] 焦树德, 路志正. 实用中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 599.
- [46] 寇文谕. 血脂康基础与临床研究概述[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(6): 364-366.
- [47] 刘建平, 夏芸. 中文期刊发表的中医药系统综述或 Meta-分析文章的质量评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 306-311.
- [48] 杜保民, 陆宗良, 陈柞, 等. 血脂康对合并高血压患者的冠心病二级预防作用[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(10): 890-894.
- [49] 陆宗良, 杜保民, 陈柞, 等. 北京中国冠心病二级预防研究——对合并糖尿病患者的干预结果分析[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(12): 1067-1070.
- [50] 卢益中, 徐建欧, 朱春海, 等. 血脂康胶囊对颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 129-130.
- [51] 赵慧娟. 代谢综合征大鼠血管内皮细胞功能障碍的机制及药物干预研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2006.
- [52] 蒋芳勇, 孙立平, 杨进, 等. 不同剂量血脂康对急性冠脉综合征患者 PCI 术后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1607-1610.

(收稿: 2013-02-05 修回: 2014-02-17)