

补阳还五汤治疗高脂血症的系统评价

师 帅 胡元会 宋庆桥 褚瑜光 石晶晶 汪九重

(中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

摘要 目的:系统评价补阳还五汤治疗高脂血症的疗效和安全性;方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、CNKI、CBM、VIP、万方数据库等数据库,纳入相关 RCTs,并进行评价,采用 Revman5.3 软件分析数据;结果:纳入 6 篇随机对照试验,共 626 例受试者。相比对照组,补阳还五汤的血脂总疗效高于对照组($RR = 1.30, 95\% CI [1.15, 1.48], P = 0.001$)。治疗后总胆固醇低于对照组($WMD = -0.38, 95\% CI [-0.68, -0.08], P = 0.01$)。治疗后三酰甘油与对照组效果接近($WMD = -0.16, 95\% CI [-0.44, 0.12], P = 0.28$)。治疗后高密度脂蛋白水平与对照组效果接近($WMD = 0.05, 95\% CI [-0.11, 0.21], P = 0.55$)。治疗后低密度脂蛋白水平与对照组效果接近($WMD = 0.09, 95\% CI [-0.64, 0.82], P = 0.80$)。与他汀类药物比较,补阳还五汤治疗后 LDL-C 水平较低($WMD = -0.48, 95\% CI [-0.67, -0.29], P = 0.00001$)。纳入研究均未报道不良反应发生。结论:补阳还五汤治疗高脂血症疗效较好,对 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的改善有效,对 TC 的改善较为明显。与他汀类药物比较,对 TC、LDL-C 改善较明显。

关键词 补阳还五汤;高脂血症;系统评价;Meta 分析;随机对照试验;血脂康;他汀类药物;循证医学

Systematic Review of the Efficacy of Buyang Huanwu Decoction in Treating Hyperlipidemia

Shi Shuai, Hu Yuanhui, Song Qingqiao, Chu Yuguang, Shi Jingjing, Wang Jiuchong

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To assess the efficacy and safety of Buyang Huanwu Decoction in treating hyperlipidemia. **Methods:** RCTs were collected by computer, using Revman5.3 software, from databases including the Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database. **Results:** A total of 6 RCTs were included, with 626 subjects in total. The total effect of lipid of Buyang Huanwu Decoction of the treatment group was higher than that of control group ($RR = 1.30, 95\% CI [1.15, 1.48], P = 0.001$). The total cholesterol (TC) level of Buyang Huanwu Decoction was lower after treatment ($WMD = -0.38, 95\% CI [-0.68, -0.08], P = 0.01$). The triglyceride (TG) level of Buyang Huanwu Decoction was indistinguishable with the control group after treatment ($WMD = -0.16, 95\% CI [-0.44, 0.12], P = 0.28$). The HDL-C level of Buyang Huanwu Decoction was indistinguishable with the control group after treatment ($WMD = 0.05, 95\% CI [-0.11, 0.21], P = 0.55$). The level of low-density lipoprotein (LDL) was similar to that of the control group after treatment ($WMD = 0.09, 95\% CI [-0.64, 0.82], P = 0.80$). Compared with statins, the LDL-C level of Buyang Huanwu Decoction was lower ($WMD = -0.48, 95\% CI [-0.67, -0.29], P = 0.00001$). There were no relevant reports about the incidence of adverse reactions. **Conclusion:** Buyang Huanwu Decoction may effectively improve hyperlipidemia, including TC, TG, HDL-C and LDL-C, and especially in TC. Buyang Huanwu Decoction is more effective in the improvement of TC and LDL-C than others. It is recommended that this treatment of hyperlipidemia should be used in clinical and to add more high quality relevant studies.

Key Words Buyang Huanwu Decoction; Hyperlipidemia; Systematic Review; Meta-analysis; RCTs; Xuezhikang; Statins; Evidence-based medicine

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.060

在高脂血症的形成和发展中,氧化的脂蛋白有助于血栓形成状态的发展^[1]。多个降脂药物临床治疗实验和流行病学相关研究已经证实了血清胆固醇水平与冠心病风险的关系^[2]。且有研究表明^[3],对高脂血症有效地控制和治疗能够有效降低死亡率。补阳还五汤出自清·王清任《医林改错》,具有补

气、活血、通络之功效,主治中风之气虚血瘀证。目前发现补阳还五汤能够治疗高脂血症,在临床中也在一定范围被使用,但尚未发现相关系统评价的报道。我们运用系统评价的方法对补阳还五汤治疗高脂血症的疗效及安全性进行评价,希望提供更有有效的循证依据。

表 1 纳入文献质量评价

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	基线水平	失访/退出	选择性报道偏倚	ITT 分析	质量等级
郭集军 2004	提及随机,未描述具体方法	未诉	未诉	一致	未诉	未提及	未提及	C
马春 2013	随机数字表法	未诉	未诉	一致	未诉	未提及	未提及	C
吴水盛 2007	随机抽签	未诉	未诉	一致	未诉	未提及	未提及	C
姚莹莹 2014	提及随机,未描述具体方法	未诉	未诉	一致	2 组各 1 例	未提及	未提及	C
翟章锁 2007	提及随机,未描述具体方法	未诉	未诉	一致	未诉	未提及	未提及	C
蒋映明 2012	提及随机,未描述具体方法	未诉	未诉	一致	未诉	未提及	未提及	C

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 等英文数据库及 CNKI、VIP、万方数据库等中文数据库。英文检索词为 Hyperlipidemia; hyperlipemia; hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia; Buyang Huanwu decoction; randomized controlled trial。中文检索词为:高脂血症;血脂;补阳还五汤;随机对照试验。检索时限截至 2017 年 12 月 1 日。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验 (Randomized Controlled Trial, RCT)。

1.2.2 研究对象 临床诊断为高脂血症的患者^[4],主要研究血脂总疗效^[5]、血脂水平、安全性。

1.2.3 干预措施 观察组使用补阳还五汤(可随证稍作加减);对照组单独使用降脂药物。

1.2.4 质量评价标准 见表 1。

1.3 排除标准 队列研究;综述;干预措施不符;基础研究;结局指标不符;重复发表。

1.4 诊断标准 空腹 TC≥5.18 mmol/L, TG≥1.70 mmol/L, LDL-C ≥ 3.37 mmol/L, HDL-C < 1.04 mmol/L,符合上述任一条件。

1.5 资料提取 由 2 名研究者独立进行文献提取,并根据 Cochrane Handbook 指南对文献信息进行提取和质量评估,并进行交叉核对,如有争议,则与第 3 位研究者讨论解决。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 版本软件。二分类变量(计数资料)采用相对危险度(RR),计量资料采用加权均数差(WMD)为效应分析统计量。多个研究结果间采用 χ^2 检验进行分析。若各研究间存在同质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型;若各研究间存在异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$),进行亚组分析或采用随机效应模型,并分析其原因。使用倒漏斗图分析潜在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索得到 590 篇文献,经

筛选后最终纳入 6 篇 RCTs,共 626 例受试者,观察组 344 例,对照组 282 例。研究地点均在国内,均为中文文献。文献筛选流程如图 1。

2.2 纳入研究表 共纳入 6 个研究。见表 2。

2.3 总有效率的 Meta 分析 有 4 个试验^[6-9]进行了补阳还五汤血脂总疗效改善率的比较,异质性检验显示,组间差异无统计学意义($P=0.20, I^2=35%$),采用固定效应模型进行效应量的合并。Meta 分析结果显示,补阳还五汤的血脂总疗效高于对照组($RR=1.30, 95\% CI [1.15, 1.48], P=0.001$),敏感性分析未对结果产生影响。如图 2。

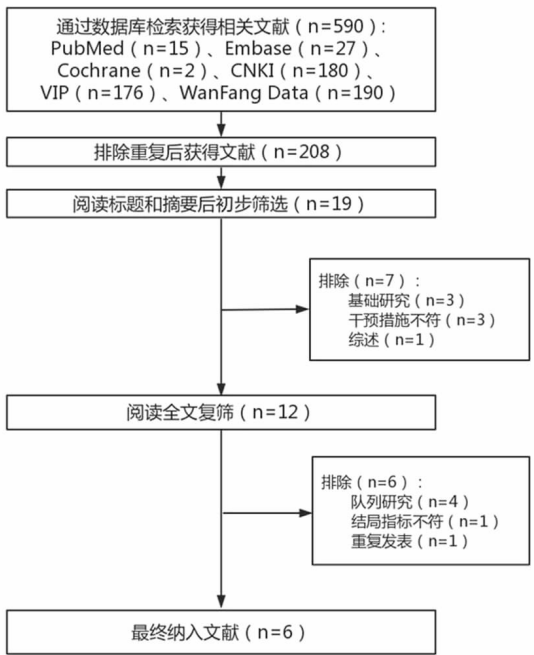


图 1 文献筛选流程

2.4 治疗后总胆固醇水平比较 有 5 个试验^[6-7,9-11]进行了该组的比较,异质性检验显示,组间差异大($P<0.0003, I^2=81%$),故采用随机效应模型进行效应量的合并,并根据对照药物的不同进行亚组分析。Meta 分析结果显示,与血脂康比较亚组异质性降低($P=0.08, I^2=61%$),提示与血脂康比较,补阳还五汤治疗后 TC 水平差异无统计学意义($WMD=-0.18, 95\% CI [-0.50, -0.14]$),

$P=0.28$)；与他汀类药物比较亚组异质性降低 ($P=0.08$, $I^2=67\%$)，提示与他汀类药物比较，补阳还五汤治疗后 TC 水平较低 (WMD = -0.62, 95% CI [-0.96, 0.28], $P=0.0003$)。合并分析显示，补阳还五汤的治疗后 TC 水平低于对照组 (WMD = -0.38, 95% CI [-0.68, -0.08], $P=0.01$)。见图 3。

2.5 治疗后三酰甘油水平比较 有 5 个试验^[6,7,9-11]进行了该组的比较,异质性检验显示,组间差异较大($P<0.00001$, $I^2=86\%$),故采用随机效应模型,并根据对照药物的不同进行亚组分析。Meta 分析结果显示,与血脂康比较亚组异质性降低($P=0.06$, $I^2=64\%$),提示与血脂康比较,补阳还五汤治疗后 TG 水平差异无统计学意义 (WMD = 0.07, 95% CI [-0.31, 0.45], $P=0.71$)；与他汀类药物比较亚组异质性未见明显改变,提示与他汀类药物比较,补阳还五汤治疗后 TG 水平差异无统计学意义 (WMD = -0.40, 95% CI [-0.79, -0.01], $P=0.05$)。合并分析显示,补阳还五汤的治疗后 TG 水平与对照组效果接近 (WMD = -0.16, 95% CI [-0.44, 0.12], $P=0.28$)。见图 4。

2.6 治疗后高密度脂蛋白胆固醇水平比较 见图 5。有 5 个试验^[6-7,9-11]进行了该组的比较,异质性检验显示,组间差异有统计学意义 ($P=0.0001$, $I^2=82\%$),故采用随机效应模型,并根据对照药物的不同进行亚组分析。Meta 分析结果显示,与血脂康比较亚组异质性未见明显改变,提示与血脂康比较,补阳还五汤治疗后 HDL-C 水平差异无统计学意义

(WMD = 0.06, 95% CI [-0.26, 0.38], $P=0.71$)；与他汀类药物比较亚组异质性未见明显改变,提示与他汀类药物比较,补阳还五汤治疗后 HDL-C 水平与对照组差异无统计学意义 (WMD = 0.06, 95% CI [-0.16, 0.27], $P=0.61$)。合并分析显示,补阳还五汤的治疗后 HDL-C 水平与对照组效果接近 (WMD = 0.05, 95% CI [-0.11, 0.21], $P=0.55$)。见图 5。

2.7 治疗后低密度脂蛋白胆固醇水平比较 有 5 个试验^[6-7,9-11]进行了该组的比较,异质性检验显示,组间差异大($P<0.00001$, $I^2=98\%$),故采用随机效应模型,并根据对照药物的不同进行亚组分析。Meta 分析结果显示,与血脂康比较亚组异质性未见明显改变,提示与血脂康比较,补阳还五汤治疗后 LDL-C 水平差异无统计学意义 (WMD = -0.47, 95% CI [-0.46, -1.39], $P=0.32$)；与他汀类药物比较亚组异质性降低($P=0.23$, $I^2=30\%$),提示与他汀类药物比较,补阳还五汤治疗后 LDL-C 水平与较低 (WMD = -0.48, 95% CI [-0.67, -0.29], $P=0<0.00001$)。合并分析显示,补阳还五汤的治疗后 LDL-C 水平与对照组效果接近 (WMD = 0.09, 95% CI [-0.64, 0.82], $P=0.80$)。见图 6。

2.8 不良反应发生率比较 纳入各研究均未报道不良反应发生。

2.9 发表偏倚评价 如图 7 所示,纳入文献以中间竖线为中心呈不对称分布,说明纳入研究可能存在发表偏倚,但由于文献中对总疗效进行评价的研究较少,仍待数据更为完善的文献补充。

表 2 纳入研究

纳入研究	例数	性别	平均年龄	干预措施		疗程	结局指标	诊断
				T	C			
郭集军 2004	56/32	61/27	69.2	补阳还五汤	血脂康 0.6 g, 2 次/d, 口服	2 m	TC; TG; HDL-C; LDL-C	高脂血症
马春 2013	40/36	27/13; 20/16	48.6 ± 3.7; 47.4 ± 4.5	补阳还五汤	血脂康 0.6 g, 2 次/d, 口服	28 d	总疗效; TC; TG; HDL-C; LDL-C	高脂血症
吴水盛 2007	35/30	21/14; 20/10	47.5 ± 6.6; 48.3 ± 5.4	补阳还五汤	洛伐他汀 40 mg, 1 次/晚, 口服	60 d	总疗效; TC; TG; HDL-C; LDL-C	高脂血症
姚莹莹 2014	29/29	8/21; 10/19	68.1 ± 6.78; 71.31 ± 7.53	补阳还五汤	血脂康 0.6 g, 2 次/d, 口服	8w	总疗效; TC; TG; HDL-C; LDL-C	高脂血症
翟章锁 2007	62/46	34/28; 26/20	41.3; 42.1	补阳还五汤	洛伐他汀 20 mg, 1 次/晚, 口服	60 d	总疗效	高脂血症
蒋晓明 2012	122/109	70/52; 63/46	47.5 ± 2.5; 48 ± 2.5	补阳还五汤	阿托伐他汀 10 mg, 1 次/d, 口服	8w	TC; TG; HDL-C; LDL-C	高脂血症

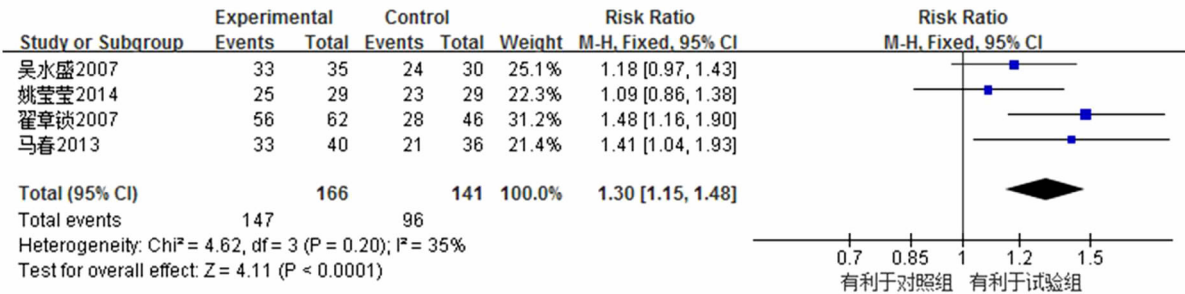


图 2 补阳还五汤血脂总疗效的 Meta 分析

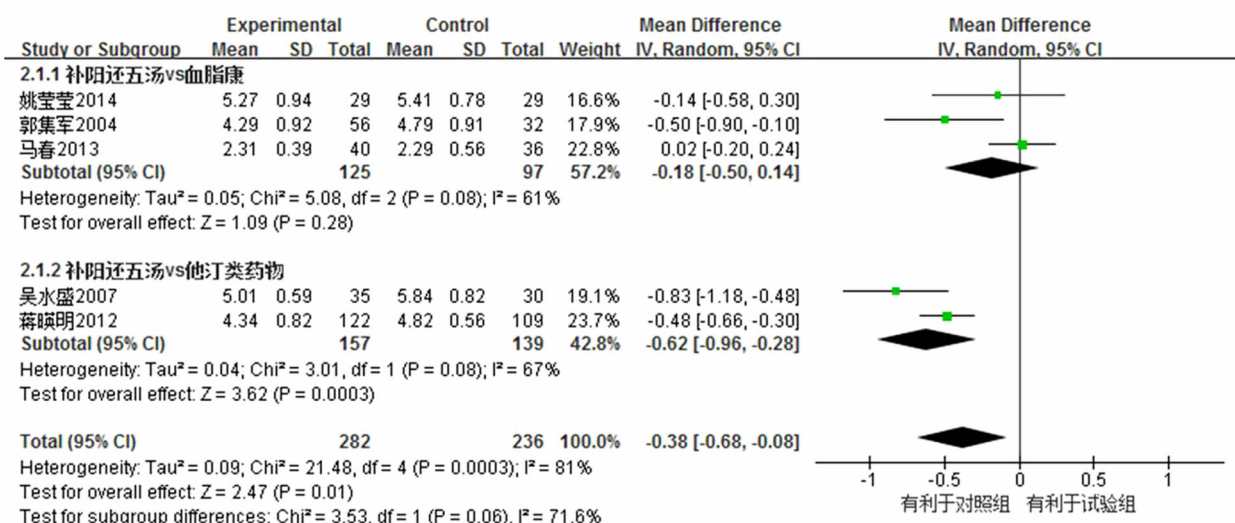


图3 补阳还五汤治疗后 TC 水平的 Meta 分析

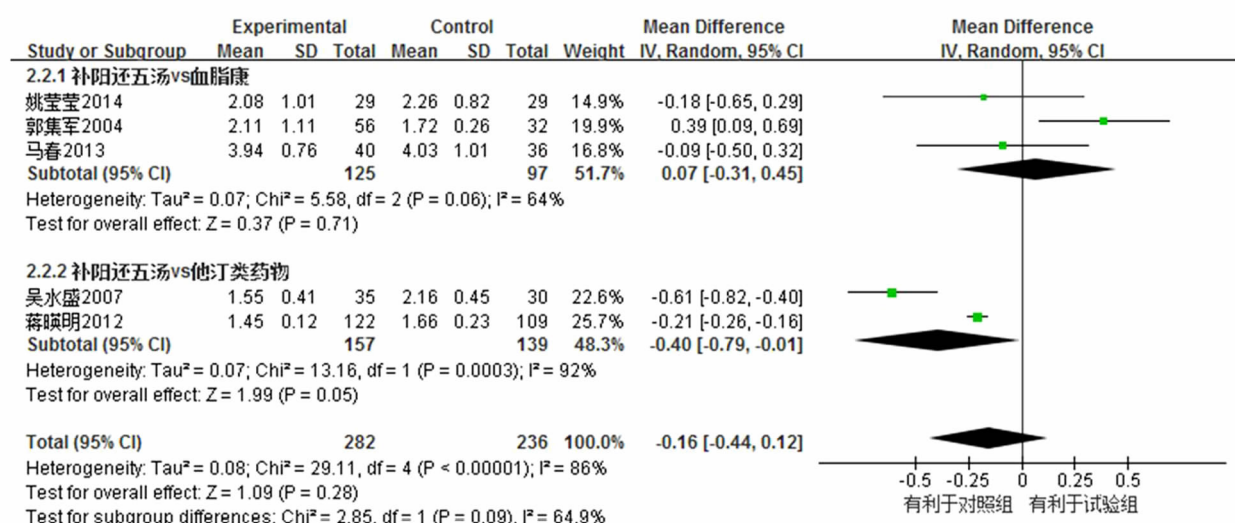


图4 补阳还五汤治疗后 TG 水平的 Meta 分析

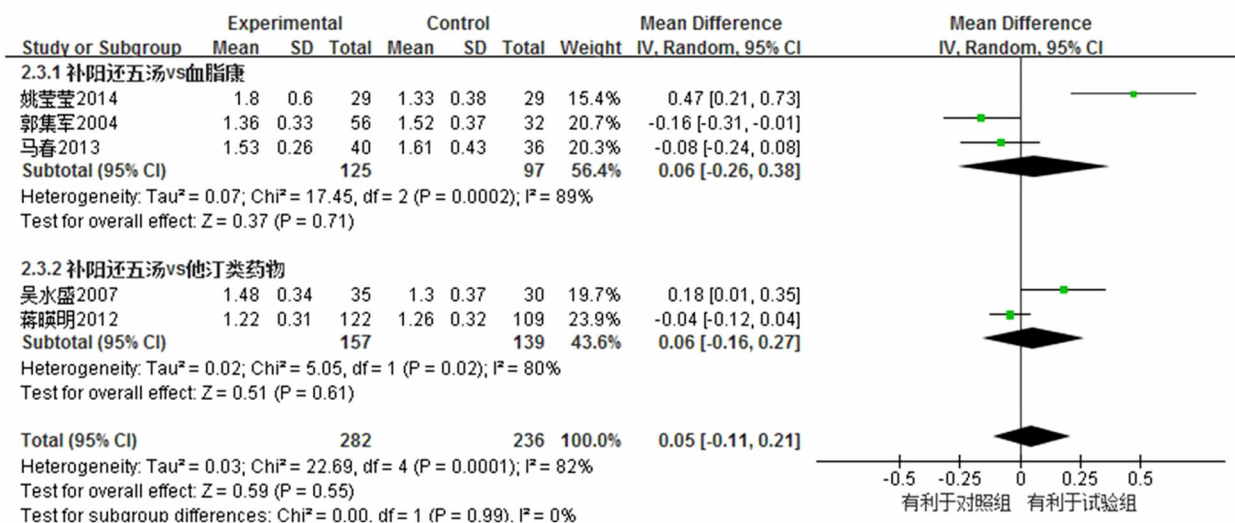


图5 补阳还五汤治疗后 HDL-C 水平的 Meta 分析

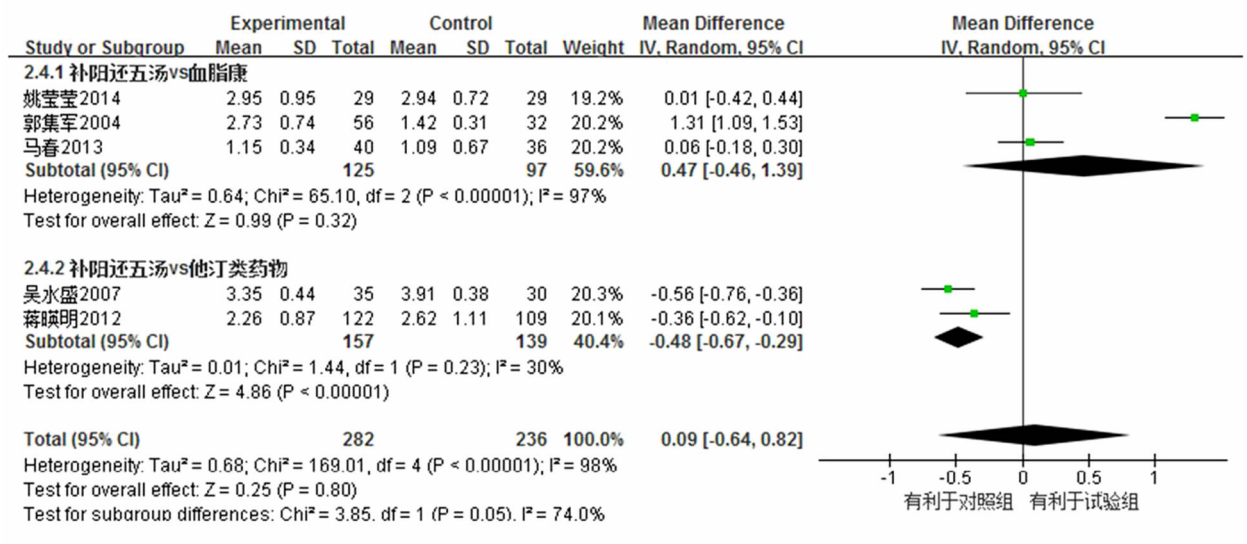


图6 补阳还五汤治疗后 LDL-C 水平的 Meta 分析

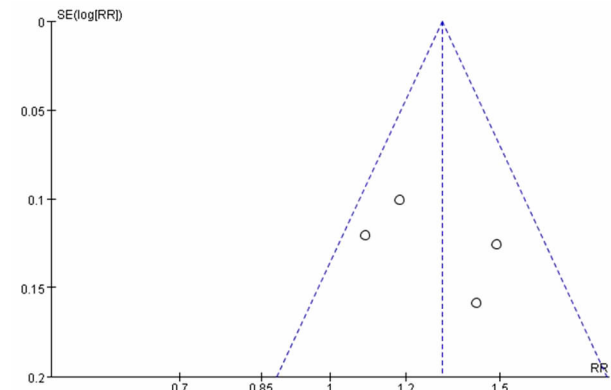


图7 补阳还五汤治疗高脂血症总疗效漏斗图

3 讨论

长期以来,补阳还五汤被广泛应用于脑血管疾病。补阳还五汤能促进血管生成^[12],通过调控血红蛋白复合体、氧转运、丙酮酸代谢等治疗脑出血后长期神经功能缺损^[13];还可通过调控相关蛋白,改善肺纤维化^[14],促进轴突再生^[15];另外在报道中,补阳还五汤对缺血性卒中^[16]、肌肉萎缩^[17]、脑卒中后抑郁^[18]、肿瘤^[19]、Gitelman 综合征^[20]等有治疗作用。我们在文献检索过程中,发现目前一些研究应用于高脂血症方面,可能从脂质浸润学说角度为改善脑血管疾病打下基础。

我们纳入的文献均来自国内,质量较低,均为期刊文章,根据漏斗图描述,可能存在发表偏倚。纳入文献中对照组为临床常见降脂药物,具有一定代表性。除个别文献^[6,9]明确随机方法外,大多仅提及随机分组而未描述具体方法。多数文献未提及盲法,可能存在实施偏倚。各研究的地点、时间、人群以及药物、剂量、治疗时间的不同可能对结果产生影响,扩大异质性。我们纳入文献中对照药物主要为

血脂康与他汀类药物,而 2 类药物存在着成分与制作工艺的区别,可能带来异质性和结果不同的影响,故在遇到异质性较大需要进行亚组区分时,根据对照药物的不同进行区分,发现该种亚组区分方法有利于异质性降低。

在血脂总疗效的评价中,补阳还五汤与对照组相比疗效较好,但文献数量整体较少,我们一定程度认可其疗效,但更为确切的结论仍需进一步的文献补充。在血脂指标的比较中,显示补阳还五汤治疗后 TC 水平较对照组降低,治疗后 TG、HDL-C、LDL-C 与对照药物差异无统计学意义。在 TC 和 LDL-C 水平的比较中,与他汀类药物比较,补阳还五汤治疗后水平更低。通过对不同对照药物的研究进行亚组区分,各项比较中亚组异质性均有不同程度降低,如与血脂康比较亚组 TC、TG 异质性降低,与他汀类药物比较亚组 TC、LDL-C 异质性降低,均不同程度提升了研究的可信度。纳入文献均未报道补阳还五汤治疗高脂血症的不良反应,需要相关研究提供证据。我们对全世界范围内补阳还五汤治疗高脂血症的临床研究进行系统客观的收集并进行评价,为临床决策提供帮助,但由于文献质量普遍偏低,建议补充更多高质量的研究增加说服力。

综上所述,补阳还五汤治疗高脂血症疗效较好,对 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的改善有效,对 TC 的改善较为明显,且较他汀类药物对 TC、LDL-C 改善更明显。故推荐临床使用,并建议补充更多高质量的相关研究。

参考文献

[1] Owens AP, Byrnes JR, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin[J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(3):

- 95-98.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. Circulation, 2004, 110(2): 227-239.
- [3] Daimon M, Oizumi T, Kameda W, et al. Association of Treatment for Hyperlipidemia with Decreased Total Mortality in Japanese Individuals: the Yamagata (Takahata) Study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(10): 1030-1039.
- [4] 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): 390-420.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 431.
- [6] 吴水盛, 张丽霞. 补阳还五汤加减治疗高脂血症疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(1): 31-32.
- [7] 姚莹莹, 王仲明, 黄子萍. 补阳还五汤加味治疗老年高脂血症 29 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(10): 726-727.
- [8] 翟章锁, 韩新玲. 中西医结合治疗高脂血症 62 例疗效观察[J]. 河北中医, 2007, 29(8): 727-728.
- [9] 马春. 补阳还五汤加减对高脂血症的临床干预研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(2): 262-263.
- [10] 郭集军, 古伟明, 潘金城. 补阳还五汤对老年人高脂血症降脂作用的观察[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(8): 12-13.
- [11] 蒋映明. 补阳还五汤对高脂血症的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(2): 145-146.
- [12] Liao F, Meng Y, Zheng H, et al. Biospecific isolation and characterization of angiogenesis-promoting ingredients in Buyang Huanwu decoction using affinity chromatography on rat brain microvascular endothelial cells combined with solid-phase extraction, and HPLC-MS/MS[J]. Talanta, 2018, 179: 490-500.
- [13] Cui H, Liu T, Li P, et al. An Intersectional Study of LncRNAs and mRNAs Reveals the Potential Therapeutic Targets of Buyang Huanwu Decoction in Experimental Intracerebral Hemorrhage[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(5): 2173-2186.
- [14] Wang X, Li X, Wang LN, et al. Buyang Huanwu Decoction Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats via Downregulation of Related Protein and Gene Expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 9185485.
- [15] Kim KJ, Namgung U. Facilitating effects of Buyang Huanwu decoction on axonal regeneration after peripheral nerve transection[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213: 56-64.
- [16] Zhang WW, Xu F, Wang D, et al. Buyang Huanwu Decoction ameliorates ischemic stroke by modulating multiple targets with multiple components: In vitro evidences[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(3): 194-202.
- [17] Zhou L, Huang Y, Xie H, et al. Buyang Huanwu Tang improves denervation-dependent muscle atrophy by increasing ANGPTL4, and increases NF- κ B and MURF1 levels[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 3674-3680.
- [18] Luo L, Deng S, Yi J, et al. Buyang Huanwu Decoction Ameliorates Poststroke Depression via Promoting Neurotrophic Pathway Mediated Neuroprotection and Neurogenesis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 4072658.
- [19] Min L, Ling W, Hua R, et al. Anti-angiogenic therapy for normalization of tumor vasculature: A potential effect of Buyang Huanwu decoction on nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2518-2526.
- [20] Luo JW, Meng XR, Yang X, et al. Analysis of mutations of two Gitelman syndrome family SLC12A3 genes and proposed treatments using Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(6): 461-468.

(2017-12-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

世界中联高血压专业委员会第二届学术年会在南宁落幕

2018 年 10 月 27 日, 世界中医药学会联合会高血压专业委员会第二届学术会议暨第二届国际中西医结合高血压大会在广西南宁举办, 来自海内外的著名专家、学者和会员代表等近 800 人参加会议。

广西中医药管理局副局长陈赤出席开幕式并致辞, 她希望广西的参会人员把握此次学习和交流的机会, 开拓思路、不断进取, 进一步坚定信心, 真抓实干, 为促进广西慢性病防治和危急重症救治工作做出积极的努力。

本次会议设置主会场和 9 个分会场, 举行了近 60 余场讲座。杨传华、蒋雄京、王显、林谦、陶军、陆峰、卢健棋、孙云、吴锦锋分别在大会主题报告上围绕《DRGs 背景下高血压的中医分级诊疗》《高血压器械治疗最新进展》《高血压与微血管病变》等主题进行了报告。在老年高血压论坛、心脏保护论坛、脑保护论坛、肾脏保护论坛、血管保护论坛、共病管理论坛、心血管病学科交叉中西医结合诊疗论坛、急诊论坛、护理论坛 9 个分会场上, 专家们以扎实的理论和丰富的

学识以及最新的循证医学证据, 对高血压、高血压心脑血管血管保护、中西医结合救治危急重症等方面进行了学术交流和精彩的报告, 展示了高血压病、危急重症的最新研究成果和进展。

本次学术会议是世界中西医高血压领域高规格、高水平、高质量的学术盛会, 旨在进一步加强世界各国、各地区中医、中西医结合防治高血压的学术交流, 展示最新研究成果, 加强适宜技术的培训和推广, 增进有关专业团体之间的了解与合作, 推动本学科在世界各国健康有序的发展。

会议由世界中医药学会联合会高血压专业委员会主办、广西中医药大学第一附属医院、广西中医药学会心病专业委员会、广西中医药学会急诊专业委员会承办。广西中医药大学副校长冷静、广西中医药大学第一附属医院党委书记桂雄斌出席开幕式并致辞。开幕式由广西中医药大学第一附属医院副院长卢健棋主持。