

口服中成药治疗高脂血症临床研究证据的概况性综述

庞晴^{1,2}, 杨亚男¹, 吴倩¹, 倪青^{1*}, 廖星^{2*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 中国中医科学院临床基础医学研究所, 北京 100007)

[摘要] 该文旨在通过概况性综述(Scoping review)研究方法了解口服中成药治疗高脂血症的临床研究证据的现状,为临床实践和医疗卫生决策提供依据。首先检索相关药物目录获得用于治疗高脂血症(血脂异常)的中成药,再按照药品说明书明确是否治疗高脂血症(血脂异常)为依据进行筛选。根据所筛选的中成药检索中英文电子数据库获得相关文献,按照纳排标准对文献进行筛选,进行数据提取和分析,采用文字与图表相结合的方式展示结果。结果显示,①筛选相关药品32种,最终获得临床研究文献1 010篇;②该研究纳入的所有中成药成分均来源于中药材,其中,5种为中药提取物,剩余的27种为纯中药制剂(1种药物组成为保密方);③32种中成药的药品说明书均明确指出可用于治疗高脂血症,其主要证型以痰瘀互结为主,治疗功效以活血化瘀为主;④在所纳入32种中成药中,血脂康片(胶囊)、绞股蓝总甙片价格最低;⑤重点分析的328项临床研究中,随机对照试验为248项,非随机对照试验为80项;⑥样本量分析中,随机对照试验的样本量波动范围为28~579例,非随机对照试验样本量波动为24~152例,样本量>200例的大样本临床研究占比为9.3%(12/129);⑦干预措施中最常见的类型为中成药VS西药(36.5%),最常用对照的西药为阿托伐他汀钙片,观察时最常使用的疗程为56 d(8周);⑧临床常使用血脂水平下降绝对值及有效率(总有效率)来进行疗效判定标准,有效率常用参考标准以《中药新药临床指导原则》最为常见。口服中成药的临床研究整体质量参差不齐,缺乏高质量临床研究证据,存在不同程度的不合理使用和不容易使用风险。建议本领域中成药临床研究需进一步拓宽研究思路及注重研究方案的顶层设计,规范研究过程,为中成药的临床使用提供高质量研究证据;建议加大力度建立健全中成药信息收集及反馈机制,减少中成药不容易使用风险;希望由监管部门牵头,价格、经济、质量评价等多部门联合研究,通过广泛深入的调研,实现药品价格的正确、合理和公平,共同促进中成药的合理使用。

[关键词] 高脂血症; 血脂异常; 中成药; 临床研究; 概况性综述; 合理用药

[中图分类号] R242; R22; R2-031; R932; R289; R972+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0214-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220892 **[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.20220223.1515.003.html>

[网络出版日期] 2022-02-24 13:00

Oral Chinese Patent Medicines for Hyperlipidemia: A Scoping Review of Clinical Evidence

PANG Qing^{1,2}, YANG Ya-nan¹, WU Qian¹, NI Qing^{1*}, LIAO Xing^{2*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100007, China)

[Abstract] To summarize the status quo of clinical evidence on oral Chinese patent medicine in the treatment of hyperlipidemia through scoping review and thereby provide a reference for clinical application and decision-making in health care. Proprietary Chinese medicines for the treatment of hyperlipidemia (dyslipidemia) were retrieved from relevant catalogs and then screened based on their instructions. Articles on the selected Chinese patent medicines were

[收稿日期] 2021-12-09

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3);国家自然科学基金面上项目(82174239);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务·优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075)

[第一作者] 庞晴,在读博士,从事内分泌代谢病的中医药防治研究,E-mail:820291484@qq.com

[通信作者] *倪青,博士,主任医师,科主任,从事内分泌代谢病的中医药防治研究,E-mail:niqing669@163.com;

*廖星,研究员,博士生导师,从事循证中医药方法学研究和中医脑病循证评价研究,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

searched from Chinese and English electronic databases and screened according to the inclusion criteria, followed by data extraction and analysis. The results were described with text and graphs. ① A total of 32 Chinese patent medicines and 1 010 related articles were screened out. ② All the included Chinese patent medicines were made from Chinese medicinal materials, of which 5 were Chinese medicinal extracts, and the remaining 27 were pure Chinese medicinal preparations (the compositions of 1 prescription is confidential). ③ As indicated in the instructions, all the 32 Chinese patent medicines can be used to treat hyperlipidemia with the main syndrome of combined phlegm and blood stasis, and the main effect of them is activating blood and resolving stasis. ④ Among the 32 medicines, Xuezhikang tablets (Capsules) and Gypenosides Tablets have the lowest price. ⑤ For the 328 key clinical studies, 248 were randomized controlled trials and 80 non-randomized controlled trials. ⑥ As for the sample size, randomized controlled trials generally included 28-579 cases, and non-randomized controlled trials 24-152 cases. Clinical studies with more than 200 cases accounted for 9.3% (12/129). ⑦ The most common method was the comparison of the intervention effect of Chinese patent medicine and western medicine (36.5%) and Atorvastatin Calcium Tablets was the preferred western medicine control. The observation duration was generally 56 days (8 weeks). ⑧ In clinical practice, the absolute value of blood lipid decrease and (total) effective rate were often used to evaluate the efficacy, and the effective rate was generally determined based on *Clinical Guidelines for New Chinese Medicines*. The overall quality of clinical studies on oral Chinese patent medicines is uneven and there is a lack of high-quality clinical evidence. Moreover, there are the risks of unreasonable use and uneasy use of Chinese patent medicine. It is recommended that researchers on proprietary Chinese medicine should further broaden the research ideas, focus on the top-level design of the research plan, and standardize the research process, thereby provide high-quality research evidence for the clinical use of proprietary Chinese medicine. Moreover, more efforts should be made to establish a sound mechanism for information collection and feedback of proprietary Chinese medicine, so as to reduce the risk of uneasy use. We hope that in-depth investigation and discussion should be launched by price, economy, quality evaluation, and other departments headed by the supervision department to make the price of Chinese patent medicine reasonable and fair, thereby promoting the rational use of Chinese patent medicine.

[Keywords] hyperlipidemia; dyslipidemia; Chinese patent medicine; clinical research; scoping review; rational use of drugs

血脂异常 (dyslipidemia) 是指血浆脂蛋白紊乱血症 (dyslipoproteinemia), 是脂质代谢障碍的表现, 属于代谢性疾病。血脂异常通常是指血浆中胆固醇和 (或) 甘油三酯升高, 俗称高脂血症^[1]。目前我国成人血脂异常总体患病率高达 40.40%^[2], 人群血清胆固醇升高将导致 2010 至 2030 年期间我国心血管事件增加约 920 万^[3], 意味着我国血脂异常患病及相关疾病导致的社会、家庭负担将持续加重^[4-5]。西医常使用他汀类或贝特类治疗血脂异常, 疗效确切, 但其不良反应如肌病、横纹肌溶解、肝功能异常等屡见不鲜^[6-7]。中成药是我国临床实践中不可或缺的重要治疗手段, 对于高脂血症的常见证型均有相应中成药制剂, 在治疗时不仅可以降低血脂水平, 还可明显改善患者临床症状, 减轻患者不适^[8-9]。但由于中成药治疗血脂异常的研究质量参差不齐, 缺乏高质量的临床研究证据, 且在临床上医生普遍存在按病种选药和辨证施治经验不足等多方面因

素^[10-11], 中成药在临床上存在不同程度的不合理使用和不容易应用, 中成药的合理应用成为亟待解决的科学问题。

概况性综述 (Scoping review) 是一种用来明确某一特定主题或研究领域的文献, 从而为临床实践、政策制定和开展研究提供关键概念、研究空白、证据来源与类型指导的研究方法^[12], 其出现填补了系统评价无法涉足的领域^[13]。Arksey 和 O'Malley 于 2005 年第一个提出了 Scoping review 的方法学框架^[14], 后为了规范 Scoping review 的报告形式, 提高报告质量, PRISMA 工作组于 2018 年 9 月发布了 Scoping review 的报告规范——PRISMA-ScR 声明^[15]。

本研究使用 Scoping review 对口服中成药治疗高脂血症的相关文献进行分析, 以了解口服中成药治疗高脂血症的临床研究现状, 为临床实践和医疗卫生决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 药品检索 通过检索2020年版《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录2018年版》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》《卫生部药品标准中药成方制剂》中可用于治疗血脂异常(高脂血症)的中成药,再通过药智网(<https://www.yaozh.com/>)下载药品说明书,按照药品说明书是否明确出现高脂血症(血脂异常)为依据进行筛选。

1.2 临床研究文献检索

1.2.1 文献来源 通过检索中国知网、维普中文期刊服务平台、万方数据库、PubMed、Embase中英文电子数据库获得文献。

1.2.2 检索策略 中文检索词为“中成药名称(如:血脂康、脂必妥等)”“高脂血症”“血脂高”“血脂异常”“血脂”。英文检索词为“中成药对应英文名称,如“Xuezhikang” “Zhibituo” “Hyperlipemia” “Hyperlipemias” “Hyperlipidemia” “Lipidemia” “Lipidemias” “Lipemia” “Lipemias”等。采用专业检索公式进行联合检索,检索时间为各数据库建库至2021年8月。

1.2.3 纳入与排除标准 纳入标准:①文献纳入受试者符合高脂血症诊断,不受性别、年龄、病程等限制;②文献研究类型为临床研究,包括但不限于随机对照研究、非随机对照研究、病例对照研究、队列研究、回顾性对照研究、横断面研究、病例系列等;③干预措施为目录药物单药或联合西医常规治疗;④文献来源于公开发表的正式期刊。

排除标准:①干预措施为目录药物联合非西医常规用药或其他疗法(针灸、贴敷、五禽戏、太极拳等);或对照组为目录药物或非西医常规用药;②文献来源于基础研究、动物实验、经验类或验案、综述或述评、网络药理学、科普文章、会议论文、科技成果等;③无法获得文献全文。

1.2.4 文献筛选与资料提取 使用NoteExpress文献管理软件(3.0.4.8878)进行文献管理,首先对导入的所有文献题录进行查重,去除重复文献后根据预先确定的文献纳排标准筛选文献、提取资料。然后通过阅读文献标题及摘要进行文献初筛,将不符合纳入标准的文献进行排除,对于无法确定的文献进行全文下载,通过阅读全文进行复筛,确定最终纳入文献。再将纳入的文献进行数据与资料提取,将其提取至预先设计的Excel数据资料提取表中。数据资料提取按照三个层次循序渐进,第一层次主要提取内容包含药物名称、发表年份、文章标题、第

一作者、文章单位、疾病名称、有无资助机构或利益冲突;第二层次在第一层次的基础上加研究设计与方法、干预措施、对照措施、结局指标及不良事件;第三层次在第二层次的基础上加诊断标准、纳入标准、排除标准、样本量、患者年龄、属地、基线是否相同。对于整体内容丰富、研究信息完整、质量较高的研究文献进行重点分析。

1.2.5 数据分析与展示 使用Office2019中Excel文件进行数据录入及整理,图表制作使用Excel文件及微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)。数据分析采用描述性统计分析,采用文字与图表相结合的方式展示。

2 结果

2.1 纳入药品信息

2.1.1 药品来源 本研究最终纳入口服中成药32种,其中血脂康片(胶囊)在2020年版《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录2018年版》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(简称为“三大目录”)中均有提及,丹香清脂颗粒、降脂灵片(颗粒)及荷丹片(颗粒)在“三大目录”中出现2次,剩余药品则分别被推荐1次。见表1。

表1 降脂中成药药品来源

Table 1 Source of lipid-lowering Chinese patent medicine

药品名称	来源	药物名称	来源
血脂康片(胶囊)	1,2,3	益心酮片	1
降脂通便胶囊	3	桑葛降脂丸	1
脂必妥片(胶囊)	3	脂康颗粒	1
脂必泰胶囊	3	心血宁片(胶囊)	1
丹香清脂颗粒	1,3	灯盏生脉胶囊	1
降脂灵片(颗粒)	2,3	松龄血脉康胶囊	1
心元胶囊	1	银丹心脑通软胶囊	1
降脂通脉胶囊	3	心安宁片	1
绞股蓝总甙片(颗粒/胶囊)	3	金水宝胶囊	1
脂脉康胶囊	1	首乌丸	1
蒲参胶囊	3	心可舒片	1
血脂平胶囊	3	心脉通片	4
血滞通胶囊	3	通脉降脂片	4
血脂宁丸	1	强力定眩片	4
血脂灵片	1	三参降脂液	4
荷丹片(胶囊)	1,3	降脂通络软胶囊	1

注:1.2020年版《中华人民共和国药典》;2.《国家基本药物目录2018年版》;3.《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》;4.《卫生部药品标准中药成方制剂》

2.1.2 药物组成 本研究纳入的所有药品药用成分均来源于中药材,本研究中5种药品为中药提取物,剩余的27种药品均为纯中药制剂,其中1种药物组成为保密方。使用频率最高的中药依次为山楂、丹参、三七、葛根、制何首乌、泽泻、决明子、川芎、荷叶、大黄、绞股蓝、红曲等药物。具体组成及降脂中成药药品组成词云图见增强出版内容。

2.1.3 功效主治(关联性分析) 32种中成药的药品说明书均明确指出可用于治疗高脂血症,此外还可用于动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的辅助治疗,如冠心病、心绞痛、脑供血不足、高血压、中风、中风后遗症等;其治疗的主要症状包括乏力、气短、头晕、胸闷、腹胀、胸痛、心悸、耳鸣、便秘等,药品说明书中主要的证型以痰瘀互结为主,其次为脾虚、气滞、肝肾亏虚等。中医治疗功效中活血化瘀出现的频率占有所有药品功效之首,其次为降脂、除湿化痰(祛痰)、化浊、健脾益气等。具体主治、功效及降脂中成药功效词云图见增强出版内容。

2.1.4 药品价格 本研究中所有中成药药品价格均来源于药智网(38种)及电商平台(1种)。研究人员通过调查发现,不同剂型、不同厂家的同一种药品价格差异较大,因此在比较价格时,先按照药智网上所提供的药品价格计算出每片(粒/袋/丸)的价格区间(最高与最低),再根据药品说明书的规定用量计算出1d所需药量,最后将二者相乘后得到每种药品服用1d的价格区间。在本研究所有中成药中,血脂康片(胶囊)、绞股蓝总甙片等价格最低;三参降脂液、桑葛降脂丸、心安宁片、血脂宁丸、灯盏生脉胶囊等价格昂贵,每日所需价钱均在14元以上。见表2。降脂中成药药品具体价格区间详见增强出版内容。

表2 降脂中成药药品价格分类

Table 2 Price classification of lipid-lowering Chinese patent medicine

价格	药品名称
便宜	血脂康片(胶囊)、脂必妥片(胶囊)、绞股蓝总苷片(胶囊)、降脂灵片(颗粒)、降脂通便胶囊、血脂灵片、首乌丸
中等	脂必泰胶囊、荷丹胶囊(片)、益心酮片、脂康颗粒、心血宁片、松龄血脉康胶囊、银丹心脑通软胶囊、蒲参胶囊、血脂平胶囊、金水宝胶囊、心可舒片、心脉通片、通脉降脂片、降脂通络软胶囊、降脂通脉胶囊、血滞通胶囊
昂贵	桑葛降脂丸、丹香清之颗粒、心元胶囊、血脂宁丸、心血宁胶囊、灯盏生脉胶囊、心安宁片、强力定眩片、三参降脂液

2.2 纳入文献信息 初步检索中英文数据库得到相关文献10494篇,根据纳排标准筛选后最终纳入中文文献1007篇,英文文献3篇,总计1010篇。其中第一层文献总数为682篇,第二层文献总数为199篇,第三层文献总数为129篇。见图1。

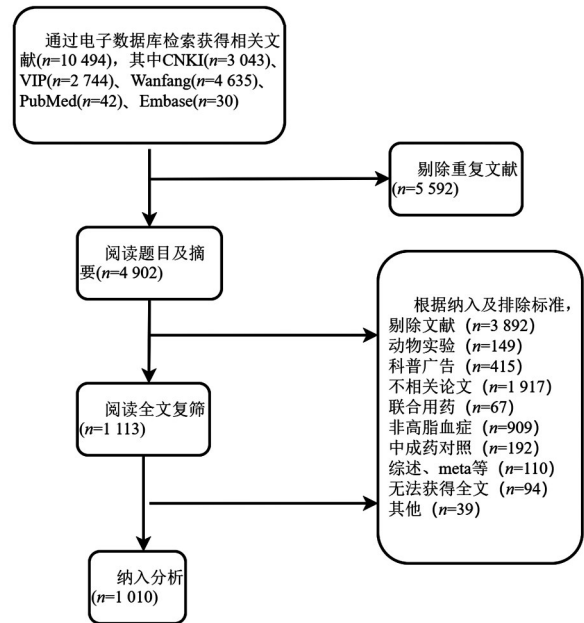


图1 文献检索流程

Fig. 1 Document retrieval process

2.2.1 文献发表时间趋势 根据统计结果显示,中成药文献发表从1987年开始,1990年逐渐增多至2000年达到高峰,后迅速下降。2011年及2015年稍增加,但总体仍然呈现下降趋势。见图2。



图2 中成药文献发表年度趋势

Fig. 2 Annual trend of Chinese patent medicine literature publication

2.2.2 文献发表地区分布 所有研究的主要研究点均为中国,其中994项研究标注了具体研究地区及单位,统计后发现在全国31个省级行政区开展了关于中成药治疗血脂异常的临床研究,统计结果显示研究发表数量排名前三的地区为北京市、广东省、山东省,研究发表量占总数的21.1%(210/994)。

2.2.3 纳入研究获得资助情况 在32种中成药

总计1 010项临床研究中,总计有86项研究获得资助。血脂康与脂必妥分别获得了来自其制药公司的资助,有85项关于血脂康的研究获得了北大维信生物制药有限公司的资助,其表现形式包括制药公司供药、提供专栏文章、参与文章撰写及供稿等,有1项关于脂必妥的研究获得了成都地奥九泓制药厂所提供的资助,表现形式为制药公司供药。

2.2.4 药品文献占比 32中成药通过检索有28种符合纳排标准的相关文献,以血脂康片(胶囊)的相

关研究最多,占总研究的53.9%(545/1 010),其次为脂必妥片(胶囊),占总研究的13.9%(141/1 010),其余中成药相关研究数量较少,各类中成药品治疗血脂异常的文献发表数量占比悬殊。具体见增强出版内容。

2.2.5 纳入研究类型 由于文献量过多且质量参差不齐,重点针对第二层次及第三层次的此类研究进行分析,这类研究数量有328项,包括随机对照试验248项,非随机对照试验80项。见表3。

表3 中成药药品研究类型

Table 3 Research types of Chinese patent medicine

药品名称	随机对照	非随机对照	药品名称	随机对照	非随机对照
血脂康片(胶囊)	124	63	血滞通胶囊	4	1
脂必妥片(胶囊)	15	5	心可舒片	4	0
脂必泰胶囊	18	5	脂康颗粒	6	0
银丹心脑血管软胶囊	18	0	降脂通脉软胶囊	4	0
荷丹片(颗粒)	14	2	灯盏生脉胶囊	5	0
松龄血脉康胶囊	5	1	通脉降脂片	1	0
蒲参胶囊	15	0	血脂灵片	2	0
降脂灵片(胶囊)	3	1	心脉通片	2	0
绞股蓝总甙片(胶囊/颗粒)	4	0	心安宁片	0	1
降脂通络软胶囊	3	1	降脂通便胶囊	1	0

2.2.6 样本量分析 重点针对第三层次的此类研究进行分析,这类研究数量有129项,包括96项随机对照试验与33项非随机对照试验。在96项随机对照试验中,最小样本量为28例,最大样本量为579,平均为116例;在33项非随机对照试验,最小样本量为24例,最大样本量为152例,平均为58例。样本量在50例以下的共计29项研究(22.5%),样本量在51~100例的研究占比最多,共计63项研究(48.9%),样本量在101~200例的临床研究共计25项(19.4%),样本量大于200例的大样本临床研究占比最小,共计12项研究(9.3%)。

2.2.7 干预措施分析 重点针对第二层次、第三层次所纳入的328篇文献进行干预措施分析,328项临床研究的干预措施类型共计6种,其中最常见的是中成药VS西药(36.5%),最常用于对照的西药为阿托伐他汀钙片,其次为辛伐他汀、瑞舒伐他汀钙片。见表4。

2.2.8 疗程分析 重点针对第二层次、第三层次所纳入的328篇文献进行疗程分析,有7篇文献未提及治疗疗程,剩余321篇文献中因疗程所采用的时间单位不同,包含d、周、月、年,所有疗程均以d为单

表4 中成药干预措施类型

Table 4 Types of intervention measures of Chinese patent medicine

干预措施类型	频数/次	占比/%
中成药+西药VS西药	87	26.5
中成药+西药VS中成药安慰剂	1	0.3
中成药VS安慰剂	16	4.8
中成药VS不同剂量相同中成药	13	3.9
中成药VS常规	91	27.7
中成药VS西药	120	36.5

位进行统一换算后统计,最小疗程为21 d(3周),最大疗程730 d(2年),最常使用的疗程为56 d(8周),见表5。

表5 中成药使用疗程分析

Table 5 Analysis of treatment course of Chinese patent medicine

疗程/d	频数/次	占比/%
0~28	30	9.3
29~58	182	56.7
59~84	60	18.7
>84	49	15.2

2.2.9 结局指标分析 重点针对第二层次、第三层次所纳入的328篇文献进行结局指标分析,328项

临床研究中结局指标主要包括有效率(总有效率)、血脂下降水平绝对值、血清炎症因子以及中医症状积分量表、心功能评定、血管内皮功能等,其中以有效率(总有效率)和(或)血脂下降水平绝对值为主要结局指标的临床研究约占82.7%。有效率常用参考标准为《卫生部药物临床研究指导原则(试行)》、《中药新药临床指导原则》、《心血管药物临床试验评价方法的建议》、《中国成人血脂异常防治指南》等,以《中药新药临床指导原则》最为常见。

2.2.10 不良反应分析 重点针对第二层次、第三层次所纳入的328篇文献进行不良反应分析,其中有84(25.9%)项临床研究明确提及了在研究过程中出现的不良反应,常见的不良反应包括胃肠道反应及转氨酶升高,如腹胀、胃痛、恶心、便秘、丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,治疗组与对照组不良反应在统计学上差异无统计学意义。有244(74.1%)项临床研究无不良反应出现或未提及不良反应。

3 讨论

中医学认为高脂血症可归属于“眩晕”“血浊”“痰浊”“膏粱之疾”等范畴,中医药在治疗高脂血症,降低甘油三酯或胆固醇水平,改善临床症状方面疗效颇佳。随着现代科学技术的进步,传统中医药行业以此为契机,对中药材进行创新研究,开发出许多中药产品,如中药饮片、中成药及中药注射剂等^[16]。中成药是以中药材为原料,在中医药理论指导下,为了预防及治疗疾病的需要,按规定的处方和制剂工艺将其加工制成一定剂型的中药制品^[17],其疗效确切,使用方便。目前,临床实践中有多个中药单方或复方被开发为口服中成药用于治疗高脂血症,关于中成药治疗高脂血症的系统综述已有文献发表,但系统综述无法对降脂中成药进行全面的对比;关于降脂中成药之间鲜有研究对其进行分类对比,且对比的文献内容多为疗效指标的差异性检验。为此,本研究将从口服中成药之间药品的组成、药品的功效、药品的价格、药品使用疗程、药品文献证据等方面进行对比,结合上述概况性综述分析结果,从以下几个方面来进行讨论。需要指出的是本研究仅针对文献资料梳理临床药物应用情况,不代表该药物在真实世界临床实践中的应用特征。

3.1 降脂中成药说明书表述笼统 中成药作为中药制剂的衍生品,其研发目的是希望通过现代科学技术的加持,促进中医药的创新发展,更好地服务

大众,因此中成药的使用地点不应局限于中医医院,更应推广至全国各级、各类别医院。但西医医院的医生在使用中成药时,由于缺乏系统的中医药知识,往往只能以药品说明书为依据开具中成药处方。而中医医院的医生同样存在辨证施治经验不足的问题,给中成药临床应用带来一定风险,并可能降低中成药临床应用的价值^[18]。目前中成药产品说明书对功能主治的表述方法主要有两种,一种是用纯中医药学科语言表述;另一种是应用中西医两种学科语言进行表述。但普遍存在表述范围过于笼统宽泛,精准性不够的问题。如脂必妥药品说明书中功效主治表述为“健脾消食,除湿祛痰,活血化瘀”,且在适应证中提及治疗所对应的证型,但西医医生在使用时无法辨别证型,其后虽指出可用于高脂血症,但中医药的魅力正在于辨证论治,若不根据患者证型予以相应治疗,则事倍功半。目前国家已通过多种措施来促进中医药的蓬勃发展,扫清中医药在发展道路上的阻碍,如制定中成药治疗优势病种临床应用指南^[18],开展西医师、西药师参加“西学中”班,通过对中医药基础理论的系统学习,从而更好地理解药品作用,减少临床不合理用药,提高患者临床用药依从性^[19-20]。另一方面,根据临床上的应用降脂类西药分为主要降低胆固醇的药物和主要降低甘油三酯的药物^[21],且在药品说明书中明确提及其作用对象及机制,中成药药品说明书则未明确提及可降低胆固醇和(或)甘油三酯,但在临床研究中有可降低胆固醇和(或)甘油三酯水平的表述^[22-23]。其原因在于降脂中成药多为中药复方制剂,其作用靶点广泛,涉及多系统、多领域的疾病,在现有科学技术水平下其作用机制尚未完全明确,有待于进一步的探索与研究^[24]。针对以上现状,研究人员建议可大力开展中医药相关的基础与临床研究,突出中医药优势,解决制约中医药高质量发展的“卡脖子”问题,同时建立健全中成药信息收集及反馈机制,进一步优化提升中成药药品说明书的规范化及标准化。

3.2 降脂中成药市场价格相差悬殊 在所纳入的32种口服中成药中,以血脂康片(胶囊)及绞股蓝总甙片(胶囊/颗粒)价格最低,每日最低花费不到1元,有12种中成药药品每日花费在10元以上,而进口的降脂西药如立普妥(阿托伐他汀钙片)、舒降之(辛伐他汀片)等每日花费不超过7元,国产降脂西药如美达信(阿托伐他汀钙片)最低每日花费仅为0.46元。对比之后降脂类西药整体价格均低于

降脂类中成药每日使用价格,且降脂中成药之间的市场价格相差悬殊,因此高昂的价格会影响中成药的市场份额。但过度得追求价格便宜会引起价格倒挂的现象,即药品销售价格低于生产成本价,且质量问题较多的一种现象。中药材价格波动较大,价格过低会造成药品利润减少甚至价格倒挂,违背经济规律,促使药厂减少药物研发,不利于中医药的创新发展,给医药行业的可持续发展带来重大质量安全隐患^[25]。药品价格政策的目标是实现药品价格的正确、合理和公平^[26],建议由监管部门牵头,质量评价、经济、价格等多部门联合协作,通过广泛深入的调研,确定合适的药品价格。

3.3 降脂中成药临床研究文献数量差异较大 针对32种降脂中成药的临床研究显示,降脂类中成药临床研究的文献发表数量极不平衡,血脂康在研究数量与资金资助方面远高于其他降脂中成药,超过一半的降脂中成药临床研究文献数量不超过10篇,有部分原因在于多数降脂中成药在进行临床研究时将血脂康作为对照组从而被剔除,因此文献数量较少。也有部分原因在于血脂康在20世纪90年代已开始研发,现已成为中医药国际化的典范,且临床循证证据充足^[27],疗效确切,因此血脂康多作为后续研发的新药药效差异性检验的对照药品,并获得更多的关注与资金投入。但临床研究文献数量较少甚至缺失不利于临床医生或相关人员综合评估使用该药品的利弊,并可能进一步减少该中成药在临床中的使用率。

3.4 降脂中成药临床研究质量亟待提高 根据统计结果显示,我国中成药临床研究的鼎盛时期出现在2000年前后,之后关于中成药的临床研究逐步下降,科学技术发展日新月异,新的研究方法不断的被提出并优化^[28-29],但由于年代久远,以往的研究从设计到实施均存在不足之处,因此中成药临床研究整体存在研究不规范、质量不高的弊端^[30],从此次研究的文献采取分层分析可见一斑。此次研究中,由于文献质量不高等原因而纳入的第一层次分析文献高达682篇,占总纳入文献的67.5%,而第三层次分析文献仅129篇,占总纳入文献的12.7%。此次研究中其结局指标主要以有效率(总有效率)及血脂水平下降绝对值为主,而有效率的疗效判定标准多以《中药新药临床指导原则》为先,这是否可以作为结局指标有待商榷,还有一部分临床研究以炎症因子为结局指标^[31],如高敏C反应蛋白、一氧化氮、肿瘤坏死因子、白细胞介素等,但无法证实该中

成药可通过影响此炎症因子来影响血脂水平。有极少一部分文献的结局指标在有效率的基础上,测评中医症状积分量表,因在大部分降脂中成药药品说明书上均提及了所对应的证型(具体见增强出版内容),如痰瘀互结证、气滞血瘀证、肝阳上亢证、肝肾亏虚证等等,所以在研究中加上中医症状积分量表或中医患者报告的临床结局(PRO)量表更能体现中成药的特色优势——改善患者症状,但关于中医症状积分量表及中医PRO量表目前仍存在争议^[32-33],希望经过进一步探索可促进中医PRO量表规范化,更好地应用于临床。针对以上现状,建议在后续的中成药临床研究中,拓宽研究思路,优化研究方案,突出中医药优势,规范研究过程,为中成药的临床使用提供高质量研究证据。

3.5 本研究的不足 本研究的不足之处在于①本研究纳入的英文文献较少;②本研究纳入的文献质量均较低,未纳入系统评价,仅有少数研究详细描述了随机化方法或使用盲法;③本研究所纳入的随机对照试验大部分为单中心、小样本研究;④32种口服中成药纳入的研究数量及样本量相差悬殊,有4种中成药未纳入相关研究文献,关于血脂康的研究文献数量高达545篇,而降脂通便胶囊、强力定眩片、桑葛降脂丸等只有1篇,可能影响研究结果呈现;⑤纳入的研究治疗疗程多集中在29~58 d,缺乏对疗效及安全性的远期评估。

3.6 展望 为进一步促进中医药高质量发展,在后续的中成药临床研究中,需要拓宽研究思路及注重研究方案的顶层设计,积极开展符合中医药特色的基础与临床研究,积极开展如多中心、大样本、随机双盲安慰剂的临床研究,规范研究过程,为中成药的临床使用提供高质量研究证据;加大力度建立健全中成药信息收集及反馈机制,进一步优化提升中成药药品说明书的规范化及标准化,减少中成药不容易使用风险;希望由监管部门牵头,价格、经济、质量评价等多部门联合研究,通过广泛深入的调研,实现药品价格的正确、合理和公平,共同促进中成药的合理使用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia [J]. Am J Manag Care, 2017, 23 (9 Suppl):S139-S148.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居

- 民营养与慢性病状况报告(2015年)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [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] NASIOUDIS D, DOULAVERIS G, KANNINEN T T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome [J]. *Minerva Ginecol*, 2019, 71(2): 155-162.
- [5] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-e360.
- [6] STONE N J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25): 2889-2934.
- [7] EL-SALEM K, ABABNEH B, RUDNICKI S, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(6): 877-881.
- [8] 杨萍,舒详兵,刘华,等. 血脂康胶囊联合他汀类药物治疗高脂血症的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(3): 319-323, 328.
- [9] 刘云娣,张璐,孙伟鹏,等. 血脂康治疗冠心病合并高脂血症降脂效果的系统评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(9): 1305-1311.
- [10] 陈晶晶,孙高幸. 中成药使用的常见误区及相关注意点[J]. *中医药管理杂志*, 2020, 28(17): 125-126.
- [11] 王黎黎,陈晨. 2019年我院中成药使用情况分析[J]. *中医药管理杂志*, 2020, 28(16): 44-45.
- [12] DAUDT H M, VAN MOSSEL C, SCOTT S J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2013, 13: 48.
- [13] COOMBS L A, HUNT L, CATALDO J. A scoping review of the nurse practitioner workforce in oncology [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 1908-1916.
- [14] ARKSEY H, O'MALLEY L. Scoping studies: towards a methodological framework[J]. *Int J Soc Res Methodol*, 2005, 8(1): 19-32.
- [15] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(7): 467-473.
- [16] 李文,李怡芳,王小花,等. 科学的创新理念助推中医药行业的发展[J]. *世界中医药*, 2018, 13(9): 2316-2322.
- [17] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[EB/OL]. (2010-06-11)[2021-12-09]. <http://www.satcm.gov.cn/file2010/20100630152349.doc>
- [18] 田金洲,张伯礼,高学敏,等. 制定中成药治疗优势病种临床应用指南的指导意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1): 7-11.
- [19] 陈士奎. “西学中”:创造新医药学的开拓者和主力军[J]. *环球中医药*, 2021, 14(9): 1551-1553.
- [20] 王秀红,王蕾,高彦彬,等. 基层医院“西学中”人才培养的实践与思考[J]. *医学教育管理*, 2020, 6(01): 38-41.
- [21] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 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.
- [22] 王俊显,苏梅者,陆宗良,等. 血脂康胶囊治疗高脂血症临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 1995, 1(1): 37-41.
- [23] MORIARTY P M, ROTH E M, KARNS A, et al. Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6): 568-575.
- [24] 李春晓,孙静雅,凌霄,等. 《国家基本药物目录》中的中成药说明书项目若干问题探讨[J]. *中国药房*, 2021, 32(13): 1616-1622.
- [25] 朱嘉亮,史宪海,刘静,等. 中成药价格与质量一致性模型研究[J]. *中国药事*, 2020, 34(12): 1366-1371.
- [26] WHO. Meeting report on fair pricing forum [R]. Amsterdam: WHO, 2017.
- [27] 赵水平. 从有效成分和作用机制看血脂康的临床应用 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(8): 819-822.
- [28] 杨丰文,庞博,欧益,等. 中医药临床有效性证据库构建与应用[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(3): 308-312.
- [29] 张明妍,李凯,蔡慧姿,等. 临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J]. *中医杂志*, 2021, 62(2): 108-113.
- [30] 韩如雪,刘澳林,陈贤坤,等. 血脂康治疗高脂血症系统评价的再评价[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(1): 110-116.
- [31] 邹敏. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效及对血脂、炎症因子的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1824-1827.
- [32] 侯政昆,陈卓群,刘凤斌. 患者报告结局量表的解释度研究指标及评价方法[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4619-4622.
- [33] 杨亚男,倪青,张美珍. 患者报告结局纳入中医疗效评价体系的可行性及国内现状探析[J]. *环球中医药*, 2019, 12(3): 361-365.

[责任编辑 王鑫]