



(扫描二维码查看原文)

· 医学循证 ·

联用不同主要有效成分的注射用红花黄色素对冠心病患者血脂指标的影响：基于 11 项随机对照试验的 Meta 分析

李洪峥^{1,2}, 滕羽鸥³, 杨光¹, 赵鑫¹, 傅梦薇^{1,2}, 陈恒文¹

【摘要】 背景 血脂异常是心血管疾病风险增加的主要原因之一,且其对疾病预后亦具有重要影响。近年研究表明,联用注射用红花黄色素可有效提高冠心病患者的临床疗效,但目前尚无系统评价,也未进一步分析不同主要有效成分的注射用红花黄色素治疗效果的差异。**目的** 采用 Meta 分析方法评价联用不同主要有效成分的注射用红花黄色素对冠心病患者血脂指标的影响,旨在为注射用红花黄色素的临床应用提供循证依据。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed、Embase 数据库,检索公开发表的注射用红花黄色素治疗冠心病的随机对照试验(RCT),检索时限为 2005-02-21 至 2020-04-30。对照组患者给予常规治疗,试验组患者在对照组基础上联用注射用红花黄色素,主要结局指标为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),次要结局指标为三酰甘油(TG),安全性指标为不良反应发生率。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。根据注射用红花黄色素主要有效成分不同分为以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素(红花总黄酮亚组)和以羟基红花黄色素 A 为主要有效成分的注射用红花黄色素(羟基红花黄色素 A 亚组),并进行亚组分析及敏感性分析。**结果** 共纳入 11 项研究,均为中文文献,共计 1 096 例患者,其中试验组 554 例,对照组 542 例。Meta 分析结果显示,试验组患者 LDL-C 降低幅度[均数差(MD)=-0.60, 95%CI (-0.72, -0.49), $P < 0.000 01$]、TC 降低幅度[MD=-0.79, 95%CI (-0.98, -0.59), $P < 0.000 01$]、TG 降低幅度[MD=-0.57, 95%CI (-0.73, -0.41), $P < 0.000 01$]、HDL-C 升高幅度[MD=0.28, 95%CI (0.17, 0.40), $P < 0.000 01$]大于对照组;亚组分析结果显示,红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素 A 亚组患者 LDL-C、TC、TG 降低幅度及 HDL-C 升高幅度均大于常规组($P < 0.05$)。且报道 HDL-C 的红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素 A 亚组间有统计学异质性($I^2=77.6\%$, $P=0.03$)。试验组和对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[相对危险度(RR)=1.46, 95%CI (0.54, 3.93), $P=0.45$]。**结论** 联用注射用红花黄色素可有效降低冠心病患者 LDL-C、TC、TG 水平,升高 HDL-C 水平,纠正血脂异常,且不增加不良反应。且以羟基红花黄色素 A 为主要有效成分的注射用红花黄色素可能在提高 HDL-C 水平方面获益更大。

【关键词】 冠心病; 红花黄色素; 血脂; 随机对照试验; Meta 分析

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.185

李洪峥, 滕羽鸥, 杨光, 等. 联用不同主要有效成分的注射用红花黄色素对冠心病血脂异常患者血脂指标的影响: 基于 11 项随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (8): 77-84. [www.syxnf.net]

LI H Z, TENG Y O, YANG G, et al. Impact of combined use of safflower yellow for injection with different main active ingredients on blood lipid index in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (8): 77-84.

Impact of Combined Use of Safflower Yellow for Injection with Different Main Active Ingredients on Blood Lipid Indexes in Patients with Coronary Heart Disease: a Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials LI Hongzheng^{1,2}, TENG Yuou³, YANG Guang¹, ZHAO Xin¹, FU Mengwei^{1,2}, CHEN Hengwen¹

1. Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: CHEN Hengwen, E-mail: chenhengwen@163.com

【Abstract】 **Background** Dyslipidemia is one of the main factors increasing the risk of cardiovascular disease with

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503421; 82074396)

1.100053 北京市, 中国中医科学院广安门医院心血管科 2.100029 北京市, 北京中医药大学研究生院 3.100700 北京市, 北京中医药大学东直门医院脑病科

通信作者: 陈恒文, E-mail: chenhengwen@163.com

important impact on its prognosis. Clinical studies have shown that the combined use of safflower yellow for injection has better clinical effects in intervention of coronary heart disease (CHD), but no systematic reviews have been published yet, and no further analysis of the therapeutic effects of safflower yellow for injection with different main active components. **Objective** To systematically evaluate impact of combined use of safflower yellow for injection with different main active ingredients on blood lipid index in patients with CAD. **Methods** Randomized controlled trials of combined use of safflower yellow for injection for CAD were searched in CNKI, WanFang Data, CBM, VIP, Cochrane Library, PubMed, and Embase databases. The search time was from February 21, 2005 to April 30, 2020. The control group was given conventional treatment, and the experimental group was given safflower yellow for injection on the basis of the control group. The main outcome indicators were low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); the secondary outcome indicators were triglyceride (TG); the safety index was the incidence of adverse reactions. The Meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 11 studies with Chinese were involved, literature languages were Chinese, involving 1 096 patients, there were 554 cases in the experimental group and 542 cases in the control group. Meta analysis results showed that LDL-C decrease [mean deviation (MD) = -0.60, 95%CI (-0.72, -0.49), $P < 0.000 01$], TC decrease [MD = -0.79, 95%CI (-0.98, -0.59), $P < 0.000 01$], TG decrease [MD = -0.57, 95%CI (-0.73, -0.41), $P < 0.000 01$] and HDL-C increase [MD = 0.28, 95%CI (0.17, 0.40), $P < 0.000 01$] in the experimental group were higher than those of the control group; the subgroup analysis results showed that the LDL-C decrease, TC decrease, TG decrease and HDL-C increase in the total flavonoid subgroup and hydroxysafflower yellow pigment A subgroup were higher than those of the control group, respectively ($P < 0.05$). There was statistical heterogeneity between safflower flavonoids subgroup of reporting HDL-C and hydroxysafflower yellow A subgroup of reporting HDL-C ($I^2 = 77.6\%$, $P = 0.03$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group [relative risk (RR) = 1.46, 95%CI (0.54, 3.93), $P = 0.45$]. **Conclusion** The combined use of safflower yellow for injection in the treatment of CAD may reduce LDL-C, TC, TG, increase HDL-C, correct dyslipidemia, and do not increase the incidence of adverse reactions. Compared with safflower yellow for injection, which is mainly composed of safflower total flavonoids, safflower yellow for injection, which is mainly composed of hydroxysafflower yellow A, may benefit more in improving the level of HDL-C.

【Key words】 Coronary heart disease; Safflower yellow; Dyslipidemia; Randomized controlled trial; Meta analysis

冠心病是我国常见的心血管疾病类型之一^[1], 其年患病人数高达 2 290.4 万, 年死亡人数达 172.3 万, 且其发病率呈上升趋势^[2]。总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 与心血管疾病发生风险呈正相关, 故既往共识与指南提出将降低 LDL-C 水平作为调脂治疗的首要干预靶标^[3-5]。此外, TC 及高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 还是我国心血管疾病风险评估模型中的重要因素^[6]。目前, 临床上治疗冠心病仍以降脂药物为主。冠心病属中医学中“胸痹病血瘀证”或“痰瘀互结证”范畴^[7], 既往研究表明, 痰瘀互结证与 HDL-C 降低有关^[8], 故通过中医辨证治疗可能提高冠心病患者治疗效果、减少不良反应的发生^[9]。注射用红花黄色素是由中药红花提取出的有效成分红花总黄酮等组成的中药注射液, 具有活血、化瘀、通络等功效。现代药理学研究表明, 红花黄色素具有扩张冠状动脉、抗凝、降血压、降血脂等作用^[10-11]。既往研究表明, 红花黄色素可提高冠心病不稳定型心绞痛患者的治疗效果^[12], 且未观察到明显的药物相关不良反应^[13]。目前, 联用注射用红花黄色素治疗冠心病患者的临床疗效尚无系统评价, 且未进一步分析不同主要有效成分的注射用红花黄色素治疗效果的差异。基于此, 本研究采用 Meta 分析方法评价联用不同主要有效成分的注射用红花黄色素对冠心病患者血脂指标的影响, 旨在为注射用红花黄色素的临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种仅限中、英文。(2) 研究对象: 冠心病患者, 年龄、性别、病程、疗程不限。(3) 干预措施: 对照组患者给予常规治疗, 试验组患者在对照组基础上联用注射用红花黄色素。(4) 结局指标: 主要结局指标: LDL-C、TC、HDL-C; 次要结局指标: 三酰甘油 (triglyceride, TG); 安全性指标: 胃肠道反应、转氨酶升高、低血压等不良不良反应发生率。

1.1.2 文献排除标准 (1) 诊断标准或纳入、排除标准不明确; (2) 除心血管疾病外, 患者还合并严重血液系统疾病、恶性肿瘤等; (3) 同时使用其他中药制剂治疗; (4) 重复发表文献; (5) 不包含主要结局指标的文献; (6) 非临床研究; (7) 数据不全或缺失, 且联系作者无法获取。

1.2 文献检索策略 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Database, CBM)、Cochrane Library、PubMed、Embase 数据库, 检索公开发表的注射用红花黄色素治疗冠心病的 RCT, 检索时限为 2005-02-21 (注射用红花黄色素上市)^[14]至 2020-04-30。采用主题词结合自由词方式进行检索, 其中中文检索词: 红花黄色素、冠心病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、胸痹、胸痛、心痹、心痛。英文检索词: honghuahuang, safflower yellow, coronary atherosclerosis disease, xiongbi, xintong。

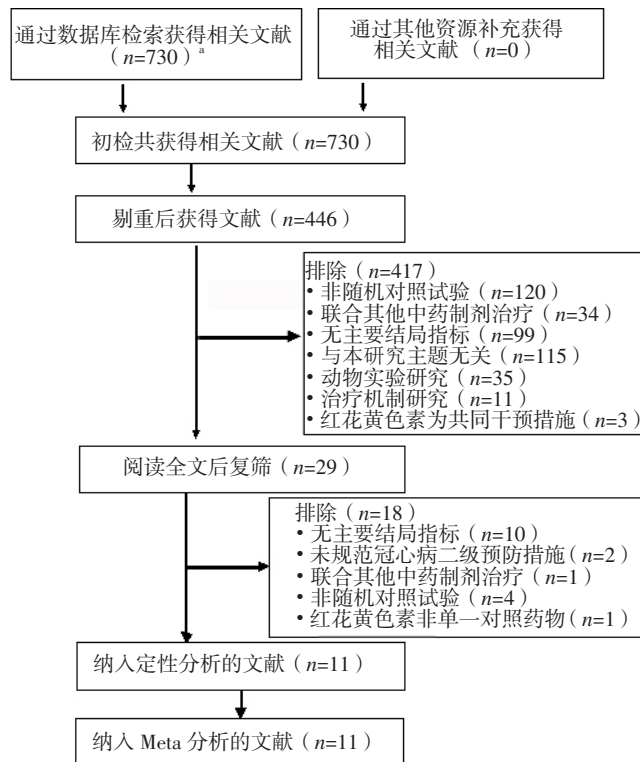
1.3 文献筛选、资料提取及纳入研究的偏倚风险评价 由两位评价员独立进行文献筛选和资料提取, 并交叉核对, 若遇分歧则由第 3 位评价员裁决。采用自制的资料提取表提取相

关资料,包括:(1)纳入研究的基本信息:第一作者、发表时间;(2)研究对象的基本特征:各组样本量、年龄、病程;(3)干预措施:具体用药方案、剂量及疗程;(4)结局指标的测量数据;(5)评价研究偏倚风险的关键要素。采用Cochrane手册中的偏倚风险评价工具^[15]评价RCT偏倚风险。

1.4 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计量资料以均数差(mean deviation, MD)为效应指标,计数资料以优势比(odds ratio, OR)或相对危险度(relative risk, RR)为效应指标,并计算其95%CI。采用 χ^2 检验结合 I^2 检验评估各研究间的统计学异质性,以 $P < 0.10$ 和 $I^2 > 50\%$ 为各研究间有统计学异质性,进一步分析异质性来源,排除明显临床异质性影响后采用随机效应模型进行Meta分析;以 $P \geq 0.10$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析。根据注射用红花黄色素主要有效成分不同分为以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素(红花总黄酮亚组)和以羟基红花黄色素A为主要有效成分的注射用红花黄色素(羟基红花黄色素A亚组),并进行亚组分析及敏感性分析。双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果 初检获得相关文献738篇,逐层筛选后最终纳入11项RCT^[16-26],均为中文文献,共计1096例患者,其中试验组554例,对照组542例。对照组患者常规治疗药物包括阿司匹林肠溶片、他汀类或贝特类降脂药、硝酸酯类药物;试验组患者在对照组治疗基础上联用注射用红花黄色素。文献筛选流程及结果见图1,纳入研究的基本特征见表1。



注: * 为各数据库检出文献数:中国知网(n=171)、万方数据知识服务平台(n=220)、维普网(n=154)、中国生物医学文献数据库(n=191)、Cochrane Library(n=0)、PubMed(n=2)、Embase(n=0)

图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Process and results of literature screening

表1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表时间(年)	样本量(试验组/对照组)	年龄(岁)		病程(年)		干预措施			结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组 ^a 患者注射用红花黄色素用法用量	对照组	疗程	
鲍巧玲 ^[16]	2018	58/58	56.4 ± 11.2	57.1 ± 12.1	7.8 ± 2.8	8.4 ± 2.6	红花黄色素氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	1个疗程2周, 间隔2周后进行下1个疗程, 共3个疗程	①②③④⑤
欧杰 ^[17]	2014	27/30	67.11 ± 12.32	63.87 ± 13.14	NA	NA	注射用红花黄色素 150 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	1-2周	①②③④
周松晶 ^[18]	2011	38/38	60.0 ± 2.5	59.0 ± 1.9	1-4	1-4	红花黄色素氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④⑤
阮霁诗 ^[19]	2019	106/92	54.3 ± 1.6	56.3 ± 1.5	4.5 ± 0.7	4.3 ± 0.4	红花黄色素 100 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	1个疗程2周, 间隔3d进行下1个疗程, 共2个疗程	①②③④⑤
李翔 ^[20]	2016	43/43	60.13 ± 3.29	60.21 ± 3.08	NA	NA	注射用红花黄色素 100 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④⑤
袁鹏 ^[21]	2013	43/43	NA	NA	NA	NA	注射用红花黄色素 100 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	NA	①②③④
王爱英 ^[22]	2013	33/33	42-72	43-74	NA	NA	注射用红花黄色素 100 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④
侯明英 ^[23]	2012	68/68	62.6 ± 5.3	62.2 ± 5.6	NA	NA	注射用红花黄色素 100 mg+ 氯化钠溶液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④
胡金伟 ^[24]	2011	34/33	75.1 ± 4.7	74.2 ± 5.1	NA	NA	注射用红花黄色素 300 mg+5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④
金超 ^[25]	2010	65/65	57.10 ± 5.22	57.45 ± 6.67	0.1-5.0	0.2-6.0	注射用红花黄色素 150 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④⑤
李翔宇 ^[26]	2016	39/39	NA	NA	NA	NA	注射用红花黄色素 150 mg+0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1次/d	常规治疗	2周	①②③④

注: NA 为未报告; ^a 试验组患者在对照组治疗基础上联用注射用红花黄色素, 对照组治疗药物包括阿司匹林肠溶片、他汀类或贝特类降脂药、硝酸酯类药物; ①为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), ②为总胆固醇(TC), ③为三酰甘油(TG), ④为高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), ⑤为不良反应发生率

2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果 11项研究^[16-26]基线资料均具有可比性。4项研究^[16-17, 20, 23]明确了具体的随机分组方法,其中3项研究^[16-17, 20]采用随机数字表法、1项研究^[25]采用简单随机(抽签法),故选择性偏倚评价为低风险;其他7项研究^[18-19, 21-22, 24-26]仅提及随机,故选择性偏倚评价为不清楚。1项研究^[19]使用信封法进行分配隐藏,评价为低风险;其余10项研究^[16-18, 20-26]均未提及分配隐藏方法,故因未隐藏分组导致的选择性偏倚评价为不清楚。11项研究^[16-26]均未提及是否使用盲法,故实施偏倚及测量偏倚均评价为不清楚。1项研究^[17]除明确纳入、排除标准外,还明确指出脱落与剔除标准,且严格按照标准执行,研究数据完整;其他10项研究^[16, 18-26]的结果数据的完整性评价为不清楚。11项研究^[16-26]均无选择性报告。1项研究^[22]LDL-C标准差过大,通过邮件与作者联系后明确数据录入错误,其余数据准确,故其他偏倚评价为有;1项研究^[26]的图表行列表头错误,通过邮件与作者联系后明确数据,故其他偏倚评价为有;其他9项研究^[16-21, 23-25]无法判断是否存在其他偏倚,故评价为无。纳入研究的偏倚风险评估结果见表2,偏倚风险条形图见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 LDL-C 11项研究^[16-26]报道了LDL-C,其中1项研究^[22]因联系作者确认标准差录入错误而去除,最终纳入10项研究^[16-21, 23-26]。各研究间有统计学异质性($I^2=80%$, $P < 0.000 01$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,试验组患者LDL-C降低幅度大于对照组,差异有统计学意义 [$MD=-0.60$, $95%CI (-0.72, -0.49)$, $P < 0.000 01$],见图3。亚组分析结果显示,3项研究^[16-18]联用以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗,各研究间有统计学异质性($I^2=71%$, $P=0.03$),去除文献^[17]后各研究间无统计学异质性($I^2=53%$, $P=0.14$),结果显示,红花总黄酮亚组患者LDL-C降低幅度大于对照组,差异有统计学意义 [$MD=-0.69$, $95%CI (-0.83, -0.56)$, $P < 0.000 01$];7项研究^[19-21, 23-26]联用以羟基红花黄

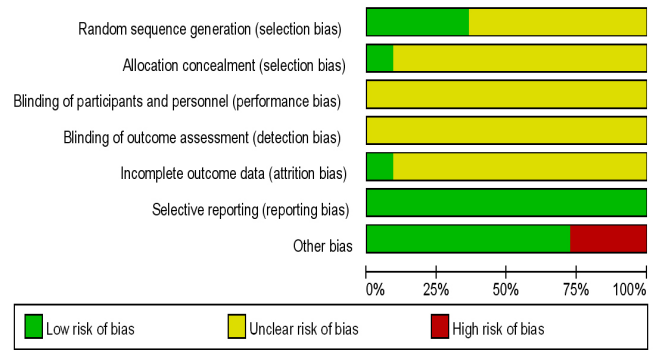


图2 纳入研究的偏倚风险条形图
Figure 2 Bar graph of bias risk for included studies

色素A为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗,各研究间有统计学异质性($I^2=84%$, $P < 0.000 01$),去除两项未明确患者年龄的研究^[21, 26]后各研究间无统计学异质性($I^2=0%$, $P=0.42$),结果显示,羟基红花黄色素A亚组患者LDL-C降低幅度大于对照组,差异有统计学意义 [$MD=-0.60$, $95%CI (-0.66, -0.54)$, $P < 0.000 01$];红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素A亚组间无统计学异质性($I^2=29.9%$, $P=0.23$),见图4。

2.3.2 TC 11项研究^[16-26]报道了TC,各研究间有统计学异质性($I^2=90%$, $P < 0.000 01$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,试验组患者TC降低幅度大于对照组,差异有统计学意义 [$MD=-0.79$, $95%CI (-0.98, -0.59)$, $P < 0.000 01$]。亚组分析结果显示,3项研究^[16-18]联用以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗,各研究间有统计学异质性($I^2=91%$, $P < 0.000 01$),且去除任意一项研究均未明显降低统计学异质性,结果显示,红花总黄酮亚组患者TC降低幅度大于对照组,差异有统计学意义 [$MD=-0.66$, $95%CI (-1.06, -0.26)$, $P=0.001$];8项研究^[19-26]联用以羟基红花黄色素A为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗,各研究间有统计学异质性($I^2=86%$,

表2 纳入研究的偏倚风险评估结果
Table 2 Bias risk assessment results of included studies

第一作者	发表时间(年)	基线资料可比性	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告	其他偏倚来源
					研究者和患者	结局测量者			
鲍巧玲 ^[16]	2018	具有可比性	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
欧杰 ^[17]	2014	具有可比性	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	报告完整	无
周松晶 ^[18]	2011	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
阮霁诗 ^[19]	2019	具有可比性	随机	信封法	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
李翔 ^[20]	2016	具有可比性	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
袁鹏 ^[21]	2013	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
王爱英 ^[22]	2013	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	有
侯明英 ^[23]	2012	具有可比性	简单随机(抽签法)	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
胡金伟 ^[24]	2011	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
金超 ^[25]	2010	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	无
李翔宇 ^[26]	2016	具有可比性	随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报告完整	有

$P < 0.000 01$), 但去除任意一项研究均不能明显降低统计学异质性, 结果显示, 羟基红花黄色素 A 亚组患者 TC 降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-0.84, 95%CI (-1.06, -0.62), $P < 0.000 01$]; 红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素 A 亚组间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.45$), 见图 5。
2.3.3 HDL-C 11 项研究^[16-26] 报道了 HDL-C, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=92\%, P < 0.000 01$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者 HDL-C 升高幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=0.28, 95%CI (0.17, 0.40), $P < 0.000 01$], 见图 6。亚组分析结果显示, 3 项研究^[16-18]

联用以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=77\%, P=0.01$), 去除 1 项研究^[18] 后各研究间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.60$), 结果显示, 红花总黄酮亚组 HDL-C 升高幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=0.14, 95%CI (0.06, 0.21), $P=0.000 2$]。8 项研究^[19-26] 联用以羟基红花黄色素 A 为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=94\%, P < 0.000 1$), 但去除任意 1 项研究均未明显降低统计学异质性, 结果显示, 羟基红花黄色素 A 亚组患者 HDL-C 升高幅度高于对照组, 差异有统计学意义 [MD=0.32, 95%CI (0.16, 0.48), $P < 0.000 01$]; 红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素 A 亚组间有统计学异质性 ($I^2=77.6\%, P=0.03$), 见图 7。

2.3.4 TG 11 项研究^[16-26] 均报道了 TG, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=89\%, P < 0.000 01$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者 TG 降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-0.57, 95%CI (-0.73, -0.41), $P < 0.000 01$], 见图 8。亚组分析结果显示, 3 项研究^[16-18] 联用以红花总黄酮为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=83\%, P=0.003$), 去除 1 项研究^[16] 后各研究间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.34$), 结果显示, 红花总黄酮亚组 TG 降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-0.58, 95%CI (-0.75, -0.42), $P < 0.000 01$]。8 项研究^[19-26] 联用以羟基红花黄色素 A 为主要有效成分的注射用红花黄色素治疗, 各研究间有统计学异质性 ($I^2=79\%, P < 0.000 1$), 但去除任意一项研究均未明显降低统计学异质性, 结果显示, 羟基红花黄色素 A 亚组患者 TG 降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-0.63, 95%CI (-0.78, -0.48), $P < 0.000 1$]; 红花总黄酮亚组和羟基红花黄色素 A 亚组间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.70$), 见图 9。
2.3.5 不良反应发生率 5 项研究^[16, 18-20, 25] 报道了不良反应发生率, 常见不良反应包括胃肠道反应 [RR=1.28, 95%CI (0.29, 5.55), $P=0.74$]、转氨酶升高 [RR=1.33, 95%CI (0.31, 5.70), $P=0.70$]、低血压 [RR=2.61, 95%CI (0.11, 63.24), $P=0.56$], 见表 3。各研究间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.87$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组和对照组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [RR=1.46, 95%CI (0.54, 3.93), $P=0.45$], 见图 10。

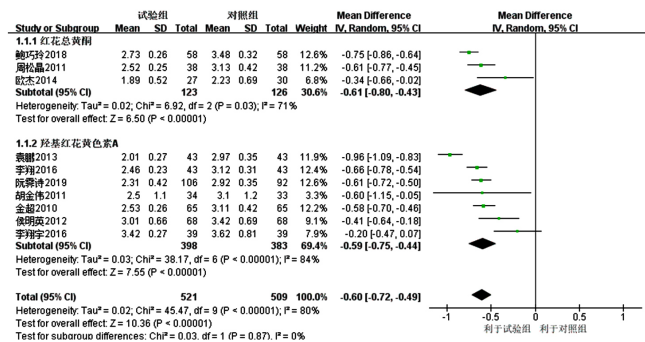


图 3 对照组和试验组患者 LDL-C 降低幅度比较的森林图

Figure 3 Forest map for comparison of LDL-C decrease between the control group and the experimental group

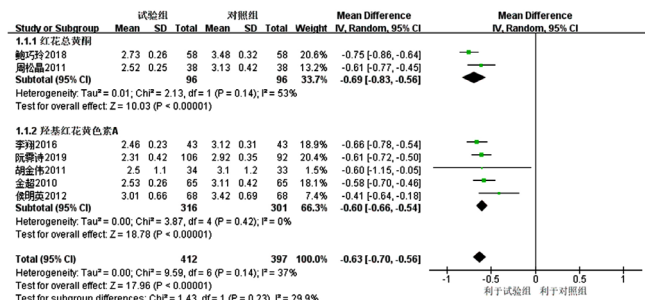


图 4 经敏感性分析的对照组和试验组患者 LDL-C 降低幅度比较的森林图

Figure 4 Forest map for comparison of LDL-C decrease between the control group and the experimental group with sensitive analysis

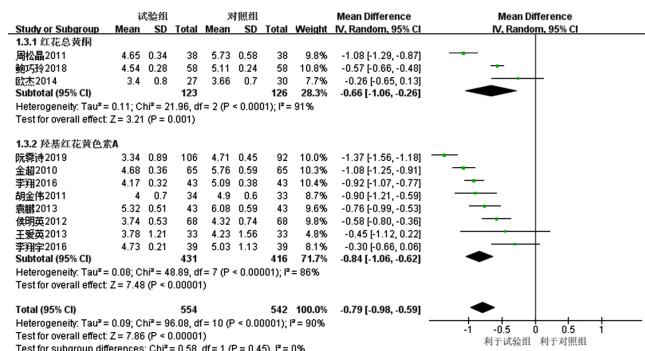


图 5 对照组和试验组患者 TC 降低幅度比较的森林图

Figure 5 Forest map for comparison of TC decrease between the control group and the experimental group

表 3 试验组和对照组患者不良反应发生情况

Table 3 Adverse reactions in the experimental group and the control group

不良反应类型	试验组 (n/N)	对照组 (n/N)	OR (95%CI)	P 值
胃肠道反应	4/164	3/150	1.28 (0.29, 5.55)	0.74
转氨酶升高	4/58	3/58	1.33 (0.31, 5.70)	0.70
低血压	1/106	0/92	2.61 (0.11, 63.24)	0.56
合计	9/310	6/296	1.46 (0.54, 3.93)	0.45

注: OR= 优势比

3 讨论

研究表明, 血脂异常是心血管疾病风险增加的主要原因

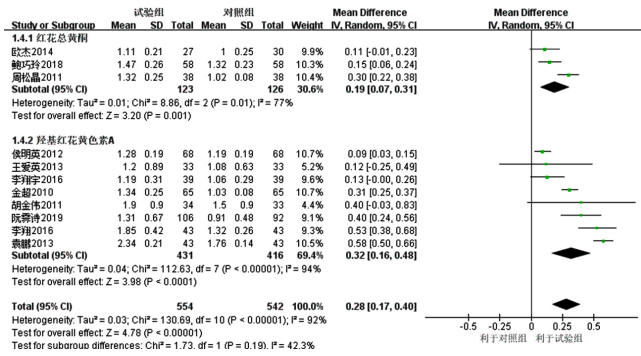


图6 对照组和试验组患者 HDL-C 升高幅度比较的森林图

Figure 6 Forest map for comparison of HDL-C between the control group and the experimental group

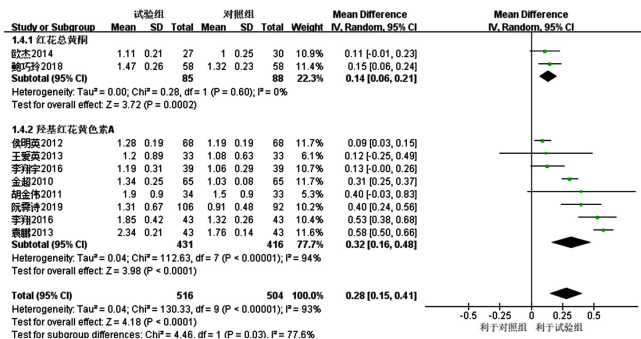


图7 经敏感性分析的对照组和试验组患者 HDL-C 升高幅度比较的森林图

Figure 7 Forest map for comparison of HDL-C between the control group and the experimental group with sensitive analysis

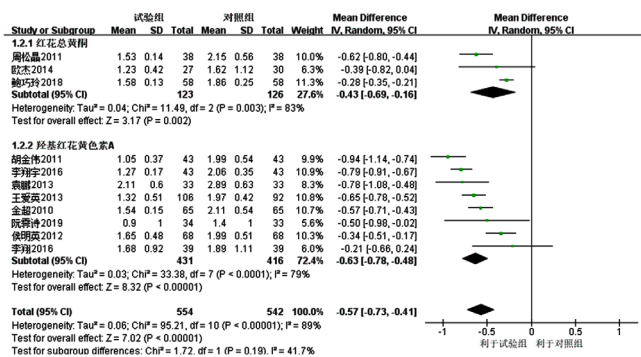


图8 对照组和试验组患者 TG 降低幅度比较的森林图

Figure 8 Forest map for comparison of TG decrease between the control group and the experimental group

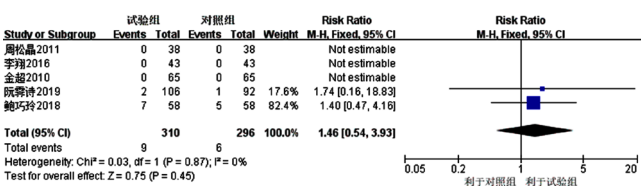


图10 对照组和试验组患者不良反应发生率比较的森林图

Figure 10 Forest map for comparison of incidence rate of adverse reactions between the control group and the experimental group

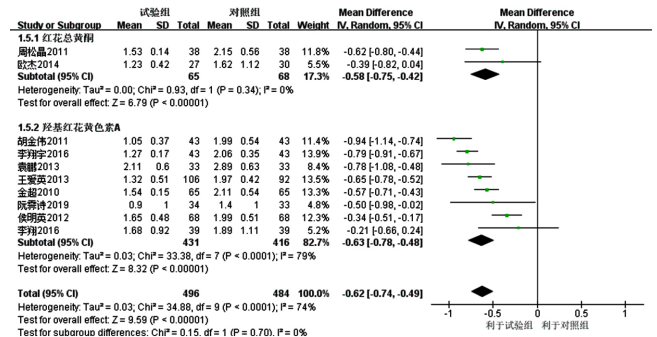


图9 经敏感性分析的对照组和试验组患者 TG 降低幅度比较的森林图

Figure 9 Forest map for comparison of TG decrease between the control group and the experimental group with sensitive analysis

之一^[27]。目前,临床上对于冠心病患者在明确个体风险程度后,常采用饮食、运动或调脂药物进行干预,但调脂药物可能引发 Q-T 间期延长、转氨酶升高等不良反应。既往临床证据表明,联用注射用红花黄色素能有效改善稳定型心绞痛患者的临床症状并提高其心电图疗效^[28],此外还可提高不稳定型心绞痛患者硝酸甘油减量、有效率、心电图疗效、肌钙蛋白 T 降低程度等^[29]。但目前尚无研究分析不同主要有效成分的注射用红花黄色素治疗效果的差异,而这对于注射用红花黄色素的临床适用范围具有一定影响。

3.1 本次 Meta 分析结果 本次 Meta 分析最终纳入 11 项 RCT,结果显示,试验组患者 LDL-C 降低幅度、TC 降低幅度、TG 降低幅度、HDL-C 升高幅度大于对照组,提示常规治疗联合注射用红花黄色素能有效改善冠心病患者血脂指标,平均降低 LDL-C 水平 0.63 mmol/L、TC 水平 0.79 mmol/L、TG 水平 0.62 mmol/L,平均升高 HDL-C 水平 0.28 mmol/L;亚组分析结果显示,以羟基红花黄色素 A 为主要成分的注射用红花黄色素和以红花总黄酮为主要成分的注射用红花黄色素在降低 LDL-C、TC、TG 水平方面无明显差异,但以羟基红花黄色素 A 为主要成分的注射用红花黄色素在升高 HDL-C 水平方面临床获益更大。本次 Meta 分析结果还显示,试验组和对照组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示联用注射用红花黄色素不会增加胃肠道反应、转氨酶升高、低血压等不良反应发生风险。

3.2 本次 Meta 分析的局限性 (1)本次 Meta 分析纳入的文献质量不高,异质性较大。11 项研究总样本量为 1 096 例,其中最大样本量 198 例、最小样本量 57 例;纳入的研究均未描述是否采用盲法,冠心病临床分型不一致且未进行亚组分析。(2)仅 1 项研究^[10]是病证结合理论指导下的 RCT,招募的患者以血瘀证为主,符合注射用红花黄色素的用药要求,余研究未分析证候分型,故无法避免因未对证用药而产生的不良反应。(3)世界卫生组织根据血浆 LP 谱将血脂异常分为 5 类,但纳入研究均未指出患者血脂异常所属分型,也未将极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、血浆乳糜微粒 (chylomicrons, CM) 作为结局指标,不利于分析联用注射用红花黄色素干预冠心病的适用范围。(4)本研究

未检索灰色文献,且各研究间存在药物使用剂量、药物有效成分等多维度差异,故存在一定发表偏倚。

综上所述,联用注射用红花黄色素可有效降低冠心病患者 LDL-C、TC、TG 水平,升高 HDL-C 水平,纠正血脂异常,且不同主要有效成分的注射用红花黄色素对冠心病患者血脂指标的改善作用无明显差异,且不增加不良反应,但上述结论仍需高质量研究进一步支持。首先,建议在未来的研究中参考药物说明书,在病证结合理论体系下进行中药注射剂的 RCT,并增设与出血风险相关的不良反应观察指标。其次,可考虑增加 VLDL、CM 等指标,明确血脂异常患者的临床分型及注射用红花黄色素的适用范围。最后,对于同类 RCT,仍需要明确样本量的计算方法,病例脱落、剔除标准,常规用药类型及剂量,以减少文献的相关偏倚风险,提高证据质量。

作者贡献:李洪峥、滕羽鸥、赵鑫进行文章的构思与设计;李洪峥、杨光、陈恒文进行研究的实施与可行性分析;李洪峥、滕羽鸥、赵鑫、傅梦薇进行数据收集、整理、分析;李洪峥、滕羽鸥、杨光、赵鑫、陈恒文进行结果分析与解释;李洪峥负责撰写、修订论文;陈恒文负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 李镒冲,刘世伟,曾新颖,等.1990—2016年中国及省级行政区心血管病疾病负担报告[J].中国循环杂志,2019,34(8):729-740.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.08.001.
LI Y C, LIU S W, ZENG X Y, et al. Report on burden of cardiovascular diseases from 1990 to 2016 in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34 (8) : 729-740. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.08.001.
- [3] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel Members. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8 (1) : 29-60. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.12.005.
- [4] GOLDBERG R B, STONE N J, GRUNDY S M, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73 (24) : e285-350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [5] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 executive summary [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8 (5) : 473-488.
- [6] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4-28.
- [7] 吴海芳,何庆勇,刘旭东,等.1019例血脂异常患者的中医证候分布规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2672-2675.
- [8] WU H F, HE Q Y, LIU X D, et al. Regularity study of traditional Chinese medicine syndrome distribution in 1 019 cases patients with dyslipidemia [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33 (6) : 2672-2675.
- [9] 洪敏,郭姣,曾小烈,等.广东地区血脂异常中医证候分布规律初探[J]. 新中医, 2012, 44(7): 11-13.
- [9] 孙晓伟,王阶,褚福永,等.冠心病心绞痛病证结合方证对应的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1739-1741.
SUN X W, WANG J, CHU F Y, et al. Clinical study of prescriptions corresponding to syndrome in treating angina pectoris based on combination of disease and syndrome [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 37 (9) : 1739-1741.
- [10] 杨晓媛,任玉芳.红花黄色素药理作用研究进展[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(3): 421-424.
- [11] YU S Y, LEE Y J, KIM J D, et al. Phenolic composition, antioxidant activity and anti-adipogenic effect of hot water extract from safflower (Carthamus tinctorius L.) seed [J]. Nutrients, 2013, 5 (12) : 4894-4907. DOI: 10.3390/nu5124894.
- [12] 李玉慈,徐启耀,王贤恩,等.红花黄色素联合西药治疗冠心病不稳定型心绞痛的 meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(22): 2842-2849. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.22.014.
LI Y C, XU Q Y, WANG X E, et al. Safflower yellow and western medicine in the treatment of unstable angina: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2017, 15 (22) : 2842-2849. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.22.014.
- [13] 童文,杨晓,胡尚钦,等.变异白色红花总黄酮提取物安全性毒理学评价[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(2): 202-209. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.2.006.
TONG W, YANG X, HU S Q, et al. Toxicological safety evaluation of total flavones extract from white safflower variety [J]. Natural Product Research and Development, 2016, 28 (2) : 202-209. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.2.006.
- [14] 国家药品监督管理局. 国产药品 [EB/OL]. [2021-03-15]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604>, 2015-08-17/2020-04-19.
- [15] HIGGINS J P T, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0 (updated July 2019) [S]. https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/karlowski/handbook_4_2_6_Karlowski.pdf.
- [16] 鲍巧玲.红花黄色素氯化钠注射液联合曲美他嗪治疗不稳定性心绞痛患者疗效及对血脂和动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22): 5386-5388. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.22.004.
- [17] 欧杰.红花黄色素治疗不稳定型心绞痛血症证患者的疗效观察

[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[18] 周松晶, 李玉玲, 黄东勉. 红花黄色素注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛 38 例疗效观察 [J]. 海南医学, 2011, 22 (20): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2011.20.028.

[19] 阮霁诗, 彭玲, 郑斌, 等. 美托洛尔联合红花黄色素注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效分析 [J]. 西部医学, 2019, 31 (10): 1601-1604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2019.10.024. RUAN J S, PENG L, ZHENG B, et al. Curative effect analysis of metoprolol combined with safflower yellow injection in the treatment of unstable angina pectoris [J]. Medical Journal of West China, 2019, 31 (10): 1601-1604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2019.10.024.

[20] 李翔, 高毅滨, 郑文武. 红花黄色素联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016 (9): 1360-1364.

[21] 袁鹏, 刘敏, 焦玉娟. 红花黄色素治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11 (8): 937-938. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.08.022.

[22] 王爱英, 谢红琴. 红花黄色素联合辛伐他汀滴丸治疗不稳定型心绞痛临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8 (12): 143-145. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.12.110.

[23] 侯明英. 注射用红花黄色素对冠心病患者炎症因子的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10 (12): 1511-1512. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2012.12.058.

[24] 胡金伟. 中西医结合治疗老年冠心病临床观察 [J]. 山西中医, 2011, 27 (8): 22-23. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2011.08.015.

[25] 金超. 红花黄色素治疗不稳定型心绞痛 65 例 [J]. 中国中医急症, 2010, 19 (11): 1952-1953. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2010.11.066.

[26] 李翔宇. 红花黄色素在不稳定型心绞痛中的辅助治疗效果评估 [J]. 心理医生, 2016, 22 (28): 15-16.

[27] YANG X L, LI J X, HU D S, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China) [J]. Circulation, 2016, 134 (19): 1430-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.

[28] 洪小凤, 许新容, 林晶. 红花黄色素治疗稳定型心绞痛疗效的 meta 分析 [J]. 海峡药学, 2014 (11): 122-126. HONG X F, XU X R, LIN J. Meta-analysis of safflower yellow injection for the treatment of stable angina pectoris [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2014 (11): 122-126.

[29] 李玉慈, 徐启耀, 王贤恩, 等. 红花黄色素联合西药治疗冠心病不稳定型心绞痛的 meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (22): 2842-2849. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.22.014.

(收稿日期: 2021-05-06; 修回日期: 2021-07-07)
(本文编辑: 谢武英)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南 / 指南解读、述评、Meta 分析 / 系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后 1~2 个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后 1~2 个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种 / 一组疾病规律的专题研究(由 4~6 篇文章组成)缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发 / 研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后 2~3 个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网 (www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制 15~30 d 以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话: 18833006545/0310-2067168, 微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfgbzz@chinagnp.net.cn。

(本刊编辑部)