

● 文献研究 ●

引用:马月蕾,马月香.银杏叶治疗高脂血症临床疗效及安全性 Meta 分析[J].湖南中医杂志,2020,36(4):124-128.

银杏叶治疗高脂血症临床疗效及安全性 Meta 分析

马月蕾,马月香

(山东中医药大学,山东 济南,250014)

[摘要] 目的:系统分析评价银杏叶治疗高脂血症的临床疗效及安全性。方法:计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(WANGFANG DATA)、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、EmBase、Cochrane 图书馆、Web of Science 等数据库中有关银杏叶治疗高脂血症的临床随机对照试验(RCT)。采用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行数据分析。结果:共纳入 13 项研究,1187 例研究对象。试验组的临床疗效和对血三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的改善优于对照组[OR=2.97,95%CI(1.94,4.56), $P<0.00001$;MD=-0.16,95%CI(-0.28,0.05), $P=0.006$ 和 MD=0.18,95%CI(0.01,0.35), $P=0.03$]。对于血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的改善 2 组无明显差异[MD=-0.42,95%CI(-1.05,0.21), $P=0.19$ 和 MD=0.07,95%CI(-0.45,0.60), $P=0.78$]。试验组无明显不良反应。结论:银杏叶及其中药制剂治疗高脂血症的临床疗效好,且无明显不良反应,安全性高。

[关键词] 高脂血症;银杏叶;临床疗效;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R259.892 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.04.052

高脂血症是指血浆中胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和(或)低密度脂蛋白(LDL)水平的升高,也包含高密度脂蛋白(HDL)水平的降低。高脂血症常常与其他心血管危险因素相互作用而增加动脉粥样硬化的风险,从而导致心脑血管疾病的发生,并进一步导致死亡率的升高。虽然现代医学对本病的诊疗已经较为完善,但其长期用药治疗对人体有一定的毒副作用,如多种降脂药物均可对肝肾功能以及肌肉产生损害等,这些毒副作用成为了本病的治疗难点^[1]。因此,寻找有效、安全性高的降脂药物具有重要意义。

银杏化学成分丰富,具有多种生物学活性^[2]。现代研究技术已经实现了从银杏叶中提取多种有效成分,其中有 2 种具有较高的药用价值,分别为黄酮、萜内酯,简称为银杏叶提取物^[3]。研究表明,银杏叶具有抗炎、抗菌、抗毒性,清除自由基,抗氧化,调节血糖、血脂,改善肝功能等药理作用^[4]。银杏叶配伍药方及其提取物对高脂血症以及心血管疾病具有较好的防治功能^[2]。本研究对银杏叶治疗高脂血症的临床疗效及安全性进行 Meta 分析,以期临床实践提供更多公正客观的依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、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、EmBase、Cochrane 图

书馆、Web of Science 等数据库,中文以银杏叶、银杏胶囊、高脂血症、血脂异常为检索词或主题词或关键词字段,英文以 Ginkgo biloba、Ginkgo capsule、hyperlipemia、dyslipidemia 为检索词,在上述数据库中全面的进行文献检索,检索时间从建库至 2019 年 2 月 28 日。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 符合高脂血症诊断标准或既往已确诊为高脂血症的患者。

1.2.2 文献类型 1)所有针对银杏叶及其中药制剂(银杏叶提取物以及银杏叶作为君药的中药方剂、中成药)治疗高脂血症的疗效和安全性比较的随机对照试验(RCT)。2)作者单位、收录期刊、发表时间等一般资料齐全。

1.2.3 干预措施 1)试验组口服银杏叶及其中药制剂,观察组口服其他常规降脂药物。2)各组对研究对象的检查方式、参考标准等均一致。

1.2.4 结局指标 各组治疗后的总有效率、不良反应发生情况以及治疗前后实验室指标[TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。

1.3 排除标准 1)动物实验和理论研究的文献;2)未设计对照组;3)研究设计不严谨;4)重复发表及数据不详的文献;5)个案报道及综述。

1.4 资料提取 文献的题目、作者及其发表时间、文献来源

第一作者:马月蕾,女,2017 级硕士研究生,研究方向:中医内科学(心、脑血管及呼吸系统疾病研究)

通讯作者:马月香,女,教授,博士研究生导师,研究方向:中医内科学(心、脑血管及呼吸系统疾病研究),E-mail: 1145155287@qq.com

以及研究设计、研究对象、基线情况、干预措施及观察结果。

1.5 文献筛选及质量评价 文献的筛选由2位研究人员独立进行,先通过阅读文献标题和摘要初筛,再阅读全文并判断是否符合纳入与排除标准。对筛选的文献进行交叉核对与质量评估,意见相左时,应进行讨论或参考第三方意见。文献的质量评价采用Cochrane评价手册Hand-book 5.1.0中的“偏倚风险评估”系统进行评价,项目包括7个:1)序列产生;2)分配隐藏;3)对方案实施者采用盲法;4)对结果测量者采用盲法;5)不完全结局资料;6)选择性结局报告;7)其他偏倚来源。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.3软件对纳入文献进行分析,选用比值比(OR)作为计数资料统计量;选用均数差(MD)作为计量资料统计量,并计算95%可信区间(CI)。P<0.05为差异有统计学意义。当各研究结果P>0.1,I²<50%时,认为各研究间异质性可接受,采用固定效应模型分析;当P<0.1,I²>50%时,认为各研究间存在

异质性,并寻找异质性来源,对可能的异质性来源进行敏感性分析。当各研究组存在统计学异质性而无临床异质性存在时,则采用随机效应模型进行分析。若研究资料不能进行Meta分析时,则只对其进行描述性分析。绘制漏斗图(funnel plot)分析是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索情况 共检索到文献2134篇,其中CNKI 255篇,CBM 774篇,WANFANG DATA 633篇,VIP 325篇,PubMed 64篇,EmBase 39篇,Cochrane图书馆16篇,Web of Science 28篇,去掉重复的文献后,剩余1431篇,浏览文献标题和摘要后排除1401篇,剩余的30篇下载全文,通过人工全文浏览,并按照纳入及排除标准,最终纳入文献13篇^[5-17],共1187例研究对象。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入研究的基本特征详见表1;质量评价结果详见图1。

表1 纳入研究的基本特征

作者	发表年份	病例数(T/C)	性别(男/女,例)		年龄(岁)		干预措施		疗程(d)	结局指标
			T	C	T	C	T	C		
梁莱军等 ^[5]	1996	30/20					浓缩银杏叶口服液,20 ml,每天3次,口服	烟酸肌醇酯治疗,每次0.4 g,每天3次,口服	28	②③⑤
李国平等 ^[6]	1997	50/50	38/12	36/14	58.3	55.0	银杏养心益脑胶囊,每天2次	烟酸肌醇酯胶囊,每天3次,每次0.4 g	30	②③⑤
冯莉等 ^[7]	1998	68/32	38/30	17/15	54	52	金纳康银杏叶提取液治疗,每次20 ml,每天3次,口服	烟酸肌醇酯治疗,每次0.4 g,每天3次,口服	90	②③⑤
孙敦瑞等 ^[8]	2001	50/50	35/15	32/18	54.8±6.0	57.4±8.0	口服银杏叶片,每次2片,每天3次	口服烟酸肌醇酯片,每次0.4 g,每天3次	30	①②③⑤
施建发等 ^[9]	2003	46/24	30/16	16/8	58	56	口服银杏叶片,每天3次,每次2片	口服烟酸肌醇酯,每天3次	84	①②③④⑤
张寒 ^[10]	2003	76/70	42/34	39/31			银杏达莫注射液20 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,每天1次	口服脂必妥1.05 g,每天3次	14	①②③
陈鑫等 ^[11]	2006	30/30	16/14	15/15	58.32±10.34	57.68±11.15	银杏达莫注射液20 ml,5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液250 ml,静脉滴注1.5~2.5 h,每天1次	盐酸芐嗪200 mg加入5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液250 ml,静脉滴注1.5~2.5 h,每天1次	14	②③⑤
杜丽 ^[12]	2010	61/34					口服银杏叶片,2片,每天3次	口服血脂康,2粒,每天3次	84	①②③④⑤
郭洪等 ^[13]	2011	30/30	12/18	12/18	60	60	口服银杏磷脂胶囊(自制,每粒0.44g)1.75 g/d	血脂康胶囊1.2g/d,均分2次,早晚饭后服	84	②③④⑤
周翠新 ^[14]	2013	33/33	19/14	20/13	48.19±4.36	47.68±6.12	口服银杏叶胶囊,每次2粒,每天3次	辛伐他汀片10 mg,晚饭后顿服	56	①
周运东 ^[15]	2013	50/50	35/15	32/18	54.5±6.0	57.4±8.0	口服银杏叶胶囊,每次1粒(0.25 g),每天3次	口服辛伐他汀片(舒降之),每次10 mg,晚间顿服	30	①②③⑤
彭勇 ^[16]	2014	40/20	21/19	9/11	35.6	34.0	银杏降脂饮加减,将药煎取400低,分早中晚饭后温服,每天3次	血脂康胶囊,每天2次,每次2粒	90	①②③④⑤
曾远强等 ^[17]	2015	89/91	45/44	46/45	46.1±6.2	45.5±6.6	口服银杏叶胶囊,每次2粒,每天3次	辛伐他汀胶囊,每天1~2粒(10~20 mg),每天1次,晚餐时服用	56	①②③④⑤

注:T—治疗组;C—对照组;①—总有效率;②—血TC;③—血TG;④—血LDL-C;⑤—血HDL-C

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床总有效率 共8项研究^[8-10,12,14-17]报道了银杏叶及其中药制剂与常规药物在治疗高脂血症上的临床有效率,异质性检验表明各研究之间异质性较大(I²=69%),故进行敏感性分析,寻找异质性来源。经过逐篇排除文献,发现曾远强等^[17]研究为主要异质性来源。剔除此文献后,异质性结果显示(P=0.41,I²=2%),其余试验具有同质性,故采取固定效应模型进行分析,结果提示差异具有统计学意义[OR=2.97,95%CI(1.94,4.56),P<0.00001]。故试验组临床疗效优于对照组。(见图2)

2.3.2 血TC水平 共12项研究^[5-13,15-17]报道了银杏叶及其中药制剂对血TC水平的影响,其中张寒^[10]的研究未报道对照组治疗前后血TC值,予以排除。其余11项研究进行异质性检验显示各研究之间异质性较大(I²=98%),故进行敏感性分析,逐篇排除文献后无法发现异质性来源。经过分析发现,虽然各研究组存在统计学异质性,但是临床异质性存在的可能性不大,所以选取随机效应模型分析。结果显示差异无统计学意义[MD=-0.42,95%CI(-1.05,0.21),P=0.19],表明银杏叶及其中药制剂与常规药物对血TC水平的改善无明显差别。(见图3)

陈鑫2006	郭洪2011	梁莱军1996	杜丽2010	李国平1997	曾远强2015	施建发2003	彭勇2014	张寒2003	孙敦涛2001	周运东2013	周翠新2013	冯莉1998
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Random sequence generation (selection bias)

Allocation concealment (selection bias)

Blinding of participants and personnel (performance bias)

Blinding of outcome assessment (detection bias)

Incomplete outcome data (attrition bias)

Selective reporting (reporting bias)

Other bias

图1 纳入文献的质量评价

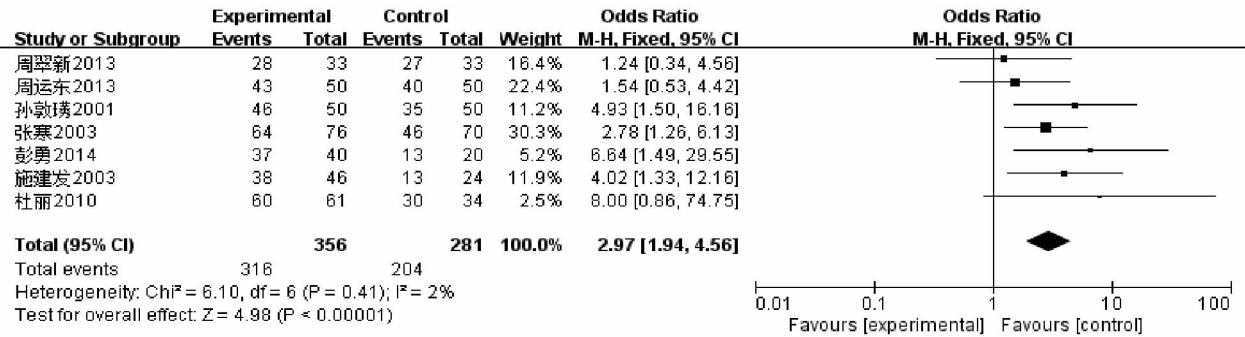


图2 临床有效性的 Meta 分析

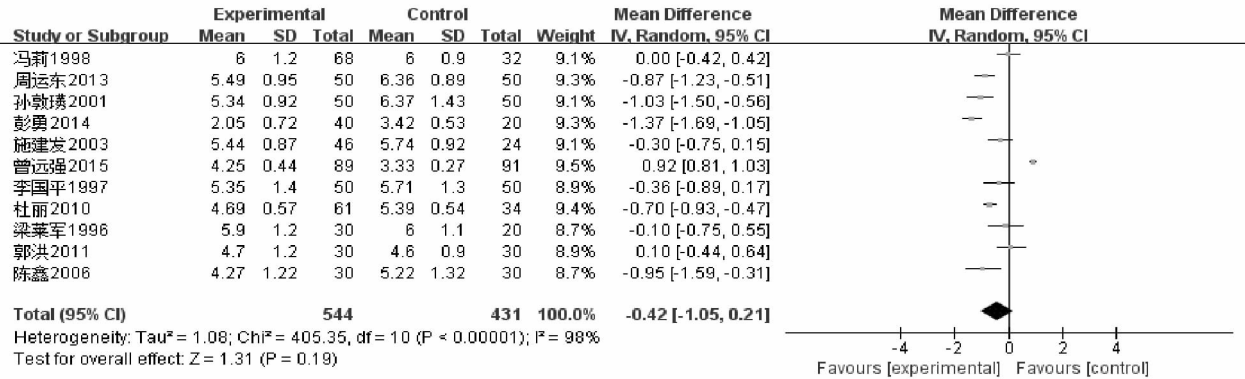


图3 血 TC 水平变化的 Meta 分析

2.3.3 血 TG 水平 共 12 项研究^[5-13,15-17]报道了银杏叶及其中药制剂对血 TG 水平的影响,其中张寒^[10]的研究未报道对照组治疗前后血 TG 值,予以排除。异质性检验提示各研究之间异质性较大($I^2=92%$),故进行敏感性分析,寻找异质性来源。经过逐篇排除文献,发现彭勇^[16]、曾远强等^[17]研究为主要异质性来源。剔除文献后,异质性结果显示($P=0.41, I^2=3%$),其余试验具有同质性,故选用固定效应模型进行分析,结果显示差异具有统计学意义[MD = -0.16, 95% CI (-0.28 - 0.05), $P=0.006$]。表明银杏叶及其中药制剂对血 TG 水平的改善要优于常规药物组。(见图 4)

2.3.4 血 LDL-C 水平 共 5 项研究^[9,12-13,16-17]报道了银杏叶及其中药制剂对血 LDL-C 水平的影响,进行异质性检验提示各研究之间异质性较大($I^2=97%$),故进行敏感性分析,逐篇排除文献后无法发现异质性来源。通过分析发现,

虽然各研究组存在统计学异质性,但是无明显的临床异质性,故选用随机效应模型进行分析。结果显示差异无统计学意义[MD = 0.07, 95% CI (-0.45, 0.60), $P=0.78$],表明银杏叶及其中药制剂与常规药物对血 LDL-C 水平的改善无明显差别。(见图 5)

2.3.5 血 HDL-C 水平 共 11 项研究^[5-9,11-13,15-17]报道了银杏叶及其中药制剂对血 HDL-C 水平的影响,进行异质性检验提示各研究之间异质性较大($I^2=96%$),故进行敏感性分析,逐篇排除文献后无法发现异质性来源。分析后发现虽各研究组存在统计学异质性而临床异质性存在可能性不大,故选用随机效应模型进行分析。结果显示差异有统计学意义[MD = 0.18, 95% CI (0.01, 0.35), $P=0.03$],表明银杏叶及其中药制剂对血 HDL-C 水平的改善要优于常规药物组。(见图 6)

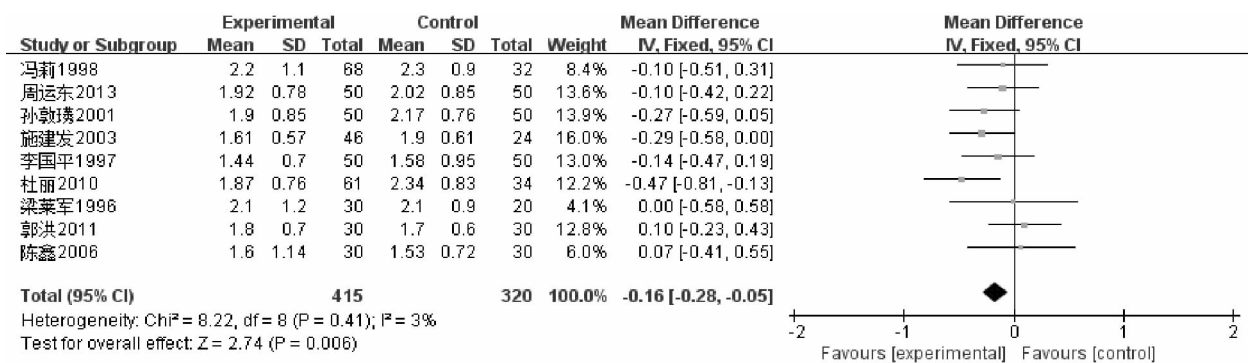


图4 血TG水平变化的Meta分析

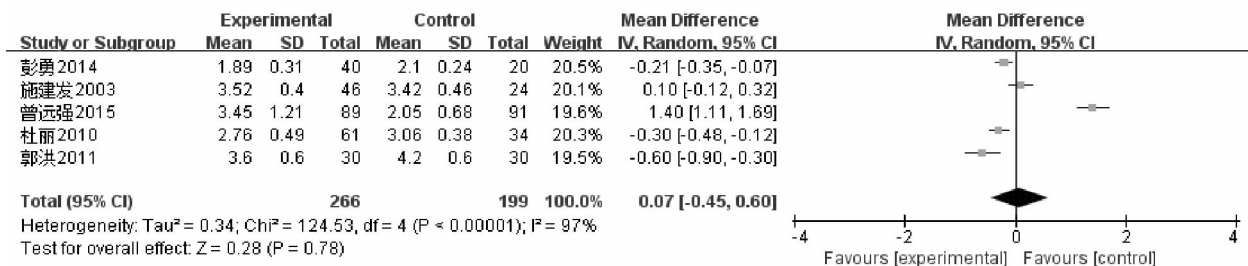


图5 血LDL-C水平变化的Meta分析

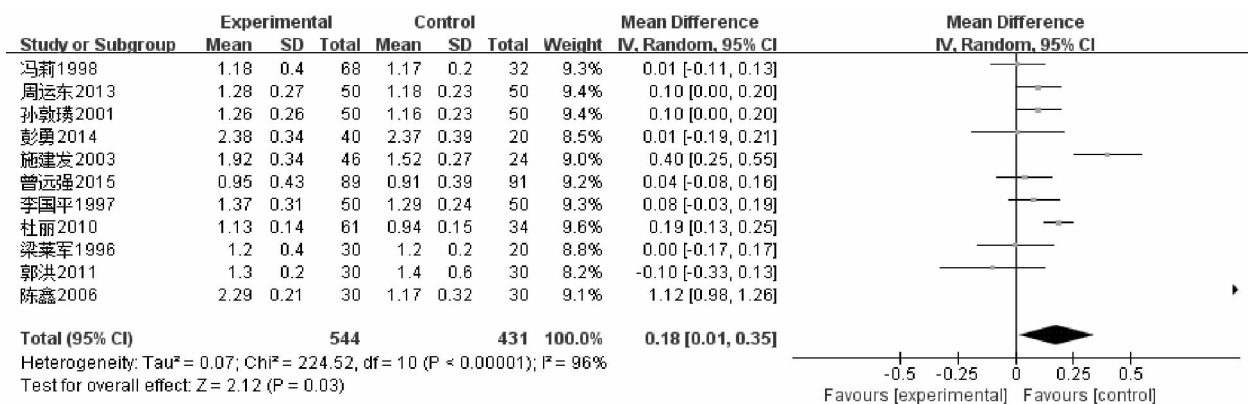


图6 血HDL-C水平变化的Meta分析

2.4 不良反应发生情况 共10项研究^[6,8-11,13-17]报道了不良反应的发生情况,研究数据不能进行Meta分析,只对其进行描述性分析。其中试验组均未发生不良反应,3项研究^[6,13,17]报道了对照组发生的不良反应,主要有皮疹、面部潮红以及胃肠道不适症状如恶心、呕吐等,说明银杏叶及其中药制剂治疗高脂血症的不良反应情况发生较少,安全性较高。

2.5 发表偏倚 通过漏斗图分别对各项指标进行分析,结果表明各项指标均基本对称,而对血HDL-C水平的研究存在发表偏倚。对于研究结果发表偏倚的产生,可能由以下情况导致:1)纳入的文献来源较少;2)研究对象的背景存在差异,血脂基础水平差异;3)各研究干预措施差异;4)试验规模大小不同;5)受文献作者、研究者、杂志编审者对文献的主观因素的影响,发表性偏倚不可避免。上述这些情况,可能都会对本次Meta分析结果产生影响。(见图7~11)

2.6 敏感性分析 可对同一组研究资料采用不同方式进

行处理分析,比如对其分别采用固定效应模型和随机效应模型进行分析,并将2种方式分析的结果进行比较;或再次进行文献的筛选,调整纳入标准(特别是尚有争议的研究),排除低质量的研究,同时也发现调整后的结果未发生大的改变,表明其结果稳定性好。

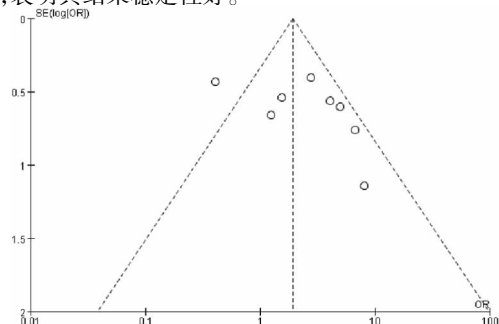


图7 临床总有效率漏斗图

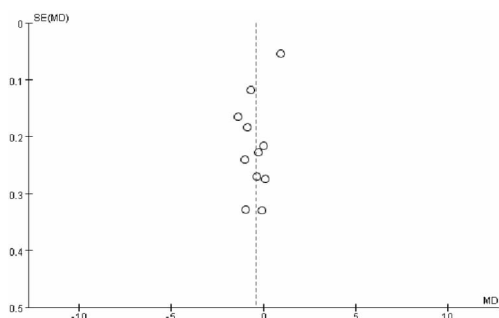


图8 血TC变化漏斗图

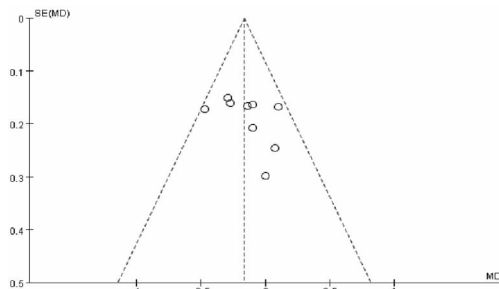


图9 血TG变化漏斗图

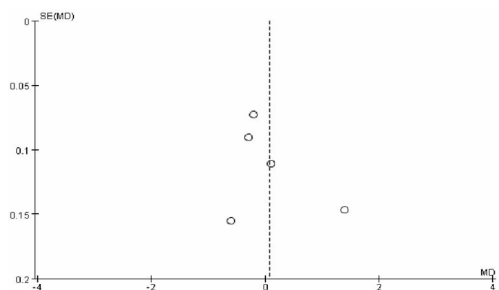


图10 血LDL-C变化漏斗图

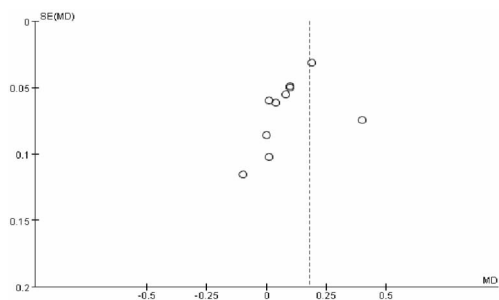


图11 血HDL-C变化漏斗图

3 讨论

银杏叶味甘、苦、涩,性平,有毒,从银杏叶中提取的黄酮及萜内酯等有效成分具有较高的药用价值^[3]。李传勋等^[18]研究表明银杏叶水提取物对于降低血TC具有较好的疗效。近年来有关银杏叶的探索很多,临床中银杏叶改善血脂水平亦取得较好的效果,但仍然缺乏大规模RCT的有力支持。本研究全面地检索了银杏叶治疗高脂血症的相关文献,把分散的、独立的、小规模的研究通过Meta分析后,得出相对真实的、大数据的结论,从而进一步证实银杏叶疗效的确定性。

Meta分析结果显示,银杏叶治疗高脂血症的临床疗效

以及对血TG、HDL-C水平的改善要优于辛伐他汀片、烟酸肌醇酯、血脂康胶囊、脂必妥、盐酸芴嗪注射液,而对于血TC、LDL-C水平的改善与对照组差异无统计学意义。结果表明,银杏叶及其中药制剂可降低高脂血症患者的TC、TG、LDL-C水平,同时升高HDL-C水平,且对于TG、HDL-C水平的改善更为明显。

综上,银杏叶及其中药制剂治疗高脂血症的临床疗效好,且无明显不良反应,安全性高。此次Meta分析具有一定的局限性,符合条件的RCT较少,且纳入的试验样本量较小,且有些样本对于是否双盲、分配方案隐藏并未加以说明。所以本研究对临床的指导意义还有待进一步验证,尚需开展更多大样本、覆盖面广的RCT,以进一步明确银杏叶降脂的临床疗效。

参考文献

- [1] 张莉. 中医药治疗高脂血症研究进展与展望[J]. 河北中医, 2007, 29(4): 376-377.
- [2] 陈华海, 曹林艳, 胡云霏, 等. 基于CNKI和Pubmed数据库的银杏相关文献现状分析[J]. 现代农业科技, 2018, 47(24): 140-143.
- [3] 朱燕梅, 黄玉珊, 王秋林. 银杏叶制剂在心血管疾病中的应用进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(4): 64-67.
- [4] 金萍. 银杏叶的药理功能及银杏叶胶囊临床治疗高脂血症的研究[J]. 首都医药, 2012, 19(8): 50-51.
- [5] 梁莱军, 冯莉, 于志昂, 等. 浓缩银杏叶口服液对高脂血症病人血脂等影响[J]. 中国药业, 1996, 5(7): 46.
- [6] 李国平, 闫润香. 银杏养心益脑胶囊治疗高脂血症50例疗效观察[J]. 实用医技杂志, 1997, 4(10): 782.
- [7] 冯莉, 李明华, 张洪亮. 银杏叶制剂对高脂血症病人的微循环、血流变学和血脂的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 1998, 7(1): 43-45.
- [8] 孙敦琰, 王如侠, 俞军. 银杏叶片治疗高脂血症的临床研究[J]. 四川中医, 2001, 19(10): 20-22.
- [9] 施建发, 蒋慧琴. 银杏叶片治疗中老年高脂血症临床疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2003, 12(4): 258-259.
- [10] 张寒. 银杏达莫注射液治疗高脂血症76例的临床疗效观察[J]. 中华医药学杂志, 2003, 2(12): 23-24.
- [11] 陈鑫, 杨丽娜, 李超. 银杏达莫注射液对血脂指标影响的研究[J]. 医学检验与临床, 2006, 17(1): 44-45.
- [12] 杜丽. 银杏叶片治疗老年原发性高脂血症疗效观察[J]. 中国医药咨讯, 2010, 2(7): 206-207.
- [13] 郭洪, 罗瑛, 管红珍, 等. 银杏磷脂胶囊与血脂康胶囊治疗高脂血症的疗效比较[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(19): 1613-1615.
- [14] 周翠新. 银杏叶胶囊治疗高脂血症疗效及安全性观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(1): 71.
- [15] 周运东. 银杏叶胶囊治疗高脂血症临床研究[J]. 新中医, 2013, 45(10): 15-17.
- [16] 彭勇. 银杏降脂饮治疗高脂蛋白血症40例[J]. 江西中医药, 2014, 45(2): 35-37.
- [17] 曾远强, 张燕辉. 银杏叶胶囊与阿伐他汀胶囊治疗高脂血症疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(12): 1767-1769.
- [18] 李传勋, 周琴, 高广献, 等. 银杏叶黄酮对高脂大鼠血脂水平的影响[J]. 大连医科大学学报, 2001, 23(3): 179-180.

(收稿日期: 2019-05-07)