

• 中藥現代化論壇 •

血脂康膠囊上市後治療血脂異常證候再評價研究的思考

何 偉, 謝雁鳴*, 王永炎

(中國中醫科學院中醫臨床基礎醫學研究所, 北京 100700)

摘 要: 血脂康膠囊是由特製紅曲提煉製得的現代調節血脂中藥製劑, 其上市後所進行的大量研究從西藥學角度證實了其可有效調節血脂異常水平, 但少見有關血脂康對血脂異常患者中醫證候改善報道, 反映出目前對血脂康是“辨證論治”中藥, 還是“專病專用”西藥的認知缺陷。為了解決血脂康的定性問題, 合理指導臨床用藥, 急需進行血脂康治療血脂異常中醫臨床再評價研究。

關鍵詞: 血脂康膠囊; 證候; 上市後臨床再評價

中圖分類號: R285.53 文獻標識碼: A 文章編號: 0253-2670(2010)12-1929-03

Thinking about re evaluation on symptoms of postmarketing Xuezhikang Capsula treating lipid abnormality

HE Wei, XIE Yan-ming, WANG Yong-yan

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Xuezhikang Capsula which is used to regulate lipid is refined by using special-made red yeast rice as the raw material. Since being on sale, Xuezhikang Capsula has been intensively researched which confirmed that it can lower blood lipid from Western medicine aspect. However, there was few reports about the Xuezhikang Capsula on improving dyslipidemia level in Chinese symptoms aspect. It is difficult to reflect whether differential treatment or special disease-specific. In order to solve the Xuezhikang Capsula qualitative problem as well as use it reasonably, it is urgent to re evaluate Xuezhikang Capsula for treating dyslipidemia in clinic of traditional Chinese medicine aspect.

Key words: Xuezhikang Capsula; symptoms; clinical re evaluation of being on sale

血脂異常俗稱高脂血症, 是冠心病、心肌梗死、缺血性腦卒中的獨立且重要的危險因素, 對生命健康危害極大。血脂康膠囊(以下簡稱“血脂康”)是由特製紅曲提煉製得的現代中藥製劑, 經上市後大量研究證實, 血脂康可有效調節異常血脂水平, 並具有降低冠心病發作的危險和總死亡率等作用。但通過這些上市後研究也可以發現, 有關血脂康改善血脂異常患者中醫證候研究非常薄弱, 不能體現其中藥製劑特色, 更無法解釋在辨證用藥情況下, 調脂療效是否會顯著提高。

國務院於 2008 年 8 月實施“重大新藥創制”科技重大專項, 血脂康入選專項“十一·五”計劃第一批課題“藥物大品種技術改造”, “血脂康中醫臨床再評

價研究”作為該專項的子課題, 需要解決的就是從中醫角度闡明血脂康治療適應證候與臨床調脂療效關係的問題。

1 血脂康上市後證候再評價必行性

1.1 血脂康上市後研究現狀: 通過文獻研究分析發現, 在血脂康上市後的 14 年(1995—2009)間, 雖然有關血脂康治療血脂異常的研究報道較多, 國內 844 篇, 國外英文文章 30 余篇, 大部分被 SCI 收錄, 且不乏影響因子較高的知名雜誌, 如 *Circulation* (14 595)、*FASEB J* (7 049) 等, 但這些研究大多是从西藥學角度進行的。而中醫藥研究文獻不足 10 篇, 其中對改善患者臨床中醫證候的報道更少, 且存在樣本量小、證候固定或單一等不足。總體來

收稿日期: 2010-06-07

基金項目: 科技部“重大新藥創制”科技重大專項子課題“中藥上市後再評價關鍵技術研究”(2009ZX09502-030); 中國博士後科學基金面上資助項目(20100470512); 中國中醫科學院第三批自主選題項目(20145)

作者簡介: 何 偉(1978-), 男, 黑龍江孫吳縣人, 中國中醫科學院在站博士後, 主要從事中藥上市後再評價關鍵技術研究。

Tel: (010)64014411-2802 E-mail: hewei7826@yahoo.com.cn

* 通訊作者 謝雁鳴 Tel: (010)64014411-3302 E-mail: zhinanb2005@yahoo.com.cn

说,有关血脂康的中医药类研究在数量上、重视程度及研究水平上远不及西医药学研究,与血脂康作为中药制剂的身份极不相符,非常缺乏规范化的中医临床研究。

1.2 血脂康上市后亟待解决的问题:从血脂康上市后临床实际使用情况来看,大多是西医在使用,而中医用的反而较少。从中可以看出,无论是西医还是中医均将血脂康当做西药来看待,这与血脂康有效成分及药理作用明确有很大关系。因为过度追求和强调中药有效成分研究,会淡化对中医药特色的重视。就血脂康来说,所忽略的关键中医问题是:对血脂康这类经现代制剂工艺加工的中药制剂,是否需要遵循“辨证论治”原则来指导其临床应用?即血脂康是治疗血脂异常的“辨证论治用药”还是“专病专药”?以及辨证与不辨证时调脂疗效差异?目前虽有学者将血脂康归为专病专方用药^[1],但也有研究显示血脂康能够显著降低血脂水平,存在证型疗效差异,其中痰浊阻遏型综合疗效较好,而脾肾阳虚型疗效则最不明显^[2]。血脂康最终属于哪类中药,在没有大样本临床研究证据支持情况下,仍不可轻下定论。所以,为了解决血脂康的定性问题,急需进行上市后中医临床证候再评价研究。

2 血脂康上市后证候再评价的可行性

血脂康有效成分研究显示,血脂康含有的天然复合他汀(13种 Monacolin)具有降低胆固醇作用,不饱和脂肪酸可降低甘油三酯,麦角甾醇可干扰外源性胆固醇的吸收;还含有生物碱、黄酮类、 γ -氨基丁酸、多种氨基酸和多种微量元素等^[3]。从化学成分看,血脂康不仅包含具有降脂作用的他汀成分,还具有很多其他非他汀类物质,而这些物质很可能与13种天然他汀同系物有协同增效作用,而不能简单地将其归为他汀类西药。因此,血脂康具有“辨证论治”用药的物质基础。

据中国冠心病二级预防研究(CCSPS)^[4]结果显示,与国际上他汀类冠心病二级预防试验比较,如北欧辛伐他汀生存研究(4S)、胆固醇和冠心病复发事件试验(CARE)、普伐他汀对缺血性心脏病的长期干预(LIPID)等,血脂康除了具有较好地降低血脂疗效外,在降低冠心病发作危险(45.1%)和总死亡危险(33%)等方面要优于国外上述研究,这说明单纯用他汀类物质的降脂作用来概括血脂康的疗效是片面的,血脂康的疗效是包括降脂在内的综合调节作用。

所以,从血脂康化学成分分析到临床疗效验证,

都可一定程度上佐证血脂康极有可能针对不同证候血脂异常具有不同的调节血脂作用,为其开展上市后中医临床证候再评价提供研究依据。

3 血脂康上市后证候再评价的意义

开展血脂康上市后证候再评价是为了明确血脂康的临床定位,为中医、西医师临床合理使用血脂康(辨证或不辨证用药)提供证据支持,对于提高临床调脂疗效、有效预防血脂相关心脑血管事件的发生、减轻或避免不良反应/事件的发生均具有重要意义。另一方面,也可以对此类中药制剂上市后临床再评价,在研究方向和研究方法上起到探索和示范作用。

4 血脂康上市后证候再评价研究内容与方法概要

4.1 实用性随机对照试验设计:由于血脂康需进行上市后临床再评价,而非上市前新药申报的临床试验,所衡量的是临床实践的效果,而不是解释性随机对照试验(ERCT)所关注的在严格试验条件下的治疗效能。所以,在试验方案设计时,宜采用实用性随机对照试验(PRCT)方法,纳入和排除标准应较为宽泛,将更广泛用药人群作为研究对象,在治疗措施和环境方面要更接近临床实际情况,使研究结果具有更好的应用推广价值。

4.2 血脂异常病例纳入:鉴于血脂康上市后证候再评价的主要目标是确证血脂康中医临床疗效,重点观察对血脂异常患者中医证候的改善作用,探讨不同证候血脂异常患者症状改善的差异。所以在选择纳入血脂异常病例时,不应限制血脂异常患者的证候类型,而应按西医血脂临床分型诊断标准纳入,通过设计症状信息涵盖全面的中医四诊信息量表,采集不同时间点血脂异常中医症状,由后期统计分析得出血脂康治疗血脂异常的治疗适应证候。同时,由于血脂异常多与冠心病、糖尿病、高血压、脑卒中等病相兼并见,而调节血脂更重要的意义是防止上述病的发生、发展和演化,所以在纳入病例时也要涵盖这些病种,以观察血脂康对这部分血脂异常病例中医证候的改善情况。

4.3 血脂异常中医四诊信息条目筛选:考虑血脂康中医临床再评价的目的是筛选治疗适应证候,所以,设计一种合理的、全面的、规范的中医四诊信息采集量表,是研究工作中的重中之重。目前,有关血脂异常的中医证候及症状量化分级标准,只有《中药新药临床研究指导原则》(以下简称“指导原则”)中有明确提及,并将高脂血症分为5个证候,即痰浊阻遏证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、阴虚阳亢证、气滞血瘀证,并有相应的主症和次症及各症状的分级量化。

但指导原则作为试行版,对证候分类、症状分级量化的描述是否得当仍有待商榷。而且在临床中还可见到肝胆湿热证、痰瘀互结证、气虚血瘀证等其他血脂异常证候类型。总之,目前对血脂异常证候类型仍缺乏有力的临床研究证据及规范化的认识。所以,指导原则虽然是中药新药及已上市中药进行临床试验研究的重要参考,但不宜简单地照搬挪用,应结合相关研究资料加以完善。因此,在设计血脂异常中医四诊信息采集量表时,可将指导原则和产品说明书中的功能主治范围作为依据,参考血脂异常博硕士论文、血脂异常期刊文献中的临床研究及二次研究结果等来制定。需要指出的是单纯地就血脂异常本身来说,经常是无任何症状和体征出现,而只在血液生化检查时显示血脂异常存在。另一方面,相当一部分血脂异常患者所表现的症状,多由合并病导致,而非血脂异常本身的症状,如心前区刺痛常见于冠心病心绞痛;头晕、头痛常见于高血压;肢麻沉重常见于中风等。所以区分血脂异常与合并病症状表现就显得非常重要。在筛选血脂异常中医症状条目时,也要注意排除这些合并病特有症状的干扰。

4.4 饮食及生活方式干预:血脂异常与饮食及生活方式有很大的关系,所以在临床试验中,也应从饮食和生活方式上对患者进行一定控制,否则无法判断是中药疗效的原因,还是因为饮食和生活方式不当所致,影响血脂康疗效的判定。饮食调节方面包括控制摄入总热量,减少胆固醇和饱和脂肪酸的摄入

量,适当增加蛋白质和碳水化合物的比例,减少饮酒。治疗性生活方式干预包括运动锻炼及戒烟等。

5 结语

现代制药工艺的迅猛发展使中药从传统繁杂的手工制作中获得极大解脱,但工艺进步带来的不仅是生产效率的提升,也会因剂型的改变或多或少影响中药功效发挥。因此,从中医药理论角度进行中药上市后再评价是指导临床合理用药,发挥中药治疗优势的必然需求。鉴于中药说明书的功能主治范围是指导临床用药的主要依据,而功能主治又是根据中药治疗适应证候结合复方作用特点来描述的,如消渴丸治疗适应证候是气阴两虚证,结合组方中的地黄主要具有滋肾阴功效,其功能主治范围描述为滋肾养阴、益气生津,所以“证候”仍是上市后中药临床研究的核心理论,是上市后临床再评价的重点内容之一。但由于证候本身属于复杂科学范畴,需探索适宜的再评价研究设计、合理的中医症状采集量表及数理统计方法等,将证候理论与临床实践相结合,建立符合中药中医特色的证候再评价研究体系。

参考文献:

- [1] 倪进军. 血脂异常中医研究的思路与方法 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 761-764
- [2] 王铭, 张瑞麟, 刘娜, 等. 血脂康治疗中医不同证型高脂血症的临床疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2008, 8(2): 1-2
- [3] 张茂良, 段震文, 谢申猛. 血脂康有效成分研究 [J]. 中国新药杂志, 1998, 7(3): 213-214
- [4] 杨静文, 李江虹, 张伶, 等. 血脂康调整血脂对冠心病的二级预防研究 [J]. 中国循环杂志, 2006, 21(4): 276-278

《中华临床医师杂志(电子版)》2011年度征稿征订

《中华临床医师杂志(电子版)》由国家卫生部主管,中华医学会主办,是中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。半月刊,全年出刊24期,定价672元,国内刊号CN 11-9147/R,邮发代号80-728,以电子版、纸版导读同时面向全国公开出版发行,被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。2011年上半年刊出重点栏目分别为:耳鼻咽喉、口腔颌面部肿瘤,泌尿生殖系肿瘤,儿童心脑血管病,乳腺肿瘤,脊柱及关节疾病,内镜在消化系统疾病中的应用,呼吸系统肿瘤,内分泌及代谢疾病,肠内及肠外营养,高血压及并发症,肝胆肿瘤,危重症的处理等。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志!

投稿邮箱:北京市100035-50信箱(邮编100035)

电子邮箱:Lcdoctor@163.com 电话:010-62219211

传真:010-62222508

网址:www.clinicmed.net