

通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的系统评价

刘伟¹, 李星星², 林泉¹, 范宗静¹, 崔杰¹, 吴旻^{1*}

1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: 目的 系统评价通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的有效性和安全性。方法 通过网络检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science, 检索时间从建库至2023年8月31日, 全面筛选通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的临床随机对照试验 (RCT), 使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果 共纳入16项RCTs, 总病例数1 654例, 治疗组832例、对照组822例。Meta分析结果显示: 在阿托伐他汀治疗基础上加用通心络胶囊能降低总胆固醇 (TC) [MD=-0.62, 95%CI (-0.87, -0.37), $P<0.000\ 01$]、三酰甘油 (TG) [MD=-0.28, 95%CI (-0.41, -0.15), $P<0.000\ 1$]、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) [MD=-0.38, 95%CI (-0.56, -0.20), $P<0.000\ 1$] 和提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平 [MD=0.22, 95%CI (0.06, 0.38), $P=0.008$], 降低颈动脉内膜中层厚度 (IMT) [MD=-0.21, 95%CI (-0.27, -0.15), $P<0.000\ 01$] 和斑块Crouse积分 [MD=-1.05, 95%CI (-1.29, -0.80), $P<0.000\ 01$], 降低超敏C反应蛋白 (hs-CRP) [MD=-0.44, 95%CI (-0.57, -0.31), $P<0.000\ 01$] 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平 [MD=-3.96, 95%CI (-6.25, -1.66), $P=0.000\ 7$], 差异均有统计学意义。两组不良反应发生率 [OR=1.48, 95%CI (0.78, 2.82), $P=0.23$] 比较, 差异无统计学意义。结论 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化能改善血脂水平与炎症反应、减轻动脉粥样硬化程度, 疗效和安全性均较好, 建议临床进一步推广使用。

关键词: 通心络胶囊; 阿托伐他汀; 胆固醇; 超敏C反应蛋白; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R286.2, R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 02-0389-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.021

Systematic evaluation of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin in treatment of carotid atherosclerosis

LIU Wei¹, LI Xingxing², LIN Quan¹, FAN Zongjing¹, CUI Jie¹, WU Yang¹

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. The Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: **Objective** Systematic evaluation of the efficacy and safety of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis. **Methods** A comprehensive screening of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin was performed by web searching the CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science from the construction of the database to August 31, 2023, to comprehensively screen the literature of randomized controlled studies of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis in the literature of randomized controlled studies, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 16 RCTs were included with 1 654 total cases, 832 in the treatment group and 822 in the control group. Meta-analysis showed that the addition of Tongxinluo Capsule to atorvastatin treatment lowered total cholesterol (TC) [MD = -0.62, 95%CI (-0.87, -0.37), $P < 0.000\ 01$], triglycerides (TG) [MD =

收稿日期: 2023-10-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573900); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2022-JYB-XJSJJ-073); 北京中医药大学新奥奖励基金项目(2019-XAJLJJ-019)

第一作者: 刘伟(1995—), 在读博士, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: bucmliuwei@163.com

*通信作者: 吴旻(1965—), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: drwuyang@163.com

-0.28, 95%CI (-0.41, -0.15), $P < 0.000 1$], low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [MD = -0.38, 95%CI(-0.56, -0.20), $P < 0.000 1$] and increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels [MD = 0.22, 95%CI (0.06, 0.38), $P = 0.008$], lowered carotid intima-media thickness (IMT) [MD = -0.21, 95%CI (-0.27, -0.15), $P < 0.000 01$] and plaque Crouse's score [MD = -1.05, 95%CI (-1.29, -0.80), $P < 0.000 01$], and lowered high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) [MD = -0.44, 95%CI (-0.57, -0.31), $P < 0.000 01$] and interleukin-6 (IL-6) levels [MD = -3.96, 95%CI(-6.25, -1.66), $P = 0.000 7$], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Adverse reactions were reported in seven studies, and a comparison of the incidence of adverse reactions [OR = 1.48, 95%CI (0.78, 2.82), $P = 0.23$] showed no statistically significant difference. **Conclusion** Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis can improve the blood lipid level and inflammatory response, reduce the degree of atherosclerosis, with better efficacy and safety, and is recommended to be further promoted for clinical use.

Key words: Tongxinluo Capsule; atorvastatin; cholesterol; C-reactive protein; system evaluation; randomized controlled trials

动脉粥样硬化是一种复杂的炎症性疾病,其特点是动脉管壁逐渐形成富含脂质的纤维斑块,继而血管壁受损,最终导致动脉狭窄和闭塞^[1-2]。动脉粥样硬化斑块破裂可导致血栓形成,血栓是导致急性心肌梗死和急性脑梗死的主要原因,对当今人类的生命健康构成极大威胁,心脑血管病已成为我国及全球人类死亡的主要原因^[3-5]。颈动脉部位表浅,可利用超声检查获得清晰的血管图像^[6]。

对于动脉粥样硬化的治疗,目前仍以他汀类药物为主。阿托伐他汀是一种最常使用的长效他汀类药物,具有较强的调血脂作用、调节免疫和抗炎效果^[7]。但同时也存在药物依赖性,随着剂量的增加不良反应逐渐突出,发生肝功能异常、肌肉及神经毒性等损害。通心络胶囊是具有益气活血、通络止痛功效的中成药^[8]。基础治疗加用通心络胶囊可以显著改善ST段抬高型心肌梗死患者30 d及1年的临床预后,通心络胶囊成为了首个具有确切循证依据改善远期预后作用的中成药^[9]。近年来,通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的随机对照研究逐渐增多,但联合用药的疗效与安全性尚缺乏系统评价证据的总结。因此本研究基于Meta分析,首次对通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化进行系统评价,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),盲法不限,地域不限,文献语种限制为中文或英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为颈动脉粥样硬化的患者,诊断标准不限,性别、年龄、病程、合并疾病及种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组(阿托伐他汀组)使用阿托伐他汀治疗,治疗组(联合用药组)在阿托伐他汀治疗基础上联用通心络胶囊,剂量不限,疗程不限,

两组化学药物常规基础治疗不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:血脂指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。次要结局指标:(1)颈动脉内膜中层厚度(IMT);(2)斑块Crouse积分;(3)超敏C反应蛋白(hs-CRP);(4)白细胞介素-6(IL-6);(5)不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)动物及细胞研究、综述等非临床研究的文献;(3)数据不全或无法提取有效数据的文献;(4)研究使用其他中药治疗的文献。

1.3 检索策略

通过网络检索中英文数据库,包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Embase、The Cochrane Library 和 Web of Science,检索时间从建库至2023年8月31日。中文检索词包括通心络、通心络胶囊、阿托伐他汀、颈动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化斑块等,英文检索词包括Tongxinluo、Tongxinluo Capsule、atorvastatin、carotid atherosclerosis、carotid atherosclerotic plaque等,运用主题词和自由词结合的方式分别检索。

1.4 文献筛选及资料提取

根据文献的纳入和排除标准,2名研究者分别进行文献检索和筛选,填写预先设计的资料提取表并进行交叉核对。使用Excel 2019制定资料提取表,提取的资料包括:文献标题,作者姓名,发表年份,发表期刊,两组纳入的男、女和总病例数及年龄特征,两组的干预措施及疗程,结局指标等。若提取资料存在分歧,由2名研究者再次核对并讨论,必要时由第3名研究者裁定。

1.5 质量评价

根据Cochrane系统评价手册制定的文献评价

标准进行质量评价,包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚等方面^[10]。

1.6 统计分析

使用 RevMan 5.4 软件进行数据的 Meta 分析。计数资料和计量资料分别采用比值比(OR)和均数差(MD),并得出 95% 置信区间(CI)。采用卡方检验分析研究结果的异质性,如果 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$,认为存在同质性,使用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,则认为存在异质性,采用敏感性分析寻找异质性来源,使用随机效应模型。描述性分析用于不能进行 Meta 分析的数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

通过检索数据库初步获得文献 55 篇(CNKI 23 篇、Wanfang Data 20 篇、VIP 12 篇、PubMed 0 篇、Embase 0 篇、The Cochrane Library 0 篇、Web of Science 0 篇),排除重复文献 26 篇。阅读文题和摘要初筛排除文献 9 篇,进一步阅读全文复筛排除 4 篇,最终纳入 16 篇 RCTs^[11-26],均为中文文献,发表年份为 2008—2023 年。研究涉及 1 654 例患者,其中治疗组 832 例,对照组 822 例。对照组使用阿托伐他汀口服治疗,剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$;治疗组在此基础上加用通心络胶囊口服治疗,剂量为每天 6~12 粒。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 16 项研究中,7 项研究^[12,20,22-26]报道了随机分配方法,评为“低风险”,其他均未提及评为“不清楚”;所有文献均未报道分配隐藏和盲法,评为“不清楚”;所有文献均无数据缺失,评为“低风险”;所有文献选择性偏倚方面,评为“低风险”。纳入研究的质量评价结果见图 1、2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 TC 水平 10 项研究^[11-12,15,17,19,21-24,26]报道了血 TC 水平,涉及 954 例患者,包括治疗组 481 例和对照组 473 例,研究间存在异质性($P = 0.006$ 、 $I^2 = 61\%$),经敏感性分析后采用随机效应模型,并根据疗程进行亚组分析,见图 3。结果显示,治疗组血 TC 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = -0.62$, $95\% \text{CI}(-0.87, -0.37)$, $P < 0.000 01$],亚组分析与上述结果均一致。

2.3.2 TG 水平 8 项研究^[12,15,17,21-24,26]报道了血 TG 水平,涉及 837 例患者,包括治疗组 422 例和对照组

415 例,研究间存在异质性($P = 0.006$ 、 $I^2 = 65\%$),经敏感性分析后采用随机效应模型,并根据疗程进行亚组分析,见图 4。结果显示,治疗组血 TG 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = -0.28$, $95\% \text{CI}(-0.41, -0.15)$, $P < 0.000 1$],亚组分析与上述结果均一致。

2.3.3 LDL-C 水平 12 项研究^[11-15,17,19,21-24,26]报道了血 LDL-C 水平,涉及 1 275 例患者,包括治疗组 642 例和对照组 633 例,研究间存在异质性($P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 88\%$),经敏感性分析后采用随机效应模型,并根据疗程进行亚组分析,见图 5。结果显示,治疗组血 LDL-C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = -0.38$, $95\% \text{CI}(-0.56, -0.20)$, $P < 0.000 1$],亚组分析与上述结果均一致。

2.3.4 HDL-C 水平 10 项研究^[11-12,15,17,19,21-24,26]报道了血 HDL-C 水平,涉及 954 例患者,包括治疗组 481 例和对照组 473 例,研究间存在异质性($P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 95\%$),经敏感性分析后采用随机效应模型,并根据疗程进行亚组分析,见图 6。结果显示,治疗组血 HDL-C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = 0.22$, $95\% \text{CI}(0.06, 0.38)$, $P = 0.008$],亚组分析中 $\geq 180 \text{ d}$ 组与上述结果一致 [$\text{MD} = 0.19$, $95\% \text{CI}(0.02, 0.37)$, $P = 0.03$], $< 180 \text{ d}$ 组差异无统计学意义 [$\text{MD} = 0.28$, $95\% \text{CI}(-0.16, 0.72)$, $P = 0.21$]。

2.3.5 IMT 15 项研究^[11-20,22-26]报道了 IMT,涉及 1 594 例患者,包括治疗组 802 例和对照组 792 例,研究间存在异质性($P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 93\%$),经敏感性分析后采用随机效应模型,并根据疗程进行亚组分析,见图 7。结果显示,治疗组 IMT 明显低于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = -0.21$, $95\% \text{CI}(-0.27, -0.15)$, $P < 0.000 01$],亚组分析与上述结果均一致。

2.3.6 斑块 Crouse 积分 4 项研究^[11,16-17,22]报道了斑块 Crouse 积分,涉及 409 例患者,包括治疗组 205 例和对照组 204 例,研究间不存在异质性($P = 0.46$ 、 $I^2 = 0$),采用固定效应模型进行分析,见图 8。结果显示,治疗组斑块 Crouse 积分明显低于对照组,差异有统计学意义 [$\text{MD} = -1.05$, $95\% \text{CI}(-1.29, -0.80)$, $P < 0.000 01$]。

2.3.7 hs-CRP 水平 4 项研究^[12,14,20,25]报道了血 hs-CRP 水平,涉及 448 例患者,包括治疗组 225 例和对照组 223 例,研究间不存在异质性($P = 0.12$ 、 $I^2 = 48\%$),采用固定效应模型进行分析,见图 9。结果显示,治疗组血 hs-CRP 水平明显低于对照组,差

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	性别/例		干预措施	疗程/d	结局指标
		男	女			
葛可法 ^[11]	治疗	23	12	通心络胶囊每天12粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	120	①③④⑤⑥
2008年	对照	22	12	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
王华 ^[12]	治疗	17	18	通心络胶囊每天12粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	84	①②③④⑤⑦
2011年	对照	19	16	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
郭莉莉 ^[13]	治疗	62	38	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹	90	③⑤
2012年	对照	64	36	阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹		
刘雪娜 ^[14]	治疗	—	—	通心络胶囊每天6粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	90	③⑤⑦
2012年	对照	—	—	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
向文海 ^[15]	治疗	—	—	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	360	①②③④⑤
2013年	对照	—	—	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
高影 ^[16]	治疗	9	11	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	90	⑤⑥
2014年	对照	10	10	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
李兰 ^[17]	治疗	75	45	通心络胶囊每天6粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	180	①②③④⑤⑥
2014年	对照	67	53	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
李世添 ^[18]	治疗	25	16	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	60	⑤
2014年	对照	24	17	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
王福意 ^[19]	治疗	—	—	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	360	①③④⑤
2014年	对照	—	—	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
白龙梅 ^[20]	治疗	—	—	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	360	⑤⑦
2015年	对照	—	—	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
秦小奎 ^[21]	治疗	—	—	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	63	①②③④
2016年	对照	—	—	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
朱丹 ^[22]	治疗	17	13	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	360	①②③④⑤⑥
2016年	对照	20	10	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
张敦福 ^[23]	治疗	17	13	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹	180	①②③④⑤⑧
2018年	对照	16	14	阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹		
周亮良 ^[24]	治疗	30	21	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	180	①②③④⑤
2019年	对照	28	22	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
任杰 ^[25]	治疗	42	31	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	360	⑤⑦
2022年	对照	39	33	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		
张杰群 ^[26]	治疗	40	17	通心络胶囊每天9粒+阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹	180	①②③④⑤⑧
2023年	对照	42	15	阿托伐他汀 20 mg·d ⁻¹		

①-TC; ②-TG; ③-LDL-C; ④-HDL-C; ⑤-IMT; ⑥-斑块 Crouse 积分; ⑦-hs-CRP; ⑧-IL-6。

①-TC; ②-TG; ③-LDL-C; ④HDL-C; ⑤-IMT; ⑥-plaque Crouse's score; ⑦-hs-CRP; ⑧-IL-6。

异有统计学意义 [MD = -0.44, 95%CI (-0.57, -0.31), $P < 0.000\ 01$]。

2.3.8 血IL-6水平 2项研究^[23,26]报道了血IL-6水平,涉及174例患者,包括治疗组87例和对照组87例,研究间不存在异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,见图10。结果显示,治疗组血IL-6水平明显低于对照组,差异有统计学意义 [MD = -3.96, 95%CI (-6.25, -1.66), $P=0.000\ 7$]。

2.3.9 不良反应 7项研究^[11-12,15-17,22,25]报道了不良反应情况,其中2项研究^[16,25]未发现不良反应,报道的不良反应主要是恶心、胃部不适等胃肠道症状和肝功能、肾功能的轻度异常(表2)。将5项研究^[11-12,15,17,22]的不良反应数据进行Meta分析,涉及571例患者,包括治疗组289例和对照组282例,研究间不存在异质性($P=0.85, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,见图11。结果显示,治疗组不良反

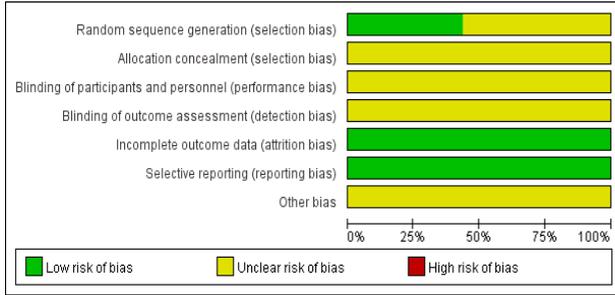


图 1 纳入研究的偏倚风险评估结果
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

	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
任杰 2022	+	?	?	?	+	+	?
刘雪娜 2012	?	?	?	?	+	+	?
向文海 2013	?	?	?	?	+	+	?
周亮良 2019	+	?	?	?	+	+	?
张敦福 2018	+	?	?	?	+	+	?
张杰群 2023	+	?	?	?	+	+	?
朱丹 2016	+	?	?	?	+	+	?
李世添 2014	?	?	?	?	+	+	?
李兰 2014	?	?	?	?	+	+	?
王华 2011	+	?	?	?	+	+	?
王福意 2014	?	?	?	?	+	+	?
白龙梅 2015	+	?	?	?	+	+	?
秦小奎 2016	?	?	?	?	+	+	?
葛可法 2008	?	?	?	?	+	+	?
郭莉莉 2012	?	?	?	?	+	+	?
高景 2014	?	?	?	?	+	+	?

图 2 纳入文献的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

应的发生率与对照组比较,差异无统计学意义 [OR=1.48, 95%CI(0.78, 2.82), P=0.23]。表明在对照治疗的基础上加用通心络胶囊与单独使用阿

托伐他汀治疗相比无明显不良反应,治疗安全性较好。

2.4 发表偏倚分析

将纳入文献大于 10 篇的结局指标进行发表偏倚分析,包括 LDL-C 和 IMT(图 12、13)。从漏斗图可以看出,涉及 LDL-C 和 IMT 的研究在漏斗图纵坐标两侧的分布不对称,可能存在潜在的发表偏倚。造成发表偏倚的原因是多方面的,如纳入的研究均为小样本研究、疗程长短不一、均未报道分配隐藏和盲法等。

3 讨论

3.1 研究背景及选题依据

冠心病及脑梗死等动脉粥样硬化性疾病是中国乃至全球的多发病,是目前最主要的死亡原因。诊断动脉狭窄程度的“金标准”是动脉造影,但其有创性限制了对该病的预防与治疗^[27]。动脉粥样硬化是累及全身动脉的系统性疾病,包括冠状动脉、脑动脉、颈动脉等,其中颈动脉因其部位表浅,常作为观察动脉病变的有效部位^[6]。此外,颈动脉粥样硬化斑块通常体积较大,易发生破裂导致血栓形成和管腔闭塞,是预测心脑血管事件的独立危险因素^[28]。他汀类药物是治疗动脉粥样硬化的主要药物,可调节体内胆固醇水平、抗血管炎症、改善血管内皮功能,进而抑制动脉粥样硬化的发生^[29]。其中阿托伐他汀是最常用的长效他汀类药物,具有较强的调血脂作用,还能阻止斑块内泡沫细胞胆固醇的生成^[30]。但药物剂量相关性、肌溶解、肝损害等不良反应的存在限制了其广泛使用。

动脉粥样硬化属于中医的“络病”范畴,基于“络病”理论研发的通心络胶囊于 1996 年开始在中国批准使用^[31]。该药由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香、酸枣仁、冰片组成,具有益气活血、通络止痛的功效,主要用于心绞痛、卒中等疾病,是首个在国际医学期刊《美国医学会杂志》(JAMA)上发表的具有改善急性心肌梗死远期预后作用的中成药^[9]。其具有稳定冠状动脉粥样硬化易损斑块,并能减轻斑块内炎症和促进血管新生的作用^[32]。近年来,在阿托伐他汀的基础上联用通心络胶囊治疗颈动脉粥样硬化的随机对照研究逐渐增多,但治疗的疗效与安全性尚缺乏系统评价证据。因此本研究基于 Meta 分析,对通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化进行系统评价。

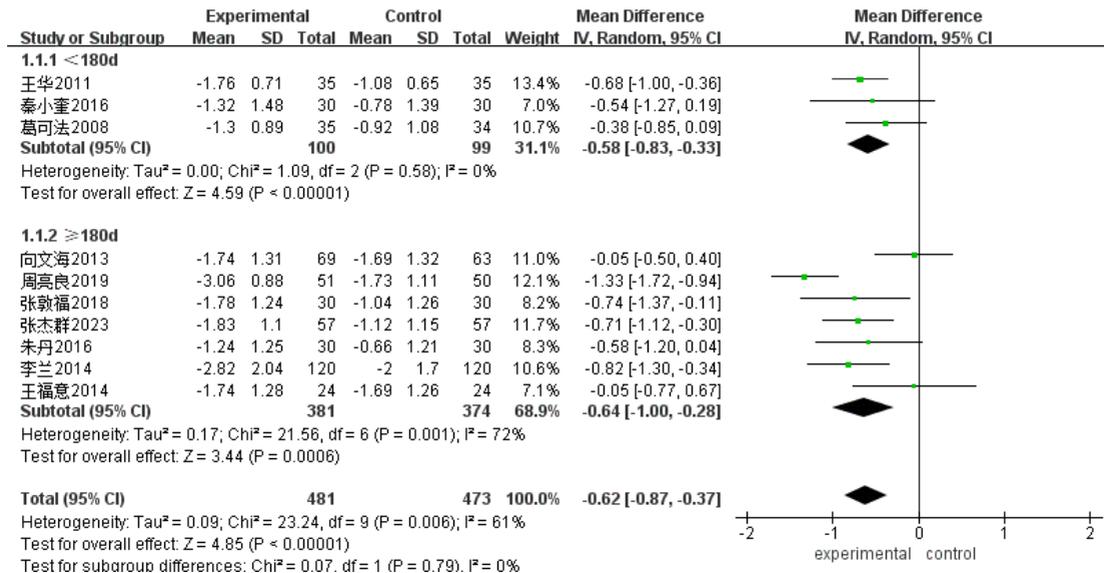


图3 两组TC的Meta分析森林图
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in TC between two groups

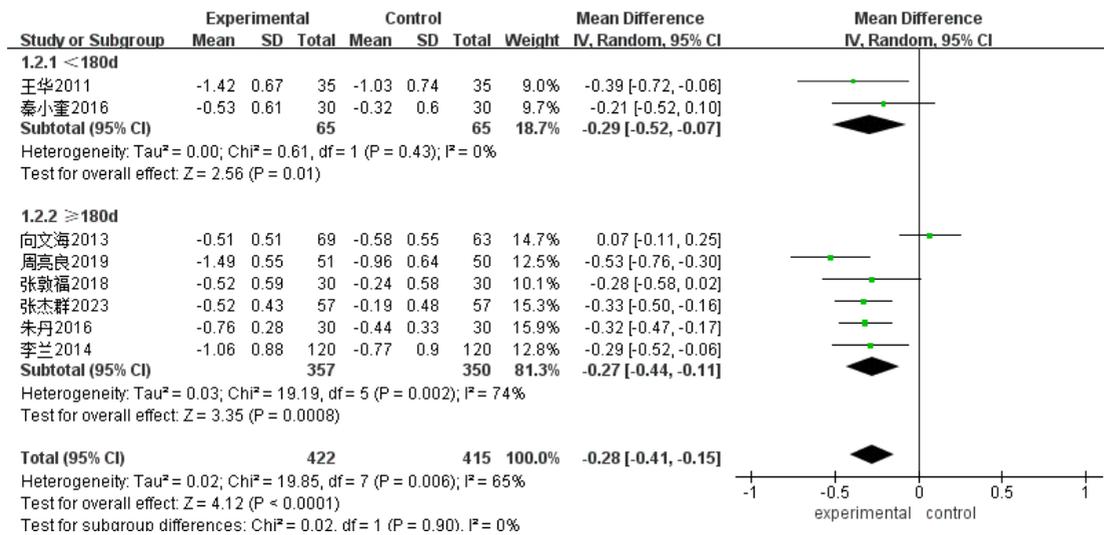


图4 两组TG的Meta分析森林图
Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in TG between two groups

3.2 有效性及安全性评价

本研究对通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的有效性及安全性进行了Meta分析, 临床指标从血脂、IMT、斑块 Crouse 积分、hs-CRP、IL-6、不良反应等方面进行探讨。根据严格的文献纳入与文献排除标准来筛选文献, 最终纳入 16 项研究, 涉及 1 654 例患者。Meta 分析结果表明, 对比单用阿托伐他汀治疗, 加用通心络胶囊治疗的疗效得到提高, 具体表现为联用能改善血脂水平, 包括 TC、TG、LDL-C 的降低和 HDL-C 的提高; 能减轻动脉粥样硬化的程度并减小斑块, 包括 IMT 和斑块 Crouse 积分的降低; 能改善炎症反应, 包括 hs-CRP 和 IL-6 的降低。LDL-C 和 CRP 是促进动脉粥样硬化斑块

形成的主要成分, LDL-C 能将巨噬细胞转变为泡沫细胞, CRP 能促进血小板聚集和炎症反应, 释放 IL-6 等炎症因子, 损伤血管内皮细胞, 导致斑块的形成^[33-34]。本研究结果发现治疗组中以上动脉粥样硬化相关指标明显降低 ($P < 0.05$), 改善动脉粥样硬化斑块效果明显 ($P < 0.05$), 疗效确切。安全性方面, 主要不良反应是恶心、胃部不适等胃肠道症状和肝功能、肾功能的轻度异常, Meta 分析结果表明治疗的安全性较好。

目前, 已有研究者对通心络胶囊治疗颈动脉粥样硬化的有效性及安全性进行了系统评价。黄金雨等^[35]的研究发现, 在常规治疗的基础上联用通心络胶囊可进一步提高 H 型高血压合并颈动脉粥样

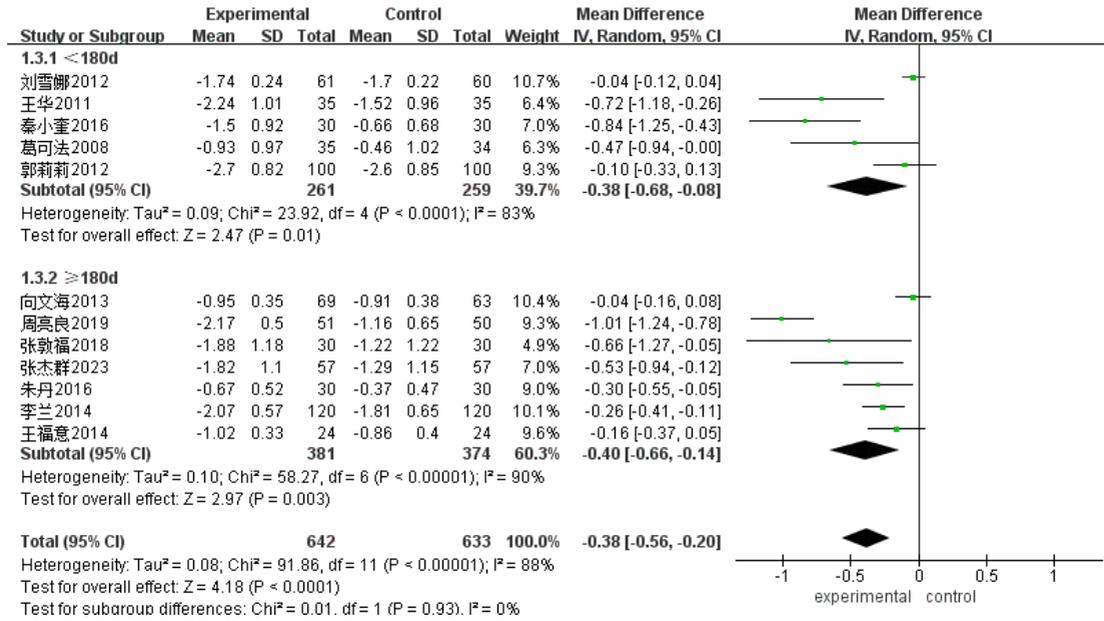


图 5 两组 LDL-C 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in LDL-C between two groups

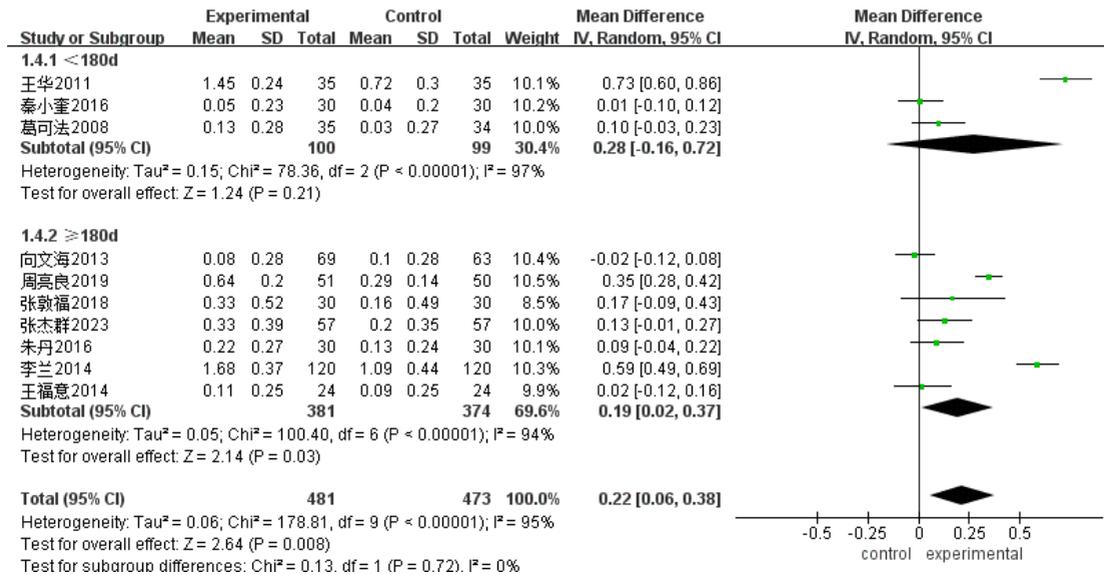


图 6 两组 HDL-C 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in HDL-C between two groups

硬化患者的临床疗效,且无严重不良反应。王洁等^[36]的研究发现,通心络胶囊联合常规化学药治疗可改善颈动脉粥样硬化患者IMT、斑块Crouse积分和斑块面积,且安全性良好。孙善美等^[37]的研究发现,通心络胶囊联合他汀类药物在改善患者IMT及斑块面积、斑块积分以及血脂水平和CRP上比单用他汀类药物更有优势。以上研究的结论与本研究具有一致性,但这些研究没有探究通心络胶囊与具体药物联用的有效性及安全性,且没有纳入近年发表的RCT。阿托伐他汀作为一种常用的他汀类药物,加用通心络胶囊的有效性及安全性在本研究中

得到证实,以期更有利于指导临床合理用药。

3.3 本研究局限性与展望

本研究存在以下局限性:(1)根据质量评价分析,本研究纳入的RCT质量中等的居多。(2)本研究纳入的文献均为中文文献,缺少相关研究的英文文献发表。(3)大部分文献对于基础药物治疗的描述比较模糊,缺少药品名称和使用方法的具体描述,增加了异质性来源。因此,建议今后开展的RCT需要加强临床试验方案的顶层设计,包括增加、实施盲法、分配隐藏、详细记录药品名称与给药剂量等,从而提升临床研究的质量。此外,通心络胶囊作为

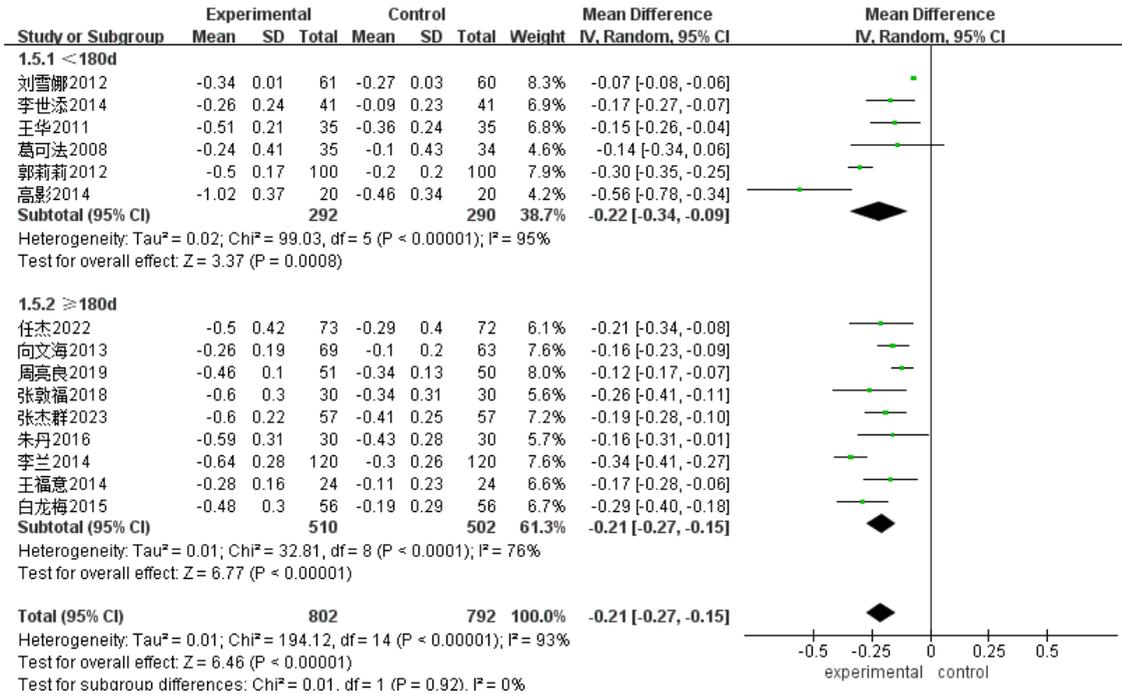


图 7 两组 IMT 的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in IMT between two groups

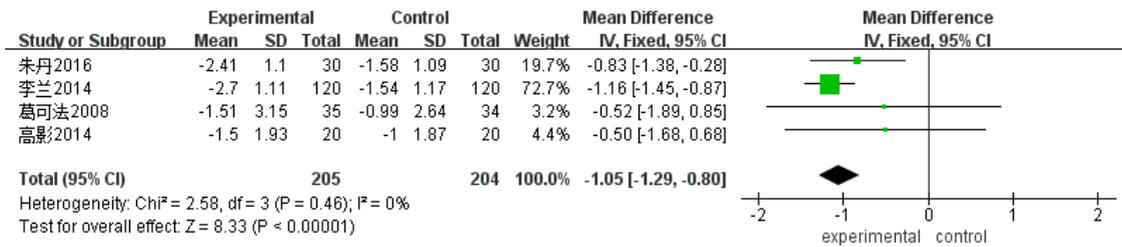


图 8 两组斑块 Crouse 积分的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in plaque Crouse points between two groups

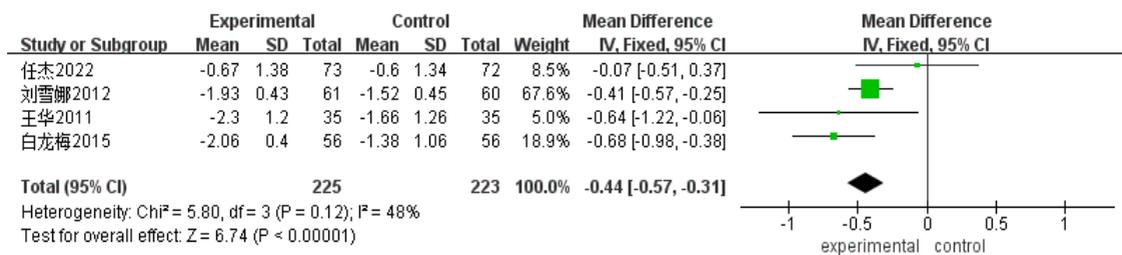


图 9 两组 hs-CRP 的 Meta 分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in hs-CRP between two groups

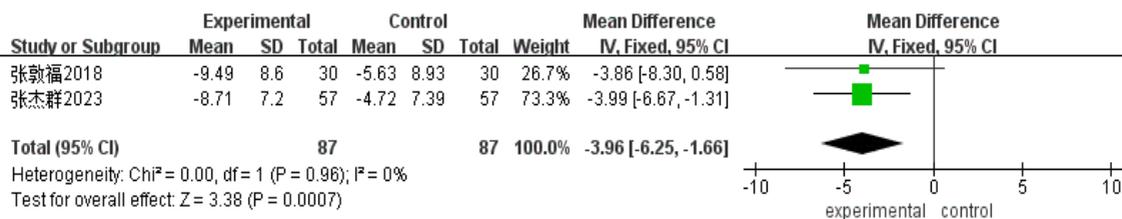


图 10 两组 IL-6 的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in IL-6 between two groups

表 2 不良反应情况
Table 2 Adverse reactions

组别	胃肠道症状/例	咳嗽/例	肝功能异常/例	肾功能异常/例	不良反应发生率/%
治疗	14	2	6	2	8.30
对照	7	3	5	1	5.67

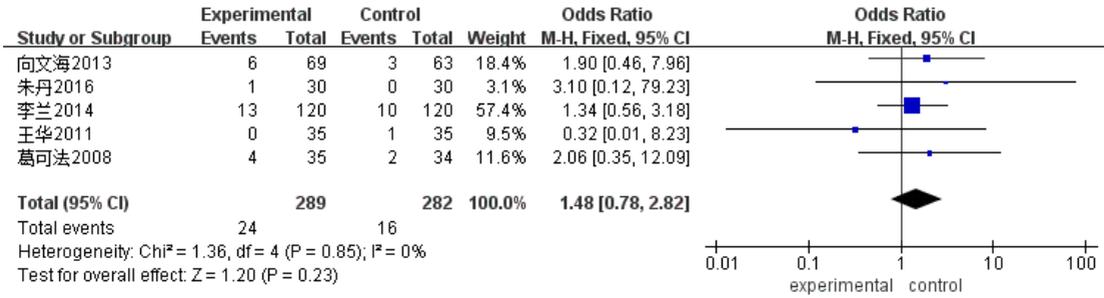


图 11 两组不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in incidence of adverse reactions between two groups

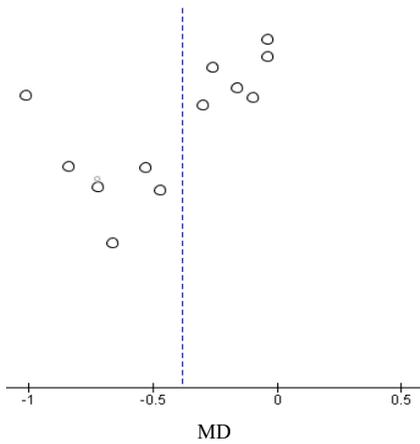


图 12 LDL-C 的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot of LDL-C

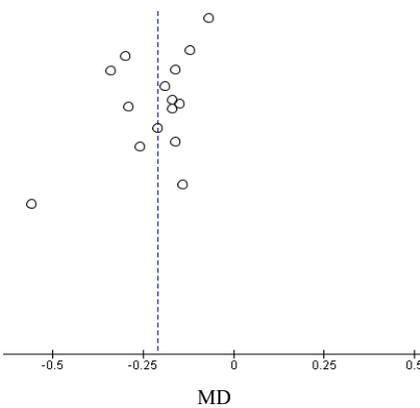


图 13 IMT 的漏斗图

Fig. 13 Funnel plot of IMT

具有明确循证依据、能改善急性心肌梗死预后的中药复方制剂,其有效成分和确切的作用机制仍有待进一步研究。

综上所述,通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化,与阿托伐他汀单独治疗相比,在调节血脂水平与炎症指标、改善动脉粥样硬化程度方面疗效更好,且无明显的不良反应。因此,通心络胶囊联合阿托伐他汀的疗效和安全性均较好,建议临床进一步推广使用。鉴于目前文献质量的限制,今后还需开展大样本、多中心、高质量的临床研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches [J]. Med Clin (Barc), 2020, 155(6): 256-262.
- [2] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [3] Libby P, Buring J E, Badimon L, et al. Atherosclerosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [4] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. «中国脑卒中防治报告 2020» 概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144. Wang L D, Peng B, Zhang H Q, et al. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2022, 19(2): 136-144.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. The writing committee of the report on cardiovascular health and diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: An updated summary

- [J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(6): 583-612.
- [6] 刘春霞. 通心络胶囊辅助治疗在高血压并颈动脉粥样硬化患者中的应用效果分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(6): 860-861.
- Liu C X. Analysis of the application effect of Tongxinluo Capsule adjuvant therapy in patients with hypertension and carotid atherosclerosis [J]. *Mod Diagn Treat*, 2019, 30(6): 860-861.
- [7] 陈卫明, 郭钻. 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀在冠心病患者中的应用效果及有效率分析 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(S1): 70-72.
- Chen W M, Guo Z. Application effect and effective rate of atorvastatin and rosuvastatin in patients with coronary heart disease [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26(S1): 70-72.
- [8] 刘深, 王宏涛, 魏聪, 等. 通心络胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(11): 2321-2326.
- Liu S, Wang H T, Wei C, et al. Advances in mechanisms of Tongxinluo Capsule in treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(11): 2321-2326.
- [9] Yang Y, Li X, Chen G, et al. Traditional Chinese Medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534-1545.
- [10] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [11] 葛可法, 徐承红, 虞中东. 通心络胶囊合用阿托伐他汀钙对颈动脉硬化斑块的作用 [J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(4): 272-273.
- Ge K F, Xu C H, Yu Z D. The effect of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin calcium on carotid atherosclerotic plaques [J]. *Cardio-cerebrovasc Dis Prev Treat*, 2008, 8(4): 272-273.
- [12] 王华, 黄玲, 陈平, 等. 阿托伐他汀钙片与通心络胶囊联用对颈动脉内膜中层厚度及炎症标志物的影响 [J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(12): 1129-1131.
- Wang H, Huang L, Chen P, et al. Effect of atorvastatin calcium tablets combined with Tongxinluo Capsule on intima-media thickness of the common carotid artery and the levels of plasma inflammation markers [J]. *Chin J New Clin Med*, 2011, 4(12): 1129-1131.
- [13] 郭莉莉, 廖原, 马双喜. 通心络胶囊在抗动脉粥样硬化治疗中的疗效 [J]. *中国实用医刊*, 2012, 39(15): 122-123.
- Guo L L, Liao Y, Ma S X. Efficacy of Tongxinluo Capsule in anti-atherosclerotic therapy [J]. *Chin J Pract Med*, 2012, 39(15): 122-123.
- [14] 刘雪娜, 蔡少杭, 陈晖, 等. 通心络联合阿托伐他汀治疗颈动脉硬化症疗效观察 [J]. *中国老年保健医学*, 2012, 10(4): 67-68.
- Liu X N, Cai S H, Chen H, et al. The efficacy of Tongxinluo combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis [J]. *Chin J Geriatr Care*, 2012, 10(4): 67-68.
- [15] 向文海, 张志琴, 杜国峰. 通心络联合阿托伐他汀治疗H型高血压颈动脉粥样硬化疗效观察 [J]. *山东医药*, 2013, 53(35): 81-83.
- Xiang W H, Zhang Z Q, Du G F. Tongxinluo combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis in H-type hypertension [J]. *Shandong Med J*, 2013, 53(35): 81-83.
- [16] 高影, 马丽娟, 姜超. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙干预颈动脉粥样斑块形成的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(8): 987-989.
- Gao Y, Ma L J, Jiang C. The efficacy of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin calcium in intervening carotid atherosclerotic plaque formation [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2014, 12(8): 987-989.
- [17] 李兰, 蒋文化, 李录花, 等. 通心络联合阿托伐他汀治疗糖尿病患者颈动脉粥样硬化的临床研究 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(6): 904-906.
- Li L, Jiang W H, Li L H, et al. Clinical study of Tongxinluo combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis in diabetic patients [J]. *Chin J Coal Indus Med*, 2014, 17(6): 904-906.
- [18] 李世添. H型高血压颈动脉粥样硬化采用通心络联合阿托伐他汀治疗的临床价值分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 1(3): 273-273.
- Li S T. Analysis of the clinical value of carotid atherosclerosis in type H hypertension treated with Tongxinluo combined with atorvastatin [J]. *Electr J Clin Med Liter*, 2014, 1(3): 273-273.
- [19] 王福意, 任卫华. 通心络联合阿托伐他汀治疗H型高血压颈动脉粥样硬化疗效分析 [J]. *医学信息*, 2014, 27(35): 303-303.
- Wang F Y, Ren W H. Analysis of the efficacy of Tongxinluo combined with atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis in H-type hypertension [J]. *J*

- Med Inf, 2014, 27(35): 303-303.
- [20] 白龙梅, 朱伟, 徐晓东, 等. H型高血压颈动脉粥样硬化通心络联合阿托伐他汀治疗的作用探讨 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(23): 10-11.
- Bai L M, Zhu W, Xu X D, et al. The effect of H type hypertension carotid artery atherosclerosis combined with atorvastatin therapy [J]. Guide China Med, 2015, 13(23): 10-11.
- [21] 秦小奎. 阿托伐他汀和通心络胶囊治疗冠状动脉粥样硬化疗效探讨 [J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(6): 138-140.
- Qin X K. Discussion on the efficacy of atorvastatin and Tongxinluo Capsule in the treatment of coronary artery atherosclerosis [J]. J Med Forum, 2016, 37(6): 138-140.
- [22] 朱丹, 朱丽华. 通心络联合阿托伐他汀治疗H型高血压颈动脉粥样硬化疗效分析及对血浆L-PGDS及内脂素水平的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 835-838.
- Zhu D, Zhu L H. Efficacy of TXL combined with atorvastatin in the treatment of H-hypertension carotid atherosclerosis and its influence on plasma L-PGDS and visfatin [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2016, 19(7): 835-838.
- [23] 张敦福. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. 吉林医学, 2018, 39(8): 1519-1521.
- Zhang D F. Effect of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin on carotid atherosclerotic plaque in patients with coronary heart disease [J]. Jilin Med J, 2018, 39(8): 1519-1521.
- [24] 周亮良. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙胶囊治疗颈动脉粥样硬化临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(11): 89-92.
- Zhou L L. Clinical study on Tongxinluo Capsules combined with atorvastatin calcium capsules for carotid atherosclerosis [J]. New Chin Med, 2019, 51(11): 89-92.
- [25] 任杰, 曲玉强. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(14): 83-86.
- Ren J, Qu Y Q. Clinical observation of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin calcium tablets in the treatment of carotid atherosclerosis [J]. China's Naturopathy, 2022, 30(14): 83-86.
- [26] 张杰群, 张铁民. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙对冠心病并颈动脉粥样硬化斑块患者的疗效探讨 [J]. 中外医疗, 2023, 42(13): 98-101.
- Zhang J Q, Zhang T M. Effect of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin calcium on patients with coronary heart disease and carotid atherosclerotic plaque [J]. China Foreign Med Treat, 2023, 42(13): 98-101.
- [27] 梁晨笛, 秦纲. 经皮冠状动脉介入诊疗中穿刺路径研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2022, 43(3): 232-235.
- Liang C D, Qin G. Puncture routes in percutaneous coronary intervention [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2022, 43(3): 232-235.
- [28] 宋萍, 王贺, 司春婴, 等. 冠状动脉支架内新生动脉粥样硬化的发病机制及化痰活血治疗研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(27): 94-97.
- Song P, Wang H, Si C Y, et al. Progress in the pathogenesis of neoplastic atherosclerosis in coronary artery stents and treatment by resolving phlegm and activating blood circulation [J]. Shandong Med J, 2019, 59(27): 94-97.
- [29] 董占军, 薛朝军, 邱学佳, 等. 他汀类药物治疗血脂异常的临床综合评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(19): 2179-2186.
- Dong Z J, Xue C J, Qu X J, et al. Clinical comprehensive evaluation of statins in the treatment of dyslipidemia [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(19): 2179-2186.
- [30] Zheng S, Du Y, Ye Q, et al. Atorvastatin enhances foam cell lipophagy and promotes cholesterol efflux through the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(4): 508-518.
- [31] 刘深, 魏聪, 吴以岭. 从络病学说探讨缺血性脑卒中微血管保护的重要临床价值 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(03): 342-346.
- Liu S, Wei C, Wu Y L. Study on the important clinical value of microvascular protection in ischemic stroke from the theory of Mai-luo [J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2018, 24(03): 342-346.
- [32] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: A comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(6): H2004-2014.
- [33] 郭建敏, 陶智军, 袁辉胜, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗缺血性卒中脑动脉狭窄效果分析 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 151-154.
- Guo J M, Tao Z J, Yuan H S, et al. Outcomes of Tongxinluo Capsule combined with atorvastatin on cerebral artery stenosis in ischemic stroke [J]. Med J Wuhan Univ, 2018, 39(1): 151-154.

- [34] 张晓东. 血清脂蛋白 CysC, Hcy 及 hs-CRP 水平变化与动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2853-2855.
Zhang X D. Analysis of the correlation between serum lipoprotein, CysC, Hcy, hs-CRP levels and atherosclerotic disease [J]. Shanxi Med J, 2015, 44(24): 2853-2855.
- [35] 黄金雨, 包宇, 邢作英, 等. 通心络胶囊治疗H型高血压合并颈动脉粥样硬化的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(7): 977-984.
Huang J Y, Bao Y, Xing Z Y, et al. Meta-analysis of Tongxinluo Capsules in the treatment of H-type hypertension complicated with carotid atherosclerosis [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(7): 977-984.
- [36] 王洁, 陈勇, 杨彤, 等. 通心络胶囊治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(15): 120-124.
Wang J, Chen Y, Yang T, et al. Meta-analysis of clinical randomized controlled trials of Tongxinluo Capsule in the treatment of carotid atherosclerosis [J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(15): 120-124.
- [37] 孙善美, 徐瑞, 霍岩, 等. 通心络和他汀类药物治疗颈动脉粥样硬化斑块疗效的Meta分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(3): 289-296.
Sun S M, Xu R, Huo Y, et al. The treatment efficacy of Tongxinluo and statins in the patients with carotid atherosclerotic plaque: A Meta-analysis [J]. Chin J Arterioscl, 2016, 24(3): 289-296.

[责任编辑 李红珠]