

• 临床 •

# 含水蛭中成药治疗动脉粥样硬化的网状 Meta 分析

韩倩倩<sup>1,2</sup>, 温紫云<sup>1,2</sup>, 吕晴<sup>1,2</sup>, 潘芸芸<sup>1\*</sup>

(1. 南方医科大学 南方医院 临床药学中心, 广东 广州 510515;

2. 广东药科大学 附属第一医院, 广东 广州 510080)

**[摘要]** 采用网状 Meta 分析评价含水蛭中成药干预动脉粥样硬化的疗效及安全性, 为动脉粥样硬化的临床治疗提供循证依据。计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、PubMed、EMbase 等, 搜索有关含水蛭中成药干预动脉粥样硬化的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限为各数据库建库至 2022 年 7 月 1 日。采用 Cochrane 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价。应用 Stata 17 软件和 ADDIS 1. 16. 5 软件进行贝叶斯模型网状 Meta 分析。最终纳入 67 项 RCTs, 总样本量 6 826 例, 其中试验组 3 569 例, 对照组 3 257 例, 共纳入 3 种口服中成药。网状 Meta 分析结果表明, 在降低动脉内膜-中层厚度 (IMT) 方面, 排序前 3 的干预措施为通心络胶囊+他汀类>脉血康胶囊+他汀类>脉血康胶囊; 在降低斑块面积方面, 脉血康胶囊+他汀类为排序第 1 的干预措施, 其余疗效相当; 在降低斑块积分方面, 排序前 3 的干预措施为脉血康胶囊>通心络胶囊+他汀类>脑心痛胶囊; 在降低斑块数量方面, 排序前 3 的干预措施为脑心痛胶囊+他汀类>通心络胶囊+他汀类>通心络胶囊; 在不良反应发生方面, 发生率最低的干预措施为脑心痛胶囊+他汀类。含水蛭中成药治疗动脉粥样硬化的方案中, 在降低 IMT 方面首选通心络胶囊+他汀类, 在降低斑块积分方面首选脉血康胶囊, 在降低斑块面积方面首选脉血康胶囊+他汀类, 在降低斑块数量方面首选脑心痛胶囊+他汀类。对于 4 项结局指标, 含水蛭中成药联合或不联合他汀类均比单独口服他汀类效果好。因此, 动脉粥样硬化的治疗应当综合评估, 注重中成药联合化学药的应用, 以治疗效果最佳化及不良反应最小化为基准。

**[关键词]** 水蛭; 中成药; 动脉粥样硬化; 网状 Meta 分析; 贝叶斯模型

## Network Meta-analysis of Chinese patent medicine containing Hirudo in treatment of atherosclerosis

HAN Qian-qian<sup>1,2</sup>, WEN Zi-yun<sup>1,2</sup>, LYU Qing<sup>1,2</sup>, PAN Yun-yun<sup>1\*</sup>

(1. Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

**[Abstract]** This study aimed to evaluate the efficacy and safety of Chinese patent medicines containing Hirudo in the treatment of atherosclerosis (AS) by network Meta-analysis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment of AS. The clinical randomized controlled trial (RCT) on the treatment of atherosclerosis with Chinese patent medicines containing Hirudo were searched in CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed and EMbase from the establishment of the databases to July 1, 2022. And data extraction and quality assessment of the included RCT was performed according to the Cochrane standards. Stata 17 and ADDIS 1. 16. 5 were then used for Bayesian model network Meta-analysis. Finally, 67 RCTs with a total sample size of 6 826 cases were included, 3 569 cases in the experimental group and 3 257 cases in the control group, involving three oral Chinese patent medicines. Network Meta-analysis showed that in terms of reducing intima-media thickness (IMT), the top three Chinese patent medicines were Tongxinluo Capsules+statins>Maixuekang Capsules+statins>Maixuekang Capsules. In terms of reducing plaque area, the top one was Maixuekang Capsules+sta-

**[收稿日期]** 2022-08-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (82074139)

**[通信作者]** \* 潘芸芸, 博士, 主要从事中医药防治心脑血管疾病的基础和临床研究, E-mail: huiyun1227@163.com

**[作者简介]** 韩倩倩, 硕士研究生, E-mail: wenyhan108@163.com

tins , and the other Chinese patent medicines had similar efficacy. For lowering AS Crouse scores , the top three were Maixuekang Capsules>Tongxinluo Capsules+statins>Naoxintong Capsules. For decreasing plaque number , the top three were Naoxintong Capsules+statins>Tongxinluo Capsules+statins>Tongxinluo Capsules. With regard to adverse reactions/events , Naoxintong Capsules+statins had the lo-west incidence. In conclusion , in Chinese patent medicines containing Hirudo for the treatment of AS , Tongxinluo Capsules+statins , Maixuekang Capsules , Maixuekang Capsules+statins , and Naoxintong Capsules+statins were the primary choices to reduce IMT , AS Crouse scores , plaque area , and plaque number , respectively. The efficacy of Chinese patent medicines containing Hirudo with or without statins was more significant than that of statins alone in the four outcome indexes. Additionally , the treatment of AS should be evaluated comprehensively , and attention should be paid to Chinese patent medicines or their combination with western medicine , to optimize the treatment effect and minimize adverse reactions as the benchmark.

**[Key words]** Hirudo; Chinese patent medicine; atherosclerosis; network Meta-analysis; Bayesian model

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20221018.501

动脉粥样硬化( atherosclerosis ,AS) 是全世界最主要的致死原因之一 ,是一个多细胞、多因子参与的复杂疾病 ,在心血管疾病中占很大比例<sup>[1]</sup>。AS 是一种以脂质积聚、纤维帽形成和坏死核生成为特征的炎症性疾病<sup>[2]</sup>。随着现代医学药物、手术、介入治疗等的不断发展 ,AS 病死率呈现下降趋势。尽管他汀类药物治疗 AS 取得了一定的进展 ,对于这类多基因、多因素相关的复杂疾病 ,单一化学成分的药物疗效多数并不理想 ,临床实践中 ,中药在治疗多基因、多因素引起的某些复杂疾病和慢性疾病方面相对化学药有独到优势。

中医学并无“动脉粥样硬化”的病名 ,但根据其表现 ,主要归为“脉痹”等病证范畴。《黄帝内经·素问·痹论》<sup>[3]</sup>首次提出有关“脉痹”的描述“痹在于脉则血凝而不流”。根据中医辨证分析 ,AS 相当于中医传统理论中的血瘀证 ,治法为活血化瘀。通过整体辨病与辨证相结合 ,临床上常使用含水蛭的中成药 ,多可达到满意结果。

水蛭是经典的破血逐瘀类虫类药 ,其味咸、苦 ,性平 ,有小毒 ,归肝经 ,功效破血通经、逐瘀消瘤 ,临床上用于血瘀经闭、癥瘕痞块、中风偏瘫、跌扑损伤等。《本草乘雅半偈》<sup>[4]</sup>指出水蛭“主力逐恶血瘀血 ,力破血症积聚”。现代医学研究发现 ,水蛭主要有抗凝血、抗血栓、抗动脉粥样硬化的药理作用 ,为治疗脑出血、肺栓塞等疾病的重要中药<sup>[5]</sup>。目前有大量关于含水蛭中成药治疗 AS 的随机对照试验(RCT)发表 ,但不同含水蛭中成药间缺少直接随机对照疗效比较 ,故本研究收集整理相关资料 ,运用网状 Meta 分析 ,间接比较几种不同中成药的疗效及差异 ,为临床用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT ,文种不限。

1.1.2 研究对象 临床上确诊为 AS 的患者 ,患者性别、年龄、种族以及中医证型等不限。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施为含水蛭的中成药联合或不联合他汀类;对照组干预措施为他汀类。

1.1.4 结局指标 动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness ,IMT)、斑块面积、斑块积分、斑块数量、不良反应。

### 1.2 排除标准

非 RCT;研究对象基线资料不一致 ,无可比性的文献;无本研究关注的结局指标的文献;含水蛭的中成药非口服 ,而经其他途径使用的文献;院内制剂或自制中成药;数据有明显错误、数据不完整或不清楚无法联系作者 ,无法获取全文的文献;经验总结、个案报道、动物实验、学位论文、综述、重复发表的文献。

### 1.3 检索策略

由 2 名评价者独立检索 PubMed、EMbase、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wanfang)等 ,检索时限为各数据库建库至 2022 年 7 月 1 日。根据黄秋阳等<sup>[6]</sup>总结的含水蛭制剂种类 ,确定脉血康胶囊、脑血康胶囊、活血通脉胶囊、脑心通胶囊、通心络胶囊、血栓心脉宁胶囊、蛭龙血通胶囊、芪蛭通络胶囊、疏血通注射液、芪蛭胶囊、蛭芍胶囊、脑血栓片、脑血疏口服液、龙生蛭胶囊、中风安口服液、五味通栓口服液、复方丹蛭片、复方马其通胶囊、肾元胶囊、脑栓康复胶囊、芪参胶囊、芪蛭降糖胶囊、逐瘀通脉胶囊为

含水蛭中成药。检索词为含水蛭中成药及其英文名称,以及 atherosclerosis、动脉粥样硬化。检索采用自由词与主题词相结合的方式,并根据具体数据库调整检索词,适当扩大检索范围,所有检索策略经多次预检索后确定。

#### 1.4 文献筛选与纳入

按照纳入、排除标准,由2名评价者对检出文献进行筛选,剔除重复文献,浏览文献摘要,删除无关文献后阅读全文,然后再对符合标准的文献进行数据提取。交叉核对纳入结果,对有分歧难以确定其是否纳入实验,通过讨论由第3位评价者决定是否纳入。提取资料包括①一般资料(符合纳入、排除标准的一般情况);②研究特征(研究对象基线治疗可比性及干预措施情况);③效应指标及数据;④不良反应。

#### 1.5 风险评估

参照 Cochrane 协作网推荐的质量评价标准进行质量评定,包括随机序列的产生;随机方案的分配隐藏;研究对象及干预者盲法;结局指标的完整性;选择性报告研究结果的可能性;其他偏倚风险。

#### 1.6 统计分析

本研究采用 Review Manager 5.4.1 软件对纳入文献进行偏倚风险评价。采用 Stata 17 绘制网状证据图表示各干预措施之间的网络连接关系,以及“比较-校正”漏斗图识别研究间是否存在小样本效应。采用 ADDIS 1.16.5 软件基于贝叶斯框架进行网状 Meta 分析,绘制概率图并进行概率排序。采用马尔科夫链-蒙特卡罗 (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) 随机效应模型 4 条链进行模拟,初始值设置为 2.5,步长为 10,迭代次数设置前 20 000 次用于退火,后 50 000 次用于抽样;二分类变量指标采用比值比 (odds ratio, OR),连续类变量指标采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD),并均以效应值及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示;潜在尺度减少因子 (potential scale reduction factor, PSRF) 评价结果收敛性,当 PSRF 趋向于 1 并达到稳定,提示数据收敛性良好;当各干预措施间存在闭合环时需进行不一致性检验,采用 Stata 17 进行 Z 检验以评估直接比较与间接比较结果的一致性,若  $P \geq 0.05$  表示直接比较与间接比较不一致的可能性较小;若  $P < 0.05$  表示直接比较和间接比较不一致的可能性较大,则需进行拟合不一致性分析。

236

## 2 结果

### 2.1 文献基本特征

检索获得文献 1 773 篇,其中 SinoMed 374 篇, CNKI 427 篇, Wanfang 607 篇, VIP 299 篇, PubMed 18 篇, EMBase 48 篇。根据 PRISMA 流程图进行文献筛选,见图 1,去重并阅读全文后初筛获得 254 篇,根据纳入、排除标准,最终纳入 67 篇<sup>[7-73]</sup>,共 6 826 例患者,其中试验组 3 569 例,对照组 3 257 例。纳入研究的一般资料见表 1。

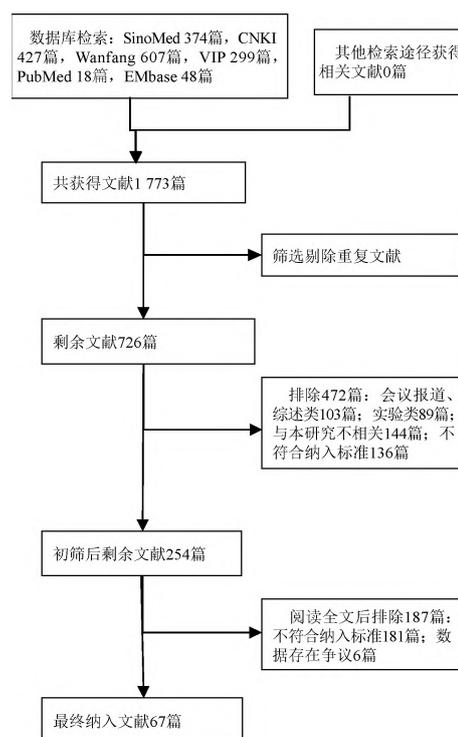


图1 文献筛选流程

Fig.1 Article screening process

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 67 项<sup>[7-73]</sup> 研究中,随机分配方法方面,17 项<sup>[7-8, 19, 23, 28-29, 31-32, 35, 40, A3, A5, A7, 51, 68, 71-72]</sup> 为低风险,其中 14 项<sup>[8, 19, 23, 28-29, 31-32, 35, 40, A3, A5, A7, 68, 71]</sup> 采用随机数字表法,1 项<sup>[51]</sup> 采用电脑随机分组,1 项<sup>[72]</sup> 采用简单随机化法,1 项<sup>[7]</sup> 采用分层随机法;其余 50 项<sup>[9-18, 20-22, 24-27, 30, 33-34, 36-39, A1-42, A6]</sup> 均仅提及随机,但未明确说明随机分配方式,评为风险不明。所有研究均未提及分配方案隐藏以及结局的盲法评价,故评为风险不明。在盲法方面,所有研究均未提及,但因纳入研究干预措施剂型不同,无法进行盲法,故均评为

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

| 纳入文献                       | 样本量/例 |     | 男/女/例   |       | 年龄/岁        |            | 干预措施    |     | 疗程    | 结局指标 |
|----------------------------|-------|-----|---------|-------|-------------|------------|---------|-----|-------|------|
|                            | T     | C   | T       | C     | T           | C          | T       | C   |       |      |
| 段博 2012 <sup>[7]</sup>     | 36    | 36  | 26/10   | 25/11 | 64.7        | 65.8       | MXK     | ATT | 24 周  | ①③⑤  |
| 黄振华 2015 <sup>[8]</sup>    | 36    | 36  | 26/10   | 28/8  | 62.10±6.18  | 61.90±6.23 | MXK+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 曹绍平 2018 <sup>[9]</sup>    | 60    | 60  | 31/29   | 32/28 | 59.00±8.74  | 59.00±8.24 | TXL+ATT | ATT | 2 个月  | ①④⑤  |
| 丁芝 2017 <sup>[10]</sup>    | 40    | 40  | 23/17   | 24/16 | 54.0±4.2    | 55.0±5.7   | TXL+ATT | ATT | 6 个月  | ①②⑤  |
| 董会文 2008 <sup>[11]</sup>   | 55    | 54  | 36/19   | 34/20 | 56.8±9.2    | 54.7±8.9   | TXL     | LTT | 3 个月  | ①②⑤  |
| 高影 2014 <sup>[12]1)</sup>  | 20    | 20  | 9/11    | 10/10 | 56.6±10.4   | 57.6±12.3  | TXL     | ATT | 3 个月  | ①③   |
|                            | 20    |     | 9/11    |       | 56.2±10.2   |            | TXL+ATT |     |       |      |
| 郭菊秋 2016 <sup>[13]1)</sup> | 60    | 60  | 33/27   | 30/30 | 49.1±5.6    | 48.8±6.5   | TXL     | XTT | 3 个月  | ①③④  |
|                            | 60    |     | 36/24   |       | 48.9±6.5    |            | TXL+XTT |     |       |      |
| 韩召展 2008 <sup>[14]</sup>   | 36    | 35  | 22/14   | 20/15 | 52.4±6.5    | 53.5±6.3   | TXL     | LTT | 3 个月  | ①②⑤  |
| 何岳 2013 <sup>[15]</sup>    | 50    | 56  | 27/23   | 32/24 | 62.86±16.56 | 65.16±7.78 | TXL+RTT | RTT | 6 个月  | ①②③⑤ |
| 李兰 2014 <sup>[16]</sup>    | 120   | 120 | 75/45   | 67/53 | 58.2±10.9   | 57.9±12.2  | TXL+ATT | ATT | 6 个月  | ①③⑤  |
| 李霞 2012 <sup>[17]</sup>    | 39    | 40  | 25/14   | 28/12 | 67±5        | 65±7       | TXL+RTT | RTT | 6 个月  | ①⑤   |
| 李玉莲 2015 <sup>[18]1)</sup> | 23    | 23  | 10/13   | 10/13 | 55.8±10.8   | 57.6±12.4  | TXL     | RTT | 6 个月  | ①③⑤  |
|                            | 23    |     | 9/14    |       | 55.6±10.5   |            | TXL+RTT |     |       |      |
| 倪正仙 2017 <sup>[19]</sup>   | 32    | 32  | 18/14   | 15/17 | 57.4±6.7    | 56.8±7.1   | TXL+RTT | RTT | 6 个月  | ①②④⑤ |
| 申新林 2011 <sup>[20]</sup>   | 39    | 39  | 22/17   | 25/14 | 65.8        | 64.9       | TXL+XTT | XTT | 3 个月  | ①②   |
| 宋晓静 2017 <sup>[21]</sup>   | 63    | 63  | 34/29   | 33/30 | 63.10±7.38  | 64.67±9.72 | TXL+RTT | RTT | 12 个月 | ①③   |
| 谭巨涛 2012 <sup>[22]1)</sup> | 38    | 39  | 27/11   | 27/12 | 57.9±10.7   | 58.7±12.4  | TXL     | XTT | 6 个月  | ①③⑤  |
|                            | 39    |     | 25/14   |       | 57.2±10.3   |            | TXL+XTT |     |       |      |
| 王华 2011 <sup>[23]</sup>    | 35    | 35  | 17/18   | 19/16 | 61.2±11.5   | 63.5±10.7  | TXL+ATT | ATT | 12 周  | ①⑤   |
| 吴娟 2008 <sup>[24]</sup>    | 30    | 30  | 38/22   |       | 48~75       |            | TXL     | XTT | 180 d | ①⑤   |
| 向文海 2013 <sup>[25]</sup>   | 69    | 63  | 72/60   |       | 65.4±9.0    |            | TXL+ATT | ATT | 12 个月 | ①⑤   |
| 薛俊芳 2016 <sup>[26]</sup>   | 83    | 82  | 95/70   |       | 55.4±3.7    |            | TXL+ATT | ATT | 3 个月  | ①⑤   |
| 鱼建平 2013 <sup>[27]1)</sup> | 40    | 40  | -       | -     | 55.9±10.7   | 56.3±9.8   | TXL     | XTT | 6 个月  | ①③⑤  |
|                            | 40    |     |         |       | 55.6±10.4   |            | TXL+XTT |     |       |      |
| 郑默 2013 <sup>[28]</sup>    | 40    | 40  | 22/18   | 20/20 | 63.2±15.3   | 62.1±15.1  | TXL+ATT | ATT | 6 个月  | ①②④  |
| 朱丹 2016 <sup>[29]</sup>    | 30    | 30  | 17/13   | 20/10 | 58.63±8.27  | 60.95±7.56 | TXL+ATT | ATT | 12 个月 | ①③⑤  |
| 陈孝丽 2015 <sup>[30]</sup>   | 35    | 35  | 18/17   | 16/19 | 59.5±11.8   | 58.7±12.1  | NXT+RTT | XTT | 12 周  | ①⑤   |
| 陈勇军 2017 <sup>[31]</sup>   | 40    | 40  | 46/34   |       | 53.8        |            | NXT+ATT | ATT | 3 个月  | ①②   |
| 段光霞 2019 <sup>[32]</sup>   | 43    | 43  | 26/17   | 25/18 | 59.14±8.61  | 58.92±8.49 | NXT+RTT | RTT | 6 个月  | ①②④  |
| 高明达 2012 <sup>[33]</sup>   | 49    | 49  | 62/36   |       | 61.3±8.6    |            | NXT+ATT | ATT | 12 周  | ①⑤   |
| 顾翠 2016 <sup>[34]</sup>    | 60    | 60  | 35/25   | 34/26 | 61.7±6.3    | 62.1±5.8   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 郭合伏 2015 <sup>[35]</sup>   | 150   | 150 | 152/148 |       | 44~81       |            | NXT+ATT | ATT | 12 周  | ①②③⑤ |
| 蒋玉侠 2012 <sup>[36]</sup>   | 42    | 38  | 28/14   | 26/12 | 58.0±10.2   | 60.0±8.6   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①③⑤  |
| 梁晓霞 2016 <sup>[37]</sup>   | 45    | 45  | 27/18   | 26/19 | 57.9±4.3    | 57.4±4.2   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 梁奕强 2020 <sup>[38]</sup>   | 30    | 30  | 17/13   | 19/11 | 55.15±7.54  | 55.52±6.86 | NXT+RTT | RTT | 6 个月  | ①②   |
| 刘畅 2015 <sup>[39]</sup>    | 45    | 45  | 54/36   |       | 52.0±1.3    |            | NXT+ATT | ATT | 24 周  | ①②   |
| 刘胜娜 2016 <sup>[40]</sup>   | 50    | 50  | 28/22   | 27/23 | 68.00±2.39  | 69.00±2.01 | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 刘婷婷 2012 <sup>[41]</sup>   | 25    | 25  | 29/21   |       | 59.2±16.8   |            | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 龙宜武 2014 <sup>[42]</sup>   | 156   | 150 | 205/101 |       | 71.92±7.15  |            | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②④⑤ |
| 卢山春 2012 <sup>[43]</sup>   | 43    | 43  | 49/37   |       | 59.36±12.05 |            | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 孟飞燕 2016 <sup>[44]</sup>   | 58    | 58  | 33/25   | 34/24 | 55.0±9.5    | 56.0±8.5   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 申丽晓 2018 <sup>[45]</sup>   | 50    | 50  | 26/24   | 22/28 | 62.2±2.9    | 62.9±3.1   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 宋燕峰 2015 <sup>[46]</sup>   | 40    | 40  | 24/16   | 22/18 | 63.85±8.30  | 65.41±8.79 | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②④⑤ |
| 王建刚 2016 <sup>[47]</sup>   | 40    | 40  | 21/19   | 22/18 | 62.5±6.6    | 64.1±7.1   | NXT+TT  | TT  | 1 年   | ①④   |
| 杨良锋 2016 <sup>[48]</sup>   | 40    | 40  | 25/15   | 27/13 | 54.2±14.6   | 56.0±15.6  | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 张建斌 2014 <sup>[49]</sup>   | 40    | 40  | 21/19   | 20/20 | 58.5±14.5   | 57.5±15.5  | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 张立群 2015 <sup>[50]</sup>   | 56    | 56  | 31/25   | 30/26 | 63.7±5.8    | 63.3±4.2   | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①②   |
| 张蕊蕊 2017 <sup>[51]</sup>   | 40    | 40  | 30/10   | 28/12 | 40~80       |            | NXT+ATT | ATT | 6 个月  | ①③⑤  |

续表1

| 纳入文献                       | 样本量/例 |     | 男/女/例 |       | 年龄/岁       |            | 干预措施    |     | 疗程  | 结局指标 |
|----------------------------|-------|-----|-------|-------|------------|------------|---------|-----|-----|------|
|                            | T     | C   | T     | C     | T          | C          | T       | C   |     |      |
| 赵耀 2013 <sup>[52]</sup>    | 37    | 37  | 41/33 |       | 57.5±14.8  |            | NXT+ATT | ATT | 6个月 | ①②   |
| 朱林章 2010 <sup>[53]1)</sup> | 34    | 33  | 26/8  | 24/9  | 58.0±16.1  | 56.0±14.5  | NXT     | TT  | 6个月 | ①③⑤  |
|                            | 33    |     | 26/7  |       | 55.0±15.3  |            | NXT+TT  |     |     |      |
| 邹显巍 2016 <sup>[54]</sup>   | 30    | 30  | 18/12 | 20/10 | 54.98±3.30 | 55.74±3.23 | NXT+ATT | ATT | 6个月 | ①③⑤  |
| 葛可法 2008 <sup>[55]</sup>   | 35    | 34  | 23/12 | 22/12 | 56.2±10.6  | 55.6±10.5  | TXL+ATT | ATT | 4个月 | ①③④⑤ |
| 陈健 2011 <sup>[56]</sup>    | 38    | 42  | 54/26 |       | 57.2       |            | TXL+XTT | XTT | 3个月 | ①⑤   |
| 林岫芳 2011 <sup>[57]1)</sup> | 75    | 69  | 61/14 | 52/17 | 60.1±12.6  | 59.6±13.1  | TXL     | ATT | 6个月 | ①③⑤  |
|                            | 69    |     | 54/15 |       | 58.9±10.3  |            | TXL+ATT |     |     |      |
| 杨彩云 2022 <sup>[58]</sup>   | 25    | 25  | 26/24 |       | 66.2±9.8   |            | NXL+ATT | ATT | 6个月 | ①②   |
| 周南京 2015 <sup>[59]</sup>   | 45    | 40  | 49/36 |       | 61.5±6.4   |            | NXL+ATT | ATT | 6个月 | ①②   |
| 黄静 2020 <sup>[60]</sup>    | 44    | 44  | 25/19 | 24/20 | 62.01±5.33 | 63.12±4.56 | NXL+ATT | ATT | 6个月 | ①②④⑤ |
| 陈志 2004 <sup>[61]</sup>    | 65    | 62  | 76/51 |       | 61.3±8.6   |            | TXL+XTT | XTT | 16周 | ①    |
| 李世添 2014 <sup>[62]</sup>   | 41    | 41  | 25/16 | 24/17 | 57.1±1.2   | 51.8±1.3   | TXL+ATT | ATT | 2个月 | ①    |
| 刘雪娜 2012 <sup>[63]</sup>   | 61    | 60  | -     |       | 66.47±0.74 | 66.30±0.74 | TXL+ATT | ATT | 3个月 | ①    |
| 任会远 2010 <sup>[64]</sup>   | 107   | 106 | 62/45 | 63/43 | 53.4±6.5   | 51.5±6.3   | TXL+LTT | LTT | 3个月 | ①    |
| 王福意 2014 <sup>[65]</sup>   | 24    | 24  | 27/21 |       | 63.8±8.7   |            | TXL+ATT | ATT | 1年  | ①    |
| 薛庆新 2015 <sup>[66]</sup>   | 60    | 60  | 35/25 | 33/27 | 66         | 65         | TXL+RTT | RTT | 6个月 | ①    |
| 于晶 2014 <sup>[67]</sup>    | 43    | 43  | 46/40 |       | 62.00±4.58 |            | TXL     | XTT | 6个月 | ①    |
| 张敦福 2018 <sup>[68]</sup>   | 30    | 30  | 17/13 | 16/14 | 65.47±7.62 | 65.42±7.58 | TXL+ATT | ATT | 6个月 | ①    |
| 张辉列 2013 <sup>[69]</sup>   | 60    | 60  | -     |       | -          |            | TXL+XTT | XTT | 16周 | ①    |
| 张维民 2014 <sup>[70]</sup>   | 20    | 20  | 12/8  | 15/5  | 65.8±3.6   | 64.9±3.8   | TXL+XTT | XTT | 3个月 | ①    |
| 周亮良 2019 <sup>[71]</sup>   | 51    | 50  | 30/21 | 28/22 | 56.98±6.51 | 57.62±4.59 | TXL+ATT | ATT | 6个月 | ①    |
| 梅赓 2013 <sup>[72]</sup>    | 67    | 67  | 38/29 | 35/32 | 58.7±7.1   | 56.3±5.8   | NXT+ATT | ATT | 6个月 | ①    |
| 刘凌 2008 <sup>[73]</sup>    | 46    | 46  | 49/43 |       | 65±7       |            | TXL+ATT | ATT | 6个月 | ①    |

注: T. 试验组; C. 对照组; -. 未报道; 1) 为三臂试验(表6同)。MXK. 脉血康胶囊; TXL. 通心络胶囊; NXT. 脑心通胶囊; ATT. 阿托伐他汀; XTT. 辛伐他汀; RTT. 瑞舒伐他汀; LTT. 洛伐他汀; TT. 他汀类; ①. 动脉内膜-中层厚度(IMT); ②. 斑块面积; ③. 斑块积分; ④. 斑块数量; ⑤. 不良反应(英文缩写图3~11、表2~6同)。

高风险。结局指标完整性方面,14项<sup>[10-11,14,17,23-24,27-28,30,33,36,56,61,68]</sup>明确说明未有失访,评为低风险;2项<sup>[25,57]</sup>提及有失访病例,评为高风险;其余51项<sup>[7-9,12-13,15-16,18-22,26,29,31-32,34-35,37-55,58-60,62-67,69-73]</sup>未提及是否失访,评为风险不明。所有数据选择性报告均为低风险,其他偏倚风险为不明确。纳入研究的偏倚风险评估见图2。

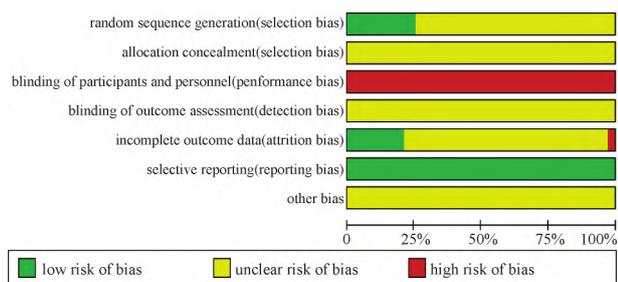


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例  
Fig.2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

## 2.3 IMT

2.3.1 证据网络 67项<sup>[7-73]</sup>研究均报道了IMT水平变化,共6826例患者,涉及7种干预方案。网络关系以他汀类为中心,圆点大小代表该干预措施的样本量大小,各干预措施之间连线粗细代表2种干预措施的RCT数量,可知存在闭合环。其中口服通心络胶囊+他汀类、脑心通胶囊+他汀类与单纯口服他汀类对比的研究数量最多,分别有32、29项RCTs,其中通心络胶囊+他汀类与他汀类对比研究样本量最大(3170例)。证据网络见图3。

2.3.2 网状Meta分析 因其中存在闭合环,需进行不一致性检验,通过Z检验评估直接比较与间接比较结果的一致性。通心络胶囊+他汀类—(网络证据图中存在闭环,横线是为了连接前后表示闭环)通心络胶囊—他汀类闭环得出的 $P=0.056>0.05$  脑心通胶囊+他汀类—脑心通胶囊—他汀类闭环得出的 $P=0.267>0.05$ ,表示直接比较与间接

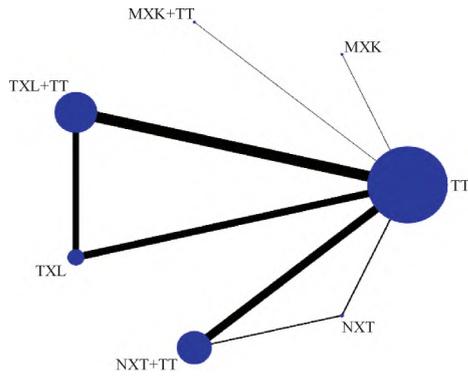


图3 IMT 的证据网络  
Fig.3 Evidence network for IMT

比较不一致的可能性较小。故均进行一致性检验。对 67 项研究进行网状 Meta 分析, 共产生 21 个两两比较。与单独服用通心络胶囊相比, 通心络胶囊+他汀类(SMD=0.21, 95%CI [0.10, 0.33]) 能更有效地降低 IMT, 差异有统计学意义。与服用脑心通胶囊+他汀类相比, 通心络胶囊(SMD=-0.14, 95%CI [-0.27, -0.22]) 在降低 IMT 功效方面较差, 差异有统计学意义。与单独服用他汀类相比, 通心络胶囊+他汀类(SMD=0.27, 95%CI [0.22, 0.33])、脑心通胶囊+他汀类(SMD=0.21, 95%CI [0.15, 0.26]) 能更有效地降低 IMT, 差异有统计学意义。其余比较差异均无统计学意义, 见表 2。

表 2 IMT 网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of IMT

| 干预措施   | SMD[95%CI]         |                    |                                |                                   |                                |                   |    |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|----|
|        | MXK                | MXK+TT             | TXL+TT                         | TXL                               | NXT+TT                         | NXT               | TT |
| MXK    | 0                  |                    |                                |                                   |                                |                   |    |
| MXK+TT | -0.01[-0.47, 0.45] | 0                  |                                |                                   |                                |                   |    |
| TXL+TT | -0.05[-0.39, 0.28] | -0.04[-0.37, 0.29] | 0                              |                                   |                                |                   |    |
| TXL    | 0.16[-0.19, 0.51]  | 0.17[-0.17, 0.51]  | 0.21[0.10, 0.33] <sup>1)</sup> | 0                                 |                                |                   |    |
| NXT+TT | 0.01[-0.32, 0.35]  | 0.02[-0.30, 0.35]  | 0.07[-0.01, 0.15]              | -0.14[-0.27, -0.02] <sup>1)</sup> | 0                              |                   |    |
| NXT    | 0.17[-0.46, 0.80]  | 0.18[-0.44, 0.80]  | 0.22[-0.31, 0.76]              | 0.01[-0.53, 0.55]                 | 0.15[-0.38, 0.69]              | 0                 |    |
| TT     | 0.22[-0.11, 0.55]  | 0.23[-0.09, 0.55]  | 0.27[0.22, 0.33] <sup>1)</sup> | 0.06[-0.05, 0.17]                 | 0.21[0.15, 0.26] <sup>1)</sup> | 0.05[-0.48, 0.58] | 0  |

注: <sup>1)</sup> P<0.05(表 3.4 同)。

**2.3.3 概率排序** 对各干预措施降低 IMT 疗效进行概率排序, 分为 rank 1~7, 由于 IMT 水平越低越好, 所以 rank 7 数值越大表示疗效越好。结合网状 Meta 分析对各组进行排序: 通心络胶囊+他汀类(0.30) > 脉血康胶囊+他汀类(0.28) > 脉血康胶囊(0.26) > 脑心通胶囊(0.15) > 脑心通胶囊+他汀类(0.01) > 通心络胶囊(0) = 他汀类(0), 提示通心络胶囊+他汀类降低 IMT 水平效果最好, 见图 4。

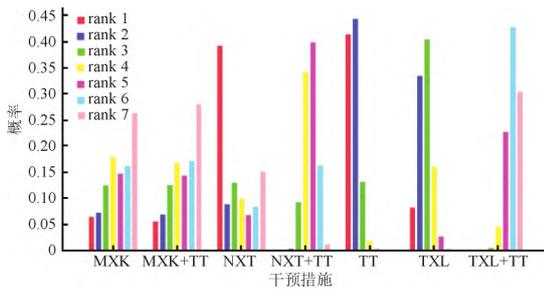


图4 IMT 的概率排序  
Fig.4 Ranking probability of IMT

**2.4 斑块面积**

**2.4.1 证据网络** 29 项<sup>[8, 10-11, 14-15, 19-20, 28, 31-32, 34-35, 37-46, 48-50, 52, 58-60]</sup> 研究报道了斑块面积变化, 共 2 893 例患者, 涉及 5 种干预方案。网络关系以他汀类为中心, 圆点大小代表该干预措施的样本量大小, 各干预措施之间连线粗细代表使用该 2 种干预措施的 RCT 数量。其中口服脑心通胶囊+他汀类与单纯口服他汀类对比的研究数目最多, 有 21 项 RCTs, 研究样本量最大(2 199 例)。证据网络见图 5。

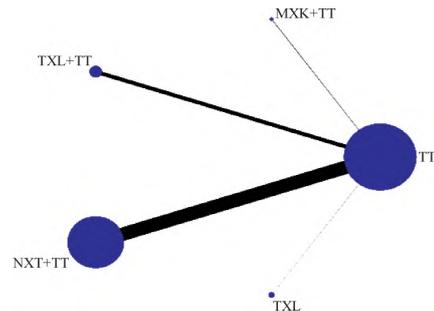


图5 斑块面积的证据网络  
Fig.5 Evidence network for plaque area

**2.4.2 网状 Meta 分析** 对所纳入的 29 项研究进行网状 Meta 分析,共产生 10 个两两比较。脉血康胶囊+他汀类较通心络胶囊+他汀类(SMD = 2.46, 95% CI [2.16, 2.76])、脑心通胶囊+他汀类(SMD = 2.47, 95% CI [2.20, 2.75])、单独服用通心络胶囊(SMD = 2.60, 95% CI [2.31, 2.90])能更有效地降低斑块面

积,差异有统计学意义。与单独口服他汀类相比,脉血康胶囊+他汀类(SMD = 2.62, 95% CI [2.35, 2.89])、通心络胶囊+他汀类(SMD = 0.16, 95% CI [0.03, 0.29])、脑心通胶囊+他汀类(SMD = 0.15, 95% CI [0.09, 0.21])能更有效地降低斑块面积,差异有统计学意义。其余比较差异均无统计学意义,见表 3。

表 3 斑块面积的网状 Meta 分析

Table 3 Network Meta-analysis of plaque area

| 干预措施   | SMD [95% CI]                    |                                 |                                 |                    |    |
|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|----|
|        | MXK+TT                          | TXL+TT                          | NXT+TT                          | TXL                | TT |
| MXK+TT | 0                               |                                 |                                 |                    |    |
| TXL+TT | 2.46 [2.16, 2.76] <sup>1)</sup> | 0                               |                                 |                    |    |
| NXT+TT | 2.47 [2.20, 2.75] <sup>1)</sup> | 0.01 [-0.12, 0.15]              | 0                               |                    |    |
| TXL    | 2.60 [2.31, 2.90] <sup>1)</sup> | 0.15 [-0.03, 0.32]              | 0.13 [0.00, 0.26]               | 0                  |    |
| TT     | 2.62 [2.35, 2.89] <sup>1)</sup> | 0.16 [0.03, 0.29] <sup>1)</sup> | 0.15 [0.09, 0.21] <sup>1)</sup> | 0.02 [-0.10, 0.13] | 0  |

**2.4.3 概率排序** 对各干预措施降低斑块面积疗效进行概率排序,分为 rank 1~5,由于斑块面积水平越低越好,所以 rank 5 数值越大表示疗效越好。结合网状 Meta 分析结果对各组进行排序:脉血康胶囊+他汀类(1.00) > 通心络胶囊+他汀类(0) = 脑心通胶囊+他汀类(0) = 通心络胶囊(0) = 他汀类(0),提示脉血康胶囊+他汀类降低斑块面积效果最好,见图 6。

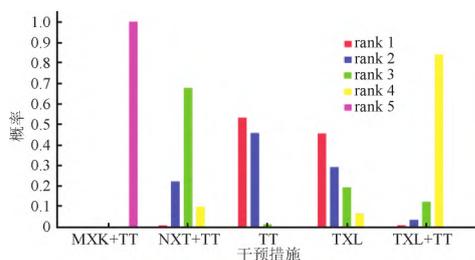


图 6 斑块面积的概率排序

Fig.6 Ranking probability of plaque area

## 2.5 斑块积分

### 2.5.1 证据网络 17 项<sup>[7, 12-13, 15-16, 18, 21-22, 27, 29, 35-36, 51, 53-55, 57]</sup>

报道了斑块积分变化,共 2 051 例患者,涉及 6 种干预方案。网络关系以他汀类为中心,圆点大小代表该干预措施的样本量大小,各干预措施之间连线粗细代表使用该 2 种干预措施的 RCT 数量,可知其中存在闭合环。其中口服通心络胶囊+他汀类与单纯口服他汀类对比的研究数目最多,有 11 项

RCTs, 研究样本量最大(1 108 例)。证据网络见图 7。

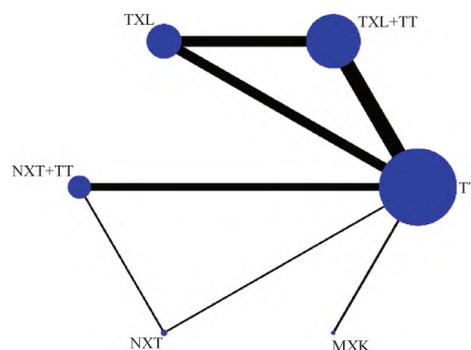


图 7 斑块积分的证据网络

Fig.7 Evidence network for atherosclerosis Crouse scores

### 2.5.2 网状 Meta 分析

因其中存在闭合环,需进行不一致性检验,通过 Z 检验评估直接比较与间接比较结果的一致性。通心络胶囊+他汀类—通心络胶囊—他汀类闭环得出的  $P = 0.167 > 0.05$ ,脑心通胶囊+他汀类—脑心通胶囊—他汀类闭环得出的  $P = 0.788 > 0.05$ ,表示直接比较与间接比较不一致的可能性较小。故均进行一致性检验。对所纳入的 17 项研究进行网状 Meta 分析,共产生 15 个两两比较,通心络胶囊+他汀类较单独服用通心络胶囊(SMD = 0.80, 95% CI [0.29, 1.32])、单独服用他汀类(SMD = 0.97, 95% CI [0.60, 1.35])能更有效地降低斑块积分,差异有统计学意义。其余比较差异无统计学意义,见表 4。

表 4 斑块积分的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of atherosclerosis Crouse scores

| 干预措施   | SMD [95%CI]                     |                     |                     |                     |                    |    |
|--------|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----|
|        | TXL+TT                          | TXL                 | NXT+TT              | NXT                 | MXK                | TT |
| TXL+TT | 0                               |                     |                     |                     |                    |    |
| TXL    | 0.80 [0.29, 1.32] <sup>1)</sup> | 0                   |                     |                     |                    |    |
| NXT+TT | 0.68 [-0.02, 1.37]              | -0.13 [-0.90, 0.64] | 0                   |                     |                    |    |
| NXT    | 1.13 [-0.19, 2.46]              | 0.33 [-1.04, 1.70]  | 0.46 [-0.82, 1.73]  | 0                   |                    |    |
| MXK    | -0.36 [-1.97, 1.26]             | -1.16 [-2.81, 0.49] | -1.03 [-2.71, 0.64] | -1.49 [-3.51, 0.53] | 0                  |    |
| TT     | 0.97 [0.60, 1.35] <sup>1)</sup> | 0.17 [-0.34, 0.68]  | 0.30 [-0.28, 0.87]  | -0.16 [-1.43, 1.11] | 1.33 [-0.24, 2.90] | 0  |

**2.5.3 概率排序** 对各干预措施降低斑块积分疗效进行概率排序,分为 rank 1~6,由于斑块积分水平越低越好,所以 rank 6 数值越大表示疗效越好。结合网状 Meta 分析结果对各组进行排序:脉血康胶囊(0.65) > 通心络胶囊+他汀类(0.32) > 脑心通胶囊(0.02) > 脑心通胶囊+他汀类(0.01) > 通心络胶囊(0) = 他汀类(0),提示脉血康胶囊降低斑块积分效果最好,见图 8。

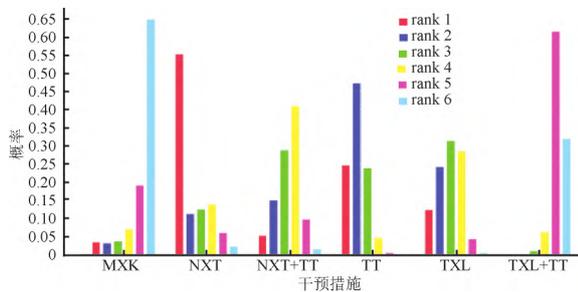


图 8 斑块积分的概率排序

Fig.8 Ranking probability of atherosclerosis Crouse scores

**2.6 斑块数量**

**2.6.1 证据网络** 10 项<sup>[9,13,19,28,32,42,46-47,55,60]</sup> 研究报道了斑块数量变化,共 1 153 例患者,涉及 4 种干预方案。网络关系以他汀类为中心,圆点大小代表该干预措施的样本量大小,各干预措施之间连线粗细代表使用该 2 种干预措施的 RCT 数量,可知其中

存在闭合环。其中口服通心络胶囊+他汀类、脑心通胶囊+他汀类与单纯口服他汀类对比的研究数目最多,均有 5 项 RCTs,而脑心通胶囊+他汀类与他汀类对比研究样本量最大(640 例)。证据网络见图 9。

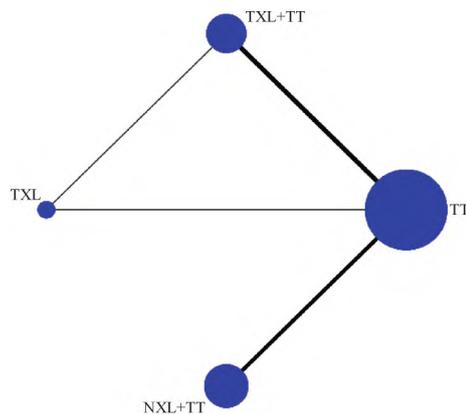


图 9 斑块数量的证据网络

Fig.9 Evidence network for plaque number

**2.6.2 网状 Meta 分析** 因其中存在闭合环,需进行不一致性检验,通过 Z 检验评估直接比较与间接比较结果的一致性。通心络胶囊+他汀类—通心络胶囊—他汀类闭环得出 P = 0.855 > 0.05,表示直接比较与间接比较不一致的可能性较小,故均进行一致性检验。对所纳入的 10 项研究进行网状 Meta 分析,共产生 6 个两两比较,差异均无统计学意义,见表 5。

表 5 斑块数量的网状 Meta 分析

Table 5 Network Meta-analysis of plaque number

| 干预措施   | SMD [95%CI]         |                     |                    |    |
|--------|---------------------|---------------------|--------------------|----|
|        | TXL+TT              | TXL                 | NXT+TT             | TT |
| TXL+TT | 0                   |                     |                    |    |
| TXL    | 0.37 [-0.41, 1.16]  | 0                   |                    |    |
| NXT+TT | -0.07 [-0.60, 0.47] | -0.44 [-1.31, 0.42] | 0                  |    |
| TT     | 0.27 [-0.11, 0.65]  | -0.11 [-0.89, 0.68] | 0.34 [-0.03, 0.71] | 0  |

**2.6.3 概率排序** 对各干预措施降低斑块数量疗效进行概率排序,分为 rank 1~4,由于斑块数量越少越好,所以 rank 4 数值越大表示疗效越好。结合网状 Meta 分析结果对各组进行排序:脑心通胶囊+他汀类(0.52) > 通心络胶囊+他汀类(0.34) > 通心络胶囊(0.13) > 他汀类(0.01),提示脑心通胶囊+他汀类降低斑块数量效果最好,见图 10。

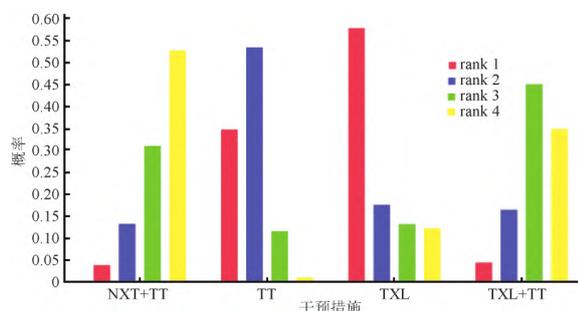


图 10 斑块数量的概率排序

Fig.10 Ranking probability of plaque number

**2.7 不良反应**

30 项 [7, 9-11, 14-19, 22-27, 29-30, 33, 35-36, 42, 46, 51, 53-57, 60] 研究对

不良反应进行了报道,见表 6,其中蒋玉侠等 [36] 所示不良反应未给出具体情况,其余 29 项报道了不良反应发生的具体情况 & 例数。脉血康胶囊的不良反应发生率为 5.56%、通心络胶囊+他汀类的不良反应发生率为 12.14%、通心络胶囊的不良反应发生率为 10.27%、脑心通胶囊+他汀类的不良反应发生率为 4.50%、脑心通胶囊的不良反应发生率为 24.24%、他汀类的不良反应发生率为 7.64%。

**2.8 收敛性**

4 条马尔可夫链在预迭代 20 000 次后上下波动较小,表明模型具有较好的收敛性;各比较 PSRF 均小于 1.05,提示模型收敛满意,结果较稳定。

**2.9 发表偏倚**

以每个指标的效应量为横坐标、标准误为纵坐标作比较-校正漏斗图,见图 11。各圆点表示不同干预措施的直接比较,同一颜色点的个数表示研究中两两比较的个数。结果显示,所有研究基本分布于中部的中线两侧,左右分布大致对称,提示发表偏倚风险可能性较小,少数研究偏离回归线较远,提示可能存在小样本研究。

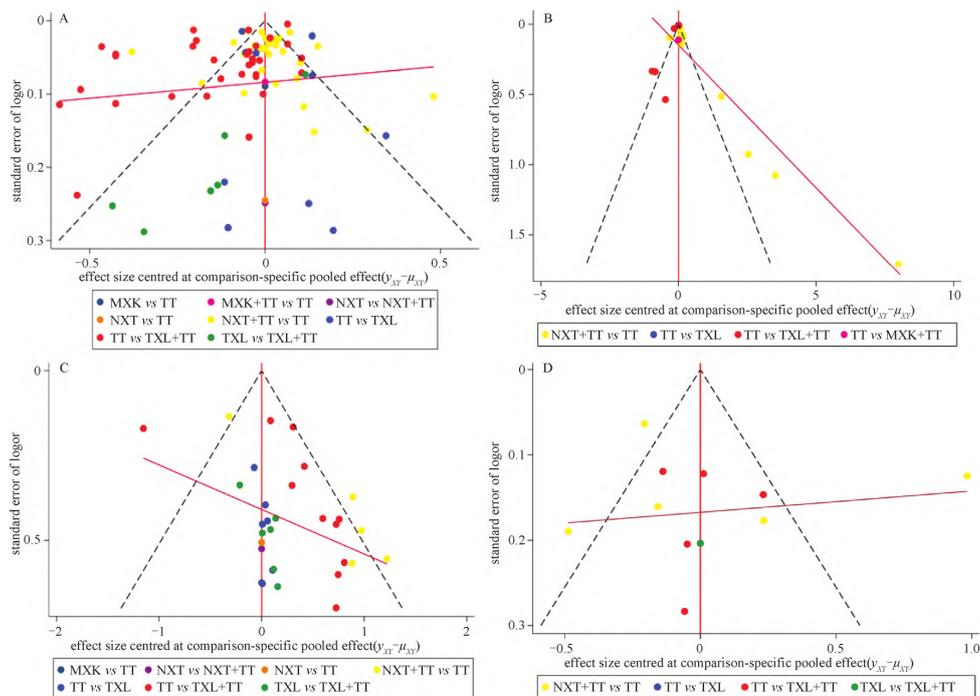
表 6 不良反应/事件分析

Table 6 Analysis of adverse reactions/events

| 文献来源             | 干预措施           | 不良反应                                |                                     | 处理措施          |
|------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
|                  |                | T                                   | C                                   |               |
| 段博 2012 [7]      | MXK vs ATT     | 2 例腹胀、消化不良                          | 1 例谷丙转氨酶轻度升高, 1 例腹胀、消化不良            | 对症治疗          |
| 曹绍平 2018 [9]     | TXL+ATT vs ATT | 1 例轻微头晕                             | 3 例轻微腹泻                             | -             |
| 丁芝 2017 [10]     | TXL+ATT vs ATT | 2 例胃部轻度不适, 1 例转氨酶轻度升高               | 1 例转氨酶轻度升高                          | 改为饭后服药        |
| 董会文 2008 [11]    | TXL vs LTT     | 1 例胃肠道不适                            | 1 例头晕, 3 例上腹部不适, 1 例乏力, 1 例下肢肌痛     | -             |
| 韩召展 2008 [14]    | TXL vs LTT     | 2 例上腹胀                              | 2 例上腹胀痛, 2 例头痛, 1 例谷丙转氨酶增高, 1 例下肢肌痛 | 改为饭后服药, 并对症治疗 |
| 何岳 2013 [15]     | TXL+RTT vs RTT | 2 例胃肠道反应                            | 2 例胃肠道反应                            | 对症治疗          |
| 李兰 2014 [16]     | TXL+ATT vs ATT | 8 例胃肠道反应, 3 例肝功能异常, 2 例肾功能异常        | 7 例胃肠道反应, 2 例肝功能异常, 1 例肾功能异常        | -             |
| 李霞 2012 [17]     | TXL+RTT vs RTT | 7 例胃部不适                             | 无                                   | 能耐受           |
| 李玉莲 2015 [18, 1] | TXL vs RTT     | 1 例胃肠道反应                            | 2 例胃肠道反应                            | 对症治疗          |
|                  | TXL+RTT vs RTT | 2 例胃肠道反应                            |                                     |               |
| 倪正仙 2017 [19]    | TXL+RTT vs RTT | 2 例胃肠道反应                            | 3 例胃肠道反应, 2 例肝功能异常                  | -             |
| 谭巨涛 2012 [22, 1] | TXL vs XTT     | 4 例胃肠道反应, 2 例肝功能异常, 1 例肾功能异常        | 6 例胃肠道反应, 3 例肝功能异常, 1 例肾功能异常        | -             |
|                  | TXL+XTT vs XTT | 7 例胃肠道反应, 5 例肝功能异常, 3 例肾功能异常        |                                     |               |
| 王华 2011 [23]     | TXL+ATT vs ATT | 无                                   | 1 例肝功能异常                            | 对症治疗          |
| 吴娟 2008 [24]     | TXL vs XTT     | 无                                   | 10 例头昏                              | -             |
| 向文海 2013 [25]    | TXL+ATT vs ATT | 2 例咳嗽, 3 例轻度恶心不适, 1 例一过性转氨酶及谷草转氨酶升高 | 3 例咳嗽                               | 退出研究, 自行缓解    |
| 薛俊芳 2016 [26]    | TXL+ATT vs ATT | 1 例面部潮红, 1 例恶心, 1 例呕吐               | 1 例面部潮红, 1 例恶心                      | -             |

续表6

| 文献来源                     | 干预措施           | 不良反应                                 |                                       | 处理措施   |
|--------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------|
|                          |                | T                                    | C                                     |        |
| 鱼建平 2013 <sup>[27]</sup> | TXL vs XTT     | 5 例胃肠反应 2 例肝肾功异常 2 例肌酶异常             | 7 例胃肠反应 4 例肝肾功异常 4 例肌酶异常              | -      |
|                          | TXL+XTT vs XTT | 8 例胃肠反应 4 例肝肾功异常 5 例肌酶异常             |                                       |        |
| 朱丹 2016 <sup>[29]</sup>  | TXL+ATT vs ATT | 1 例轻度恶心                              | 无                                     | 自行缓解   |
| 陈孝丽 2015 <sup>[30]</sup> | NXT+RTT vs XTT | 1 例一过性尿蛋白阳性而肾功能正常                    | 1 例一过性尿蛋白阳性而肾功能正常, 2 例肝功能异常           | -      |
| 高明达 2012 <sup>[33]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 无                                    | 1 例轻度乏力及关节不适感                         | 未做特殊处理 |
| 郭合伙 2015 <sup>[35]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 2 例转氨酶轻度升高 2 例胃部不适                   | 1 例轻度乏力及关节不适感                         | 改为饭后服药 |
| 蒋玉侠 2012 <sup>[36]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 个别患者出现肝功能异常                          | -                                     |        |
| 龙宜武 2014 <sup>[42]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 无                                    | 1 例肌酸激酶轻度升高                           | 停药后正常  |
| 宋燕峰 2015 <sup>[46]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 1 例出现轻度肝功能转氨酶升高                      | 无                                     | 停药后正常  |
| 张蕊蕊 2017 <sup>[51]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 1 例出现轻度肝功能转氨酶升高                      | 无                                     | 停药后正常  |
| 朱林章 2010 <sup>[53]</sup> | NXT vs TT      | 5 例胃肠道反应 2 例肝功能异常, 1 例肾功能异常          | 6 例胃肠道反应 2 例肝功能异常, 1 例肾功能异常 3 例肌酸激酶升高 | -      |
|                          | NXT+TT vs TT   | 7 例胃肠道反应 3 例肝功能异常 3 例肾功能异常 2 例肌酸激酶升高 |                                       |        |
| 邹显巍 2016 <sup>[54]</sup> | NXT+ATT vs ATT | 无                                    | 2 例肝功能异常                              | -      |
| 葛可法 2008 <sup>[55]</sup> | TXL+ATT vs ATT | 2 例转氨酶轻度升高 2 例胃部不适                   | 1 例转氨酶轻度升高                            | -      |
| 陈健 2011 <sup>[56]</sup>  | TXL+XTT vs XTT | 2 例腹胀                                | 1 例肝功能轻度异常                            | 对症治疗   |
| 林岫芳 2011 <sup>[57]</sup> | TXL vs ATT     | 9 例胃肠道反应, 1 例肝功能异常                   | 6 例胃肠道反应 4 例肝功能异常, 1 例肾功能异常           | -      |
|                          | TXL+ATT vs ATT | 12 例胃肠道反应, 6 例肝功能异常, 2 例肾功能异常        |                                       |        |
| 黄静 2020 <sup>[60]</sup>  | NXT+ATT vs ATT | 2 例恶心, 1 例呕吐, 1 例上腹部不适               | 3 例恶心, 2 例呕吐, 1 例上腹部不适                | -      |



A. IMT; B. 斑块面积; C. 斑块积分; D. 斑块数量。

图 11 各指标的比较-校正漏斗图

Fig.11 Comparison-correction chart of each index

### 3 讨论

AS是心脑血管疾病的基础,全球每年约有2 000万人死于该病。目前推算心血管病现患人数3.30亿,男性多于女性,在中国每5例死亡中就有2例死于心血管病<sup>[74]</sup>。随着现代医学药物、手术、介入治疗等方法的不断发展,AS病死率呈现下降趋势。尽管他汀类药物治疗AS取得了一定的进展,对于这类多基因、多因素相关的复杂疾病,单一化学成分的药物疗效多数并不理想,临床实践中,中药在治疗多基因、多因素引起的某些复杂疾病和慢性疾病方面相对化学药有独到优势。水蛭是我国的传统中药,其疗效经过长期检验,随着循证医学的发展,水蛭的研究也日渐深入,各种水蛭制剂广泛运用于各类疾病<sup>[6]</sup>,并且取得了良好的疗效,但缺乏大样本的数据支撑。

本研究最终纳入文献67篇,涉及7种干预措施,包括单独应用中成药、中成药联合应用口服化学药、单独使用化学药,涉及3种口服中成药。研究结果表明,在降低IMT方面,通心络胶囊+他汀类>脉血康胶囊+他汀类>脉血康胶囊为排序前3的干预措施;在降低斑块面积方面,脉血康胶囊+他汀类为排序第1的干预措施,其余疗效相当;在降低斑块积分方面,脉血康胶囊>通心络胶囊+他汀类>脑心通胶囊为排序前3的干预措施;在降低斑块数量方面,脑心通胶囊+他汀类>通心络胶囊+他汀类>通心络胶囊为排序前3的干预措施;在不良反应的发生方面,发生率最低的干预措施为通心络胶囊+他汀类。鉴于各结局指标排序的差异较大,尚不能提供规范的最佳中成药用药选择,但值得一提的是在降低IMT、斑块积分2项结局指标中最佳排序均包括了单独口服脉血康胶囊。根据各项排序结果可以得出,对于4项结局指标,含水蛭中成药联合或不联合他汀类均比单独口服他汀类效果好。

研究表明,含水蛭中成药在治疗AS方面,具有显著疗效并且不增加不良反应发生率。根据本研究结果,临床医生可根据AS患者不同临床症状严重程度,选择不同中成药治疗方案以达到最佳治疗效果。

本研究存在以下局限性:①纳入文献质量整体不高,包括分配隐藏和盲法实施不清楚等;②部分干预措施纳入研究数不足、样本量较小,会导致对比和排序结果“假阳性”的出现;③常规化学药种类和干

预时间不统一,临床异质性增大,有Meta分析显示<sup>[75]</sup>,对于AS患者2年内科治疗才考虑减少或停止药物,由于报道≥1年病程的文献较少,无法进行统计学分析;④相关安全性报道临床异质性较大,无统一观察方法,无法进行定量合并评价;⑤虽然市面上含水蛭中成药有许多,但应用其进行的临床试验太少,故本篇最终纳入文献仅包含3种中成药。

综上所述,通过对含水蛭中成药的网状Meta分析,表明含水蛭中成药对治疗AS有良好的疗效,可显著降低患者的IMT、斑块面积、斑块积分以及斑块数量,而不良反应没有增高,有助于为AS的临床治疗提供合理化、针对性、个体化选方用药的方案,因此具有一定临床应用与参考价值,但具体病证还应结合患者自身实际情况合理辨证选择成药,同时在今后原始试验研究设计中应当做到客观化、标准化、规范化,从多角度、多层面、多方向出发,选取大样本、多中心、双盲RCT加以验证,最大程度避免偏倚风险的发生,进而使最终的评价结果能有效指导临床选方用药,提供可靠的循证依据。

#### [参考文献]

- [1] LASLETT L J, ALAGONA P, CLARK B A, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(25S): S1.
- [2] CARR S, FARB A, PEARCE W H, et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 1996, 23(5): 755.
- [3] 杨上善. 黄帝内经素问[M]. 萧延平校正. 王洪图, 李云点校. 北京: 科学技术文献出版社, 2000.
- [4] 卢之颐. 本草乘雅半偈[M]. 刘更生等校注. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [5] 姜秋, 王玲娜, 刘谦, 等. 水蛭的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(21): 5806.
- [6] 黄秋阳, 冷静, 甘奇超, 等. 水蛭及其制剂在心脑血管疾病中的应用[J]. *中成药*, 2019, 41(8): 1915.
- [7] 段博, 段学忠, 王翔燕, 等. 脉血康胶囊对颈动脉粥样硬化及血清高敏C反应蛋白的影响[J]. *环球中医药*, 2012, 5(11): 859.
- [8] 黄振华. 脉血康胶囊联合阿托伐汀治疗颈动脉粥样硬化患者动脉斑块的疗效[J]. *海峡药学*, 2015, 27(2): 109.
- [9] 曹绍平. 通心络胶囊联合阿托伐汀钙干预颈动脉粥样斑块观察[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(11): 144.
- [10] 丁芝, 冯婷婷. 通心络胶囊在社区冠心病患者中的应用观察[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(14): 6.
- [11] 董会文, 韩召展, 张秀云, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化、血脂及C反应蛋白的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*

- 志, 2008, 6(9): 1101.
- [12] 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.
- [13] 郭菊秋, 王小洁, 姚宝林, 等. 通心络胶囊对颈动脉硬化的影响[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2016, 14(1): 32.
- [14] 韩召展, 董会文, 刘爱军, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化及其内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(3): 256.
- [15] 何岳, 潘庆登, 黄永康. 瑞舒伐他汀联合通心络对颈动脉粥样斑块影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(16): 1738.
- [16] 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.
- [17] 李霞, 龙一鸣, 吴丹霞, 等. 通心络联合瑞舒伐他汀对颈动脉粥样斑块及细胞炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(8): 581.
- [18] 李玉莲, 曾学文, 肖永娟. 通心络胶囊联合瑞舒伐他汀钙治疗颈动脉粥样斑块 23 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(24): 64.
- [19] 倪正仙, 高怀林, 谢传星, 等. 通心络联合瑞舒伐他汀钙片、拜阿司匹林治疗高脂血症伴颈动脉粥样硬化的临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 807.
- [20] 申新林. 辛伐他汀加通心络胶囊治疗颈动脉粥样硬化血症证 39 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 254.
- [21] 宋晓静. 通心络联合瑞舒伐他汀对 H 型高血压颈动脉粥样硬化患者血浆 Hey、L-PGDS、内脂素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2498.
- [22] 谭巨涛, 裴瑄. 通心络胶囊联合辛伐他汀对颈动脉粥样斑块形成的干预作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 443.
- [23] 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.
- [24] 吴娟, 付朝晖. 通心络对颈动脉粥样硬化临床干预的对照研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(9): 999.
- [25] 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.
- [26] 薛俊芳. 通心络胶囊联合阿托伐他汀钙对高血压伴糖尿病患者颈动脉硬化的影响[J]. 中国民康医学, 2016, 28(12): 55.
- [27] 鱼建平. 通心络胶囊联合他汀类对逆转颈动脉粥样斑块的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(6): 10.
- [28] 郑默. 中西医结合对高脂血症患者颈动脉内-中膜厚度及斑块影响的临床研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(3): 112.
- [29] 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.
- [30] 陈孝丽. 瑞舒伐他汀钙片与脑心通胶囊联合治疗颈动脉硬化疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(11): 188.
- [31] 陈勇军, 张平, 罗焱, 等. 脑心通胶囊对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块和 CRP 及 Hey 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1920.
- [32] 段光霞. 步长脑心通胶囊联合瑞舒伐他汀在动脉粥样硬化性脑梗死患者中的应用[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(11): 86.
- [33] 高明达, 杨晓松. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙对颈动脉粥样硬化斑块干预作用的研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(9): 1539.
- [34] 顾翠, 胡嘉云, 可秦, 等. 阿托伐他汀联合脑心通胶囊治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床分析[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(15): 1749.
- [35] 郭合伏, 董应霞, 杨芳娥. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙对颈动脉硬化斑块的治疗作用[J]. 中国医学创新, 2015, 12(10): 45.
- [36] 蒋玉侠. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化斑块[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(10): 32.
- [37] 梁晓霞. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(30): 6.
- [38] 梁奕强, 吴梅. 脑心通联合瑞舒伐他汀钙片治疗脑梗死颈动脉粥样硬化的效果观察[J]. 临床医学工程, 2020, 27(11): 1487.
- [39] 刘畅. 脑心通联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(1): 38.
- [40] 刘胜娜. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化患者的疗效观察[J]. 海峡药学, 2016, 28(6): 168.
- [41] 刘婷婷. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 494.
- [42] 龙宜武, 唐明, 龙强, 等. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙对老年颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 109.
- [43] 卢山春. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化患者的临床研究[J]. 按摩与康复医学, 2012, 3(35): 143.
- [44] 孟飞燕. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀对脑梗死颈动脉粥样硬化患者的治疗作用[J]. 中国农村卫生, 2016, 9(4): 86.
- [45] 申丽晓. 中西医结合治疗脑梗死颈动脉粥样硬化患者的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(1): 36.
- [46] 宋燕峰, 冯琼, 郑明. 阿托伐他汀钙联合脑心通胶囊对缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中西医结合研究, 2015, 7(6): 291.
- [47] 王建刚, 席建堂, 赵小奎, 等. 脑心通胶囊治疗有症状冠状动脉肌桥合并颈动脉硬化的疗效观察及预后分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(21): 4302.
- [48] 杨良锋. 脑心通联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(23): 87.
- [49] 张建斌. 脑心通联合阿托伐他汀对老年脑梗死患者颈动脉粥

- 样硬化危险因素的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(14): 82.
- [50] 张立群. 脑心通胶囊辅助治疗脑梗死颈动脉粥样硬化 56 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(5): 99.
- [51] 张蕊蕊. 脑心通胶囊联合西药治疗缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 194.
- [52] 赵耀. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗 37 例脑梗死患者颈动脉硬化的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(25): 145.
- [53] 朱林章, 刘惊. 脑心通胶囊联合他汀类药物对颈动脉粥样硬化斑块的干预作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 134.
- [54] 邹显巍, 余建萍. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀治疗脑梗死颈动脉粥样硬化的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(13): 59.
- [55] 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.
- [56] 陈健, 苏文理, 刘尧斌, 等. 通心络胶囊对脑梗死超敏 C 反应蛋白及颈动脉斑块的影响[J]. 中国社区医师, 2011, 27(42): 11.
- [57] 林岫芳, 刘琳琳, 马英东, 等. 通心络联合阿托伐他汀抑制颈动脉粥样硬化疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 27(21): 10.
- [58] 杨彩云, 刘建芳, 熊燕. 脑心通胶囊治疗老年高脂血症合并颈动脉粥样硬化斑块临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(13): 91.
- [59] 周南京. 脑心通胶囊联合阿托伐他汀对脑梗死颈动脉粥样硬化的治疗作用[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2015, 24(5): 328.
- [60] 黄静. 中西医结合治疗脑梗死伴颈动脉粥样硬化临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(2): 229.
- [61] 陈志, 隋旭涛, 迟静荔, 等. 通心络对动脉粥样硬化斑块消退作用的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(7): 379.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 任会远, 董会文, 韩召展, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化及其氧化应激产物的影响[J]. 河北中医, 2010, 32(8): 1217.
- [65] 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.
- [66] 薛庆新, 侯艳霞, 王彦辉, 等. 瑞舒伐他汀联合通心络对细胞炎症因子及颈动脉硬化的影响分析[J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(1): 93.
- [67] 于晶. 通心络对动脉粥样硬化斑块消退作用的临床研究[J]. 中外医疗, 2014, 33(5): 96.
- [68] 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.
- [69] 张辉列. 通心络胶囊在心脑血管疾病中的应用研究[J]. 求医问药, 2013, 11(6): 293.
- [70] 张维民, 杨希才. 辛伐他汀联合通心络胶囊治疗颈动脉粥样硬化血症证效果分析[J]. 当代医学, 2014, 20(34): 154.
- [71] 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.
- [72] 梅赓, 陈力超. 阿托伐他汀联合脑心通胶囊治疗脑梗死并颈动脉粥样硬化的临床研究[J]. 中国基层医药, 2013, 20(3): 391.
- [73] 刘凌, 肖纯. 通心络联合阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬化的临床疗效观察[C]. 南京: 第四届国际络病学大会, 2008.
- [74] 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833.
- [75] NOYES A M, THOMPSON P D. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression[J]. Atherosclerosis, 2014, 234(1): 75.

[责任编辑 张燕]