·临床论著·

清脂化瘀方联合阿托伐他汀治疗冠心病血脂未达标患者随机双盲对照研究

王　田[1]　朱迪晖[1]　沙琬婧[1]　瞿惠燕[1]　杨　涛[1,2]　周　华[1]

摘要　目的　评价清脂化瘀方联合阿托伐他汀对冠心病服用阿托伐他汀后血脂不达标患者的疗效和安全性。**方法**　本研究方案已在中国临床试验中心注册（No.ChiCTR1900025853）。按照随机、双盲、对照试验原则，共筛查 704 例患者，对符合标准的 240 例冠心病血脂未达标患者分为试验组（120 例）和对照组（120 例）。试验组采用清脂化瘀方联合阿托伐他汀治疗，对照组采用安慰剂联合阿托伐他汀。治疗 6 周后，对两组患者的血脂、西雅图心绞痛量表评分水平、中医证候疗效及安全性进行评价。**结果**　试验组 TC、LDL-C、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 均较治疗前明显降低（$P<0.05$），试验组治疗后躯体受限程度（PL）、心绞痛稳定状况（AS）、心绞痛发作情况（AF）、治疗满意程度（TS）评分较治疗前升高（$P<0.05$），试验组中医证候疗效优于对照组（$P<0.05$），两组不良反应发生情况无明显差异（$P>0.05$）。**结论**　清脂化瘀方联合阿托伐他汀进一步降低冠心病血脂未达标患者的血脂水平，较单用阿托伐他汀具有联用增强降脂作用，可改善患者生活质量和中医证候，安全性良好。

关键词　清脂化瘀方；阿托伐他汀；冠心病；高脂血症；随机对照试验

Qingzhi Huayu Formula Combined with Atorvastatin for Coronary Heart Disease Patients with Hyperlipidemia: A Randomized Controlled Trial

WANG Tian[1], ZHU Di-hui[1], SHA Wan-jing[1], QU Hui-yan[1], YANG Tao[1,2], and ZHOU Hua[1]　*1 Cardiology Department, Cardiovascular Research Institute, Branch of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203); 2 Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai (201203)*

ABSTRACT　Objective　To evaluate the clinical efficacy of Qingzhi Huayu Formula combined with atorvastatin in patients with coronary heart disease (CHD) and hyperlipidemia who failed to reach the standard of blood lipid after taking atorvastatin. **Methods**　According to the principle of randomized, double-blind, controlled trial, 704 patients were screened, and 240 patients with CHD whose blood lipid did not reach the standard were assigned into experimental group (120 cases) and control group (120 cases). The experimental group was treated with Qingzhi Huayu Formula combined with atorvastatin, while the control group was treated with placebo combined with atorvastatin. After 8 weeks of treatment, the blood lipids, Scores of Seattle Angina scale, efficacy and safety of Chinese medicine (CM) syndromes were analyzed. **Results**　TC, LDL-C, sdLDL-C and sdLDL-C / LDL-C of experimental group were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), physical limitation (PL), angina stable (AS), AF and treatment satisfaction (TS) scores of experimental group were higher than before treatment ($P<0.05$), CM syndrome efficacy of experimental group was better than that of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$).

基金项目：上海市科委科技支撑项目（No.20S21901800）；上海市科委科技支撑项目（No.18401900700）；上海市申康医学发展中心新兴前沿技术联合攻关项目（No.SHDC12018125）

作者单位：1. 上海中医药大学附属曙光医院心血管内科，中西医结合心血管病研究所，国家中医心血管病临床医学研究中心分中心（上海 201203）；2. 上海市中医临床重点实验室（上海 201203）

通讯作者：周　华，Tel：021-20256347，E-mail：zhouhua@shutcm.edu.cn

DOI：10.7661/j.cjim.20220506.014

中国中西医结合杂志

Conclusions Qingzhi Huayu Formula combined with atorvastatin can further reduce the blood lipid level of patients with coronary heart disease whose blood lipid is not meet the standard. Compared with atorvastatin alone，Qingzhi Huayu Formula has the effect of synergism and lipid-lowering，and has significantly improved the quality of life and CM syndrome of patients with good safety.（No.ChiCTR1900025853）

KEYWORDS Qingzhi Huayu Formula；atorvastatin；coronary heart disease；hyperlipidemia；randomized controlled trial

他汀类药物是临床调脂首选药物，也是冠心病（coronary heart disease，CHD）一级和二级预防用药[1，2]。尽管他汀类药物的降脂效果十分显著，但它降低低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）的效果与剂量无线性剂量效应关系，而是存在“6 原则”，即药物剂量增加一倍，LDL-C 的降幅只增加了 6%[3]，并且，当药物剂量加倍时，诸如肝损害和肌病等不良反应增加[4]。因此，如何提高他汀类药物疗效，减少不良反应，依然是冠心病治疗的重点和难点。而中医药降脂作用确切，不良反应少，能够弥补西医的短板。

中医药在动脉硬化、血脂异常的诊疗中临床疗效明确，且不良反应少[5，6]。本院周华教授通过多年临床经验，根据冠心病高脂血症患者“痰瘀互结”证候特点，提出“活血化瘀、祛痰化湿、解毒”的治则，拟定了清脂化瘀方，并获得专利授权[7]。前期临床和动物研究明确具用降血脂和抗脉粥样硬化作用[8，9]。为进一步明确清脂化瘀方的临床疗效及安全性，本研究以冠心病高脂血症患者服用阿托伐他汀后血脂仍未达标者作为研究对象，开展其降脂作用的临床研究。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证标准 冠心病诊断标准参照《稳定性冠心病诊断与治疗指南》[10] 中冠脉造影结果阳性或冠脉增强 CT 结果阳性：任意一支冠状动脉狭窄超过 50%。血脂未达标标准参照《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》[11]：服用中等强度他汀（阿托伐他汀 20 mg）1 个月或以上 LDL-C 仍 >1.8 mmol/L。

痰瘀互结证辨证参照《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》[12] 中的相关诊断标准，同时满足心血瘀阻证、痰浊闭阻证中一条以上症状症状及舌脉。心血瘀阻证：胸痛以固定性疼痛为主，症见肢体麻木，面色紫暗，口唇、舌质暗红或紫暗，舌体有瘀点、瘀斑，舌下静脉紫暗，脉涩或结代；痰浊闭阻证：胸痛以胸闷痛为主，症见头晕多寐，痰多体胖，身体困重，大便黏腻不爽，舌苔厚腻，脉滑。

2 纳入、排除、剔除及脱落标准 纳入标准：年龄 18~80 岁；性别不限；冠状动脉造影结果显示任意一支冠状动脉狭窄超过 50 %；LDL-C>1.8 mmol/L；小而密低密度脂蛋白胆固醇（small and dense low-density cholesterol，sdLDL-C）≥ 52.6 mg/dL；愿意接受阿托伐他汀治疗和中药治疗的患者，并签署知情同意书。

排除标准：存在他汀相关性肝损和（或）肌病史；合并恶性肿瘤患者（不包括已治愈者）；合并肺、肾、脑、血液等重要脏器严重疾病患者；合并严重神经及精神疾病的患者（如癫痫、抑郁症、躁狂症、癫痫发作、精神分裂症等）；孕妇及哺乳期妇女或在研究期间有怀孕计划及不愿意避孕的患者；同时参加其他临床研究者；研究者认为不适合参加本研究的患者。

剔除标准：误纳入者；未用药者；无任何检测记录者；由于使用某种禁用的药物，以致无法评价药效。

退出（脱落）标准：患者自行退出；失访；参加者个人原因要求退出。

终止标准：ALT 持续升高超正常上限 3 倍；出现明确的他汀相关性 CK 升高或肌痛症状；其他研究者判断继续研究对于受试者不利的情况。

3 样本量估算 按照随机对照试验的样本含量估计方法计算每组所需的样本含量。根据既往文献和临床治疗资料，使用他汀类药物治疗 48 周时，sdLDL-C 下降率为 12%[13]。本研究期望通过采用中西医结合治疗，使 sdLDL-C 下降率再提高 10 % 左右。即 P_1=0.12，P_2=0.22，取双侧 α=0.05，β=0.20，估计样本含量，每组需观察 105 例，按 10 % 的脱落率计算，每组各需入组 120 例，2 组的总样本量为 240 例。算式如下：$n=\frac{1}{2}\left(\frac{\mu_{a/2}+\mu_{\beta}}{\sin^{-1}\sqrt{p_1}-\sin^{-1}\sqrt{p_2}}\right)^2$

4 分组方法 按照随机双盲试验原则随机将患者 1∶1 分为 A 组（试验组）、B 组（对照组）。

5 盲法的实施 由 SPSS 24.0 统计软件随机生成盲法编码，将药物按试验药和安慰剂排列好并将准备好的标签粘贴于对应小包装袋上，标签按盲法编码记录内容印上对应的受试者顺序号和药物编号，此过

中国中西医结合杂志

程由一组人操作，另一组人进行核对，以确保包装编盲准确无误。包装完毕的药物按随机安排的各分中心所接受的受试者顺序号和药物编号发放。研究结束及数据全部核查完毕并锁定后，由主要研究者、数据管理人员、统计分析人员等进行第一次揭盲，揭出每个随机号所对应的组别（如 A、B 组）仅限于进行中期分析的统计学人员。统计分析人员完成最终试验数据分析，形成统计分析报告后进行第二次揭盲，揭示各组别（如 A、B 组）所对应的实际药物（试验药、安慰剂），每次揭盲三方人员均需在盲底上签字。同时，本试验每一个受试者均配备一个对应的应急信函，规定在出现严重不良事件或受试者需紧急抢救时，由负责的临床研究者决定是否拆阅应急信函，其他意外情况导致的破盲，将事件在分析报告中给予完整的记录。应急信函一旦拆阅，该药物编号的受试者应被视为脱落病例，并需如实记录情况。

6　一般资料　本研究采取临床随机、双盲、对照试验设计，方案已通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会伦理审批（No.2019-696-51-01），并在中国临床试验注册中心完成注册（No. ChiCTR1900025853）。

本研究筛查 2019 年 8 月—2021 年 7 月就诊于上海中医药大学附属曙光医院的冠心病经阿托伐他汀治疗两周及以上血脂仍未达标（以下简称冠心病血脂未达标）的患者 704 例，对符合标准的 240 例随机分为试验组和对照组，每组各 120 例。其中按计划完成 222 例，未按计划完成 6 例，脱落病例 11 例，因不良反应要求退出 1 例，最终纳入分析 228 例（试验组 114 例，对照组 114 例）。结果分析显示，入组时基线资料（性别、年龄、身高、体重、心率、血压、呼吸、过敏史、家族遗传史）差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性，见表 1。

7　治疗方法　试验组给予清脂化瘀方颗粒剂 1 袋 / 次，2 次 / 天，阿托伐他汀 20 mg/ 次，1 次 / 天，同时西医基础治疗参照《中国心血管病预防指南（2017）》[14]，如抗血小板药物、降压药、降糖药物等。对照组服用清脂化瘀方安慰剂 1 袋 / 次，2 次 / 日，阿托伐他汀 20 mg/ 次，1 次 / 日，及西医基础治疗。清脂化瘀方颗粒剂（组成：黄芩 9 g　生蒲黄 12 g　黄精 15 g　虎杖 9 g　郁金 12 g　刺山柑 15 g）及安慰剂均委托江苏天阴天江药业制备（12 g/ 袋，批号：2106309），安慰剂颗粒制备由 10 % 低剂量的清脂化瘀方颗粒剂型，与原治疗药物的形、色、气、味相似。阿托伐他汀由辉瑞制药有限公司制备（20 mg/ 片，批号：H20051408）。两组治疗 6 周，分别于治疗前（第 1 周）及治疗后（第 6 周）对患者各项观测指标进行访视。

8　观察指标及方法

8.1　主要结局指标　分别于治疗前和治疗后（第 6 周）清晨由上海中医药大学附属曙光医院检验人员采集患者肘静脉空腹血 5 mL，并交由检验科进行标本离心处理和检测，检测方法采用酶法，对比两组治疗前后总胆固醇（total cholesterol，TC）、LDL-C、sdLDL-C 水平，并计算 sdLDL-C/LDL-C。

8.2　次要结局指标　（1）采用 8.1 中方法对患者治疗前后甘油三酯（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density liptein cholesterol，HDL-C）进行检测。（2）患者治疗前后西雅图心绞痛量表（Seattle Angina Questionnaire，SAQ）评价。SAQ 分为 5 个维度：躯体受限程度（physical limitation，PL，问题 1）、心绞痛稳定状况（angina stable，AS，问题 2）、心绞痛发作情况（AF，问题 3~4）、治疗满

表 1　两组一般资料比较

项目	试验组（120 例）	对照组（120 例）	统计量	P 值	检验方法
性别　男　[例（%）]	58（48.33）	62（51.57）	1.671	0.196	卡方检验
女　[例（%）]	68（56.67）	52（43.44）			
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	58.95 ± 10.80	59.74 ± 11.53	0.848	0.397	t 检验
身高（cm，$\bar{x}\pm s$）	166.96 ± 8.51	167.89 ± 8.39	0.788	0.432	t 检验
体重（kg，$\bar{x}\pm s$）	75.47 ± 16.21	76.39 ± 14.13	0.376	0.707	t 检验
心率（次 /min，$\bar{x}\pm s$）	78.63 ± 14.71	77.42 ± 16.43	-0.396	0.693	t 检验
收缩压（mmHg，$\bar{x}\pm s$)	127.99 ± 13.55	128.58 ± 13.80	0.357	0.721	t 检验
舒张压（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	76.43 ± 8.06	77.06 ± 8.93	0.311	0.756	t 检验
呼吸（次 / 分，$\bar{x}\pm s$）	18.19 ± 1.40	18.08 ± 1.34	-0.658	0.511	t 检验
过敏史 [例（%）]	6（5.00）	8（6.77）	0.303	0.582	*Fisher* 法
家族遗传史 [例（%）]	21（17.50）	18（15.00）	0.276	0.600	卡方检验

中国中西医结合杂志

意程度（treatment satisfaction，TS，问题 5~8）、疾病认知程度（disease perception，DP，问题 9~11）。评分越高说明患者的生活质量和机体功能状态越好。（3）患者治疗前后中医证候疗效评价：依据《中药新药临床研究指导原则》制定疗效评定标准[15]。显效：症状及体征明显改善，症状积分减少≥70%；有效：症状及体征均有好转，症状积分减少≥30%；无效：症状及体征无变化或加重，症状积分减少 < 30 %。总有效率（%）=（有效 + 显效）/ 总例数 ×100 %。

8.3 安全性指标 分别于治疗前（第 0 周）和治疗后（第 6 周）对患者各项安全性指标由本院检验科进行检测，包括血常规、肝肾功能、肌酸激酶，并记录及观察治疗过程中患者的不良反应。

9 统计学方法 病例报告表数据采用双人独立录入方式，研究中采用全分析集（full analysis set，FAS）对基线分析和人口学特征等作可比性分析。主要疗效指标缺失时，根据意向性分析（intention to treat，ITT 分析），用最差值法补充。可比性分析和次要疗效指标的缺失值不作结转（data-carry-forward），根据 FAS 中实际获得的数据分析。对只要接受过 1 次治疗并进行了至少 1 次安全性评估的患者采用安全数据集（safety analysis set，SS）分析。本试验数据采用 SPSS 24.0 统计软件处理，符合正态分布的连续变量采用 *t* 检验，统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示；计数和等级资料采用卡方检验 *Fisher* 精确概率法，统计描述采用百分率（%）表示。推断性统计结果（$P<0.05$）作为描述性结果列出，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程（图 1） 治疗期间试验组有 5 例失访脱落，1 例不良反应要求退出。对照组有 6 例失访脱落。课题实施过程中无剔除病例。用药依从性两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

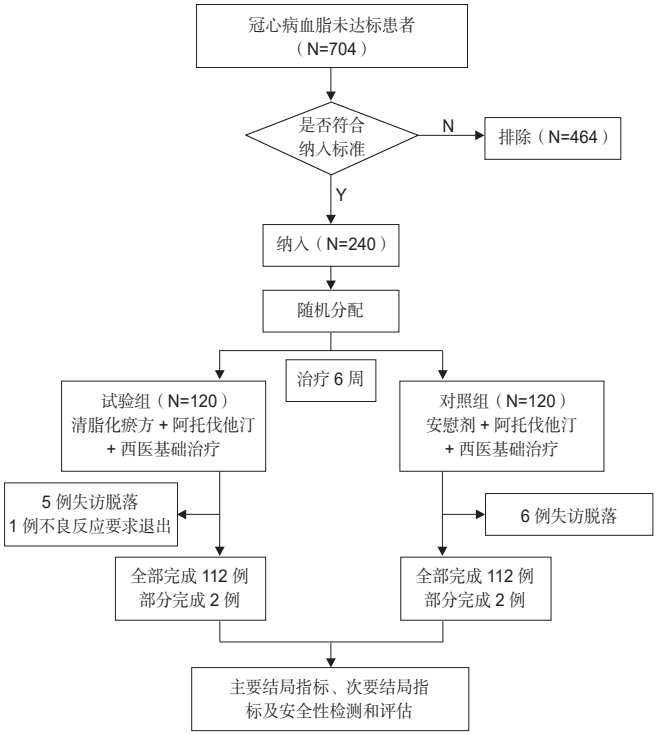

图 1 病例流程图

2 两组治疗前后血脂结果比较（表 2） 试验组治疗后 LDL-C 达标 31 例，对照组达标 15 例。两组患者治疗前 TC、HDL、LDL-C、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。与本组治疗前比较，试验组治疗后 TC、LDL-C、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 均降低（$P<0.05$），且试验组 LDL-C、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 低于对照组（$P<0.05$）。

3 两组患者治疗前后西雅图心绞痛量表评分比较（表 3） 两组患者治疗前西雅图心绞痛量表 5 个

表 2 两组治疗前后血脂结果比较 （$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	TC（mmol/L）	HDL（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	sdLDL-C（mmol/L）	sdLDL-C/LDL-C
试验	114	治疗前	5.27 ± 1.36	1.16 ± 0.32	3.23 ± 0.93	49.17 ± 18.65	15.35 ± 4.20
		治疗后	5.01 ± 1.26*	1.18 ± 0.27	2.54 ± 0.83*△	36.84 ± 16.12*△	14.50 ± 4.71*△
对照	114	治疗前	5.27 ± 1.21	1.16 ± 0.22	3.14 ± 1.01	47.55 ± 16.37	15.48 ± 3.64
		治疗后	5.32 ± 1.60	1.22 ± 0.31	3.07 ± 1.10	48.74 ± 21.24	16.05 ± 4.12

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组同期比较，△$P<0.05$

表 3 两组治疗前后西雅图心绞痛量表评分比较 （分，$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	PL	AS	AF	TS	DP
试验	114	治疗前	56.78 ± 9.32	48.03 ± 9.49	66.32 ± 18.92	73.17 ± 10.87	56.72 ± 16.55
		治疗后	64.82 ± 8.30*	61.18 ± 19.70*	70.53 ± 19.55*	76.99 ± 12.68*△	58.48 ± 15.56
对照	114	治疗前	59.92 ± 10.96	49.56 ± 22.31	65.61 ± 19.78	70.43 ± 12.63	59.65 ± 14.09
		治疗后	66.04 ± 8.60	61.62 ± 28.45	70.61 ± 18.11	72.81 ± 13.80	55.04 ± 18.10

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组同期比较，△$P<0.05$

中国中西医结合杂志

维度评分比较差异无统计学意义（P>0.05）。与本组治疗前比较，试验组治疗后 PL、AS、AF、TS 评分差异均升高（P<0.05），且试验组 TS 评分高于对照组（P<0.05）。

4　两组中医证候疗效比较（表 4）　试验组中医证候总有效率明显高于对照组（P<0.05）。

表 4　两组中医证候疗效比较　［例（%）］

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验	114	21（18.42）	79（69.30）	14（12.28）	100（87.72）*
对照	114	8（7.01）	58（50.88）	48（42.11）	66（57.89）

注：与对照组比较，*P<0.05

5　安全性分析　SS 分析显示，试验组有 8 例不良事件发生，其中腹泻 5 例、腹胀 1 例、恶心 1 例、肝酶升高 1 例，对照组有 6 例不良事件发生，其中腹泻 1 例、腹胀 1 例、恶心 3 例、肝酶升高 1 例。经研究者判断，其中有 6 例不良事件与研究药物可能有关，试验组 4 例、对照组 2 例。两组差异不良事件发生率无统计学意义（P>0.05）。研究过程中，除试验组 1 例患者因腹泻要求退出试验，其余药物不良反应（adverse drug events，ADE）均为轻度，通过暂停用药或剂量调整，症状消失后继续服用，未再发生不良反应。两组均未发生重度不良反应（adverse events，AE），也无严重不良事件（serious adverse events，SAE）发生。患者血常规、肝肾功能及肌酸激酶在用药前后及组间比较差异均无统计学意义（P>0.05）。研究期间，清脂化瘀方安全耐受性良好。

讨　论

冠心病的主要发病机制是血脂代谢的异常。研究证实，冠心病的发病与 LDL-C 水平呈正比，LDL-C 升高是血脂异常干预的首要目标，是冠心病的独立危险因素之一[16]。LDL-C 根据密度及大小的不同可分为大而轻低密度脂蛋白和 sdLDL-C，且研究表明，sdLDL-C 相比于大而轻 LDL-C 难以在循环中被清除，有更多的机会进入动脉管壁，增加了患心血管疾病的风险，是极其重要的危险因素[17]。Framingham Offspring 进行的病例对照研究分析显示[18]，冠状动脉粥样硬化患者的 sdLDL-C/LDL-C 比率明显高于无冠状动脉粥样硬化患者。他汀类药物虽可降低 TC、LDL-C、sdLDL-C 水平，但是在实际临床使用过程中均存在无法避免的缺陷。近年来临床中开展了许多关于中医药治疗冠心病和高脂血症的研究，体现了中医药治疗的特色优势[19]。中医学将冠心病归属于“胸痹”“心痛”“真心痛”等范畴[20]，认为其病位在心，但也涉及肝、脾、肾等脏。医圣张仲景在《金匮要略》原文中首次提出胸痹病的基本病机为“阳微阴弦”，是本虚标实之证，虚为气、血、阴、阳亏虚，实则为痰、饮、火、瘀之邪。现代中医证候特征流行病调查研究显示冠心病以“痰瘀互结证”最为多见[21]。因此冠心病高脂血症治疗多采用西医降脂治疗联合中医“祛痰化瘀”。

本研究在西药阿托伐他汀治疗后血脂仍未达标的基础之上予以中药清脂化瘀方颗粒，采用了中西医联合治疗的策略。清脂化瘀方中以黄芩、蒲黄为君药，清热燥湿、活血化瘀以解痰瘀互结标实之证，刺山柑、虎杖祛痰湿之邪，少佐郁金行气解郁助化湿，黄精补脾益气，以补病损日久脏腑之虚，诸药相合，以疗胸痹之痰瘀互结证。本课题研究结果表明：清脂化瘀方联合阿托伐他汀能够降低患者 LDL-C、sdLDL-C 及 sdLDL-C/LDL-C。SAQ 评价显示清脂化瘀方联合阿托伐他汀在治疗满意程度方面优于单纯西医治疗，中医证候疗效显示中西医联合治疗疗效更显著。综上所述，清脂化瘀方可在阿托伐他汀的基础之上有效的降低患者 LDL-C、sdLDL-C 等有害的血脂成分水平，为临床降脂不满意的患者提供更多的诊疗思路和方法，并达到采用中西医结合强化降脂、增效降脂的作用。除此之外，清脂化瘀方还能过明显改善患者中医症状，并获得较好的治疗满意度，无论从中医证候还是西医降脂角度，均对冠心病血脂未达标患者的治疗具有良好的效果。两组治疗的安全性也基本相当，说明清脂化瘀方并未给患者带来明显的不良反应。因此本研究无疑丰富了高脂血症的中医学诊疗思路与方法，同时也保证了良好的安全性。但是本研究结果显示 LDL-C 平均水平并未降到指南推荐的 1.8 mmol/L 以下，这可能与样本量小而局限、治疗周期相对较短、个体差异及用药剂量不足等问题有关，尚需进一步讨论研究。

利益冲突：本研究与其他基金项目和机构无利益冲突，作者之间、作者署名排序均无利益冲突。

参　考　文　献

［1］　胡大一 . 在循证医学原则的指导下：充分发挥他汀类药物在冠心病防治中的重要作用 [J]. 中国医药导刊，2003，5（2）：123–125.

［2］　伍莎，彭道泉 . 动脉粥样硬化性心血管病一级预防的血脂管理 [J]. 中国医学前沿杂志（电子版），2019，11（5）：15–20.

中国中西医结合杂志

[3] Jones P，Kafonek S，Laurora I，et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin，pravastatin，lovastatin，and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia（the CURVES study）[J]. Am J Cardiol，1998，81（5）：582–587.

[4] 程泉丽 .“他汀”时代的新思考 [D]. 长春：吉林大学，2012.

[5] 王林海，卢健棋，黄舒培，等 . 中医药治疗血脂异常的研究进展 [J]. 中华中医药学刊，2018，36（1）：106–109.

[6] 胡楠，张威，于睿，等 . 中药复方治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊，2018，36（9）：2089–2093.

[7] 周华，杨涛，杨雪军，等 . 一种降脂中药组合物及其制备方法和用途：CN107854656A[P]. 2018–03–30.

[8] 沙琬婧，朱迪晖，王田，等 . 清脂化瘀方联合阿托伐他汀治疗痰瘀互结证冠心病的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2022，20（1）：86–90.

[9] 蔡婉，周华，葛文，等 . 清脂化瘀颗粒调控 Keap-1/Nrf2/ARE 介导的氧化损伤抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [J]. 陕西中医，2022，43（2）：166–169，176.

[10] 王斌，李毅，韩雅玲 . 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志，2018，46（9）：680–694.

[11] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会 . 中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[J]. 中华心血管病杂志，2016，44（10）：833-853.

[12] 中华中医药学会心血管病分会 . 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志，2018，59（5）：447–450.

[13] Takagi H，Niwa M，Mizuno Y，et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on small dense low-density lipoprotein：a meta-analysis of randomized trials[J]. Heart & Vessels，2014，29（3）：287–299.

[14] 中国心血管病预防指南（2017）写作组，中华心血管病杂志编辑委员会 . 中国心血管病预防指南（2017）[J]. 中华心血管病杂志，2018，46（1）：10–25.

[15] 郑筱萸主编 . 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：68–73.

[16] 刘静，赵冬，吴兆苏，等 . 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究 [J]. 中华心血管病杂志，2001，29（9）：561–565.

[17] Schaefer JR，Scharnagl H，Baumstark MW，et al. Homozygous familial defective apolipoprotein B-100. Enhanced removal of apolipoprotein E-containing VLDLs and decreased production of LDLs[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，1997，17（2）：348–353.

[18] Ai M，Otokozawa S，Asztalos BF，et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease：results from the Framingham Offspring Study[J]. Clinical Chemistry，2010，56（6）：967–976.

[19] 卢健棋，黄舒培，庞延，等 . 中医药从脏腑论治高脂血症的概况 [J]. 中华中医药学刊，2017，11：2732–2734.

[20] 戴海安，吴斌，耿萍，等 . 冠心病的中医病名琐谈 [J]. 新疆中医药，2014，32（6）：70–72.

[21] 毕颖斐，王贤良，赵志强，等 . 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查 [J]. 中医杂志，2017，58（23）：2013–2019.

（收稿：2022–01–18　在线：2022–09–22）
责任编辑：赵芳芳

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志