

• 临床研究 •

阿司匹林联合活血化瘀类中药对阿司匹林抵抗疗效的 Meta 分析*

刘晴晴¹, 姜 昆¹, 陈晓虎^{2△}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 系统评价阿司匹林联合活血化瘀类中药治疗阿司匹林抵抗的有效性和安全性。**方法** 检索有关阿司匹林联合活血化瘀类中药与单独使用阿司匹林治疗阿司匹林抵抗的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs); 筛选符合纳入标准的 RCTs, 依据 Jadad 评分进行文献的质量评价, 并采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 篇文献, Meta 分析结果显示: 在改善 ADP 诱导的血小板聚集率方面, [SMD=-1.78, 95%(-2.95, -0.61), $P<0.003$]; 在改善 AA 诱导的血小板聚集率方面, [SMD=-2.31, 95%(-3.41, -1.21), $P<0.0001$]; 在不良反应方面, [R=0.26, 95%(0.02, 3.13), $P>0.05$]; 在终点事件方面, [R=0.26, 95%(0.05, 1.35), $P>0.05$]。**结论** 联合活血化瘀类中药较单独使用阿司匹林可显著降低血小板聚集率, 改善患者的阿司匹林抵抗, 且安全性好。

关键词: 阿司匹林抵抗; 活血化瘀类中药; Meta 分析; 系统评价

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)01-0054-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.01.013

阿司匹林是心血管病二级预防应用最为广泛的一种抗血小板药物, 其主要通过不可逆乙酰化环氧酶-1(COX-1), 抑制血栓素 $A_2(TXA_2)$ 的合成, 从而抑制血小板的激活等机制, 降低高危患者心肌梗死、心源性猝死以及脑卒中的危险性。但临床有些患者虽常规口服阿司匹林, 却不能起到预防或治疗动脉血栓的作用或未能改变血小板功能试验结果, 仍会发生心脑血管血栓事件, 这一现象被称为“阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)”^[1]。国外研究发现, AR 的发生率为 8%~45% 或 5%~60%^[2]。近年来, 多项研究表明阿司匹林联合活血化瘀类中药可改善冠心病、高血压、脑卒中等心脑血管疾病的 AR, 然其疗效性和安全性仍缺乏系统评价, 因此, 本研究采用荟萃分析的方法对阿司匹林联合活血化瘀类中药与单独使用阿司匹林治疗 AR 进行 Meta 分析, 以期获得客观的疗效评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库(VIP)、Pubmed 数据库收录的

公开发表的文献, 英文检索词为“aspirin resistance”、“TCM”、中文检索词为“阿司匹林抵抗”、“中医药”。并辅以文献追溯和手工检索的方法, 确保检索的系统性和完整性。

1.1.1 文献纳入标准

①研究类型为随机对照试验(RCT)。②研究对象为 AR 患者, 评定标准符合: 1.0.5mg·mL⁻¹ 花生四烯酸(AA)诱导时血小板聚集率 $\geq 20\%$; 2.10μmol·L⁻¹ 二磷酸腺苷(ADP)诱导时血小板聚集率 $\geq 70\%$, 满足 1 和 2 者为 AR; 1 或 2 只满足一项者为阿司匹林半抵抗。③阿司匹林联合活血化瘀类中药与单独使用阿司匹林作对照实验。④应用光比浊法测定患者血小板聚集率: 诱导剂为 0.5mg·mL⁻¹ 花生四烯酸(AA)、10μmol·L⁻¹ 二磷酸腺苷(ADP)。⑤对重复报道的文献, 纳入最为详细报道的文献进行分析。

1.1.2 文献剔除标准

①评价指标不明确; ②单纯描述性研究, 无对照的临床试验及案例报道; ③没有阿司匹林联合活血化瘀类中药与单独使用阿司匹林对照实验; ④未进行 AR 患者的筛选; ⑤用除外光比浊法进行血小板聚集率的检测; ⑥通过各种渠道无法获得全文;

* 基金项目: 国家自然科学基金(81273943)

收稿日期: 2016-01-02

作者简介: 刘晴晴(1989-), 女, 河北保定人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗心血管疾病。

△通信作者: 陈晓虎, E-mail: chenxhdoctor@126.com

⑦原始研究中的数据,本研究无法应用者。

1.2 研究对象

诊断明确的阿司匹林抵抗的患者,无年龄、性别及种族限制。排除有肝、肾疾病者,肿瘤患者;有内分泌、血液、免疫、消化系统等疾病者;营养不良患者,以及其他严重疾病者。

1.3 观察指标

- ①主要指标:AA 及 ADP 诱导血小板聚集率;
②次要指标:心血管终点事件发生情况、不良反应。

1.4 质量评价

采用 Jadad 质量计分法。分为 1-5 分(低质量研究 1-2 分,高质量研究 3-5 分)。

2 名研究者采用 Jadad 评分表对文献进行独立评价,评价结果存在争议时由第 3 名研究者进行判断或双方讨论解决。

1.5 资料提取

2 位研究者根据纳入标准,独立严格筛选文献,进行数据提取,不一致时可核对原文献或讨论解决。

1.6 试验药物使用

使用活血化瘀中成药为试验组,单独使用阿司

匹林药为对照组。

1.7 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行随机效应模型 Meta 分析。计数资料用相对危险度(RR),计量资料用加权均数差(SMD)。计算 95%可信区间(CI)。当纳入文献异质性检验结果 $P > 0.05$ 时,采用固定效应模型作 Meta 分析,反之,采用随机效应模型,对 ≥ 5 篇分析结果,采用漏斗图分析潜在的发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

最终纳入 Meta 分析的 RCTs 文献共计 6 篇,均为中文,合计 327 例 AR 患者。其中,6 篇描述了 ADP 诱导的血小板聚集率的比较,5 篇涉及 AA 诱导的血小板聚集率的差异,4 篇涉及不良反应的比较,2 篇有关心血管终点事件的比较,2 篇有关降低血脂的比较,2 篇涉及 Hs-CRP 的比较,1 篇涉及有效率的评价,1 篇有关尿酸、血糖、血压的比较。

2.2 文献特征

6 篇文献作者、发表年代、病例数及方法质量学等文献基本情况见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况

作者与年代	AR 总数(例) 试验组/对照组	平均年龄 /岁	中药给药途径	阿司匹林 剂量/mg	疗程 /d	方法学质量评价					质量 评价
						1	2	3	4	5	
1 张 弦 ^[4] 2013	20 / 19	56.7	复方丹参滴丸(口服成药)	100	30	Y	N	N	N	Y	低
2 彭 宁 ^[5] 2011	13 / 12	-	活血胶囊组(口服成药)	100	30	Y	N	N	N	Y	低
3 刘东方 ^[6] 2015	20 / 20	-	护心胶囊(口服成药)	100	21	Y	N	N	N	Y	低
4 郭慧云 ^[7] 2012	50 / 53	-	复方丹参滴丸(口服成药)	100	30	Y	N	N	Y	Y	高
5 刘 焱 ^[8] 2011	30 / 30	65.7±2.1	心脑舒通胶囊(口服成药)	100	180	Y	N	N	N	Y	低
6 吴同和 ^[9] 2012	30 / 30	-	血府逐瘀汤(口服汤药)	100	28	Y	N	N	N	Y	低

注:1 随机序列产生方法 2 分配隐藏方法 3 盲法 4 退出与失访 5 基线可比性 N 否 Y 是

2.3 血小板聚集率的比较

2.3.1 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者 AA 诱导血小板聚集率的影响

共 5 篇文献 225 例患者纳入。其中,联合中药组 113 例,阿司匹林单用组 112 例。文献的异质性检验结果认为,各研究之间存在异质性($I^2=92\%$, $P < 0.00001$),应用随机效应模型进行分析。SMD 合并效应量为 -1.78, 95%CI 为 (-2.95, -0.61)。表明联合中药组改善 AA 诱导的血小板聚集率的疗效优于阿司匹林单用组($P < 0.003$)。见图 1。

2.3.2 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者 ADP 诱导血小板聚集率的影响

共 6 篇文献 327 例患者纳入。其中,联合中药组 163 例,阿司匹林单用组 165 例。文献的异质性检验结果认为,各研究之间存在异质性($I^2=93\%$, $P < 0.00001$),应用随机效应模型进行分析。SMD 合并效应量为 -2.31, 95%CI 为 (-3.41, -1.21)。表明联合用药组改善 ADP 诱导的血小板聚集率的疗效优于单独使用阿司匹林组($P < 0.0001$)。见图 2。

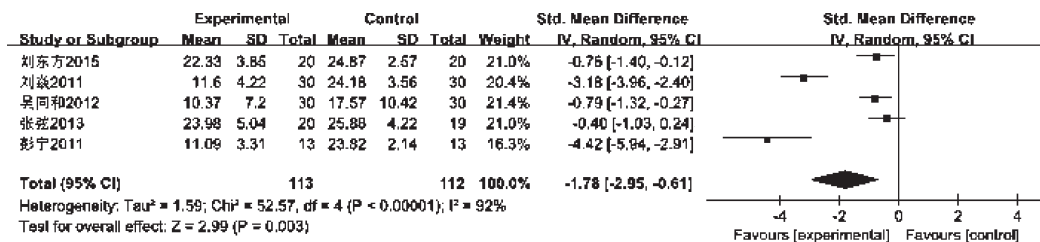


图 1 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者 AA 诱导血小板聚集率的 Meta 分析

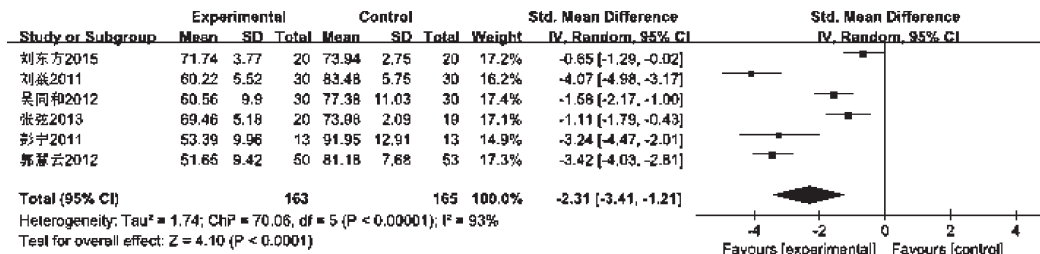


图 2 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者 ADP 诱导血小板聚集率的 Meta 分析

2.4 不良反应

共纳入 4 篇文献数据,242 例患者。其中,联合中药组 120 例,阿司匹林单用组 122 例。从胃肠不适、消化道出血、消化道溃疡、出血性脑卒中等方面来评定不良反应的发生率。统计分析显示,各研究间有统计学异质性($I^2=80\%$, $P<0.05$),采用随机效应模型进行 Meta 分析, $R=0.26$,95%CI(0.02, 3.13),提示在不良反应发生方面,联合中药组与阿司匹林单用组差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

2.5 终点事件

共纳入 2 篇文献数据,163 例患者。其中,联合中药组 80 例,阿司匹林单用组 83 例。从心肌梗死、心绞痛、缺血性脑卒中、猝死等方面来评定终点事件的发生率。统计分析显示,各研究间有统计学异质性($I^2=85\%$, $P>0.05$),采用随机效应模型进行 Meta 分析, $R=0.26$,95%CI(0.05, 1.35),提示在改善终点事件发生方面,联合中药组与阿司匹林单用组疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 4。

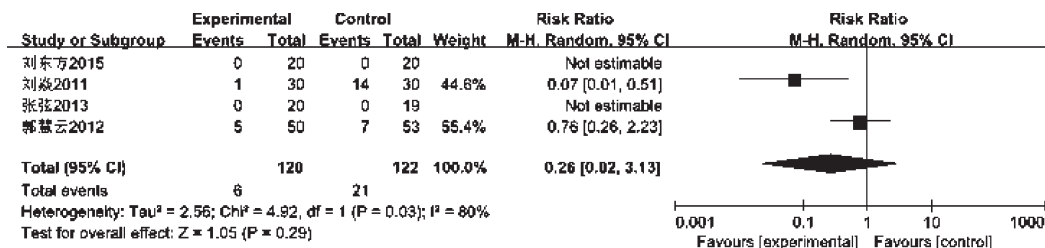


图 3 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者不良反应发生率的 Meta 分析

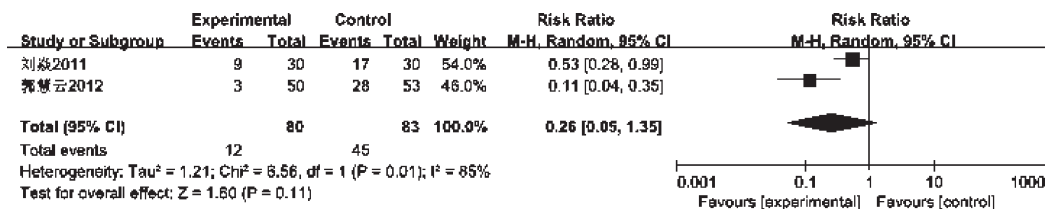


图 4 阿司匹林联合活血化瘀类中药对 AR 患者终点事件发生率的 Meta 分析

2.6 文献发表偏倚

2 组用药对改善 AA 及 ADP 诱导的血小板聚

集率的漏斗图分析表明,纳入的研究基本呈对称分布,提示发表偏倚较小,见图 5。

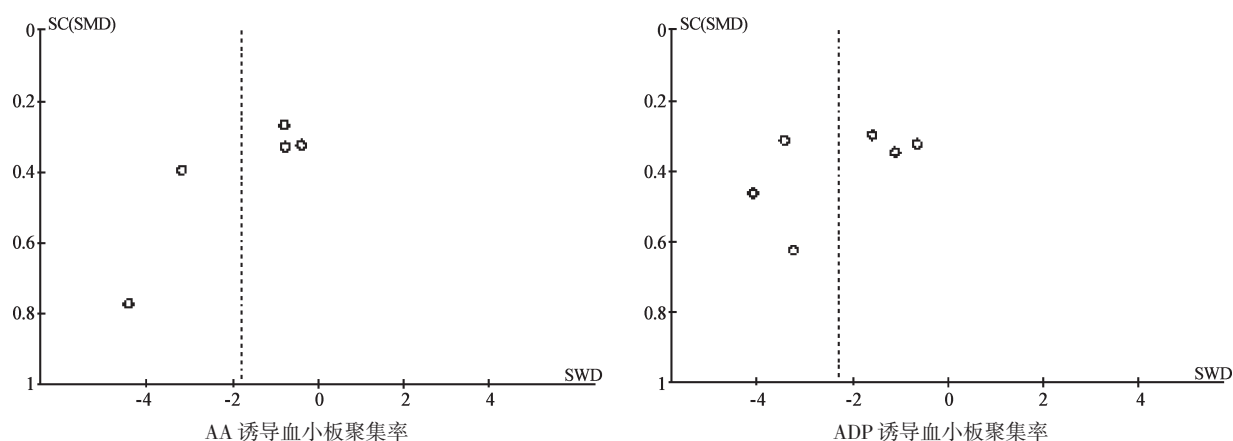


图5 阿司匹林联合活血化瘀类中药对AR患者AA及ADP诱导血小板聚集率的Meta分析漏斗图

3 讨论

3.1 结果分析

分析结果显示,阿司匹林联合活血化瘀中成药后可显著降低AA及ADP诱导的血小板聚集率水平,在不良反应及终点事件方面,2组比较差异无统计学意义,可能与文献数量少及样本量小有关。

3.2 活血化瘀中药干预AR的机制

AR发生的机制相当复杂,国内外学者对其也进行了大量研究,如阿司匹林剂量不足,患者的依从性差,药物之间的相互作用、血小板其他途径(血小板胶原受体、ADP、凝血酶、vWF受体等)的激活,非血小板来源的TXA₂、COX-1、COX-2及其他血小板基因的遗传多态性等等。另外,性别、高龄、吸烟、糖尿病、高脂血症等也均为AR的危险因素。临床上干预AR多从增加阿司匹林剂量、提高患者依从性、联合其他抗血小板的药物(如氯吡格雷等)、改善患者生活方式等,但效果不甚理想。中医药干预AR从血瘀证考虑,通过运用含丹参、红花、银杏、川芎等活血化瘀成分的中药或中成药进行治疗。活血化瘀中药具有多种化学成分,这也决定了其多靶点作用。研究表明,银杏的化学成分类型较多,分有黄酮类、萜类、酚类、聚异戊烯醇类等,具有活血化瘀、扩张血管、增加脑血管和冠状动脉供血的作用^[10]。

研究表明^[11-13],在常规药物基础上加入银杏制剂,能有效降低阿司匹林抵抗患者的血小板聚集率,且安全性好。三七主要有效成分为三七总皂苷,主要作用为抗脂质过氧化损伤、抗动脉粥样硬化、保护缺血性心肌等作用,多项研究证明三七皂苷能有效改善血管内皮功能,具有显著降低血小板表面

活性、降低血小板聚集率、抑制血小板黏附和聚集、降低血黏度、改善微循环、抗血栓形成作用^[14-15]。有研究表明^[16-17],丹参可有效抑制ADP诱导的血小板凝集。何淑虹^[18]通过观察丹参对花生四烯酸代谢的影响,发现丹参具有抗血小板聚集作用,它能够改善花生四烯酸的代谢,降低TXA₂/PGI₂比值,即抑制TXA₂升高,同时显著升高前列环素I₂(PGI₂)。川芎的机制是通过影响TXA₂/PGI₂比例抗血小板聚集与抗血栓形成,可降低血液黏稠度,提高红细胞变形能力,提高血浆中AT-III的含量,改善血液高凝状态,抑制自由基的产生及细胞膜的脂质过氧化,对血管内皮缺氧性损伤具有保护作用^[19]。综上所述,阿司匹林联合活血化瘀中药对于改善AR患者在安全性及疗效性方面具有其独特的优势。

3.3 本Meta分析的局限性

本研究尚存在以下局限性:①缺乏有说服力的文献,文献质量纳入普遍不高,大多数研究未描述盲法和病例退出、失访等方面情况;②由于纳入文献的质量及分析过程可能出现偏倚,如纳入分析的文献量小,导致分析结果可能出现随机误差,使结论的可信度存在一定程度的限制;③由于阴性结果发表困难,使纳入的文献存在发表偏倚;④本研究纳入的文献为AR患者,其基础疾病不尽相同,基础用药治疗也存在差异,这可能对结果产生一定影响,在以后研究中需进一步改进。

尽管近年随机对照试验发表的数量和质量均有所提高,缺乏真实的随机化实施仍然成为文献质量的突出问题。因此,需要开展多中心大样本随机对照双盲试验,从而在一定程度上提高研究结论的

可靠性。对于联合用药治疗 AR 的系统评价需要进一步提升纳入标准的水准,以获得更加可靠的结论来支持科研发展与临床应用。

参考文献:

- [1] 张利伟,王学锋,王鸿利. 阿司匹林抵抗及其实验监测[J]. 诊断学理论与实践,2006,5(5):439-442.
- [2] Dorsch MP, Lee JS, Lynch DR, et al. Aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease with and without a history of myocardial infarction [J]. Ann Pharmacother, 2007,41(5):737-741.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] 张弦,吴春芳,陆国平. 复方丹参滴丸对冠心病患者阿司匹林抵抗的作用. 内科理论与实践[J]. 2013,8(3):200-202.
- [5] 彭宁,刘勤社,梁磊,等. 冠脉粥样硬化患者 AR 中医证型分布及活血胶囊对血瘀型 AR 的干预作用 [J]. 中西医结合心脑血管杂志,2011,9(3):257-259.
- [6] 刘东方,李家英,田洪元,等. 护心胶囊治疗冠心病患者阿司匹林抵抗的临床研究 [J]. 华南国防医学杂志,2015,29(3):205-207.
- [7] 郭慧云. 复方丹参滴丸改善高血压病高危患者阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2012,6(2):74-76.
- [8] 刘焱,孙丽萍,王会颖. 心脑血管舒通胶囊联合阿司匹林干预阿司匹林抵抗者心脑血管不良事件及实验室指标的疗效评估[J]. 中西医结合心脑血管杂志,2011,9(5):518-519.
- [9] 吴同和. 血府逐瘀汤干预阿司匹林抵抗患者血小板聚集的研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(6):1586-1587.
- [10] 吴光亮. 养血清脑颗粒结合银杏叶片治疗椎 A 型颈椎病疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2009(1):58.
- [11] 邵俊清,陈戮,赵德强,等. 活血化瘀中药对冠心病 PCI 患者血小板抵抗抑制的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014,25(9):2169-2170.
- [12] 陆庆. 银杏叶片联合阿司匹林治疗 AR 患者的疗效分析 [J]. 中医临床研究,2010,22(2): 28-29.
- [13] 刘泉坤,王庄,谢均,等. 银杏叶片治疗阿司匹林抵抗的临床对照研究[J]. 浙江中医杂志,2010,45(5):320-321.
- [14] 王阶,许军,衷敬柏,等. 三七总苷对高黏血症病人血小板活化分子表达和血小板聚集的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(4):312-316.
- [15] 李彬,毛静远,王强,等. 三七总苷对阿司匹林抵抗影响的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管杂志,2002,5(7): 579-581.
- [16] 陈小红. 丹参酮 II2 对心血管影响的临床分析[J]. 医学信息,2011,24(7):4207.
- [17] 范华英. 丹酚酸 A 抗血小板及抗血栓作用的研究[D]. 长春:吉林大学,2012.
- [18] 何淑虹. 丹参对花生四烯酸及血脂调节的大鼠实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志,2005,15(12):749-750.
- [19] 陈光,王阶. 中医药干预阿司匹林抵抗的临床研究进展及机制探讨 [J]. 世界中国中西医结合杂志,2015,10(4): 586-588.

(编辑:徐建平)

Aspirin Combined Kind of Chinese Traditional Medicine for Activating Blood Circulation and Removing Stasis to Aspirin Resistance Effect of Meta Analysis

LIU Qingqing¹, JIANG Kun¹, CHEN Xiaohu²

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of aspirin combined kind of Chinese traditional medicine for activating blood circulation and removing stasis for aspirin resistance(AR). **Methods** All the randomized controlled trials (RCTs) that used aspirin combined kind of Chinese traditional medicine for activating blood circulation and removing stasis and aspirin only for aspirin resistance (AR) were retrieved. Jadad score was used for quality evaluation. RevMan 5.3 was applied for analysis. **Results** Six RCTs met the inclusion criteria. The result of meta-analysis showed in the terms of rate of the platelet aggregation induced by ADP, [SMD=-1.78, 95%(-2.95, -0.61), $P<0.003$], in the terms of rate of the platelet aggregation induced by AA, [SMD=-2.31, 95%(-3.41, -1.21), $P<0.0001$], in terms of the adverse reaction, [R=0.26, 95%(0.02, 3.13), $P>0.05$], and in terms of the endpoint of events, [R=0.26, 95%(0.05, 1.35), $P>0.05$]. **Conclusion** The present meta-analysis suggests that combining kind of Chinese traditional medicine for activating blood circulation and removing stasis is helpful to reduce the platelet aggregation rate and improve AR with reliable safety.

KEY WORDS: aspirin resistance; Chinese traditional medicine for activating blood circulation and removing stasis; Meta-analysis; systematic review