

通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗有效性和安全性的 Meta 分析

郭红鑫¹, 郑超楠¹, 马腾¹, 于瑞², 李彬², 王永霞², 朱明军² (1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450099)

摘要: **目的** 系统评价通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗的有效性和安全性。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、维普中文期刊(VIP)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、the Cochrane Library 7 个数据库中有关通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗的随机对照试验(RCT), 检索时间为建库起至 2020 年 10 月。2 名研究者按照纳入、排除标准, 对文献进行筛选、提取, 并进行质量评价。采用 Stata 14.1 软件对结局指标进行 Meta 分析, 并用 GRADE profiler 3.2 软件对结局指标进行证据质量分级。**结果** 共纳入研究文献 7 篇, 研究对象 460 例, 其中试验组 231 例, 对照组 229 例。Meta 分析结果显示, 试验组在降低二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率[SMD=-1.43, 95% CI(-1.82, -1.04), P=0.000]、花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率[SMD=-1.28, 95% CI(-1.67, -0.89), P=0.000]、血栓素 B2(TXB2)水平[SMD=-1.05, 95% CI(-1.33, -0.76), P=0.000]和缺血事件发生率[RR=0.25, 95% CI(0.13, 0.49), P=0.000]等方面均优于对照组。2 组出血事件发生率和普通不良反应事件发生率差异无统计学意义。亚组分析显示, ADP 诱导的血小板聚集率和 AA 诱导的血小板聚集率分别与疗程和样本量有一定的关系。结局指标的 GRADE 分级为极低、低级。**结论** 通心络胶囊可改善阿司匹林抵抗, 且安全性较好。但限于原始研究数量和质量问题, 所得结论需慎重对待, 需要更多高质量的 RCT 进一步验证。

关键词: 通心络胶囊; 阿司匹林抵抗; Meta 分析; GRADE 分级; 安全性; 有效性

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)04-0585-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.04.021

Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Tongxinluo Capsule in Treating Aspirin Resistance

GUO Hongxin¹, ZHENG Chaonan¹, MA Teng¹, YU Rui², LI Bin², WANG Yongxia², ZHU Mingjun² (1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099 Henan, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of *Tongxinluo* capsule in the treatment of aspirin resistance. **Methods** Seven databases including CNKI, VIP, Wanfang, CBM, PubMed, Embase, and the Cochrane Library, were retrieved from the establishment of the database to October 2020 for collecting the randomized controlled trials of *Tongxinluo* capsule in the treatment of aspirin resistance. Two investigators screened, extracted and evaluated the quality of the literature according to the inclusion and exclusion criteria, used Stata14.1 software to perform meta-analysis on the outcome indicators, and used GRADE profiler 3.2 software to classify the outcome indicators for the quality of evidence. **Results** A total of 7 studies were included, with a total sample of 460 cases, including 231 cases in the experimental group and 229 cases in the control group. Meta-analysis results showed that the experimental group achieved better results than the control group in decreasing adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation rate [SMD=-1.43, 95% CI(-1.82, -1.04), P=0.000], arachidonic acid(AA)-induced platelet aggregation rate [SMD=-1.28, 95% CI(-1.67, -0.89), P=0.000], the level of thromboxane B2

收稿日期: 2020-10-28

作者简介: 郭红鑫, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合心血管疾病的预防和治疗。Email: guohongxin1214@163.com。通信作者: 朱明军, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。Email: zhumingjun317@163.com。

基金项目: 国家重点研发中医药现代化研究项目(2019YFC1710000, 2019YFC1710003); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG003); 河南省创新型科技团队项目(C20130050)。

(TXB2) [SMD=-1.05, 95% CI(-1.33, -0.76), $P=0.000$], and the incidence of ischemic events rate[RR=0.25, 95% CI(0.13, 0.49), $P=0.000$]. There was no statistically significant difference in the incidence of bleeding events rate and common adverse events rate between the two groups. In addition, subgroup analysis showed that ADP-induced platelet aggregation rate and AA-induced platelet aggregation rate had a certain relationship with the course of treatment and sample size, respectively. The GRADE classification of the outcome indicators is very low and low.

Conclusion *Tongxinluo* capsule can treat aspirin resistance and has good safety. However, the conclusions should be treated with caution due to the limits of the quantity and quality from original research, and more high-quality RCTs are needed for further verification.

Keywords: *Tongxinluo* capsule; aspirin resistance; meta-analysis; GRADE evaluation; safety; effectiveness

阿司匹林是使用最广泛的心血管疾病 2 级预防药物^[1], 已被指南推荐长期使用^[2]。研究发现不同的患者对阿司匹林的反应不同^[3], 许多患者使用阿司匹林治疗, 仍发生心血管事件^[4], 因此阿司匹林抵抗 (Aspirin Resistance, AR) 这一概念被提出^[5]。AR 是指阿司匹林预防心血管疾病事件和抑制血栓素 A2 (TXA2) 的生成及抑制血小板活化聚集能力的降低^[6]。AR 的产生提高了相关患者的住院率和死亡率, 且 AR 患者比对阿司匹林敏感的患者发生临床重要心血管事件的风险更高^[7]。在中国, AR 患者很常见, 据调查其发生率在 20% 左右^[8]。为了更好地治疗心血管疾病, 必须找到合适的方法来改善 AR。

通心络胶囊于 1996 年被国家食品药品监督管理局批准上市, 具有益气活血、通络止痛的功效。现代药理研究表明通心络胶囊具有抗血小板聚集、抗炎、抗血管增生、抗动脉粥样硬化、稳定斑块等作用^[9-10]。通心络胶囊现已被广泛用于心血管疾病的预防和治疗^[11]。多项研究^[12-18]报道采用通心络胶囊治疗 AR 疗效确切, 但缺乏大样本、多中心的研究, 导致研究结果的可信度降低。因此, 本研究采用 Meta 分析方法对通心络胶囊治疗 AR 的有效性及安全性进行评价, 以期为其临床应用提供更多的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 明确提及确诊为 AR 的患者, 且年龄、性别、来源等情况不限。AR 诊断标准^[19]如下: ①二磷酸腺苷(Adenosine Diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集率 $\geq 70\%$; ②花生四烯酸(Arachidonic Acid, AA)诱导的血小板聚集率 $\geq 20\%$; ③ADP 诱导

的血小板聚集率 ≥ 13 ohm(电阻抗值)。符合上述任一标准的即为 AR。

1.1.3 干预措施 对照组采用包括阿司匹林在内的西药常规治疗, 试验组在对照组基础上联合通心络胶囊治疗。

1.1.4 结局指标 ①ADP 诱导的血小板聚集率; ②AA 诱导的血小板聚集率; ③血栓素 B2(TXB2)水平; ④缺血事件发生率; ⑤出血事件发生率; ⑥普通不良反应发生率。

1.2 排除标准 排除干预措施不符合纳入标准的文献; 疾病诊断不明确; 非 RCT 研究; 存在明显数据错误的文献; 结局指标不包含上述①②③④⑤结局指标中的一种的文献; 联合其他中医药治疗的文献。

1.3 文献检索 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、the Cochrane Library、Embase 等数据库自建库至 2020 年 10 月收录的关于通心络胶囊治疗 AR 的 RCT 研究。中文检索词为“通心络胶囊”“通心络”“阿司匹林抵抗”“阿司匹林低反应”“阿司匹林无反应”; 英文检索词为“Tongxinluo Capsule”“Tongxinluo”“Aspirin resistance”“Aspirin low response”“Aspirin non-responders”。采用主题词和自由词结合的方法进行检索。

1.4 资料提取和文献质量评价

1.4.1 文献筛选与数据提取 由 2 名研究员按照检索策略独立进行文献筛选和资料提取, 通过阅读文献题目和摘要, 排除重复文献和明显不相关文献后, 对余下文献进行全文阅读, 按照纳入、排除标准, 确定最终纳入文献。资料提取完成后由 2 人交叉核对, 发生分歧时通过第 3 位研究者协助解决。提取内容包含纳入文献的基本信息; 纳入研究的基线特

征；结局指标；文献的质量评价和研究方法学信息。

1.4.2 质量评价 由 2 名评价员采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中的风险偏倚评估工具，从随机方法、分配隐藏、对研究对象和实施者是否采用盲法、对研究结果是否采用盲法、结果数据的完整性、选择性报告偏倚和其他偏倚来源 7 个方面对纳入文献进行方法质量学评价^[20]。

1.5 GRADE 证据质量评级 采用 GRADE 分级系统对结局指标进行证据质量评价，将证据质量分为高、中、低和极低 4 个级别。RCT 的默认证据质量评级为高级，主要从研究的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚 5 个降级因素来评价结局指标的证据质量等级^[21]。

1.6 统计学方法 运用 Stata 14.1 软件进行数据分析。计数资料采用相对危险度(RR)表示，连续性变量若基于同一测量方法或单位用加权均数差(WMD)表示，若按不同方法或单位则用标准化均数差(SMD)表示，均计算 95%可信区间(CI)。当 $P \leq 50\%$ ， $P > 0.1$ 时，表明研究间无显著异质性，选择固定效应模型分析；当 $P > 50\%$ ， $P \leq 0.1$ 时，表明存在显著异质性，采用随机效应模型分析。异质性来源采用亚组分析和敏感性分析，当研究无法合并则需要描述性分析。若某个结局指标所纳入的文献 ≥ 10 篇时，则以漏斗图来分析发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 文献筛选结果和基本特征 按照检索策略，共检索出 169 篇中、英文文献。通过 Endnote X8 软件查重后剩余 119 篇；根据纳入、排除标准阅读标题和摘要后剩余 22 篇；反复阅读全文后，最终纳入 7 篇^[12-18]文献。具体的筛选流程见图 1。纳入的 7 项研究^[12-18]，共 460 例患者，试验组 231 例，对照组 229 例。7 项研究^[12-18]均报道了二磷酸腺苷(ADP)诱导的 PAR，5 项^[12, 15-18]报道了花生四烯酸(AA)诱导的 PAR，4 项^[12, 14-15, 18]报道了 TXB2 水平，3 项^[16-18]报道了缺血事件发生率，2 项^[13, 17]报道了出血事件发生率，2 项^[13, 15]报道了普通不良反应发生率。纳入研究的具体特征见表 1。

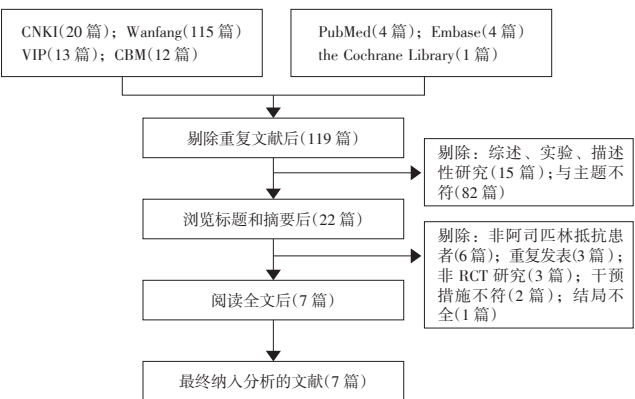


图 1 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗的文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart of Tongxinluo capsule in treating aspirin resistance

表 1 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的基本特征($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Basic information of included studies of Tongxinluo capsule in treating aspirin resistance($\bar{x} \pm s$)

纳入研究	基础疾病	例数/例		年龄/岁		干预措施		疗程/周	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
宋书江 2008 ^[12]	急性冠脉综合征	24	23	29~75	29~75	A+B	A	4	①②③
尹承华 2010 ^[13]	冠心病	30	30	66.55 ± 10.82	66.93 ± 10.75	A+B	A	4	①⑤⑥
张健莉 2010 ^[14]	脑梗死	21	20	—	—	A+B	A	4	①③
金玉华 2016 ^[15]	脑梗死	34	34	64.5 ± 2.7	67.2 ± 3.6	A+B	A	—	①②③⑥
黎颖 2017 ^[16]	短暂性脑缺血	42	42	59.25 ± 6.31	59.29 ± 6.30	A+B	A	12	①②④
王枫 2018 ^[17]	冠心病 PCI 术后	50	50	65.9 ± 10.1	65.4 ± 9.4	A+B	A	4	①②④⑤
周武仁 2020 ^[18]	脑梗死糖尿病	30	30	64.35 ± 5.11	64.10 ± 5.02	A+B	A	12	①②③④

注：T 为试验组；C 为对照组；“—”为未提及；A 为常规西药治疗；B 为通心络胶囊；PCI 为经皮冠状动脉介入治疗。结局指标：①为 ADP 诱导的血小板聚集率；②为 AA 诱导的血小板聚集率；③为 TXB2 水平；④为缺血事件发生率；⑤为出血事件发生率；⑥为普通不良反应发生率

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 根据 Cochrane 手册对纳入的 7 项研究进行偏倚风险评价。结果 7 项研究均为中文文献，其中 2 项研究^[13, 18]采用随机数字表法分组，1 项研究^[16]根据入院日期单双号分组，4 项研究^[12, 14-15, 17]仅提及随机，未提及具体随机分配方

法；所有研究均未提及分配方案隐藏；1 项研究^[15]采用双盲，其余 6 项研究^[12-14, 16-18]未提及盲法；所有研究未发现数据缺失、选择性报道及其他偏倚等。纳入文献的偏倚风险评估见图 2 和图 3。

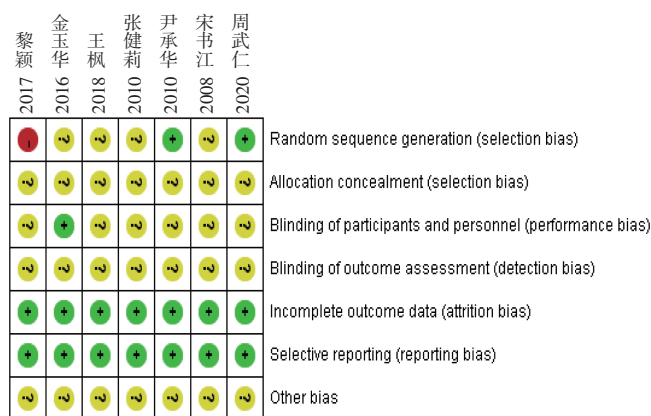


图2 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的方法学质量评价

Figure 2 Methodological quality evaluation of included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

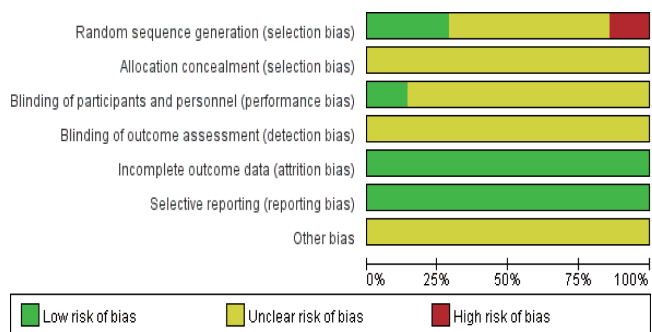


图3 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的偏倚风险评价
Figure 3 Risk bias ratio of included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

2.3 疗效评价

2.3.1 ADP 诱导的血小板聚集率 所有研究^[12-18]均以 ADP 诱导的血小板聚集率为结局指标, 经异质性检验, 各研究间异质性显著 ($P=0.002$, $I^2=70.6\%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 试验组降低 ADP 诱导的血小板聚集率优于对照组 [$SMD=-1.43$, $95\% CI(-1.82, -1.04)$, $P=0.000$]。见图 4。

ADP 诱导的血小板聚集率异质性显著, 为明确异质性的来源, 根据患者治疗周期的不同进行亚组分析。结果显示, 疗程不详纳入 1 项研究^[15], 结果显示试验组 ADP 诱导的血小板聚集率较对照组更低, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。疗程 4 周纳入 4 项研究^[12-14, 17], 各研究间无显著异质性 ($P=0.134$, $I^2=46.2\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 试验组较对照组能更好地降低 ADP 诱导的血小板聚集率, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.19$, $95\% CI(-1.57, -0.81)$, $P=0.000$]。治疗周期 12 周纳入 2 项研究^[16, 18], 各研究间异质性显著 ($P=0.066$, $I^2=70.3\%$), 采用随

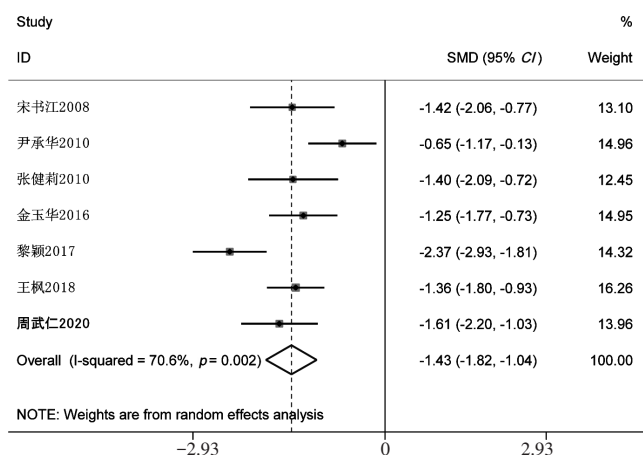


图4 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集率 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the platelet aggregation rate induced by ADP in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

机效应模型分析。结果显示, 试验组降低 ADP 诱导的血小板聚集率优于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-2.00$, $95\% CI(-2.74, -1.25)$, $P=0.000$]。亚组分析结果显示, 治疗疗程为 4 周时, 试验组降低 ADP 诱导的血小板聚集率作用更明确, 提示疗程可能是其异质性的主要来源, 但由于纳入文献偏少, 该结果可信度需要进一步验证。见图 5。

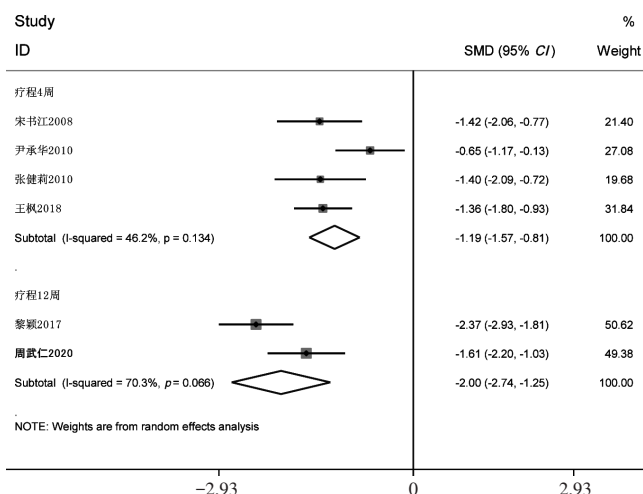


图5 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集率亚组分析

Figure 5 Subgroup analysis of ADP-induced platelet aggregation rate in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

2.3.2 AA 诱导的血小板聚集率 5 项研究^[12, 15-18]报告了 AA 诱导的血小板聚集率。各研究间异质性显著 ($P=0.022$, $I^2=65.0\%$), 采用随机效应模型。结果显

示,与对照组相比,试验组降低 AA 诱导的血小板聚集率更显著,差异有统计学意义[SMD=-1.28, 95% CI(-1.67, -0.89), $P=0.000$].见图 6。

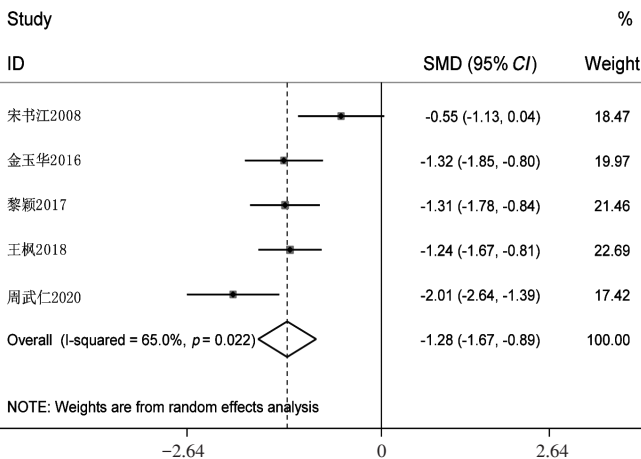


图 6 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的花生四烯酸 (AA)诱导的血小板聚集率 Meta 分析

Figure 6 Meta-analysis of the platelet aggregation rate induced by AA in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

考虑样本量不同可能是其异质性来源,据此进行亚组分析:①每组样本量>30 例纳入 3 项研究^[15-17],各研究间无显著异质性($P=0.966$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析。结果显示,试验组较对照组降低 AA 诱导的血小板聚集率明显,差异有统计学意义[SMD=-1.29, 95% CI(-1.56, -1.01), $P=0.000$].②每组样本量≤30 例纳入 2 项研究^[12,18],各研究间异质性显著($P=0.001$, $I^2=91.2\%$),进行随机效应模型分析,结果显示,试验组较对照组降低 AA 诱导的血小板聚集率差异无统计学意义[SMD=-1.28, 95% CI(-2.71, 0.16), $P=0.082$].样本量的不同可能是各研究间存在异质性的原因,在样本量较大时研究结果更可信,但该可信度需要进一步验证。见图 7。

2.3.3 TXB2 水平 4 项研究^[12,14-15,18]以 TXB2 水平为结局指标,共涉及 216 例患者。经异质性检验,各研究间异质性显著($P=0.015$, $I^2=71.2\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,试验组降低 TXB2 水平较对照组更明显,差异有统计学意义[SMD=-1.05, 95% CI(-1.33, -0.76), $P=0.000$].见图 8。

为查明异质性来源,进行敏感性分析。在剔除金玉华研究^[15]后,发生逆转,表明该研究为异质性主要来源。进一步研究发现,金玉华研究^[15]未提及具体疗程,可能为其异质性来源,但该可信度需要进一步验证。见图 9。

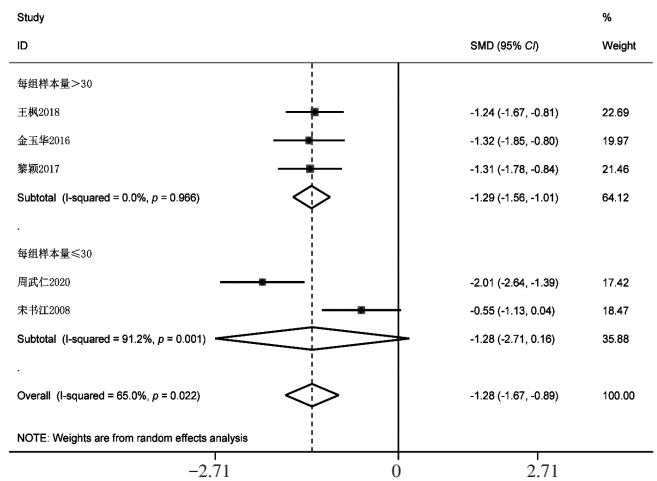


图 7 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的花生四烯酸 (AA)诱导的血小板聚集率亚组分析

Figure 7 subgroup analysis of AA-induced platelet aggregation rate in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

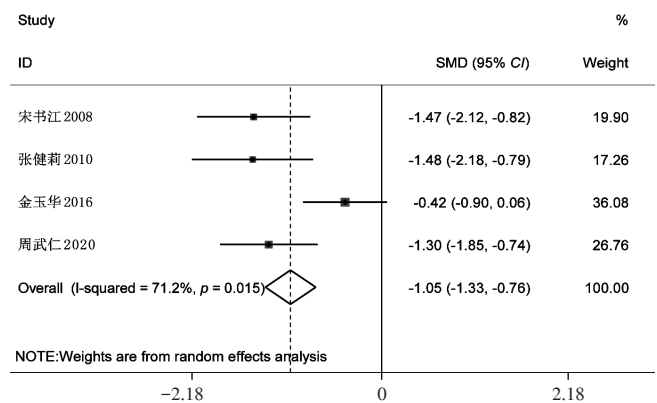


图 8 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的血栓素 B2 (TXB2)水平 Meta 分析

Figure 8 Meta-analysis of TXB2 level in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

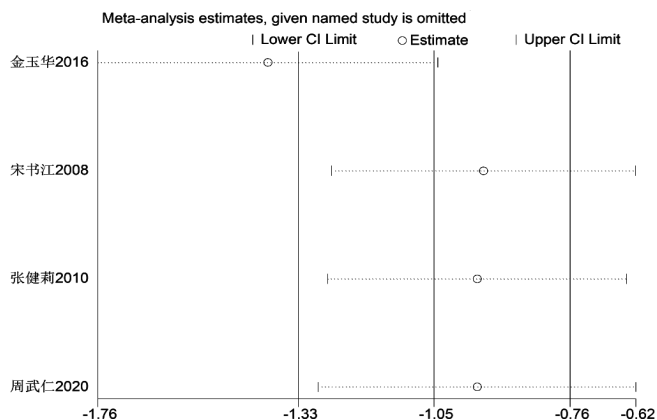


图 9 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的血栓素 B2 (TXB2)水平敏感性分析

Figure 9 TXB2 level sensitivity analysis in included studies of *Tongxinluo* capsule in treating aspirin resistance

2.3.4 缺血事件发生率 3项研究^[16-18](共涉及244例患者)报道了缺血事件发生率。经异质性检验,各研究间无显著异质性($P=0.729$, $I^2=0.0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,与对照组相比,试验组缺血事件发生率更低,差异有统计学意义[RR=0.25, 95% CI(0.13, 0.49), $P=0.000$]。见图10。

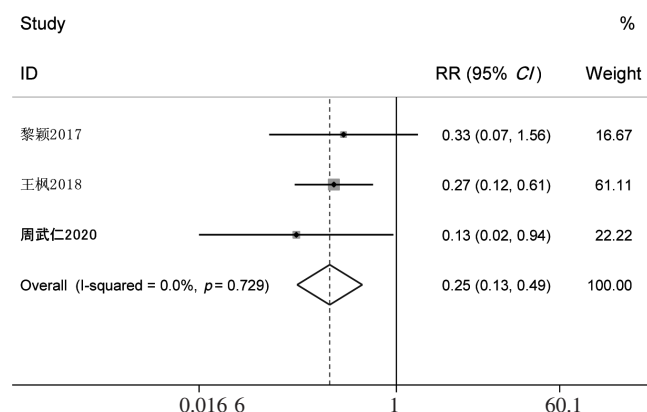


图10 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的缺血事件发生率 Meta 分析

Figure 10 Meta-analysis of ischemic events rate in included studies of Tongxinluo capsule in treating aspirin resistance

2.3.5 出血事件发生率 2项研究^[13,17](共计160例患者)报道了出血事件发生率。1项研究^[13]报道试验组与对照组均未出现出血事件,另1项研究^[17]报道试验组50例患者有1例出现出血事件,对照组50例患者有2例出现出血事件,2组间出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.6 普通不良反应发生率 2项研究^[13,15](共计128例患者)报道了普通不良反应事件。1项研究^[13]报道试验组与对照组均未出现明显不良反应;1项研究^[15]报道试验组患者有2例出现不良反应;头疼和头昏各1例,对照组患者有3例出现不良反应,2组间普通不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.7 GRADE 证据质量评级 采用GRADE profiler 3.2软件对各项研究的结局指标进行证据质量分级。主要从研究的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚5个因素进行证据质量评估。当研究结果存在上述因素时对结局指标的证据质量进行降级。结果显示,通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗的相关结局指标的证据质量评级为低、极低级。见表2。

表2 通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗纳入研究的 GRADE 证据评价

Table 2 GRADE evidence evaluation of Tongxinluo capsule in treating aspirin resistance

项目	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量等级	结局指标
ADP 诱导的 PAR	严重偏倚风险	严重不一致性	无间接性	无不精确性	无发表偏倚	低级	关键结局
AA 诱导的 PAR	严重偏倚风险	严重不一致性	无间接性	无不精确性	无发表偏倚	低级	关键结局
TXB2 水平	严重偏倚风险	严重不一致性	严重间接性	无不精确性	无发表偏倚	极低级	关键结局
缺血事件发生率	严重偏倚风险	严重不一致性	无间接性	无不精确性	无发表偏倚	低级	关键结局
出血事件发生率	严重偏倚风险	严重不一致性	无间接性	严重不精确性	无发表偏倚	极低级	关键结局
普通不良反应发生率	严重偏倚风险	严重不一致性	无间接性	严重不精确性	无发表偏倚	极低级	关键结局

注: ADP 为二磷酸腺苷; AA 为花生四烯酸; PAR 为血小板聚集率; TXB2 为血栓素 B2

2.3.8 发表偏倚 由于漏斗图评估发表偏倚容易受纳入研究数量的影响,在本研究中纳入文献数量 <10 篇,故没有采用漏斗图分析可能存在的发表偏倚。

3 讨论

通心络胶囊治疗阿司匹林抵抗的 Meta 分析结果显示,试验组在降低二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率(PAR)、血栓素 B2(TXB2)水平、心肌梗死、脑梗死等缺血事件发生率等方面均优于对照组,且2组在出血事件发生率和普通不良反应事件发生率方面差异无统计学意义,表明通心络胶囊可有效治疗阿司匹林抵抗(AR)且拥有良好

的安全性。亚组分析结果显示,在疗程为4周,样本量较大情况下结果可信度更高。

本研究也存在不足之处:①本次系统评价纳入的7项研究中,仅有2项研究^[13,18]采用随机数字表法分组,仅有1项研究^[15]采用随机双盲。分配隐藏均未提及,且大多是单中心小样本研究,缺乏多中心、大样本、双盲等高质量随机对照试验,这使得研究的质量较差;②所有研究都未交代患者失访或退出情况,与临床实际情况不符,数据可能存在不真实性;③GRADE 证据质量普遍偏低,由此产生的研究结果需谨慎对待;④疗程上,治疗时间跨度较大,疗程4~12周,缺乏长期的随访,难以体现远期疗

效; ⑤纳入研究的部分结局指标如 TXB2 水平、缺血事件、出血事件及普通不良反应事件发生率样本量偏小, 得出的结论有待进一步验证; ⑥纳入患者的基础疾病、年龄、性别、检测诊断方法、干预措施等存在差异, 均有可能导致异质性增高。

综上所述, 通心络胶囊可有效治疗阿司匹林抵抗, 降低缺血事件发生率且安全性较好。但由于纳入文献数量较少, 文献质量低及各结局指标的证据质量分级较低, 故该结论需谨慎对待, 需要更多高质量的研究来进一步验证该结果, 以便更好地指导临床。

参考文献:

- [1] RABER I, MCCARTHY C P, VADUGANATHAN M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186): 2155-2167.
- [2] MARQUIS-GRAVEL G, ROE M T, HARRINGTON R A, et al. Revisiting the role of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2019, 140(13): 1115-1124.
- [3] PATRONO C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(8): 1710-1712.
- [4] MASON P J, JACOBS A K, FREEDMAN J E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6): 986-993.
- [5] KASMERIDIS C, APOSTOLAKIS S, LIP G Y. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(2): 242-250.
- [6] ARDESHNA D, KHARE S, JAGADISH P S, et al. The dilemma of aspirin resistance in obese patients[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(17): 404-410.
- [7] KRASOPOULOS G, BRISTER S J, BEATTIE W S, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 336(7637): 195-202.
- [8] YI X, ZHOU Q, LIN J, et al. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(7): 535-543.
- [9] CHEN W Q, ZHONG L, ZHANG L, et al. Chinese medicine tongxinluo significantly lowers serum lipid levels and stabilizes vulnerable plaques in a rabbit model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(1): 103-112.
- [10] ZHANG M, LIU Y, XU M, et al. Carotid artery plaque intervention with Tongxinluo capsule (CAPITAL): A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4545-4555.
- [11] MA J, QIAO L, MENG L, et al. Tongxinluo may stabilize atherosclerotic plaque via multiple mechanisms scanning by genechip [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113(2019): 108767-108774.
- [12] 宋书江, 赵兴洲, 王宇, 等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征阿司匹林抵抗患者TXB2和CRP的影响[J]. *山东医药*, 2008, 42(31): 13-15.
- [13] 尹承华, 毕大鹏, 杜敏. 通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 380-382.
- [14] 张健莉, 付宏娟, 赵丽波. 通心络和西洛他唑对脑梗死患者阿司匹林抵抗现象的影响[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(21): 16-18.
- [15] 金玉华. 通心络胶囊联合西洛他唑治疗对脑梗死阿司匹林抵抗现象的影响[J]. *新中医*, 2016, 48(11): 9-10.
- [16] 黎颖, 冯勇明. 通心络胶囊联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作阿司匹林抵抗的疗效观察[J]. *光明中医*, 2017, 32(9): 1294-1296.
- [17] 王枫, 赵若楠, 程宇彤. 通心络胶囊联合双抗血小板方案对PCI术后阿司匹林抵抗患者预后的影响[J]. *河北医学*, 2018, 24(7): 1081-1086.
- [18] 周武仁, 曾韬, 倪华开, 等. 通心络胶囊治疗对2型糖尿病合并脑梗死患者阿司匹林抵抗的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(28): 45-46.
- [19] GUM P A, KOTTKE-MARCHANT K, WELSH P A, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 961-965.
- [20] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148.
- [21] BALSHEM H, HELFANDA M, SCHUNEMANN H J, et al. GRADE指南: Ⅲ.证据质量分级[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455.

(编辑: 沈崇坤, 梁进权)