# 复方丹参滴丸改善阿司匹林抵抗有效性和安全性的Meta分析Δ

郭红鑫[1*]，乔利杰[1]，卫靖靖[1]，于　瑞[2]，李　彬[2]，彭广操[2]，王永霞[2]，朱明军[2#]（1.河南中医药大学第一临床医学院，郑州　450004；2.河南中医药大学第一附属医院心脏中心，郑州　450004）

**中图分类号**　R541　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）06-0743-07
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.17

**摘　要**　目的：系统评价复方丹参滴丸改善阿司匹林抵抗的有效性与安全性，为临床用药提供循证参考。方法：计算机检索中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane图书馆等数据库，收集复方丹参滴丸（试验组）对比阿司匹林（对照组）的随机对照研究（RCT），检索时限均为各数据库建库起至2020年9月。筛选文献、提取数据后，采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价，采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析、发表偏倚分析。结果：共纳入10项RCT，共计800例患者。Meta分析结果显示，试验组患者二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板聚集率（PAR）显著低于对照组[SMD＝－2.63，95%CI（－3.56，－1.70），$P$＜0.000 01]；按治疗周期进行的亚组分析结果显示，治疗2周[SMD＝－2.11，95%CI（－2.75，－1.46），$P$＜0.000 01]、治疗4周[SMD＝－2.84，95%CI（－4.26，－1.41），$P$＜0.000 1]、治疗8周[SMD＝－2.63，95%CI（－3.21，－2.04），$P$＜0.000 01]时试验组患者ADP诱导的PAR均显著低于对照组。试验组患者花生四烯酸（AA）诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.44，95%CI（－3.64，－1.24），$P$＜0.000 1]；按治疗周期进行的亚组分析结果显示，治疗2周[SMD＝－2.56，95%CI（－3.26，－1.85），$P$＜0.000 01]、治疗4周[SMD＝－2.45，95%CI（－4.79，－0.10），$P$＝0.04]、治疗8周[SMD＝－2.38，95%CI（－2.94，－1.82），$P$＜0.000 01]时试验组患者AA诱导的PAR均显著低于对照组。试验组患者治疗后ADP诱导的PAR下降值[SMD＝2.24，95%CI（1.36，3.13），$P$＜0.000 01]、AA诱导的PAR下降值[SMD＝2.42，95%CI（1.94，2.89），$P$＜0.000 01]、有效率[RR＝8.56，95%CI（4.38，16.74），$P$＜0.000 01]均显著高于对照组，试验组患者普通不良反应发生率[RR＝0.30，95%CI（0.15，0.60），$P$＝0.000 6]、缺血事件发生率[RR＝0.13，95%CI（0.07，0.27），$P$＜0.000 01]和治疗后CR、PF（$P$＜0.05）均显著低于对照组；两组患者出血事件发生率比较，差异无统计学意义[RR＝0.78，95%CI（0.34，1.78），$P$＝0.55]。发表偏倚结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论：复方丹参滴丸可有效改善患者阿司匹林抵抗，且安全性较好。

**关键词**　复方丹参滴丸；阿司匹林抵抗；Meta分析；有效性；安全性

## Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Compound Danshen Dripping Pills in Improving Aspirin Resistance

GUO Hongxin[1], QIAO Lijie[1], WEI Jingjing[1], YU Rui[2], LI Bin[2], PENG Guangcao[2], WANG Yongxia[2], ZHU Mingjun[2]（1. The First Clinical Medical College of Henan University of TCM, Zhengzhou 450004, China; 2. Heart Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450004, China）

**ABSTRACT**　OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of Compound danshen dripping pills in improving aspirin resistance, and to provide evidence-based evidence for clinical drug use. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) about Compound danshen dripping pills (trial group) versus aspirin (control group) were collected during the inception to Jun. 2020. After literature screening and data extraction, bias risk assessment tool recommended by the Cochrane evaluation manual handbook 5.1.0 was used to evaluate the quality of the included literatures, and Rev Man 5.3 software was used for Meta-analysis and publication bias analysis. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, with a total of 800 patients. Meta-analysis showed that the platelet aggregation rate (PAR) induced by adenosine diphosphate (ADP) in trial group was significantly lower than that of control group [SMD＝－2.63, 95%CI (－3.56, －1.70), $P$＜0.000 01]. Results of sub-group analysis by treatment cycle showed that PAR induced by ADP in trial group after 2 weeks of treatment [SMD＝－2.11, 95%CI (－2.75, －1.46), $P$＜0.000 01], 4 weeks of treatment [SMD＝－2.84, 95%CI (－4.26, －1.41), $P$＜0.000 1] and 8 weeks of treatment [SMD＝－2.63, 95%CI (－3.21, －2.04), $P$＜0.000 01] was significantly lower than control group. PAR induced by arachidonic acid (AA) of trial group was significantly lower than that of control group [SMD＝－2.44, 95%CI (－3.64, －1.24), $P$＜0.000 1]. Results of sub-group analysis by treatment cycle showed that PAR induced by AA in trial group after 2 weeks of treatment [SMD＝－2.56, 95%CI (－3.26, －1.85), $P$＜0.000 01], 4 weeks of

Δ 基金项目：国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项（No.2019YFC1710000，No.2019YFC1710003）；国家中医药管理局中医药循证能力建设项目（No.2019XZZX-XXG003）；河南省创新型科技团队项目

＊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。E-mail：guohongxin1214@163.com

＃通信作者：主任医师，教授，硕士生导师，博士。研究方向：中医药防治心血管疾病的临床和基础。电话：0371-66233478。E-mail：zhumingjun317@163.com

treatment of [SMD=−2.45, 95%CI(−4.79, −0.10), $P$=0.04], 8 weeks of treatment [SMD=−2.38, 95%CI(−2.94, −1.82), $P$<0.000 01] was significantly lower than control group. The decrease of ADP-induced PAR [SMD=2.24, 95%CI (1.36, 3.13), $P$<0.000 01], AA-induced PAR [SMD=2.42, 95%CI (1.94, 2.89), $P$<0.000 01] and response rate [RR=8.56, 95%CI(4.38, 16.74), $P$<0.000 01] in trial group were significantly higher than control group, while the incidence of ADR [RR=0.30, 95%CI(0.15, 0.60), $P$=0.000 6], the incidence of ischemic events [RR=0.13, 95%CI(0.07, 0.27), $P$<0.000 01], CR and RF after treatment ($P$<0.05) were significantly lower than control group. There was no statistical significant difference in the incidence of bleeding events between 2 groups [RR=0.78, 95% CI (0.34, 1.78), $P$=0.55]. The results of publication bias showed that there was less possibility of publication bias in this study. CONCLUSIONS: Compound danshen dripping pills can effectively improve aspirin resistance and has good safety.

**KEYWORDS** Compound danshen dripping pills; Aspirin resistance; Meta-analysis; Efficacy; Safety

阿司匹林可被广泛用于心脑血管疾病的一级和二级预防，以防止或减少相关心脑血管事件的发生[1]。该药可通过乙酰化环氧合酶来抑制花生四烯酸（AA）向前列腺素$H_2$的转化，减少血栓素$A_2$（$TXA_2$）的形成[2]，从而达到抑制血小板聚集和血栓形成的目的[3]。然而临床实践发现，部分患者虽接受了规范的阿司匹林治疗，但仍会发生心肌梗死、心绞痛、脑卒中等不良心脑血管事件，其原因可能为阿司匹林抵抗（AR）[4]，这一原因已逐渐得到学者的认可[2]。

AR是由于阿司匹林不能抑制$TXA_2$的生成，从而不能发挥抑制血小板聚集和活化的作用[5]。根据抑制$TXA_2$生成的失败和阻止临床血栓栓塞性缺血事件发生的失败，AR分为实验室抵抗和临床抵抗[6]。在长期接受阿司匹林治疗的患者中，AR患者比阿司匹林敏感患者发生重大心脏疾病和血栓性疾病的风险更高[7]。有报道发现，高达10%～20%的阿司匹林使用者对阿司匹林产生了抵抗[8]，而在我国，AR在服用抗血小板药物的患者中较为常见[9]。AR引起的心脑血管疾病若无法得到有效控制，会增加患者的病死率和住院率[10]。因此，在临床实践中应予以重视。

中医药治疗AR疗效显著，已逐渐成为改善AR的理想治疗方法[11]。有研究指出，含有丹参素等中药有效提取成分，丹参、三七等单味中药以及复方丹参滴丸、麝香心脑通片等中药复方可通过多靶点抑制血小板活化，而发挥良好的血小板聚集抑制作用，能在一定程度上改善AR[12]。其中，复方丹参滴丸是治疗冠心病的中成药，具有活血化瘀、理气止痛的功效，可用于治疗气滞血瘀所致的胸痹[13]。有研究表明，复方丹参滴丸具有调节机体脂质代谢、抗炎、抗氧化、改善血管功能、抑制血小板活化和血栓形成等作用[14]。目前，已有多项临床研究报道了复方丹参滴丸可改善AR，但其有效性和安全性存在争议[15－24]，且尚未有系统评价，这在一定程度上限制了复方丹参滴丸的使用。基于此，本研究采用Meta分析的方法系统评价了复方丹参滴丸改善AR的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验（RCT）；语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者均确诊为AR。AR可通过以二磷酸腺苷（ADP）和花生四烯酸（AA）为诱导剂诱导的血小板聚集率（PAR）来进行判定[25－26]。AR具体诊断标准：ADP诱导的PAR≥70%，AA诱导的PAR≥20%；满足上述两项标准者为AR，只满足1项者为阿司匹林半抵抗（ASR），两项都不满足者为阿司匹林敏感[27]。其他诊断标准：血栓弹力图检测AA诱导的PAR≥50%为AR，反之则为阿司匹林敏感[28]。本研究纳入AR患者为AR+ASR；患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予阿司匹林治疗，伴或不伴相关其他治疗（包括他汀类降脂药、β受体阻滞剂等）；试验组患者给予复方丹参滴丸+对照组干预措施。

1.1.4 结局指标 ①ADP诱导的PAR；②AA诱导的PAR；③治疗后ADP诱导的PAR下降值；④治疗后AA诱导的PAR下降值；⑤治疗后凝血速率（CR）；⑥治疗后血小板功能（PF）；⑦有效率；⑧普通不良反应发生率，包括头晕、头痛、上腹部不适、面色潮红等；⑨缺血事件发生率，包括心绞痛发作、心肌梗死、脑梗死等；⑩出血事件发生率，包括消化道大出血、出血性脑卒中等。疗效判定标准——显效：治疗后PAR达到阿司匹林敏感；有效：治疗后PAR在原基础上下降大于20%，但仍未达阿司匹林敏感；无效：未达上述标准；有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%[29]。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献；②非本研究目的文献；③存在明显数据错误以及结局指标不符的文献；④无疗效评价指标或缺乏规范的疗效评价标准的文献；⑤个案、综述、会议论文；⑥联合应用其他中药或中医治疗方案的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane图书馆等数据库。中文检索词为“复方丹参滴丸”“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“Compound danshen dripping pills”“Aspirin resistance”“Aspirin low response”“Aspirin non-responder”。采用主

题词和自由词结合的检索方式，或单用主题词或自由词进行检索以确保检索文献的完整性；检索时限均为各数据库建库起至2020年9月。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献，通过Endnote X8软件对检索文献进行管理识别。查重后，阅读标题和摘要初步排除明显不符合标准的文献，同一研究在多处发表时只选取资料最完整的文献，再进一步阅读全文后确定是否纳入。如遇分歧则由第3位研究者审定。提取资料包括第一作者、发表年份、主要疾病、AR诊断指标、AR检测方法、患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。

### 1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价，具体包括随机序列的产生、是否分配隐藏、是否对受试者和研究者采用盲法、研究结果盲法评价、结果数据是否完整、是否选择性报道研究结果及是否存在其他偏倚来源，上述条目均分为“低风险”“高风险”和“不清楚”[30]。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度（RR）及其95%置信区间（CI）表示；连续性变量以标准化均数差（SMD）及其95%CI表示。对各效应合并结果进行异质性检验。若$P>0.1$或$I^2\leqslant 50\%$，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图和Egger's检验进行发表偏倚分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献250篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入10篇文献[15-24]（1篇文献因在中国知网中无法获得全文[22]，故通过其他途径检索后获得）。共计800例患者，其中试验组399例、对照组401例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1（表中，ADP0表示浓度不详的ADP诱导的PAR≥70%；ADP1表示10 μmol/L ADP诱导的PAR≥70%；ADP2表示10 mmol/L ADP诱导的PAR≥70%；ADP3表示1.0 mmol/L ADP诱导的PAR≥70%。AA1表示0.5 mmol/L AA诱导的PAR≥20%；AA2表示0.5 g/L AA诱导的PAR≥20%；AA3表示血栓弹力图检测AA诱导的PAR≥50%）。

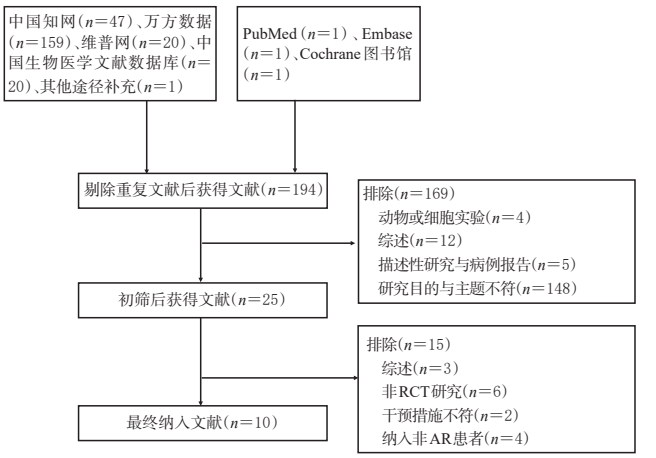



**图1 文献筛选流程**

**Fig 1 Literature screening process**

### 2.2 纳入文献质量评价结果

10项研究均为RCT[15-24]，其中4项研究采用随机数字表法[17,22-24]，其余6项研究仅提及随机[15-16,18-21]；所有研究均未提及分配方案隐藏、盲法；均具体描述干预措施及结局指标；均未报道退出或失访的情况，均不清楚是否存在其他偏倚来源，详见图2、图3。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ADP诱导的PAR 8项研究报道了ADP诱导的PAR[16,18-24]。各研究间有统计学异质性（$P<0.000\ 01$，$I^2=94\%$），采用随机效应模型进行Meta分析，详见图4。Meta分析结果显示，试验组患者ADP诱导的PAR显著低于对照组[SMD=－2.63，95%CI（－3.56，－1.70），$P<0.000\ 01$]。

**表1 纳入研究基本信息**

**Tab 1 Basic information of included study**

| 第一作者及发表年份 | 疾病类型 | AR诊断指标 | AR检测方法 | 例数（男性/女性），例 | | 年龄，岁 | | 干预措施 | | 结局指标 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | |
| 白如冰2019[15] | 冠心病 | 不详 | Sonoclot凝血法 | 60(45/15) | 60(42/18) | 57.13±11.21 | 55.73±10.43 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | ⑤⑥⑨⑩ |
| 柴志强2008[16] | 未提及 | ADP1+AA1 | 比浊法 | 10(3/7) | 10(3/7) | 67.40±14.70 | 67.70±12.79 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，2周 | ①②③④ |
| 陈思锐2016[17] | 稳定型心绞痛 | AA3 | 血栓弹力图 | 36 | 36 | 65 ± 8 | | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | ②⑦ |
| 郭红英2017[18] | 未提及 | ADP1+AA1 | 不详 | 20(11/9) | 20(10/10) | 66.07±12.50 | 67.53±12.10 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，2周 | ①② |
| 郭慧云2012[19] | 高血压病高危 | ADP1 | 比浊法 | 50 | 53 | 未提及 | | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | ①⑦⑨⑩ |
| 郭彦兵2014[20] | 脑梗死 | ADP0 | 比浊法 | 46(25/21) | 44(23/21) | 58.2±3.0 | 57.0±4.0 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | ①③ |
| 刘春芳2018[21] | 脑梗死恢复期 | ADP0 | 不详 | 65(42/23) | 65(39/26) | 60.6±6.5 | 60.3±6.7 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | 阿司匹林片100 mg每日1次+双嘧哒莫片150 mg，每日1次，4周 | ①⑧⑩ |
| 龙涛2009[22] | 稳定型心绞痛 | ADP2+AA1 | 比浊法 | 42 | 44 | 未提及 | | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，8周 | ①② |
| 涂小平2013[23] | 脑梗死 | ADP3+AA2 | 比浊法 | 50(29/21) | 50(26/24) | 61.98 ± 7.92 | 61.55±8.12 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | 阿司匹林片100 mg每日1次+双嘧哒莫片150 mg，每日1次，4周 | ①②③④⑧⑨⑩ |
| 张弦2013[24] | 冠心病 | ADP1+AA1 | 光学法 | 20(10/10) | 19(10/9) | 55.7±6.8 | 57.7±8.2 | 复方丹参滴丸270 mg，每日3次+对照组干预措施 | 阿司匹林片100 mg，每日1次，4周 | ①②⑧ |

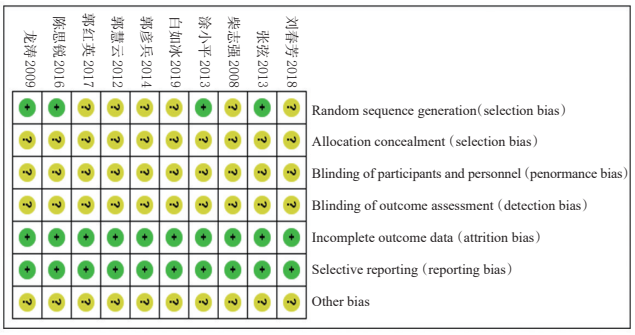



图2　偏倚风险图

**Fig 2　Bias risk graph**

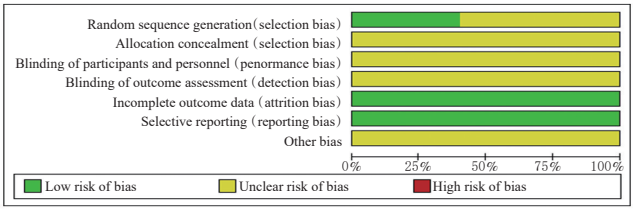



图3　偏倚风险条形图

**Fig 3　Bar graph of bias risk**

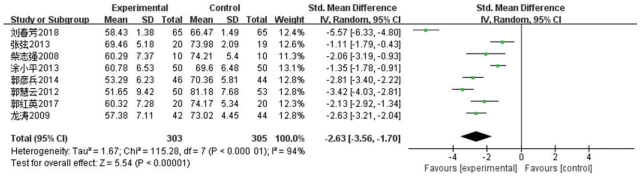



图4　两组患者ADP诱导的PAR的Meta分析森林图

**Fig 4　Forest plot of Meta-analysis of ADP-induced PAR in 2 groups**

按治疗周期进行亚组分析。①治疗2周：2项研究报道了治疗2周时ADP诱导的PAR[16，18]。Meta分析结果显示，试验组患者ADP诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.11，95％CI（－2.75，－1.46），$P$＜0.000 01]。②治疗4周：5项研究报道了治疗4周时ADP诱导的PAR[19－21，23－24]。Meta分析结果显示，试验组患者ADP诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.84，95％CI（－4.26，－1.41），$P$＜0.000 1]。③治疗8周：1项研究报道了治疗8周时ADP诱导的PAR[22]。Meta分析结果显示，试验组患者ADP诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.63，95％CI（－3.21，－2.04），$P$＜0.000 01]，详见图5。

2.3.2　AA诱导的PAR　6项研究报道了AA诱导的PAR[16－18，22－24]。各研究间有统计学异质性（$P$＜0.000 01，$I^2$＝94％），采用随机效应模型进行Meta分析，详见图6。Meta分析结果显示，试验组患者AA诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.44，95％CI（－3.64，－1.24），$P$＜0.000 1]。

按治疗周期进行亚组分析。①治疗2周：2项研究报道了治疗2周时AA诱导的PAR[16，18]。Meta分析结果显示，试验组患者AA诱导的PAR显著低于对照

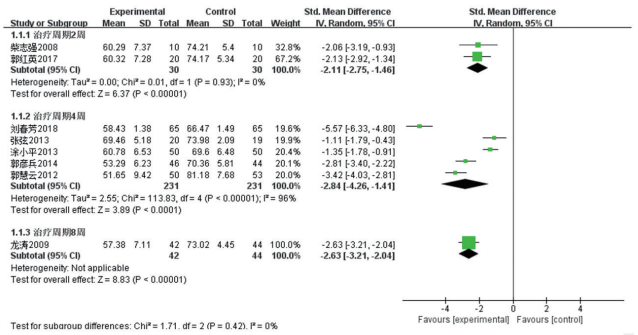



图5　两组患者ADP诱导的PAR亚组分析的Meta分析森林图

**Fig 5　Forest plot of sub-group Meta-analysis of ADP-induced PAR in 2 groups**

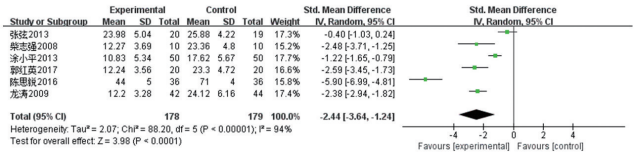



图6　两组患者AA诱导的PAR的Meta分析森林图

**Fig 6　Forest plot of Meta-analysis of AA-induced PAR in 2 groups**

组[SMD＝－2.56，95％CI（－3.26，－1.85），$P$＜0.000 01]。②治疗4周：3项研究报道了治疗4周时AA诱导的PAR[17，23－24]。Meta分析结果显示，试验组患者AA诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.45，95％CI（－4.79，－0.10），$P$＝0.04]。③治疗8周：1项研究报道了治疗8周时AA诱导的PAR[22]。Meta分析结果显示，试验组患者AA诱导的PAR显著低于对照组[SMD＝－2.38，95％CI（－2.94，－1.82），$P$＜0.000 01]，详见图7。

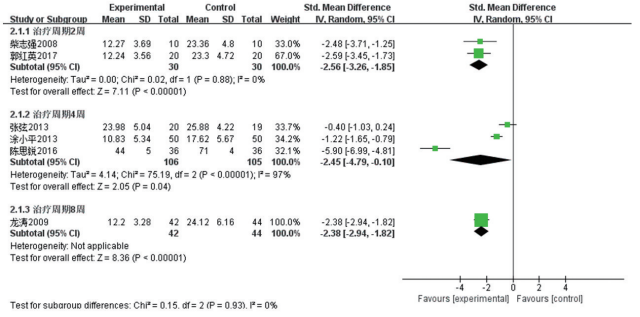



图7　两组患者AA诱导的PAR亚组分析的Meta分析森林图

**Fig 7　Forest plot of sub-group Meta-analysis of AA-induced PAR in 2 groups**

2.3.3　治疗后ADP诱导的PAR下降值　3项研究报道了ADP诱导的PAR下降值[16，20，23]，各研究间有统计学异质性（$P$＝0.005，$I^2$＝81％），采用随机效应模型进行Meta分析，详见图8。Meta分析结果显示，试验组患者治疗后ADP诱导的PAR下降值显著高于对照组[SMD＝2.24，95％CI（1.36，3.13），$P$＜0.000 01]。

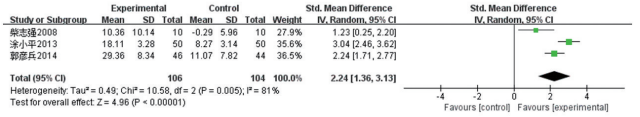



**图8　两组患者治疗后ADP诱导的PAR下降值的Meta分析森林图**

**Fig 8　Forest plot of Meta-analysis of the decrease of ADP-induced PAR in 2 groups after treatment**

2.3.4　治疗后AA诱导的PAR下降值　2项研究报道了治疗后AA诱导的PAR下降值[16,23]。各研究间无统计学异质性($P$=0.79，$I^2$=0)，采用固定效应模型进行Meta分析，详见图9。Meta分析结果显示，试验组患者治疗后AA诱导的PAR下降值显著高于对照组[SMD=2.42，95%CI(1.94，2.89)，$P$<0.000 01]。

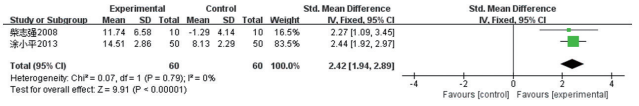



**图9　两组患者治疗后AA诱导的PAR下降值的Meta分析森林图**

**Fig 9　Forest plot of Meta-analysis of the decreased of AA-induced PAR in 2 groups after treatment**

2.3.5　治疗后CR　1项研究报道了CR[15]。结果显示，试验组患者治疗后CR显著低于对照组($P$<0.05)。

2.3.6　治疗后PF　1项研究报道了PF[15]。结果显示，试验组患者治疗后PF显著低于对照组($P$<0.05)。

2.3.7　有效率　2项研究报道了有效率[17,19]。各研究间无统计学异质性($P$=0.81，$I^2$=0)，采用固定效应模型进行Meta分析，详见图10。Meta分析结果显示，试验组患者的有效率显著高于对照组[RR=8.56，95%CI(4.38，16.74)，$P$<0.000 01]。

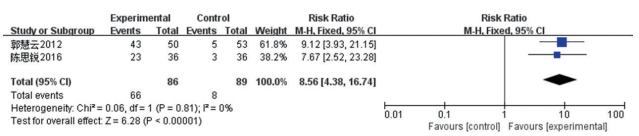



**图10　两组患者有效率的Meta分析森林图**

**Fig 10　Forest plot of Meta-analysis of response rate in 2 groups**

2.3.8　普通不良反应发生率　3项研究报道了普通不良反应发生率[21,23－24]。各研究间无统计学异质性($P$=1.00，$I^2$=0)，采用固定效应模型进行Meta分析，详见图11。Meta分析结果显示，试验组患者普通不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.30，95%CI(0.15，0.60)，$P$=0.000 6]。

2.3.9　缺血事件发生率　3项研究报道了缺血事件发生率[15,19,23]。各研究间无统计学异质性($P$=0.33，$I^2$=9%)，采用固定效应模型进行Meta分析，详见图12。Meta分析结果显示，试验组患者缺血事件发生率显著低于对照组[RR=0.13，95%CI(0.07，0.27)，$P$<0.000 01]。

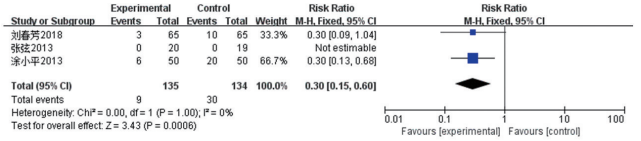



**图11　两组患者普通不良反应发生率的Meta分析森林图**

**Fig 11　Forest plot of Meta-analysis of common ADR in 2 groups**

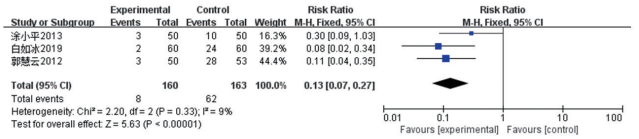



**图12　两组患者缺血事件发生率的Meta分析森林图**

**Fig 12　Forest plot of Meta-analysis of ischemic events in 2 groups**

2.3.10　出血事件发生率　4项研究报道了缺血事件发生率[15,19,21,23]。各研究间无统计学异质性($P$=0.95，$I^2$=0)，采用固定效应模型进行Meta分析，详见图13。Meta分析结果显示，两组患者出血事件发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.78，95%CI(0.34，1.78)，$P$=0.55]。

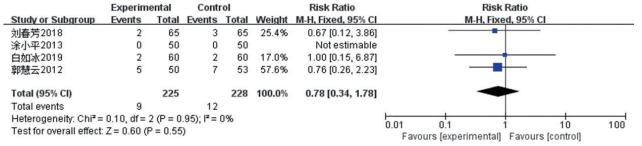



**图13　两组患者出血事件发生率的Meta分析森林图**

**Fig 13　Forest plot of Meta-analysis of bleeding events in 2 groups**

## 2.4　发表偏倚分析

以ADP诱导的PAR为指标绘制倒漏斗图。结果，虽然各研究散点分散在倒漏斗图内外，但图形分布基本对称，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小，详见图14。

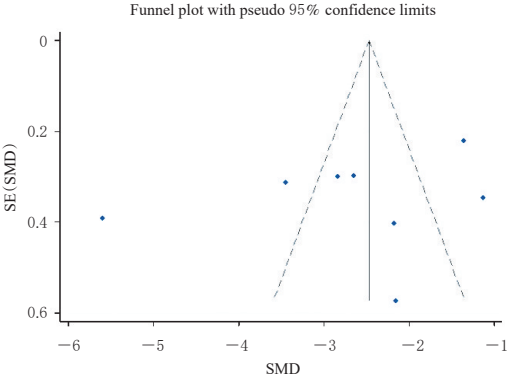



**图14　ADP诱导的PAR的倒漏斗图**

**Fig 14　Funnel plot of ADP-induced PAR**

以ADP诱导的PAR为指标进行Egger's检验。结果，$t$=－0.98，$P$=0.364>0.05，提示本研究未发现明显发表偏倚，但由于文献数量相对较少，可信度需要进一步商榷，详见图15。

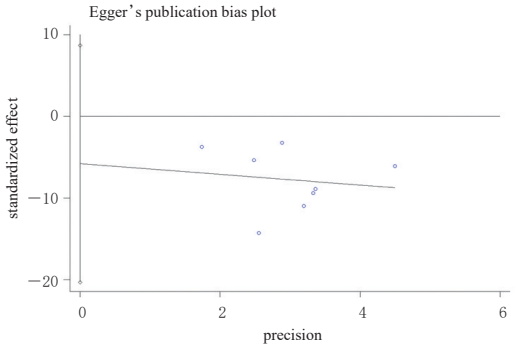



**图15　ADP诱导的PAR的Egger's检验图**

**Fig 15　Egger's test of ADP-induced PAR**

## 3　讨论

随着社会经济的发展、人口老龄化的加剧，我国心血管疾病的患病率较高，据2019年统计数据显示，我国心血管疾病现患病人数约3.30亿，其中脑卒中1 300万、冠心病1 100万[31]。且缺血性心脏病、缺血性脑卒中占心血管疾病总死亡人数的50%以上[32]，严重威胁人们的生命安全，因此对缺血性心血管疾病的防治需加强。

阿司匹林可将心血管疾病高危患者的严重血栓性血管事件发生率和病死率降低约25%，但AR的产生大大降低了阿司匹林对血栓性心血管疾病的防治作用[33]。目前，针对病因治疗较为困难，增加阿司匹林剂量后改善AR的效果有限且出血风险增加，患者获益不明显[5]。AR的发病机制复杂，可能与患者用药依从性或药物药动学特征有关，如患者的依从性差、血小板高周转率、$TXA_2$代谢途径改变、药物相互作用（如非甾体类抗炎药和质子泵抑制剂）、血小板环氧合酶1再生、基因多态性等[34]，但目前尚未明确。

近年来，复方丹参滴丸等中药制剂改善AR取得了良好的临床效果[11]。该药主要由丹参、三七和冰片等中药组成，方中丹参活血通脉、祛瘀养血，三七活血、化瘀、止痛，冰片开窍醒神，诸药合用共奏活血化瘀、理气止痛的功效[35]。成分研究显示，丹参中含有丹参素、丹酚酸B等，三七含有三七皂苷$R_1$等，冰片含有右旋龙脑等，各成分相互协同，发挥抗血小板聚集、抗自由基、稳定血管内皮、提高心脑血管系统药物浓度，活血化瘀和理气止痛等作用[36－38]。现代药理研究发现，复方丹参滴丸可多部位、多层面和多靶点抑制血小板的活化和聚集[20]，其主要机制可能包括：（1）通过抑制血小板内磷酸二酯酶的活性，使环磷酸腺苷表达增加，同时可降低$TXA_2$的生成，以发挥抑制血小板聚集的作用[39－40]；（2）可降低血浆α-膜颗粒蛋白GMP-140水平，而GMP-140在血栓形成过程中起始动作用，促使血小板黏附、聚集[41]；（3）抑制血小板胞膜蛋白激酶B的活性，而蛋白激酶B在血小板聚集中起重要作用[42]；（4）丹参酮$\text{ⅡA}$能明显下调内皮细胞中环氧化酶2编码基因和蛋白的表达[43]。由此推测，复方丹参滴丸可能通过上述多种途径改善AR。

本研究结果显示，相对于对照组，复方丹参滴丸可显著降低ADP和AA诱导的PAR、CR，降低普通不良反应和缺血事件的发生率，抑制治疗后PF，提高ADP和AA诱导的PAR下降值及有效率，提示该药可有效改善AR、降低缺血风险且不增加出血风险。亚组分析结果显示，试验组患者ADP和AA诱导的PAR均显著低于对照组。发表偏倚分析结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述，复方丹参滴丸可有效改善AR，且安全性较好。本研究的局限性包括：（1）大部分研究均为单中心小样本调查；（2）纳入的患者基础疾病、诊断检验方法、治疗疗程等有所不同，加之纳入研究样本量大小的差异，可能是临床异质性产生的原因；（3）纳入研究均为中文文献，因此该结论是否适用于其他人群尚不清楚；（4）纳入研究总体质量较低，结论的可信度有限；（5）各指标纳入的研究数量以及患者数量相对较少；（6）治疗周期偏短，可能无法反映复方丹参滴丸改善AR的长期作用。因此，在后续复方丹参滴丸治疗AR的临床研究中，应注重方法学质量的提升，增加盲法的实施以提高证据质量、减少偏倚风险；此外，关于AR诊断与疗效判定标准尚未统一，未来需要制定更加标准化、可量化的指标，以支持研究质量的提升。因此，本结论有待更多设计严谨、实施规范的多中心随机对照双盲试验进一步验证。

## 参考文献

[1] PETERS AT, MUTHARASAN RK. Aspirin for prevention of cardiovascular disease[J]. JAMA, 2020, 323(7): 676.

[2] ZHENG ASY, CHURILOV L, COLLEY RE, et al. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(2): 208-213.

[3] AWTRY EH, LOSCALZO J. Aspirin[J]. Circulation, 2000, 101(10): 1206-1219.

[4] HANKEY GJ, EIKELBOOM JW. Aspirin resistance[J]. BMJ, 2004, 328(7438): 477-479.

[5] HANKEY GJ, EIKELBOOM JW. Aspirin resistance[J]. Lancet, 2006, 367(9510): 606-617.

[6] BHATT DL, TOPOL EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(1): 15-28.

[7] KRASOPOULOS G, BRISTER SJ, BEATTIE WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7637): 195-202.

[8] NICOLA H, HO KM. Aspirin resistance incidence and associations between aspirin effect and outcomes in cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 108(6): 1815-1821.

[9] YI XY, 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): 535-539.
[10] EIKELBOOM JW, HIRSH J, WEITZ JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1650-1655.
[11] 刘晴晴,陈晓虎.中医药治疗阿司匹林抵抗研究进展[J].吉林中医药,2016,36(9):969-972.
[12] 李雪萍,雷鸣.中药干预阿司匹林抵抗研究简况[J].实用中医内科杂志,2013,27(24):91-92.
[13] 梁鹃,董守仁,彭欢,等.复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病的临床观察[J].中国药房,2016,27(32):4555-4558.
[14] 王少青,刘朋,刘颖,等.复方丹参滴丸抗动脉粥样硬化研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(15):1765-1768.
[15] 白如冰,宋晓丽.复方丹参滴丸对阿司匹林抵抗冠心病患者的临床作用[J].药品评价,2019,16(18):3-4.
[16] 柴志强,魏立,丁钰.复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床试验[J].实用医药杂志,2008,25(4):387-389.
[17] 陈思锐,张利华,刘军,等.稳定型心绞痛患者阿司匹林抵抗的相关因素及复方丹参滴丸的干预效果[J].心脏杂志,2016,28(4):435-438.
[18] 郭红英.复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床效果[J].医疗装备,2017,30(1):5-6.
[19] 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.
[20] 郭彦兵.复方丹参滴丸在脑梗塞治疗中阿司匹林抵抗的研究[J].医学信息,2014(4):178-179.
[21] 刘春芳.复方丹参滴丸对阿司匹林抵抗的研究[J].首都食品与医药,2018,25(21):36-37.
[22] 龙涛,张沛生.复方丹参滴丸治疗稳定型心绞痛合并阿司匹林抵抗的疗效观察[J].医药与保健(中旬版),2009,17(8):120-123.
[23] 涂小平,郑传丽,许贤瑞.复方丹参滴丸在脑梗死阿司匹林抵抗患者中的应用研究[J].宁夏医科大学学报,2013,35(2):172-174.
[24] 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[J].内科理论与实践,2013,8(3):200-203.
[25] PATRONO C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(8): 1710-1713.
[26] MICHELSON AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases[J]. Circulation, 2004, 110(19): e489-e493.
[27] GUM PA, KOTTKE-MARCHANT K, POGGIO ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(3): 230-235.
[28] 许晶晶,姜琳,宋莹,等.以血栓弹力图定义的阿司匹林及氯吡格雷双药抵抗对经皮冠状动脉介入治疗远期预后的评估价值[J].中国循环杂志,2019,34(12):1164-1169.
[29] 张羽凡,柴玉梅,张斌.三七通舒胶囊对缺血性卒中阿司匹林抵抗患者相关指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(32):3597-3600.
[30] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GOTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
[31] 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2019概要[J].中国循环杂志,2020,35(9):833-854.
[32] 李镒冲,刘世炜,曾新颖,等. 1990－2016年中国及省级行政区心血管病疾病负担报告[J].中国循环杂志,2019,34(8):729-740.
[33] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86.
[34] FLOYD CN, FERRO A. Mechanisms of aspirin resistance[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(1): 69-78.
[35] 何兰香.复方丹参滴丸的作用机制及临床应用[J].现代中西医结合杂志,2010,19(8):1030-1032.
[36] 李学林,姚保杰,李春晓.丹参及其制剂对血小板功能影响的研究进展[J].中国药房,2013,24(7):670-672.
[37] 张蓓.复方丹参滴丸治疗冠心病的药理作用与临床研究进展[J].中国社区医师,2020,36(30):4-5.
[38] 苏坤莲,凡永杰,刘原,等.冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2018,45(9):2001-2003.
[39] 祝国光,罗瑞芝,郭治昕.复方丹参滴丸抗血小板活化及聚集性研究进展[J].中国心血管杂志,2007,12(2):149-151.
[40] 郭春梅,吕吉元,范春雨,等.复方丹参滴丸协同阿司匹林对冠心病患者血小板聚集功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(9):1009-1010.
[41] 熊攀,周莉.复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血浆内皮素和血小板α-膜颗粒蛋白的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(5):510-511.
[42] 刘培良,沈菀真,靖涛,等.复方丹参滴丸及阿司匹林对老年ACS患者血小板聚集功能及PKB活性变化的影响[J].中国新药杂志,2009,18(10):900-902.
[43] ACIKEL S, SARI M, AKDEMIR R. The relationship between acute coronary syndrome and inflammation: a case of acute myocardial infarction associated with coronary involvement of Sweet's syndrome[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(7): 703-709.

（收稿日期：2020-10-20　修回日期：2021-01-12）
（编辑：陈　宏）