

# 通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效与安全性的 Meta 分析

彭冉\*

(南阳医学高等专科学校第一附属医院, 河南 南阳 473058)

**[摘要]** **目的:**系统评价通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的有效性与安全性。**方法:**计算机检索 CBM, CNKI 和 Wanfang Data 等数据库, 检索相关随机对照试验, 按纳入与排除标准筛选文献、提取数据和评价纳入研究的方法质量后, 采用 RevMan 5.2.6 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 篇文献, 包含 867 例患者。通心络联合氯吡格雷优于氯吡格雷的心绞痛疗效 [OR = 4.01, 95% CI (2.68, 5.99)], 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.000\ 01$ )。通心络联合氯吡格雷与氯吡格雷的心电图疗效差异没有统计学意义 [OR = 1.67, 95% CI (0.94, 2.98),  $P = 0.08$ ]。根据对照组用药不同进行亚组分析, Meta 分析结果显示, 通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 6.95, 95% CI (3.87, 12.69),  $P < 0.000\ 01$ ]。通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷联合肌苷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 2.61, 95% CI (1.06, 6.40),  $P < 0.05$ ]。间接比较表明, 单用氯吡格雷组与单用通心络组心绞痛疗效差异没有统计学意义 [OR = 1.19, 95% CI (0.42, 3.39),  $P > 0.05$ ]。**结论:**现有证据表明, 通心络联合氯吡格雷可有效改善心绞痛且安全性总体可接受。限于纳入研究的文献质量总体一般, 笔者建议上述结论有待今后进一步开展高质量临床随机对照双盲试验加以证实。

**[关键词]** 通心络; 氯吡格雷; 冠心病心绞痛; 系统评价; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0208-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090208

## Evaluation and Meta-analysis of Tongxinluo Capsule Combined with Clopidogrel in Treatment of Angina Pectoris

PENG Ran\*

(First Hospital Affiliated to Nanyang Municipal Medical College, Nanyang 473058, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systemically assess the efficacy and safety of Tongxinluo capsule combined with clopidogrel in treatment of angina pectoris. **Method:** Such databases as CBM, CNKI and Wanfang data were electronically searched to collect relevant randomized controlled trials (RCTs). According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies. Then, Meta-analysis was conducted using RevMan 5.2.6 software. **Result:** The 10 RCTs with 867 patients were included. Tongxinluo capsule combined with clopidogrel had a better efficacy on angina pectoris than clopidogrel alone [OR = 4.01, 95% CI (2.68, 5.99)], with statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.000\ 01$ ). There was no statistically significant difference in electrocardiography (ECG) efficacy between Tongxinluo capsule combined with clopidogrel and clopidogrel alone [OR = 1.67, 95% CI (0.94, 2.98),  $P = 0.08$ ]. The subgroup analyses based on regimen in the control group showed that, compared with clopidogrel alone group, the Tongxinluo capsule combined with clopidogrel group had a higher efficacy on angina pectoris, with statistically significant difference between the two groups [OR = 6.95, 95% CI (3.87, 12.69),  $P < 0.000\ 01$ ]. Compared with clopidogrel combined with inosine group, the Tongxinluo capsule combined with clopidogrel group had a higher efficacy on angina pectoris, with statistically

**[收稿日期]** 20151019(014)

**[通讯作者]** \*彭冉, 主治医师, 从事心血管临床工作, Tel: 13503774428, E-mail: 511721080@qq.com

significant difference between the two groups [OR = 2.61, 95% CI (1.06, 6.40),  $P < 0.05$ ]. Indirect treatment comparison showed that there was no significant difference in efficacy on angina pectoris between clopidogrel alone group and Tongxinluo capsule alone group [OR = 1.19, 95% CI (0.42, 3.39),  $P > 0.05$ ].

**Conclusion:** Existing evidences suggest that Tongxinluo capsule combined with clopidogrel is effective and safe in improving angina pectoris. However, the quality of RCTs is not high, so more randomized double-blind clinical trials with high quality are still needed for further verification.

[**Key words**] Tongxinluo capsule; clopidogrel; angina pectoris; systematic review; Meta analysis

冠心病心绞痛是临床常见的心血管疾病,其共同的病理基础是冠状动脉粥样斑破溃、继发血栓形成,冠脉狭窄/闭塞,心肌缺血。血小板是血栓形成的主要原因,因此干预血小板功能,有效抑制血小板活化,抗血小板聚集对控制并预防心绞痛的发生、发展有重要的意义。抗血栓药物治疗降低急性冠状动脉综合症的死亡和 Q 波心肌梗死的发病率<sup>[1-2]</sup>。现代医学主要采用氯吡格雷和阿司匹林等药物进行抗血栓治疗。氯吡格雷能抑制由二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板聚集,从而阻止血小板凝集,抑制血栓形成,但即使在双联使用抗血小板治疗的情况下,因阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗现象,冠心病患者血栓形成事件的发生率仍高达 10%<sup>[3]</sup>。因此中西医结合使用防治血栓形成是冠心病二级防治研究的热点之一。

冠心病属于中医学中“胸痹”、“失心通”范畴,治疗以通络活血为原则。通心络胶囊具有益气、活血、通络止痛功能,现代研究显示具有扩张血管、改善内皮功能、激活纤溶、抗血小板聚集及对炎症反应等作用<sup>[4]</sup>。临床研究报道通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效显著,且不良反应少<sup>[5]</sup>,尚未有相关系统评价报道,从而给通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛临床应用的循证决策带来一定的困难。本文拟通过系统评价通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效,为临床决策提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 纳入与排除标准** ①纳入随机对照试验,不限制语种;②纳入患者的诊断参照 WHO 关于冠心病或缺血性心脏病的诊断标;③治疗组采用通心络联合氯吡格雷,对照组采用常规治疗;④结局指标包括心绞痛疗效、心电图疗效、不良反应;⑤排除以摘要形式发表的文献、重复发表文献、单组试验临床研究、综述、动物实验等。

**1.2 检索策略** 计算机检索万方数据库、CNKI 和中国生物医学文献数据库,查找通心络联合氯吡格

雷治疗冠心病心绞痛的研究。以“冠心病”、“心绞痛”、“冠状动脉粥样硬化性心脏病”、“通心络”、“氯吡格雷”、“泰嘉”、“波立维”为检索词,结合主题词与自由词检索。检索式:(冠心病 + 心绞痛 + 冠状动脉粥样硬化性心脏病) and (通心络) and (氯吡格雷 + 泰嘉 + 波立维)。

**1.3 文献筛选与质量评价** 剔除重复发表的临床研究后,由 2 名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对。如遇分歧,则由第三方协助判断。采用医学文献软件管理并筛选文献,采用预先制定的资料提取表提取资料,主要提取内容包括:①第一作者、发表时间;②纳入患者的基本特征;③研究设计类型与方法学特征;④结局指标。纳入研究文献质量评价采用 Jadad 量表。

**1.4 统计分析** 计量资料采用均数差(MD)及其 95% CI,计数资料采用相对危险度(OR)及其 95% CI 为效应分析统计量。各研究结果间的异质性结合  $\chi^2$  检验和  $I^2$  判断异质性。若各研究结果间无异质性,采用固定效应模型;若各研究结果间存在异质性,采用随机效应模型;对可能导致异质性的因素进行亚组分析。采用倒漏斗图法分析发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 3 个数据库共检索出 87 篇,其中 CBM 检出 30 篇,CNKI 检出 30 篇,万方检出 27 篇,去除重复题录后剩 46 篇,阅读摘要后删除 27 篇,阅读全文后最终纳入 10 篇随机对照试验。其中,2 篇文献报道了通心络 + 氯吡格雷 VS 氯吡格雷 + 肌苷,8 篇报道了通心络 + 氯吡格雷 VS 氯吡格雷,但是在所有的检索结果中未检索出通心络 VS 氯吡格雷的研究。

**2.2 纳入研究特征和文献质量** 共纳入 10 篇文献,包含 867 例患者。在纳入的 10 篇文献中,1 篇文献 Jadad 评分为 2 分,9 篇文献 Jadad 评分为 1 分。纳入 10 篇文献均未描述盲法和分配隐藏的具体实施情况。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数(T/C)	对照组干预措施	结局指标	Jadad 评分
于萍 2011 <sup>[6]</sup>	30/30	氯吡格雷 + 肌苷	心绞痛疗效、心电图疗效	1
郑莉 2014 <sup>[7]</sup>	40/40	常规治疗	心绞痛疗效、心电图疗效	1
董建军 2014 <sup>[8]</sup>	30/30	氯吡格雷 + 肌苷	心绞痛疗效	1
洪卓周 2014 <sup>[9]</sup>	30/30	氯吡格雷	心绞痛疗效	1
李邦夫 2014 <sup>[10]</sup>	60/60	氯吡格雷	心绞痛疗效	1
崔春便 2014 <sup>[11]</sup>	40/40	氯吡格雷	心绞痛疗效	1
刘宁 2014 <sup>[12]</sup>	80/80	氯吡格雷	心绞痛疗效	2
马维军 2015 <sup>[13]</sup>	52/51	氯吡格雷	心绞痛疗效	1
张志伟 2015 <sup>[14]</sup>	45/45	氯吡格雷	心绞痛疗效、心电图疗效	1
闫红娟 2015 <sup>[15]</sup>	27/27	氯吡格雷	心绞痛疗效	1

注:T. 对照组; C. 治疗组; 治疗组干预措施均为通心络 + 氯吡格雷。

2.3 心绞痛疗效的 Meta 分析 10 篇文献报道了心绞痛疗效, 共 867 例患者, 通心络联合氯吡格雷组 434 例, 对照组 433 例。异质性分析结果显示各研究间异质性较小 ( $P = 0.28, I^2 = 17\%$ ), 采用固定效

应模型合并的结果为 [OR = 4.01, 95% CI (2.68, 5.99)],  $P < 0.000 01$ , 说明在心绞痛疗效上通心络联合氯吡格雷组优于对照组, 两组差异具有统计学意义。见图 1。

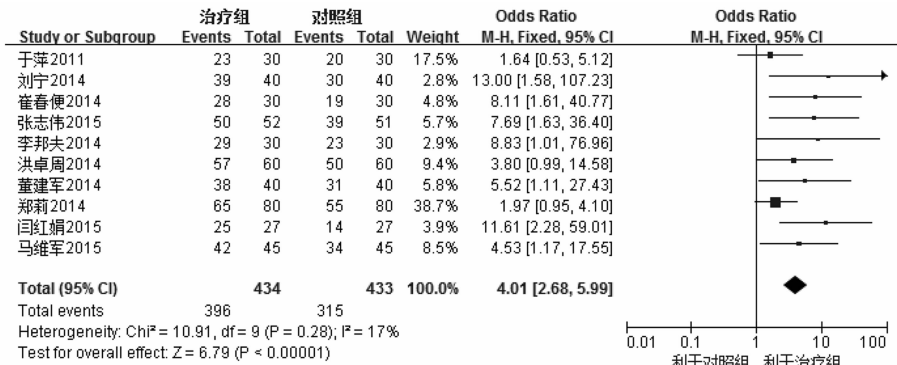


图 1 心绞痛疗效 Meta 分析的森林

Fig. 1 Forest plot in Meta analysis of efficacy on angina pectoris

2.4 心电图疗效的 Meta 分析 3 篇文献报道了心电图疗效, 共 230 例患者, 通心络联合氯吡格雷组 115 例, 对照组 115 例。异质性分析结果显示各研究间没有异质性 ( $P = 0.50, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型合并的结果为 [OR = 1.67, 95% CI (0.94, 2.98)],  $P = 0.08$ , 说明在心电图疗效上通心络联合氯吡格雷组与对照组两组差异没有统计学意义。

2.5 亚组分析 根据对照组用药不同进行亚组分析, Meta 分析结果显示, 通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 6.95, 95% CI (3.87, 12.69)],  $P < 0.000 01$ 。通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷联合肌苷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 2.61, 95% CI (1.06, 6.40)],  $P < 0.05$ 。见图 2。

2.6 间接比较 目前尚未有研究报道通心络 VS 氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的研究, 本文用间接比较计算通心络 VS 氯吡格雷治疗心绞痛疗效的结果及通心络联合氯吡格雷 VS 通心络治疗心绞痛疗效的结果。黄荣华等<sup>[16]</sup>报道了氯吡格雷 VS 阿司匹林治疗冠心病心绞痛疗效的结果。通过数据库检索查到通心络 VS 阿司匹林治疗冠心病心绞痛的研究, 经过筛选得到 1 篇研究<sup>[17]</sup>。以阿司匹林为共同对照, 采用 Bucher 等<sup>[18]</sup>方法间接比较得出氯吡格雷 VS 通心络的心绞痛疗效指标的结果, 见表 2。间接比较得出单用氯吡格雷组与单用通心络组心绞痛疗效差异没有统计学意义 [OR = 1.19, 95% CI (0.42, 3.39)],  $P > 0.05$ 。

2.7 不良反应 于萍等<sup>[6]</sup>报道通心络联合氯吡格

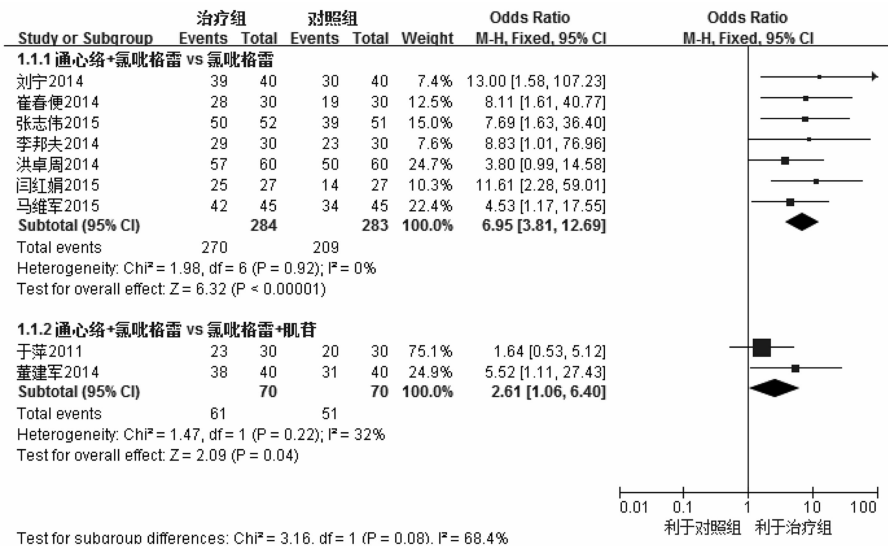


图 2 心绞痛疗效的亚组分析

Fig. 2 Subgroup analysis of efficacy on angina pectoris

表 2 心绞痛疗效的间接比较

Table 2 Indirect comparison of efficacy on angina pectoris

比较	OR	95% CI	P
氯吡格雷 VS 阿司匹林	3.59	(2.30, 5.61)	< 0.05
通心络 VS 阿司匹林	3.01	(0.49, 3.25)	> 0.05
氯吡格雷 VS 通心络	1.19	(0.42, 3.39)	> 0.05

雷组出现 1 例皮下出血, 3 例上腹不适, 1 例牙龈出血; 氯吡格雷联合肌苷组出现 1 例皮下出血, 2 例上腹不适, 2 例牙龈出血。崔春便等<sup>[11]</sup>报道通心络联合氯吡格雷组出现 3 例食欲不振, 1 例头晕; 对照组出现 1 例食欲不振, 1 例头晕。张志伟等<sup>[14]</sup>报道通心络联合氯吡格雷组出现 2 例心悸, 2 例胸闷, 3 例气短; 氯吡格雷组出现 2 例心悸, 3 例胸闷, 4 例气短。

**2.8 发表偏倚** 分别以纳入文献的效应量为横坐标, 以效应量的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图, 根据通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的心绞痛疗效 Meta 分析的漏斗图, 图形散点分布左右不对称, 提示可能存在发表偏倚。

### 3 讨论

冠心病心绞痛的临床症状表现为心前区疼痛, 主要病因是冠状动脉粥样硬化, 导致心肌缺血缺氧。如未及时治疗, 本病可发展为急性心肌梗死, 临床愈后较差。本病临床发病率不断增长, 严重影响人们的生活质量。氯吡格雷是一种抗血小板药物, 能抑制血小板凝集。通心络有通络止痛、益气活血的功效, 可抑制血小板凝集、延长凝血时间的作用。

本系统评价表明: 在心绞痛疗效上, 通心络联合

氯吡格雷组优于对照组, 两组差异具有统计学意义 [OR = 4.01, 95% CI (2.68, 5.99), P < 0.000 01]。在心电图疗效上, 通心络联合氯吡格雷组与对照组两组差异没有统计学意义 [OR = 1.67, 95% CI (0.94, 2.98), P = 0.08]。根据对照组用药不同进行亚组分析, Meta 分析结果显示, ①通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 6.95, 95% CI (3.87, 12.69), P < 0.000 01]。②通心络联合氯吡格雷组的心绞痛疗效高于氯吡格雷联合肌苷组, 两组差异有统计学意义 [OR = 2.61, 95% CI (1.06, 6.40), P < 0.05]。目前尚未有研究报道通心络 VS 氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的研究, 间接比较得出单用氯吡格雷组与单用通心络组心绞痛疗效差异没有统计学意义 [OR = 1.19, 95% CI (0.42, 3.39), P > 0.05]。

纳入 10 篇文献中, 3 篇报道了不良反应情况, 通心络联合氯吡格雷出现心悸、胸闷、气短、食欲不振、头晕、皮下出血、上腹不适、牙龈出血等不良反应, 建议今后的通心络临床试验应加强对通心络的药物不良反应监测。武天明等<sup>[19]</sup>报道通心络胶囊的临床应用中个别病例有胃肠道不适或皮疹, 停药后症状消失。张耀文等<sup>[20]</sup>通过检索中英文数据库, 收集通心络胶囊的相关研究, 对纳入 142 篇通心络临床试验研究、10 篇病例系列, 2 篇病例报告中的不良反应进行汇总分析, 系统评价显示通心络胶囊的总体安全性可接受。

本研究共纳入 10 个随机对照试验, 纳入的研究均符合纳入、排除标准, 试验组与对照组基线具有可

比性。纳入 10 篇文献均提及随机,但均未描述盲法和分配隐藏的具体实施情况。本研究仍存在以下局限性:①本研究纳入研究中只包含已发表文献,可能存在发表偏倚;②纳入研究虽提及随机,但未报告具体的随机方法;③纳入各研究通心络、氯吡格雷的剂量、疗程不完全相同,可能会使 Meta 分析结果发生偏倚。

目前的证据表明通心络联合氯吡格雷可有效改善心绞痛且安全性总体可接受。已经文献报道有单用通心络治疗冠心病心绞痛<sup>[21]</sup>,但尚未有研究报道单用通心络与单用氯吡格雷相比治疗冠心病心绞痛。本文用间接比较表明单用通心络与单用氯吡格雷相比治疗冠心病心绞痛的疗效无统计学差异,由于间接比较证据强度弱于直接比较证据,所以需要研究来进一步验证单用通心络与单用氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效。限于纳入研究的文献质量总体一般,建议上述结论有待今后进一步开展高质量临床随机对照双盲试验加以证实。

#### [参考文献]

[1] 蔡洪滨,姚朱华,高仪,等.复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J]. 中医杂志,2013,54(6):500-502.

[2] 刘奕.不同剂量氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板功能及血流变的影响[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(1):16-17.

[3] 孔德玉,陈俊,李春坚,等.冠心病患者阿司匹林与氯吡格雷抵抗发生情况的调查研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(6):788-791.

[4] 马冬英,马鸣英,魏颖慧,等.氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中国误诊学杂志,2002,2(8):1163-1164.

[5] 何穗智,吴伟康,邓卓桑,等.通心络胶囊治疗冠心病随机对照试验的系统评价[J].中山大学学报:医学科学版,2007,28(5):573-577.

[6] 于萍,那坤.氯吡格雷联合通心络胶囊治疗不稳定型心绞痛 30 例临床观察[J].安徽医药,2011,15(3):356-358.

[7] 郑莉,柳得元,芦海.通心络联合氯吡格雷治疗冠心

病心绞痛疗效观察[J]. 中医药信息,2014,31(6):90-92.

[8] 董建军.氯吡格雷联合通心络治疗老年人心绞痛疗效观察[J].基层医学论坛,2014(2):176-178.

[9] 洪卓周,黄乐荣.通心络联合氯吡格雷治疗对冠心病心绞痛的效果及对血液流变学的影响[J].白求恩医学杂志,2014(3):297-298.

[10] 李邦夫.氯吡格雷联合通心络胶囊治疗急性冠脉综合征疗效观察[J].中国中医急症,2014,23(3):517-518.

[11] 崔春便,程华.通心络联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2014(9):936-938.

[12] 刘宁.通心络胶囊联合西药治疗不稳定型心绞痛的实效性分析[J].中国医药指南,2014(31):246-247.

[13] 马维军,王海燕.通心络联合氯吡格雷治疗对冠心病心绞痛临床症状及血流动力学的影响[J].中国老年学杂志,2015(5):1197-1199.

[14] 张志伟,叶红艳.通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛 45 例疗效观察[J].中医药导报,2015,21(5):69-71.

[15] 闫红娟.通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].当代医学,2015,21(11):139-140.

[16] 黄荣华,马爱霞,李洪超.阿司匹林和氯吡格雷治疗老年冠心病疗效及安全性的 Meta 分析[J].中国药物评价,2013,30(2):100-106.

[17] 柴燕.通心络胶囊与阿司匹林预防不稳定型心绞痛的临床疗效比较[J].中医药导报,2014,20(10):67-68.

[18] Bucher H C, Guyatt G H, Griffith L E, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(6):683-691.

[19] 武天明,王兰香.通心络胶囊的临床应用及不良反应[J].人民军医,2006,49(3):170-171.

[20] 张耀文,方任飞,杨超,等.通心络胶囊用药安全性的系统评价[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(4):337-342,348.

[21] 韩永军.通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 68 例临床疗效观察[J].当代医学,2009,15(2):122-123.

[责任编辑 邹晓翠]