

复方丹参滴丸治疗冠心病阿司匹林抵抗 214 例临床疗效观察

孙根义 张 颖 吴 畏 刘 婷

(天津市胸科医院,天津市和平区西安道 93 号,300051)

摘要 目的:探讨复方丹参滴丸对阿司匹林抵抗的疗效和机制。方法:筛选冠心病阿司匹林抵抗(Aspirin Resistance, AR)和阿司匹林半抵抗(Aspirin Semi-resistance, ASR)患者 214 例,其中 AR 44 例,ASR 170 例。入选冠心病患者共 828 例,男 448 例,女 380 例,年龄 40~89(61±11.18)岁,在口服阿司匹林基础上,联合口服复方丹参滴丸,每日 3 次,每次 10 粒。检测服药前和服药 2 周后 AA 和 ADP 诱导血小板聚集率。结果:AR 组、ASR 组及 AR+ASR 患者血小板聚集率显著高于阿司匹林敏感(Aspirin Sensitive, AS)组。214 例 AR 或 ASR 患者中,103 例血小板聚集率达到 AS 水平(48.13%),42 例血小板聚集率下降≥20%,但未达到 AS 标准。有效率为 67.76%,联合用药前后血常规、肝、肾功能无异常。结论:复方丹参滴丸在降低阿司匹林抵抗患者的血小板聚集率方面具有一定疗效,机制可能为多靶点作用,有待进一步探讨。

关键词 阿司匹林抵抗,冠心病/中医药疗法;复方丹参滴丸;血小板聚集

On Compound Danshen Dripping Pill for Treatment of 214 CHD patients with Aspirin Resistance

Sun Genyi, Zhang Ying, Wu Wei, et al.

(Tianjin Chest Hospital, Add.: No. 93, Xian Road, Heping District, Tianjin, Post code: 300051)

Abstract Objective: To explore efficacy and mechanism of Compound Danshen Dripping Pill. **Methods:** A total of 214 patients with CHD were selected, including 44 patients with aspirin resistance (AR) and 170 patients with Aspirin semi-resistance (ASR). Another 828 patients with CHD were selected, including 448 males and 380 females, age between 40~89 (61±11.18) years old. On top of Aspirin, Compound Danshen Dripping Pill was given, 10 pills per time, 3 times a day. Platelet aggregation rate was assessed prior to and after 2-week treatment. **Results:** Compared with the platelet aggregation rate of AS group, the rates of AR group, ASR group and AR+ASR group were significantly higher. Among 214 patient of AR or ASR, 103 patients reached the level of AS (48.13%), 42 patients had the rate dropped by 1/5 but still higher than the AS. Total effective rate equaled to 67.76%, without abnormal findings in hematology, liver function, kidney function. **Conclusion:** Compound Danshen Dripping Pill can reduce platelet aggregation rate in patients of aspirin resistance, possibly through multi-targeting, which needs further investigation.

Key Words Aspirin resistance, CHD/ Chinese medical therapy, Compound Danshen Dripping Pill, Platelet aggregation

阿司匹林已广泛用于缺血性心脑血管疾病的预防和治疗,其明确的抗血小板聚集作用可使高危患者的心肌梗死、心源性卒中、卒中中危险性降低 23%。但是,常规服用阿司匹林患者,并非都可获益,仍有一定数量的缺血性心脑血管事件发生,即表现为“阿司匹林抵抗”(Aspirin Resistance, AR)。AR 发生率在不同文献中报道为 5.5%~61%^[1],对 AR 的认识存在分歧,但是其导致的后果确实会危及患者的健康和生命。因此,近年来,对 AR 临床治疗成为防治缺血性心脑血管病的课题之一。我们筛选冠心病 AR 患者,联合服用复方丹参滴丸,观测联合用药前后血小板聚集率,探讨复方丹参滴丸对 AR 的临床疗效和机制。

1 资料

1.1 研究对象 天津市胸科医院心内科门诊和住院冠心病患者。

1.2 入选标准 临床诊断冠心病患者(心绞痛、陈旧心肌梗死)口服阿司匹林 75~300mg/日,超过 1 周者。吸烟者取血前戒烟 5 日以上。入选前检验血常规、肝、肾功能。

1.3 排除标准 1)血液病、出血性疾病出血倾向者;

2)血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $<90g/L$; 3)近 4 周外伤、手术史; 4)近 4 周使用其他抗血小板药,抗凝药和非甾体抗类药物者; 5)肝、肾功能异常者; 6)阿司匹林过敏或禁忌症者。

2 方法

2.1 仪器与试剂 R540 型血小板聚集仪(美国),台式高速离心机 TGL 16G(美国),低温离心机 Beckman J-6B(美国),(Chrono-10g Dade Behring 公司),花生四烯酸(AA) 0.5mmol/L,二磷酸腺苷(ADP) 10mmol/L。

2.2 患者空腹静息状态,抽取肘静脉 3.6mL,加入含 3.18%柠檬酸钠 0.3mL 的真空采血管,1000r/min,离心 10min,提取富血小板血浆;3000r/min,离心 20min,提取贫血小板血浆,以贫血小板血浆做空白对照,AA 和 ADP 为诱导剂,测血小板聚集率,以百分率表示。

2.3 阿司匹林抵抗判定标准 阿司匹林抵抗 AA 诱导血小板聚集率 $\geq 20\%$,ADP 诱导血小板聚集率 $\geq 70\%$ 。阿司匹林半抵抗(Aspirin Semi-resistance, ASR)仅符合 AR 条件之一者。阿司匹林敏感(Aspirin Sensitive, AS)AA 诱导血小板聚集率 $<20\%$,ADP 诱导

血小板聚集率 < 70%。

2.4 选 AR 和 ASR 患者,在口服阿司匹林基础上,加服复方丹参滴丸 10 粒,每日 3 次,2 周后复查血小板聚集率及血常规、肝、肾功能。复方丹参滴丸为天津天士力医药有限公司生产。

2.5 疗效判定 显效:服药后,血小板聚集率达 AS 标准。有效:服药后,血小板聚集率下降 $\geq 20\%$,但未达 AS 标准。无效:服药后,血小板聚集率未达上述标准。有效率: [显效 + 有效(例) / 显效 + 有效 + 无效(例)] $\times 100\%$ 。

2.6 统计学方法 应用 SPSS1.0 软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

3 结果

入选冠心病患者 828 例,男 448 例,女 380 例,年龄 40 ~ 89(61 ± 11.18)岁。其中,心绞痛 566 例,陈旧性心肌梗死 262 例。从 828 例中,筛选 AR 患者 43 例(5.19%),ASR 患者 171 例(20.70%),AR + ASR 患者 214 例(25.89%)。

AR 组,ASR 组和 AR + ASR 组患者 AA 诱导血小板聚集率和 ADP 诱导血小板聚集率显著高于 AS 组(表 1)。阿司匹林联合复方丹参滴丸治疗 2 周后,214 例 AR 或 ASR 患者中,103 例血小板聚集率达到 AS 水平(48.13%),42 例血小板聚集率下降 $\geq 20\%$,但未达到 AS 标准。69 例患者未达到上述标准(32.24%)。有效率为 67.76%(表 2)。

阿司匹林联合复方丹参滴丸治疗患者,未见过敏反应,血常规、肝、肾功能于治疗前后无明显改变。6 例患者上腹不适感,其中,3 例在继续服药过程中自行缓解,3 例加服质子泵抑制剂 2 ~ 4 周缓解。

表 1 各组患者血小板聚集率

	例数	AA 诱导	ADP 诱导
AS	614	11.80 $\pm$ 3.47	35.21 $\pm$ 15.10
AR	43	81.83 $\pm$ 16.10 **	78.68 $\pm$ 7.92 **
ASR	171	62.19 $\pm$ 24.20 **	34.11 $\pm$ 16.02
AR + ASR	214	65.74 $\pm$ 23.96 **	40.98 $\pm$ 21.88 *

注:与 AS 组比较, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

表 2 复方丹参滴丸对 AR、ASR 疗效

	AR + ASR	显效	有效	无效	有效率(%)
总例数	214	103	42	69	67.76
男	98	47	18	33	66.33
女	116	56	24	36	68.97

4 讨论

阿司匹林通过使环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)失活而发挥抗血小板效应,COX 是花生四烯酸

生成血栓素(Thromboxane A_2 , TXA_2)和前列腺素 H_2 (Prostaglandin H_2 , PGH_2)合成过程中的限速酶。阿司匹林主要通过使 COX - 1 失活而抑制 TXA_2 合成,抗血小板聚集。对于 AR 产生机制的研究,结论和观点不一。大致有以下方面:血小板激活的替代途径,如 COX - 2 在病理情况下被细胞因子诱导激活、患者对 ADP 敏感;阿司匹林对 TXA_2 生物合成不敏感;同服药物的相互作用以及阿司匹林剂量不足等。但是,上述机制均不能单独解释临床 AR 现象。因此,研究 AR 机制的同时,探讨 AR 的治疗对于防治缺血性心脑血管疾病具有显著临床意义。

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成;近年来研究表明其具有抑制血小板聚集作用。本文资料显示 AR、ASR 患者联合服用阿司匹林和复方丹参滴丸,67.76% 患者血小板聚集率下降。其中 48.13% 达 AS 水平。复方丹参滴丸主要成分为丹参素、丹酚酸 B、三七皂苷 R1 等,具有活血化瘀、抗血小板聚集、抗自由基和稳定血管内皮等作用,各成分间具有协同作用。有关其抗血小板聚集作用的基础和临床研究表明: 1)阿司匹林 + 复方丹参滴丸治疗组较阿司匹林治疗组 TXB_2 水平明显减低^[2],反映其抑制 TXA_2 的生成。2)复方丹参滴丸抑制血小板内磷酸二酯酶活性;使环磷酸腺苷(CAMP)增加。3)GMP - 140 在血栓形成过程中起始动作用,使血小板与中性粒细胞粘附、聚集。文献中用复方丹参滴丸治疗 42 例不稳定性心绞痛,4 周后血浆 α - 膜颗粒蛋白(GMP - 140)水平明显下降^[3]。4)复方丹参滴丸可明显增加家兔血小板细胞膜流动性,降低其微黏度。5)蛋白激酶 B(PKB)是丝氨酸/苏氨酸类蛋白激酶,在血小板聚集中起重要作用,口服复方丹参滴丸可使不稳定性心绞痛患者血小板膜 PKB 活性明显下降^[4]。

本文结果显示复方丹参滴丸对阿司匹林抵抗具有一定疗效,机制可能与其多靶点作用和上述抑制血小板聚集多个环节有关,值得进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Graeme J Hankey, John W Eikelboom. Aspirin Resistance. Lancet, 2006, 367:606.
- [2] 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. 中西医结合心脑血管杂志, 2008, 6(9):9001.
- [3] 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. 中国中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5):510.
- [4] 刘培良, 沈菡真, 靖涛, 等. 复方丹参滴丸对老年 ACS 患者血小板聚集功能及 PKB 活性度变化影响. 中国新药杂志, 2009, 18(10):901.

(2011 - 05 - 10 收稿)◎