冠心病中医证候血栓形成曲线图特征研究

张菟桐¹ 胡元会¹ 褚瑜光¹ 朱宝琛² 商秀洋¹ 王师菡¹ 王欢¹ 贾岱琳¹

(1 中国中医科学院广安门医院心内科,北京,100053; 2 中国中医科学院西苑医院基础实验室,北京,100091)

摘要 目的:运用血栓弹力图评价冠心病不同证候患者的血栓风险,指导冠心病临床防治。方法:172例冠心病患者,其中将患者分为痰瘀互阻证(TYHZ)52例、气滞血瘀证(QZXY)44例、气虚血瘀证(QXXY)42例、气阴两虚证(QYLY)35例。所有患者均进行血栓弹力图检测、凝血功能检测以及血小板参数检测,比较4组患者的TEG参数、凝血功能参数以及血小板参数以判断其凝血功能及血栓风险。结果:各组R值经比较发现, QYLY > QXXY > QZXY > TYHZ, $P < 0.01$; 各组K值比较, QXXY > QYLY, QYLY > QZXY, QYLY > TYHZ, QXXY > QZXY, QXXY > TYHZ, $P < 0.05$; 各组Angle值比较, QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, QZXY > QXXY, TYHZ > QXXY, $P < 0.05$; 各组MA值比较, QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$; 各组ADP值比较, QZXY > TYHZ, QZXY > QXXY, $P < 0.05$; 各组PT值比较 QYLY > QXXY, QYLY > QZXY, QYLY > TYHZ, $P < 0.05$; 各组INR值比较, QYLY > QXXY, QYLY > QZXY, $P < 0.05$, 各组PLT值比较, QXXY > QYLY, QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, TYHZ > QZXY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$; 各组PCT值比较, QXXY > QYLY, YHZ > QYLY, TYHZ > QZXY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$ 。EPL、LY30、AA、APTT、FIB、PDW、MPV以及P-LCR组间比较, $P > 0.05$ 。结论:冠心病各个中医证候血栓形成风险不同,其中痰瘀互阻证患者血栓风险最高,应充分重视凝血功能的监测,积极应用抗凝、抗血小板药物及中医活血化瘀药物,以减少和预防血栓事件的发生。

关键词 冠心病;中医证候;血栓弹力图;凝血功能;血小板

The Research on Thrombogenesis Graph of Coronary Atherosclerotic Heart Disease of Different TCM Syndromes

Zhang Wantong¹, Hu Yuanhui¹, Chu Yuguang¹, Zhu Baochen², Shang Xiuyang¹, Wang Shihan¹, Wang Huan¹, Jia Dailin¹

(1 Guanganmen Hospital, cardiology department, Beijing 100053, China; 2 Chinese Academy of traditional Chinese medicine, Chinese Academy of traditional Chinese medicine, Xiyuan Hospital, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To discuss thrombogenesis risk in patients with coronary atherosclerotic heart disease of different TCM Syndromes and provide advice for clinical treatment. **Methods:** The patients ($n = 173$) were chosen and divided into CHD of phlegm and blood stasis group (TYHZ group, $n = 51$), CHD of qi-stagnancy and blood stasis group (QZXY group, $n = 55$), CHD of qi-deficiency and blood stasis group (QXXY group, $n = 42$) and CHD of deficiency of both qi and yin group (QYLY group, $n = 35$). All patients were given detection of thromboelastogram and detection of routine haemostatic. Differences in thromboelastogram indexes, coagulation parameters were compared. **Results:** R level in the four groups were QYLY > QXXY > QZXY > TYHZ, $P < 0.01$; K level in the four groups were QXXY > QYLY, QYLY > QZXY, QYLY > TYHZ, QXXY > QZXY, QXXY > TYHZ, $P < 0.05$; Angle level in the four groups were QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, QZXY > QXXY, TYHZ > QXXY, $P < 0.05$; MA level in the four groups were QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$; ADP level in the four groups were QZXY > TYHZ, QZXY > QXXY, $P < 0.05$; PT level in the four groups were QYLY > QXXY, QYLY > QZXY, QYLY > TYHZ, $P < 0.05$; INR level in the four groups were QYLY > QXXY, QYLY > QZXY, $P < 0.05$; PLT level in the four groups were QXXY > QYLY, QZXY > QYLY, TYHZ > QYLY, TYHZ > QZXY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$; PCT level in the four groups were QXXY > QYLY, YHZ > QYLY, TYHZ > QZXY, TYHZ > QYLY, $P < 0.05$. EPL, LY30, AA, APTT, FIB, PDW, MPV and P-LCR showed no significant differences among these four groups, $P > 0.05$. **Conclusion:** It is significant to evaluate coagulation function of patients with coronary atherosclerotic heart disease, especially of phlegm and blood stasis, then to apply anti-platelet medicine and to employ the blood-activating and stasis-dispelling herb. This is because these patients are more likely to have thrombogenesis, and it is the effective treatments to reduce the incidence of thrombogenesis.

Key Words Coronary atherosclerotic heart disease; TCM Syndromes; Thromboelastogram; Coagulation function; Platelet parameter

中图分类号: R241; R541.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.017

在冠心病的病理过程中,凝血机制增强,易于形成血栓是其主要病理变化之一,因此预防血栓形成

是治疗的重点^[1]。血栓弹力图是反应血栓形成能力全貌的一项检测技术^[2]，我们希望通过冠心病不同中医证候患者血栓弹力图相关参数的分析，探寻不同中医证候血栓风险的差异，指导冠心病临床防治。

1 资料和方法

1.1 对象 2014年1月至2015年1月广安门医院心内科住院的172例诊断为冠心病的患者，其中男性72例，女性100例。病程6个月至15年，平均4.8年。入院时由本院两名副主任医师对患者进行冠心病证候量表评分，根据评分结果，将患者分为痰瘀互阻证组(TYHZ)、气滞血瘀证组(QZXY)、气虚血瘀证组(QXXY)、气阴两虚证组(QYLX)。组间一般资料比较结果见表1。

表1 组间一般资料比较

分组	例数	年龄	男性	女性
TYHZ	51	72 ± 15.0	20	31
QZXY	44	72 ± 10.5	13	31
QXXY	42	69 ± 12.7	24	18
QYLX	35	71 ± 12.3	15	20

注:组间年龄进行ANOVA分析: $F=0.657, P=0.579$;组间性别进行卡方检验: $\chi^2=6.933, P=0.074$ 。

1.2 诊断标准

1.2.1 冠心病诊断标准 冠心病心绞痛诊断依据国际心脏病学会和协会及1979年WHO制定的缺血性心脏病诊断标准进行诊断^[3]，并参照2012年美国心脏病学会(AHA)稳定型缺血性心脏病管理指南中诊断标准^[4]。冠状动脉造影或双源64排CT证实右冠、回旋支、左前降支或左主干中至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ ；或有明确心肌梗死病史。

1.2.2 中医辨证分型标准 参照中医证候诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中的《中药新药治疗冠心病的临床研究指导原则》及《中华人民共和国国家标准·中医临床证候术语》中的《心系证类》中医辨证分型标准。中医辨证分型标准辨证为：1)痰瘀互阻证:胸闷如窒而痛，或痛引肩背，气短喘促，体胖多痰，身体困重，舌苔浊腻，脉滑。2)气滞血瘀证:胸痛胸闷，胸胁胀满，心悸，唇舌紫暗，脉涩。3)气虚血瘀证:胸痛胸闷，心悸气短，神倦乏力，面色紫暗，舌淡紫，脉弱而涩。4)气阴两虚证:胸闷隐痛，时作时止，心悸气短，倦怠懒言，头晕，失眠多梦。舌红少苔，脉弱而细数。凡具有胸痛、胸闷主症之一，其他症具有2项及舌脉支持者，即可诊断。

1.3 纳入及排除标准 符合西医冠心病诊断标准

及中医辨证分型诊断标准，签署知情同意书。排除标准:急性冠脉综合征(ACS)、高血压急症、合并重度高血压者(收缩压 ≥ 160 mmHg和/或舒张压 ≥ 100 mmHg)、恶性心律失常(频发室性早搏、II度II型房室传导阻滞、III度房室传导阻滞)、其他心脏疾病者(心脏瓣膜病、肺心病者、心肌病等)、急性脑血管病、重度心肾功能不全、恶性肿瘤、造血系统疾病、自身免疫系统疾病、有精神疾病不能配合诊治者。

1.4 主要仪器及试剂

1.4.1 主要仪器 CFMS西芬斯血栓弹力图仪LEPU-8800,日本希森美康全自动凝血分析仪CS-5100。日本希森美康公司生产 Sysmex XE-2100全血自动血液分析仪。

1.4.2 主要试剂 CFMS血小板聚集功能检测试剂盒—ADP激活途径;CFMS血小板聚集功能检测试剂盒—AA激活途径;PT检测采用与仪器配套的专用含钙组织凝血活酶试剂盒;APTT检测采用与仪器配套的专用活化部分凝血活酶试验试剂盒;FIB检测采用与仪器配套的纤维蛋白原测定试剂盒;血小板参数检测采用与希森美康 Sysmex XE-2100全血自动血液分析仪配套的专用血球试剂。

1.5 检测方法

1.5.1 血栓弹力图检测方法 禁食12h后晨起空腹静脉采血，注入枸橼酸钠抗凝管中，移取枸橼酸钠抗凝全血样本1 mL，分别进行MA杯检测，ADP杯检测，凝血过程约30 min结束，运用CFMS-LEPU-8800血栓弹力图分析软件绘制血栓弹力图，计算得出R值、K值、Angle值、MA值、LY30值、EPL值、AA值以及ADP值。

1.5.2 凝血功能检测方法 禁食12h后晨起空腹静脉采血，取外周静脉血2 mL，以3 000 r/min，离心10 min，用日本希森美康全自动凝血分析仪CS-5100测定PT值、APTT值以及FIB值，INR由凝血酶原时间(PT)和测定试剂的国际敏感指数(ISI)推算出来，计算公式为 $INR = (PT_{test}/PT_{normal}) ISI$ 。

1.5.3 血小板参数检测方法 禁食12h后晨起空腹静脉采血，用日本希森美康 Sysmex XE-2100全血自动血液分析仪测定PLT值、PDW值、MPV值、PL-CR值以及PCT值。

1.6 统计学方法 用SPSS 20.0软件进行统计学分析，血栓弹力图结果、凝血功能检测结果以及血小板参数为计量资料，均采用ANOVA单因素方差分析，计数资料采用卡方检验。 $P \leq 0.05$ 时认为有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病不同中医证候组间血栓弹力图参数比较 各组 R 值比较: QYLX > QXXY > QZXY > TYHZ, $P < 0.01$, 两两比较差异有统计学意义; 各组 K 值比较: QXXY > QYLX、QYLX > QZXY、QYLX > TYHZ、QXXY > QZXY、QXXY > TYHZ, $P < 0.05$; 各组 Angle 值比较: QZXY > QYLX、TYHZ > QYLX、QZXY > QXXY、TYHZ > QXXY, $P < 0.05$; 各组 MA 值比较: QZXY > QYLX、TYHZ > QYLX, $P < 0.05$; 各组 ADP 值比较, QZXY > TYHZ, QZXY > QXXY, $P < 0.05$ 。各组 LY30, EPL 值, AA 值结果显示, $P > 0.05$, 如表 2 所示。

表 2 冠心病不同中医证候组间血栓弹力图参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	QYLX	QXXY	QZXY	TYHZ	F	P
R	10.53 ± 1.47 ^{△△}	8.44 ± 0.47 ^{**}	7.1 ± 0.22 ^{**△△}	5.7 ± 0.76 ^{**△△}	254.29	0.000
K	2.79 ± 1.2 [△]	2.19 ± 0.51 ^{**}	1.79 ± 0.52 ^{**△}	1.85 ± 0.84 ^{**△}	9.186	0.000
Angle	53.1 ± 11.0	56.2 ± 9.5	62.2 ± 7.9 ^{**△△}	63.3 ± 9.2 ^{**△△}	11.12	0.000
MA	61.6 ± 7.2	61.3 ± 8.4	64.3 ± 7.2	65.3 ± 7.9 ^{*△}	2.889	0.037
LY30	0.25 ± 0.76	0.14 ± 0.83	0.25 ± 0.68	0.2 ± 0.49	0.322	0.809
EPL	2.31 ± 9.22	1.07 ± 6.42	2.08 ± 7.72	1.22 ± 4.41	0.321	0.810

注:与 QYLX 组比较, * $P < 0.05$, 与 QYLX 组比较, ** $P < 0.01$ 。与 QXXY 组比较, [△] $P < 0.05$, 与 QXXY 组比较, ^{△△} $P < 0.01$ 。

表 3 冠心病不同中医证候组间凝血功能检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	QYLX	QXXY	QZXY	TYHZ	F	P
PT	12.5 ± 5.5	10.6 ± 1.9 ^{**}	11.1 ± 2.2 [*]	11.3 ± 3.1 [*]	2.773	0.043
INR	1.15 ± 0.48	0.99 ± 0.17 ^{**}	1.02 ± 0.2 [*]	1.05 ± 0.12	2.679	0.049
APTT	28.5 ± 9.7	27.3 ± 5.5	26.4 ± 6.3	27.0 ± 4.5	0.680	0.578
FIB	3.0 ± 0.96	2.9 ± 0.8	3.1 ± 1.0	3.1 ± 0.9	0.531	0.662

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

表 4 冠心病不同证候组间血小板参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	QYLX	QXXY	QZXY	TYHZ	F	P
PLT	181 ± 73.9 ^{△△}	192 ± 66.2 ^{**}	204 ± 57.8 [*]	231 ± 73.2 ^{**▲}	4.444	0.005
PDW	12.2 ± 3.3	12.0 ± 1.5	12.3 ± 1.8	12.0 ± 2.6	0.214	0.887
MPV	10.7 ± 1.10	10.5 ± 0.77	10.8 ± 0.83	10.4 ± 0.98	1.480	0.222
P-LCR	30.6 ± 9.00	28.6 ± 5.63	28.7 ± 6.74	28.0 ± 8.9	1.448	0.231
PCT	0.19 ± 0.06	0.21 ± 0.06 [*]	0.22 ± 0.06 [△]	0.24 ± 0.07 ^{**▲}	3.566	0.001

注:与 QYLX 组比较, * $P < 0.05$, 与 QYLX 组比较, ** $P < 0.01$ 。与 QXXY 组比较, [△] $P < 0.05$, 与 QXXY 组比较, ^{△△} $P < 0.01$ 。与 QZXY 组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

3 讨论

冠心病的不同中医证候血栓形成的风险不尽相同,一直以来,尚无客观指标用以评定血栓形成风险。血栓弹力图作为临床血液流变学检查方法的一种^[6],通过图像的方法观测血液凝固的动态过程和纤维蛋白形成过程的动力学变化,能反映出血液凝固的动态变化,对于了解患者血小板的聚集功能及凝血因子的变化、监测抗凝、抗血小板及促纤治疗的效果以及指导中医活血化瘀药物的运用有较好的临

2.2 冠心病不同中医证候组间凝血功能检查结果比较 各组 PT 值比较: QYLX > QXXY、QYLX > QZXY, QYLX > TYHZ, $P < 0.05$; 各组 INR 值比较: QYLX > QXXY、QYLX > QZXY, $P < 0.05$ 。各组 APTT 值、FIB 值比较, $P > 0.05$, $P > 0.05$ 。如表 3 所示。

2.3 冠心病不同中医证候组间血小板参数结果比较 各组 PLT 值比较: QXXY > QYLX、QZXY > QYLX、TYHZ > QYLX、TYHZ > QZXY, $P < 0.05$; PCT 值比较: QXXY > QYLX、TYHZ > QYLX、TYHZ > QZXY, $P < 0.05$ 。各组 PDW 值、MPV 值以及 P-LCR 值比较, $P > 0.05$ 。如表 4 所示。

床参考价值^[7]。

本研究纳入 172 例冠心病患者,其中痰瘀互阻证 51 例,气滞血瘀证 44 例,气虚血瘀证 42 例,气阴两虚证 35 例,观察 172 例患者从凝血到纤溶的整个凝血过程,发现痰瘀互结证患者的血栓风险最大,其次是气滞血瘀证、气虚血瘀证、气阴两虚证,组间 R 时间、K 时间、Angle 值、MA 值以及 ADP 值均有统计学意义, R 值和 K 值在痰瘀互结证组中较小, Angle 值较大,说明痰瘀互结证患者血凝块强度时间比

更大,凝血因子相对活跃,痰瘀互阻证组 MA 值更大,说明患者血块形成后的强度最大,血小板的聚集功能亢进;同时,我们又对 4 组患者由花生四烯酸(AA)通道和二磷酸腺苷(ADP)通道所激活的血小板活性进行比较,结果显示,气滞血瘀证患者 ADP 通道所激活的血小板活性更为活跃。但 4 组患者的 EPL,LY30 水平经比较, $P > 0.05$, 这一结果提示冠心病不同证型患者在易栓后,纤溶系统并不因凝血功能亢进而被过度激活。为具体探究不同证型患者血栓形成风险的主要影响因素,我们又对 172 例患者进行了凝血功能检测和血小板参数检测,结果显示气阴两虚证患者的 PT 值大于气滞血瘀证组和气虚血瘀证组,有统计学意义,4 组间气滞血瘀证组患者 PT 值最大,说明其凝血因子更为活跃,痰瘀互阻证患者的 PT 值与其他 3 组间并无统计学意义;而痰瘀互阻证患者的 PLT 和 PCT 明显高于其他 3 组,有统计学意义。综上,我们认为,在整个凝血过程中,痰瘀互阻证患者的凝血功能更为亢进,凝血酶作为血小板的强诱导剂^[8],刺激血小板活化,并诱导活化的血小板黏附于内皮细胞的缺损部位,发生形变,释放颗粒内容物,并相互黏附形成聚集物,血栓形成的风险相对增高。目前,对于痰瘀互阻证患者血小板活化的原因与机理尚不明确,推测痰瘀互阻证患者的血液具有高流体剪切应力,研究表明这种高流体剪切应力多出现在动脉狭窄处以及内皮细胞损伤区^[9],并可刺激血小板的活化。因此,在痰瘀互阻证患者的心血管内皮细胞损伤可能较为严重,动脉血管狭窄现象更加明显,存在血液流变性的异常,推测冠心病痰瘀互阻证患者由于血液循环和微循环障碍^[10],内皮细胞损伤较为严重,内皮下中层胶原纤维裸露,从而激活了凝血系统,使凝血因子大量生成^[11]。

血栓形成是冠心病的主要病理过程^[12],并且是导致急性冠脉事件的危险因素。为有效减少或消除冠心病心血管不良事件的发生,做好冠心病的二级预防,应对可控危险因素进行积极治疗^[13-14]。因此在临床治疗中,应充分重视痰瘀互阻证患者以及气滞血瘀证患者的血栓风险,并根据其血栓形成的不同影响因素,对痰瘀互阻证患者加强血小板治疗,对气滞血瘀证患者加强抗凝治疗,防止血栓事件的发

生。在中药运用方面,根据不同证型病理性本质虚标实的侧重,痰浊、瘀血为重者应注重活血化瘀,本虚为重者应注重益气养阴,从而在冠心病的二级预防中尽可能减少 ACS 的发生,降低临床死亡率。

参考文献

[1]陈炳旺,蔺德明. 冠心病中医实证血液流变学变化的临床研究[J]. 福建中医学院学报,2000,10(1):1-3.

[2]王毅盟. 血栓弹力图仪的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011,32(10):1102-1103.

[3]国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血心脏病的命名及诊断标准[S]. 中华心血管病杂志, 1981,9(1):75.

[4]Qaseem A, Fihn S D, Williams S, et al. Diagnosis of stable ischemic heart disease; summary of a clinical practice guideline from the American College of physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/preventive Cardiovascular Nurses Association Society of Thoracic Surgeons[J]. Annals of internal medicine, 2012, 157(10):729-734.

[5]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:69.

[6]赵树武,王玉平,徐林东,等. 血栓弹力图在冠心病抗血小板治疗中的临床应用[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(3):328-330.

[7]储靖,陈宁,杨程,等. 血栓弹力图检测 5 种不同液体用于术前扩容对凝血功能的影响[J]. 河北医药,2013,35(9):1348-1349.

[8]陶治,张允岭,侯小兵,等. 急性脑梗死证候要素与凝血因子相关性研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(11):779-780.

[9]Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, et al. Platelets and shear stress[J]. Blood, 1996, 88(5):1525-1541.

[10]陈可冀,张之南,梁子钧,等. 血瘀证与活血化瘀研究[M]. 上海:上海科学技术出版社,1990:368-369.

[11]卢瑾,郭如华. 血小板功能一评估、诊断和治疗[M]. 北京:科学出版社,2008:4-5.

[12]袁肇凯,黄献平,简维雄,等. 冠心病辨证与血凝纤溶系统关系的临床研究[J]. 云南中医学院学报,2009,32(3):1-4.

[13]陆国平,吴志俊,戚文航,等. 他汀类药物与动脉粥样硬化斑块消退[J]. 中国循环杂志,2007,22(1):69-72.

[14]赵旭兰,张世阳,赵会颖,等. 老年急性冠状动脉综合征患者血清胆红素、脂蛋白(a)水平及其冠状动脉病变严重程度关系[J]. 中国循环杂志,2010,25(4):267-269.

(2015-02-14 收稿 责任编辑:徐颖)