

通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响

尹承华¹ 毕大鹏¹ 杜敏²

摘要 **目的** 探讨通心络胶囊对阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR) 的冠心病患者血小板聚集的影响。**方法** 选择正规服用阿司匹林 (100 mg/d) 超过 1 个月的冠心病患者 330 例, 分别用胶原 (collagen, COL) 和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 作为诱导剂测定其静脉血中血小板聚集值, 根据结果筛选出 AR 患者, 随机分为 3 组。联合治疗组: 服用通心络胶囊, 每次 3 粒, 1 天 3 次, 并加服阿司匹林, 100 mg/d; 通心络组: 服用通心络胶囊, 每次 3 粒, 1 天 3 次; 阿司匹林组: 继续服用阿司匹林, 100 mg/d。疗程均为 1 个月。检测治疗前及治疗 1 个月后的血小板聚集值。**结果** 330 例患者中 89 例存在阿司匹林抵抗, 占 26.97%。联合治疗组与通心络组服药 1 个月后血小板聚集值较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 阿司匹林组较治疗前无明显改变。治疗后联合治疗组、通心络组的水小板聚集值与阿司匹林组比较均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 通心络胶囊对 ADP 和 COL 诱导血小板聚集值有一定的降低作用。

关键词 冠心病; 阿司匹林抵抗; 通心络胶囊; 血小板聚集

Effect of Tongxinluo Capsule on Platelet Aggregation Function in Patients with Aspirin Resistance YIN Cheng-hua, BI Da-peng, and DU Min *First Department of Internal Medicine, The Second People's Hospital of Jinan City, Jinan (250001)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of Tongxinluo Capsule (TXLC) on platelet aggregation in patients of coronary heart disease (CHD) with aspirin resistance (AR). **Methods** Patients with AR were screened out from 330 CHD patients, who had regularly taken aspirin (100 mg/d) for more than one month, by testing platelet aggregation level after adenosine diphosphate (ADP) and collagen (COL) induction. They were randomly assigned to three groups: the combined treatment group treated by TXLC + aspirin, the TXL group treated by TXLC alone and the AS group treated by aspirin alone, at the dose of TXLC 3 capsules thrice a day, and that of aspirin 100 mg/d. The therapeutic course for all was one month. Patients' platelet aggregation was measured before and after 1-month treatment. **Results** Eighty-nine patients with AR were screened out from the 330 CHD patients, the occurrence rate being 26.97%. Platelet aggregation was significantly decreased after 1-month treatment in the combined treatment group and the TXL groups ($P < 0.05$), but changed insignificantly in the AS group, the difference between the former two and the latter group was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** TXLC has definite effect in reducing the ADP + COL induced platelet aggregation.

KEYWORDS coronary heart disease; aspirin resistance; Tongxinluo Capsule; platelet aggregation

在冠心病的预防和治疗中, 阿司匹林是应用最为广泛的一种抗血小板药物, 然而服用阿司匹林的患者并不能获得一致的抗血小板效果, 有些患者尽管已正规、足量地服用了阿司匹林, 但仍然发生心脑血管事件, 因此有人提出这可能与阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR) 有关。Gum PA 等^[1]通过对 326 例心脏病患者 2 年的随访, 发现 AR 患者遭受死亡、心脏病或

卒中的几率是阿司匹林敏感 (aspirin sensitive, AS) 者的 3 倍。因此识别和干预 AR 成为我们关注的焦点。本研究分析了服用阿司匹林的冠心病患者 AR 的发生情况, 并进一步观察 AR 患者采用阿司匹林联合或单独应用通心络胶囊治疗后对血小板聚集值的影响。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 冠心病诊断标准 参照国际心脏病学会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断》的标准^[2]。

1.2 AR 评定标准 采用二磷酸腺苷 (adenosine

作者单位: 1. 山东省济南市第二人民医院内一科 (济南 250001);

2. 山东省济南市第二人民医院检验科

通讯作者: 尹承华, Tel: 0531 - 81270600, E-mail: yinchenghuaey@126.com

diphosphate, ADP)和胶原(collagen, COL)作诱导剂测定血小板聚集值,根据血小板聚集仪操作手册检测,ADP 诱导的血小板平均聚集值(ohm)≥13 或/及 COL 诱导的血小板聚集值>18 为 AR^[3]。

2 纳入标准 符合冠心病的诊断标准,心功能 I~Ⅲ级且正规服用阿司匹林 100 mg/d,服用时间 1 个月以上的患者,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)属于通心络胶囊明确禁忌症的患者;(2)急、慢性肺栓塞;(3)计划给予多种抗血小板、抗凝药物治疗;(4)急性心肌梗死的患者;(5)心功能Ⅳ级的患者;(6)入选前 2 周使用过非甾体类抗炎药、氯吡格雷、华法林等药物者。

4 临床资料 330 例均为 2007 年 3 月—2009 年 3 月山东省济南市第二人民医院门诊或住院确诊为冠心病且正规服用阿司匹林(100 mg/d)1 个月以上的患者,入选者中合并原发性高血压 212 例,陈旧性脑梗死 90 例,2 型糖尿病 95 例,高脂血症 62 例。依据 AR 评定标准,晨起空腹抽取患者肘静脉血 3 mL 入 3.2%枸橼酸钠抗凝真空采血管中,3 h 内用全血电阻法分别测定 COL、ADP 诱导的血小板聚集值(电阻抗值 ohm),并根据数值结果筛选出 89 例 AR 患者。根据随机数字表,按就诊顺序分为 3 组。联合治疗组 30 例,其中男 18 例,女 12 例;年龄 43~82 岁,平均(66.55±10.82)岁;病程 1~20 年,平均(11.34±4.07)年。通心络组 30 例,其中男 19 例,女 11 例;年龄 46~84 岁,平均(66.69±10.56)岁;病程 3~22 年,平均(11.31±4.27)年。阿司匹林组 29 例,其中男 17 例,女 12 例;年龄 44~82 岁,平均(66.93±10.75)岁;病程 2~20 年,平均(11.18±4.24)年。3 组资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法及检测项目 联合治疗组:给予通心络胶囊(组成:水蛭、全蝎、蜈蚣、土鳖虫、人参、赤芍、冰片等,每粒含生药 0.26 g,河北以岭药业股份有限公司生产)3 粒,每日 3 次,加阿司匹林(每粒 100 mg,拜耳医药保健有限公司生产)100 mg/d;通心络组:给予通心络胶囊 3 粒,每日 3 次;阿司匹林组:继续服用阿司匹林 100 mg/d。治疗 1 个月后复查血小板聚集值[使用美国 CHRONO-LOG 560Ca 血小板聚集仪,诱导剂 COL(2 μg/mL)和 ADP(10 μg/mL)]。入组后所有患者停用其他活血化瘀类药物。

6 统计学方法 数据统计均采用 SPSS 13.0 软件包处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 330 例患者血小板聚集值检测结果(表 1) 330 例患者中有 89 例为 AR,占 26.97%,241 例为 AS,占 73.03%(241/330)。

表 1 330 例患者 COL 和 ADP 诱导血小板聚集值结果 (ohm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板聚集值	
		COL	ADP
AR	89	19.39±2.61	17.32±4.29
AS	241	10.79±4.19	5.75±3.44

2 3 组 AR 患者治疗前后血小板聚集值比较(表 2) 与本组治疗前比较,联合治疗组和通心络组治疗 1 个月后的血小板聚集值较治疗前均明显下降,有统计学意义($P<0.05$),而阿司匹林组治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组间治疗前血小板聚集值相互比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后联合治疗组和通心络组的小血小板聚集值与阿司匹林组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 3 组 AR 患者治疗前后血小板聚集值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血小板聚集值	
			COL	ADP
联合治疗	30	治疗前	19.17±2.69	17.27±4.31
		治疗后	14.50±3.34* [△]	13.87±4.11* [△]
通心络	30	治疗前	19.47±2.30	17.36±4.38
		治疗后	14.31±3.63* [△]	14.03±3.92* [△]
阿司匹林	30	治疗前	19.24±2.67	17.31±4.25
		治疗后	18.79±2.99	16.38±3.58

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与阿司匹林组治疗后比较,[△] $P<0.05$

3 依从性及不良反应 随诊 1 个月,3 组患者依从性好,无出血、胃部不适等并发症发生。

讨 论

阿司匹林作为一种最常用而且价格低廉的抗血小板聚集药物,是冠心病和脑血管病一级预防和二级预防的有效药物^[4]。对于阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用,中国专家共识(2005)建议长期使用阿司匹林的剂量为 100 mg/d (75~150 mg/d)^[5];随机临床研究表明,阿司匹林应用于心脑血管疾病高危患者,可降低 25% 心脑血管事件(如心肌梗死、脑卒中及死亡),但尚有 75% 的心血管事件(致死性或非致死性)未被预防,提示阿司匹林的抗血小板聚集作用存在个体异质性^[6]。Simon S 等^[7]总结了在不同心脑血管疾病人群中 AR 的发生率为 5.5%~56.8%。本研究采用全血电阻法检测血小板聚集值,结果显示,在 330 例冠心病患者中有 89 例为 AR,发生率为 26.97%,说明

在服用阿司匹林的冠心病患者中 AR 现象确实存在。

AR 产生的机制目前尚不清楚,可能与多种因素有关,包括外源性和内源性机制:(1)药物剂量依赖性,有些患者需要比常规剂量更大的剂量才能得到最佳抗栓效果^[8];(2)患者对医嘱的依从性及服药时间。AR 可能在开始服用阿司匹林时即出现,也可能在服用该药一段时间且已经有效后才出现;(3)非血小板细胞环氧化酶-2(COX-2)的表达增强,TAX₂生成增多;(4)阿司匹林仅阻断血小板活化的环氧化酶途径,不能阻断血小板旁路活化途径;(5)基因多态性等。

中医学认为,冠心病为本虚标实之证,血瘀被认为是贯穿冠心病发展过程的中心环节,也是稳定期患者的基础病理状态^[9]。通心络胶囊是由水蛭、全蝎、蜈蚣、人参、赤芍、冰片等中药组成的中成药,具有活血通络之效,因此可用于冠心病患者。另有研究表明通心络胶囊有降低凝血酶原活性的作用^[10],在血小板活化过程中,通心络还可抑制血小板激活及聚集的最后通路 GPⅡb/Ⅲa 复合物的活性^[11]。本研究发现:服用阿司匹林加通心络胶囊及单独服用通心络胶囊 1 个月后血小板聚集值均明显下降,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后与单用阿司匹林比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。这说明通心络胶囊能够起到抑制血小板功能,降低 AR 患者的血小板聚集值,改善 AR 现象的作用,从而帮助患者达到减少血栓发生的目的。因此,在冠心病患者的综合防治过程中,应该充分重视 AR 现象,对于 AR 患者,通心络为其提供了一种防止疾病的恶化和进展的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Gum PA, Kottke Marchant K, Welsh PA, 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.
- [2] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 第 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005, 1472-1473.
Chen HZ, ed. Practice internal medicine[M]. 12th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005:1472-1473.
- [3] 尹承华,王建春,赵勇,等. 冠心病患者阿司匹林抵抗相关因素分析[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(9):667-670.
Yin CH, Wang JC, Zhao Y, et al. Correlative factors analysis of aspirin resistance in patients with coronary heart disease[J]. J Clin Cardiol, 2009, 25(9):667-670.
- [4] Atique S, Bauman C, Seiji R, et al. Aspirin resistance and atherothrombosis[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2007, 22(1):96-103.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 中华心血管病杂志编辑委员会. 阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用. 中国专家共识(2005)[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3):281-284.
Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. The clinical use of aspirin in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2005 Chinese Expert Consensus Document[J]. Chin J Cardiol, 2006, 34(3):281-284.
- [6] 李春蓉,陈智杰. 冠心病患者阿司匹林抵抗的临床特征分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(3):305-306.
Li CR, Chen ZJ. Clinical characteristics of aspirin resistance in patients with coronary disease[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2007, 16(3):305-306.
- [7] Simon S, Jan E, Trevor B, et al. Aspirin resistance and its clinical implications[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(5):370-380.
- [8] Tran H, Anand S, Hankey G, et al. Aspirin resistance[J]. Thromb Res, 2007, 120(3):337-346.
- [9] 郑峰,曲丹,徐浩,等. 冠心病稳定期患者中医辨证与超敏 C 反应蛋白相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6):485-488.
Zheng F, Qu D, Xu H, et al. Relationship between Chinese medicine syndrome and serum level of high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary heart disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(6):485-488.
- [10] 尤士杰,杨跃进,陈可冀,等. 通心络对急性心肌梗死患者再灌注后心肌和微血管的保护性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5):433-437.
You SJ, Yang YJ, Chen KJ, et al. The protective effects of Tong-Xin-Luo on myocardium and microvasculature after reperfusion in acute myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(5):433-437.
- [11] 陈章强,赖云英,洪浪,等. 通心络对急性冠状动脉综合征患者介入术后血小板活化及血管内皮功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(7):460-464.
Chen ZQ, Lai YY, Hong L, et al. The effects of Tongxin-luo Capsule on platelet activity and vascular endothelium function in patients with ACS after PCI[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2007, 9(7):460-464.

(收稿:2009-09-14 修回:2009-11-30)