

## · 综 述 ·

## 活血化瘀中药与抗血小板药物联合应用进展

柴 华<sup>1,2</sup> 曲 华<sup>1,3</sup> 杜健鹏<sup>1</sup> 史大卓<sup>1</sup>

抗血小板药物可抑制血小板活化、聚集、黏附,降低心脑血管事件,被广泛应用于心脑血管病的一、二级预防,但长期应用、多种药物相互作用及吸烟、肥胖等均可导致抗血小板药物作用减弱,增加出血风险<sup>[1,2]</sup>。近年来研究显示,多种活血化瘀类中药单体、复方及中成药都有抗血小板作用,且与抗血小板药物联用,不仅可增强抗血小板效应,还具有减少出血风险、保护血管内皮等作用<sup>[3]</sup>。

## 1 活血化瘀中药与抗血小板药联合应用的机制研究

1.1 抑制血小板活化与聚集 血液中正常的小血小板,参与机体的凝血过程,但当诱导剂二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)刺激时,血小板活化,黏附、聚集性增强,则可导致血栓形成<sup>[4]</sup>。王宝君等<sup>[5]</sup>通过急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)大鼠模型,证明在双联抗血小板(阿司匹林、氯吡格雷)的基础上加用益气活血中药(西洋参茎叶总皂苷、川芎、当归)可进一步降低血小板聚集率、减少血栓形成( $P < 0.05$ )。马世堂等<sup>[6]</sup>观察动-静脉旁路模型血栓形成情况,结果显示复方丹参滴丸(丹参、三七、冰片)联合氯吡格雷较单纯氯吡格雷有更强的抗血小板聚集作用( $P < 0.05$ )。朱艳芳等<sup>[7]</sup>发现在氯吡格雷基础上,加用复方丹参片(丹参、三七、冰片)可进一步降低高脂血症模型大鼠的血小板活化及中性粒细胞、单核细胞诱导的血小板聚集( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。何谨等<sup>[8]</sup>发现,川芎嗪与双联抗血小板药物阿司匹林、氯吡格雷联用较单用双抗的抗血小板作用更显著( $P < 0.01$ ),其机制可能与川芎嗪降低血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、P-选择素(cluster of differentiation 62 platelet, CD62P)和血小板

因子 4 (platelet factor 4, PF-4) 水平有关。

1.2 减少胃肠黏膜损伤 双联抗血小板增加消化道出血风险,其机制与环氧合酶、内源性前列腺素合成减少,炎症因子释放,胃黏膜血流量和胃黏液屏障损伤有关<sup>[9-12]</sup>。寇娜等<sup>[13]</sup>研究发现,在双联抗血小板的基础上加用三七总皂苷,可减少胃肠道糜烂出血和降低消化道不良反应积分,作用机制与其增加血清胃泌素、上调环氧合酶/前列腺素通路和降低肿瘤坏死因子表达相关。白以琳等<sup>[14]</sup>通过阿司匹林灌胃建立胃出血模型,观察用景天三七鲜汁灌胃的治疗作用,结果显示景天三七可增加血小板及血小板膜 Gluco Protein II b/III a (GP II b/III a) 受体数量、促进血小板活化,对阿司匹林所致的胃出血有止血作用。还有研究表明,丹红注射液(主要成分为丹参酮、丹参酚酸、红花黄色素等)与阿司匹林联用,可减轻阿司匹林引起的胃黏膜损伤,机制可能与丹红注射液降低胃黏膜环氧合酶-1(Cyclooxygenase-1, COX-1)和环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)酶活性、降低活性氧簇水平、增强机体抗氧化能力、促进胃黏液分泌和增加胃黏膜血流量相关<sup>[15]</sup>。其他一些活血化瘀中药也被证实有保护胃黏膜的作用,如丹参酚酸可抑制迷走神经兴奋、改善黏膜上皮细胞增生和黏液分泌、减轻胃黏膜损伤<sup>[16]</sup>;姜黄素可改善肠黏膜的通透性、下调转录因子(nuclear transcription factor, NF- $\kappa$ B)水平、抑制 COX-2 活性、减轻肠黏膜的脂质氧化、抑制胃壁细胞 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性和 mRNA 基因表达、减少胃酸分泌,减轻胃黏膜损伤<sup>[17]</sup>。

1.3 保护血管内皮 阿司匹林可减轻氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)氧化应激损伤及炎症反应<sup>[18]</sup>,但对内皮细胞凋亡无改善作用<sup>[19]</sup>,甚至还可加重内皮细胞凋亡<sup>[20]</sup>。因此,抗血小板药物对内皮功能的影响尚存在争议。王铭铭等<sup>[21]</sup>研究证实,抗血小板药物并不能减少 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡,但在双联抗血小板药物基础上加用西洋参茎叶总皂苷或三七总皂苷,可通过上调内皮细胞 PI3K/Akt 通路减轻内皮细胞凋亡,抑制损伤内皮诱导的血小板黏附。

作者单位: 1. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091); 2. 北京中医药大学临床医学院(北京 100029); 3. 中国中医科学院研究生院(北京 100700)

通讯作者: 史大卓, Tel: 010-62835037, E-mail: shidazhuo\_hua@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200306.218

吕佳杰等<sup>[22]</sup>研究发现,三七总皂苷联合双联抗血小板对 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡有保护作用,且呈浓度依赖性。目前许多活血化瘀中药皆被证明有内皮细胞的保护作用,如丹酚酸 B 可降低 HUVEC 损伤后低密度脂蛋白的释放,增加一氧化氮的释放,减少内皮细胞氧化性损伤<sup>[23]</sup>;西红花苷能通过提高细胞内一氧化氮合酶的活性,增加一氧化氮含量,保护内皮细胞<sup>[24]</sup>;川芎内酯 A 则能减少血管内皮细胞免疫因子的产生,从而对血管内皮细胞产生保护作用<sup>[25]</sup>。

## 2 活血化瘀中药联合抗血小板药物临床研究进展

### 2.1 联合抗血小板效应

血小板活化、聚集、黏附是动脉内血栓形成的重要环节,降低血小板内颗粒物质如 CD62P、CD41、GP II b/III a 复合物、蛋白激酶 C、PF-4、 $\alpha$ -颗粒膜蛋白( $\alpha$ -granule membrane protein-140, GMP-140)等的表达,可明显抑制体内血小板的活化与聚集<sup>[2]</sup>。金露等<sup>[26]</sup>观察不稳定性心绞痛患者经复方丹参滴丸治疗前后血小板 GMP-140 水平,结果显示在常规治疗基础上加复方丹参滴丸可以进一步降低血浆 GMP-140 水平( $P < 0.05$ )。陈章强等<sup>[27]</sup>在常规治疗基础上加用丹红注射液,对行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者进行治疗,治疗 2 周后,丹红治疗组患者 CD62p、GP II b/III a 表达水平降低( $P < 0.05$ ),表明在常规治疗基础上加用丹红注射液,可进一步抑制 ACS 患者 PCI 术后血小板活化。刘剑刚等<sup>[28]</sup>将 120 例高黏血症的患者分为血塞通(三七总皂苷)组和阿司匹林组,每组 60 例,治疗 28 天后,结果显示血塞通组 CD62P 和 CD41 的表达量较治疗前降低( $P < 0.01$ ),提示血塞通有降低血小板表面活性、抑制血小板黏附和聚集的作用。

### 2.2 减少抗血小板药物抵抗

抗血小板药物抵抗是心血管病患者发生心血管病事件的一个危险因素<sup>[29,30]</sup>,研究显示冠心病患者中有 5%~45% 存在阿司匹林抵抗,4%~30% 存在氯吡格雷抵抗<sup>[31]</sup>,如何减少抗血小板药物抵抗是现代心血管病研究领域的热点问题。王超等<sup>[32]</sup>根据血小板聚集率筛选出阿司匹林抵抗及半抵抗患者 99 例,在阿司匹林治疗基础上加用复方丹参滴丸 10 粒,每日 3 次,治疗 1 个月后显示联合用药的患者血小板聚集率较前明显下降( $P < 0.01$ )。亦有研究显示,血府逐瘀汤(组成:当归 生地黄 桃仁 红花 枳壳 赤芍 川芎 柴胡 桔梗 牛膝 甘草)联合阿司匹林可降低阿司匹林抵抗患者 ADP

和 AA 诱导的血小板聚集<sup>[33]</sup>;阿司匹林抵抗患者加服心脑舒通胶囊(蒺藜甾体总皂甙)治疗后,血小板聚集率较治疗前下降( $P < 0.05$ )<sup>[34]</sup>。上述研究为阿司匹林抵抗患者抗血小板药物联合活血化瘀中药治疗,提供了一定的证据。

### 2.3 改善临床预后

血栓性疾病临床治疗的主要目的是抑制血小板聚集、减少血栓事件发生,从而改善临床预后。王少丽等<sup>[35]</sup>研究显示,在西药常规治疗基础上,加用心悦胶囊、复方川芎胶囊治疗 6 个月,可进一步降低 ACS 介入术后患者主要终点事件及次要终点事件发生率。芪参益气滴丸(丹参、黄芪、降香、三七)联合常规治疗可降低血清中可溶性 CD40L 水平与主要心血管事件发生率<sup>[36]</sup>。徐浩等<sup>[37]</sup>将 335 例冠心病 PCI 术后患者随机分为 XS0601(川芎、赤芍的有效部位)组和安慰剂组,联合常规治疗 6 个月后,比较两组患者的心血管事件发生率。结果显示 XS0601 显著降低主要心血管事件发生率。其中接受血管造影复查的患者, XS0601 组再狭窄率明显降低( $P < 0.05$ ),提示在常规西医治疗基础上加用 XS0601,可减少心血管事件的发生。

## 3 活血化瘀中药与抗血小板药物联合应用的展望

近年来,活血化瘀中药抗血小板研究取得了一定进展,其中多种有效成分,能作用于血小板活化的主要环节,发挥抗血小板作用<sup>[38]</sup>。现代抗血小板药物虽然作用机制明确,起效迅速,但其治疗靶向单一,多数药物仅作用于一个途径,在临床心血管疾病的防治过程中,需多种抗血小板药联合应用才能发挥理想疗效,且长期使用会增加出血风险,产生药物抵抗。

活血化瘀中药与抗血小板药物联合应用,初步研究表明既能改善抗血小板药物抵抗和减少出血风险,又能增强其抗血小板活性,从而达到进一步抑制血栓形成、降低血栓性事件发生率的作用,显示有较好的临床前景。

中药成分十分复杂,虽然目前对活血化瘀中药单体或有效成分及有效部位抗血小板作用机制的研究取得许多进展,但大部分临床研究存在样本量少、研究设计欠合理等问题,限制了活血化瘀中药在抗血小板方面的转化应用。今后应进一步深化活血化瘀中药抗血小板作用机制研究,探索活血化瘀中药抗血小板的作用靶点或靶点群。临床研究可针对活血化瘀中药抗血小板活化的强度,结合血小板对目前常用抗血小板药物的抵抗及出血风险等,科学评价抗血小板药物与活血化瘀中药联用的有效性及安全性。在此基础上,以

心血管事件为终点指标进行大样本、多中心的随机对照研究,为冠心病一级、二级预防的活血化瘀中药和抗血小板药的联合应用,提供高级别的循证证据。

### 参 考 文 献

- [1] 薛梅, 薛丽娜, 史大卓. 阿司匹林抵抗中西医结合防治进展与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 245-249.
- [2] 薛梅, 史大卓, 陈可冀. 中西药联合抗血小板治疗缺血性心血管疾病的进展与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 916-920.
- [3] 王凤琴, 陈岑, 夏之宁, 等. 血小板在活血化瘀中药研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 2993-3003.
- [4] 舒雪梅, 郭涛. 血小板受体作为抗血小板治疗靶点的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1): 13-17.
- [5] 王宝君, 张庆翔, 张蕾, 等. 益气活血中药配合双联抗血小板治疗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1225-1229.
- [6] 马世堂, 戴国梁, 程小桂, 等. 复方丹参滴丸与氯吡格雷抗血小板聚集协同作用[J]. 中药材, 2014, 37(10): 1820-1825.
- [7] 朱艳芳, 朱伟. 复方丹参片和氯吡格雷联合使用对高脂血症小鼠血小板活化功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 175-178.
- [8] 何谨, 龚云鹏, 王博龙, 等. 川芎嗪注射液与阿司匹林和氯吡格雷联用抗家兔血栓形成的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 612-615.
- [9] 徐晗, 张媛媛, 寇俊萍. 药源性胃肠道出血及其病理机制的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 659-665.
- [10] 梁玫, 韦风华. 抗血小板药致消化道损伤防治的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(33): 179-181.
- [11] 张倩倩, 郑松柏. 老年“双抗”患者的胃黏膜损害及其保护策略[J]. 胃肠病学, 2018, 23(1): 3-7.
- [12] Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, et al. Proton-pump inhibitors reduce gastrointestinal events regardless of Aspirin dose in patients requiring dual antiplatelet therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(14): 1661-1671.
- [13] 寇娜. 益气活血中药配伍联合双联抗血小板药物抗血栓作用及出血风险研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [14] 白以琳, 孙涛, 王颖娴, 等. 景天三七对阿司匹林所致胃出血大鼠血小板及血管壁功能的影响[J]. 检验医学, 2016, 31(2): 131-134.
- [15] 李建萍. 丹红注射液与阿司匹林药物相互作用特征与机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [16] 周庆华, 王红梅. 丹参对胃黏膜损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(5): 582-585.
- [17] 郑启会, 张相斌. 姜黄素对大鼠急性胃黏膜损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中医急症, 2012, 21(12): 1958-1959.
- [18] Chen B, Zhao J, Zhang S, et al. Aspirin inhibits the production of reactive oxygen species by down-regulating Nox4 and inducible nitric oxide synthase in human endothelial cells exposed to oxidized low-density lipoprotein [J]. J Cardiovasc Pharm, 2012, 59(5): 405-412.
- [19] Fiorucci S, Mencarelli A, Mannucci R, et al. NCX-4016, a nitric oxide-releasing aspirin, protects endothelial cells against apoptosis by modulating mitochondrial function [J]. FASEB J, 2002, 16(12): 1645-1647.
- [20] Chen QQ, Liu WL, Guo X, et al. Biphasic effect of aspirin on apoptosis of bovine vascular endothelial cells and aspirin on apoptosis of bovine vascular endothelial cells and its molecular mechanism [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(3): 353-358.
- [21] 王铭铭, 薛梅, 杨琳, 等. 益气活血中药配伍双联抗血小板药物对人脐静脉内皮细胞损伤和内皮血小板黏附的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 842-848.
- [22] 吕佳杰, 王真, 李娥. 三七总皂苷配合双联抗血小板药物对人脐静脉内皮细胞损伤和内皮血小板黏附的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 99-102.
- [23] 王朔, 王振杰, 赵峰. 丹参素对血管内皮细胞氧化应激损伤保护作用的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(20): 2493-2494, 2496.
- [24] 何书英, 钱之玉. 西红花苷对低密度脂蛋白所致鹌鹑内皮细胞损伤的保护作用[J]. 华西药理学杂志, 2006, 21(1): 28-30.
- [25] 高伟, 梁日欣, 肖永庆, 等. 川芎内酯 A 预处理对大鼠离体心脏缺血再灌注所致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1448-1451.
- [26] 金露. 复方丹参滴丸对冠心病不稳定性心绞痛患者血小板活化功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(6): 415-417.
- [27] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后血小板活化和炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(8): 692-694.
- [28] 王阶, 许军, 袁敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 312-316.
- [29] 陶涛, 王曙霞, 王浩, 等. 氯吡格雷抵抗与老年急性冠状动脉综合征患者心血管事件相关性研究[J]. 华西医学, 2014, 29(8): 1439-1442.
- [30] 田美丽, 刘欢乐. 阿司匹林或氯吡格雷抵抗对急性冠状动脉综合征老年患者心血管不良事件的影响[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(2): 141-144.

- [31] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(2): 221-231.
- [32] 王超. 复方丹参滴丸在阿司匹林抵抗患者治疗中血小板聚集率的研究[J]. *吉林医学*, 2012, 33(32): 7014-7015.
- [33] 吴同和. 血府逐瘀汤干预阿司匹林抵抗患者血小板聚集的研究[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6): 1586-1587.
- [34] 刘焱, 孙丽萍, 王会颖. 心脑舒通胶囊联合阿司匹林干预阿司匹林抵抗者心脑血管不良事件及实验室指标的疗效评估[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(5): 518-519.
- [35] Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C Trial): An open-label randomized controlled, multicenter study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, (3): 741518.
- [36] 张晓云, 魏万林, 田国祥, 等. 芪参益气滴丸对冠状动脉介入术后炎症因子及心脏不良事件的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(2): 167-169, 185.
- [37] Chen KJ, Shi DZ, Xu H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China [J]. *Chin Med J*, 2006, 119(1): 6-13.
- [38] 王铭铭, 薛梅, 寇娜, 等. 中西医结合抗血小板治疗与监测研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(11): 1400-1408.
- (收稿: 2017-08-22 在线: 2020-10-22)  
责任编辑: 白霞

## 第十三届中国中西医结合心身医学学术交流会成功举办

2020年10月16日—18日,由中国中西医结合学会心身医学专业委员会主办,上海市中西医结合学会心身医学专业委员会承办的“第十三届中国中西医结合心身医学学术交流会”成功举办,同期召开了2020年上海市中西医结合学会心身医学专委会年会。本次会议以“传承精华、守正创新、共同关注身心健康”为主题,探讨疫情常态化防控时代下中西医结合心身医学发展思路、理论研究、临床研究、相关新进展与新成果等方面。会议创新办会模式,邀请国内著名专家学者做专题报告,上海交通大学医学院附属仁济医院与广西南宁市第一人民医院分别设立线下会场,以线上、线下会议融合方式开展,近6000位同道参与学术交流。

学术交流环节汇集哲学、文化、传统与心身医学之间的联系,心身医学的发展与愿景,心身医学相关的机制理论研究、诊断治疗实践等。中华医学会前理事兼心身医学分会前任主委何裕民教授汇报主题为“当代心身医学,亟需3.0版——兼论需不断吸取心理学母体进展之滋养”。中华医学会精神医学分会主任委员李凌江教授全面阐述了“综合医院焦虑抑郁的诊断治疗的基本原则”。曹建新教授探讨了“非精神科究竟如何做心身医学”,提出整体的跨学科心身医学是多学科共享的一种医学思维和医学实践模式。崔永华教授从“儿童身体症状的心理学视角”解读了抽动障碍、儿童情绪障碍、孤独症谱系障碍及重性精神疾病。复旦大学附属中山医院徐俊冕教授做了专题讲座,题为“我国心身医学的发展、愿景与隐忧”,提出愿景为:汲取传统医学精髓,去粗取精,发扬整体医学观,逐步进入世界前列;隐忧为破除现代医学固有模式束缚任重而道远。闵宝权教授阐述了“心理咨询在心身障碍治疗中的意义”。

本次会议成功举办促进了我国中西医结合心身医学学科发展,督促心身医学同道始终秉承心身同治整体理念,不断加强向大众普及心身疾病来减少社会歧视和病耻感,不断提升非精神专科和基层医生识别处理心身障碍能力,不断激励探究综合医院心身障碍的临床诊疗技术,不断总结各类躯体化症状的整体干预经验。

(王一波 整理)