

· 会议纪要 ·

“活血化瘀与抗栓治疗的碰撞和融合”座谈述要

抗栓治疗是动脉粥样硬化性心血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 治疗的基石。现代医学抗栓治疗已取得很多进展, 比如新型 P2Y₁₂ 抑制剂、新型抗凝剂的不断涌现。但也存在一些问题亟待解决, 包括抗栓药物不耐受、抗血小板药物抵抗等。因此, 活血化瘀中药与现代抗栓治疗如何进行有机融合, 中西药联合抗栓能够产生怎样的碰撞? 成为中西医结合抗栓领域关注的话题。

2022 年 9 月 17 日, 由中国中医科学院西苑医院国家中医心血管病临床医学研究中心主办的中国心脏大会中西医结合论坛在线上成功召开。论坛热点聚焦版块“活血化瘀与抗栓治疗的碰撞和融合”邀请了国内著名的中西医结合领域专家参与, 分别是中国中医科学院中医临床基础研究所谢雁鸣教授、北京大学医学部中西医结合学系韩晶岩教授、上海中医药大学附属曙光医院王肖龙教授。现将各位专家关于活血化瘀与抗栓治疗的座谈讨论意见归纳如下。

1 中西药联合抗栓治疗的临床证据有哪些? 如何利用真实世界研究等方法进一步开展中西药联合抗栓研究?

谢雁鸣教授: 临床当中确实存在活血化瘀中药与抗栓治疗同时应用的现象, 二者合用是否增加疗效、减少不良反应? 为了回答这个问题, 我们从全国 30 多家三甲医院, 共 300 多万例的数据当中, 找到了一个范例: 注射用丹参多酚酸盐和抗栓药物的联用。

首先做了真实世界研究。真实世界当中的临床电子病例数据库中的确也是这样中西药联合抗血小板, 联合应用之后疗效到底怎样? 第二步进行了 Meta 分析, 结果发现丹参多酚酸盐联合双联抗血小板药物 (以下简称双抗), 或者是单药抗血小板 (以下简称单抗), 疗效更好, 且减少不良反应。因此, 又进行了第三步研究, 用网络药理学的方法研究中药和抗血小板药联合使用的作用机制是什么?

通过研究发现注射用丹参多酚酸盐主要成分相关的种子基因是 79 个, 阿司匹林相关基因 498 个, 而疾病相关基因是 75 个。注射用丹参多酚酸盐对冠心病基因分子网络的覆盖率为 45.92%, 阿司匹林的覆盖率为 62.56%, 而阿司匹林与丹参多酚酸盐联合使用的覆盖率就变成 71.64%。说明它们有不同的覆盖靶点和不同的通路, 联合应用增加了它的疗效。

在临床上, 我与陈可冀院士团队开展临床随机对照试验, 也进一步验证了疗效, 血栓弹力图结果表明丹参多酚酸盐和阿司匹林联用疗效增加。也得到一个启示, 就是活血化瘀中药加上抗血小板药物是能够增加疗效的, 同时也减少出血的风险。所以, 这是一种非常好的模式。临床有一部分患者在用抗血小板药耐药的情况下, 活血中药起到了很大的作用, 针对抗血小板药物耐药和残余风险具有很好的优势。

2 活血化瘀中药抗栓作用的基础研究方面有哪些进展, 进一步可开展哪些研究?

韩晶岩教授: 血栓是一个动态的过程。在微循环障碍时, 血管内皮细胞的黏附分子表达, 首先不是血小板黏附, 而是中性粒细胞黏附, 其黏附分子是 CD11b 和 CD18。用动态可视化技术看到, 白细胞经常与血小板黏在一起, 黏附在血管壁上。中药对这个环节非常有效。在十几年前就发表过含有丹参、三七的复方丹参滴丸可抑制光化学反应诱发的血栓形成的论文。光化学反应会引起内源性过氧化物产生, 损伤血管内皮细胞, 引起血小板和白细胞与血管壁黏附, 形成血栓。复方丹参滴丸可明显地抑制血小板和白细胞黏附, 延长血栓形成时间。

丹参的水溶性成分主要是丹参素和咖啡酸, 丹参素有非常好的抗血小板黏附作用。采用脑血栓模型, 连续观察血栓形成过程, 发现咖啡酸组的小鼠, 脑血栓出现的时间较模型组晚, 且脱落较早, 血栓并未长到堵塞血管的程度。咖啡酸不但可抑制 P2Y₁₂ 受体相关途径的活化, 这一点与氯吡格雷的作用机制类似, 咖啡酸还可以抑制 P2Y₁ 受体相关途径的活化。所以, 含有丹参素和咖啡酸的丹参制剂抗血小板黏附非常有效。

溶栓药与活血药的作用不一样, 活血药是抑制白细胞和血小板与血管壁的黏附, 特别是抑制了白细胞的黏附, 就避免了白细胞对微血管的损伤, 所以它不引起出血。因此丹参、三七不出血, 原因就在于它不是溶栓药而是抗黏附药。因为, 黏在血管壁上的白细胞释放介素 1 β , 释放过氧化物和金属蛋白酶, 会损伤血管内皮细胞和血管基底膜, 降解胶原。白细胞黏附到血管壁是血管损伤的主要要素, 但是这个过程被丹参、三七抑制了, 包括桃红四物汤、桃仁、川芎、赤芍, 都有抗黏附作用, 因此, 活血而都不出血。而中医学讲的破血药, 如三棱、莪术是破血药, 它是溶解胶原的, 可治疗纤维化。纤维化就是胶原沉积, 溶解

胶原就可能损伤内皮细胞和基底膜,就可能出血。rt-PA、尿激酶等因为溶解胶原才溶血栓,所以容易出血,这是溶栓药的弊端。

那么活血中药跟西药联用是增加了出血倾向,还是减少了出血倾向呢?中医学理论中,有气固摄的理论。后天之气,含饮食中的水谷精微和吸入的氧气。氧气与糖、脂肪和蛋白等,在线粒体产生了腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。ATP 将球状的细胞骨架组装成纤维状的细胞骨架,支撑血管内皮细胞间的缝隙连接。气虚,ATP 含量减少,丝状细胞骨架脱落,血管内皮细胞间的缝隙连接开放,就容易出血。这是中医学讲的气虚不固摄的机制。而正气充足的时候,产生的 ATP 多,就通过组装的丝状细胞骨架,支撑血管内皮细胞间的缝隙连接,微血管屏障的固摄能力就强,就不发生血浆白蛋白和血细胞漏出,这是气固摄的状态。

服用双抗为什么会引起出血呢?一是线粒体呼吸链异常,ATP 产生减少,导致血管内皮细胞间缝隙连接开放,血浆白蛋白渗漏增加;二是服用双抗的时候,伴随着白细胞黏附,警戒素 A8 增多,促进金属蛋白酶 2 和 9 释放,引发基底膜损伤。气虚不固摄引起的渗出和出血都是血管壁的问题。血浆白蛋白渗出到血管外,引起的血管内血浆白蛋白减少,低蛋白血症,都是结果,而不是原因。微血管渗漏的时候,要先把血管壁补上。补气药可以发挥这个作用。我们用芪参益气滴丸,其中的黄芪,可以上调 ATP 合成酶,补充 ATP,增加内源性 ATP,把血管内的线粒体补足,支撑缝隙连接,起到补气固摄的作用。

对芪参益气滴丸也做了相关研究。用心脏缺血再灌注损伤模型,给予芪参益气滴丸后减少微血管渗出和出血。因为,它能够改善线粒体呼吸链的异常、增加内源性的 ATP 产生、组装纤维状细胞骨架。同时,又做了双抗引起的胃黏膜出血模型,给芪参益气滴丸之后,对双抗引起的线粒体异常、ATP 减少,包括基底膜损伤,特别是白细胞释放警戒素 A8,都有抑制作用。另外,用脑血栓模型,缺血性中风 4.5 h 内采用 rt-PA 溶栓,血管再通引发缺血再灌注损伤,加上 rt-PA 本身促进了金属蛋白酶释放,增加出血风险。根据中医学补气固摄理论,也用芪参益气滴丸,这是临床用于心血管疾病的复方中药,但是,用于脑缺血再灌注也有同样的作用。就是通过补气,改善血管内皮细胞的能量代谢,抑制血管内皮细胞的缝隙连接开放,减轻血浆白蛋白经微血管的渗漏;通过活血,抑制白细胞与脑微血管壁的黏附,抑制金属蛋白酶释放,减轻血管基底膜的损伤和微血管出血,发挥补气固摄作用。

总之,活血中药单独使用,具有抑制血小板黏附

和白细胞黏附的作用。溶栓药、双抗引起出血的原因是损伤了血管屏障。而补气固摄的中药,如芪参益气滴丸,黄芪、丹参、三七等能够在抑制血小板黏附的同时,还能防止血管内皮基底膜损伤,而且机制非常清楚。下一步就需要临床去验证,提供补气固摄中药改善微血管屏障损伤的高水平临床证据。

3 关于阿司匹林用于心血管病一级预防,目前有一些争议。活血化瘀中药在一级预防中如何介入?

王肖龙教授:目前活血中药相关的机制研究和临床研究还存在一定的脱节,如果能开展一些具有充分的循证证据和科学设计的临床研究,将活血中药在临床的应用证据写入到抗栓治疗的专家共识或者指南当中去,可以更好地指导临床实践。

抗栓治疗对于 ASCVD 的干预非常重要。尤其是针对 ASCVD 的二级预防,如冠心病,或者外周血管疾病患者,阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物是作为基础治疗。但是,近年有一些研究,提示阿司匹林一级预防在减少事件发生的同时,又有出血风险的增加。如何权衡出血跟血栓风险,减少事件,就显得尤为重要。目前的指南也提到,针对高危人群,比如 40 岁以上、糖尿病、中、重度肾功能不全、高低密度脂蛋白胆固醇血症的患者,考虑使用阿司匹林作为一级预防。但是,还存在一些低中危的人群,这部分人群阿司匹林作为一级预防干预也有一定的益处,但是它的潜在的出血风险,减少或者抵消了它的获益。因此,针对这部分的人群,我们是否需要抗栓治疗,或者将出血风险相对较小,甚至可减少出血风险的活血中药用在 ASCVD 的一级预防当中呢?

陈可冀院士最早提出活血化瘀药的分类,包括和血、活血和破血药。韩晶岩教授也提到破血药三棱、莪术、水蛭等的作用机制。另外还用不同功效类型的活血药,如理气活血、益气活血、滋阴活血等,相关的活血中成药复方大概有几百种。总体来讲,相关的作用机制涉及抗血小板活化、抗血小板聚集以及抗凝等作用。

先从一级预防的角度来讲,阿司匹林临床应用还存在一些问题,比如阿司匹林不耐受或阿司匹林抵抗。尤其是对有阿司匹林使用适应症的高危人群,在阿司匹林不能使用的前提下,可以换用 P2Y₁₂ 拮抗剂,也可以用一些活血中药,如芪参益气滴丸。在 2006—2007 年的时候,张伯礼院士曾牵头一个心肌梗死二级预防的临床研究,直接跟阿司匹林进行头对头比较,发现芪参益气滴丸不比阿司匹林差,且不良反应更小。广州张敏州教授曾报道 1 例 104 岁的急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后合并消化道出血的患者,采用西医联合益气活血中药复方救治成功,提示中药在抗栓方面是能够发挥作用的。尤其是临床

上碰到抗血小板药物不能耐受或出现抗血小板药物抵抗的情况,有些作用机制比较清楚尤其是临床研究证明有明确获益的活血中药仍然是能够考虑使用的。

第二种类型,就是针对低、中危的一级预防,指南不推荐用阿司匹林。我们认为活血中药还是能够发挥一些效应,不仅仅是活血,还在于中医学通过整体的辨证施治,改善患者的症状,改善患者的生活质量等。

针对现有缺乏证据的,或者已有证据证明可能获益但是存在明显不良反应或出血风险的抗栓西药研究背景下,我们希望能开展相关研究,有更多的中医药的证据。但是针对这部分低危人群指南当中明确提到阿司匹林不推荐用,是 III 类证据的,完全可以做一些中药的研究,拿出中国的证据出来。

4 活血化瘀中药在非心脏手术围术期使用应注意哪些问题?

王肖龙教授:围手术期会涉及到一些抗栓药物不推荐使用或者暂时停用。冠心病支架术后患者 1 年内需要双抗,但是可能会遇到需要进行非心脏手术的情况,那么可能需要停用抗栓药物,但停药可能带来潜在的支架内血栓的风险也是致命的。这种情况下,需要权衡患者的血栓与出血风险,进行相关风险评估。尤其对支架术后患者,可能将双抗改为单抗,再加用 1 个活血中药,可能起到防止血栓的作用。不过,最近美国胸科学会的围术期抗栓指南也指出,像华法林这些抗凝药物,有些小手术术前可能不需要停用。另外,在考虑华法林需要停用多长时间,是否需要用肝素桥接等问题时,还需要考虑中西药的相互作用。很多中药经过细胞色素 P450 代谢,与华法林合用会影响到华法林的代谢。所谓的中西药代谢性的相互作用,可能是增效,也可能是抵消一些效应。所以,在临床使用过程中,还是要考虑到这一点。比如说丹参跟华法林可能存在药物的相互作用,会影响到华法林的代谢,如果原来合用现在停掉了,华法林的代谢也会受到影响。所以,在这方面,也需要兼顾。总体来讲,对高血栓风险的患者,有抗栓药物不耐受或者说同时有高的出血风险的话,还是建议可以用活血的中成药,在综合的临床评估下,考虑使用。

5 对一些血栓高危同时又合并小的出血或出血高危的患者,活血化瘀药如何使用?

王肖龙教授:对于有出血风险的患者,我认为像破血药,比如水蛭、三棱、莪术,可能要注意。这些药可能更多是跟纤溶凝血这一体系有关系的,如果要选用的话,可能还是选一些临床常用的活血药物,比如丹参、三七等这些组成的复方,可能对出血的风险会小一点。从成药的角度,芪参益气滴丸等研究较多的药物,在临床实践过程当中选用可能会更有依据。

相反的话,有些可能证据还不足,机制还不太清晰的,这些药物在临床应用中可能还会有一些担心。

6 有些活血化瘀中药具有活血止血的双向调节作用,它的主要机制是什么?

韩晶岩教授:三七是非常代表性的活血止血药,可能跟它的成分有关,比如三七素、三七皂苷,发挥不同作用。我们研究三七皂苷,Rb1、Rg1 是补气成分,R1 可能是活血作用更强的成分。Rb1、Rg1 调控的是能量代谢底物,抑制无氧酵解,恢复糖氧化和脂肪酸代谢,调控线粒体复合物,上调 ATP 合酶,结果是增加了内源性 ATP 的产生,使心肌收缩能力增强,收缩力增强本身就促进了血管的动力,这是活血作用。而在血管内皮,调控了内皮的线粒体呼吸链,改善了内皮 ATP,增加了内皮的固摄,又起到了防止出血的作用,所以它的活血作用体现了行气活血、补气固摄。这一个成分起到两个作用。

总体来讲,已经有胃出血,或者是出血倾向的时候,建议用补气活血的药和补气活血的复方,比如芪参益气滴丸,补气活血的复方,包含人参、黄芪在内,加上丹参、三七等活血药,在活血抑制血小板黏附的同时又能补气固摄,保护血管屏障。

对急性脑血管病溶栓后 24h 做核磁共振检查,发现出血几率比较大。所以,急性脑血栓溶栓之后用双抗的,可以用补气活血药补气固摄。北医三院神经内科傅瑜主任回顾性总结了脑梗死并未使用中药的 208 例及用中药的 191 例患者。溶栓后未服用中药组的病死率是 6.8%,溶栓联合中药组病死率是 2.8%,降低 70%,临床确实有效,与基础研究非常吻合。用益气活血中药确实有效,因为补气活血中药改善再灌注损伤、抑制黏附,对心脏和脑缺血再灌注损伤均有效。所以有出血倾向的时候,不是单纯用活血药,而要用补气活血、补气固摄中药。

7 活血化瘀抗栓作用的基础和临床研究已经非常深入,未来有哪些新的研究热点和方向?

王肖龙教授:从现代西医抗血小板治疗或者抗凝治疗的角度去看,也不是十分完美,如果活血中药针对某一个点去解决现代抗栓治疗的缺陷,如药物不耐受或药物抵抗,或者说中西药联合能够产生协同抗栓,同时又降低出血风险,这是非常好的中西结合的点。若围绕这方面去做,同时又能够充分显示出临床获益的中国证据,是非常有意义的。

韩晶岩教授:中药在抑制血小板和白细胞黏附,防止双抗后胃黏膜出血,改善缺血再灌注后血管屏障损伤等方面,具有很好的优势和特色。建议在临床上进一步验证,为指南的制定提供高水平的临床证据。

(中国中医科学院西苑医院 蒋跃斌 徐浩 整理)