

复方丹参滴丸有效改善阿司匹林抵抗

▲第四军医大学唐都医院老年病科 陈思锐 张利华 刘军 任引刚 康黎 第四军医大学唐都医院心内科 牛晓琳

阿司匹林通过与环氧化酶活性部分丝氨酸残基发生不可逆的乙酰化反应，抑制花生四烯酸(AA)的代谢和血栓素A₂(TXA₂)介导的血小板聚集(PAG)，从而在心脑血管病的I级和II级预防中有效预防血栓栓塞事件的发生，减少约25%的心脑血管事件。然而，大量研究发现，部分服用阿司匹林的患者AA诱导的PAG未得到充分抑制，这种现象被称为阿司匹林抵抗(AR)。Snoep等研究发现，AR者再发临床心脑血管事件的风险是阿司匹林敏感(AS)者的3.8倍。

本研究根据血栓弹力图(TEG)检测结果，将稳定型心绞痛(SAP)患者分成AR组和AS组，分析AR的相关因素，通过观察复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗对AA诱导的PAG的影响探讨联合治疗的有效性，为AR的治疗寻找可行的方法，以期降低心脑血管事件发生的风险。

资料与方法

对象

收集2014年1月至2015年9月在笔者医院老年病科和心血管内科确诊，并且已经连续服用阿司匹林(100 mg/d)4周以上的SAP患者376例。经TEG证实存在AR患者72(男47,女25)例，年龄(65±8)岁。

入选标准

★ SAP的诊断根据2006年中华医学会心血管病学分会公布的《慢性稳定型心绞痛

诊断与治疗指南》；

★ AR判断标准：TEG检测AA诱导的血小板聚集率≥50%。

排除标准

★ 1个月内服用质子泵抑制剂及其他非甾体类抗炎药；
 ★ 既往有卒中病史；
 ★ 血小板计数异常且有出血倾向；
 ★ 严重的肝脏、肾脏功

能不全；

★ 同时服用其他抗血小板聚集药物和抗凝药物。

在观察和分析AR的相关因素中，按是否发生AR分为AR组(例=76)和AS组(例=304)。

在观察和分析丹参滴丸治疗效果的临床试验中，采用随机数字表法将AR患者分为试验组和对照组，每组36例。

方法

资料采集 收集患者的一般情况：性别、年龄、收缩压(SBP)，体质指数(BMI)、高血压病、2型糖尿病(T2DM)、吸烟、抗血小板药物及降压药服用情况与及本次入院时的实验室检查数据：空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、红细胞分布宽度(RDW)、C反应蛋白(CRP)、血小板分布宽度(PDW)、纤维蛋白原(Fib)等。

对AR的干预和观察指标 对照组继续口服阿司匹林肠溶片100 mg, 1次/d。试验组在对照组治疗的基础上加服复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司)每次10粒, 3次/d。1个月后复查血小板聚集率, 血小板聚集率<50%为治疗有效。

TEG监测 所有患者于晨起空腹采血, 31.8 g/L的枸橼酸钠抗凝真空管、肝素抗凝管分别抽取肘静脉血3 ml, 2 h内送检。所有标本的检测均由医院输血科同一名技师检测完成。

统计学处理 应用SPSS 21.0软件包处理数据, 符合正态分布计量资料用均数±s表示。组内差异的比较采用自身配对t检验, 组间差异的比较采用两样本均数比较的t检验。计数资料用百分比表示, 两两比较采用χ²检验, P≤0.05表示差异有统计学意义。

采用logistic回归模型判断各因素作用的大小, 分别计算各自的比值比(OR)及其95%可信区间(CI), 以OR的95%CI不包含1为差异具有统计学意义。

结果

AR相关因素分析

AR相关因素的单因素分析 两组患者性别、年龄、BMI、SBP、高血压病、T2DM、吸烟、服用药物如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钙拮抗剂(CCB)、硝酸酯类药物和他汀类药物等指标差异不具有统计学意义, AR组FPG、LDL-C、CRP显著高于AS组, 差异均具有统计学意义(P<0.05或P<0.01)。

AR相关因素的多因素分析 logistic多因素回归分析显示FPG、LDL-C、CRP均是AR的独立相关因素(均P<0.01)。

复方丹参滴丸对AR的干预效果

两组均衡性检验 两组患者性别、年龄、BMI、SBP、高血压病、T2DM、吸烟、服用药物, FPG、TC、LDL-C、RDW、Scr、PDW、CRP和Fib等指标差异均无统计学意义。两组治疗前血小板聚集率无显著差异。

两组疗效的比较 对照组复查血小板聚集率较前无显著差异, 试验组复查血小板聚集率较本组治疗前及对照组治疗后显著下降(P<0.05), 试验组治疗的有效率显著高于对照组(P<0.01)(表1)。

表1 两组治疗前后血小板聚集率比较

分组	例数	治疗前血小板聚集率(%)	治疗后血小板聚集率(%)	有效率【例数(%)】
对照组	36	70±6	71±4	3(8)
试验组	36	69±6	44±5 ^{ac}	23(64)

注：与本组治疗前比较，^aP<0.05；与对照组同期比较，^cP<0.05，^bP<0.01

讨论

Watala等认为，高血糖会使血小板糖基化水平显著增加，从而竞争性抑制阿司匹林对血小板26位的丝氨酸的乙酰化作用。并且在高糖刺激下，糖尿病患者巨噬细胞、血管内皮细胞等有核细胞中COX-2表达显著增加，COX-2产生的前列腺素H₂可以恢复血小板生成TXA₂从而显著促进血小板的聚集。

结合本研究结果分析，对糖尿病患者和空腹血糖受损患者进行严格的血糖控制可能是预防AR的有效途径。

目前研究证实，增加阿司匹林剂量、改善患者依从性、增加使用频率、联合用药、替代用药可改善患者对阿司匹林治疗的反应性。但对SAP患者增加剂量、联合氯吡格雷等其他抗血小板药物是否会增加出血风险还存在争议。

复方丹参滴丸治疗SAP的临床疗效已获肯定，其主要成分是丹参、三七和冰片，其中丹参的有效成份部分为水溶性丹参素和脂溶性丹参酮。王红艳等研究表明，丹参酮II A能明显降低内皮细胞中COX-2 mRNA和

蛋白的表达量。基础和临床研究表明，阿司匹林联合复方丹参滴丸治疗组较阿司匹林治疗组TXB₂水平明显减低，反映其抑制TXA₂的生成。

此外，复方丹参滴丸还可通过抑制血小板内磷酸二酯酶活性，降低血小板膜蛋白激酶B活性，降低血浆-膜颗粒蛋白水平，使血小板与中性粒细胞黏附、聚集作用减弱。本研究表明，复方丹参滴丸联合阿司匹林可以降低冠心病患者血小板聚集率，明显改善AR现象。

由于SAP患者中AR的发生率较低，本研究纳入的AR患者较少(72例)，在研究复方丹参滴丸对AR的干预作用时只设立一组常规对照，尚无法说明试验组中血小板聚集率的降低是由于阿司匹林和复方丹参滴丸的协同作用还是复方丹参滴丸的单独作用。进一步的机制探讨需要多中心、大样本的合作研究。

FPG、CRP、LDL-C是SAP患者发生AR的危险因素，复方丹参滴丸联合阿司匹林对降低AR者血小板聚集率，改善AR有一定作用。



冠心病、心绞痛
 抑制血小板聚集，抗凝、促进纤溶，防止血栓形成
 扩张冠状动脉，改善冠脉血流
 抑制动脉粥样斑块形成及内膜增生



国药准字：Z10950111 天津天士力医药股份有限公司 天津 300192 400-618-9818