

# 脑心通胶囊对阿司匹林抗血小板治疗的影响

陈达开<sup>1</sup> 张怀勤<sup>1</sup> 张建华<sup>2</sup>

(1. 温州医学院附属第一医院心内科, 浙江省温州市府学巷 2 号, 325000; 2. 温州市第三人民医院心内科)

**[摘要]** **目的** 探讨小剂量阿司匹林对心脑血管疾病患者血小板生化指标的影响及脑心通的干预作用。**方法** 215 例心脑血管疾病患者每天服用阿司匹林 100mg, 1 周后检测用花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)作诱导剂的血小板聚集率(PAG)、血浆 P-选择素和血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)浓度;随机分阿司匹林 1 组(72 例)每天继续口服阿司匹林 100mg;阿司匹林 2 组(70 例)每天口服阿司匹林 300mg;脑心通组(73 例)每天继续口服阿司匹林 100mg, 同时加用脑心通胶囊。1 个月后复查 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度。**结果** 血浆 P-选择素、TXB<sub>2</sub> 浓度与 AA、ADP 诱导的 PAG 水平均呈正相关( $P < 0.01$ ), 血浆 P-选择素与 TXB<sub>2</sub> 呈正相关( $P < 0.01$ );治疗后 3 组之间 AA 和 ADP 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度均显著低于治疗前( $P < 0.01$ );脑心通组 AA 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度均低于阿司匹林 1、2 组( $P < 0.05$ ), 脑心通组 ADP 诱导的 PAG 明显低于阿司匹林 1 组( $P < 0.05$ ), 3 组间不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 脑心通胶囊与阿司匹林合用能加强阿司匹林对心脑血管疾病患者抗血小板疗效, 并无明显副作用。

**[关键词]** 心脑血管疾病;脑心通;阿司匹林;血小板生化指标

## Effect of Naoxintong Capsule on Aspirin's Antiplatelet Treatment

CHEN Da-kai<sup>1</sup>, ZHANG Huai-qin<sup>1</sup>, ZHANG Jian-hua<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000; 2. Wenzhou Third People's Hospital)

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the effect of aspirin on platelet biochemical index in patients with cardio-cerebrovascular diseases and the influence of Naoxintong (Brain-heart unobstruction) Capsule. **Methods** The blood samples of 215 patients taking aspirin 100 mg per day for 7 days were collected for determination of platelet aggregation (PAG), P-selection level and TXB<sub>2</sub> level by using arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP). Then they were divided randomly into aspirin group 1 (n=72), still taking aspirin 100mg per day, aspirin group 2 (n=70), taking aspirin 300mg per day, and Naoxintong group (n=73), taking aspirin 100mg per day and Naoxintong Capsule. One month later, their PAG, P-selection and TXB<sub>2</sub> levels were re-examined. **Results** The plasma P-selection and TXB<sub>2</sub> were in a positive correlation with AA- and ADP-induced PAG ( $P < 0.01$ ). The plasma P-selection was in a positive correlation with TXB<sub>2</sub> ( $P < 0.01$ ). After treatment, the AA- and ADP-induced PAG, P-selection and TXB<sub>2</sub> among three groups were significantly lowered ( $P < 0.01$ ). In the Naoxintong group, the AA- and ADP-induced PAG, P-selection and TXB<sub>2</sub> were lower than those of aspirin groups ( $P < 0.05$ ), and the ADP-induced PAG was obviously lower than that of aspirin group 1 ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the side-effect incidence among three groups. **Conclusion** The combination of Naoxintong with aspirin can reinforce the effect of antiplatelet without increased side-effect.

**Key Words** Cardio-cerebrovascular disease; Naoxintong Capsule; Aspirin; Platelet biochemical index

阿司匹林在预防心脑血管急性血栓栓塞性疾病方面起着重要的作用。但部分服用大剂量阿司匹林的患者仍然发生了血栓栓塞性事件<sup>[1]</sup>, 本研究通过比较心脑血管疾病患者服用阿司匹林、脑心通胶囊后的血小板聚集率(PAG)、血浆 P-选择素和血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)浓度变化, 了解不同剂量阿司匹林对心脑血管疾病患者血小板及生化指标的影响, 以探讨脑心通对阿司匹林抗血小板治疗的影响。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

病例来自 2006 年 9 月~2007 年 9 月温州医学院附

属第一医院心内科和温州市第三人民医院心内科门诊、住院心脑血管疾病患者 215 例。应用信封法随机分为阿司匹林 1 组 72 例, 男 55 例, 女 17 例; 平均年龄(69.42±9.88)岁; 其中高血压 45 例, 冠心病 30 例, 脑梗死 19 例; 合并糖尿病患者 26 例, 吸烟者 15 例。阿司匹林 2 组 70 例, 男 51 例, 女 19 例; 平均年龄(69.96±9.21)岁; 其中高血压 43 例, 冠心病 33 例, 脑梗死 20 例; 合并糖尿病患者 28 例, 吸烟者 19 例。脑心通组 73 例, 男 58 例, 女 15 例; 平均年龄(71.84±7.23)岁; 其中高血压 49 例, 冠心病 30 例, 脑梗死 18 例; 合并糖尿病患者 23 例, 吸烟者 20 例。3 组患者在性别、平均年龄、疾病分布、合并症及吸烟史方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 1.2 诊断标准

(1) 高血压病参照中国高血压防治指南(2005 年修订版) 高血压诊断标准<sup>[2]</sup>: 非同日 2 次用袖带水银柱血压计测量休息时上肢血压, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg, 同时排除继发性高血压可能。(2) 冠心病参照 1979 年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(WHO) 关于缺血性心脏病的命名及诊断标准<sup>[3]</sup>: 有胸闷和/或胸痛症状, 同时冠状动脉(冠脉) 造影: 至少有 1 支冠脉(左主干、前降支、左回旋支、右冠脉) 直径狭窄  $\geq 50\%$ 。(3) 脑梗死参照 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议脑梗死诊断标准<sup>[4]</sup>: 有头晕、肢体活动障碍等表现, 头颅 CT 可见颅内存在低密度病灶。(4) 糖尿病参照 WHO 1999 年糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>: 有糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血浆葡萄糖  $\geq 7.0$  mmol/L; 若患者无糖尿病症状, 非同日 2 次血浆葡萄糖值达上述标准。

## 1.3 纳入标准

符合上述高血压、冠心病、脑梗死 3 种疾病中的 1~3 种, 部分患者同时合并糖尿病。

## 1.4 排除标准

(1) 有急、慢性感染者;(2) 急性心肌梗死, 急性左心衰, 心源性休克者;(3) 1 个月内有脑血管意外史;(4) 肝、肾、呼吸功能不全者;(5) 创伤或手术后 1 个月内;(6) 各种血液病及出血性疾病;(7) 合并消化性溃疡和其他消化道疾病者;(8) 2 周内服用过氯吡格雷、噻氯匹定、非甾体抗炎药、华法令或使用肝素者。

## 2 方法

### 2.1 药品、试剂及仪器

肠溶阿司匹林(拜阿司匹灵), 德国拜耳医药保健有限公司生产, 0.1g/片, 国药准字: BTA 5DGO; 脑心通胶囊, 陕西省咸阳步长制药有限公司生产, 批号: 061119; 血小板聚集诱导剂二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA), 为美国 Helenna 实验室生产, AA 的终浓度为 0.5 mmol/L, ADP 终浓度为 10 mmol/L。P-选择素(批号: 0708155) 和 TXB<sub>2</sub>(批号: 182816) 试剂盒, 由上海西唐生物科技有限公司提供。美国 CHRONO-LOG-560 血小板聚集率测定仪。

### 2.2 治疗方法及观察指标

所有入选患者每日早饭后半小时服用肠溶阿司匹林 100mg, 连服 6 天, 第 7 天晨起空腹服药后 2~3 小时内, 抽取肘静脉血 3ml, 测定由 ADP、AA 诱导的 PAG, 用光比浊法, 按说明书操作; 另抽取肘静脉血 6ml, 送检血常规及生化指标, 其中 2ml 分离血浆, 然后置于 -70℃ 冰箱内保存, 用于检测血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓

度, 在用于检测 TXB<sub>2</sub> 的标本中加入少许消炎痛, 酶联免疫吸附试验方法测定 P-选择素浓度, 放射免疫分析法测定血浆 TXB<sub>2</sub> 浓度。阿司匹林 1 组继续口服阿司匹林 100mg/天, 阿司匹林 2 组亦继续口服阿司匹林, 但其剂量改为 300mg/天, 脑心通组继续口服阿司匹林 100mg/天, 同时加用脑心通胶囊每次 3 粒, 每日 3 次。1 个月后用同样方法复查 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度。

### 2.3 统计学方法

用 SPSS 11.5 软件进行数据处理。计量资料采用均数  $\pm$  标准差表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 3 组间比较用单因素方差分析(LSD 检验), 相关分析采用直线回归 Pearson 分析。

## 3 结果

### 3.1 血浆 P-选择素、TXB<sub>2</sub> 浓度与血小板聚集率的相关性

口服阿司匹林 7 天时, 215 例患者血浆 P-选择素浓度与 AA 诱导的 PAG 呈正相关( $r = 0.476, P < 0.01$ ), 与 ADP 诱导的 PAG 亦呈正相关( $r = 0.550, P < 0.01$ ); 血浆 TXB<sub>2</sub> 浓度与 AA 诱导的 PAG 呈正相关( $r = 0.567, P < 0.01$ ), 与 ADP 诱导的 PAG 呈正相关( $r = 0.482, P < 0.01$ ); 血浆 P-选择素浓度与 TXB<sub>2</sub> 浓度呈正相关( $r = 0.617, P < 0.01$ )。

### 3.2 3 组患者治疗前后 P-选择素、TXB<sub>2</sub> 浓度与血小板聚集率的比较

附表示, 治疗 1 个月后, 3 组 AA 和 ADP 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度均显著低于第 1 次检测( $P < 0.01$ ); 脑心通组 AA 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度显著低于阿司匹林 1、2 组( $P < 0.05$ ), 脑心通组 ADP 诱导的 PAG 明显低于阿司匹林 1 组( $P < 0.05$ ); 阿司匹林 1、2 组之间 AA、ADP 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3.3 3 组患者不良反应比较

口服脑心通后(1 个月内), 阿司匹林 1 组胃肠道反应 12 例, 牙龈或鼻腔微量出血 5 例; 阿司匹林 2 组胃肠道反应 15 例, 牙龈或鼻腔微量出血 6 例, 皮肤瘀斑 4 例; 脑心通组胃肠道反应 15 例, 牙龈或鼻腔微量出血 4 例; 3 组间不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 3 组均未发生消化道和颅内等部位出血。3 组肝肾功能、白细胞、血小板无明显变化( $P > 0.05$ )。

## 4 讨论

阿司匹林是抗血小板治疗、预防心脑血管疾病患者血栓栓塞的基础药物, 其广泛应用使心脑血管疾病

附表 3 组患者治疗前后P-选择素、TXB<sub>2</sub> 浓度与血小板聚集率比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别       | 时间  | 例数 | AA ( % )      | ADP( % )      | TXB <sub>2</sub> ( ng/L ) | P-选择素( ng/L ) |
|----------|-----|----|---------------|---------------|---------------------------|---------------|
| 阿司匹林 1 组 | 治疗前 | 72 | 22.08±12.84   | 61.78±12.80   | 89.41±39.00               | 9.90±2.75     |
|          | 治疗后 | 72 | 19.48±11.02*△ | 55.61±12.96*△ | 78.74±32.11*△             | 8.64±2.49*△   |
| 阿司匹林 2 组 | 治疗前 | 70 | 22.00±12.22   | 61.91±12.69   | 90.47±39.38               | 9.86±2.71     |
|          | 治疗后 | 70 | 18.55±9.30*△  | 55.02±11.74*  | 77.29±28.88*△             | 8.51±2.38*△   |
| 脑心通组     | 治疗前 | 73 | 21.20±11.48   | 62.15±12.83   | 91.45±40.00               | 9.80±2.84     |
|          | 治疗后 | 73 | 14.38±6.44*   | 51.11±12.06*  | 67.59±24.76*              | 6.48±2.10*    |

与本组治疗前比较, \*  $P<0.01$ ; 与脑心通组治疗后比较, △ $<0.05$

患者主要事件发生率降低 25%。阿司匹林抗血小板聚集的作用机制为不可逆地使血小板环氧化酶( COX) 乙酰化, 使 AA 的代谢产物血栓素 A<sub>2</sub>( TXA<sub>2</sub>) 和前列腺素 H<sub>2</sub> 的生成减少, 进而阻断血小板聚集。TXA<sub>2</sub> 主要由血小板微粒体合成并释放, 具有强烈的收缩血管和促使血小板聚集作用, 其生物半衰期仅约 30 秒, 迅速水解为无活性的 TXB<sub>2</sub>, 而 TXB<sub>2</sub> 性质稳定。因此, 体内血浆中的 TXA<sub>2</sub> 水平可通过测定其代谢产物 TXB<sub>2</sub> 浓度来判定<sup>[1,6]</sup>。P-选择素是细胞黏附分子选择素家族成员之一, 其主要来源于活化的血小板, 是血小板活化的特征性标志之一, 血栓性疾病的标志物, 与 TXB<sub>2</sub> 相关<sup>[6~9]</sup>。

本研究结果显示, 口服阿司匹林 1 周后血浆 P-选择素浓度与 AA、ADP 诱导的 PAG 均呈正相关; 血浆 TXB<sub>2</sub> 浓度与 AA、ADP 诱导的 PAG 亦呈正相关; 血浆 P-选择素浓度与 TXB<sub>2</sub> 浓度呈正相关。说明血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度可反映血小板的活化程度和功能状态。阿司匹林 1、2 组继续口服阿司匹林 1 个月后 AA 和 ADP 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度显著降低(  $P<0.01$  ), 提示口服小剂量阿司匹林( 100mg/天) 1 周时, 其抗血小板疗效可能尚不理想。

目前对加强阿司匹林抗血小板治疗效果的策略尚无统一的标准。本研究阿司匹林 2 组加大阿司匹林用量后, 血小板聚集率、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度与小剂量阿司匹林组比较差异无统计学意义, 提示增加阿司匹林剂量不能增强其疗效。

脑心通胶囊为中药复方制剂, 由黄芪、丹参、当归、川芎、赤芍、红花、乳香、没药、桂枝、全蝎、地龙、水蛭、牛膝等 16 味中药制成; 黄芪具有益气活血, 防治血栓形成, 改善冠状动脉、脑血管血液循环, 抗脂质过氧化和消除氧自由基等作用; 水蛭含有多种生物活性物质, 其主要成分是水蛭素, 是目前作用最强的天然凝血酶特异性抑制剂, 有类肝素作用<sup>[10,11]</sup>, 川芎、丹参、红花等具有抑制血小板黏附、聚集、激活作用; 全方配伍得当, 标本兼治, 共奏益气活血, 化瘀通络之功; 有保护内皮细胞、防止血栓形成的作用<sup>[10]</sup>。本研究脑心通组服

药 1 个月后, AA 和 ADP 诱导的 PAG、血浆 P-选择素和 TXB<sub>2</sub> 浓度显著低于阿司匹林 1、2 组(  $P<0.05$  ), 3 组之间不良反应发生率无明显差异, 均未发生严重出血, 口服脑心通前后 3 组患者肝肾功能、白细胞、血小板无显著变化, 这表明阿司匹林与脑心通胶囊联合应用安全、有效, 抑制血小板活性的疗效优于单用阿司匹林, 同时不增加副作用, 可用于心脑血管疾病患者血栓栓塞的防治。

参考文献

[1] Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, et al. Aspirin resistance. Thromb Res, 2007, 120( 3) : 337~346.

[2] 华琦. 解读《中国高血压防治指南》( 2005 年修订版) ( 一) 高血压诊疗新进展. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4( 2) : 85~88.

[3] 贝政平主编. 3200 个内科疾病诊断标准. 北京: 科学出版社, 1998: 49~53.

[4] 全国第 4 届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中国实用内外科杂志, 1997, 17( 5) : 312.

[5] 陆再英, 钟南山主编. 内科学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 778~779.

[6] Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications. Ann Intern Med, 2005, 142( 5) : 370~380.

[7] Cleator JH, Zhu WQ, Vaughan DE, et al. Differential regulation of endothelial exocytosis of P-selectin and von Willebrand factor by protease-activated receptors and cAMP. Blood, 2006, 107( 7) : 2736~2744.

[8] Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. Eur Heart J, 2003, 24( 24) : 2166~2179.

[9] Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. Circulation, 2004, 109( 21) : 2524~2528.

[10] 赵步长, 伍海勤, 赵涛主编. 脑心同治——心脑血管疾病防治进展. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 298~334.

[11] 张艳玲, 莫炜, 王龙生, 等. 重组双功能水蛭素抗凝防栓作用的实验研究. 中华手外科杂志, 2006, 22( 2) : 106~108.

( 收稿日期: 2008-05-05; 修回日期: 2008-05-10)

[编辑: 邓媛]