

冠心病血瘀证与凝血功能及血小板参数相关性分析

张菡桐¹, 褚瑜光¹, 胡元会[✉], 宋庆桥¹, 商秀洋¹, 吴华芹¹, 贾岱琳¹, 孟 昊^{1,2}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学)

摘要 目的 探讨冠心病血瘀证与凝血功能及血小板参数的相关性。方法 选择 74 例冠心病患者, 其中血瘀证患者 50 例, 非血瘀证患者 24 例。检测两组患者凝血酶原时间 (PT)、部分活化凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW)、平均血小板体积 (MPV)、大型血小板比率 (PLCR) 以及血小板比容 (PCT), 计算国际标准化比值 (INR), 比较两组各指标水平, 并采用 Pearson 相关性检验分析冠心病血瘀证与各指标的相关性, 采用二元 Logistic 回归分析探讨冠心病血瘀证的影响因素。结果 血瘀证组 PT、INR 明显小于非血瘀证组 ($P < 0.05$)。两组血小板各项指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。冠心病血瘀证与 PT、INR 有相关性 ($P < 0.05$)。INR 是冠心病血瘀证的影响因素。结论 冠心病血瘀证与凝血功能关系密切, 表现在 PT 缩短, INR 降低。

关键词 冠心病; 血瘀证; 凝血功能; 血小板参数; 相关性分析

冠心病患者存在凝血和纤维蛋白溶解失衡, 主要表现为凝血功能增强及纤维蛋白溶解降低, 血液处于高凝状态^[1]。正确认识和处理冠心病患者凝血功能的改变对于预防心脏不良事件的发生意义重大。为此我们观察了冠心病血瘀证患者与非血瘀证患者凝血功能及血小板参数与患者病情的关系, 评估冠心病血瘀证临床相关危险因素, 为冠心病血瘀证临床防治提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月至 2014 年 8 月广安门医院心内科住院的 74 例冠心病患者, 入院时由本院两名副主任医师对患者进行中医证候量表^[2]评分, 根据评分结果将患者分为血瘀证组 50 例和非血瘀证组 24 例。其中血瘀证组男 21 例, 女 29 例; 年龄 57~84 岁, 平均 (70.0 ± 12.7) 岁; 病程 5~20 年, 平均 (13.0 ± 6.8) 年; 心功能分级^[3] I 级 28 例, II 级 22 例; 行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术 4 例。非血瘀证组男 11 例, 女 13 例; 年龄 58~84 岁, 平均 (71.0 ± 12.1) 岁; 病程 5~18 年, 平均 (12.0 ± 5.9) 年; 心功能分级 I 级

10 例, II 级 14 例; 行 PCI 术 2 例。两组患者年龄、性别、心功能分级等资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织制定的缺血性心脏病诊断标准^[4]和美国心脏病学会 (AHA) 稳定型缺血性心脏病管理指南^[5]。

中医辨证标准参照《冠心病血瘀证诊断标准研究》^[6]。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 > 50 岁; 病程 5~20 年; 患者心功能 NYHA 分级^[7] ≤ 2 级; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并急性冠脉综合征、高血压急症、重度高血压病 (收缩压 ≥ 160 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg) 及其他心脏疾病 (心脏瓣膜病、肺心病者、心肌病等) 者; 伴有恶性心律失常 (频发室性早搏、II 度 II 型房室传导阻滞、III 度房室传导阻滞); 合并急性脑血管病、重度心肾功能不全、恶性肿瘤、造血系统疾病、自身免疫系统疾病者; 合并精神疾病者; 服用华法令者。

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2012109)

* 通讯作者: huiyuhui55@sohu.com; (010) 88001018

2 方法

2.1 观察指标及方法

凝血检测: 禁食 12h 后晨起空腹静脉采血, 取外周静脉血 2 ml, 以 3000 r/min, 10 min 充分离心, 取凝血酶原时间 (PT) 标本量 50 μ l, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 标本量 50 μ l, 纤维蛋白原 (FIB) 标本量 10 μ l, 运用专用含钙组织凝血活酶试剂盒 (日本 Sysmex 公司, 批号 567453)、活化部分凝血活酶试验试剂盒 (日本 Sysmex 公司, 批号 657666)、纤维蛋白原测定试剂盒 (日本 Sysmex 公司, 批号 567989), 用全自动凝血分析仪 (日本 Sysmex 公司, 型号 CS-5100 测定 PT、APTT 以及 FIB, 国际标准化比值 (INR) 由 PT 和测定试剂的国际敏感指数 (ISI) 推算出来, 计算公式为 $INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$, 其中 PT_{test} 为凝血活酶测患者血浆的 PT 结果, PT_{normal} 为同一凝血活酶测正常血浆的 PT 结果^[7]。

血小板参数检测: 静脉采血, 采用与全血自动血液分析仪希森美康 Sysmex XE-2100 配套的专用血球试剂 (日本 Sysmex 公司, 批号 786578), 利用电阻抗法以及流式细胞法测定血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW)、平均血小板体

积 (MPV)、大型血小板比率 (PLCR) 以及血小板比容 (PCT)。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关性分析使用 Pearson 相关性检验。影响因素分析采用二元 Logistic 回归分析。

3 结果

3.1 两组患者凝血功能指标比较

表 1 示, 血瘀证组 PT、INR 值明显低于非血瘀证组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者血小板指标比较

表 2 示, 两组患者血小板各项指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 冠心病血瘀证与凝血功能及血小板指标相关性分析

由于冠心病血瘀证与非血瘀证为二分类变量, 冠心病非血瘀证为 0, 冠心病血瘀证为 1, 对冠心病血瘀证与凝血功能 (PT、INR、APTT、FIB) 及血小板指标 (PLT、PDW、MPV、PLCR、PCT) 行 Pearson 相关性分析, 表 3 示, 冠心病血瘀证与 PT、INR 具有相关性 ($P < 0.05$), 与 APTT、FIB 及血小板指标 (PLT、PDW、MPV、PLCR、PCT)

表 1 两组冠心病患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT (s)	INR	APTT (s)	FIB (g/L)
血瘀证组	50	10.45 $\pm$ 1.66	0.977 $\pm$ 0.16	25.42 $\pm$ 5.65	2.87 $\pm$ 0.82
非血瘀证组	24	11.56 $\pm$ 2.38	1.078 $\pm$ 0.21	27.38 $\pm$ 4.67	3.05 $\pm$ 0.57
t 值		-2.313	-2.323	-1.475	-0.955
P 值		0.024	0.023	0.144	0.343

注: PT, 凝血酶原时间; INR, 国际标准化比值; APTT, 活化部分凝血活酶时间; FIB, 纤维蛋白原, 表 2 ~ 表 4 相同英文缩略语略

表 2 两组冠心病患者血小板指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLT ($\times 10^9/L$)	PDW (fL)	MPV (fL)	PLCR (%)	PCT (%)
血瘀证组	50	213.62 $\pm$ 62.06	11.84 $\pm$ 2.05	10.52 $\pm$ 0.93	28.44 $\pm$ 7.6	0.22 $\pm$ 0.06
非血瘀证组	24	192.21 $\pm$ 63.68	11.76 $\pm$ 1.48	10.31 $\pm$ 0.74	27.17 $\pm$ 6.22	0.21 $\pm$ 0.05
t 值		-1.378	-0.157	-0.960	-0.712	-1.160
P 值		0.173	0.876	0.340	0.479	0.250

注: PLT, 血小板计数; PDW, 血小板分布宽度; MPV, 平均血小板体积; PLCR, 大型血小板比率; PCT, 血小板比容

表 3 冠心病血瘀证与凝血功能及血小板指标相关性

指标	项目	PT	INR	APTT	FIB	PLT	PDW	MPV	PLCR	PCT
冠心病血瘀证	r 值	-0.263	-0.264	-0.171	-0.112	0.139	-0.050	0.106	0.072	0.110
	P 值	0.024	0.023	0.144	0.343	0.237	0.672	0.368	0.540	0.352

注: PT, 凝血酶原时间; INR, 国际标准化比值; APTT, 活化部分凝血活酶时间; FIB, 纤维蛋白原; PLT, 血小板计数; PDW, 血小板分布宽度; MPV, 平均血小板体积; PLCR, 大型血小板比率; PCT, 血小板比容

无显著相关性 ($P > 0.05$)。

3.4 冠心病血瘀证影响因素二元 Logistic 回归分析

表 4 示, 以冠心病血瘀证为因变量, 以 PT、INR、APTT、FIB、PLT、PDW、MPV、PLCR 及 PCT 为自变量, 行二元 Logistic 回归分析, 结果显示, INR 是冠心病血瘀证的影响因素。

表 4 冠心病血瘀证影响因素二元 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误差	χ^2 值	自由度	P 值	OR 值
血瘀证	5.754	2.519	5.220	1	0.022	315.555
INR	-4.912	2.456	4.000	1	0.045	0.007
PT	-	-	-	1	0.972	-
APTT	-	-	-	1	0.879	-
FIB	-	-	-	1	0.722	-
PLT	-	-	-	1	0.200	-
PDW	-	-	-	1	0.507	-
MPV	-	-	-	1	0.186	-
PLCR	-	-	-	1	0.245	-
PCT	-	-	-	1	0.309	-

注: INR, 国际标准化比值; PT, 凝血酶原时间; APTT, 活化部分凝血活酶时间; FIB, 纤维蛋白原; PLT, 血小板计数; PDW, 血小板分布宽度; MPV, 平均血小板体积; PLCR, 大型血小板比率; PCT, 血小板比容

4 讨论

冠心病属于中医“胸痹”“心痛”范畴, 其病因有正虚、寒凝、气滞、痰浊、瘀血等, 但基本病机为心脉瘀阻, 血瘀证是冠心病中最常见的证型之一。现代医学认为, 冠心病血瘀证的形成与体内脂质代谢紊乱、血管内皮损伤以及凝血机制失常、血液处于血栓前高凝状态的病理生理相似^[8]。

研究显示, 血栓形成是冠心病的主要病理过程^[9], 并且是导致急性冠状动脉综合征的危险因素。为有效减少或消除冠心病心血管不良事件的发生, 做好冠心病的二级预防, 应对可控危险因素进行积极治疗^[10-11], 应用何种抗凝和抗血小板药物以作为冠心病患者的最优治疗方案, 平衡出血风险和血栓风险, 一直是临床研究的热点。

血液凝固是由凝血因子按一定顺序相继激活而产生的凝血酶最终使纤维蛋白原变为纤维蛋白的过程, 因此, 凝血过程可分为凝血酶原复合物的形成、凝血酶原的激活和纤维蛋白的生成 3 个基本步骤。PT 作为评价机体外源性凝血功能的重要指标^[12], 用来评定先天性或获得性纤维蛋白原、凝血酶原和凝血因子 V、VII、X 在体内的含量, PT 值缩短, 提示机体处于高凝状态或并发血栓性疾病。INR 使不同实验室和不同试剂测定的 PT 具有可比性, 二者均为反映体内血液凝血功能的重要参

考依据, 可用于评价患者凝血系统功能, 并指导抗凝、抗栓药物的使用。

本研究结果显示, 冠心病血瘀证患者 PT、INR 值低于非血瘀证患者 ($P < 0.05$), 提示冠心病血瘀证患者凝血因子被过度激活, 血液凝固需要的时间更短, 血液呈高凝状态, 血栓形成风险高于非血瘀证患者, 与近年来研究发现的冠心病血瘀证存在高凝血和低纤溶状态的结论一致^[13]。中医学对血瘀证的阐述, 如“血凝而不行”“凝血蕴里不散”等, 均说明血在脉中不能“如水之流”, 存在血液流变性的异常^[14], 推测冠心病血瘀证患者由于血液循环和微循环障碍^[15], 内皮细胞损伤严重, 内皮下中层胶原纤维裸露, 从而激活了凝血系统, 使凝血因子大量生成。凝血因子作为血小板的强诱导剂, 可引起不依赖于血小板颗粒分泌的聚集反应^[16], 从而加剧了血瘀证患者的血栓风险。经 Pearson 相关性检验, 发现冠心病血瘀证患者血栓形成风险与 PT、INR 有显著相关性, 进一步证明, 冠心病血瘀证患者血栓形成与其凝血因子大量产生从而导致血小板聚集能力增强这一病理过程密切相关。二元 Logistic 回归分析显示, INR 是冠心病血瘀证血栓形成风险的独立影响因素, 提示 INR 增高可作为冠心病血瘀证的辨证参考依据之一。毛以林等^[17]曾将凝血因子 VII 的活性增高作为冠心病血瘀证辨证参考依据, 二者相互结合, 在系统、细胞、分子水平上为中医临床诊断和治疗提供更广泛、更精确的依据。另外, 由于血小板指标组间差异不显著, 提示冠心病血瘀证患者凝血酶原及其他凝血因子的含量增多, 造成血小板聚集能力增强可能是其血栓形成的主要原因, 而血小板数量增多在其血栓形成中发挥的作用并不显著。因此, 在冠心病血瘀证患者的抗栓治疗中, 应着重阻断血小板聚集反应的发生, 寻找可抑制血小板聚集反应过程的药物作用靶点。

参考文献

- [1] 马海平, 郑宏. 凝血功能在冠心病非心脏手术围术期的研究 [J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(3): 155-158.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [3] Criteria Committee New York Heart Association Inc. Diseases of the heart and blood vessels nomenclature and criteria for diagnoses [M]. 6th edition. Boston: little Brown, 1964: 114.
- [4] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准

化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75-76.

[5] Qaseem A, Fihn SD, Williams S, et al. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association Society of Thoracic Surgeons [J]. Ann Intern Med, 2012, 157(10): 729-734.

[6] 付长庚, 高铸桦, 王培利, 等. 冠心病血瘀证诊断标准研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1285-1286.

[7] 朱忠勇. 凝血酶原时间和活化部分凝血酶时间测定标准 [J]. 中华医学检验杂志, 1998, 21(5): 308-312.

[8] 李杰, 袁肇凯. 冠心病血瘀证的病机研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(7): 613-614.

[9] 袁肇凯, 黄献平, 简维雄, 等. 冠心病辨证与血凝纤溶系统关系的临床研究 [J]. 云南中医药学院学报, 2009, 32(3): 1-4.

[10] 陆国平, 吴志俊, 戚文航, 等. 他汀类药物与动脉粥样硬化斑块消退 [J]. 中国循环杂志, 2007, 22(1): 69-72.

[1] 赵旭兰, 张世阳, 赵会颖, 等. 老年急性冠状动脉综合征患者血清胆红素、脂蛋白(a)水平及其冠状动脉硬化严重程度关系 [J]. 中国循环杂志, 2010, 25(4): 267-269.

[2] 陶冶, 张允岭, 侯小兵, 等. 急性脑梗死证候要素与凝血因子相关性研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(11): 779-780.

[3] 继东, 乔云, 武传龙, 等. 冠心病病人胰岛素抵抗与中医辨证分型及纤溶系统活性的相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(5): 408-410.

[4] 王晓岚, 于之敬, 王晓洛, 等. 血小板 α 颗粒蛋白140与血瘀证 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(5): 27-28.

[5] 陈可冀, 张之南, 梁子钧, 等. 血瘀证与活血化瘀研究 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 368-369.

[6] Quinn M, Fitzgerald D. 血小板功能: 评估、诊断和治疗 [M]. 卢瑾, 郭如华, 译. 北京: 科学出版社, 2008: 4-5.

[7] 毛以林, 袁肇凯, 黄献平, 等. 冠心病血瘀证与凝血因子Ⅶ的关系 [J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(4): 2094-2095.

Correlations of Blood Stasis Syndrome of Coronary Heart Disease with Coagulation Function and Platelet Parameters

ZHANG Wantong¹, CHU Yuguang¹, HU Yuanhui¹, SONG Qingqiao¹, SHANG Xiuyang¹, WU Huaqin¹, JIA Dailin¹, MENG Hao^{1,2}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the correlation of blood stasis syndrome of coronary heart disease with coagulation function and platelet parameters. **Methods** 74 patients with coronary heart disease were enrolled, including 50 cases with blood stasis syndrome and the other 24 without it. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), platelet large cell ratio (PLCR) and plateletcytocyrit (PCT) in both groups were detected. International normalized ratio (INR) was calculated. All the parameters were compared between two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation of blood stasis syndrome with parameters. Binary Logistic regression analysis was used to investigate the influential factors of blood stasis syndrome of coronary heart disease.

Results PT and INR in blood stasis syndrome group were significantly lower than those in non-blood stasis syndrome group ($P < 0.05$). Platelet parameters showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). Blood stasis syndrome of coronary heart disease was correlated with PT and INR ($P < 0.05$). INR is an influential factor of blood stasis syndrome of coronary heart disease. **Conclusion** There is close relationship between blood stasis of coronary heart disease and coagulation function, reflected by lower PT and INR.

Keywords coronary heart disease; blood stasis syndrome; coagulation function; platelet parameter; correlation analysis

(收稿日期: 2015-01-08; 修回日期: 2015-03-13)

编辑: 王利芬