

复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响

蔡洪滨¹ 姚朱华^{1*} 高 仪²

(1. 天津市人民医院心脏内科, 天津市红桥区芥园道 190 号, 300130;

2. 天津市中医药研究院附属医院)

* 通讯作者: yzhpei@yahoo.com.cn, (022)27557410

[摘要] 目的 观察复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对不稳定型心绞痛患者的作用。方法 将 102 例不稳定型心绞痛患者随机分为 3 组, 在常规治疗的基础上, 复方丹参滴丸组(33 例)给予复方丹参滴丸每次 270 mg, 每日 2 次, 口服。氯吡格雷片组(35 例)给予氯吡格雷片每次 75 mg, 每日 1 次, 口服。联合治疗组(34 例)给予前两种治疗方案联合治疗。各组均治疗 3 周后观察患者的症状疗效及心电图疗效, 测定血小板聚集率及血栓素 B_2 (TXB₂)。结果 复方丹参滴丸组、氯吡格雷片组、联合治疗组症状疗效总有效率分别为 90.9%、91.4%、94.1%, 心电图疗效总有效率分别为 81.8%、85.7%、88.2%, 各组症状及心电图总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组患者治疗后血小板聚集率及 TXB₂ 较治疗前均明显降低($P<0.01$)。治疗后联合治疗组血小板聚集率和 TXB₂ 降低程度明显优于其他两组($P<0.05$)。结论 复方丹参滴丸联合氯吡格雷片在抗血小板聚集方面明显优于单用复方丹参滴丸或氯吡格雷片。

[关键词] 不稳定型心绞痛; 复方丹参滴丸; 氯吡格雷; 血小板; 血栓素 B_2

Effect of Compound Danshen Dripping Pill Combined with Clopidogrel on Platelet Function in Patients with Unstable Angina

CAI Hongbin¹, YAO Zhuhua¹, GAO Yi²

(1. Tianjin People's Hospital, Tianjin 300130; 2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Compound Danshen Dripping Pill (CDDP) combined with clopidogrel for unstable angina (UA). **Methods** Totally 102 UA patients were randomized into the CDDP group (33 cases), clopidogrel group (35 cases) and CDDP+clopidogrel group (34 cases). The patients in the CDDP group were orally taken 270 mg CDDP twice daily on the basis of routine treatment. The patients in the clopidogrel group were orally taken 75 mg clopidogrel once daily. The CDDP+clopidogrel group was given the combo therapy of the CDDP group and clopidogrel group. After the treatments were given to each of groups for 3 weeks, the improvement of clinical symptoms and electrocardiogram (ECG) ST segment changes were evaluated. The platelet aggregation function and thromboxane B_2 (TXB₂) levels were measured before and after treatment. **Results** There was no significant difference between groups in the total effective rate and ECG effective rate ($P>0.05$). The platelet aggregation rates and TXB₂ levels were significantly decreased in all groups after treatment ($P<0.01$), especially in the CDDP+clopidogrel group ($P<0.05$). **Conclusion** The combo therapy of clopidogrel and CDDP is more effective in inhibiting platelet aggregation than single treatment. It provides the basis for clinical integrative antithrombotic therapy. **Keywords** unstable angina; Compound Danshen Dripping Pill; clopidogrel; platelet; thromboxane B_2

不稳定型心绞痛(UA)是一种常见的缺血性心脏病,其病情变化多端,既可逆转为稳定型心绞痛,也可能迅速进展为急性心肌梗死,因此正确、及时诊治 UA 具有重要的临床意义^[1]。冠状动脉粥样硬化是 UA 的发病基础,血小板是血栓形成的主要因素^[2]。因此,干预血小板功能、有效抑制血小板活化、抗血小板聚集对控制并预防 UA 发展至关重要^[3]。近年来研究亦证明,使用抗血栓药物治疗急性冠状动脉综合征可显著降低死亡和 Q 波心肌梗死的发病率^[4]。本研究对临床诊断为 UA 的患者,

分别采用氯吡格雷片、复方丹参滴丸及复方丹参滴丸联合氯吡格雷片抗血栓治疗并进行对比分析,旨在观察疗效及比较 3 种治疗方法对 UA 患者血小板功能的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

102 例病例为 2009 年 5 月至 2012 年 5 月天津市人民医院心内科和天津市中医药研究院附属医院心血管科门诊及住院的 UA 患者。采用随机数字表法分为各组,复方丹参滴丸组 33 例,男 18 例,女

15 例, 年龄 45~69 岁, 平均年龄(55.62±6.30)岁, 病程 3~18 h, 平均病程(12.77±5.30)h; 氯吡格雷片组 35 例, 男 20 例, 女 15 例, 年龄 44~68 岁, 平均年龄(57.02±7.50)岁, 病程 3~19 h, 平均病程(11.89±4.39)h; 联合治疗组 34 例, 男 17 例, 女 17 例, 年龄 42~69 岁, 平均年龄(56.79±5.89)岁, 病程 2~18 h, 平均病程(12.45±6.13)h。各组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准: 参照《不稳定心绞痛诊断和治疗建议》^[5] 制定。①根据心绞痛发作时的性质、特点、体征、心电图改变及冠心病危险因素等, 结合临床综合诊断。②及时记录并对比发作和缓解后的心电图, 动态 ST 段水平或下斜型压低 ≥ 1 mm 或 ST 段抬高(肢导 ≥ 1 mm, 胸导 ≥ 2 mm)有诊断意义, 若 T 波假性正常化或发作时心前区多导联 T 波倒置考虑 UA; ST 段压低 0.05~1 mm 者高度怀疑 UA。

中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6] 制定。气虚血瘀证: 胸部闷痛, 甚至胸痛彻背, 轻者仅感胸闷憋气呼吸不畅; 舌红或暗, 少苔, 脉沉细数涩或促结代。

1.3 纳入标准

符合以上诊断及辨证标准; 年龄 35~75 岁; 心绞痛发作时均伴有心电图 2 个肢体导联或 2 个以上相邻胸前导联 ST 段下降 ≥ 0.1 mV, T 波倒置或平坦, 症状缓解后 ST 段恢复正常; 心绞痛用药前 24 h 至少有 2 次以上发作; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

伴有肝、肾或造血系统等严重疾病和重度心肺系统疾病者; 经心电图及心肌酶学检查诊断急性心肌梗死者; 近 4 周内使用氯吡格雷片、双嘧达莫、华法林、非甾体类抗炎药物者。

2 方法

2.1 治疗方法

各组患者均给予阿司匹林、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、钙离子阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及调脂药物等常规治疗。在此基础上, 复方丹参滴丸组给予复方丹参滴丸(天津天力士制药股份有限公司, 国药准字: Z1095011)每次 270 mg, 每日 2 次, 口服。氯吡格雷片组给予氯吡格雷片(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司, 国药准字: J20040006)每次 75 mg, 每日 1 次, 口服。联合治疗组给予前两

种治疗方案联合治疗。各组疗程均为 3 周, 期间患者心绞痛急性发作时给予硝酸甘油片舌下含服。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床症状 治疗前后记录心率、血压, 各做 1 次 12 导联同步静息心电图[深圳安科高技术股份有限公司, 注册号: 国药管械(进)字 2001 第 2210956 号]; 记录治疗期间心绞痛发作次数、持续时间、程度, 硝酸甘油消耗量。

2.2.2 血清凝血指标检测 患者于入组前及用药后各采集空腹静脉血 5 ml, 检测血小板聚集率及血栓素 B_2 (TXB₂) 水平。血小板聚集率采用比浊法, 诱导剂选用二磷酸腺苷 (ADP, Sigma 公司, 批号: B1014) 及肾上腺素 (EP, Helena 公司, 批号: 100154-200503)。ADP 终浓度分别为 2.5、5 μ mol/L; EP 浓度为 30.0 μ mol/L, 血小板聚集率单位 %。TXB₂: 用放免法测定, 试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所, 批号: 20090725, 严格按试剂盒说明书操作。

2.3 疗效判定标准

症状疗效标准 参照文献^[7] 制定。显效: 心绞痛发作次数减少 $\geq 80\%$, 劳累程度不引起心绞痛; 有效: 心绞痛发作次数减少 50%~79%; 无效: 心绞痛发作次数减少 $<50\%$, 或心绞痛发作频率、程度及持续时间加重。

心电图疗效标准 参照文献^[7] 制定。显效: 静息心电图大致恢复正常; 有效: 静息心电图缺血性 ST 段下降, 治疗后回升 1.5 mV 以上, 或主要导联 T 波倒置变浅达 50% 以上, 或 T 波平坦转直立; 无效: 静息心电图与治疗前基本相同, 或静息心电图 ST 段较治疗前下降 0.5 mV 以上, 主要 T 波加深 50% 以上或直立 T 波变为平坦或平坦 T 波转为倒置。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件处理数据, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验; 率的比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 各组患者症状疗效比较

表 1 示, 各组患者症状疗效总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组患者症状疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
复方丹参滴丸组	33	20(60.6)	10(30.3)	3(9.1)	30(90.9)
氯吡格雷片组	35	22(62.9)	10(28.6)	3(8.6)	32(91.4)
联合组	34	23(67.6)	9(26.5)	2(5.9)	32(94.1)

表 2 各组患者治疗前后血小板聚集率及 TXB₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血小板聚集率(%)			TXB ₂ (pg/ml)
			ADP(2.5 μ mol/L)	ADP(5 μ mol/L)	EP(300 μ mol/L)	
复方丹参滴丸组	治疗前	33	61.48 $\pm$ 3.31	73.64 $\pm$ 4.86	54.99 $\pm$ 2.42	432.86 $\pm$ 84.38
	治疗后	33	33.79 $\pm$ 2.99 [*] Δ	36.25 $\pm$ 2.16 [*] Δ	20.91 $\pm$ 1.42 [*] Δ	325.91 $\pm$ 57.92 [*] Δ
氯吡格雷片组	治疗前	35	62.54 $\pm$ 2.89	73.56 $\pm$ 4.23	55.23 $\pm$ 3.01	428.77 $\pm$ 90.12
	治疗后	35	32.57 $\pm$ 3.12 [*] Δ	35.57 $\pm$ 2.36 [*] Δ	21.12 $\pm$ 1.56 [*] Δ	307.83 $\pm$ 60.73 [*] Δ
联合治疗组	治疗前	34	62.13 $\pm$ 3.11	74.36 $\pm$ 4.12	54.65 $\pm$ 2.89	433.29 $\pm$ 83.72
	治疗后	34	30.34 $\pm$ 3.62 [*]	33.81 $\pm$ 3.14 [*]	20.11 $\pm$ 1.02 [*]	289.35 $\pm$ 61.23 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与联合治疗组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

3.2 各组患者治疗前后血小板聚集率及 TXB₂ 水平比较

表 2 示,各组患者治疗后血小板聚集率及 TXB₂ 较治疗前均明显降低($P<0.01$)。联合治疗组血小板聚集率和 TXB₂ 降低程度均明显优于其他两组($P<0.05$)。

3.3 各组患者心电图疗效比较

表 3 示,各组患者心电图疗效总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 各组患者心电图疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
复方丹参滴丸组	33	15(45.5)	12(36.4)	6(18.2)	27(81.8)
氯吡格雷片组	35	17(48.6)	13(37.1)	5(14.3)	30(85.7)
联合治疗组	34	18(52.9)	12(35.3)	4(11.8)	30(88.2)

4 讨论

复方丹参滴丸是临床治疗 UA 的常用中药制剂,主要的有效成分是丹参。丹参多酚酸盐是从丹参中提取的以丹酚酸 B 镁为主要成分的水溶性酚类化合物。现代药理研究显示,丹酚酸 B 镁可通过抗氧化、抗炎、抗血小板聚集和调节血脂代谢与内皮细胞功能等多种机制及途径发挥其保护冠状动脉血管的作用^[8]。本研究结果显示,丹参对 EP 和 ADP 引起的血小板聚集均有明显抑制作用,从而可降低血栓形成的几率。

氯吡格雷片属吩吡啉类化合物,其选择性地与血小板表面腺苷环化酶偶联的二磷酸腺苷受体结合,防止 ADP 介导的糖蛋白 II b/III a 受体活化和继发的纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 受体结合,从而产生不可逆性抗血小板凝集效果^[9]。本研究结果亦表明,经氯吡格雷片干预后,患者的 ADP、EP 和 TXB₂ 较治疗前有显著降低($P<0.01$),说明氯吡格雷片可有效抑制血小板聚集。血栓素 A₂(TXA₂)和 ADP 是血小板聚集反应中的 2 个相互独立的环

节,相比于单独抑制 1 个环节,同时抑制这 2 个环节具有更好的抗血小板聚集功效。因此,复方丹参滴丸联合氯吡格雷片从两方面同时降低血小板聚集率,因而取得较强的抗凝效果,也将对临床更有效地治疗 UA 提供方法指导和理论依据。

本研究结果表明,各组 UA 患者症状疗效和心电图疗效均相当。复方丹参滴丸和氯吡格雷片联合应用在降低血小板聚集率和 TXB₂ 方面显示出明显优势。但由于本研究病例数较少,没有经过长期随访,其在临床上是否能够发挥稳定斑块、改善血小板抵抗的作用尚须进一步研究。

参考文献

- [1]刘奕.不同剂量氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板功能及血流变的影响[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(1):16-17.
- [2]李晓,丁书文,姜萍.心和颗粒剂保护冠心病患者血管内皮损伤的临床研究[J].中医杂志,2000,41(11):661-664.
- [3]王承龙,张大武,王培利,等.急性冠状动脉综合征中医证候要素分析[J].中医杂志,2011,52(19):1654-1657.
- [4]叶今朝,叶菲.急性冠脉综合症的抗血栓药物治疗[J].中国药师,2004,7(2):140-142.
- [5]中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定心绞痛诊断和治疗建议[J].中华心血管病杂志,2000,28(6):409-412.
- [6]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,2002:68-69.
- [7]陈灏珠.实用内科学[M].11版.北京:人民卫生出版社,2003:1373-1378.
- [8]李克明,付桂香.丹参中丹酚酸 B 的药理研究进展[J].中日友好医院学报,2008,22(6):366-367,377.
- [9]戴倩,王俊.不稳定型心绞痛治疗进展[J].疑难病杂志,2007,6(8):505-508.

(收稿日期:2012-09-25;修回日期:2012-11-28)

[编辑:王利芬]