

三七通舒胶囊联合阿司匹林治疗老年冠心病的安全性及对凝血酶原时间国际标准化比率、D-二聚体和凝血酶原时间的影响

敬鸿博¹, 何春香², 张金龙², 谭亚萍²

1. 绵阳市中医医院 预防保健科, 四川 绵阳 621000

2. 绵阳市中医医院机关分院 内六科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探究三七通舒胶囊联合阿司匹林治疗老年冠心病的安全性及对凝血酶原时间国际标准化比率 (PT-INR)、D-二聚体 (D-D)、凝血酶原时间 (PT) 的影响。**方法** 选取绵阳市中医医院在2012年1月—2015年12月收治的、符合纳入标准的老年冠心病患者90例。根据治疗方法不同分为对照组 ($n=45$) 及观察组 ($n=45$)。对照组给予患者控制血压、血糖、血脂等常规治疗, 同时口服拜阿司匹林 0.1 g/次, 1次/d, 睡前服用; 观察组在对照组基础上联合三七通舒胶囊 200 mg/次, 3次/d; 疗程均为6个月。对比两组治疗前后 PT-INR、D-D、PT、血小板聚集功能 (PAgT)、肝肾功能指标及不良反应情况。**结果** 治疗后, 两组 PAgT 及 D-D 降低, PT 及 PT-INR 延长, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组 PAgT、PT、PT-INR 均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。两组治疗前后的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血尿素氮 (BUN) 及血肌酐 (Cr) 差异无统计学意义。观察组的不良反应发生率 (4.44%) 明显低于对照组 (24.44%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 三七通舒胶囊联合阿司匹林治疗老年冠心病是安全、有效的。

关键词: 三七通舒胶囊; 冠心病; 老年; 血小板凝集功能

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2269-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.026

Effect of Sanqi Tongshu Capsule on safety of elderly patients with coronary heart disease and its effects on PT-INR, D-D and PT

JING Hongbo¹, HE Chunxiang², ZHANG Jinlong², TAN Yaping²

1. Preventive Health Care Department, Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang 621000, China

2. Internal Medicine Department, Branch Office of Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of sanqi saponins on the safety of elderly patients with coronary heart disease and its effects on PT-INR, D-D and PT. **Methods** 90 elderly patients with coronary heart disease in our hospital from January 2012 to December 2015 were selected into the clinical data. The patients were divided into the control group ($n=45$) and the experimental group ($n=45$) by random number table. The control group was treated with aspirin, the experimental group was treated with Sanqi Tongshu Capsule. The PT-INR, D-D, PT, PAgT, liver and kidney indexes and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, PAgT and D-D decreased significantly ($P<0.05$), PT and PT-INR prolongation significantly ($P<0.05$). The PAgT, PT and PT-INR in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The difference of ALT, AST, BUN and Cr between the two groups before and after treatment were not statistically significant. The incidence of adverse reactions in the experimental group was significantly lower than that in the control group (24.44% vs 4.44%, $P=0.02$). **Conclusions** Sanqi Tongshu Capsule is safe and effective in the treatment of senile coronary heart disease.

Key words: Sanqi Tongshu Capsule; coronary heart disease; elderly; platelet aggregation function

冠心病属于临床常见的心血管内科疾病,近年来发病率呈现上升趋势,其发生和发展同动脉粥样

收稿日期: 2018-10-23

基金项目: 四川省科技攻关项目 (2017JY0315)

第一作者: 敬鸿博 E-mail: teuq9333127@163.com

硬化、血栓形成相关,临床采取抗血栓形成贯穿在各类心血管疾病的预防和治疗过程中,传统的药物阿司匹林一直是临床常用药物,但是其会带来出血、肝肾损伤等一系列不良反应,且阿司匹林对于血小板作用缺乏一致性,长期应用存在阿司匹林抵抗。中医学认为冠心病属于“胸痹”范畴,发病病机为心脉瘀阻,淤血阻滞心脉,不通则痛,因此临床主要采取活血化瘀为主的治疗方法^[1]。为了探讨中西医结合治疗应用在老年冠心病患者中的效果,本院进行了观察分析。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取绵阳市中医医院2012年1月—2015年12月收治的90例老年冠心病患者,按治疗方法不同分为对照组($n=45$)及观察组($n=45$)。对照组男性25例,女性20例;年龄62~83岁,平均年龄(75.84 ± 9.52)岁,病程1~7年,平均(4.63 ± 1.79)年。观察组男性23例,女性22例;年龄62~81岁,平均年龄(75.85 ± 9.44)岁,病程1~8年,平均(4.67 ± 1.85)年。两组性别、年龄、病程等基线资料差异无统计学意义。所有患者及其家属对本研究知情同意,并签署相关知情同意书。

1.2 病例选择

具有完整用药记录及凝血指标记录;年龄 ≤ 85 岁;有稳定或不稳定型心绞痛史或心肌梗死史;血小板计数范围在 $100 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$;冠脉造影示冠脉粥样硬化;无胃或食管溃疡;无肝肾损害、凝血功能障碍;无药物过敏史;可停用华法林、低分子肝素等药物者。

1.3 治疗方法

对照组给予患者控制血压、血糖、血脂等常规治疗,同时口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078,规格100 mg,药品批号20150618)0.1 g/次,1次/d,睡前服用,连续治疗6个月后观察治疗效果。

观察组在对照组基础上联合三七皂苷成分为主的三七通舒胶囊(成都华神集团股份有限公司制药厂生产,国药准字Z20030109,规格200 mg,药品批号20160216)200 mg/次,3次/d,连续治疗6个月后观察治疗效果。

1.4 观察指标及检测方法

患者晨起空腹抽取静脉血,测定患者肝肾功能变化情况。将1.8 mL血置于3.18%枸橼酸抗凝试管中,抗凝剂和血液比例为1:9,采用Thromboscreen400C自动血液凝血分析仪测定凝血酶原时间国际标准化比率(PT-INR)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT);采用普利生四通道血小板聚集分析仪测定血小板聚集功能(PAgT)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件。采用 t 检验来计算计量资料平均值的差异程度,采用 χ^2 检验来计算计数资料的构成比的差异程度。

2 结果

2.1 对照组与观察组血小板凝集功能

两组治疗前的PAgT、PT、PT-INR、D-D差异无统计学意义;治疗后,两组PAgT及D-D降低,PT及PT-INR延长,同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组PAgT、PT、PT-INR均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后D-D差异无统计学意义。见表1。

2.2 对照组与观察组肝功能指标

两组治疗前后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)及血肌酐(Cr)差异无统计学意义,见表2。

2.3 对照组与观察组不良反应情况

对照组发生皮下出血、恶心、大便潜血阳性的例数分别为3例、5例及3例,不良反应总发生率为24.44%(11/45);观察组发生皮下出血、大便潜血阳性例数分别为1例、1例,不良反应总发生率为4.44%(2/45)。观察组的不良反应发生率明显低于

表1 两组血小板凝集功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on platelet aggregation function between two groups

组别	n/例	时间	PAgT/%	PT/s	PT-INR	D-D/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	45	治疗前	75.62 $\pm$ 7.71	9.22 $\pm$ 1.63	1.05 $\pm$ 0.11	1.20 $\pm$ 0.83
		治疗后	63.42 $\pm$ 5.51*	10.26 $\pm$ 1.57*	1.22 $\pm$ 0.17*	0.53 $\pm$ 0.44*
观察	45	治疗前	75.67 $\pm$ 7.78	9.27 $\pm$ 1.59	1.03 $\pm$ 0.14	1.22 $\pm$ 0.85
		治疗后	70.52 $\pm$ 7.22*#	13.07 $\pm$ 0.84*#	1.33 $\pm$ 0.25*#	0.70 $\pm$ 0.61*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表2 两组肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver and kidney function indexes between two groups

组别	n/例	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cr/(μg·mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	20.71±6.92	23.52±7.20	5.37±1.69	67.93±11.72
		治疗后	21.22±7.05	23.55±7.25	5.35±1.72	67.89±11.80
观察	45	治疗前	20.76±6.87	23.57±7.17	5.40±1.71	67.87±11.75
		治疗后	21.17±7.01	23.58±7.24	5.40±1.68	67.90±11.72

对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组不良反应情况比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮下出血/例	消化道症状/例	恶心/例	大便潜血阳性/例	总发生率/%
对照	45	3	0	5	3	24.44
观察	45	1	0	0	1	4.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

近年来,随着人民生活水平的提高,老年人群中冠心病的发病率逐年上升,心脑血管事件的发生率不断提升,目前临床对于冠心病治疗提前到对各种危险因素的控制,研究显示冠心病的基础病变是血管发生动脉粥样硬化,伴随着动脉粥样硬化的进展,易损斑块发生破裂会造成血小板集聚与血栓形成,容易造成急性冠心病事件发生,如急性冠脉综合征和冠心病猝死^[2-3]。此外老年人群属于特殊群体,患者肝肾功能减退,因此对于药物的耐受能力较差,容易发生药物不良反应,比如应用阿司匹林后容易导致胃肠道出血,因此高龄属于冠心病独立的危险因素,抗血小板治疗过程中出血风险较大,抗凝治疗的难度很大^[4]。中医学认为本病属于“胸痹”范畴,为本虚标实之症,一般是气血或者气阴两虚导致血瘀痰阻或者气滞寒凝,老年患者由于脏腑功能减弱,脾胃运化不足,气血生化乏源,脾胃运化水液市场,水聚而成湿最终成痰,痰湿阻络,气血运行不畅成淤,痰淤互结阻在心脉,不通则痛,不荣则痛,因此临床表现出胸痛、胸闷等症状,因此中医学提倡采取活血化瘀为主的治疗原则^[5]。中医治疗冠心病具有独特的优势,一方面能够配合西药更好的改善患者临床体征,另一方面能够调理患者全身状态,提升患者生活质量,对人体毒副作用小,更适合应用在肝肾功能减退的老年患者中减少西药用量,

降低不良反应发生率^[6]。

本院以往采用阿司匹林进行抗凝治疗,该药物属于环氧酶-1抑制剂,作用点在花生四烯酸到内过氧化过程抑制环氧酶-1减少血栓素A2生产,进而抑制血小板凝集,阿司匹林在心脑血管疾病中的一级、二级预防中具有无法替代和举足轻重作用,但是在临床研究过程中发现广泛应用阿司匹林一方面会带来出血以及肝肾损伤等不良反应,另一方面患者可能发生血栓事件,不仅无法达到治疗和预防目的,反而增加了不良反应,临床将这种现象称为阿司匹林抵抗^[7]。本研究联合三七通舒胶囊进行治疗,其主要有效成分为三七皂苷物质,一方面三七皂苷能够显著抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板集聚,抑制血小板表面GPIIb/IIIa分子和钙依赖性纤维蛋白原受体结合并抑制ADP同血小板膜受体结合,产生抗血小板集聚作用^[8];另一方面三七皂苷可以抑制胶原诱导血小板集聚,让血小板释放5羟色胺含量减少,血小板内的cAMP含量增多,通过升高血管内皮细胞内的一氧化氮,发挥抗血小板黏附集聚高凝,同时提升血浆组织型纤溶酶原活性,提升内皮细胞分泌t-PA能力,患者自身纤溶能力增强,产生抗血栓形成作用^[9];此外三七皂苷有效单体对于ADP诱导的血小板集聚作用具有抑制效果,对ADP和环匹阿尼酸激动血小板钙离子内流也具有抑制效果,因此三七皂苷抑制血小板活化途径通过多个环节实现,疗效显著^[10]。

本研究对凝血指标进行了观察,PT是反映血浆中凝血因子水平指标,其升高和降低反映出人体内凝血机制变化,血栓性疾病患者血液黏稠度与纤维蛋白含量升高,血小板集聚性升高,凝血因子活性增强,纤溶活性减低,PT会缩短^[11];PT-INR则是判断人体凝血功能重要指标,用在抗凝与溶栓时凝血功能监测,冠心病患者该因子水平明显降低;D-D则是凝血酶和与因子XII作用交联纤维蛋白精纤溶酶降解作用后终末产物,D-D浓度升高提示体内高凝状态,血管内皮损伤后心肌细胞坏死会刺激纤溶系

统,促使部分纤维蛋白降解,造成 $D-D$ 显著升高; $PAgT$ 则是衡量血小板集聚功能主要指标,同时也作为评价阿司匹林抗血小板作用主要指标^[12]。本研究显示,治疗后,两组 $PAgT$ 及 $D-D$ 升高, PT 及 $PT-INR$ 延长;观察组 $PAgT$ 、 PT 、 $PT-INR$ 均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明三七通舒胶囊联合阿司匹林应用在冠心病患者中能够发挥很好的抗凝血作用;但是两组治疗后 $D-D$ 差异无统计学意义,考虑可能同本研究纳入病例不足有关,有待进一步扩大样本量深入研究。在药物治疗安全性方面,两组治疗前后患者肝肾功能变化不明显,说明三七通舒胶囊联合阿司匹林应用在冠心病患者中不会对患者肝肾功能产生影响。观察组的不良反应发生率4.44%明显低于对照组24.44%,差异具有统计学意义,说明联合三七通舒胶囊能够有效降低治疗过程中不良反应发生率,减少阿司匹林抵抗发生。本研究的优势在于有效地将中医治疗方法和西医治疗方法进行了结合,两者联合应用安全可靠,为患者提供了新的综合治疗方案。但是本研究由于受到主观条件限制,特别是三七通舒胶囊的应用对于能够减少阿司匹林用量以及联合方案中阿司匹林合适剂量等方面均未能进行深入探讨,还有待深入研究。

综上所述,三七通舒胶囊治疗老年冠心病是安全、有效的。

参考文献

- [1] 郭旭.丹七软胶囊对冠心病患者的心肌保护及血液流变学改善作用[J].心血管康复医学杂志,2016,1(1):108-110.
- [2] 刘凤楼,崔志鹏,晁晓燕,等.三七总皂苷联合替罗非班对急性心肌梗死患者心肌再灌注及预后的影响研究[J].山西医药杂志,2016,45(8):930-933.
- [3] 戴友平,郭良玉,徐燕.羊藿三七胶囊治疗稳定型心绞痛临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(13):1551-1553.
- [4] 白以琳,孙涛,王颖娴,等.景天三七对阿司匹林所致胃出血大鼠血小板及血管壁功能的影响[J].检验医学,2016,31(2):131-134.
- [5] 杨清峰,崔德芝,阎小燕.血栓弹力图评测三七皂苷联合阿司匹林对老年冠心病患者抗栓疗效的影响[J].南京中医药大学学报,2016,32(5):425-427.
- [6] 涂雪松,余芾成,赵涛,等.三七通舒胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液对后循环缺血患者血液流变学和血流动力学的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,1(7):774-776.
- [7] 王登芹,张晓雪,宋国红,等.天麻三七汤对伴有焦虑症状高血压病患者血压变异性的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(8):718-722.
- [8] 霍瑞民,李炜莉,王廉昌,等.三七总皂苷治疗脑出血疗效观察及对高敏C反应蛋白的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(5):622-624.
- [9] 陈赫军,张霄,李洁,等.疏血通与三七总皂苷治疗急性脑梗死临床疗效及安全性比较的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(5):1-5.
- [10] 王栋梅.三七总皂苷干预颅脑外伤术后深静脉血栓形成的效果分析[J].辽宁中医药大学学报,2016,1(7):197-199.
- [11] 张毅,戴胜云,徐冰,等.三七总皂苷抗心肌缺血再灌注损伤的药理研究进展[J].江苏中医药,2017,49(1):82-85.
- [12] 荣星,吴婷婷,夏天和,等.MT1-MMP在病毒性心肌炎小鼠中的表达及三七总皂苷的干预作用[J].浙江医学,2016,38(6):405-408.