

· 研究报告 ·

血府逐瘀胶囊对重度血瘀证患者经皮冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗的调节作用

黄瑾^{1,2a}, 李璐奕^{2a}, 祁炜昱^{2b}, 黄瑛^{2b}, 曾颖^{2a}, 唐帆^{2a} (1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药理学部, 上海 200437; 2.上海市浦东新区人民医院: a.药剂科; b.心内科, 上海 201299)

[摘要] **目的** 观察血府逐瘀胶囊联合氯吡格雷治疗氯吡格雷抵抗患者的效果, 评价其改善氯吡格雷抵抗作用的效果。**方法** 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后氯吡格雷抵抗患者80人, 随机分组, 分别给予3种药物治疗方案: A组用国产氯吡格雷(泰嘉)加用血府逐瘀胶囊; B组使用进口氯吡格雷(波立维); C组用国产氯吡格雷(泰嘉)加用西洛他唑, 连续3个月, 采用血栓弹力图法检测干预后血小板抑制率。并随访患者半年, 观察临床不良事件的发生率。**结果** 治疗3个月后, 各组抑制率均有所提高, 且均有显著差异($P < 0.05$)。A组对血小板抑制的有效率达40%, 优于C组(33.33%), 与B组相当(40.74%)。对阿司匹林、氯吡格雷均不敏感的患者换用进口波立维对提高血小板抑制效果更佳; 仅对氯吡格雷不敏感的患者加用血府逐瘀胶囊对血小板抑制有协同作用。随访半年后发现, 联合使用血府逐瘀胶囊的时间延长可能会增强血小板抑制的效果, 但并不增加出血及凝血功能异常等风险。**结论** 血府逐瘀胶囊对提高血小板抑制率有一定的作用, 同时对出血风险影响较小。

[关键词] 血府逐瘀胶囊; 血瘀证; 氯吡格雷抵抗; 冠状动脉粥样硬化

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)06-0533-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.012

Regulating effect of Xuefuzhuyu capsule on clopidogrel resistance in patients with severe blood stasis syndrome after PCI operation

HUANG Jin^{1,2a}, LI Luyi^{2a}, QI Weigang^{2b}, HUANG Ying^{2b}, ZENG Ying^{2a}, TANG Fan^{2a} (1. Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Pudong New Area People's Hospital, a. Department of Pharmacy; b. Department of Cardiology, Shanghai 201299, China)

[Abstract] **Objective** To observe and evaluate the regulating effect of Xuefuzhuyu capsule combined with clopidogrel on clopidogrel resistance. **Methods** After PCI operation, 80 patients with clopidogrel resistance were randomly divided into three different treatments, A: clopidogrel (Tai Jia) combined with Xuefuzhuyu capsule; B: clopidogrel (Plavix); C: clopidogrel (Tai Jia) combined with cilostazol. After three months of continuous medication, and the inhibition rate of platelet aggregation was detected by thromboelastogram (TEG). The patients were followed up for half a year to observe the incidence of adverse events. **Results** After three months of treatment, the inhibition rates of the three groups were improved ($P < 0.05$). The effective rate of platelet inhibition in group A was 40% (10/25), which was higher to group C (33.33%), and which was equivalent to group B (40.74%). The effect of platelet aggregation inhibition was better in patients who were not sensitive to aspirin and clopidogrel and then with imported Plavix. And the treatment group of clopidogrel combined with Xuefuzhuyu capsule had a synergistic effect on platelet aggregation inhibition for clopidogrel insensitive patients. After six months' follow-up, it was found that the platelet inhibition was enhanced but the bleeding risk and abnormal coagulation function was not increased after prolonged using of Xuefuzhuyu capsule. **Conclusion** Xuefuzhuyu capsule had a certain effect on improving the inhibition rate of platelet aggregation, which had little effect on the risk of bleeding.

[Key words] Xuefuzhuyu capsule; blood stasis syndrome; clopidogrel resistance; coronary atherosclerosis

[基金项目] 浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd-2014-11); 浦东新区示范中药药剂学科(示范中药房)建设项目(PDZYXK-2-2013003)

[作者简介] 黄瑾, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学, Email: john70550@163.com

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者临床缺血事件的发生可能与抗血小板药物的抵抗有关^[1,2]。氯吡格雷抵抗的原因多种多样。血瘀证可能是氯吡格雷抵抗的中医发病机制之一^[3]。血府逐瘀汤系清代名医王清任集40余年经验所创活血化

瘀诸方中最具代表性的经典方,具有活血化瘀、行气止痛的功效^[4]。本研究对出现氯吡格雷抵抗的重度血瘀证患者进行个体化给药观察,比较活血化瘀中药对此类患者的治疗效果和安全性。选取氯吡格雷抵抗的患者根据血小板抑制率,给予3种不同的药物治疗方案,随访半年,评价活血化瘀中药的协同效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 入选标准

心血管内科经冠脉造影证实为冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD),经诊断为重度血瘀证,PCI治疗成功的患者;首次取血检查前还未服用氯吡格雷,或者已自行停药1周以上者;签署知情同意书。

1.1.2 排除标准

①严重心功能不全;②急/慢性肝、肾病变;③冠状动脉旁路术后;④短期内有外伤或外科手术;⑤围手术期有明显消化道出血症状及术中/术后有严重并发症;⑥对抗凝、抗栓药过敏者;⑦氯吡格雷治疗不满10 d者;⑧不愿意参加本研究者。

1.1.3 诊断和评估标准

血瘀证诊断计分标准参考中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制订的《血瘀证诊断标准》^[5],并结合冠心病患者的发病特点,参照北京西苑医院的血瘀证定量方法^[6]评估轻重程度,20~49分为轻度血瘀证,≥50分为重度血瘀证。

1.2 研究方法

1.2.1 分组

所有入选患者均成功实施PCI,于PCI术前给予300 mg氯吡格雷(深圳信立泰)负荷量,PCI术后第1天起服用氯吡格雷(深圳信立泰)75 mg维持剂量。于PCI术后第3天晨起空腹抽血化验血栓弹力图。若第1次测得血小板抑制率(T_1)<30%为氯吡格雷抵抗组,按照随机数字表法分组。A组加用血府逐瘀胶囊(天津宏仁堂药业有限公司,批准文号:国药准字Z12020223,批号:201410053),每次2粒,tid;B组改用氯吡格雷(波立维),剂量不变。C组加用西洛他唑。所有患者均同时服用阿司匹林100 mg/d及他汀类调脂药物,治疗和随访至少6个月。

1.2.2 不良事件

随访期内对患者出凝血指标及体征(如四肢淤血、牙龈出血及便血)进行观察和记录,并在治疗6个月末时,对因心血管疾病而死亡、再发心肌梗死、

心绞痛致二次入院、支架血栓、紧急血运重建、缺血性脑卒中等主要不良心脏事件(MACE)进行观察和记录。

1.2.3 血小板抑制率的测定

应用血栓弹力图(TEG)的方法检测服用氯吡格雷后的血小板抑制率。检测花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率,≤30%者为阿司匹林抵抗(AR),二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率≤30%者为氯吡格雷抵抗(CR)。PCI术后第3天,检测第1次血小板抑制率 T_1 值,以≤30%为氯吡格雷抵抗组。分组后第2次测血小板抑制率 T_2 值,于随访3个月时进行。

1.3 统计学方法

用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用频数表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄与性别分布

筛选浦东新区人民医院心血管内科2014年6月至2016年1月完成PCI术的患者312名,根据入组标准及排除标准,氯吡格雷抵抗(CR)发生率为35.26%(110/312)。患者在术前均给予300 mg氯吡格雷负荷量,PCI术后第1天起服用阿司匹林100 mg和氯吡格雷75 mg维持剂量。筛选随机入组80人,平均年龄为68.6岁。男性患者45人,占入组总人数的56.25%;女性患者35人,占入组总人数的43.75%。

2.2 分组

将CR患者(80例)随机分入3个治疗组,A组国产氯吡格雷75 mg qd加用血府逐瘀胶囊,给药剂量为2粒 tid,入组25人;B组改用进口氯吡格雷(波立维),给药剂量75 mg qd,入组27人;C组国产氯吡格雷加用西洛他唑,给药剂量为100 mg bid,入组21人。随访中,有7例脱落病例。

2.3 分组干预后的血小板抑制率

分组用药3个月后,血小板抑制率均较之前升高,且均有显著差异($P < 0.05$)。A组联合双抗的治疗方案对血小板抑制率改善有益,与加药前比较有显著差异($P < 0.05$),但血小板抑制率平均值仍<30%(表1)。各组药物方案调整后复查血小板抑制率达标情况详见表2。

2.4 对阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗患者干预后血小板抑制率比较

表1 各组药物方案调整前后血小板抑制率比较(%)

组别	调整前 (T ₁ 值)	调整后 (T ₂ 值)
A组(n=25)	14.14±8.91	27.10±11.55 *
B组(n=27)	12.87±9.39	25.35±14.63 *
C组(n=21)	15.18±7.50	23.31±11.02 *

* P<0.05,与T₁值比较

表2 各组药物方案调整后血小板抑制率达标情况比较

组别	抑制率 达标人数	有效率 (%)	抑制率均值 (%)
A组(n=25)	10	40	38.19±15.59 *
B组(n=27)	11	40.74	40.17±17.14
C组(n=21)	7	33.33	34.73±13.79

* P<0.05,与C组比较

表3 对阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗患者经药物方案调整后血小板抑制率比较(%)

组别	T ₁ 值		T ₂ 值	
	AA	ADP	AA	ADP
A组(n=10)	13.58±6.85	16.66±9.91	19.74±5.88	24.04±8.11
B组(n=11)	17.91±9.09	17.51±9.37	25.42±8.51 *	36.47±12.11 *
C组(n=10)	17.15±6.97	13.50±6.28	22.55±8.20 *	21.52±12.51 *

* P<0.05,与同组T₁值比较;AA:对阿司匹林抵抗,ADP:对氯吡格雷抵抗

仅对氯吡格雷不敏感的患者,3种治疗方案的T₂值与T₁值相比均有显著差异,说明3种方案对CR患者均有改善的作用,但未显示出统计学差异(表4)。组间比较发现,A组患者在联合血府逐瘀胶囊后,血小板抑制率达标者占46.67%(7/15),高于B组的25%(4/16)和C组的36.36%(4/11)。结果提示,可针对患者不同的血小板聚集抑制情况来进行个体化及经验性的用药调整,具有一定指导意义。

表4 仅对氯吡格雷不敏感患者的血小板抑制率比较

组别	T ₁ 值 (%)	T ₂ 值 (%)	P值
A组(n=15)	12.45±8.09	29.14±13.23	0.000 2
B组(n=16)	9.68±8.22	19.41±12.16	0.004
C组(n=11)	16.70±8.47	24.93±9.80	0.02

2.5 安全性随访

随访过程中,9人出现不同程度的四肢淤血、牙龈出血及便血等情况,但出血程度均较轻。35人出现不同程度的凝血功能异常,包括凝血酶原时间(PT)延长、活化部分凝血时间(APTT)延长或凝血酶时间(TT)延长,占比为31.82%(表5)。

药物方案调整前,血栓弹力图检测结果显示:对阿司匹林及氯吡格雷均呈低反应性(血小板抑制率均<30%)的患者占42.47%(31/73)。对阿司匹林和氯吡格雷均不敏感的患者,A组患者经血府逐瘀胶囊联合治疗并未显著改善血小板抑制率,用药调整前后对阿司匹林和氯吡格雷的敏感性均无显著差异(P>0.05),详见表3。

对阿司匹林、氯吡格雷均不敏感的患者,B组和C组的血小板抑制率T₂均比T₁升高,与调整前比较有显著差异(P<0.05)。由表3可见,B组患者ADP诱导的血小板抑制率T₂超过30%,说明换用进口氯吡格雷对于提高血小板抑制率的效果在3组内为最佳。

经观察,阿司匹林较氯吡格雷发生出血风险概率更高。患者随访中,对于轻微出血患者一般不做停药或减量处理,而对于严重出血患者会首先停用阿司匹林或改用小剂量阿司匹林,因此入组的患者没有因出血倾向而停用或减量氯吡格雷,也未出现加用血府逐瘀胶囊而引起的出血。

表5 氯吡格雷抵抗患者安全性事件比较

安全性事件	例数			合计
	A组	B组	C组	
四肢淤血、牙龈出血、便血	2	4	3	9
PT、APTT、TT延长	10	13	12	35
总计	12	17	15	44

3 讨论

氯吡格雷通过直接抑制ADP与其受体结合以及继发ADP介导的糖蛋白GP II b/III a复合物的活化而起作用,进而抑制血小板的聚集。但常规剂量的氯吡格雷并不能使所有患者受益。本地就诊患者中,CR的发生率为35.26%(110/312)。

血瘀证是冠心病介入术后患者最主要的中医证候^[7]。术后用中药调整阴阳,调畅气血,使阴平阳

- ment[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26):2487-2498.
- [20] FUJI T, FUJITA S, TACHIBANA S, *et al*. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11):2458-2468.
- [21] FUJI T, FUJITA S, KAWAI Y, *et al*. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V[J]. *Thromb J*, 2015, 13:27.
- [22] RASKOB G, COHEN AT, ERIKSSON BI, *et al*. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3):642-649.
- [23] TURPIE AG, BAUER KA, DAVIDSON BL, *et al*. A randomized evaluation of betrixaban an oral factor Xa inhibitor for prevention of thromboembolic events after total knee replacement[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):68-76.
- [24] WEITZ JI, CAO C, ERIKSSON BI, *et al*. A dose-finding study with TAK-442 an oral factor Xa inhibitor in patients undergoing elective total knee replacement surgery[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6):1150-1157.
- [25] ERIKSSON BI, TURPIE AG, LASSEN MR, *et al*. Prevention of venous thromboembolism with an oral factor Xa inhibitor YM150 after total hip arthroplasty a dose finding study (ONYX-2)[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8:714-721.
- [26] FUJI T, NAKAMURA M, TAKEUCHI M. Daxetaban for the prevention of venous thromboembolism in Asian patients undergoing orthopedic surgery results from 2 randomized placebo-controlled, double-blind studies[J]. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*, 2014, 20(2):199-211.
- [27] ERIKSSON BI, AGNELLI G, GALLUS AS, *et al*. Daxetaban (YM150) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty a randomised phase IIb dose confirmation study (ONYX-3)[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(2):213-225.
- [28] STEVENSON M, SCOPE A, HOLMES M, *et al*. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism a single technology appraisal[J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13:43-48.
- [29] GOMEZ-OUTESA, TERLEIRA-FERNANDEZ AI, SUAREZ-GEA ML, *et al*. Dabigatran rivaroxaban or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement systematic review meta-analysis, and indirect treatment comparisons[J]. *BMJ*, 2012, 344(14):3675.
- [收稿日期] 2017-12-01 [修回日期] 2018-08-25
[本文编辑] 陈盛新

(上接第535页)

秘, 气血调和, 有利于提高患者生活质量^[8]。血府逐瘀胶囊由桃仁、红花、牛膝、川芎、赤芍、生地、当归、柴胡、枳壳、桔梗、甘草等组成。本研究发现, 联合血府逐瘀胶囊可以对 CR 患者的血小板聚集有显著的抑制作用, 联合使用 3 个月, 血小板抑制率上升, 有效率为 40%。对阿司匹林和氯吡格雷均不敏感的患者, 血府逐瘀胶囊联合治疗并未显著改善患者的血小板抑制率, 调整前后对阿司匹林和氯吡格雷的敏感性均无显著差异。仅对氯吡格雷不敏感的患者, 在联合血府逐瘀胶囊后, 血小板抑制率达标者占 46.67%, 高于另外两组 (25% 和 36.36%)。血府逐瘀胶囊提高血小板抑制率可能的作用机制为: 一方面可以提高血小板中 cAMP 水平, 抑制 ADP 诱导的血小板聚集; 另一方面通过调节凝血及抗凝系统, 防止血栓的形成, 通过两方面结合增加 CR 患者的血小板抑制率^[4]。随访发现, 延长联合使用血府逐瘀胶囊的时间可能会有增加血小板抑制率的效果, 但并不增加出血以及凝血功能异常等风险。3 组患者在不同药物治疗方案干预后, 血小板抑制率均有所提高, 血府逐瘀胶囊联合抗血小板药物能够改善血小板抑制率, 不增加出血等风险, 为临床提供了合理使用的依据。由于入组患者数量有限, 并有部分患者在随访过程中脱落, 故仍需增加样本量, 深入研

究血府逐瘀胶囊联合治疗对 CR 的干预效果和作用机制。

【参考文献】

- [1] VLACHOJANNIS GJ, DIMITROPOULOS G, ALEXOPOULOS D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52(3):236-245.
- [2] 余长永, 张勇, 邹建军, 等. 氯吡格雷抵抗原因及对策的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(10):1168-1173.
- [3] 陈慧, 严威, 吴小盈, 等. 血瘀证 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗和 PCI 术预后的关系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12):1245-1249.
- [4] 张文将, 邓冰湘. 血府逐瘀汤抗动脉血栓形成及其作用机制的研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(4):102-104.
- [5] 王阶, 陈可冀, 翁维良, 等. 血瘀证诊断标准的研究[J]. *中西医结合杂志*, 1988, 8(10):585-589.
- [6] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 17-23.
- [7] 陈伯钧, 潘宗奇, 苏学旭, 等. 冠心病介入治疗前后中医证型变化的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8):689-691.
- [8] 褚福永, 王阶, 孙晓伟, 等. 血府逐瘀胶囊改善不稳定型心绞痛介入术后血瘀证患者近期生活质量的随机双盲对照试验[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(8):729-735.
- [9] 涂金生, 黄春兰. 氯吡格雷对非 ST 段抬高冠脉综合征患者炎症因子及预后的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(3):84-85.

[收稿日期] 2018-04-08 [修回日期] 2018-07-03
[本文编辑] 李睿曼