

• 综述 •

抗血小板药物抵抗及益气活血中药联合应用的研究进展

王宝君^{1,2} 刘剑刚¹ 董国菊¹ 史大卓¹

(1. 中国中医科学院西苑医院, 中国中医科学院心血管病研究所, 北京 100091;

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

经皮冠状动脉介入(PCI)治疗指南中强调了术后需长期服用阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d 至少服用 12 个月^[1]。目前, 阿司匹林和氯吡格雷联合应用的双联抗血小板治疗策略(DAPT)在冠心病二级预防中的地位已经得到公认, 抗血小板治疗是现代治疗冠心病的重要基石。Eikelboom 等^[2]、Muller 等^[3]提出阿司匹林抵抗(AR)和氯吡格雷抵抗(CR)的概念, 二者概念近似, 因此, 一些研究者将其称之为“抗血小板药物抵抗”^[4]。虽然, “抗血小板药物抵抗”概念的提出目前还面临着各方面争议, 但其仍有重要的临床意义。

益气活血法是中医临床治疗急性心肌梗死(AMI)的常用方法, 既往有研究证实, 益气活血中药具有抑制血小板活化和聚集、抗血栓形成、延缓心室重构、促进心肌毛细血管再生等作用^[5-7]。阿司匹林和氯吡格雷与益气活血中药合用是否会增加出血的风险, DAPT 和益气活血中药联合应用是否具有协同作用, 是目前中西医结合研究关注的热点问题。本研究就抗血小板药物抵抗、阿司匹林和氯吡格雷联合益气活血中药的应用研究进展进行综述。

1 抗血小板药物抵抗的概念及机制

DAPT 在防治血栓性疾病过程中的基石地位已被普遍认可, 但患者对药物的反应性存在个体差异, 部分医从性良好并且按指南推荐规范用药的急性冠脉综合征(ACS)患者仍不能达到预期的治疗效果, 出现终点事件, 这个现象即称为“抵抗”。目前, AR 和 CR 现象均被证明确实存在, 可以概括为药物的低反应性或无反应性, 实验室检查表现为血小板的活化和聚集功能未得到充分的抑制^[8-9]。

多种复杂通路可引起血小板激活, 在冠心病发病过程中, 粥样硬化斑块破裂, 血管内皮损伤胶原暴露, 血小板膜蛋白黏附于胶原纤维上均可引起血小板活化^[10]。血小板激活后能合成和释放出多种活性物质, 其中血栓素 A₂(TXA₂)具有强烈的促进血小板聚集的作用, 阿司匹林通过抑制环氧合酶-1(COX-1)的活性、减少血栓素 A₂(TXA₂)生成而产生抗血小板聚集的作用^[11]。目前引起 AR 的机制尚不明确, 许多研究显示, 个体对阿司匹林的反应性与 COX-1 基因单核苷酸多态性有关, 认为携带 COX-1 A842G 和(或)COX-1 C50T 对阿司匹林更敏感^[12-13]。另有研究显示, 环氧合酶-2(COX-2)为环氧合酶(COX)在体内的另一种表达形式,

COX-2 被阿司匹林的抑制程度仅为 COX-1 的 1/170, 其在炎症刺激下表达能力显著提高, 通过替代途径产生前列腺素 H₂, 进而产生 TXA₂, 可能是 AR 的原因之一^[14]。

另外, 合并用药也是影响阿司匹林反应性的重要因素, 尤其是服用他汀类降脂药被认为是引起 AR 的独立危险因素, 而他汀类药物为冠心病二级预防的常用药物^[15]。一项小样本研究显示, 高龄、吸烟对 AR 的发生有重要影响, 而性别、糖尿病、血脂代谢异常、高血压等并未被证实与之明显相关^[16]。在我国进行的另一项研究也得出了相似的结果, 表明吸烟和高血糖在 AR 组发生率显著高于阿司匹林敏感组, 而两组患者 TXA₂受体(TXA₂R)基因多态性与 AR 无关, 但 TXA₂R 有可能成为今后抗血栓药物最有希望的靶点^[17]。

氯吡格雷在肝脏中经细胞色素 P450(CYP450)酶系作用产生的活性代谢产物可以选择性地与血小板表面 P2Y₁₂受体不可逆结合, 而 P2Y₁₂是二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板激活暴露血小板膜糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)的主要结合位点。氯吡格雷通过减少 ADP 与血小板的结合, 抑制了血小板活化释放和纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合, 进而抑制了血小板的聚集^[18]。所以, 其他通过 CYP450 代谢的药物如他汀类、质子泵抑制剂等, 均可以显著影响患者对氯吡格雷的反应性^[19]。但部分实验却显示他汀类药物对氯吡格雷的抗血小板作用无明显影响^[20-21]。目前关于 CR 的另一个研究热点为 CYP450(尤其 CYP2C19)的基因多态性对 CR 的影响, 可通过检测 CYP2C19*2 基因型指导氯吡格雷的个体化用量^[22-23]。而 CYP3A4 作为氯吡格雷在体内活化的关键酶, 其基因多态性对个体氯吡格雷的反应性是否有影响尚有不同看法^[24-25]。此外, 性别、年龄、肥胖、较高的白细胞计数(WBC)和白细胞介素-10(IL-10)含量均被证实是氯吡格雷无反应性的危险因素, 并且与治疗中血小板活性增高部分相关^[26]。

2 抗血小板治疗的不良反应

随着 DAPT 的广泛应用, 越来越多的患者被发现并不能耐受, 常有与其相关不良反应发生的报道。阿司匹林、氯吡格雷均可以引起消化系统不适, 但由于质子泵抑制剂可降低抗血小板药物的生物利用度, 在治疗中是否加用质子泵抑制剂一直存在争议^[27-28]。出血是 DAPT 另一备受关注的不良反应, 一项研究分别统计服用阿司匹林和氯吡格雷引起的消化道出血分别占二者引起的消化道不适的 35.0% 和 18.6%^[29]。另一项研究结果显示, 3 250 例 PCI 术后患者同时服用阿司匹林和氯吡格雷, 占调查者的 86.3%, 约 6.2% 的患者发生了鼻出血, 而 20.9% 的患者在鼻出血发生后被迫中

止了氯吡格雷的治疗,因不良反应过早停用氯吡格雷无疑会增加远期心血管事件的发生率^[30]。氯吡格雷还能引起血液系统疾病,但临床少见,少有报道^[31]。

3 益气活血中药联合 DAPT 的研究

由于抗血小板药物长期应用存在不良反应或部分失效的原因,许多研究者把目光投向中医药的临床应用,希望从中寻找有效的抗血小板复方、有效组分或单味中药联合应用或部分替代西药,达到抗血小板的目的。临床上可通过检测血小板活化、释放、黏附、聚集功能,评价抗血小板中药及联合应用的治疗效果^[32]。

3.1 中药联合 DAPT 的临床应用:高陆等^[33]研究了配方中药(黄芪、丹参、川芎、红花、水蛭、地龙、大黄、三七及姜黄)对血小板黏附率、最大聚集率和血栓素 B₂(TXB₂)含量及血小板计数(PLT)的影响。对照组采用西医标准治疗,口服阿司匹林、氯吡格雷,皮下注射低分子肝素,治疗组术前 1 周加服配方汤剂。结果显示,治疗组血小板黏附率、最大聚集率和血浆 TXB₂含量均较对照组明显降低,但并未引起血小板和血红蛋白减少等不良反应。

寻找药理作用明确的中药,防治支架内血栓形成具有现实的临床指导作用。姜树民等^[34]研究显示,ACS 患者服用苏欣康口服液加阿司匹林(治疗组)与服用复方丹参滴丸加阿司匹林(对照组)相比,服药 1 个月两组血浆 GP II b/III a 含量均较服药前降低,且治疗组降低更显著,考虑苏欣康口服液由人参、黄芪、当归、桃仁、红花、赤芍、川芎、丹参等益气、活血中药组成,其中多味药经证实有抗血小板的作用,故疗效较复方丹参滴丸显著。彭宁等^[35]对 310 例冠心病患者进行 2 年随访,结果发现心血瘀阻型患者较寒凝心脉、心气虚弱、心肾阴虚、心肾阳虚各型患者更易发生 AR,表明 AR 患者在服用阿司匹林基础上加服活血胶囊(桃仁、红花、川芎、当归、生地黄、赤芍、牛膝、桔梗、枳壳、甘草、黄芪、酸枣仁)能显著降低血小板聚集率,对改善 AR 有一定作用。

3.2 中药联合 DAPT 的机制探讨:李丽等^[36]通过实验探讨活血化瘀中药丹参、红花与氯吡格雷的相互作用,结果显示氯吡格雷加红花组、氯吡格雷加当归组均较单用氯吡格雷组对 ADP 诱导的血小板聚集有显著的抑制作用,能抑制大鼠动脉-静脉旁路血栓形成,并与氯吡格雷具有协同作用;单两组加用中药组大鼠治疗后出血时间、凝血时间较单用氯吡格雷组延长,考虑临床合并用药危险性增加,但并未引起以往报道中所见的血小板减少等不良反应。

王如伟等^[37]探讨银杏叶提取物(EGb)与阿司匹林、氯吡格雷抗血小板的作用,结果显示,EGb 可显著抑制多种诱导剂诱导的血小板聚集,对血小板活化因子(PAF)诱导的血小板聚集抑制作用最强。血浆 PAF 浓度的变化还在一定程度上反映了 AMI 患者内皮受损的情况,表明 EGb 可降低用药前后血浆中 PAF 的含量,而阿司匹林、氯吡格雷对此无明显作用^[38]。近年来,研究者提出了介入术后长期服用阿司匹林和氯吡格雷会出现了 AR 和 CR,能增加一条与二者作用无关的抗血小板聚集的通路,无疑会提高介入治疗的远期疗效,降低抵抗发生率。本课题组前期研究表明,心悦胶囊

(西洋参茎叶总皂苷),复方川芎胶囊联合 DAPT 应用能显著升高血浆 6-酮-前列腺素 F₁α(6-keto-PGF₁α)的含量,且在一定程度上降低血浆 TXB₂含量,表明在抑制血栓形成方面和阿司匹林有一定的协同作用;虽然活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均有延长趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明没有明显增加出血的风险^[5]。

综上所述,国内外研究显示,PCI 术后出现抗血小板药物抵抗的比例较高,还有相当一部分患者因药物不良反应而不能耐受标准抗血小板治疗,对远期预后有不利影响。在 DAPT 抗血小板治疗基础上加用益气活血中药,不但能有效缓解患者心悸、胸闷、气短等常见不适症状,促进心功能恢复,更重要的是通过进一步降低血小板聚集率,减少血栓形成而有效改善抗血小板药物抵抗的作用,对终点事件的发生产生积极影响。但限于引起 AR 和 CR 的机制尚不十分明确,中药深入作用机制层面的研究较少,尤其是益气活血中药和双抗合用在冠心病的二级预防方面是否有协同抑制血栓形成的作用尚不完全清楚,还缺少大量循证医学的相关研究。故进一步研究中药抗血小板、改善抗血小板药物抵抗作用机制十分必要,将会为中药的长期应用提供科学依据。

参考文献

- [1] 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. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(1): 4-25.
- [2] Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events?[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6): 966-968.
- [3] Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J]. Thromb Haemost, 2003, 89(5): 783-787.
- [4] Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements[J]. Nat Rev Cardiol, 2009, 6(4): 273-282.
- [5] 王宝君,张庆翔,张蕾,等. 益气活血中药配合双联抗血小板治疗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1225-1229.
- [6] 张大武,张蕾,刘剑刚,等. 益气活血中药联合缺血后适应保护缺血再灌注大鼠心肌损伤的机制[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(5): 465-471.
- [7] 胡国恒,胡哲,盛望,等. 益气活血方对大鼠缺血心肌血管新生及 HGF 影响的研究[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1478-1479, 1484.
- [8] Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management[J]. J Interv Cardiol, 2006, 19(5): 439-448.
- [9] Asher E, Hod H, Buber J, et al. Clopidogrel resistance—clinical significance, pathogenesis and potential solutions[J]. Harefuah, 2011, 150(2): 131-135, 206, 205.
- [10] Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(1): 189-197.
- [11] Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug[J]. N Engl J Med, 1994, 330(18): 1287-1294.
- [12] Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A₂?[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1620-1622.
- [13] Shiotani A, Sakakibara T, Nomura M, et al. Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms[J]. J Gastroenterol

- Hepatology, 2010, 25 Suppl 1: S31-34.
- [14] Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78(3): 1003-1007.
 - [15] Feher G, Koltai K, Papp E, et al. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables [J]. *Drugs Aging*, 2006, 23(7): 559-567.
 - [16] Eskandarian R, Darabian M, Heshmatnia J, et al. Acetyl salicylic acid resistance in patients with chronic stable angina and the correlation with coronary risk factors [J]. *Saudi Med J*, 2012, 33(1): 39-43.
 - [17] 闻绍云, 王云玲. 血栓素 A₂ 受体基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(3): 175-179.
 - [18] Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, et al. P2Y₁₂ platelet inhibition in clinical practice [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(2): 143-153.
 - [19] Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(6): e100-111.
 - [20] Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(3): 285-288.
 - [21] 董萌. 辛伐他汀联合氯吡格雷和低分子肝素治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(3): 215-218.
 - [22] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2011, 306(20): 2221-2228.
 - [23] Lee JB, Lee KA, Lee KY. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with reduced clopidogrel response in cerebrovascular disease [J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(5): 734-738.
 - [24] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1895-1900.
 - [25] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects [J]. *Circulation*, 2003, 108(8): 989-995.
 - [26] Osmancik P, Paulu P, Tousek P, et al. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(4): 349-354.
 - [27] Fernando H, Bassler N, Habersberger J, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1582-1589.
 - [28] Hsiao FY, Mullins CD, Wen YW, et al. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J]. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2011, 20(10): 1043-1049.
 - [29] 张庆翔, 刘剑刚, 史大卓. 氯吡格雷的不良反应及其防治研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(16): 1526-1528.
 - [30] Jura-Szoltys E, Chudek J. Epistaxis as the reason for premature discontinuation of clopidogrel after percutaneous coronary angioplasty with stent implantation [J]. *Kardiol Pol*, 2011, 69(8): 817-823.
 - [31] Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic adverse effects of clopidogrel [J]. *Am J Ther*, 2007, 14(1): 106-112.
 - [32] 胡亚民, 何洪月, 王景峰. 急性冠状动脉综合征患者血小板活化标志物敏感性的探讨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17(9): 570-571.
 - [33] 高陆, 李永健, 张博雅, 等. 配方中药对急性心肌梗死患者介入治疗术后 PAgT 及 TXB₂ 的影响 [J]. *山东医药*, 2008, 48(1): 64-66.
 - [34] 姜树民, 付瑜, 高玉洁, 等. 苏欣康对急性冠状动脉综合征患者血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2007, 16(2): 128-129.
 - [35] 彭宁, 刘勤社, 梁磊, 等. 冠脉粥样硬化患者 AR 中医证型分布及活血胶囊对血瘀型 AR 的干预作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(3): 257-259.
 - [36] 李丽, 李艳红, 王宁生. 当归、红花与硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(1): 14-17.
 - [37] 王如伟, 吕桑, 黄黎, 等. 银杏叶提取物制剂、阿司匹林及氯吡格雷抗血小板聚集作用比较及对血小板活化因子含量的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(9): 998-1001.
 - [38] 黄红莹, 惠学志, 尹学亮, 等. 心肌梗死患者体内血小板活化因子水平测定及其意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2000, 12(11): 656.

(收稿日期: 2015-06-29)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊在各种数据库中文献的查询方法

《中国中西医结合急救杂志》2009 年开始加入万方数据。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载, 万方医学网网址: www.med.wangfangdata.com.cn; 万方数据网址: www.wangfangdata.com.cn。也可到本刊网站查阅电子版杂志。

万方医学网查询方法: ① 进入万方医学网首页 www.med.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“期刊导航”字段; ② 在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择“中国期刊”字段并点击期刊搜索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法: ① 进入万方数据网首页 www.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“学术期刊”字段; ② 在新网页中输入刊名并点击刊名检索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

本刊电子版杂志网址: <http://www.cccm-em120.com>