

• 综 述 •

常用防治血栓中药对出凝血检验指标的影响*

李琦¹, 李文晴², 徐佳¹综述, 尚晓泓^{1△}审校

(1. 中国中医科学院西苑医院检验科, 北京 100091; 2. 河北北方学院医学检验学院, 河北张家口 075000)

摘要: 随着对中药资源的不断开发和利用, 中医药在防治血栓性疾病中的作用日益得到国际社会的认可和接受。中药对检验出凝血指标的影响表现在包括血小板系统、凝血系统、抗凝系统、纤溶系统等多方面, 应引起检验人员和临床医生的高度重视。对于中医诊疗患者人群, 关注其在使用中药后出凝血指标发生变化, 不论对患者的临床医学诊断, 还是治疗和预后都具有重大的意义。

关键词: 凝血 抗凝; 中药; 血栓

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.004

中图法分类号: R446.1; R28

文章编号: 1673-4130(2019)05-0525-03

文献标识码: A

Effect of traditional Chinese medicine on blood coagulation indexes*

LI Qi¹, LI Wenqing², XU Jia¹, SHANG Xiaohong^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. College of Medicine Laboratory, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: With the continuous development and utilization of traditional Chinese medicine resources, the role of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of thrombotic diseases has been increasingly recognized and accepted by the international community. The influence of traditional Chinese medicine on blood coagulation indexes is manifested in platelet system, coagulation system, anticoagulation system, fibrinolysis system and so on, which should be highly valued by laboratory staff and clinicians. It is of great significance for the clinical diagnosis, treatment and prognosis of patients with traditional Chinese medicine to pay attention to the changes of blood coagulation indicators after the use of traditional Chinese medicine.

Key words: coagulation; anticoagulation; traditional Chinese medicine; thrombosis

出凝血指标可提示临床上一些重要疾病, 如以脑梗死为根源的动脉血栓以及静脉血栓性疾病、脓毒症、恶性肿瘤等。其中, 静脉血栓栓塞症(VTE)发病率在欧美国家约为 100/10 万人口^[1], 在某些亚洲地区包括中国也属常见病、多发病, 已受到国内外研究者的高度重视。随着中医药的不断发展与进步, 更多的中药被应用于临床, 中药对出凝血指标的影响得到了越来越广泛的关注。本文分别归纳介绍了中药对血小板系统、凝血系统、抗凝系统以及纤溶系统相关指标的影响。

1 中药对血小板系统的影响

有效质量和数量的血小板通过活化、黏附和聚集发挥凝血作用, 参与维持机体凝血与抗凝间的动态平衡^[2]。中药对血小板系统的影响可体现在血小板活化、血小板黏附和血小板聚集 3 个方面。

1.1 中药对血小板活化的影响 血小板活化后与纤

维蛋白结合, 活化的血小板可表现出血小板表面糖蛋白的大量表达或血小板花生四烯酸(AA)代谢产物如血栓素(TXB2)的变化。通过程菲等^[3]研究发现, 使用丹参多酚酸盐治疗的急性冠状动脉综合征患者血小板表面糖蛋白表达水平受到抑制, 导致血小板活化受阻。王晓萍等^[4]通过动物试验研究发现, 使用大剂量岷当归可抑制同型半胱氨酸触发的血小板活化, 同时也降低体内 TXB2 水平, 以上研究均表明血小板的活化功能受到抑制。凌莉琴等^[5]通过研究发现, 口服丹七胶囊可使血小板活化受到抑制。

1.2 中药对血小板黏附的影响 受损的内皮细胞可释放血管性假血友病因子(vWF)、血小板活化因子(PAF)等活化信号, 这些活化因子起到活化血小板黏附血管内皮细胞的作用。郑萌等^[6]研究表明, 中药红花中的活性成分羟基红花黄色素 A 具有抑制 PAF 的作用, PAF 水平降低, 从而诱导血小板黏附能力下降。

* 基金项目: 北京自然科学基金资助项目(7162167)。

△ 通信作者, E-mail: shangxh2056@sina.com。

本文引用格式: 李琦, 李文晴, 徐佳, 等. 常用防治血栓中药对出凝血检验指标的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 525-527.

杨俊等^[7]研究表明,中药静脉注射液血必净(由红花、赤芍、川芎、当归和丹参提取而成)能抑制血管内皮细胞对 vWF 的释放,脓毒症患者的 vWF 水平降低,随之可能降低血小板的黏附率。李向荣等^[8]研究了使用中药汤剂补气化痰活血方(由白参、黄芪、川芎、红花、郁金、赤芍、白术、陈皮、胆南星、竹茹、僵蚕、法半夏、石菖蒲组成方剂)治疗对 23 例进展性脑卒中患者凝血功能的影响,结果提示经中药汤剂补气化痰活血方治疗后的患者 vWF 水平降低,进而可能抑制了血小板黏附功能,防止血栓形成。

1.3 中药对血小板聚集的影响 血管破损出血后,可出现血小板聚集。王奎龙等^[9]经体外动物试验研究银杏二萜内酯 A,B,K(GA,GB,GK)对家兔血小板的聚集功能都存在不同程度的影响,发现 3 种银杏二萜内酯均可抑制 PAF 诱导的体外家兔血小板聚集。唐亚芳等^[10]对中药川芎的有效成分及其药理作用研究提出,从川芎中提取所得的川芎嗪可拮抗 Ca^{2+} , Ca^{2+} 水平被降低,从而使血小板的聚集能力下降。于妮妮^[11]利用 62 例脑卒中气虚血瘀证患者进行脑心通临床疗效研究,指出脑心通胶囊中红花、川芎中的活性成分具有解聚、抑制血小板聚集的作用。

2 中药对凝血系统的影响

中药对凝血系统的影响主要表现在对凝血途径激活和抑制两面,可体现在凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(Fib)等指标变化上。

2.1 中药对凝血途径的激活 梁璐^[12]通过对 80 只昆明小鼠进行随机分组对照试验发现,使用三七药物的实验组小鼠相比未使用任何药物的对照组小鼠其 PT 与 APTT 均有缩短,这可能是由于三七影响机体新陈代谢的调控进而参与机体的一系列凝血反应过程,致使凝血过程被激活,凝血时间缩短。

2.2 中药对凝血途径的抑制 谢鼎骏等^[13]通过使用舒血宁对 110 位突发性耳聋患者凝血系统的影响发现,中药静脉注射制剂舒血宁主要是通过银杏叶中提取物的活性成分降低外源性凝血因子活性,从而抑制凝血酶原向凝血酶的转变,通过降低内源性因子活性,进而抑制纤维蛋白原向纤维蛋白的转变,TT 结果延长表示纤维蛋白原水平降低。总之,凝血途径受到抑制,导致 PT、TT、APTT 的延长以及 Fib 的减少。田玉等^[14]经随机对照分组研究发现,使用中药益心饮方(由人参、黄芪、五加皮、丹参、泽兰、党参、黄精、川芎、赤芍、红花、三七组成)治疗急性心肌梗死患者的试验组 Fib 水平较对照组降低。李向荣等^[8]研究也表明,补气化痰活血方也可使 PT 和 APTT 延长, Fib 下降,抑制凝血功能。同样有研究发现^[15],使用血必净注射液治疗,会影响脓毒症患者的凝血系统,导致 PT 和 APTT 延长, Fib 降低。

值得注意的是,同一种中药可能对凝血系统存在

不同程度的干扰。韩冉等^[16]研究显示,丹红注射液对 PT、INR 可能存在负干扰,对 Fib 可能存在正干扰;血栓通注射液对 PT、APTT、TT、INR 均可能存在正干扰,对 Fib 可能存在负干扰。

3 中药对抗凝系统的影响

抗凝系统通过细胞抗凝和体液抗凝抑制凝血过程,防止血栓形成,对机体的凝血起着非常重要的作用。中药对抗凝系统的影响可体现在对抗凝血蛋白如抗凝血酶(AT-Ⅲ)、蛋白 C(PC)的影响。

3.1 中药对 AT-Ⅲ 的影响 AT-Ⅲ 是一类具有抗凝活性的因子,对维持体内凝血-抗凝系统具有重要的作用。朱盈盈^[17]通过研究活血化瘀法对活动期系统性红斑狼疮(SLE)患者凝血指标的影响发现,随证加减使用以当归、生地黄、川芎、赤芍、益母草、桂枝、牡丹皮为底方组成的活血通脉基本方后,患者的 AT-Ⅲ 水平明显上升,提示使用活血化瘀法可改善 SLE 患者的高凝状态,防止形成血栓。李向荣等^[8]研究结果提示,缺血性脑卒中患者服用补气活血化瘀方可加强 AT-Ⅲ 活性,随之机体抗凝功能加强,血栓不易形成。

3.2 中药对 PC 的影响 炎性反应刺激下,血管内皮细胞会释放活性因子,激活凝血途径,活化的 PC 可通过灭活凝血因子来发挥抗凝作用。通过田小红^[18]研究可知,使用活血化瘀中药可保护血管内皮细胞 PC 系统(即保护被破坏的 PC 活性)使其正常发挥抗凝作用,纠正炎症状态下抗凝系统的紊乱。陈根成等^[19]利用 80 只大鼠进行分组动物实验,研究益气活血片(药物成分是黄芪、当归、川芎、全蝎、石菖蒲、冰片)对人工寒潮诱发大鼠脑卒中的影响,结果显示中药组与空白对照组相比可显著升高血浆 PC 水平,提示益气活血片可能影响了机体代谢活动,进而激活体内抗凝作用,抗血栓形成。

4 中药对纤溶系统指标的影响

纤溶系统可使体内形成的纤维蛋白凝块随时得到清除,防止血栓形成或使易形成的血栓溶解,使血流恢复通畅,在体内起着至关重要的作用。中药对纤溶系统的影响可体现在对 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDPs)等指标的变化上。

4.1 中药对 D-D 的影响 吕柏楠等^[20]研究表明,采用银杏二萜内酯葡胺注射液和丹参注射液分别治疗两组下肢深静脉血栓患者,在治疗后 D-D 水平降低,且治疗组较对照组 D-D 水平更低,两者均能改善凝血功能,且银杏二萜内酯葡胺注射液的作用比丹参注射液可能更强一些。程萍等^[21]研究表明,经服用益气活血方补阳还五汤(主要成分有当归、红花、赤芍、桃仁)加减治疗妇科恶性肿瘤术后患者,可使血浆 D-D 水平下降,预防术后血栓的发生。田玉等^[14]的研究也显示,中药益心饮方的使用可降低血浆 D-D 水平,有利于调节机体凝血系统与纤溶系统间的平衡。侯炜等^[22]通过对 56 例行人工髋关节置换术后患者服用益

气化瘀方(由黄芪、党参、当归、白芍、川芎、熟地组成)辅助治疗,结果发现试验组患者术后 D-D 水平下降,有助于抑制血栓的形成。

4.2 中药对 FDPs 的影响 人工髋关节置换术后易并发深静脉血栓,侯炜等^[22]在使用中药预防骨科大手术后深静脉血栓方面进行研究探讨,试验组在术后服用益气化瘀方,研究结果显示 FDPs 水平也发生降低,说明益气化瘀方能够改善血液高凝状态。吕柏楠等^[20]的研究结果也显示,治疗组与对照组患者在分别使用中药银杏二萜内酯葡胺注射液和丹参注射液治疗后,FDPs 水平均较治疗前降低,且服用中药银杏二萜内酯葡胺注射液的患者还要低于使用丹参注射液治疗的患者,提示两种药物均能改善患者凝血功能,具体有待深入研究。

5 总 结

中药单体、复方、成药均会对凝血指标产生影响,这种影响涉及血小板系统、凝血系统、抗凝系统、纤溶系统等多个方面,参与调节机体的正常生理活动或病理活动,基于机体复杂的细胞网络凝血机制,中药对于其检验项目的影响还有很大的研究空间,具体作用机制还有待进一步研究。虽然中药制剂安全性相对较高,但由上综述可知,临床医生与检验人员均需高度重视中医诊疗的患者人群,针对具体情况具体分析,及时结合临床患者的具体用药情况进行出凝血指标的监测,为临床医学诊断、治疗和预后提供最可靠的依据。

参考文献

- [1] 唐亮,胡豫.中国血栓性疾病的研究与诊治现状[J].中华检验医学杂志,2016,39(10):729-732.
- [2] 付鹤鹏,张玉想.危重症患者血小板功能的评估及其临床意义[J].中华危重病急救医学,2018,30(3):284-288.
- [3] 程菲,刘晓凤,冯玉颜.丹参多酚酸盐对 ACS 患者血小板活化功能的影响及作用机制[J].热带医学杂志,2016,16(8):1012-1015.
- [4] 王晓萍,周明旺,徐霞.大剂量岷当归对高同型半胱氨酸血症兔 TXB2 的影响[J].实用中医药杂志,2018,34(2):140-142.
- [5] 凌莉琴,廖娟,张崇唯,等.丹七胶囊对健康人血小板黏附,活化,聚集功能的影响[J].四川大学学报(医学版),2017,48(1):124-126.
- [6] 郑萌,潘瑞艳,臧宝霞,等.羟基红花黄色素 A 抑制血小板

- 活化因子诱导的与支气管哮喘相关信号转导的研究[J].心肺血管病杂志,2017,36(7):590-595.
- [7] 杨俊,许华,王兵,等.血必净对脓毒症血管内皮保护作用的研究进展[J].医学综述,2018,24(6):1206-1210.
- [8] 李向荣,付中应,易宣超,等.补气化痰活血方对进展性缺血性卒中患者出凝血功能的影响[J].中医临床研究,2015,7(10):3-6.
- [9] 王奎龙,李卓琼,曹泽斌,等.银杏二萜内酯 A,B,K 抗血小板聚集作用机制研[J].中国中药杂志,2017,42(24):4722-4726.
- [10] 唐亚芳,杨岸新.中药川芎的有效成分及其药理作用研究[J].中国现代药物应用,2018,12(10):210-219.
- [11] 于妮妮.脑心通胶囊治疗脑卒中气虚血瘀证的临床疗效研究[J].中国医药指南,2018,16(4):166.
- [12] 梁璐.三七对血液系统药理活性的探讨[J].中国处方药,2016,14(7):22-23.
- [13] 谢鼎骏,刘艳锋,周详.舒血宁对突发性耳聋血流变及凝血系统的影响[J].中国医师杂志,2018,20(4):289-291.
- [14] 田玉,祁登叶,孙玉辉,等.中药益心饮方对急性心肌梗死患者血浆 hs-CRP,Fib 及 +D-dimer 的影响[J].临床合理用药,2016,9(3):25-26.
- [15] 王醒,吕海,陈明祺,等.血必净注射液对脓毒症患者肾脏保护作用的临床研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(5):371-374.
- [16] 韩冉,寿好长,马子坤,等.活血化瘀类中药注射液对凝血检验项目的干扰研究[J].中国卫生检验杂志,2017,27(13):1846-1850.
- [17] 朱盈盈.活血化瘀法对活动期 SLE 患者凝血指标的影响[J].光明中医,2018,33(12):1722-1724.
- [18] 田小红.脓毒血症的中医辨证及中西医结合治法[J].中医中药,2018(4):26-27.
- [19] 陈根成,龚丽萍,朱根福.益气活血片对人工寒潮诱发脑卒中大鼠凝血和纤溶系统的影响[J].广州中医药大学学报,2015,32(4):631-633.
- [20] 吕柏楠,赵伟,石晓明,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对下肢深静脉血栓形成患者凝血功能的影响[J].河北中医,2016,38(10):1558-1560.
- [21] 程萍,杨飏.补阳还五汤加减对妇科恶性肿瘤患者术后凝血纤溶功能及血液流变学的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2017,26(11):1217-1219.
- [22] 侯炜,葛京化,张霆,等.益气化瘀方对髋关节置换术后血液流变学影响的研究[J].上海中医药杂志,2017,51(2):51-53.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-02)