

• 四川大学华西医院实验医学科专题 •

# 丹七胶囊对血小板聚集功能影响的临床研究\*

陈 思<sup>1</sup>, 凌莉琴<sup>2</sup>, 刘超男<sup>1</sup>, 江 虹<sup>1</sup>, 周 静<sup>1Δ</sup>

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川成都 610041)

**摘要:**目的 通过研究丹七胶囊对血小板聚集功能的影响, 探讨丹七胶囊影响血小板聚集功能的生理机制。方法 32 名健康志愿者随机均分为空白对照组和低剂量、高剂量和超高剂量组, 3 个剂量组连续口服丹七胶囊(空白对照组服用安慰剂)1 周, 每日 3 次, 于服药 1 周后采集空腹静脉血, 检测血常规、凝血常规、生化常规和血小板最大聚集率(MA), 诱导剂分别为二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素(EPI)、花生四烯酸(AA)、瑞斯托霉素(RIS)。结果 服药 1 周后, 3 个剂量组的血常规、凝血常规、生化常规指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。高剂量组和超高剂量组中 ADP 和 EPI 诱导的 MA 较空白对照组下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 丹七胶囊可降低 ADP 和 EPI 诱导的血小板聚集功能, 其可能通过抑制血小板腺苷酸环化酶活性发挥其抗血小板作用。

**关键词:**丹七胶囊; 血小板功能; 血小板聚集

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.002

中图法分类号: R285.6

文章编号: 1673-4130(2020)07-0774-04

文献标识码: A

## The influence of Danqi Capsule on platelet aggregation function\*

CHEN Si<sup>1</sup>, LING Liqin<sup>2</sup>, LIU Chaonan<sup>1</sup>, JIANG Hong<sup>1</sup>, ZHOU Jing<sup>1Δ</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. West China Medical School, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of Danqi Capsule on platelet function in healthy people. **Methods** 32 healthy volunteers were randomly divided into blank control group (placebo), low dose, high dose and ultrahigh dose group and medicines were taken orally consecutively in one week, three times per day. Fasting venous blood was measured for complete blood count, coagulation test, biochemical test and platelet maximum aggregation rate (MA) induced by adenosine diphosphate (ADP), epinephrine (EPI), arachidonic acid (AA) and ristomycin (RIS), after 1 week medication. **Results** After 1 week medication, there were no statistically significant differences in complete blood count test, coagulation test and biochemical test among three dose groups ( $P > 0.05$ ). The maximum platelet aggregation rate induced by ADP and EPI in the high-dose group and the ultra-high-dose group decreased compared with the blank control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Danqi Capsule inhibit platelet aggregation and it may inhibit common pathway of ADP and EPI induced platelet aggregation.

**Key words:** Danqi Capsule; platelet function; platelet aggregation

血小板被活化后可发生黏附和聚集, 这在动静脉血栓的形成过程中发挥了重要作用<sup>[1]</sup>。丹七胶囊的主要成分为何首乌、丹参、三七粉, 具有活血化瘀, 理气止痛之效, 临床上用于预防和治疗冠心病、心绞痛、高血脂及心脑血管循环功能障碍引起的头晕、心肌缺血等<sup>[2-3]</sup>。有动物实验报道丹七片能抑制血小板聚集功能<sup>[4]</sup>, 本文拟通过研究丹七胶囊对不同类型诱导剂诱导的血小板聚集功能的影响, 进一步探讨丹七胶囊

影响血小板功能的生理机制, 为该药的临床应用提供一定的药理学依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 2—3 月年龄为 20~28 岁健康志愿者 32 例, 其中男性 16 例, 女性 16 例。排除冠心病、静脉血栓、严重心律失常和肝、肾、血液系统疾病患者。

**1.2 仪器与试剂** 血常规检测所用仪器为 Sysmex

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81371878)。

作者简介: 陈思, 女, 技师, 主要从事临床血液病检验研究。 Δ 通信作者, E-mail: zhoujinghuaxi@163.com。

本文引用格式: 陈思, 凌莉琴, 刘超男, 等. 丹七胶囊对血小板聚集功能影响的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 774-776.

XE-5000 全自动血液细胞分析仪,凝血常规采用 Sysmex CS-5100 全自动血凝分析仪检测,肝肾功指标采用 Roche Cobas 8000 全自动生化分析仪检测,血小板聚集功能采用 Chrono-log 700 血小板聚集分析仪进行检测。血小板激活剂二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素(EPI)、花生四烯酸(AA)和瑞斯托霉素(RIS)均购自 Hyphen Biomed 公司。

**1.3 给药方式** 将健康志愿者随机分为空白对照组(安慰剂 2 g/次)、低剂量组(丹七胶囊 1 g/次)、高剂量组(丹七胶囊 2 g/次)、超高剂量组(丹七胶囊 3 g/次),连续服用 1 周,每天 3 次。各组性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.4 指标检测方法** 于服药后 1 周后采集受试者空腹静脉血标本,除检测血常规[红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、大血小板比率(P-LCR)、血小板压积(PCT)]、凝血常规[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]、肾功能指标[总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、三酰甘油(TG)、胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)],另用光散射比浊

法对不同诱导剂 ADP、EPI、AA 和 RIS 诱导的血小板聚集功能进行测定。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件包进行。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间均数比较采用单因素 ANOVA 方差分析,相关性分析采用 Spearman 相关性分析。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组间常规检查结果比较** 服用丹七胶囊 1 周后,3 个剂量组的血常规、凝血常规和肝肾功指标,与空白对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 各组间 AA 和 RIS 诱导的血小板最大聚集率(MA)比较** 服用丹七胶囊 1 周后,3 个剂量组和空白对照组相比,AA 和 RIS 诱导的 MA 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**2.3 各组间 ADP 和 EPI 诱导的 MA 比较** 服用丹七胶囊 1 周后,3 个剂量组和空白对照组相比,3 个剂量组 ADP 和 EPI 诱导的 MA 下降,低剂量组 MA 与空白对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。高剂量组和超高剂量组的 ADP 和 EPI 诱导的 MA 与空白对照组和低剂量组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但超高剂量组与高剂量组之间 MA 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。ADP 和 EPI 诱导的 MA 有一定相关性( $r=0.321, P=0.013$ )。

表 1 服药 1 周后各组常规检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	空白对照组	低剂量组	高剂量组	超高剂量组
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	4.68 $\pm$ 0.55	4.64 $\pm$ 0.48	4.78 $\pm$ 0.63	4.79 $\pm$ 0.51
Hb(g/L)	142.40 $\pm$ 15.70	141.80 $\pm$ 15.90	145.30 $\pm$ 18.30	144.90 $\pm$ 15.00
WBC( $\times 10^9/L$ )	5.40 $\pm$ 1.17	5.36 $\pm$ 1.10	5.65 $\pm$ 0.72	5.51 $\pm$ 0.64
PLT( $\times 10^9/L$ )	225.80 $\pm$ 39.60	211.60 $\pm$ 57.90	243.40 $\pm$ 52.40	224.10 $\pm$ 41.00
PDW(fL)	14.20 $\pm$ 1.80	13.20 $\pm$ 2.10	13.80 $\pm$ 1.30	15.00 $\pm$ 2.60
MPV(fL)	11.50 $\pm$ 0.80	11.10 $\pm$ 1.00	11.40 $\pm$ 0.70	12.00 $\pm$ 1.30
P-LCR(%)	37.30 $\pm$ 6.10	32.70 $\pm$ 7.90	36.10 $\pm$ 5.60	41.20 $\pm$ 10.00
PCT(%)	0.26 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.03
PT(s)	11.67 $\pm$ 0.78	11.40 $\pm$ 0.59	11.41 $\pm$ 0.50	11.73 $\pm$ 0.90
APTT(s)	28.14 $\pm$ 3.07	28.41 $\pm$ 2.69	27.49 $\pm$ 1.54	29.35 $\pm$ 3.05
TT(s)	18.27 $\pm$ 1.26	18.43 $\pm$ 0.85	19.46 $\pm$ 0.36	18.18 $\pm$ 2.24
FIB(g/L)	2.35 $\pm$ 0.73	2.35 $\pm$ 0.52	2.28 $\pm$ 0.24	2.42 $\pm$ 0.99
TB( $\mu$ mol/L)	11.88 $\pm$ 5.69	12.60 $\pm$ 4.87	13.63 $\pm$ 4.27	14.53 $\pm$ 4.72
DB( $\mu$ mol/L)	4.43 $\pm$ 2.10	4.47 $\pm$ 1.59	4.81 $\pm$ 1.61	5.05 $\pm$ 1.66
AST(IU/L)	20.54 $\pm$ 5.88	19.44 $\pm$ 5.23	17.88 $\pm$ 2.80	18.13 $\pm$ 4.52
ALT(IU/L)	16.08 $\pm$ 7.48	16.32 $\pm$ 8.15	15.25 $\pm$ 5.99	14.25 $\pm$ 3.77
BUN(mmol/L)	4.23 $\pm$ 1.20	4.04 $\pm$ 1.16	4.12 $\pm$ 1.08	4.56 $\pm$ 1.19
CREA( $\mu$ mol/L)	75.02 $\pm$ 15.86	72.29 $\pm$ 17.95	72.73 $\pm$ 13.45	75.96 $\pm$ 17.08

续表 1 服药 1 周后各组常规检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	空白对照组	低剂量组	高剂量组	超高剂量组
TG(mmol/L)	0.75±0.23	0.73±0.16	0.87±0.40	0.72±0.22
CHOL(mmol/L)	3.93±0.45	3.87±0.45	4.02±0.53	4.30±0.49
HDL-C(mmol/L)	1.58±0.33	1.47±0.24	1.54±0.25	1.57±0.28
LDL-C(mmol/L)	2.10±0.44	2.21±0.44	2.18±0.59	2.64±0.37

表 2 服药 1 周后不同诱导剂后各组 MA 比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	空白对照组	低剂量组	高剂量组	超高剂量组
AA(1.0 mmol/L)	81.38±5.31	77.00±8.38	70.50±28.66	67.00±9.89
RIS(1.2 mg/mL)	78.86±7.69	82.38±5.15	82.67±7.78	86.00±6.57
ADP(5.0 μmol/L)	68.38±11.22	67.50±18.87	40.63±13.15*	44.50±21.13*
EPI(10.0 μmol/L)	68.86±7.06	62.63±21.92	38.25±79.38*	41.87±25.91*

注: \*  $P < 0.05$ , 与空白对照组、低剂量组比较。

### 3 讨 论

血小板聚集功能改变是血栓形成过程中重要的启动因素之一<sup>[5]</sup>, 与心脑血管疾病、深静脉血栓、肺栓塞等临床常见病或危重病的发病有一定联系。丹七胶囊对血小板聚集功能的影响可能为血栓性疾病的防治提供新思路。

不同诱导剂通过不同途径诱导血小板聚集, ADP 和 EPI 均可通过影响血小板内腺苷酸活化酶水平介导血小板聚集过程。ADP 是临床上最常用的血小板聚集诱导剂之一, 可结合血小板膜上 ADP 受体抑制血小板腺苷酸环化酶的活化, 继而通过降低血小板中环磷酸腺苷(cAMP)水平, 促进  $Ca^{2+}$  内流, 诱发血小板聚集<sup>[6-8]</sup>。EPI 与血小板表面肾上腺素能受体  $\alpha_2A$  结合, 影响 ATP 依赖的  $Cl$  通道, 降低腺苷酸环化酶活性, 减少血小板内 cAMP, 从而诱导血小板聚集<sup>[9-11]</sup>。AA 在环氧化酶作用下产生前列腺素  $G_2$ 、前列腺素  $H_2$ , 并通过一系列反应形成大量血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>)。TXA<sub>2</sub> 使血小板内 cAMP 减少, 胞内游离  $Ca^{2+}$  增多, 因而有很强的聚集血小板的作用<sup>[12-13]</sup>。ADP、AA 和 EPI 通过不同途径降低血小板内 cAMP 水平, 促使钙离子内流进而诱导血小板聚集。磷酸二酯酶抑制剂类药物通过抑制细胞内 cAMP 的水解过程, 抑制 ADP、AA、EPI 诱导的血小板聚集<sup>[14]</sup>。在本研究中, 健康志愿者连续服用丹七胶囊 1 周后, ADP 和 EPI 诱导的 MA 下降, 表明丹七胶囊具有抑制血小板聚集的作用。AA 诱导的 MA 未见明显变化, 提示丹七胶囊可能作用于 ADP 和 EPI 诱导血小板聚集的共同途径即通过抑制或降低血小板腺苷酸环化酶的活性发挥其抑制血小板聚集的功能。

本研究发现服用不同剂量丹七胶囊后, ADP 和 EPI 诱导的 MA 明显下降。与空白对照组比较, 高剂

量和超高剂量组受试者 ADP 和 EPI 诱导的 MA 下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但高剂量组与超高剂量组之间 MA 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 提示可能丹七胶囊对血小板聚集的抑制作用与服用药物剂量有关。在一定药物浓度范围内, 增大口服丹七胶囊的剂量无明显不良反应且能更好地抑制血小板聚集, 但继续增大丹七胶囊剂量不能增强抑制效果。

有研究报道, 在动脉粥样硬化家兔模型中丹七下调动物血脂水平<sup>[15]</sup>, 但本研究中丹七胶囊未影响健康人血脂水平, 其可能原因: (1) 健康人脂蛋白代谢不同于病理状态; (2) 不同研究中丹七胶囊剂量不同; (3) 动物实验与人体实验存在差异。

### 4 结 论

丹七胶囊一定程度抑制血小板聚集, 这一作用可能通过影响血小板内腺苷酸活化酶水平实现, 且其抗血小板聚集效应可能与用药剂量有关。本研究探讨了丹七胶囊抑制血小板聚集可能的生理机制及药物机制, 为该药防治血栓性疾病提供了实验依据。

### 参考文献

- [1] HAYBAR H, KHODADI E, ZIBARA K, et al. Platelet activation polymorphisms in ischemia[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2018, 18(2):153-161.
- [2] 吴符火, 刘雪酶, 贾伽. 丹七胶囊的药效学研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(23):1869-1873.
- [3] 尚建江. 丹七软胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(4):437-439.
- [4] 徐懿乔, 刘杰, 谢笑龙. 丹七片对动物血小板聚集的抑制作用及其机制研究[J]. 华西药学杂志, 2012, 27(3):267-269.
- [5] 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 32(19):201.

(下转第 781 页)

- Rev Cardiol, 2013, 10(11): 623-634.
- [3] DAMMAN P, VAN 'T HOF A, TEN BERG J M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; comments from the Dutch ACS working group[J]. Neth Heart J, 2017, 25(3): 181-185.
- [4] KIRSZTAJN G M, FILHO N S, DRAIBE S A, et al. Fast reading of the KDIGO 2012; guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice [J]. J Bras Nefrol, 2014, 36(1): 63-73.
- [5] EVERETT B M. Cardiac troponin as a novel tool for cardiovascular risk prediction in ambulatory populations[J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(1): 41-47.
- [6] LINDNER G, PFORTMUELLER C A, BRAUN C T, et al. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: A cross-sectional analysis [J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(3): 335-339.
- [7] DUBIN R F, LI Y, HE J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort(cric)[J]. BMC Nephrol, 2013, 14(1): 229.
- [8] JACOBS L H, VAN DE KERKHOF J, MINGELS A M, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(4): 283-290.
- [9] PARIKH R H, SELIGER S L, DEFILIPPI C R. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. [J]. Clin Biochem, 2015, 48(4/5): 247-253.
- [10] SUN L, TAN X, CAO X, et al. Assessed value of high-sensitivity cardiac troponin T for cardiovascular disease among CKD patients[J]. Ren Fail, 2016, 38(5): 1-10.
- [11] HUANG H, ZHU S, WANG W, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in patients with renal insufficiency using high-sensitivity troponin T [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(5): 723-730.
- [12] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(3): 237-269.
- [13] KORLEY F K, JAFFE A S. Preparing the united states for high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(17): 1753-1758.
- [14] CARDINAELS E P, ALTINTAS S, VERSTEYLEN M O, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentrations in patients with chest discomfort: is it the heart or the kidneys as well[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153300.
- [15] CLARO L M, MORENO-AMARAL A N, GADOTTI A C, et al. The impact of uremic toxicity induced inflammatory response on the cardiovascular burden in chronic kidney disease[J]. Toxins(Basel), 2018, 10(10): 384.

(收稿日期: 2019-09-08 修回日期: 2020-01-05)

(上接第 776 页)

- [6] OTTAIANO T F, ANDRADE S S, DE OLIVEIRA C, et al. Plasma kallikrein enhances platelet aggregation response by subthreshold doses of ADP[J]. Biochimie, 2017, 135(1): 72-81.
- [7] LEVER R A, HUSSAIN A, SUN B B, et al. Conventional protein Kinase C isoforms differentially regulate ADP- and thrombin-evoked  $Ca^{2+}$  signaling in human platelets [J]. Cell Calcium, 2015, 58(6): 577-588.
- [8] LIU F, LIAO C, CHANG Y, et al. Splitomicin suppresses human platelet aggregation via inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase and intracellular  $Ca^{++}$  release [J]. Thromb Res, 2009, 124(2): 199-207.
- [9] LINDKVIST M, FERNBERG U, LJUNGBERG L U, et al. Individual variations in platelet reactivity towards ADP, epinephrine, collagen and nitric oxide, and the association to arterial function in young, healthy adults [J]. Thromb Res, 2019, 174(1): 5-12.
- [10] HIKASA Y, MASUDA K, ASAKURA Y, et al. Identification and characterization of platelet  $\alpha 2$ -adrenoceptors and imidazoline receptors in rats, rabbits, cats, dogs, cattle, and horses [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 720(1): 363-375.
- [11] YUNCHOI H S, PARK K M, PYO M K, et al. Epinephrine induced platelet aggregation in rat platelet-rich plasma [J]. Thromb Res, 2000, 100(6): 511-518.
- [12] ALSHBOOL F Z, KARIM Z A, ESPINOSA E V, et al. Investigation of a thromboxane  $\alpha 2$  receptor-based vaccine for managing thrombogenesis [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(13): e009139.
- [13] ARMSTRONG P C, TRUSS N J, ALI F Y, et al. Aspirin and the in vitro linear relationship between thromboxane  $A 2$ -mediated platelet aggregation and platelet production of thromboxane  $A 2$  [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(11): 1933-1943.
- [14] 李敏. 抗血小板聚集药物作用机制的研究进展 [J]. 首都医药, 2013, 32(18): 15-18.
- [15] 贾晓俊, 黄修涛, 敖明章, 等. 复方丹七胶囊对动脉粥样硬化家兔血脂及内皮细胞功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(2): 132-134.

(收稿日期: 2019-12-10 修回日期: 2020-03-15)