

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.018

小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸对 2 型糖尿病患者血液高凝状态的影响

方超¹, 秦芬^{1△}, 白杨²

(1. 重庆市第九人民医院内分泌科 637400; 2. 广东省广州市东升医院普通内科 510120)

[摘要] **目的** 研究小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸分别对 2 型糖尿病(T2DM)患者和糖耐量减低(IGT)患者血液高凝状态的影响。**方法** 按 1999 年 WHO 制订的糖尿病诊断标准,随机选择门诊 IGT 组患者 63 例,T2DM 组患者 68 例。两组先同时服用复方丹参滴丸 10 粒/次,3 次/d,连用 2 个月,停药 7 d;然后两组同时服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d,均餐后顿服,连用 2 个月,停药 7 d;两组再均继续服用阿司匹林肠溶片,在此基础上加服复方丹参滴丸 10 粒/次,3 次/d,连服 2 个月。每次用药 2 个月均监测血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT),并计算两组抗凝达标有效率。**结果** 单用阿司匹林肠溶片治疗前后 IGT 组患者 PT、APTT 差异有统计学意义($P < 0.05$),T2DM 组 PT、APTT 差异无统计学意义;单用复方丹参滴丸治疗前后两组各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合用药后两组治疗前后 PT、APTT 差异有统计学意义($P < 0.05$);单用阿司匹林肠溶片 IGT 组抗凝达标有效率 71.4%,T2DM 组抗凝达标有效率为 23.8%;联合用药后 IGT 组抗凝达标有效率为 100%,T2DM 组抗凝达标有效率为 86.7%,抗凝达标有效率在两组不同用药方式差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 联合应用阿司匹林肠溶片和复方丹参滴丸与单用阿司匹林肠溶片或单用复方丹参滴丸比较,在相同药物剂量下,联合用药效果叠加、不良反应减少,值得临床推广使用。

[关键词] 阿司匹林;复方丹参滴丸;糖耐量减低;糖尿病,2 型**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)04-0486-03

The effect of combinatory use of small dosage of aspirin with compound danshen dropping pills on type 2 diabetes patients' hypercoagulation blood

Fang Chao¹, Qin Fen^{1△}, Bai Yang²

(1. Department of Endocrinology, the Ninth People's Hospital of Chongqing city, Chongqing 637400, China;

2. Department of Internal Medicine, Dongsheng Hospital, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To study the joint effect of small dosages of Aspirin and compound Danshen dropping pills on type 2 diabetes(T2DM) patients' and impaired glucose tolerance(IGT) patients' hypercoagulation blood. **Methods** The study followed diagnostic standards for T2DM by World Health Organization (WHO) in 1999, and randomly selected two groups of clinical patients: one had 63 patients with IGT and the other contained 68 patients with T2DM. Both groups took compound Danshen dropping pills with the total dosage of 10 pills each time, 3 times per day, for continuum of 3 months. After that both groups stopped medication for 7 days, then began taking Aspirin after meal, with the dosage of 100 mg per day, for a continuum of 3 month. After that both groups stopped the medication for 7 days, then both group continued to take same dosage of ASA with addition of compound Danshen dropping pills of total amount of 10 pills per each time, 3 times per day, for acontinuum of 3 months. Each medication period (every 3 months) was monitored for platelet count (PLT), prothrombin time (PT), kaolin partial thromboplastin time (APPT), The effective rate of anticoagulation for both groups were then calculated. **Results** The difference of PT, APTT between before and after taking single dosage of ASA for patients with impaired glucose tolerance (IGT) was statistically significant ($P < 0.05$), while patients with T2DM had no significant difference before and after taking same single dosage of ASA. Similarly, both groups with single dosage of compound Danshen dropping pills had no significant difference between before and after taking the medication. However, the difference of PT, APTT between before and after taking the combination of Aspirin and Danshen dropping pills of both groups were statistically significant ($P < 0.05$). IGT group with single dosage of ASA had an effective rate of 71.4% for anticoagulation, while T2DM group with the same dosage reached 23.8%. The IGT group with combinatory dosage of ASA and Danshen dropping pills reached an effective rate of 100% for anticoagulation, while T2DM group with the same dosage was 86.7%. The difference between those effective rates of anticoagulation was statistically significant in different medicine takeways of two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combinatory use of small dosage of Aspirin with compound Danshen dropping pills had evident effect to improve IGT and hypercoagulation blood of T2DM patients who had good control of their blood glucose.

[Key words] aspirin; compound Danshen dropping pill; impaired glucose tolerance; diabetes, type 2

随着经济发展和生活水平的提高,我国 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患病率正以惊人的速度增长,已成为影响人类健康的主要疾病之一,糖尿病患者内皮损伤和血液高凝状态是发生严重心脑血管疾病的基础^[1],为预防糖尿病心脑血管疾病的发生,除了控制血糖外,保护血管内皮和抗凝治疗非常重要。在预防心脑血管事件的抗凝剂选择方面阿司匹林具有效果肯定、价格低廉的优越性,国外推荐作为首选,国内目前较一致的意见是对以预防心脑血管事件的发生为目的时,应用 75~100 mg 小剂量阿司匹林抗凝为最适剂量,而糖尿病患者和部分糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)患者高凝状态比较严重,一般小剂量的作用往往效果不佳,而增加阿司匹林的用量其不良反应也随之增加。有研究表明^[2]复方丹参滴丸能使血小板(PLT)解聚,具有抗凝血功能、促进纤溶、改善微循环状态、促进血液流动。为此本文采用小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸对 T2DM 患者和 IGT 患者抗凝疗效研究,并比较在相同药物剂量下单用阿司匹林和复方丹参滴丸对其凝血状态的影响。现报道如下。

表 1 IGT 组和 T2DM 组患者一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	FBG(mmol/L)	2 h BG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
IGT 组	63	57±7	66.4±0.7	168.9	6.4±0.7	9.3±0.9	5.8±0.7	1.9±0.5
T2DM 组	68	58±9	72.0±0.6	170.5	6.9±2.5	13.8±0.7	5.9±0.8	2.2±0.6

1.2 服药方法 两组患者同时服用复方丹参滴丸(天士力制药集团股份有限公司生产,国药准字 Z10950111)10 粒/次,3 次/d,连用 2 个月,停药 7 d;然后两组同时服用阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健公司生产,国药准字 J20130078)100 mg/d,均餐后顿服,连用 2 个月,停药 7 d;两组再服用上述阿司匹林基础上同时服用复方丹参滴丸 10 粒/次,3 次/d,连用 2 个月。

1.3 监测指标 两组患者于治疗前均空腹取肘静脉血测 FBG、TC、TG 及 2 h BG。两组患者均于治疗前后检测凝血功能指标,包括 PT、APTT、PLT 等。抗凝效果良好标准:PT 为正常对照值±2 s,APTT 为正常对照值±4 s。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组用药前后凝血指标变化 IGT 组患者在单用阿司匹林治疗前后 PT、APTT 差异有统计学意义($P<0.05$),T2DM 组在单用阿司匹林治疗前后 PT、APTT 差异无统计学意义($P>0.05$),说明单用阿司匹林可改善 IGT 患者的高凝状态而对 T2DM 组抗凝效果不明显;两组单用复方丹参滴丸治疗前后各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),说明单用复方丹参滴丸对 IGT 和 T2DM 患者高凝状态无明显疗效;两组联合用药后 PT、APTT 差异均有统计学意义(IGT 组 $P<0.01$,T2DM 组 $P<0.05$)。说明两药联用效果叠加,且对 IGT 效果更明显。单用或联合用药对 PLT 计数均无明显影响。见表 2。

2.2 两组有效率比较 IGT 组单用阿司匹林达标例数为 45 例,有效率 71.4%;联合用药达标例数为 63 例,有效率为

1 资料与方法

1.1 一般资料 按 1999 年 WHO 制订的糖尿病诊断标准,随机选择重庆市第九人民医院门诊 IGT 组患者 63 例,其中男 45 例,女 18 例,年龄为(57±7)岁;T2DM 组患者 68 例,其中男 49 例,女 19 例,年龄为(58±9)岁,该组患者按常规治疗方案如指导饮食、运动及降糖药物治疗等。两组患者根据相关文献及重庆市第五人民医院测定的凝血功能提示有不同程度的血液高凝状态,均排除以下情况:(1)对阿司匹林过敏或禁忌;(2)正在使用抗凝药根据病情不能停用的;(3)活动性肝病、肾功能异常;(4)血液病、出血性疾病有出血倾向的;(5)近 4 周使用其他抗 PLT、抗凝药和非类固醇类抗炎药的;(6)合并继发性高凝状态;(7)消化道溃疡者;(8)存在严重的急性并发症(酮症酸中毒、高血糖高渗状态)者。两组患者一般情况和空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h BG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)等比较见表 1;两组患者治疗前凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、PLT 等,见表 2。

100%;T2DM 组单用阿司匹林达标例数为 15 例,有效率为 23.8%;联合用药达标例数为 59 例,有效率为 86.7%。不同用药抗凝达标有效率在两组中差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不良反应 在阿司匹林治疗期间有 7 例出现轻度胃部不适,其中 IGT 组单用阿司匹林 1 例,联合用药 2 例,T2DM 组单用阿司匹林 2 例,联合用药 2 例。所有患者均未发生消化道出血情况。遵医嘱餐后用药或加服保护胃黏膜药物后症状明显减轻,均未退出该研究。

表 2 IGT 组和 T2DM 组用药前后凝血指标变化($\bar{x}\pm s$)

用药方法	组别	时间	PLT(1×10^9)	PT(s)	APTT(s)
单用阿司匹林	IGT 组	治疗前	131±4	9.2±0.4	23.5±1.2
		治疗后	130±5	11.7±0.68 ^a	29.7±1.75 ^a
	T2DM 组	治疗前	127±4	8.25±0.61	22.6±1.35
		治疗后	128±6	8.30±0.69	24.1±0.89
单用复方丹参滴丸	IGT 组	治疗前	128±6	9.25±0.61	23.8±0.85
		治疗后	129±6	9.42±0.6	24.83±0.88
	T2DM 组	治疗前	127±4	8.7±0.78	22.9±1.59
		治疗后	128±6	9.0±0.79	23.2±1.46
联合用药	IGT 组	治疗前	133±4	9.7±0.8	23.7±1.2
		治疗后	132±5	13.0±0.7 ^b	33.1±1.29 ^b
	T2DM 组	治疗前	129±7	8.6±0.91	23.9±1.19
		治疗后	131±7	11.9±0.59 ^a	28.3±1.09 ^a

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与治疗前比较。

3 讨 论

T2DM 患者在胰岛素抵抗情况下血液中的凝血因子浓度增高,而 IGT 是糖代谢介于正常葡萄糖稳态和糖尿病高血糖之间的中间代谢状态,最后进展至糖尿病^[3],在临床研究发现这部分患者血液中的凝血因子浓度也增高。血液中的凝血因子浓度增高导致 PLT 活化增加,促进血栓形成和炎性反应,促使组织缺氧损伤内皮细胞,释放多种血管活性物质激活凝血系统,这些均使血液凝血活性增强^[4-5]。本研究中的凝血指标中 PT 反应血浆凝血因子 II、V、VII、IX 水平,是外源性凝血系统较为敏感和最常用的筛选试验,APTT 能反应血浆凝血因子 VIII、IX、XI、XII 水平,是内源性凝血系统较为敏感和最常用的筛选试验。糖尿病患者长期高血糖可使 PLT 处于高度激活状态,引起 PLT 功能异常,主要表现在:(1)PLT 黏附功能增强;(2)PLT 聚集功能亢进;(3)PLT 释放反应增强;(4)PLT 促激活性增高参与血栓形成^[6]。阿司匹林是非选择性环氧化酶 (cox) 抑制剂,是应用最广泛的抗 PLT 药物,可使 PLT 的环氧化酶丝氨酸位点乙酰化而灭活该酶的活性,阻碍花生四烯酸转化为前列腺素内过氧化物,进而抑制 PLT 生成 TXA₂。阿司匹林还可使 PLT 膜蛋白乙酰化,抑制血小板膜酶,有助于抑制 PLT 功能,且能抑制蛋白质非酶促糖基化从而抑制了蛋白质非酶促糖基化所导致的糖尿病血栓性并发症的发生^[6]。但是阿司匹林抗 PLT 聚集仅具有阻断 TXA₂ 合成的单一机制,以及部分患者存在阿司匹林抵抗^[7],导致其部分抗凝血效果降低,本研究中单用阿司匹林可改善 IGT 组部分患者的高凝状态而对 T2DM 组患者改善不明显,除了 IGT 组患者用药前基础凝血指标稍高于 T2DM 组患者外,说明单用小剂量阿司匹林对 T2DM 患者抗凝血效果低,这与上述文献研究相符。复方丹参滴丸作为一种纯中药制剂,主要由丹参、三七、冰片组成,其主要功效为活血化瘀、理气止痛^[8]。现代药理研究证明复方丹参滴丸能够有效提高体内 cAMP 含量,抑制二磷酸腺苷诱导的 PLT 聚集,降低血液黏稠度,改善局部微循环^[9-10];同时能够增强超氧化物歧化酶的活力,减少丙二醛含量,从而清除高凝、高聚及高黏性因子、改善血液流变学状态,具有抗 PLT 聚集防止血栓形成,能使 PLT 解聚,具有抗凝血功能、促进纤溶,改善微循环,保护缺血缺氧细胞功能的作用。但本文研究发现两组患者单用复方丹参滴丸治疗前后各项凝血指标差异无统计学意义,但阿司匹林联合复方丹参滴丸对改善 IGT 和 T2DM 患者的血液高凝状态效果显著,说明两药联用使抗凝作用明显加强。有临床研究显示,复方丹参滴丸使阿司匹林抵抗患者增加阿司匹林的敏感性,使临床预后得到改善^[11],为此本文采用小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸研究对 T2DM 患者和 IGT 患者抗凝疗效,结果表明联合用药后两组患者 PT、APTT 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这可能是复方丹参滴丸改善部分患者阿司匹林的抵抗状态有关^[12],小剂量阿司匹林对 T2DM 患者血液高凝状态效果不明显,说明要改善糖尿病高凝状态所需阿司匹林剂量要比一般人群

大^[13],或者部分患者出现阿司匹林抵抗^[12],阿司匹林联合复方丹参滴丸除具有抗凝效果肯定、价格便宜的优点外,其最大的优越性在于复方丹参滴丸可以通过舌下含服来发挥其药效,从而避免了胃肠道不良反应。

综上所述,小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸与单用阿司匹林或单用复方丹参滴丸比较,在相同药物剂量下,用药效果叠加,起到了同等剂量的单一药物所无法达到的效果,同时减少了不良反应,安全性高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 朱禧新. 现代糖尿病学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 2000:299-366.
- [2] 陈新谦,金有豫. 新编药理学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社,2000:551-558.
- [3] 陈灏珠,钟南山,陆再英. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:734.
- [4] Rewers M, Zaccaro D, Agostino R, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary arterrdisease: The insulin resistance atherosclerosis study[J]. Diabetes Care, 2004, 27 (3):781-787.
- [5] Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, imterleukin-6 anf tissue factor in dibetesmellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor interventing [J]. Circulation, 2004, 109(21):2524-2528.
- [6] 陈莹,张朝东. 阿司匹林在防止糖尿病血栓性事件中的作用机制[J]. 药品评价, 2009, 6(7):262-263.
- [7] 张滕,郭利平. 阿司匹林抵抗与中医药治疗研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(12):1503-1504.
- [8] 何兰香. 复方丹参滴丸的作用机制及临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(8):1030-1032.
- [9] 邬浩杰. 丹参的药理作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(5):694-695.
- [10] 严金柱,孙艺萍,廖莎莎,等. 复方丹参滴丸对高血脂患者血液流变学的影响[J]. 河北医药, 2013, 35(17):2602-2604.
- [11] 郭慧云. 复方丹参滴丸改善高血压病高危患者阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(2):74-76.
- [12] 孙根义. 探讨复方丹参滴丸阿司匹林抵抗的临床疗效和机制[J]. 世界中医药, 2011, 6(4):301.
- [13] Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Oral anticoagulants in the elderly[J]. Rev Med Intn, 2003, 24(2):107-117.

(收稿日期:2016-09-27 修回日期:2016-10-29)