

# 活血化瘀中药与抗血小板治疗

刘玥<sup>①②</sup>, 殷惠军<sup>①②\*</sup>, 史大卓<sup>①②</sup>, 陈可冀<sup>①②\*</sup>

① 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京 100091;

② 中国中医科学院心血管病研究所, 北京 100091

\* 联系人, E-mail: huijunyin@aliyun.com; kjchenvip@163.com

2013-06-02 收稿, 2013-11-05 接受

国家自然科学基金(30901949, 81073086, 81030063, 81102845)资助

**摘要** 抗血小板药物的临床应用是心脑血管疾病治疗领域的里程碑, 但是随着应用时间的延长及“双重”甚至“三重”抗血小板药物的联用, 其不良反应如抗血小板药物抵抗或出血风险的发生率大增, 因此寻找新的安全有效的抗血小板药物或改善抗血小板药物抵抗的方法, 成为目前心脑血管疾病防治领域的国际性关注点. 活血化瘀中药具有明确的抗血小板及抗动脉粥样硬化的临床疗效, 从传统活血化瘀中药中筛选出高效、低副作用的抗血小板药物近年来引起国内外学者的极大关注. 本文对近年来国内外活血化瘀中药抗血小板治疗作用的研究进展作一评述.

## 关键词

活血化瘀  
中药  
抗血小板  
作用机制  
心血管疾病

心脑血管事件已成为危害全球人类健康的重大杀手, 《中国心血管病报告 2012》指出, 我国心脑血管病现患人数为 2.9 亿, 估计每年我国约有 350 万人死于心血管病, 占总死亡原因的 41%, 居各种疾病之首<sup>[1,2]</sup>. 临床发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和患者死亡的主要原因是动脉粥样硬化易损斑块的突然破裂和继发血栓形成, 血小板活化在其中扮演了极为重要的角色. 临床上抗血小板药物的使用目前成为心脑血管疾病防治的重要手段, 在心脑血管疾病的一级预防及二级预防中, 都获得极为广泛的应用. 研究表明, 有效的抗血小板治疗可以使各种心血管疾病的死亡率下降 25% 左右<sup>[3]</sup>, 多项临床研究证明, 阿司匹林(环氧化酶抑制剂)和氯吡格雷(二磷酸腺苷 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂)双重抗血小板治疗可显著减少 ACS 及行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者术后心血管事件的发生, 因此, 其亦成为介入术后临床治疗的标准组合药物.

随着双重甚至三重抗血小板治疗时间的延长, 其有效性与安全性问题备受临床关注. 近年来发现,

部分患者即使及时、足量、规律地使用抗血小板药物治疗, 仍无法减少严重心血管事件的发生率, 体外血小板功能检测发现其存在血小板功能抑制不全的现象, 即发生了“抗血小板药物抵抗”<sup>[4]</sup>, 尽管医学界对其定义与机制还存在争议<sup>[5,6]</sup>, 但不可否认其重要的临床意义. 另一方面, 还发现目前使用的抗血小板药物存在的诸多不良反应, 也限制了其在临床上的广泛应用, 具体表现为可能导致严重的出血风险(消化道或神经系统出血)以及与质子泵抑制剂<sup>[7]</sup>、他汀类药物合用时对其疗效的影响等<sup>[8]</sup>. 因此, 探索更加安全、高效的抗血小板治疗药物一直是预防血栓及心血管疾病基础与临床研究的热点领域.

中医血瘀证患者存在血小板活化现象, 冠心病、血瘀证与血小板功能状态三者之间存在密切关系<sup>[9,10]</sup>, 活血化瘀中药是中医临床治疗血瘀证的常用药物, 早在 20 世纪 70 年代, 我国学者就对活血化瘀中药作用于血小板的功能调节机理做了初步探索<sup>[11]</sup>. 活血化瘀中药研究一直是传统中医药学和中西医结合研究中最活跃的领域之一, 取得了许多重大进展<sup>[12]</sup>, 基本阐明了活血化瘀的治疗规律与作用原理,

**引用格式:** 刘玥, 殷惠军, 史大卓, 等. 活血化瘀中药与抗血小板治疗. 科学通报, 2014, 59: 647-655

Liu Y, Yin H J, Shi D Z, et al. The use of Chinese medicinal herbs and formulas that activate blood circulation and antiplatelet therapies (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 647-655, doi: 10.1360/972013-669

活血化癥理念在国内外医学界已获得广泛共识. 中西医结合在对动脉粥样硬化易损斑块的防治方面, 有着稳定病变、“通其血脉”的共同看法, 使得应用传统活血化癥方药在降低心血管风险可能性的探索具有实际意义<sup>[13]</sup>.

正因为目前的抗血小板治疗的药物存在有效性和安全性的诸多问题, 所以从传统活血化癥中药中筛选出高效、低副作用的抗血小板药物引起了全球学者的极大关注, 开展活血化癥中药(包括单体和复方)作用机制或靶点的实验研究及其对心脑血管疾病治疗效用的随机对照的临床试验正日益成为研究热点领域.

## 1 活血化癥中药抗血小板的作用机制

### 1.1 抑制血小板聚集

血小板聚集(platelet aggregation)是指血小板之间相互黏着、聚集成团的现象, 是血小板的主要功能之一, 在生理性止血和病理性血栓形成中均占重要地位. 当血小板黏附于血管破损处或受到活化剂作用后即被活化, 在  $\text{Ca}^{2+}$  的参与下, 活化的血小板膜 Gluco Protein(GP) II b/III a 暴露出纤维蛋白原受体. 1 个纤维蛋白原分子可以同时和至少 2 个 GP II b/III a 结合, 因此血小板能通过各自表面的 GP II b/III a 与纤维蛋白原结合而聚集成团. 典型的聚集是由各种诱导剂诱导的血小板聚集, 可由两类不同机制诱发: (i) 各种化学诱导剂, 如二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、胶原、凝血酶、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等; (ii) 由流动状态下的剪切变应力作用所致, 聚集的强度与速度用血小板聚集率表示. 1962 年, Born 采用比浊原理设计的血小板聚集仪大大加速了人们对血小板聚集的理解, 成为评价血小板功能及抗血小板药物疗效的一个客观指标, 被广泛采用<sup>[14]</sup>. 研究表明, 绝大部分活血化癥中药及复方如芍药胶囊<sup>[15]</sup>、复方丹参滴丸<sup>[16]</sup>、补阳还五汤<sup>[17]</sup>、血塞通<sup>[18]</sup>、大黄蛰虫丸<sup>[19]</sup>和通心络胶囊<sup>[20]</sup>等能明显降低血栓性疾病患者或动物模型的血小板聚集率; 有效成分或单体如阿魏酸<sup>[21]</sup>、川芎嗪<sup>[22]</sup>、赤芍 801(棓丙酯)<sup>[23]</sup>、白藜芦醇<sup>[24]</sup>、莪术二酮<sup>[25]</sup>、血竭总黄酮<sup>[26]</sup>、丹酚酸 B<sup>[27]</sup>、水蛭肽<sup>[28]</sup>和红花黄素<sup>[29]</sup>等能不同程度地抑制体外由 AA, ADP, PAF, 胶原或凝

血酶等诱导的血小板聚集反应, 降低血小板聚集率.

### 1.2 抑制血小板的释放反应

血小板释放反应(platelet release reaction)是指在各种诱导剂的作用下, 储存在血小板内的颗粒包括  $\alpha$ -颗粒、致密颗粒或溶酶体内的许多物质通过血小板特有的开放管道系统被释放到血小板外的过程. 这些物质包括 P-选择素(cluster of differentiation 62 platelet, CD62P)、GP II b/III a 复合物、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、 $\beta$ -血小板球蛋白( $\beta$ -thromboglobulin,  $\beta$ -TG)、血小板因子-4(platelet factor 4, PF-4)和  $\text{Ca}^{2+}$  等, 这些已经成为筛选活血化癥中药及其抗血小板治疗机制研究的常用评价指标.

(1) CD62P. CD62P 为血小板膜糖蛋白之一, 它在静息血小板中仅分布在  $\alpha$ -颗粒上, 当血小板被激活时, 随着血小板脱颗粒与释放反应, CD62P 重新分布至血小板膜表面, 且其只能在脱颗粒的血小板表面表达, 因而被认为是血小板活化金指标<sup>[30,31]</sup>. 临床上, 在冠心病的不同类型患者(稳定性心绞痛及急性冠脉综合征)中均观察到 CD62P 显著升高的现象<sup>[32-34]</sup>, 临床研究亦发现 CD62P 水平与冠心病血症呈正相关<sup>[35]</sup>, 因此降低活化后的 CD62P 的表达也成为活血化癥方药抗血小板治疗的机制之一. CD62P 目前是评价活血化癥方药抗血小板治疗临床疗效的最常用指标之一. 如丹红注射液<sup>[36]</sup>、川芎嗪针剂<sup>[37]</sup>、复方丹参滴丸<sup>[38]</sup>、桃红四物汤<sup>[39]</sup>和通心络胶囊<sup>[40]</sup>等均可明显降低血小板活化后 CD62P 的水平, 明显抑制体内血小板活化, 显示出很好的抗血小板疗效.

(2) GP II b/III a 复合物. 血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 复合物纤维蛋白原受体(platelet activated complex-1, PAC-1)检测被公认为检测血小板活化的重要方法, 其是一种特异性激活型单克隆 IgMK, 它只结合活化的血小板 GP II b/III a 复合物, 对静息的 GP II b/III a 无识别能力. 血小板膜 GP II b/III a 的激活依赖血小板活化, 当血小板活化时, GP II b/III a 被激活而改变构型, 与受体的亲和力大大增加. 因此, 抗体 PAC-1 是评价血小板活化的重要指标, 可作为血小板活化的分子检测物<sup>[41]</sup>. 利用 PAC-1 抗体流式细胞术进行血小板活化分析, 可以特异、快速、灵敏地检测, 在抗血小板活化药物筛选中有着良好的应用前景. 大黄蛰虫丸是活血化癥组方, 广泛用于血栓性疾病, 有研究显示其抗血小板聚集作用明显优于阿司

匹林<sup>[42]</sup>。进一步研究发现, 大黄蛰虫丸能明显降低体外 ADP 诱导的血小板活化后 PAC-1 的水平, 同时临床研究亦证实了其能明显降低冠心病及脑梗塞患者的 PAC-1 水平, 其抑制血小板活化效果优于阿司匹林<sup>[19]</sup>, 是一个理想的抗栓药物。亦有学者<sup>[43]</sup>对血府逐瘀汤的抗血小板聚集机制进行了研究, 发现它能明显抑制 ADP 诱导的 GP II b/III a 复合物的分子表达, 从而抑制 ADP 对血小板的激活, 为冠心病稳定型心绞痛、无症状心肌缺血等疾病的长期治疗提供了一定的依据。

(3) PKC. PKC 是细胞信息传递中起重要作用的一种钙和磷脂依赖性蛋白激酶, 广泛存在于各种细胞中。PKC 的激活是血小板活化的标志, PKC 在血小板聚集、血栓形成及凝血止血机制中起重要作用<sup>[44]</sup>。在血小板激活过程中, 血小板内 PKC 的“转位”与血小板功能密切相关。PKC 是一种  $\text{Ca}^{2+}$ 、磷脂依赖性蛋白激酶, 在跨膜信号传递过程中起着重要作用。在静止血小板中 PKC 主要存在于细胞浆中, 当血小板受到刺激后, PKC 以  $\text{Ca}^{2+}$  依赖形式从胞浆中移位到胞膜上, 此过程称为“转位”, 一般将 PKC 的“转位”作为 PKC 激活的标志<sup>[45]</sup>。白藜芦醇(resveratrol, Resv)是活血化瘀中药虎杖的主要有效成分之一, 研究显示其对心血管具有广泛的保护作用。研究显示<sup>[46]</sup>, Resv 可能通过抑制血小板胞浆 PKC 向胞膜的“转位”而使血小板膜结合纤维蛋白原、血小板胞膜蛋白激酶 C(M-PKC)的活性受到抑制, 发挥明确的抗血小板作用。

(4) PF-4 和  $\beta$ -TG. 目前认为 PF-4 和  $\beta$ -TG 是体内血小板释放的特异性指标<sup>[47]</sup>。两者的增高反映血小板释放功能增强<sup>[48]</sup>, 常见于各种血栓栓塞性疾病及血栓前状态。相反, 两者含量减少, 则反映血小板释放功能受到抑制。 $\beta$ -TG 可以使内皮细胞合成前列环素(prostacyclin,  $\text{PGI}_2$ )减少, 使腺苷酸环化酶活性降低, 进而使环磷酸腺苷合成减少, 其对血小板聚集的抑制作用减弱, 使血小板聚集反应增强<sup>[49]</sup>。PF-4 能降低内皮细胞表面硫酸乙酰肝素的抗凝作用, 并使膜磷脂及花生四烯酸代谢增强, 产生血栓素  $\text{A}_2$ (thromboxane  $\text{A}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ), PF-4 还通过促进纤维蛋白单体沉淀, 加速纤维蛋白单体的聚合, 促进血小板聚集<sup>[50]</sup>。研究发现, 丹参粉针<sup>[51]</sup>能明显降低冠心病患者血液中  $\beta$ -TG 和 PF4, 有效抑制血小板聚集。

(5) 钙离子. 钙离子在血小板活化过程中起到

了关键作用, 血小板的变形、聚集、释放反应都可由血小板胞浆游离钙离子浓度增高触发, 其增高一方面可激活肌球蛋白轻链酶, 使肌球蛋白轻链磷酸化而导致肌球蛋白聚合, 并促进肌动蛋白(actin)的聚合, 导致肌动蛋白微丝(F-actin)含量增高, 因而改变血小板的细胞骨架结构; 另一方面可促进包括磷脂酶  $\text{A}_2$  等多种钙依赖蛋白酶的作用, 调节血小板脂质代谢和糖原分解代谢, 使  $\text{TXA}_2$  的生成增加及血小板释放反应增强。因此血小板胞浆游离钙离子浓度的增高是血小板参与血栓形成的重要机制之一<sup>[52]</sup>。已有研究发现, 冠心病患者存在血小板胞浆游离钙离子浓度增高的现象; 同时发现钙离子拮抗剂在明显降低冠心病患者血小板胞浆游离钙离子浓度的同时, 还显著抑制血小板聚集<sup>[53]</sup>。研究表明, 冠心 II 方中的丹参、川芎、红花、赤芍以及有效单体川芎嗪、丹参酮 II A 均有一定的钙拮抗作用, 对抗血小板聚集以及抑制血小板活化方面均有良好效果<sup>[54]</sup>。亦有研究发现<sup>[55]</sup>, 红花黄色素(红花的主要水溶性成分)能有效抑制血小板 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的释放及血小板内  $\text{Ca}^{2+}$  含量的增加, 与公认的 PAF 受体拮抗剂银杏内酯作用相似, 提示红花黄色素可能通过抑制 PAF 致  $\text{Ca}^{2+}$  内流作用以抑制血小板活化。研究发现, 赤芍川芎组分配伍中药芍药胶囊大剂量能够明显抑制心肌梗死模型大鼠(*Rattus norvegicus*)血小板钙离子内流, 其程度与维拉帕米无明显差异, 表现出一定的钙拮抗效应<sup>[56]</sup>。

### 1.3 影响血小板代谢过程

(1) 影响花生四烯酸代谢. 血栓素  $\text{A}_2$ ( $\text{TXA}_2$ )和前列环素( $\text{PGI}_2$ )均是花生四烯酸(AA)的代谢产物, 二者是前列腺素(PG)中生物活性最强的一对, 两者的半衰期均很短, 很快分别降解为血栓素  $\text{B}_2$ (thromboxane  $\text{B}_2$ ,  $\text{TXB}_2$ )和 6-keto- $\text{PGF}1\alpha$ , 后者在肝脏中进一步代谢为 6-keto-PGE。目前认为, 动脉粥样硬化、血栓形成、冠脉痉挛、急性心肌梗死、高血压等多种心血管疾病的发生都与  $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  平衡失调密切相关<sup>[57]</sup>。 $\text{TXA}_2$  主要由血小板微粒体合成并释放, 具有促进血小板聚集和诱发血栓形成的作用, 是一种很强的血小板聚集诱导剂和缩血管物质之一。 $\text{TXA}_2$  能促使致密管系统中  $\text{Ca}^{2+}$  的游离, 引起致密体收缩, 并释放出 ADP 和 5-HT, 使附近的血小板发生聚集。 $\text{PGI}_2$  是血管壁中 AA 代谢的主要产物, 是一种对血小

板聚集强有力的内源性抑制剂,具有抗血小板聚集和舒血管的作用,被认为是血管保护因子.在正常生理状态下, TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 在体内处于平衡状态,维持血小板内环境稳定,血浆或组织中 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 的失衡是造成血小板聚集、血管痉挛收缩或血栓形成的原因之一.研究发现,活血化瘀方药抗血小板治疗的机制可能与干预 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 及其代谢产物相关.如研究表明,赤芍总苷<sup>[58]</sup>能降低 ADP 诱导的血小板最大聚集强度,降低大鼠血浆中 TXB<sub>2</sub> 的浓度,同时升高血浆中 6-keto-PGF<sub>1</sub>α 的水平,即可促进 PGI<sub>2</sub> 的合成或释放,抑制 TXA<sub>2</sub> 的生成,可以改善 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 的平衡,抑制血小板聚集,达到抗血栓的作用.在冠心病 II 号<sup>[59]</sup>、桃红四物汤<sup>[60]</sup>、三七皂甙<sup>[61]</sup>、丹酚酸 A<sup>[62]</sup> 和红花注射液<sup>[63]</sup> 等的抗血小板活化的机制研究中亦发现同样的研究结果.

(2) 影响环核苷酸代谢. 血小板内环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)是细胞内信号传递的第二信使,各种诱导剂作用于血小板时首先与其特异的受体作用,通过第二信使的作用,促使血小板聚集导致血小板活化.研究表明<sup>[64,65]</sup>,升高 cAMP 和 cGMP 的药物能抑制诱导剂诱导的血小板聚集,具体机制与促进 Ca<sup>2+</sup> 摄取、抑制其释放、降低细胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平、影响血小板肌球蛋白磷酸化等密切相关.因此是否能够影响环核苷酸代谢系统亦成为活血化瘀中药抗血小板治疗机制研究的重要内容之一.研究表明,补阳还五汤全方及其生物碱<sup>[17]</sup>可抑制 ADP 诱导的大鼠血小板聚集,同时可抑制血小板聚集后血小板内 cAMP 和 cGMP 的下降,提示其抗血小板聚集作用是通过抑制聚集后血小板内环核苷酸降低而实现的.具有同样抗血小板作用机制的活血化瘀中药还有复方丹参滴丸<sup>[66]</sup>、三七<sup>[67]</sup>等.

#### 1.4 影响血小板内的信号转导及相关差异蛋白表达

(1) 影响血小板内的信号转导. 血小板内存在一系列的信号转导机制,它与血小板的活化有着密切关系.在激动剂的作用下,膜上特异性的受体和配体结合,发生构象改变,激活细胞内的关键酶反应,产生或释放胞内的一些信号分子,经过一系列生化反应,导致黏附、聚集、释放反应,最终形成血栓.血小板的跨膜信号转导机制至今未能明确阐述.血小板主要包括以下几个信号转导通路<sup>[68]</sup>: 磷脂酰肌醇

-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3-K)通路、磷脂酶 C-β(phospholipase Cβ, PLCβ)通路、酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)通路、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、环磷酸腺苷-蛋白激酶 A(cAMP-protein kinase A, cAMP-PKA)通路和磷脂酶 A<sub>2</sub>(phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>)-花生四烯酸通路等.目前研究较多的是 PI3-K 通路.PI3-K 是血小板活化过程中的关键细胞内信号转导分子,其家族可以分成 3 个亚型(I, II 和 III),第 I 亚型还可以再分为 IA(PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ)和 IB(PI3Kδ),其中 PI3Kβ 和 PI3Kγ 在血小板信号转导中起着关键作用<sup>[69]</sup>,而 Akt 的磷酸化是 PI3-K 信号通路激活的标志<sup>[70,71]</sup>.

随着对活血化瘀方药抗血小板机制研究的逐步深入,有研究从血小板内信号转导角度阐明活血化瘀中药抗血小板及抑制血栓形成的作用机理.丹酚酸 A 是活血化瘀中药丹参的一种主要的水溶性成分.研究显示<sup>[72]</sup>,丹酚酸 A 可以抑制血小板在固定的纤维蛋白原上的铺展,这说明丹酚酸 A 可以抑制血小板从外到内的信号通路.免疫印迹分析显示,丹酚酸 A 抑制了血小板 Akt 的磷酸化,因此它的作用靶点可能是 PI3-K.通过应用 PI3-K 的抑制剂 LY294002 和 TGX-221 进行对比和叠加实验,证实了丹酚酸 A 的作用靶点是 PI3K 的β亚型.在体内动脉血栓模型中,丹酚酸 A 可以显著延长野生型小鼠(*Mus musculus*)和低密度脂蛋白受体敲除的小鼠肠系膜动脉血管堵塞的时间,而且还纠正了因为低密度脂蛋白受体敲除导致的高血脂所引起的促血栓表型,首次明确了丹酚酸 A 是通过抑制 PI3-K 途径抑制血小板活化和体内动脉血栓形成<sup>[72]</sup>.

(2) 影响血小板相关差异蛋白的表达. 蛋白质组学着眼于从不同层次“整体”蛋白质功能活动的特征来探究机体活动的内在规律,与传统中医学整体观及中药多靶点整合调节的特性多有相似之处<sup>[73]</sup>.随着蛋白质组学技术被引入血小板研究中来,已发展成为血小板蛋白质组学研究领域.由于二维凝胶电泳技术以及基质辅助激光解析质谱技术的飞速发展,对血小板差异蛋白的鉴定及功能分析变得更为便利和准确,使其研究取得较大进展<sup>[74-76]</sup>.2012 年发表在国际著名期刊 *Blood* 上的一项研究采用定量质谱技术,首次全面、定量地建立了包含有 4000 种人血小板蛋白的功能蛋白质组<sup>[77]</sup>.本实验室利用血小板差

异蛋白组学的研究方法,筛查了冠心病血瘀证、冠心病非血瘀证患者和健康对照人群的血小板差异功能蛋白,鉴定出冠心病血瘀证特异性血小板差异蛋白<sup>[78,35]</sup>。本实验室选择其中的血小板骨架蛋白 gelsolin 对其进行规模临床验证及功能分析,结果表明,其含量与冠心病血瘀证及血小板活化水平明显正相关。根据中医“方证相应”或“方证相关”<sup>[79]</sup>的原理,本实验室以活血化瘀中药川芎、赤芍有效部位配伍为干预药物,通过体内及体外一系列实验研究证实血小板骨架蛋白 gelsolin 可能既是冠心病血瘀证的一个标志分子,也是活血化瘀中药的一个有效的作用靶点<sup>[80]</sup>。

## 2 活血化瘀中药对心血管疾病治疗作用的临床评价研究

自循证医学方法被引入中医药临床疗效的评价以来,国内众多学者尝试采用这一国际金标准,通过严格设计的随机双盲安慰剂对照的临床试验或 meta 分析来评价活血化瘀中药对心血管疾病干预效应,为活血化瘀中药临床扩大使用提供了一系列的循证医学证据。

XS0601 是一种由川芎和赤芍有效部位配伍的活血化瘀中药制剂。为评价其在冠心病介入术后再狭窄防治方面的安全性和有效性,学者们设计了一个纳入 355 名冠心病患者的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验<sup>[81]</sup>,初级临床终点为经冠脉造影证实的介入术后再狭窄。研究结果表明,服用 XS0601 超过 6 个月可以显著降低冠心病患者冠脉介入术后再狭窄的发生率。为了评价益气活血中药结合西医常规治疗对介入术后急性冠脉综合征(ACS)患者预后的疗效,设计了一个经国际注册的、多中心、区组随机、平行对照的临床研究<sup>[82]</sup>。研究纳入 805 例介入成功的 ACS 患者,分为西医常规治疗组(401 例)及加益气活血中药组(西医常规治疗+心悦胶囊、复方川芎胶囊,404 例),研究涉及中国 13 家临床研究中心,横跨南北 6 个地区,完成 805 例随访观察。研究结果显示,在西医常规治疗基础上,加用益气活血中药可明显改善介入术后 ACS 患者的预后及生存质量。

通心络胶囊为具有益气活血、通络止痛功效的中成药制剂,为了评价其对冠心病患者治疗的有效性和安全性,国内学者们对通心络胶囊治疗冠心病的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)

做了一个 meta 分析<sup>[83]</sup>,一共纳入 13 项研究,共涉及冠心病患者 1496 例。结果表明,与消心痛或单硝酸异山梨酯相比,在对冠心病患者心电图指标的改善方面,通心络胶囊并不显示出优势,但通心络胶囊的不良反应发生率很低,但还需要设计时间更长的随访研究来评估其远期疗效和安全性。为系统评价通心络胶囊与复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效,有学者检索 CNKI 等电子数据库并筛选出符合纳入标准的 RCT,用 Jadad 评分量表进行质量评价。该研究共纳入 65 个 RCT,合计 6969 例患者,通心络胶囊对比消心痛的总体疗效 odd ratio(OR)为 3.66(95% confidence interval(CI)(2.67, 5.02)),复方丹参滴丸对比消心痛的总体疗效 OR 为 2.38(95% CI(1.90, 2.99))。两者总体疗效 OR 有显著差别(Wilcoxon 检验值  $W=521.5$ ,  $P=0.04945$ )。复方丹参滴丸和通心络胶囊不良事件发生率分别为 2.37% 和 2.11%。研究结果显示,虽然纳入 RCT 的质量不高,但通心络胶囊和复方丹参滴丸治疗心绞痛的疗效均显著好于硝酸异山梨酯片,且有较弱的证据表明通心络胶囊的疗效优于复方丹参滴丸<sup>[84]</sup>。

## 3 思考与展望

由上可知,近 30 年来,活血化瘀中药抗血小板治疗研究方面虽然取得了很大进展,但同时也存在一些问题。临床研究方面,绝大部分研究多局限于小样本的疗效观察,鲜有规范的前瞻性、多中心、大样本、随机对照研究,使活血化瘀中药抗血小板治疗的临床疗效评价尚缺乏高级别的证据。值得指出的是,近年来国内学者已经在此方面做出了一些尝试<sup>[82]</sup>,希望未来有更多的活血化瘀中药治疗心血管疾病的临床研究发表在国际顶尖心血管期刊上,为其扩大应用提供更多的循证医学证据。但需要说明的是,在临床实际应用中,还应该强调中医辨证论治的原则,避免滥用,并适当配伍其他治法方药,以提高临床实际疗效。实验研究方面,活血化瘀中药单体或有效成分具有化学结构明确的优势(图 1),多年来学者对其抗血小板作用的机制进行了较为广泛和相对深入的研究。活血化瘀中药复方具有多靶点、多效应的整体干预优势,但因组成药味较多,有效成分复杂,作用机制不易阐明,也是研究的难点所在。目前对于活血化瘀中药复方的研究多集中在观察其在某一方面的抗血小板作用机制(表 1),缺乏特异性,少有同时具

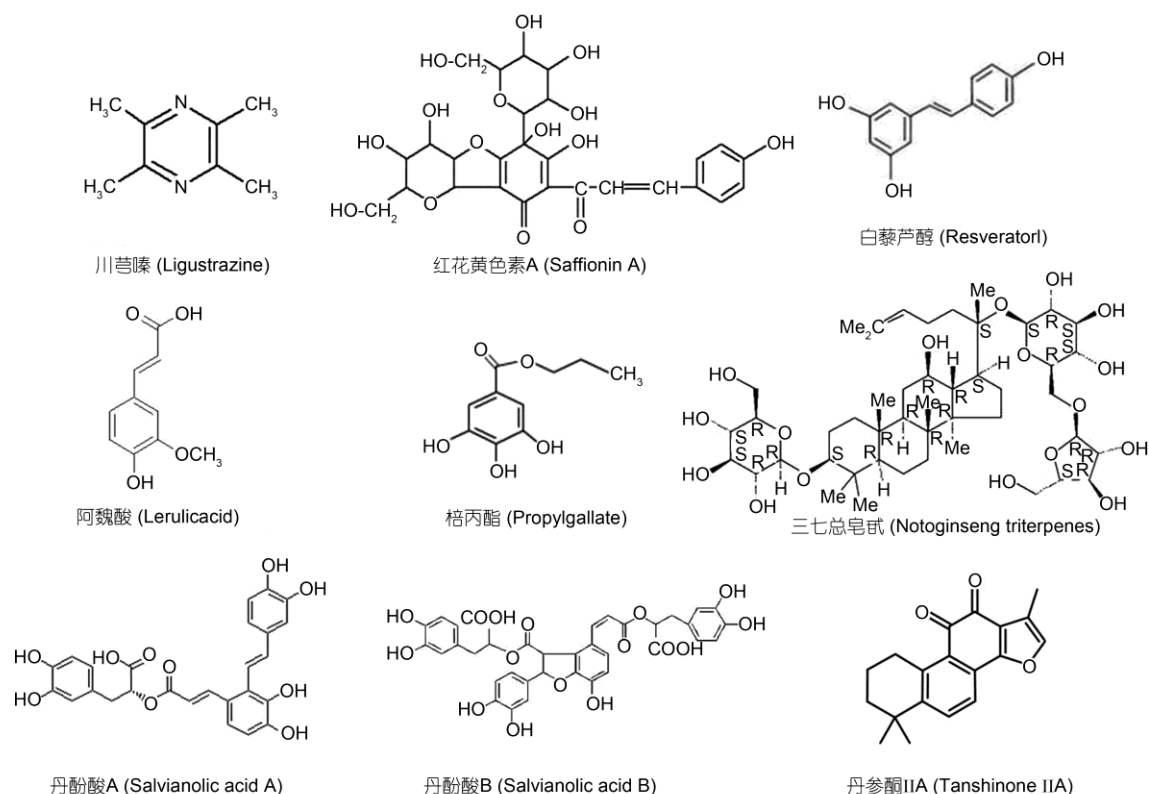


图1 主要活血化瘀中药有效成分的名称及化学结构

表1 主要活血化瘀中药复方抗血小板作用机制研究

序号	复方名称	组成	抗血小板作用机制	文献来源
1	血府逐瘀汤	川芎、赤芍、当归、牛膝、柴胡、桃仁、红花、枳壳, 等	抑制血小板聚集率, 抑制ADP诱导的GP II b/III a复合物的分子表达	[43]
2	补阳还五汤	黄芪、桃仁、红花、川芎、当归、芍药、地龙, 等	抑制血小板聚集率, 抑制血小板聚集后血小板内cAMP和cGMP的下降	[17]
3	大黄蛰虫丸	熟大黄、土鳖虫(炒)、水蛭、虻虫、桃仁, 等	抑制血小板聚集率, 降低体外ADP诱导的血小板活化后PAC-1的水平	[19,42]
4	桃红四物汤	桃仁、红花、川芎、当归、芍药、地黄	抑制血小板聚集率, 降低血小板活化后CD62P的水平, 降低血浆中TXB2的浓度, 同时升高6-keto-PGF1 $\alpha$ 的水平	[39,60]
5	冠心II号	丹参、川芎、赤芍、红花、降香, 等	抑制血小板聚集率, 有一定的钙拮抗作用, 降低血浆中TXB2的浓度, 同时升高6-keto-PGF1 $\alpha$ 的水平	[54,59]
6	芍药胶囊	川芎、赤芍有效部位配伍	抑制血小板聚集率, 降低血小板活化后CD62P的水平, 有一定的钙拮抗作用, 抑制血小板活化后血小板骨架蛋白gelsolin的升高	[15,56]
7	复方丹参滴丸	丹参、三七、冰片, 等	抑制血小板聚集率, 降低血小板活化后CD62P的水平, 抑制血小板聚集后血小板内cAMP和cGMP的下降	[16,38,66]
8	通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、檀香、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕, 等	抑制血小板聚集率, 降低血小板活化后CD62P的水平	[20,40]
9	丹红注射液	丹参、红花, 等	抑制血小板聚集率, 降低血小板活化后CD62P的水平	[36]

备体内及体外实验的研究设计, 研究结果说服力不强. 众所周知, 血小板活化是一个复杂的多因素过程, 其中涉及到黏附、聚集、释放等各个方面, 比如引起

血小板聚集的诱导剂就有多种, 每一种引起血小板聚集的机制和信号通路各不相同, 既然临床存在“抗血小板药物抵抗”效应, 除去基因多态性的因素, 提

示血小板活化可能存在别的通路或靶点, 未来需要对活血化瘀中药复方对不同诱导剂引起的血小板聚集的抑制效应进行系统研究, 进一步对其抗血小板活化信号通路方面开展深入研究, 随着血小板蛋白

组学研究的不断深入, 相信未来活血化瘀中药抗血小板及抗栓机制及靶点群的不断阐明, 必然会为抗血小板中药新药的研发提供坚实技术平台, 进而为降低心脑血管疾病的死亡率做出新的贡献。

## 参考文献

- 1 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2012. 北京: 中国大百科全书出版社, 2013
- 2 陈可冀, 刘玥. 2013 年中美心血管病报告要点对比解读及启示. 中国中西医结合杂志, 2013, 33: 293-297
- 3 Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborate meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *Brit Med J*, 2002, 324: 71-86
- 4 Gergely F, Andrea F, Gabriella P, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol*, 2010, 2: 171-186
- 5 Pena A, Collet J P, Hulot J S. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*, 2009, 119: 2854-2857
- 6 李永健, 党群, 陈康寅, 等. 抗血小板药物抵抗真的缺乏临床意义吗? 实用心脑血管病杂志, 2010, 18: 1352-1354
- 7 Juurlink D N, Gomes T, Ko D T, et al. A population-based study of the drug interaction between protonpump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J*, 2009, 180: 713-718
- 8 王宇玫. 常用抗血小板药物临床应用中值得关注的问题. 医学研究杂志, 2010, 39: 115-119
- 9 陈可冀, 薛梅, 殷惠军. 血小板活化与冠状动脉粥样硬化性心脏病和血瘀证的关系. 首都医科大学学报, 2008, 29: 266-269
- 10 Xue M, Chen K J, Yin H J. Relationship between platelet activation related factors and polymorphism of related genes in patients with coronary heart disease of blood-stasis syndrome. *Chin J Integr Med*, 2008, 14: 267-273
- 11 汪钟. 活血化瘀中药对血小板功能调节的机理. 中国中西医结合杂志, 1992, 12: 567-570
- 12 陈可冀, 李连达, 翁维良, 等. 血瘀证与活血化瘀研究. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3: 1-2
- 13 陈可冀. 活血化瘀方药降低心血管风险可能性的探索. 中国中西医结合杂志, 2008, 28: 389
- 14 李家增, 贺石林, 王鸿利. 血栓病学. 北京: 科学出版社, 1998. 24-27, 169
- 15 徐凤芹, 陈可远, 马晓昌, 等. 芍药胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察. 中国中西医结合杂志, 2003, 23: 16-18
- 16 冯洁, 王嗣岑. 复方丹参滴丸对大鼠血小板聚集功能的影响. 中国误诊学杂志, 2006, 6: 2261-2263
- 17 江劲波, 杨静, 邓常青. 补阳还五汤及有效组分生物碱和苷对大鼠血小板聚集及血小板环核苷酸的影响. 中南药学, 2008, 6: 388-391
- 18 王阶, 许军, 衷敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响. 中国中西医结合杂志, 2004, 24: 312-316
- 19 王东生, 陈方平, 贺石林, 等. 大黄蛭虫丸抗血小板活化的机制研究. 中国中医药杂志, 2008, 23: 818-821
- 20 刘芳, 李金, 王新德. 通心络胶囊对脑梗死患者血小板聚集功能的影响. 中国中西医结合杂志, 2008, 28: 304-306
- 21 李家明, 赵永海, 钟国琛, 等. 阿魏酸衍生物的合成及抗血小板聚集活性. 药学报, 2011, 46: 305-310
- 22 舒冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展. 中国药理学通报, 2006, 22: 1043-1047
- 23 陈可冀. 枳丙酯的抗栓作用. 中国处方药, 2003, 9: 38-39
- 24 陈鹏, 杨丽川, 雷伟亚, 等. 白藜芦醇对血小板聚集功能及内钙水平的影响. 天然产物研究与开发, 2005, 17: 21-25
- 25 夏泉, 董婷霞, 詹华强, 等. 莪术二酮对 ADP 诱导的兔血小板聚集的抑制作用. 中国药理学通报, 2006, 22: 1151-1152
- 26 马建建, 宋艳, 贾敏, 等. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响. 中草药, 2002, 33: 1008-1010
- 27 Yao Y, Wu W Y, Liu A H, et al. Interaction of salvianolic acids and notoginsengosides in inhibition of ADP-induced platelet aggregation. *Am J Chin Med*, 2008, 36: 313-328
- 28 姜宗文, 赵丽娟, 张海, 等. 水蛭肽注射液抗大鼠血栓形成作用. 吉林大学学报(医学版), 2003, 29: 417-418
- 29 秦晓娟, 魏宗德. 红花黄色素对心血管作用的研究进展. 临床荟萃, 2009, 24: 263-265
- 30 Hsu-Lin S, Berman C L, Furie B C, et al. A platelet membrane protein expressed during platelet activation and secretion: Studies using a monoclonal antibody specific for thrombin-activated platelets. *J Biol Chem*, 1984, 259: 9121-9126
- 31 Michelson A D, Furman M I. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr Opin Hematol*, 1999, 6: 342-348
- 32 Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*, 1995, 92: 1693-1696
- 33 Shimomura H, Ogawa H, Arai H, et al. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 397-400

- 34 Furman M I, Benoit S E, Barnard M R, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 352–358
- 35 Liu Y, Yin H J, Jiang Y R, et al. Research on the correlation between platelet gelsolin and blood-stasis syndrome of coronary heart disease. *Chin J Integr Med*, 2011, 17: 587–592
- 36 何勇, 谭智艳, 胡大军, 等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入术后血小板活化的干预. *中国现代药物应用*, 2008, 2: 43–44
- 37 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 川芎嗪对急性冠脉综合征患者介入术后血小板活化因子及血管内皮功能影响. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27: 1078–1081
- 38 熊攀, 周莉. 复方丹参滴丸对不稳定型心绞痛患者血浆内皮素和血小板 A2 膜颗粒蛋白的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7: 510–511
- 39 韩岚, 彭代银, 许钊, 等. 桃红四物汤抗血小板活化作用及机制研究. *中国中药杂志*, 2010, 35: 2609–2612
- 40 罗海明, 符德玉, 任敏之, 等. 通心络胶囊对冠心病患者血小板 GP II b/III a 复合物活性影响的临床研究. *中成药*, 2005, 27: 181–183
- 41 Kasirer-Friede A, Cozzi M R, Mazzucato M, et al. Signaling through GP-IX-V activates  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 independently of other receptors. *Blood*, 2004, 103: 3247–3606
- 42 王东生, 陈方平, 贺石林, 等. 大黄蛰虫丸血浆药理学与血清药理学作用的比较研究. *血栓与止血学*, 2005, 11: 5–8
- 43 李艳丽. 血府逐瘀汤治疗心血管疾病的研究进展. *北京中医药*, 2008, 27: 228–230
- 44 Yacoub D, Théorêt J F, Villeneuve L, et al. Essential role of protein kinase C $\delta$  in platelet signaling,  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 activation, and thromboxane A<sub>2</sub> release. *J Biol Chem*, 2006, 281: 30024–30035
- 45 Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 1992, 258: 607–614
- 46 Yang Y M, Wang X X, Chen J Z, et al. Resveratrol attenuates adenosine diphosphate-induced platelet activation by reducing protein kinase C activity. *Am J Chin Med*, 2008, 36: 603–613
- 47 Kaplan K L, Owen J. Plasma levels of  $\beta$ -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation *in vivo*. *Blood*, 1981, 57: 199–202
- 48 Pumphrey C W, Dawes J. Plasma beta-thromboglobulin as a measure of platelet activity: Effect of risk factors and findings in ischemic heart disease and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1982, 50: 1258–1261
- 49 Slungaard A. Platelet factor 4: A chemokine enigma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37: 1162–1167
- 50 Hope W, Martin T J, Chesterman C N, et al. Human  $\beta$ -thromboglobulin inhibits PGI<sub>2</sub> production and binds to specific site in bovine aortic endothelial cells. *Nature*, 1979, 282: 210–212
- 51 孔月琼, 姚震, 云美玲, 等. 丹参粉针治疗冠心病心绞痛患者的临床疗效及对血小板功能的影响. *高血压杂志*, 2002, 10: 451–453
- 52 Kato M, Kambe M, Kajiyama G. Increased cytosolic free Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> in platelets of patients with vasospastic. *Am J Physiol*, 1998, 274: 548–554
- 53 Fujinishi A, Takahara K, Ohba C, et al. Effects of nisoldipine on cytosolic calcium, platelet aggregation, and coagulation/fibrinolysis in patients with coronary artery disease. *Angiology*, 1997, 48: 515–521
- 54 张荣新, 连秀峰, 连娜. 中药钙拮抗剂治疗心血管病的研究进展. *陕西中医学院学报*, 1999, 22: 52–54
- 55 陈文梅, 金鸣, 吴伟, 等. 红花黄色素抑制血小板活化因子介导的血小板活化作用的研究. *中国药理学杂志*, 2000, 35: 741–744
- 56 Liu Y, Yin H J, Jiang Y R, et al. Correlation between platelet gelsolin and platelet activation level in acute myocardial infarction rats and intervention effect of effective components of Chuanxiong rhizome and red peony root. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 985746
- 57 陈春, 杨天伦. TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 与心血管疾病. *现代生物医学进展*, 2008, 8: 2166–2172
- 58 徐红梅, 刘清云, 戴敏, 等. 赤芍总苷对大鼠血小板功能的影响. *合肥工业大学学报(自然科学版)*, 2003, 26: 141–144
- 59 高会丽, 李贻奎, 仝燕, 等. 冠心 II 号系列组方对犬急性心肌缺血保护作用的比较研究. *中药药理与临床*, 2007, 23: 1–4
- 60 蓝肇熙, 王万智, 马忆南, 等. 桃红四物汤对大鼠损伤血淤证中 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  的影响. *华西药理学杂志*, 2008, 23: 687–688
- 61 武源, 郭宏宝, 王铁军, 等. 几种中药组方对家兔体外血小板聚集作用的比较. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12: 1047–1051
- 62 吁文贵, 徐理纳. 乙酰丹酚酸 A 对血小板功能的影响. *药学报*, 1994, 29: 412–416
- 63 袁淑娟, 张志伟, 高天红, 等. 红花注射液抗血栓作用机制研究. *中国中药杂志*, 2011, 36: 1528–1529
- 64 王振义, 李家增, 阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床. 上海: 上海科学技术出版社, 2004. 63–71
- 65 许澍淮. 环核苷酸与血小板功能. *生理科学进展*, 1992, 23: 318–322
- 66 祝国光, 罗瑞芝, 郭治昕. 复方丹参滴丸抗血小板活化及聚集性研究进展. *中国心血管杂志*, 2007, 12: 149–151
- 67 杨佳, 秦彩玲. 复方丹参方及丹参、三七对血小板功能影响的研究概况. *中国实验方剂学杂志*, 2003, 9: 59–62
- 68 卢建, 余应年, 徐仁宝. 受体信号转导系统与疾病. 济南: 山东科学技术出版社, 1999
- 69 Cosemans J M, Munnix I C, Wetzker R, et al. Continuous signaling via PI3K isoforms  $\beta$  and  $\gamma$  is required for platelet ADP receptor function in dynamic thrombus stabilization. *Blood*, 2006, 108: 3045–3052



- 70 Li Z, Zhang G, Le Breton G C, et al. Two waves of platelet secretion induced by thromboxane A<sub>2</sub> receptor and a critical role for phosphoinositide 3-kinases. *J Biol Chem*, 2003, 278: 30725–30731
- 71 Kroner C, Eybrechts K, Akkerman J W. Dual regulation of platelet protein kinase B. *J Biol Chem*, 2000, 275: 27790–27798
- 72 Huang Z S, Zeng C L, Zhu L J, et al. Salvianolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis via inhibition of phosphoinositide 3-kinase. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 1383–1393
- 73 刘玥, 殷惠军, 陈可冀. 血小板蛋白质组学及其在血瘀证与活血化瘀中药研究中的探索应用. *中国科学: 生命科学*, 2013, 43: 619–625
- 74 Garcia A. Clinical proteomics in platelet research: Challenges ahead. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 1784–1785
- 75 Senzel L, Gnatenko D V, Bahou W F. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol*, 2009, 16: 329–333
- 76 Banfi C, Brioschi M, Marenzi G, et al. Proteome of platelets in patients with coronary artery disease. *Exp Hematol*, 2010, 38: 341–350
- 77 Burkhart J M, Vaudel M, Gambaryan S, et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood*, 2012, 120: e73–e82
- 78 李雪峰, 蒋跃绒, 吴彩凤, 等. 冠心病血小板功能蛋白与证候相关性研究. *中国分子心脏病学杂志*, 2009, 9: 326–331
- 79 谢鸣. “方证相关”逻辑命题及其意义. *北京中医药大学学报*, 2003, 26: 11–12
- 80 刘玥. 血小板骨架蛋白 gelsolin 在冠心病血瘀证中的作用及赤芍川芎有效组分的干预效应研究. 博士学位论文. 北京: 中国中医科学院, 2012
- 81 Chen K J, Shi D Z, Xu H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: A prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China. *Chin Med J*, 2006, 119: 6–13
- 82 Wang S L, Wang C L, Wang P L, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C trial): An open-label randomized controlled, multicenter study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 741518
- 83 周忠冉, 唐海沁, 李结华, 等. 通心络胶囊治疗冠心病疗效及安全性的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2011, 11: 1078–1083
- 84 贾永亮, 张时开, 鲍菲飞, 等. 通心络胶囊与丹参滴丸治疗冠心病心绞痛间接比较的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2011, 11: 919–931

## The use of Chinese medicinal herbs and formulas that activate blood circulation and antiplatelet therapies

LIU Yue<sup>1,2</sup>, YIN HuiJun<sup>1,2</sup>, SHI DaZhuo<sup>1,2</sup> & CHEN KeJi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Diseases Centre, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

<sup>2</sup> China Heart Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

The development of oral antiplatelet drugs represents a milestone in the treatment of atherothrombotic cardiovascular diseases. However, the efficacy and safety of prolonged treatment with double or triple anti-platelet drugs, has garnered particular attention in clinical practice. The development of novel classes of antiplatelet agents, with improved efficacy and fewer adverse effects, for the prevention of cardiovascular disease is therefore intensely researched worldwide. Chinese herbs and formulas that activate blood circulation also possess antiplatelet and antiatherosclerotic activities. These Chinese medicinal herbs and formulas have therefore drawn attention among scientists, because they may be more effective and safer compared with currently used therapies. However, the mechanistic basis for this antiplatelet activity remains unclear. This article will review progress made in uncovering the mechanism underlying the antiplatelet activity of Chinese herbs and formulas that activate blood circulation.

**activate blood circulation, Chinese medicine, antiplatelet, mechanism, cardiovascular disease**

doi: 10.1360/972013-669