

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-04-0312-03

## 活血 iv 号胶囊联合左旋氨氯地平对 2 级高血压病 血栓前状态的影响

谭力铭<sup>1</sup>, 邬文敏<sup>2</sup>, 申 强<sup>3</sup>, 史志华<sup>1</sup>

(怀化市第一人民医院 1. 临床药理学, 2 老年病科, 3 心内科, 湖南省怀化市 418000)

[关键词] 活血 iv 号胶囊; 2 级高血压病; 血栓前状态

[摘要] 目的 观察活血 iv 号胶囊对 2 级高血压病血栓前状态的影响。方法 152 例 2 级高血压病患者随机分为左旋氨氯地平组、阿司匹林组、活血 iv 号组, 分别予以口服左旋氨氯地平片、左旋氨氯地平片 + 肠溶阿司匹林片、左旋氨氯地平 + 活血 iv 号胶囊 8 周, 观察治疗前后血压、一氧化氮、血管性假血友病因子、活化血小板颗粒膜蛋白及纤维蛋白原水平的变化。结果 2 级高血压病患者治疗前一氧化氮水平较健康成人明显下降 ( $P < 0.05$ ), 而血管性假血友病因子、活化血小板颗粒膜蛋白和纤维蛋白原水平均明显升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 经治疗后, 三组患者血浆一氧化氮水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且活血 iv 号组升高最为明显 ( $P < 0.05$ ), 血管性假血友病因子、活化血小板颗粒膜蛋白和纤维蛋白原水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 其中血管性假血友病因子、活化血小板颗粒膜蛋白水平在左旋氨氯地平组与阿司匹林组之间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 但活血 iv 号组较左旋氨氯地平组和阿司匹林组更低 ( $P < 0.05$ ); 阿司匹林组与活血 iv 号组中纤维蛋白原水平均明显低于左旋氨氯地平组 ( $P < 0.05$ ), 但活血 iv 号组更低 ( $P < 0.05$ )。结论 活血 iv 号胶囊和氨氯地平通过保护血管内皮、稳定血小板功能治疗高血压血栓前状态。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

### Effect of Huoxueyihao Capsule Combined with Levamlodipine on Pre-Thrombus State of Hypertension 2

TAN Liming WU Wenming SHEN Qiang and SHI Zhihua

(Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, China)

[KEY WORDS] Huoxueyihao Capsule Hypertension 2 Pre-Thrombus State

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Huoxueyihao capsule combined with Levamlodipine on pre-thrombus state of hypertension 2. **Methods** 152 patients with hypertension 2 were divided into Levamlodipine group, aspirin group and huoxueyihao group and treated by Levamlodipine Besylate tablet, Levamlodipine Besylate tablet and aspirin enteric-coated tablet, Levamlodipine Besylate tablet and Huoxueyihao capsule for 8 weeks respectively. The levels of blood pressure, nitric oxide (NO), von Willebrand factor (vWF), granule membrane protein-140 (GMP-140), plasma fibrinogen (Fg) were observed before and after treatment. **Results** Contrast in the health group, the levels of NO in patients were remarkably decreased ( $P < 0.05$ ), but the levels of vWF, GMP-140 and Fg were markedly increased ( $P < 0.05$ ). The levels of NO in the treated patients were all higher than those of before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of Huoxueyihao group rise obviously ( $P < 0.05$ ). The levels of vWF, GMP-140, Fg all decreased after treatment ( $P < 0.05$ ), and those in Huoxueyihao group decreased especially ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huoxueyihao capsule combined with Levamlodipine could be used in treating pre-thrombus state of hypertension 2 through protecting vascular endothelium and stabilizing platelet function.

高血压是严重危害人类健康的常见病、多发病。在高血压导致的心、脑、肾等多个靶器官损害中, 以血栓性并发症如冠状动脉血栓、脑血栓形成多见。高血压患者体内存在多种促血栓形成的因素, 称为血栓形成前状态 (prethrombotic state, PTS)<sup>[1]</sup>。因此找到合适的药物治疗处于 PTS 的患者, 改善其生

活质量已成为近年来临床研究的热点。PTS 的形成机制复杂, 但血压升高后一氧化氮水平降低、血小板被异常激活是其重要原因<sup>[2-3]</sup>。本文通过检测 152 例经活血 iv 号胶囊治疗后 2 级高血压患者的特异性血清分子标志物<sup>[4-5]</sup>, 试图探索其抗 PTS 机制。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取 2005 年 7 月 ~ 2008 年 6 月在我院就诊的高血压病患者 152 例, 其中男性 78 例, 女性 74 例,

[收稿日期] 2008-12-12 [修回日期] 2009-04-05

[作者简介] 谭力铭, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药理学和临床药理学, Email 为 limingtan@126.com。邬文敏, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病的临床诊疗。申强, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病的临床诊疗。

年龄 40~70 岁, 平均年龄 59.4 岁, 均为 2 级高血压病、中度危险患者。诊断标准、分级和危险度分层均符合《2004 年中国高血压防治指南》标准<sup>[6]</sup>。以上病例随机分成活血 iv 号组 (62 例)、左旋氨氯地平组 (40 例) 及阿司匹林组 (50 例), 分别予以左旋氨氯地平 5 mg/d (规格: 2.5 mg/片; 吉林天风制药厂) + 活血 iv 号胶囊 9 粒/d (系我院自制制剂, 湘药制字 Z20060095)、左旋氨氯地平片 5 mg/d、左旋氨氯地平片 5 mg/d + 肠溶阿司匹林片 50 mg/d (规格: 50 mg/片; 辉瑞制药有限公司) 口服, 服药时间均为 8 周。三组年龄和性别差异无显著性。病例排除标准: 继发性高血压、出血性疾病、糖尿病、感染、免疫及肿瘤性疾病、肺纤维化、肝纤维化、有严重肝肾功能不全及严重充血性心脏病者、年龄 > 70 岁者、经左旋氨氯地平治疗血压不能控制者。健康对照者为上述期间在我院体检的健康成年人, 共 40 例, 其中男性 26 例, 女性 14 例, 年龄 41~67 岁, 平均年龄 54.7 岁。

## 1.2 检测方法及标本采集和处理

分别于服药前及服药 8 周后抽血查一氧化氮 (nitric oxide, NO)、血管性假血友病因子 (von wille-

brand factor, vWF)、活化血小板  $\alpha$  颗粒膜蛋白 (granule membrane protein-140, GMP-140) 及血浆纤维蛋白原 (plasma fibrinogen, Fg) 含量等。NO 采用硝酸还原比色法测定; vWF、GMP-140 均采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定; Fg 采用凝固法测定。上述试剂盒分别购买于上海森雄科技实业有限公司, 酶标仪为 Stat Fax-2100 型, 严格按试剂盒说明书进行操作。

采血前 12 h 禁食、禁烟、禁酒, 于当日上午 9 时之前采集空腹肘静脉血 3 mL, 置一次性采血管内, 室温静置 15 min 后, 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取血清, 置 -70℃ 低温冰箱内保存。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS12.0 统计软件进行数据分析。数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。多组比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 血压变化

三组高血压病患者经治疗后, 收缩压及舒张压均被良好控制 ( $P < 0.05$ ), 且三组间降压效果差异无显著性 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 高血压病患者治疗前后血压水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前 (mmHg)		治疗后 (mmHg)		变化值 (mmHg)	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
左旋氨氯地平组	40	149 $\pm$ 6	94 $\pm$ 2	129 $\pm$ 6	77 $\pm$ 4	18 $\pm$ 5	16 $\pm$ 4
阿司匹林组	50	148 $\pm$ 6	95 $\pm$ 2	130 $\pm$ 7	78 $\pm$ 3	16 $\pm$ 4	18 $\pm$ 5
活血 iv 号组	62	149 $\pm$ 7	95 $\pm$ 3	127 $\pm$ 6	77 $\pm$ 3	17 $\pm$ 5	18 $\pm$ 5

### 2.2 血浆特异性分子标志物

三组 2 级高血压病患者治疗前 NO 水平均较健康成人明显下降 ( $P < 0.05$ ), 而 vWF、GMP-140 和 Fg 水平均明显升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 但三组 2 级高血压病患者间 NO、vWF、GMP-140 和 Fg 水平在治疗前无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 经治疗后, 三组患者血浆 NO 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且活血 iv 号组

升高最为明显 ( $P < 0.05$ ), 接近健康对照者水平 ( $P > 0.05$ ), vWF、GMP-140 和 Fg 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), vWF、GMP-140 水平在左旋氨氯地平组与阿司匹林组之间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 但均明显高于活血 iv 号组 ( $P < 0.05$ ); 阿司匹林组与活血 iv 号组 Fg 水平均明显低于左旋氨氯地平组 ( $P < 0.05$ ), 但以活血 iv 号组最低 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

表 2 三组患者治疗前后一氧化氮、血管性假血友病因子、活化血小板颗粒膜蛋白和血浆纤维蛋白原水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NO ( $\mu\text{mol/L}$ )		vWF (U/L)		GMP-140 ( $\mu\text{g/L}$ )		Fg (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常组	40	95.05 $\pm$ 28.53	/	0.52 $\pm$ 0.11	/	35.26 $\pm$ 10.53	/	2.63 $\pm$ 0.56	/
左旋氨氯地平组	40	54.26 $\pm$ 18.21 <sup>a</sup>	87.21 $\pm$ 21.34 <sup>bc</sup>	2.43 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.16 <sup>bc</sup>	58.92 $\pm$ 18.44 <sup>a</sup>	40.92 $\pm$ 11.44 <sup>bc</sup>	4.91 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup>	3.95 $\pm$ 0.75 <sup>bc</sup>
阿司匹林组	50	55.43 $\pm$ 18.62 <sup>a</sup>	89.08 $\pm$ 22.62 <sup>bc</sup>	2.51 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.12 <sup>bc</sup>	57.12 $\pm$ 15.44 <sup>a</sup>	40.25 $\pm$ 10.54 <sup>bc</sup>	4.78 $\pm$ 1.10 <sup>a</sup>	3.02 $\pm$ 0.55 <sup>bc</sup>
活血 iv 号组	62	53.16 $\pm$ 17.11 <sup>a</sup>	94.68 $\pm$ 26.15 <sup>b</sup>	2.53 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup>	0.75 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	60.38 $\pm$ 18.21 <sup>a</sup>	36.74 $\pm$ 9.78 <sup>b</sup>	4.92 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup>	2.75 $\pm$ 0.63 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$  与正常组比较; b 为  $P < 0.05$  与治疗前比较; c 为  $P < 0.05$  与活血 iv 号组比较。

### 3 讨论

研究表明,高血压患者血管内皮受损、血小板功能异常活化及凝血功能障碍,可能对PTS的形成与发展起着关键作用<sup>[1,7]</sup>。血管内皮是高血压损伤的第一靶部位,也是“血栓前状态”产生的启动因子。内皮细胞合成的NO是维护健康血管内环境的主要物质。体内NO除了能舒张血管外,还能抑制血小板聚集,以及通过抑制血小板黏附于受损的内皮细胞、沉积于损伤的血管壁,从而抑制血小板的活化。vWF亦是血管内皮受损的敏感指标。当血管内皮受损后,通过vWF使内皮下胶原与血小板膜糖蛋白 $\text{Ib/IIIa}$ 结合,血小板形态发生变化,释放出GMP-140同时vWF对血小板有黏附和聚集作用,因此vWF一定程度上也能反应血小板活化状况。血浆GMP-140是血小板活化和释放最具特异性的标志物<sup>[8]</sup>。Fg增高是心、脑血管疾病的独立危险因素。凝血酶生成的同时要消耗一定量的抗凝血酶,使抗凝血酶活性显著降低,从而导致血液流变学异常,血流阻力增加、血流变慢,有利于血栓的形成。本研究结果表明,三组2级高血压病患者血清NO均明显低于健康成年人( $P < 0.05$ ),而vWF、GMP-140和Fg均明显高于健康成年人( $P < 0.05$ ),证实了2级高血压病患者由于血管内皮受损、血小板功能异常激活及凝血功能障碍,导致血栓前状态的存在,这与文献报道一致<sup>[9]</sup>。

本研究结果发现,三组高血压病患者经治疗后NO浓度均明显高于治疗前( $P$ 均 $< 0.05$ ),且活血iv号组升高更为显著( $P < 0.05$ )。提示三组药物均能保护血管内皮,增加NO的合成,以活血iv号组更明显。三组高血压患者经治疗后血清vWF和GMP-140水平均明显低于治疗前( $P$ 均 $< 0.05$ ),且活血iv号组降低更为显著( $P < 0.05$ )。进一步表明三组药物均有保护血管内皮、稳定血小板功能的作用,尤以活血iv号组更为明显。三组高血压患者经治疗后Fg水平均较治疗前下降( $P$ 均 $< 0.05$ ),同时三组间以活血iv号组下降最为明显( $P < 0.05$ );提示三组药物均能降低凝血酶活性,增强纤溶活性,尤以活血iv号组更为明显。

本研究结果证明,苯磺酸左旋氨氯地平可以改善高血压患者血栓前状态,这可能与血压得到控制

后血管内皮得到保护有关;肠溶阿司匹林能与苯磺酸左旋氨氯地平协同作用,进一步改善高血压患者PTS,这可能与肠溶阿司匹林能抑制血小板聚集有关,但由于部分患者存在消化性溃疡或哮喘,甚至有部分患者存在阿司匹林抵抗而限制了它的应用范围。而活血iv号胶囊作为中药复方制剂,主要成份为水蛭、泽兰、党参、丹参、益母草、穿心莲等。水蛭内含蛋白质、水蛭素、肝素、抗血栓素及组织胺样物质等多种成分,能降低低切速下全血黏度,增加红细胞电泳率,抑制血小板聚集,抑制体外血栓形成等作用。泽兰活血祛瘀作用温和,对全血凝固及血浆复钙时间无明显影响,但可使凝血酶原时间缩短与凝血酶时间延长,优球蛋白溶解时间延长,表明有轻度抑制凝血系统与增强纤溶活性作用。水蛭、泽兰通过与党参、丹参、益母草、穿心莲等配伍,增加活血化瘀之功效。因此,活血iv号可通过其多靶点机制,改善患者血管内皮功能、降低血小板活性及抑制凝血的作用,发挥着抗PTS效用。从实验中也发现,苯磺酸左旋氨氯地平联合活血iv号胶囊治疗高血压血栓前状态明显优于单用苯磺酸左旋氨氯地平或苯磺酸左旋氨氯地平联合肠溶阿司匹林,因此,对于防治高血压PTS,活血iv号胶囊有着广阔的前景,值得进一步开发利用。

#### [参考文献]

- [1] Lip GY. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 36: 975-977.
- [2] Trifiletti A, Scamardi R, Pizzolo MA, et al. Increased indexes of thrombin activation in advanced stages of hypertension [J]. *Hemostasis*, 2001, 31 (1): 49-54.
- [3] 王振义. 血栓与止血基础理论与临床(第3版)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 646-651.
- [4] 李士敏. 血栓前状态实验室检测[J]. *中国医药指南*, 2008, 6 (14): 92-93.
- [5] 王振义, 宋善俊. 分子标志物在诊断血栓前状态中的意义[J]. *国外医学输血与血液学分册*, 1995, 18: 68.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004年中国高血压防治指南(实用本)[J]. *高血压杂志*, 2004, 12: 483-486.
- [7] 芦璐, 宗俊学, 高阳. 血栓形成标志物与原发高血压的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, 7 (4): 230-232.
- [8] 葛郁芝, 刘冬生, 吴志婷, 等. 高血压病患者血栓前状态P选择素等标志物变化及其临床意义[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2005, 3: 896-898.
- [9] 哈木拉提·吾甫尔, 沙吉旦·阿不都热衣木, 热娜古丽·艾则孜, 等. 2级高血压患者血栓前状态分子标志物的变化[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25 (4): 241-243.

(此文编辑 许雪梅)