

丹参注射液对失代偿期肝硬化患者凝血功能的影响

胡国勇, 胡娟, 严志刚, 丁岩冰, 吴健, 肖炜明, 杨建国

胡国勇, 严志刚, 丁岩冰, 吴健, 肖炜明, 杨建国, 扬州市第一人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001
胡娟, 扬州市第一人民医院检验科 江苏省扬州市 225001
通讯作者: 胡国勇, 225001, 江苏省扬州市泰州路45号, 扬州市第一人民医院消化内科. huguoyongyz@yahoo.com.cn
电话: 0514-7907336
收稿日期: 2006-08-26 接受日期: 2006-09-26

Effects of salvia miltiorrhiza injection on coagulation function of decompensated liver cirrhosis

Guo-Yong Hu, Juan Hu, Zhi-Gang Yan, Yan-Bing Ding, Jian Wu, Wei-Ming Xiao, Jian-Guo Yang

Guo-Yong Hu, Zhi-Gang Yan, Yan-Bing Ding, Jian Wu, Wei-Ming Xiao, Jian-Guo Yang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Juan Hu, Department of Clinical Laboratory, the first People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Guo-Yong Hu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. huguoyongyz@yahoo.com.cn
Received: 2006-08-26 Accepted: 2006-09-26

Abstract

AIM: To evaluate the effect of salvia miltiorrhiza (SM) injection on the coagulation function of patients with decompensated liver cirrhosis.

METHODS: A total of 40 patients with decompensated liver cirrhosis were randomly and averagely divided into SM group and controls group. Besides comprehensive treatment, the patients in SM group also received SM injection for 2 wk. The indexes, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) level were examined before and after treatment. Moreover, bleeding complication was observed in the two groups.

RESULTS: Before treatment, the values of PT, APTT and TT, and the level of FIB were 17.2 ± 5.9 s, 50.3 ± 5.1 s, 21.5 ± 2.5 s, 1.7 ± 1.2 g/L in

control group, and 17.5 ± 5.7 s, 50.1 ± 5.8 s, 21.3 ± 2.7 s, 1.7 ± 1.0 g/L in SM group, respectively. After treatment, the above markers were 15.8 ± 5.0 s, 47.2 ± 5.3 s, 19.2 ± 2.1 s, 1.8 ± 1.3 g/L in control group, and 14.5 ± 4.0 s, 44.2 ± 5.6 s, 17.2 ± 2.4 s, 2.0 ± 1.5 g/L in SM group, respectively. There were significant differences before and after treatment both in control group and SM group ($P < 0.05$), and furthermore, marked differences also existed between the two groups after treatment ($P < 0.05$). The incidence rate of bleeding complication was notably lower in SM group than that in control group (25% vs 50%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: SM injection can improve the coagulation function and lower the rate of bleeding complication in patients with decompensated liver cirrhosis.

Key Words: Salvia miltiorrhiza; Decompensated liver cirrhosis; Coagulation function

Hu GY, Hu J, Yan ZG, Ding YB, Wu J, Xiao WM, Yang JG. Effects of salvia miltiorrhiza injection on coagulation function of decompensated liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(32):3147-3150

摘要

目的: 评价丹参注射液对失代偿期肝硬化患者凝血功能的影响。

方法: 失代偿期肝硬化患者40例随机平均分为丹参治疗组和对照组, 前者在综合治疗的基础上加用丹参注射液治疗, 治疗前及治疗后2 wk测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)等凝血功能指标, 并观察两组治疗期间临床出血情况。

结果: 治疗前对照组和丹参组PT, APTT, TT和FIB测定值分别为: 17.2 ± 5.9 s, 50.3 ± 5.1 s, 21.5 ± 2.5 s, 1.7 ± 1.2 g/L, 治疗后对照组和丹参组PT, APTT, TT和FIB测定值分别为: 15.8 ± 5.0 s, 47.2 ± 5.3 s, 19.2 ± 2.1 s, 1.8

背景资料

肝硬化是我国常见疾病和死亡原因之一, 尤其失代偿期患者尚无特效治疗, 主要以改善肝功能和对症治疗为主。以活血化瘀为主的中药均已证实有肯定的抗肝纤维化、保护肝细胞、减缓肝硬化进展的作用。丹参作为活血化瘀中药的主药, 近年来倍受研究者的关注。

研发背景

失代偿期肝硬化患者大多存在凝血功能的紊乱, 丹参具有活血化瘀之功能, 丹参在失代偿期肝硬化患者的临床应用是否能加重患者凝血功能, 从而增加患者的临床出血率, 是广大消化病医生面临的且急需解决的问题。

■相关报道

已有研究报道,丹参具有双重调节凝血系统的作用,此外丹参也并不延长华法林所引起的PT的延长,提示丹参并不会增加凝血障碍紊乱的出血率。

±1.3 g/L和14.5±4.0 s, 44.2±5.6 s, 17.2±2.4 s, 2.0±1.5 g/L. 两组治疗前后PT, APTT, TT和FIB均有显著差异($P<0.05$), 但丹参组比对照组对PT, APTT, TT和FIB的改善更为明显($P<0.05$). 丹参组治疗期间出血发生率明显低于对照组(25% vs 50%, $P<0.05$).

结论: 丹参注射液能够改善失代偿期肝硬化患者的凝血功能, 降低临床出血率, 提示丹参注射液治疗失代偿期肝硬化是安全有效的。

关键词: 丹参; 肝硬化失代偿; 凝血功能

胡国勇, 胡娟, 严志刚, 丁岩冰, 吴健, 肖炜明, 杨建国. 丹参注射液对失代偿期肝硬化患者凝血功能的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(32):3147-3150

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3147.asp>

0 引言

大量的临床实验研究证实, 对于肝硬化患者, 丹参具有保护肝细胞, 缓解临床症状, 减缓肝硬化进展的作用^[1-9]. 但对于失代偿期肝硬化患者大多存在凝血功能的障碍, 而丹参具有活血化瘀之功能, 丹参在失代偿期肝硬化患者的临床应用是否能加重患者凝血功能的障碍, 从而增加肝硬化患者的出血率, 目前国内文献报道较少. 本研究应用丹参注射液治疗失代偿肝硬化患者, 观察治疗前后患者凝血功能的变化和治疗期间出血的发生率, 以探讨丹参注射液治疗失代偿肝硬化患者的安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我科从2004-01/2005-12确诊为失代偿肝硬化的患者40例, 所选病例均参照2000年西安第10次全国病毒性肝炎防治及肝病学术会议讨论修订肝硬化诊断标准, 同时根据child-pugh分级为B级和C级, 排除上消化道大出血、严重出血倾向和肝性脑病患者. 其中男性27例, 女性13例; 年龄28-69(平均52.3)岁; 乙肝后肝硬化24例, 丙肝后肝硬化5例, 酒精性肝硬化8例, 病因不明3例.

1.2 方法 将患者随机分成两组: 对照组(20例), 其中男性13例, 女性7例, 给予常规护肝、降酶和退黄等综合治疗, 必要时予以利尿和输注白蛋白; 丹参组20例, 其中男性14例, 女性6例, 在对照组的基础上加用丹参注射液30 mL加入250 mL葡萄糖液中静脉点滴, 疗程为2 wk. 疗程结束前后分别检测患者的PT, APTT, TT, FIB等凝血功能指标,

■创新点

迄今, 关于丹参对失代偿期肝硬化患者凝血功能的影响及是否增加临床出血率国内外鲜有报道. 本研究首次证实丹参能够部分修复失代偿肝硬化患者肝细胞的功能, 从而改善患者凝血功能紊乱, 起到临床辅助止血的作用.

表 1 两组间临床资料的比较($n = 20$)

| 临床资料 | 对照组 | 丹参组 |
|--------------|-----------|-----------|
| 年龄(岁) | 51.8±10.5 | 52.0±10.9 |
| 性别 | | |
| 男/女 | 14/6 | 13/7 |
| 病因 | | |
| 乙肝 | 11 | 13 |
| 丙肝 | 3 | 2 |
| 酒精 | 4 | 4 |
| 不明 | 2 | 1 |
| Child-Pugh分级 | | |
| B级 | 12 | 11 |
| C级 | 8 | 9 |
| 血小板减少 | 18 | 17 |
| 食管静脉曲张 | 12 | 12 |

表 2 两组治疗前后凝血功能的变化(mean ± SD, $n = 20$)

| | 对照组 | | 丹参组 | |
|------|----------|-----------------------|----------|------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| PT | 17.2±5.9 | 15.8±5.0 ^a | 17.5±5.7 | 14.5±4.0 ^{bc} |
| APTT | 50.3±5.1 | 47.2±5.3 ^a | 50.1±5.8 | 44.2±5.6 ^{bc} |
| TT | 21.5±2.5 | 19.2±2.1 ^a | 21.3±2.7 | 17.2±2.4 ^{bc} |
| FIB | 1.7±1.2 | 1.8±1.3 ^a | 1.7±1.0 | 2.0±1.5 ^{bc} |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P<0.01$ vs 对照组治疗后.

表 3 两组治疗期间出血发生率(n , %)

| | 对照组 | 丹参组 |
|----------|---------|---------------------|
| 皮肤黏膜出血 | 7 (35) | 3 (20) ^a |
| 食管静脉曲张破裂 | 3 (15) | 1 (5) ^a |
| 总计 | 10 (50) | 4 (25) ^a |

^a $P<0.05$ vs 对照组.

并观察治疗期间患者皮肤黏膜出血(包括鼻衄、齿龈出血、皮肤紫癜、淤斑、镜下血尿和大便潜血)和食管静脉曲张破裂出血发生情况.

统计学处理 计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 均数的比较用 t 检验, 计数资料以率表示, 率的比较用 χ^2 检验. 所有数据均用SPSS 11.0统计软件进行统计分析.

2 结果

2.1 两组间临床资料 两组间临床资料具有可比性(表1).

2.2 两组治疗前后凝血功能的比较 两组治疗前后, PT, APTT及TT均明显缩短而FIB则明显上升, 两者比较差异有显著性($P<0.05$). 丹参组治疗后PT, APTT及TT缩短的值比对照组治疗后更为显著, 同时FIB则上升值比对照组治疗后更为明显

($P < 0.05$, 表2).

2.3 两组治疗期间出血发生率的观察 两组治疗期间, 对照组有7例出现皮肤黏膜出血, 其中鼻衄2例, 齿龈出血4例、皮肤紫癜、淤斑1例、镜下血尿1例和大便潜血1例, 食管静脉曲张破裂出血3例, 而丹参组3例出现皮肤黏膜出血, 其中鼻衄1例, 齿龈出血2例、皮肤紫癜、淤斑1例、镜下血尿和大便潜血0例次, 食管静脉曲张破裂出血1例(表3).

3 讨论

慢性肝病尤其肝硬化患者往往合并肝内高凝状态和微循环障碍, 导致肝细胞的变性、溶解和坏死, 从而引起肝细胞功能的减退^[10]. 肝细胞功能的减退又将引起凝血和纤溶系统的失衡, 导致不同程度的凝血功能障碍, 并与肝硬化程度密切相关, 随着肝功能损害程度的加重其凝血障碍愈明显^[11]. 临床上表现为出血倾向. 此外, 大部分肝硬化患者存在门脉高压性食管胃底静脉曲张, 可能导致上消化道大出血. 研究表明^[12], 丹参可以减轻肝内微循环血管痉挛, 减轻肝内高凝状态, 促使肝细胞的修复和肝细胞功能的好转. 此外, 丹参通过活血化瘀, 改善血管内皮细胞血供, 修复损伤的血管内皮细胞, 从而改善肝硬化患者凝血系统的紊乱. 丹参对凝血系统的调节机制比较复杂, 至今尚未明确. 国内潘景业 *et al*^[13]研究丹参液在大鼠失血性休克合并凝血障碍紊乱的作用时发现, 丹参液既可用于弥漫性血管内凝血(DIC)高凝期又可用于继发性纤溶亢进期, 提示丹参具有双重调节凝血系统的作用, 并不会增加凝血障碍紊乱的出血率. 朱秉智 *et al*^[14]也研究发现, 丹参对兔全血黏度、红细胞和血小板聚集功能的影响与华法林相当, 但对PT, APTT, TT等凝血功能的影响不如华法林. 此外, 也有研究表明^[15], 丹参并不能延长华法林所引起的PT的延长. 基于上述理论, 本研究应用我们丹参注射液治疗失代偿肝硬化患者, 并观察治疗前后患者凝血功能的变化, 结果发现, 对于失代偿肝硬化患者即使合并血小板减少和凝血功能障碍的情况下, 丹参不仅不会加重失代偿肝硬化患者的凝血功能紊乱, 相反可改善患者的凝血功能, 可能与丹参改善肝细胞的功能、促进肝细胞合成凝血因子和调节凝血系统紊乱有关, 然而丹参如何改善患者凝血功能紊乱的具体机制还需进一步的深入研究. 此外丹参组患者出血率明显低于对照组, 且主要表现

为皮肤黏膜的出血, 仅1例为食管静脉曲张出血, 提示丹参可能起到临床辅助止血的作用.

食管胃底静脉曲张破裂出血是失代偿肝硬化患者常见而凶险的并发症, 而降低门静脉压力是目前公认的预防食管胃底静脉曲张破裂出血的主要措施. 国内胡乃中 *et al*^[11]研究证实, 丹参能减轻门脉系统阻力, 有效降低门、脾静脉压力, 改善内脏高动力循环状态, 从而有效降低食管静脉曲张破裂出血发生率. 我们研究也发现, 丹参组患者食管静脉曲张破裂出血的发生率较对照组明显降低, 进一步证实丹参具有预防失代偿肝硬化患者食管静脉曲张近期出血的作用, 关于丹参是否能够降低失代偿肝硬化患者的远期出血率及死亡率还需长期的随访研究来证实. 由于本实验的研究对象排除了上消化道大出血、严重出血倾向和肝性脑病患者, 我们建议对于此类患者丹参应慎用. 鉴于本研究样本量较少, 仅能初步证实丹参在失代偿肝硬化患者的应用是安全有效的, 还需大样本的随机对照研究来进一步证实.

4 参考文献

- 1 胡乃中, 孔德润, 许建明, 张磊, 王玲, 陈庆. 丹参对肝硬化门脉高压血流动力学影响的临床研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 625-626
- 2 郑元义, 戴立里, 王文兵, 贾丽萍, 周贤. 丹参素治疗肝纤维化及其作用机制研究. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 288-290
- 3 赵旭春, 刘颖翰, 张剑平, 谷海军, 朱丽英, 曹文智, 高秀英, 王玮. 丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝硬化血栓前状态的研究. *肝脏* 2006; 11: 209-210
- 4 Tan B, Zhang FX, Liu N, Guo XB. Inhibitory effect of Danshen-containing serum on proliferation of HSC-T6 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12: 1357-1360
- 5 Jiang SL, Yao XX, Lu T. Inhibitory effect of Danshen on lipid peroxidation in mitochondria of hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002; 10: 1253-1256
- 6 Lv T, Yao XX. Comparison of protocatechuic aldehyde in *Radix Salvia miltiorrhiza* and corresponding pharmacological sera from normal and fibrotic rats by high performance liquid chromatography. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2195-2200
- 7 Hsu YC, Lin YL, Chiu YT, Shiao MS, Lee CY, Huang YT. Antifibrotic effects of *Salvia miltiorrhiza* on dimethylnitrosamine-intoxicated rats. *J Biomed Sci* 2005; 12: 185-195
- 8 Yao XX, Lv T. Effects of pharmacological serum from normal and liver fibrotic rats on HSCs. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2444-2449
- 9 Zhang XL, Liu L, Jiang HQ. *Salvia miltiorrhiza* monomer IH764-3 induces hepatic stellate cell apoptosis via caspase-3 activation. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 515-519
- 10 郝菁华, 王万忠, 朱菊人, 任万华, 石军, 韩国庆, 王书

■应用要点

本研究初步证实丹参在失代偿肝硬化患者的应用是安全有效的, 为丹参在临床中的应用提供了理论依据.

■同行评价

课题研究实验设计合理, 方法学可靠, 结果也可信. 国内尚缺乏此类报道, 具有一定创新性. 但样本例数偏少, 还需大样本的随机对照研究来进一步证实. 此外, 丹参是从哪一方面机制改善凝血功能的可进一步深入研究.

- 运, 谢英渤. 慢性乙型肝炎的肝脏微循环变化. 中华肝病杂志 2001; 9: 275
- 11 丛玉隆, 魏玉香, 张立文, 殷宗健, 白洁. 肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标的变化与Child-Pugh分级的关系. 中华肝病杂志 2005; 13: 31-34
- 12 蒋立会, 刘亚文, 吴欣, 曹国军. 丹参注射液对门脉高压患者血流影响的临床观察. 中国热带医学 2006; 6: 500
- 13 潘景业, 张艳杰, 王明山, 金可可. 复方丹参液对大鼠失血性休克合并凝血功能紊乱的治疗作用. 中国实验血液学杂志 2005; 13: 456-459
- 14 朱秉智, 骆金华, 秦建伟, 杨国平. 丹参对兔血液流变性、血小板及凝血功能影响的实验研究. 南京医科大学学报 2001; 21: 170-171
- 15 Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992; 17: 257-262

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第十九届全国中西医结合消化会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2007-08下旬在石家庄市召开第十九届全国中西医结合消化学术交流会, 并同时举办全国中西医结合消化疾病诊治新进展学习班。

1 征文内容和要求

征文内容: (1)有关消化系统疾病包括食管、胃、肝、胰等诊疗、实验研究进展; (2)中西医结合对慢性肝炎(病)、肝纤维化临床诊治以及基础、实验研究; (3)中西医结合对消化系统肿瘤诊治经验与实验研究; (4)中西医结合对“淤血症”以及脾胃学说与脾虚证研究进展。征文要求: 来稿请附800字论文摘要, 并附软盘或发电子邮件至211zyke@163.com或czs.xiaohua@163.com(尽量以电子邮件发送)。征文请于2007-06-30前邮寄。

2 学习班招收对象

学习班招收对象: 从事中西医结合、中医或西医消化专业医师以上人员。参加学习班者授予国家继续教育学分12分; 在大会论文报告者另授继续教育学分6分。

3 联系方式

(1) 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路45号 解放军第211医院中医科(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会), 邮编: 150080, 联系人: 李春雷, 贾云, 联系电话: 0451-57752440或86632450, 传真: 0451-86603878或0451-57752440; (2) 河北省石家庄和平西路215号河北医科大学附属第二医院, 邮编: 050000, 联系人: 姚希贤, 冯志杰, 联系电话: 0311-87222301或13333015658。