

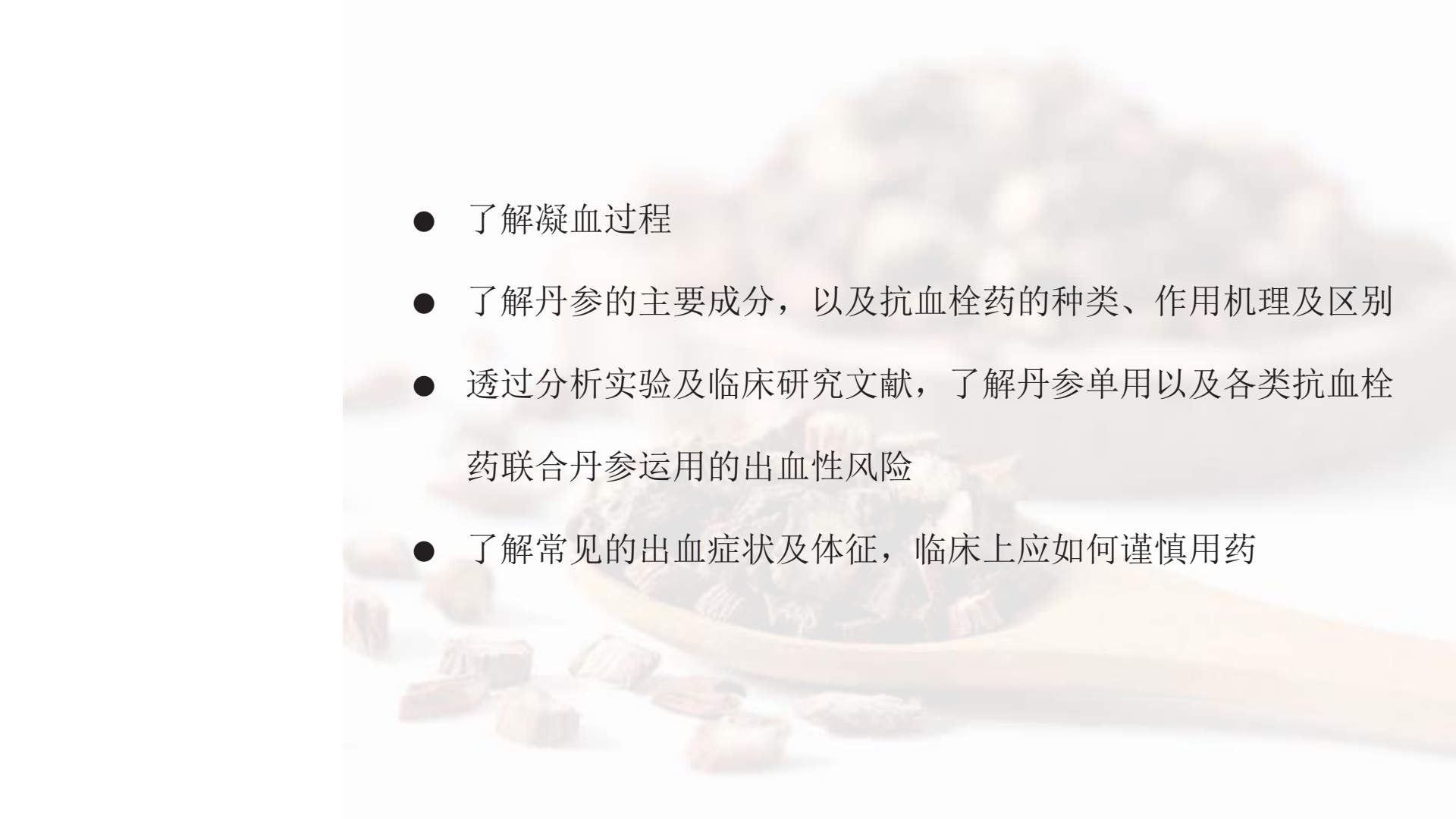


丹参单用及与抗血栓药 结合运用的出血风险

2022年12月7日

郑凯丽医师

李佳倚医师

- 
- 了解凝血过程
 - 了解丹参的主要成分，以及抗血栓药的种类、作用机理及区别
 - 透过分析实验及临床研究文献，了解丹参单用以及各类抗血栓药联合丹参运用的出血性风险
 - 了解常见的出血症状及体征，临床上应如何谨慎用药

丹参单用的出血性风险



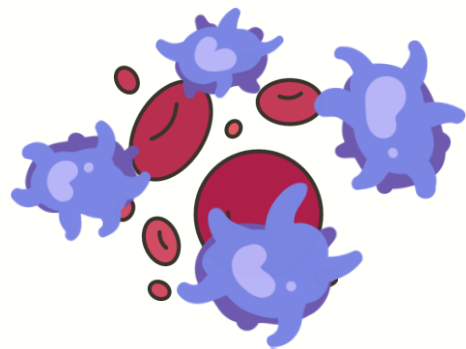
凝血过程

丹参的主要成分

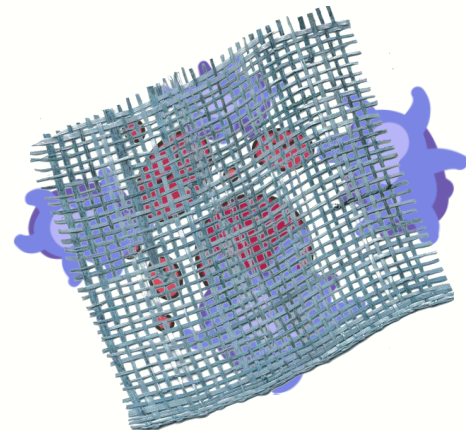
丹参的出血性风险评估

凝血过程

初期

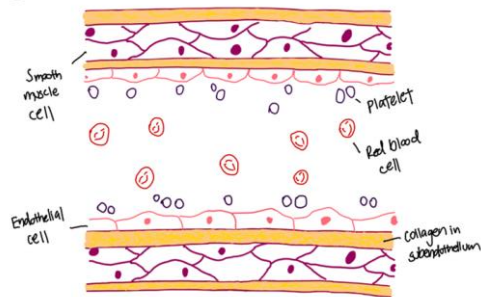


第二期

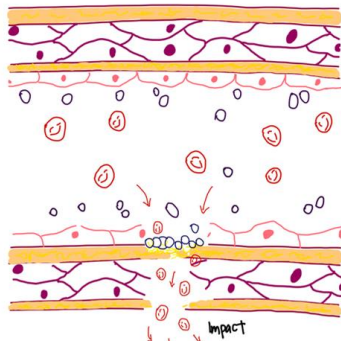


初期

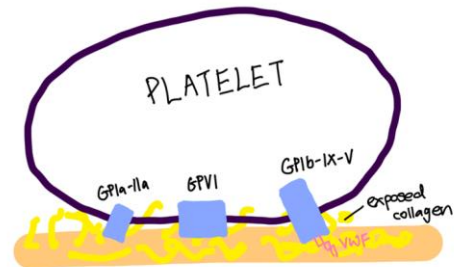
①



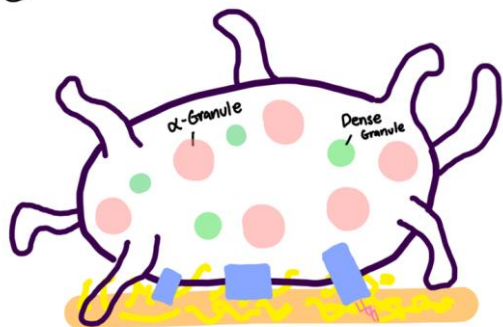
②



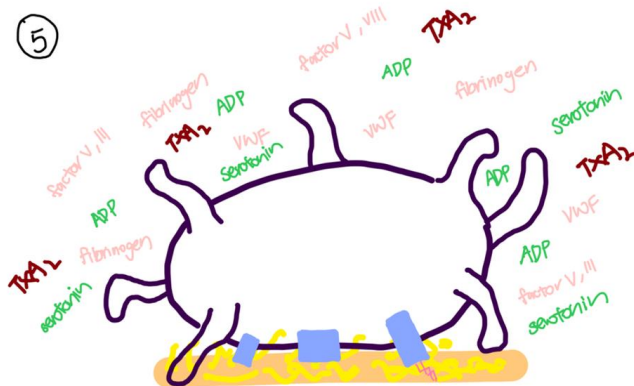
③



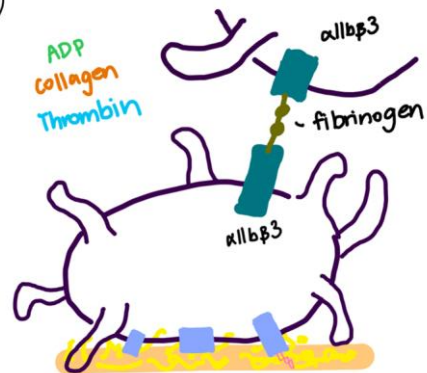
④



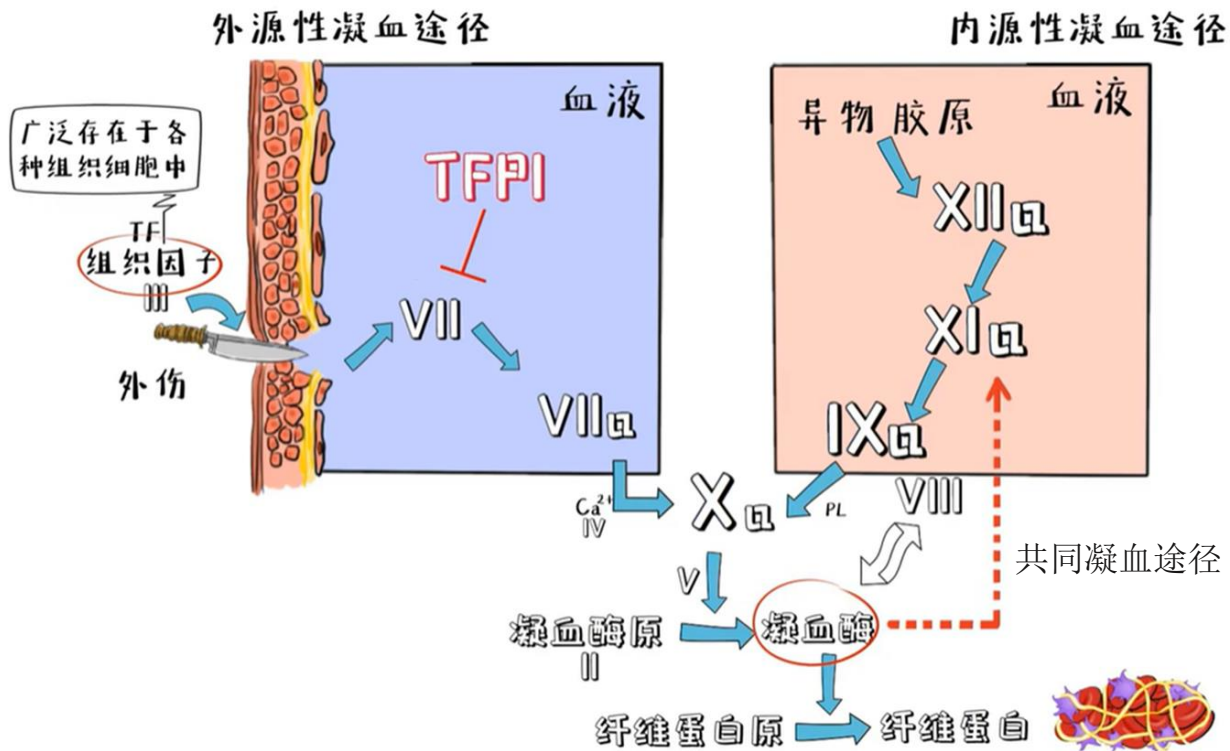
⑤



⑥



第二期



实验室检查

- 血小板数 PLT

 - 参考值：150,000-450,000/ μ L

- 纤维蛋白原数 FIB

 - 参考值：2.0-4.0 g/L

- 凝血酶原时间 PT

 - 测定外源途径凝血因子的缺陷

 - 凝血因子 I, II, V, VII, X

 - 参考值：16-18s

$$INR = \left(\frac{PT_{\text{test}}}{PT_{\text{normal}}} \right)^{ISI}$$

参考值：2-3

- 活化部分凝血活酶时间 APTT

 - 测定内源途径凝血因子的缺陷

 - 凝血因子 I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII

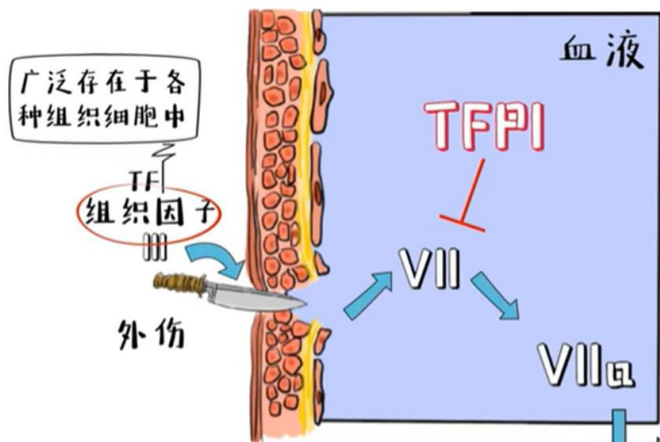
 - 参考值：25-35s

- 凝血酶时间 TT

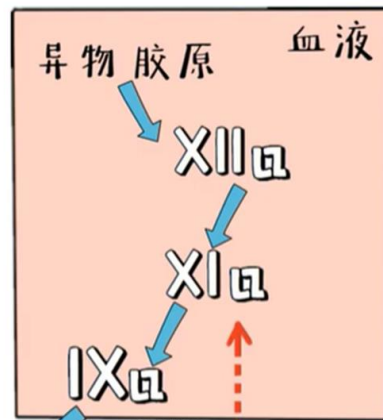
 - 测定共同途径的缺陷

 - 参考值：12-19s

外源性凝血途径



内源性凝血途径



活化部分凝血活酶时间 APTT

- 测定内源途径凝血因子的缺陷
- 凝血因子 I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII
- 参考值: 25-35s

凝血酶原时间 PT

- 测定外源途径凝血因子的缺陷
- 凝血因子 I, II, V, VII, X
- 参考值: 16-18s

凝血酶时间 TT

$$INR = \frac{PT_{\text{测定}}}{PT_{\text{normal}}}$$

-测定共同途径的缺陷

-参考值: 1.2-1.9 s

参考值: 2-3



丹参 《神农本草经》

Red sage root, *Radix Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎

中药学“十二五”规范教材

【药性】苦，微寒。归心，肝经

【功效】活血祛瘀，通经止痛，清心除烦，凉血消痈

【应用】

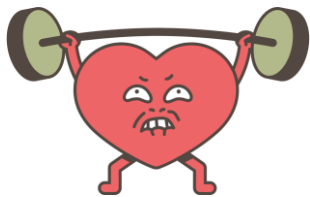
1. 瘀血阻滞之月经不调，痛经经闭，产后腹痛
2. 血瘀胸痹心痛，脘腹胁痛，癥瘕积聚，跌打损伤，热痹疼痛
3. 疮痈肿痛
4. 心烦不眠

【用法用量】煎服，10-15g. 活血化瘀宜酒炙用。

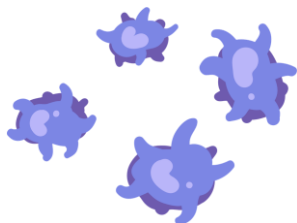
【使用注意】不宜藜芦同用（十八反）



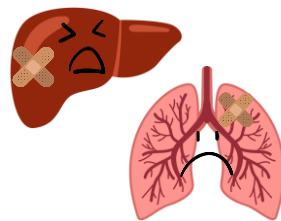
药理作用



扩张冠脉



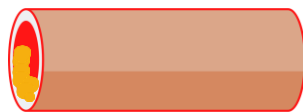
抑制血小板凝聚



抗纤维化



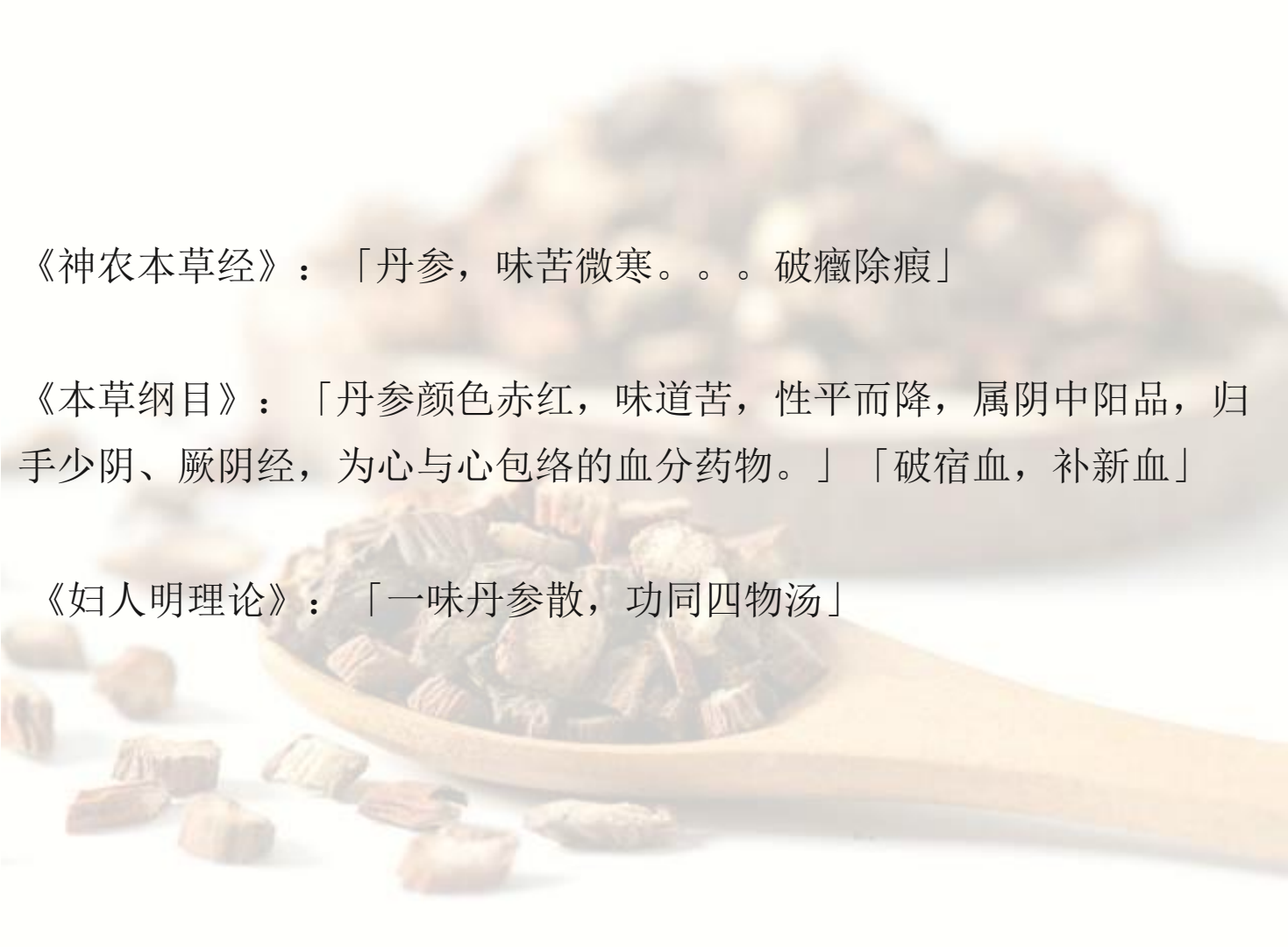
抗癌



抗动脉粥样硬化



调节免疫系统



《神农本草经》：「丹参，味苦微寒。。。破癥除瘕」

《本草纲目》：「丹参颜色赤红，味道苦，性平而降，属阴中阳品，归手少阴、厥阴经，为心与心包络的血分药物。」「破宿血，补新血」

《妇人明理论》：「一味丹参散，功同四物汤」

抗凝血作用机理

抗凝血作用机理尚未明确，但许多研究提示

- 主要作用在抗血小板活动
- 多途径



主要化学成分

脂溶性

- 丹参酮 IIA
- 隐丹参酮等

水溶性

- 丹参素
- 丹酚酸 A
- 丹酚酸 B
- 原儿茶醛等

主要化学成分

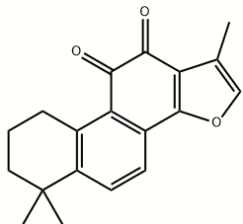
脂溶性

- 丹参酮 IIA
- 隐丹参酮等

水溶性

- 丹参素
- 丹酚酸 A
- 丹酚酸 B
- 原儿茶醛等

丹参酮 IIA



-抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集

-调节 α -微管蛋白的乙酰化 (α -tubulin acetylation)

-抑制

Erk-2

CD36

CD62p

IL-1 β

TNF- α

主要化学成分

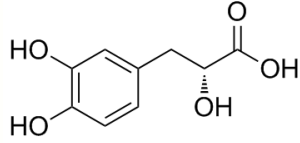
脂溶性

- 丹参酮 IIA
- 隐丹参酮等

水溶性

- 丹参素
- 丹酚酸 A
- 丹酚酸 B
- 迷迭香酸等

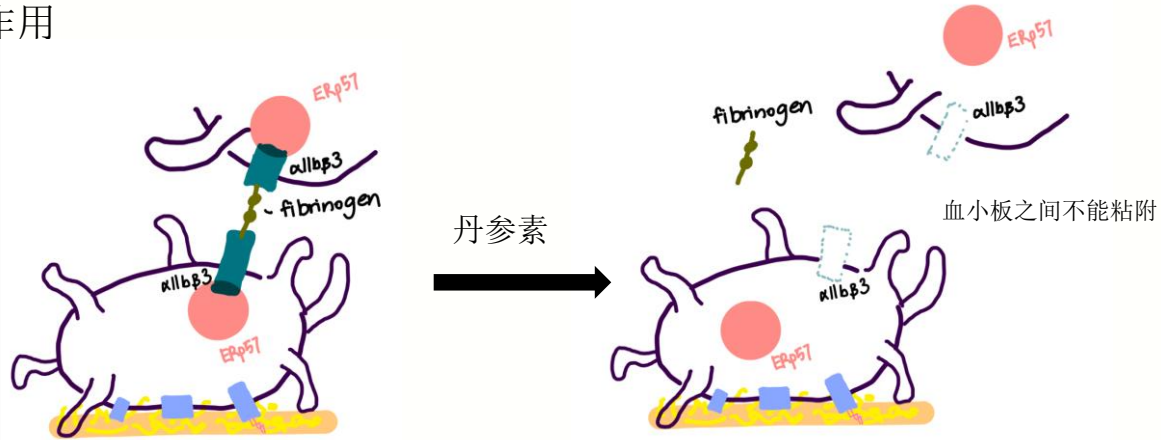
丹参素



-抑制凝血因子 7 活性

-抑制凝血酶 (thrombin) 所诱导的血小板聚集

-干预血小板ERp57 和 α IIb β 3 的相互作用



主要化学成分

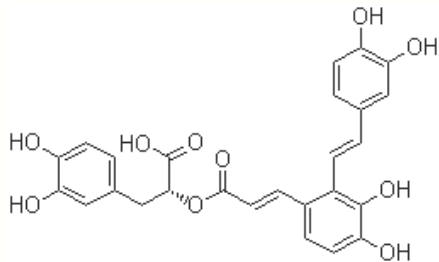
脂溶性

- 丹参酮 IIA
- 隐丹参酮等

水溶性

- 丹参素
- 丹酚酸 A
- 丹酚酸 B
- 原儿茶醛等

丹酚酸 A

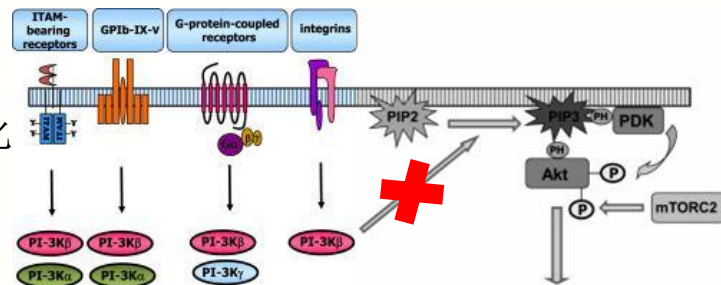


-能增加血小板中环磷酸腺苷(cAMP)的含量

-抑制凝血酶(thrombin)、二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸 (Arachidonic acid)诱导的血小板聚集

-抑制流动状态下血小板黏附到胶原包被的表面

-可通过 3 - 羧基磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 途径抑制 Akt 磷酸化



血小板聚集



丹参导致出血风险 的评估



【Treatment of Urolithiasis with Medicinal Plant Salvia miltiorrhiza: A Nationwide Cohort Study 用丹参治疗泌尿系结石：全国性队列研究】

数据库：全民健康保险资料库（LHID 2000）

研究对象：从1月2000年至12月2010年被诊断有泌尿系结石并年龄 ≥ 18 岁的患者

观察时间：被诊断后开始服用丹参粉剂（单用/复方）至31日12月2013年（研究结束日）
/ 结石手术治疗 / 出血现象 / 退出保险系统 / 失去随访



平均观察时间：对照组**5.09**年，观察组**6.27**年

结石患者服用丹参与否，年龄，性别及共存病症分布数据

TABLE 1: Characteristics of calculus patients according to use or no use of Danshen.

Variable	Using Danshen in calculus patients				P value*
	No (n = 8536)		Yes (n = 8536)		
	n	%	n	%	
<i>Sex 性别</i>					0.99
Female 女	4723	55.33	4723	55.33	
Male 男	3813	44.67	3813	44.67	
<i>Age group, years 年龄组, 岁</i>					0.99
18-39	3018	35.36	3018	35.36	
40-64	4508	52.81	4508	52.81	
≥65	1010	11.83	1010	11.83	
Mean ± SD (years) 平均值± SD (岁)	46.42 (14.30)		46.40 (14.29)		0.9157 ^a
<i>Baseline comorbidities 共存病症</i>					
Diabetes mellitus 糖尿病	2992	35.05	3339	39.12	<0.0001
Urinary tract infection 尿道感染	4897	57.37	5241	61.4	<0.0001
Hypertension 高血压	4402	51.57	4561	53.43	0.0148
Chronic kidney disease 慢性肾脏病	657	7.7	753	8.82	0.0076
Gout 痛风	1608	18.84	1811	21.22	0.0001
<i>Duration between diagnosis date of calculus and index, days (mean, median)</i>	1120 (923)		1130 (921)		0.4553 ^a



两组性别及年龄分布并无显著性差异



服用者患有共存病症的百分比 > 未服用者

* Chi-square test; ^at-test. The mean (median) of follow-up period was 6.27 (5.98) years and 5.09 (4.86) years for cohort group using Danshen and cohort group not using Danshen, separately.



Incidence rate (IR) 发病率：某段时期内新发生某一疾病的人口比例，可以用来测定发病风险。

Person- years人年：在随访过程中，所有受试者在研究人群中暴露的时间总和。

Hazard Ratio (HR) 风险比率：观察组与对照组之间的风险差别

Adjusted Hazard ratio 标准化风险比率：根据性别，年龄，共存病症（糖尿病，尿道炎，高血压，慢性肾病，痛风）对风险比率做出的调整

结石患者使丹参与否

Variables	Using Danshen in calculus patients						Crude HR (95% CI)	标准化风险比率 Adjusted HR [†] (95% CI)
	No (n = 8536)			Yes (n = 8536)				
	Event	Person-years	IR	Event	Person-years	IR		
<i>Outcome: any bleeding disorders</i> 出血现象								
Total 总	1138	44166	25.77	917	53678	17.08	0.66 (0.61-0.72)***	0.61 (0.56-0.67)***
Sex 性别								
Female 女	572	25341	22.57	463	30379	15.24	0.68 (0.6-0.77)***	0.63 (0.56-0.71)***
Male 男	566	18824	30.07	454	23299	19.49	0.64 (0.57-0.73)***	0.59 (0.52-0.67)***
Age group, years 年龄组, 岁								
18-39	202	16862	11.98	162	19786	8.19	0.68 (0.56-0.84)***	0.65 (0.53-0.8)***
40-64	629	23102	27.23	516	28238	18.27	0.67 (0.59-0.75)***	0.63 (0.56-0.71)***
≥65	307	4202	73.07	239	5653	42.28	0.58 (0.49-0.69)***	0.55 (0.46-0.65)***

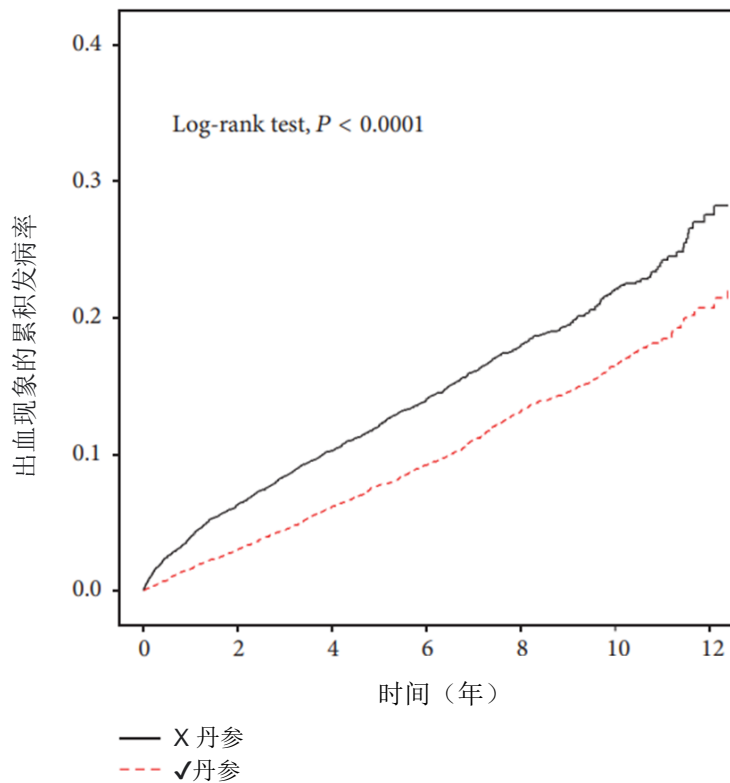
IR, incidence rates per 1,000 person-years; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Adjusted HR[†] represented adjusted hazard ratio: mutually adjusted for Danshen drug used, sex, age, diabetes mellitus, urinary tract infection, hypertension, chronic kidney disease, and gout in Cox proportional hazard regression. *** P < 0.001.

丹参服用者出血现象 **风险** < 未服用者

丹参服用者出血现象的 **发病率** < 未服用者



出血现象: 消化道出血(ICD-9-CM: 578.0, 578.1, 578.9), 脑出血(ICD-9-CM: 432.0, 432.9), 需输血案件(OP code: 99.0)



服用丹参发生出血现象的
累积发病率 < 未服用者

FIGURE 2: The estimated cumulative incidence of any bleeding disorder in the Danshen-users was lower than that in the non-Danshen-users by Kaplan-Meier analysis.

TABLE 3: Hazard ratios and 95% confidence intervals of calculus surgical treatment and any bleeding disorder associated with cumulative dose per year of Danshen among calculus patients using Danshen.

Used Danshen dose (g) per year 丹参用量	n	Number of events	Hazard ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted [†] 标准化风险比率
<i>Event: calculus surgical treatment</i>				
Less than 417 g per year	2813	203	1 (reference)	1 (reference)
417–1096 g per year	3025	179	0.75 (0.62–0.92)**	0.76 (0.62–0.93)**
More than 1096 g per year	2698	192	0.92 (0.75–1.12)	0.94 (0.77–1.14)
<i>Event: any bleeding disorders 出血现象</i>				
Less than 417 g per year	2813	306	1 (reference)	1 (reference)
417–1096 g per year	3025	308	0.84 (0.71–0.98)*	0.83 (0.71–0.97)*
More than 1096 g per year	2698	303	0.94 (0.80–1.10)	0.95 (0.81–1.11)

Adjusted HR[†] represented adjusted hazard ratio: mutually adjusted for sex, age, diabetes mellitus, urinary tract infection, hypertension, chronic kidney disease, and gout in Cox proportional hazard regression; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; tertiles are two cut points that will divide a dataset into three equal-sized groups. 417 g was 33rd percentage point and 1096 g was 66th percentage.

→ 丹参用量的增加并无↑出血风险

Limitation 局限性与不足之处

- 不同药厂药粉有效分量不同
- 观察组采纳丹参单味及复方服用者
- 未列出复方的组成
- 现实生活别的干扰因素
- 数据库研究局限性
 - 数据的产生高度依赖于使用的编码
 - 无法确保诊断及编码记录（ICD）的准确性与完整度



丹参与抗血栓药联合运用的 出血性风险

抗血栓药的简述

丹参与抗凝血药的相互作用研究

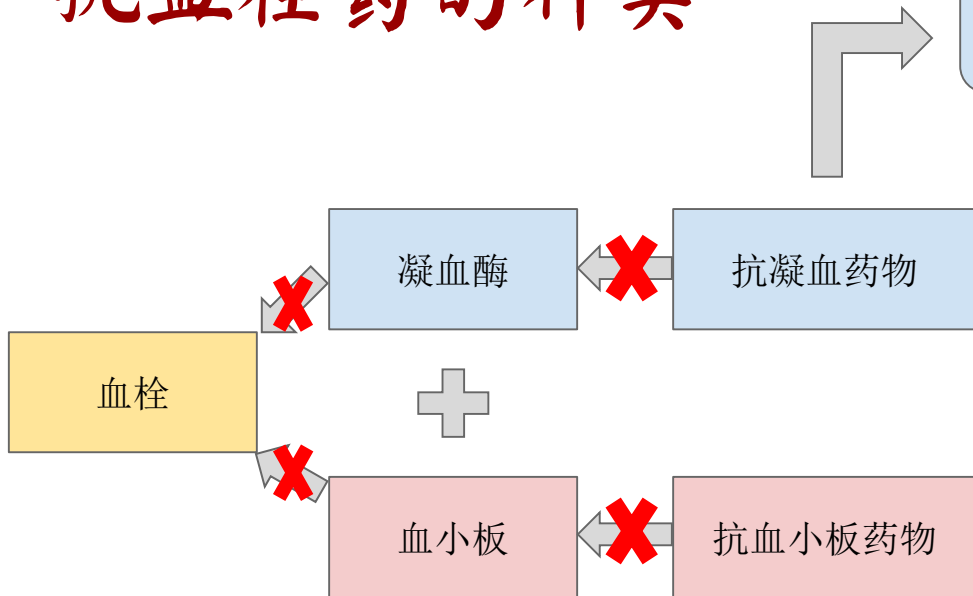
丹参与抗血小板药的相互作用研究

抗血栓药的简述

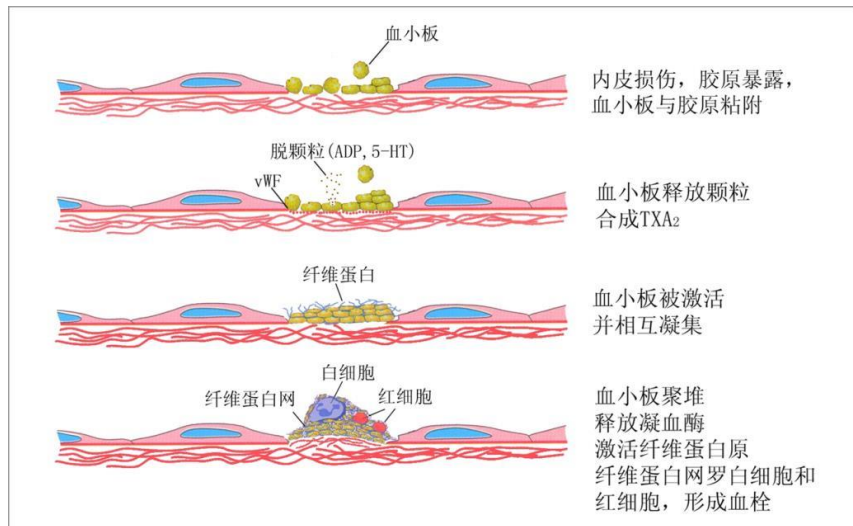


抗凝血药与抗血小板药

抗血栓药的种类

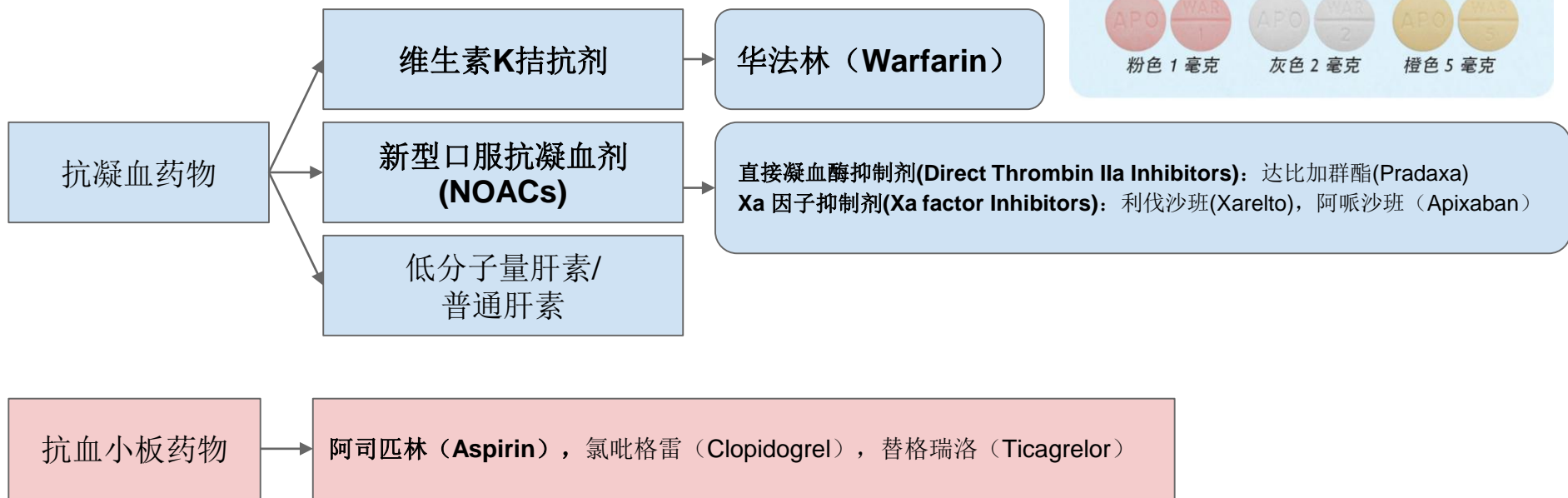


通过干扰凝血级联反应的不同环节，抑制凝血过程中的某些凝血因子来起到干扰凝血的作用。

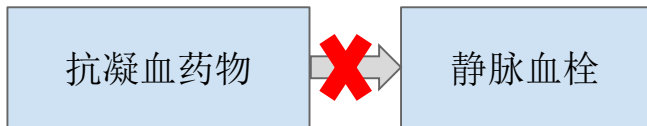


通过各种途径达到抑制血小板聚集等目的。

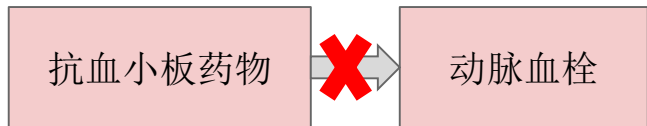
抗血栓药的种类



抗血栓药的种类

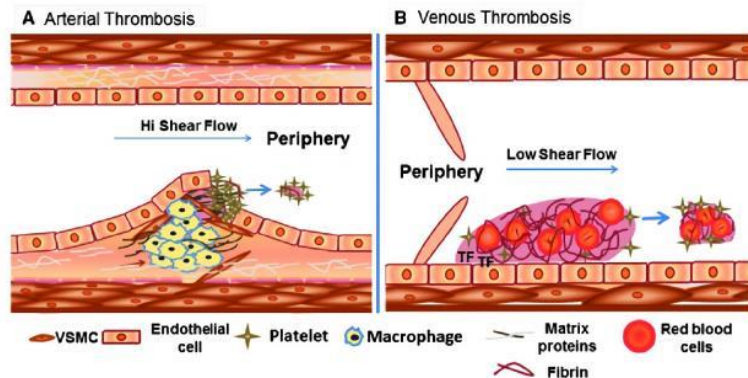


用于静脉血栓形成（下肢静脉血栓、肺栓塞）、机械瓣膜置换术后、房颤血栓预防




用于冠心病、脑梗死、动脉粥样硬化性疾病

	动脉血栓	静脉血栓
组成	血小板及少量纤维蛋白	纤维蛋白及红细胞
发生机制	主要由动脉粥样硬化斑块破裂引发血小板聚集、激活凝血途径，形成血栓	主要由凝血途径激活引发血栓
危险因素	三高、吸烟、超重等	手术、创伤、长时间制动、癌症、妊娠等



丹参与抗凝血药联合运用的出血性风险



丹参与华法林

抗凝血药

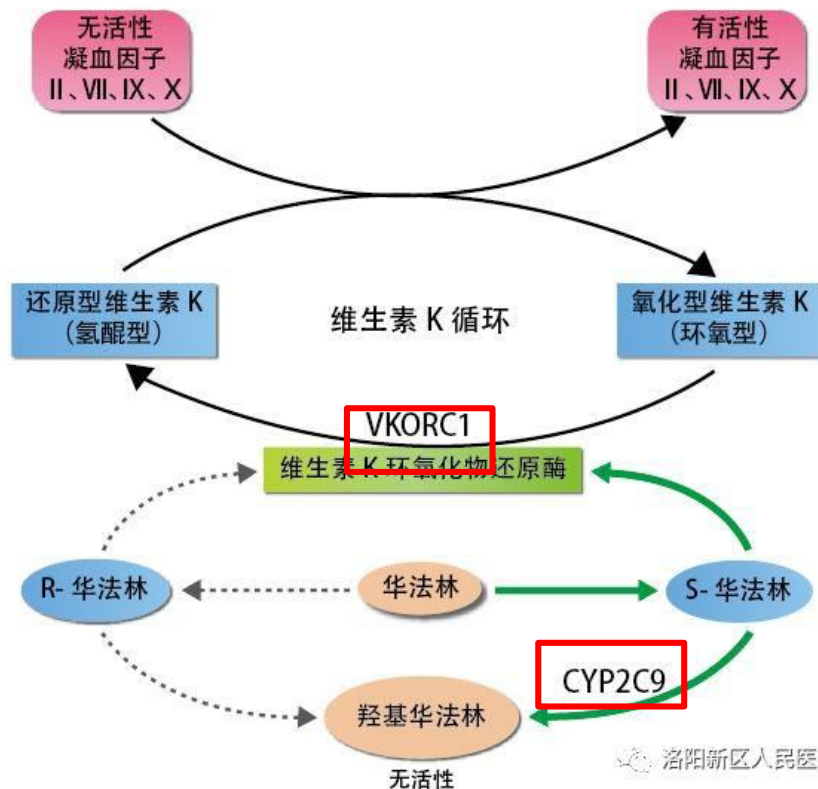
华法林	新型口服抗凝血剂
能抑制多种凝血因子的活性	仅抑制单个凝血因子
受到食物、药物、中草药等因素影响	与食物、药物相互作用小，药效不易受其影响
起效缓慢、半衰期长	起效快，达峰时间基本在4小时以内
治疗窗口狭窄，需频繁监测患者凝血功能调整剂量（INR）（约2.0~3.0）	无需规律监测INR值，用药固定
价格便宜	价格昂贵
适应人群较广泛	未被批准用于孕妇、婴儿及儿童

什么是**INR**? **INR**系统是**WHO**利用国际参考制剂标定凝血活酶试剂后优化**PT**结果的一种方法。

华法林剂量的个体差异

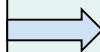
华法林通过阻止维生素K的循环利用，干扰凝血因子II、VII、IX、X的活化而产生抗凝作用。

在这过程中含有两种基因存在遗传多态性，在华法林剂量的个体差异中起到关键作用。



华法林的药动学

口服经胃肠道吸收



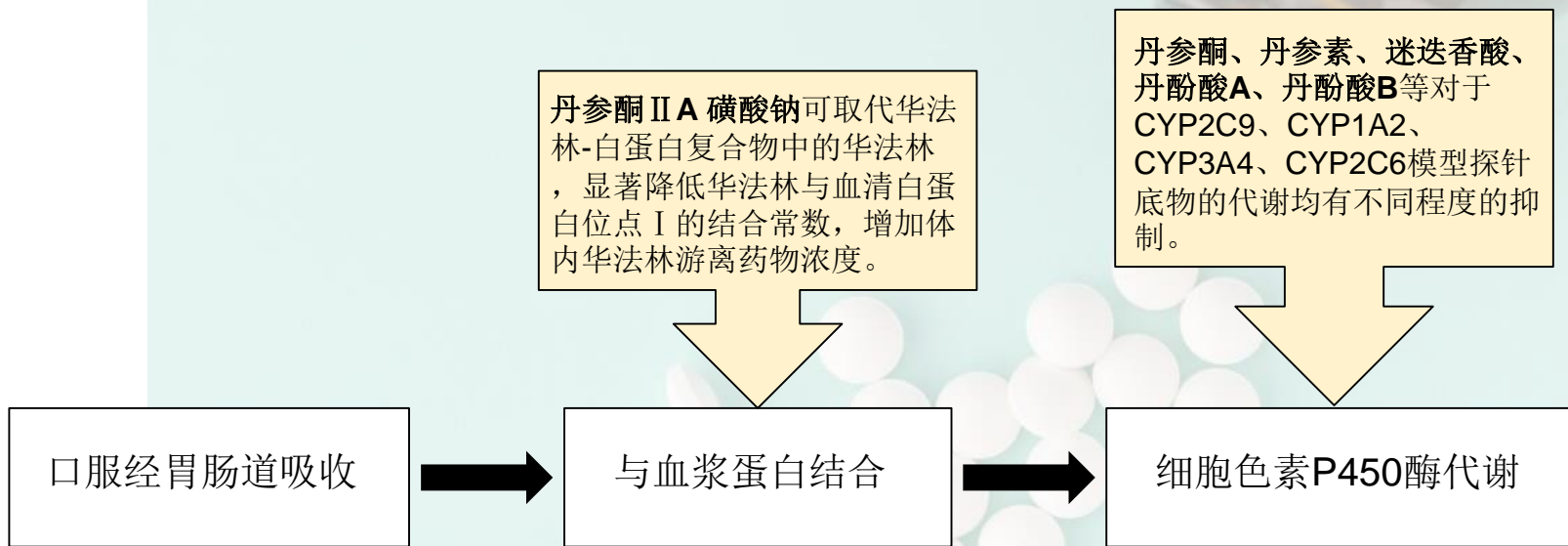
与血浆蛋白结合



细胞色素P450酶代谢

凡影响上述过程的因素均可影响华法林的抗凝作用

丹参如何影响华法林的药动学参数？



丹参与华法林相互作用 - 动物实验研究

目前有关丹参与华法林相互作用的动物实验研究结论并不一致。

部分研究结果显示，丹参与华法林联用时可通过增加华法林生物利用度、减少消除等方式改变华法林的药动学参数，进而发生相互作用，增强华法林抗凝效果。



部分研究表明，两药合用组与华法林单用组相比，华法林的药动学参数和药效学指标变化不大。

丹参与华法林联用对华法林抗凝作用有显著影响

	丹参注射液对大鼠体内稳态华法林药动力学和药效学参数的影响	丹红注射液对大鼠体内华法林抗凝作用的影响
研究方法	丹参注射液 5g/kg腹腔注射给药, bid连续 9d; 华法林 0.2mg/kg灌胃给药, 每天 1次连续9d。	Wistar 大鼠随机分为空白对照组(I)、丹红注射液给药组(II)、华法林对照组(III)和丹红注射液与华法林联合给药组(IV)。四组大鼠连续 14d 腹腔注射给予生理盐水或丹红注射液。在第 8 天, I、II 组给予生理盐水灌胃 1 次, III、IV 组给予等量华法林溶液。
结局指标	分别在给药的第 1, 6和 10天从尾动脉抽取血样测定血药浓度和凝血酶原时间 (PT)。	分别于给药后的既定时间点采血, 测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)值, 计算国际标准化比值(INR), 采用 UPLC-MS /MS 法测定 S-华法林和 R-华法林的血药浓度并计算相关药动力学参数。
结果	丹参对PT值没有影响 ($P>0.05$), 当丹参和华法林合用时, 丹参增加华法林的血药浓度 ($P<0.05$), 改变华法林的药动力学参数 ($P<0.05$) 和药效学主要参数 INR ($P<0.05$)	丹红注射液能升高大鼠的 PT 和 INR 值 ($P < 0.01$), 与华法林合用能使大鼠 PT 和 INR 值显著增加 ($P<0.01$), APTT 值升高 ($P < 0.05$)。联合给药组与华法林对照组比较, S-华法林及R-华法林的 Cmax、AUC0-t、AUC0-∞、t1/2均有增加, 差异具有统计学意义。

丹参与华法林联用对华法林抗凝作用**无**显著影响

	复方丹参滴丸对华法林药动学和药效学影响的研究	丹参对华法林药动学和药效学影响的研究
服药方法	观察组口服复方丹参滴丸 (50 mg/kg 及 250 mg/kg, 每日2次), 1小时后口服华法林溶液 (0.2 mg/mL, 1.0 mg/kg)。两组大鼠连续服药7天	观察组口服华法林 (0.2 mg/kg), 2小时后口服丹参(240 or 480 mg/kg)。两组大鼠连续服药5天
结果	两药合用组与华法林单用组相比, 华法林的药动学参数和药效学指标变化不大, 其 AUC_{0~∞} 及 PT 差异均无统计学意义。	丹参对小鼠的细胞色素 P450 酶、维生素 K 环氧化物还原酶的活性及表达水平均无明显影响。

参考文献:

CHU Y, ZHANG L, WANG X Y, et al. The effect of compound Danshen dripping pills, a Chinese herbmedicine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137 (3) : 1457-1461. GE B, ZHANG Z, ZUO Z. Radix Puerariae lobatae (Gegen) suppresses the anticoagulation effect of warfarin: a pharmacokinetic and pharmacodynamics study[J]. Chin Med, 2016, 11: 7.

随机对照试验：丹参片对华法林抗凝作用的影响

研究对象：房颤患者，平均63岁

研究方法：

对照组（20例）：华法林

观察组（20例）：华法林 + 第二周开始服丹参片3片 tid口服

干预时间：4周

结局指标：PT、INR及有无出血情况

表 2 华法令组 PT、INR 值的变化 (n为人数)

达到稳定期后	第 1周	第 2周	第 3周
PT/s	22.770±5.321	22.730±5.729	23.280±6.308
NR值	1.899±0.440	1.889±0.446	1.929±0.473

注：n=20, 各周与前一周比较 P>0.05。

表 3 华法令 + 丹参片组患者各周 PT、INR 的变化

	第 1周	第 2周	第 3周	第 4周
PT/s	20.600±2.770	25.306±4.149*	27.819±5.449*	27.013±4.127***
NR值	1.753±0.226	2.099±0.341*	2.261±0.441**	2.244±0.341***

注：n=16 * p<0.01, ** p<0.05, *** p>0.05。

随机对照试验：丹参片对华法林抗凝作用的影响

结果

观察组中有**4名患者（20%）**加用丹参片后**一周 INR值>3.0**而重新调整华法令剂量。经过调整华法林在原剂量基础上减少1/4~1/2片INR值即能回复至1.5~2.5范围。

而其他16名患者加用丹参3周后(即第4周)INR值均小于2.6。

结论

当服用华法林达到稳定期的患者加用丹参片后PT延长、INR增加，随后又达到新的稳定期。因此，丹参片联用华法林需密切关注华法林INR值的变化并随时进行调整。

- 文中并未说明出血情况。
- 随访时间较短，无法了解丹参片长期干预的情况。

复方丹参滴丸联合华法林在房颤合并冠心病患者治疗中的临床研究

研究对象：长期服用华法林的房颤合并冠心病患者

研究方法：分为2个阶段，第一阶段为根据INR调整华法林剂量至稳定后2周；接着进入第二阶段，联合服用复方丹参滴丸4周，Tid.

复方丹参滴丸成分：丹参、三七、冰片

干预时间：4周（随访2年）

结局指标：凝血四项指标、INR、SAQ、随访两年不良事件发生率

Table 3

The INR value, four indicators of blood coagulation, and seattle angina questionnaire (SAQ) for patients in the first and second period.

Mean ± SD	INR value	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FIB (g/L)	SAQ (Score)
First period	2.42 ± 0.29	25.92 ± 2.43	47.74 ± 10.48	16.95 ± 1.64	3.47 ± 0.55	19.71 ± 5.05
Second period	2.40 ± 0.61	25.64 ± 5.01	49.24 ± 9.03	17.49 ± 1.60	3.49 ± 0.80	21.02 ± 5.07
<i>P</i>	0.893	0.803	0.514	0.120	0.874	0.002

加服复方丹参滴丸后对凝血四项指标及INR值并无影响，但SAQ量表（Seattle Angina Questionnaire）的评分却显著增高，差距具有统计学意义。

复方丹参滴丸联合华法林在房颤合并冠心病患者治疗中的临床研究

严重心率失常	冠状动脉重建术	因其他原因住院	心源性死亡
1/41	2/41	16/41	1/41
2.44%	4.88%	39.02%	2.44%

在随访2年期间，许多患者仍持续服用两种药，但并无出血事件发生。

病例报告：华法林联用中药致皮下出血1例

女，77岁，房颤患者
病史
房颤、冠心病、心功能III级、
脑梗死、慢性支气管炎

规律服用华法林钠片(2.5
mg,qd,共17个月),服药期间INR
稳定且达标 (1.78~2.70)。

患者因下肢疼痛于中医科
诊断为脉管炎，并服用中
药汤剂。服药第6天**双侧臂
部、腰部、双腿皮肤多处
瘀斑瘀点**，第7天进展为多
处大面积瘀斑。

立即入院,查**INR 7.35**，停
用华法林钠片与中药汤剂，
给予维生素K1逆转华法
林抗凝。

3d后INR降至1.58,重新服
用华法林钠2.5mg·d-1，
12d后大面积瘀斑明显见
吸收,面积缩小一半,予以
出院，**INR 2.25**。

红参5g 银花60g 黄芪15g 连翘15g
当归15g 石斛30g 红花12g 玄参15g
丹参15g 乳香9g 没药9g 甘草12g
川牛膝15g

丹参与华法林相互作用研究

- 目前有关丹参与华法林相互作用的动物实验研究结论并不一致。
- 丹参与华法林联用与华法林单用相比，联用组的凝血指标与INR值高于单用组或与单用组无显著差异，但出血事件发生率并不因此增高。但大部分临床研究存在样本量小、研究设计欠合理等问题，仍需进一步研究。
- 欠缺关于丹参与华法林联用的安全性及有效性系统评价。

丹参与华法林相互作用的影响因素

1. 服药时间
2. 给药途径 - 注射/口服
3. 药物剂量

丹参与华法林相互作用研究

结论

1. 临床上要密切注意个体差异，在某些特定基因型（如CYP4F2 CC）患者体内，复方丹参滴丸等丹参制剂可能会对华法林的峰值浓度产生较明显的影响。
1. 基于目前已有的研究结果，可在临床上谨慎地联用丹参和华法林治疗心脑血管疾病，但要规范用量，密切监测PT、INR等凝血指标的变化，有条件的医院应尽量提前开展用药人群的相关基因型检测，以保证患者的用药安全。



丹参与抗凝血药联合运用的出血性风险

丹参与新型口服抗凝血剂 (NOACs)

丹参与新型口服抗凝血剂的 相互作用研究

目前关于丹参联合口服抗凝血剂的临床研究不多，而关于二者联用的安全性尚不明确。

知网上只能找到三篇关于丹参与抗凝血剂（达比加群酯与利伐沙班）的临床研究。

益气活血中药与NOACs联合预防房颤患者血栓栓塞性疾病的文献综述

1. 益气活血中药联合NOACs能增强心房颤动患者的抗凝效果，降低血栓栓塞性疾病的发生风险，且可以减少出血风险。
2. 针对不良反应（尤其是出血事件）的研究报道较少；
3. 大部分临床研究存在样本量小、研究设计欠合理等问题，使益气活血中药在抗凝治疗的转化应用方面受限；
4. 益气活血中药与NOACs相互作用（药效学、药动学）的潜在机制及益气活血中药抗凝作用靶点尚不清楚。

达比加群酯胶囊联合复方丹参滴丸 在非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的应用分析

表1 两组患者治疗前后的凝血指标比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	APTT (s)		PT (s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	35	32.91 ± 2.85	43.92 ± 3.11*	11.78 ± 1.80	28.19 ± 2.65*
联合组	42	32.89 ± 2.87	45.01 ± 3.25*	11.81 ± 1.75	29.38 ± 2.82*
t		0.031	1.494	0.074	1.895
P		0.976	0.139	0.941	0.062

续表1

组别	n	TT (s)		INR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	35	14.03 ± 1.31	41.62 ± 8.85*	1.14 ± 0.26	2.37 ± 0.84*
联合组	42	13.95 ± 1.33	43.82 ± 8.76*	1.13 ± 0.27	2.43 ± 0.88*
t		0.265	1.092	0.165	0.304
P		0.792	0.278	0.870	0.762

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

两组患者的 APTT、PT、TT 及 INR 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组患者的 APTT、PT、TT 及 INR 水平均高于单药组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)

研究对象: 房颤患者

研究方法:

对照组 (35例): 达比加群酯胶囊

观察组 (42例): 达比加群酯胶囊+
复方丹参滴丸 162 mg /次, 3 次/d

干预时间: 2个月 (随访1年)

结局指标: 凝血指标、INR 值, 出血
发生率, 随访1年后不良事件发生率

达比加群酯胶囊联合复方丹参滴丸 在非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的应用分析

表2 两组患者治疗期间的出血发生情况比较 [n(%)]

组别	n	牙龈及皮下出血	尿道出血	消化道出血	颅内出血	合计
单药组	35	7	1	1	0	9(25. 71)
联合组	42	2	0	1	0	3(7. 14)
χ^2						5. 005
P						0. 025

出血发生情况:

治疗期间, 联合组患者的出血总发生率(7.14%)
显著低于单药组患者(25.71%), 差异有统计学
意义(P < 0.05)

治疗结束后随访 1 年, 两组患者均未发生短暂性脑
缺血发作、肺栓塞、深静脉血栓及心肌梗死等特
殊事件。

丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓的临床研究 (RCT)

研究对象：下肢静脉血栓患者

研究方法：

对照组（43例）：利伐沙班片（15 mg/次，2 次/d）

观察组（44例）：利伐沙班片 + 丹参川芎嗪注射液

干预时间：21d

结局指标：患肢症状评分、血栓大小、患肢周径、皮温、凝血生化指标、炎症标志物、不良反应

不良反应/出血情况：

对照组：皮下瘀斑 1 例，恶心1例，不良反应发生率为 4.7%

治疗组：牙龈出血 1 例，肉眼血尿1例，恶心1例，不良反应发生率为 6.8%

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓的临床研究 (RCT)

治疗后,两组血栓大小、患肢周径和皮温值、患肢症状评分较治疗前均显著降低,

同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);

且治疗组评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

治疗后, 两组血浆 D-D和 FIB 水平均显著降低, 血浆 PT 均显著延长,

同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);

且治疗组凝血生化指标优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组血栓大小、患肢周径和皮温比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on thrombus size, peripheral diameter and skin temperature between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血栓大小/cm ²	患肢周径/cm	患肢皮温/°C
对照	43	治疗前	13.26±3.54	36.86±2.59	35.17±0.62
		治疗后	5.87±1.45*	34.92±2.38*	34.24±0.45*
治疗	44	治疗前	13.01±3.72	37.12±2.63	34.96±0.64
		治疗后	4.41±1.22* [▲]	33.89±2.15* [▲]	33.72±0.31* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组凝血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on coagulation biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PT/s	D-D/(mg·L ⁻¹)	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	9.18±1.25	3.56±0.67	5.53±1.42
		治疗后	10.34±1.30*	1.98±0.45*	3.27±0.76*
治疗	44	治疗前	9.31±1.07	3.49±0.63	5.45±1.38
		治疗后	11.26±1.13* [▲]	1.61±0.32* [▲]	2.63±0.52* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班对房颤合并冠心病患者疗效探讨 (RCT)

表4 两组患者出血及血栓栓塞发生情况比较[例(%)]

组别	例数	出血	血栓栓塞
联合组	100	8 (8.00)	1 (1.00)
单药组	100	6 (6.00)	7 (7.00)
χ^2 值/ χ^2 校正		0.307 Δ	4.688 \blacktriangle
P值		0.579	0.030

注： Δ 为 χ^2 值， \blacktriangle 为 χ^2 校正

研究对象：房颤合并冠心病患者

研究方法：

对照组（100例）：利伐沙班片

观察组（100例）：利伐沙班片 + 丹参川芎嗪注射液

干预时间：3个月

结局指标：PT, APTT, TT, FIB, 出血及血栓栓塞发生情况

两组患者出血及血栓栓塞发生情况比较：
两组治疗后出血发生率均无明显差异（ $P>0.05$ ），联合组血栓栓塞发生率明显低于单药组（ $P<0.05$ ）。

丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班对房颤合并冠心病患者疗效探讨 (RCT)

表3 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT (s)		APTT (s)		TT (s)		FIB (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
联合组	100	12.15 ± 0.42	15.96 ± 1.01*	34.59 ± 2.87	49.46 ± 4.78*	13.58 ± 1.23	56.24 ± 3.75*	2.38 ± 0.41	3.98 ± 0.65*
单药组	100	12.19 ± 0.47	14.29 ± 1.04*	35.01 ± 2.74	44.12 ± 4.75*	13.49 ± 1.25	51.68 ± 4.39*	2.41 ± 0.42	3.53 ± 0.68*
t值		0.635	11.519	1.058	7.924	0.513	7.898	0.511	4.784
P值		0.526	0.000	0.291	0.000	0.608	0.000	0.610	0.000

注:与治疗前相比, $aP < 0.05$

凝血功能指标比较: 两组治疗后PT、APTT、TT均明显长于治疗前 ($P < 0.05$), FIB水平均明显高于治疗前 ($P < 0.05$);
联合组治疗后PT、APTT、TT均明显长于单药组 ($P < 0.05$), FIB水平均明显高于单药组 ($P < 0.05$)

丹参与新型口服抗凝血剂的相互作用研究

结论

- 3篇研究显示，丹参与新型口服抗凝血剂联合应用可改善患者凝血情况的同时，并无增加出血发生的情况。
- NOACs预防房颤患者血栓栓塞性疾病的总体获益/风险比优于华法林。
- 口服抗凝血剂的出血性风险较华法林低。若与丹参合用，可在增强疗效的同时，降低不良反应/出血的发生率。
- 仍需要大量的临床及基础研究进一步探索丹参与新型口服抗凝血剂联合应用的有效性及其安全性。

丹参与抗血小板药联合运用的出血性风险



丹参与阿司匹林

阿司匹林

- 为非甾体类抗炎药，目前临床上最常用的抗血小板药物
- 作用机制：主要作用于血小板中的环氧化酶（**COX**），使其乙酰化，从而抑制血小板聚集的功能。
- 副作用：消化道出血、脑出血、眼底出血、牙龈出血、皮肤淤青、过敏反应、影响肝肾功能等
- 价格便宜，抗血小板作用较好，副作用较大，需与保护胃黏膜的药物同时应用。



复方丹参滴丸联合阿司匹林出血风险的 meta 分析

纳入19篇RCT文献，共2335例患者

文献质量均不高

结局指标：血小板计数（PLT），
APTT，PT，血小板最大聚集率（
Maximum platelets aggregation rate,
MPAR），出血性不良反应/事件

结果

PLT：共纳入5篇，联用组与单用阿司匹林相比，不会对PLT产生影响。

PT：共纳入9篇，联用组与单用阿司匹林相比，不会对PT产生影响。

MPAR：共纳入6篇，联用组与单用阿司匹林相比，会更加有效抑制血小板聚集功能。

APTT：共纳入9篇，联用组与单用阿司匹林相比，**APTT**明显延长，差异有统计学意义。

出血性不良反应：共纳入12篇，复方丹参滴丸与阿司匹林联合用药与单用阿司匹林相比，没有增加出血性不良反应/事件的发生率。但文中未具体说明出血事件。

复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病有效性及安全性的Meta分析

纳入16篇RCT文献，共1763例患者

文献质量均不高

结局指标：心绞痛临床疗效、血小板最大聚集率(PAGM)、血栓素 B2(TXB2)、花生四烯酸(AA)诱导血小板聚集率、二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集率，不良事件发生率

结果

心绞痛临床疗效（11篇）：联用组与西药组相比，联用组可提高冠心病病人临床疗效，差异有统计学意义。

PAGM（11篇）：联用组与西药组相比，联用组抑制血小板聚集作用更明显，差异有统计学意义。

血栓素B2（9篇）：联用组与西药组相比，联用组能更有效地降低冠心病病人血栓素B2水平，差异有统计学意义。

AA 诱导血小板聚集率（4篇）：联用组较西药组能抑制阿司匹林抵抗病人血小板聚集作用，但差异无统计学意义。

ADP 诱导血小板聚集率（4篇）：联用组较单用组对阿司匹林抵抗病人的血小板聚集有明显的抑制作用，差异有统计学意义。

复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病有效性及安全性的Meta分析

出血事件（4篇）：

观察组（2例）：皮下、黏膜出血

对照组（25例）：胃肠道出血（10例）、脑出血（7例）、皮下及黏膜出血（8例）

胃肠道反应-恶心呕吐（2篇）：观察组5例，对照组2例

心脑血管事件（3篇）：

心脑血管事件（例）	心力衰竭	心肌梗死	不稳定型心绞痛	脑梗死	心源性死亡
观察组	3	3	3	3	0
对照组	14	17	6	3	1

丹参与阿司匹林的“互补”作用

胃溃疡或胃出血是阿司匹林最常见的胃肠道不良反应，这与其对消化道黏膜有局部刺激作用相关，发病机制包括：

1. 减少血栓素A₂的合成，降低血小板的聚集能力，诱发出血
2. 抑制环氧化酶-1的活性，减少黏膜前列腺素的生成
3. 削弱胃黏膜屏障，影响上皮细胞的修复功能
4. 减少肝脏凝血酶合成

丹参保护胃黏膜存在多种机制：

- 丹参的有效成分丹酚酸类可通过改善黏膜上皮增生和黏液的分泌、抑制迷走神经兴奋而降低胃运动和减少黏膜皱褶形成而减轻胃黏膜的损伤等机制来抑制消化性溃疡的形成。
- 消炎、抗菌效果
- 对幽门螺旋杆菌有较强的抑制作用

丹参与阿司匹林的相互作用研究

结论

复方丹参滴丸与阿司匹林联合用药与单用阿司匹林相比，没有增加出血性不良反应/事件的发生率，心脑血管事件发生率较低。

总结

- 综上所述，大部分临床研究均表明，丹参与阿司匹林或口服抗凝血剂联用不会增加出血事件的发生率，并且还能减少血栓栓塞/心脑血管事件发生率。
- 在各种抗血栓药物中，出血性风险较高的药物为华法林，且存在个体差异。因此，在服用华法林的患者中，使用丹参或其他活血药仍需谨慎。
- 阿司匹林最常见的副作用为胃肠道出血。在开方时应特别注意中药是否会增加胃肠道负担或引起胃肠道的不良反应。
- 整体文献质量偏低，仍需更多大样本、高质量的临床研究证明两者联用的有效性及安全性。



谢谢！

参考文献

- [1] 左旭锐,张晓雨,吕春晓,黄宇虹,邹澍宣. 丹参影响华法林抗凝作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2021,09:1412-1415.
- [2] 谢红娟,付海英,朱彩凤,黄桢,Charles D.Sands. 丹参注射液对大鼠体内稳态华法林药动学和药效学参数的影响[J]. 医药导报,2009,01:36-39.
- [3] 冯立影,梁晓玲,李婷婷,孙佳慧,刘高峰. 丹红注射液对大鼠体内华法林抗凝作用的影响[J]. 中国药师,2016,01:1-4.
- [4] CHU Y, ZHANG L, WANG X Y, et al. The effect of compound Danshen dripping pills, a Chinese herbmedicine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137 (3): 1457-1461.
- [5] GE B, ZHANG Z, ZUO Z. Radix Puerariae lobatae (Gegen) suppresses the anticoagulation effect of warfarin: a pharmacokinetic and pharmacodynamics study[J]. Chin Med, 2016, 11: 7.
- [6] 颜青,蒋锦琪. 丹参片对华法令抗凝作用影响[J]. 中成药,2008,01:19-21.
- [7] 于萍. 丹红注射液联合华法林在房颤合并冠心病患者治疗中的作用[J]. 血栓与止血学,2018,03:444-446.
- [8] 翟慧媛,吴定坤,苏晓叶. 华法林联用中药致皮下出血1例[J]. 中国药物应用与监测,2018,01:62-64.
- [9] 李星星,逯金金,崔晓云,李冬,范宗静,崔杰,胡继强,吴旻,林谦,李岩. 益气活血中药联合新型口服抗凝剂预防心房颤动患者血栓栓塞性疾病有效性及安全性的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2022,10:116-119.
- [10] 程勇,袁清茹. 达比加群酯胶囊联合复方丹参滴丸在非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的应用分析[J]. 内科,2021,02:200-203.
- [11] 王军,张文胜,裴效瑞,连镇. 丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,12:3335-3339.
- [12] 马腾龙,韩斌. 丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班对房颤合并冠心病患者疗效探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,03:209-212.
- [13] 黄程亮,林雪颖,何卓凡,梁显胤. 复方丹参滴丸联合阿司匹林出血风险的meta分析[J]. 现代临床医学,2020,05:360-362+372.
- [14] 王田,瞿惠燕,沙婉婧,兰真真,杨晓利,刘文锐,周华. 复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病有效性及安全性的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,04:533-539.
- [15] 周春华. 丹参胶囊对人体内氯吡格雷药效学及药动学的影响[D]. 河北医科大学,2018.
- [16] 徐秀秀. 中药丹参对氯吡格雷在大鼠肝微粒体中代谢的影响[D]. 南昌大学,2018.
- [17] 郭萃蓉. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征有效性和安全性[J]. 交通医学,2019,01:23-24+27.
- [17] 许萌,周春华. 丹参胶囊对健康人体内氯吡格雷抗血小板聚集作用的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,01:80-82.
- [18] 黄新宇. 氯吡格雷联合丹参舒心胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2013,02:207-208.

- [19]Liu Jiong-Qin, Lee Tze-Fun, Miedzyblocki Margaret, Chan Godfrey C F, Bigam David L, Cheung Po-Yin. Effects of tanshinone IIA, a major component of *Salvia miltiorrhiza*, on platelet aggregation in healthy newborn piglets.[J]. *Journal of ethnopharmacology*,2011,1371:.
- [20]Fei Yu-Xiang, Wang Si-Qi, Yang Li-Jian, Oiu Yan-Ying, Li Yi-Ze, Liu Wen-Yuan, Xi Tao, Fang Wei-Rong, Li Yun-Man. *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) extract attenuates permanent cerebral ischemia through inhibiting platelet activation in rats.[J]. *Journal of ethnopharmacology*,2017,207:.
- [21]Hosseini Ehteramolsadat Ghasemzadeh Mehran, Azizvakili Elaheh, Beshkar Pezhman. Platelet spreading on fibrinogen matrix, a reliable and sensitive marker of platelet functional activity during storage.[J]. *Journal of thrombosis and thrombolysis*,2019,483:.
- [22]Shang Qinghua, Xu Hao, Huang Li. Tanshinone IIA: A Promising Natural Cardioprotective Agent.[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*,2012,2012:.
- [23]Chen Wen-Chi, Wu San-Yuan, Liao Po-Chi, Chou Tzu-Yang, Chen Huev-Yi, Chiang Jen-Huai, Su Yuan-Chih, Man Kee-Ming, Tsai Ming-Yen, Chen Yung-Hsiang. Treatment of Urolithiasis with Medicinal Plant *Salvia miltiorrhiza* : A Nationwide Cohort Study.[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*,2018,2018:.
- [24]董宠凯, 马丙祥, 王怡珍. 丹参注射液改善血流变学及凝血功能的实验研究进展[J]. *河南中医*,2016,02:355-357.
- [25]崔国祯, 陈言, 郭琳, 李纳, 单璐琛, 李铭源, 许贝文. 丹参素抗血小板凝聚作用的靶点研究[J]. *中药新药与临床药理*,2017,04:450-453.
- [26]孙维梁, 郭静, 张雨婷, 高艳香. 丹参酮IIA对小鼠主动脉粥样硬化斑块形成的影响及机制研究[J]. *中国体视学与图像分析*,2020,01:10-17.
- [27]李强, 曹陈军, 陈奕, 唐博宇, 何莲花, 卢琼. 对丹参素药理作用的研究进展[J]. *当代医药论丛*,2019,10:16-18.
- [28]冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 吴娅丽, 张辉, 刘现磊, 陈毓龙, 李琨, 唐进法. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析[J]. *中草药*,2022,02:609-618.
- [29]钟赣生. *中药学*. 第9版. 北京: 中国中医药出版社.2012.5 (2017.3 重印)
- [30]万新焕, 王瑜亮, 周长征, 郭浩, 马山, 王立柱. 丹参化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中草药*,2020,51(03):788-798.
- [31]张亦菲, 薛敬伟, 刘富垒, 柳文媛. 丹参与西药相互作用的研究进展[J]. *今日药学*,2017,27(04):285-287.
- [32]李继荣, 郑殿红. 丹参的药理作用及副作用研究[J]. *中国民族民间医药*,2010,19(24):31.
- [33]柳吉玲. 活血化瘀药抗血栓作用的研究进展[J]. *中国当代医药*,2013,20(35):15-17.
- [34]郭红鑫, 乔利杰, 卫靖靖, 于瑞, 李彬, 彭广操, 王永霞, 朱明军. 复方丹参滴丸改善阿司匹林抵抗有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*,2021,32(06):743-749.
- [35]IMFI Xian-Dan, CAO Yan-Feng, CHE Yan-Yun, LI Jing, SHANG Zhan-Peng, ZHAO Wen-Jing, QIAO Yan-Jiang, ZHANG Jia-Yu. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*,2019,17(01):59-80.
- [36]Huang Z S, Zeng C L, Zhu L J, Jiang L, Li N, Hu H. Salvanolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis via inhibition of phosphoinositide 3-kinase.[J]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*,2010,8(6).

[37] Francesco Maione, Vincenzo De Feo, Elisabetta Caiazzo, Laura De Martino, Carla Cicala, Nicola Mascolo. Tanshinone IIA, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 155(2).

[38] Wang Hua, Zhong Lin, Mi Shaohua, Song Nianpeng, Zhang Wei, Zhong Ming. Tanshinone IIA prevents platelet activation and down-regulates CD36 and MKK4/JNK2 signaling pathway. [J]. *BMC cardiovascular disorders*, 2020, 20(1).

[39] Lu Wang, Yi Wu, Junsong Zhou, Syed S. Ahmad, Bulent Mutus, Natalio Garbi, Günter Hämmerling, Junling Liu, David W. Essex. Platelet-derived ERp57 mediates platelet incorporation into a growing thrombus by regulation of the $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrin. [J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2013, 122(22):3642-50.

[40] Michael Holinstat. Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2017, 36(2):195-198.

[41] Guidetti GF, Canobbio I, Torti M. PI3K/Akt in platelet integrin signaling and implications in thrombosis. *Advances in biological regulation*, 2015, 59:36-52.