

· 临床 ·

祛胰抵方治疗 2 型糖尿病高凝状态的临床观察

蔡晟宇¹, 马建², 冯兴中^{1*}

(1. 首都医科大学 附属北京世纪坛医院, 北京 100038;

2. 黑龙江中医药大学 附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**探讨祛胰抵方干预 2 型糖尿病 (T2DM) 患者高凝状态的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**60 例纳入患者采用数字表法随机分为 2 组,治疗组患者口服祛胰抵方,每日 1 付,早晚分服;对照组患者口服磷酸川芎嗪片,50 mg/次, tid。干预 4 周后观察两组治疗前后血浆组织因子 (TF)、血液流变学、凝血功能、血小板聚集率、血脂、血糖及中医症状积分等相关指标的变化并做统计学分析,比较疗效。**结果:**干预后治疗组 TF 降低优于对照组 ($P < 0.01$),提示治疗组降低 TF 水平优于对照组。治疗后两组患者血液流变学指标均降低 ($P < 0.05$),治疗组降低优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者凝血功能,血脂各项指标及血糖方面较治疗前明显改善 ($P < 0.05, P < 0.01$),治疗组改善幅度优于对照组。同时治疗组在中医证候疗效方面优于对照组。两组患者试验期间未发生不良事件及不良反应。**结论:**祛胰抵方可有效降低 T2DM 高凝状态患者的血浆 TF 水平,血脂及凝血指标也得到一定改善;一定程度上纠正患者的糖脂代谢紊乱,改善中医证候积分,从而提高生存质量。

[关键词] 活血祛瘀; 益气养阴; 2 型糖尿病; 高凝状态; 临床观察

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0161-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150161

Clinical Observation of Quyidi Prescription on Hypercoagulable State of Type 2 Diabetes Mellitus

CAI Sheng-yu¹, MA Jian², FENG Xing-zhong^{1*}

(1. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical curative of Quyidi prescription in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a hypercoagulable state. **Method:** Totally 60 patients were randomly divided into two groups by using the digital table method. The traditional Chinese medicine (TCM) group was treated with TCM decoction, 2 times per day, the control group was orally treated with oral sodium phosphate ligustrazine hydrochloride, 50 mg/time, tid. After 4 weeks, their tissue factor (TF), blood rheology, coagulation function, platelet aggregation rate, blood lipid, blood glucose and other related indicators of TCM symptom scores were observed for a statistical analysis and comparison for efficacies. **Result:** In the aspect of tissue factors, the treatment group was superior to the control group ($P < 0.01$), which indicated that the TF level of the treatment group was significantly higher than that of the control group. After treatment, the blood rheological indexes of both groups were reduced ($P < 0.05$), and the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). In terms of blood coagulation function, and blood lipid and blood glucose levels, both groups showed obvious alleviations ($P < 0.05, P < 0.01$), and the treatment group was superior to the control group. Meanwhile, the treatment group was significantly better than the control group in the efficacy of TCM syndrome. There was no adverse event and reaction during the trial period. **Conclusion:** The Qi supplementing, Yin nourishing, promoting blood activating

[收稿日期] 20150918(012)

[基金项目] 国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目

[第一作者] 蔡晟宇, 博士, 从事中医药治疗糖尿病方面的临床及科研工作, Tel: 18514280013, E-mail: thscsy@hotmail.com

[通讯作者] * 冯兴中, 博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中医内分泌相关工作, Tel: 13381128811, E-mail: fengxz9797@sina.com

and phlegm expelling therapy can effectively decrease the plasma levels of TF in T2DM patients, and alleviate blood lipid and blood coagulation indexes, at the same time, it can alleviate glucose and lipid metabolic disorder, and TCM syndrome scores among T2DM patients, in order to improve the quality of life.

[Key words] blood and activating phlegm expelling; Qi supplementing and Yin nourishing; type 2 diabetes mellitus; hypercoagulable state; clinical observation

血液的高凝状态(HCS)指在引起血管内凝血的过程当中较之正常只需更少量的促凝物质便可形成相应血栓的状态,是血栓发生发展过程中重要病理基础与潜在危险因素。包括糖尿病在内的许多疾病如冠心病(CHD)、肺心病、缺血性脑血管病、肾病综合征及多种恶性肿瘤等都存在明显的HCS^[1]。2型糖尿病(T2DM)具有高血糖、高脂血症及胰岛素抵抗(IR)等代谢紊乱,可导致血管内皮损伤及功能障碍,造成血小板功能的异常,凝血功能的障碍,导致血液的高凝状态与血瘀倾向,久之易形成血栓和血管损伤^[2]。研究发现组织因子(TF)在T2DM血管内皮细胞和外周血液中的表达均增高,并且与其并发症的发生密切相关^[3-4]。血液循环中TF及TF促凝活性(TF-PCA)升高是血栓性疾病的重要成因之一^[5]。TF水平的增高对T2DM合并CHD患者病情的发展及糖尿病肾病的发生有显著意义^[6-7]。因此TF可作为T2DM中高凝状态的敏感指标之一^[8]。对于血栓前状态的DM患者,抗血小板治疗的重要性也逐渐得到了公认^[9],但是除了各药物可能的副作用之外,出血是共同的主要并发症,这时可用中医药来代替西药,展露其优势。

消渴病病理产物瘀血一旦形成便可成为新的致病因素,影响机体。纵观T2DM高凝状态的特点,当辨为中医气阴两虚、血瘀痰阻证。消渴日久耗气伤阴,其基本病机由阴虚燥热转为气阴两虚,而久病入络又使痰、瘀、湿交阻络脉,形成气阴两虚、痰瘀阻络的病机。故治疗消渴病气阴两虚、血瘀痰阻证用益气养阴、活血祛瘀法最为确切。笔者导师马建教授根据多年临床经验,认为糖尿病患者消渴病的典型三多一少症状出现前,脾肾阳虚导致津液输布失职,痰浊自内而生,阴虚燥热日久,伤阴耗气,气阴两虚,气虚运化无力,血脉不畅变生痰瘀,痰浊郁结化热而伤津,致热盛伤阴、气血虚损,痰瘀蕴积日久,水湿痰饮病理性代谢产物无以排出,出现痰瘀互结,阴阳气血俱虚等病机。祛痰抵方在“气阴两虚生燥热,痰滞血瘀阻脏腑”的消渴病机基础上制定(黑龙江中医药大学附属第一医院协定制剂),本研究用此方来改善T2DM患者的高凝状态,并观察此法对

血浆组织因子及相关指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月—2012年10月黑龙江中医药大学附属第一医院门诊与住院处就诊的60例T2DM患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组。治疗组30例,包括男性10例,女性20例,平均年龄 (51.2 ± 5.13) 岁,病程 (7.73 ± 1.13) 年;对照组30例,包括男性11例,女性19例,平均年龄 (52.0 ± 4.77) 岁,病程 (7.60 ± 1.04) 年。治疗过程中均无脱落。两组患者一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准 糖尿病诊断标准参照文献^[10],高凝状态参考《诊断学》^[11],制定如下标准,①血浆凝血酶原时间(PT)比正常值(11~13s)减少 >3 s,②活化部分凝血酶原时间(APTT)比正常值(32~43s)减少 >10 s,③纤维蛋白原(FIB) >4 g·L⁻¹,④D-二聚体 >0.5 mg·L⁻¹,⑤血小板聚集率 $>78\%$,⑥血浆黏度 >1.75 mPa·s,符合两项及以上者可诊断为高凝状态。

糖尿病的中医诊断根据1993年中华人民共和国卫生部发布的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[12]为标准,凡具有口渴多饮、消谷善饥、尿多而甜、形体渐见消瘦等证候者即可确诊为消渴病;证型参考中华中医药学会《糖尿病中医诊疗标准》^[13],符合气阴两虚兼有血瘀痰阻证者,主证:咽干口渴,倦怠乏力,心胸窒闷,肢沉体胖,肢体麻痛。次证:气短懒言,五心烦热,心悸失眠,溲赤便秘,头身困重,痰多而黏。舌象:舌红或淡紫或有齿痕,苔浊腻。脉象:脉沉细数,或细而弦滑。具备上述主证中的4项加次证中的3项以上者,和舌象或脉象任1项者即可诊断。

1.3 纳入标准 符合上述2型糖尿病合并高凝状态的诊断标准;血浆FIB >4 g·L⁻¹;符合消渴病气阴两虚兼有血瘀痰阻证;年龄35~70岁,男女不限;血压控制平稳,血糖控制尚可(波动 <5 mmol·L⁻¹);近1个月内没有服用其他抗凝血药物;已知情同意,签订知情同意书。

1.4 排除标准 年龄 >75 岁且有出血倾向者;其

他类型糖尿病患者;近 1 月内出现过糖尿病酮症酸中毒(DKA)或严重感染者;高血糖由甲亢或肝炎等其他疾患所致患者;精神疾患患者;处于妊娠期或哺乳期妇女;合并有影响其生存的严重脏器疾病患者;对试验中所用到的药物成分过敏的患者。

1.5 治疗方法 治疗组口服祛胰抵方(黄芪 50 g,西洋参 15 g,地黄 20 g,茯苓 15 g,苍术 15 g,玄参 20 g,黄精 20 g,半夏 15 g,玉竹 20 g,黄连 20 g,水蛭 10 g,蜈蚣 10 g),由黑龙江中医药大学附属第一医院制剂室代煎为水煎剂,每日 1 剂,150 mL/次, *bid*。对照组口服磷酸川芎嗪片(广州康和药业有限公司,国药准字 H41024516),50 mg/次, *tid*。两组均 4 周为 1 个疗程。

1.6 观察指标与检测方法 TF 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司,批号 F024213)。凝血功能[凝血酶原时间(PT),国际标准化比值(INR),活化部分凝血酶原时间(APTT),凝血酶时间(TT),D-二聚体(D-DIMER)]采用凝固法测定。血液流变学(包括血浆黏度值,全血黏度)采用 KES-900F 分析仪检测。血小板聚集率采用血凝分析仪通过比浊法检测。FPG,PPG,HbA1c 及血脂四项[总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]采用葡萄糖氧化酶法测定,空腹血糖(FPG),餐后血糖(PPG)采用酶法测定。血脂 4 项通过 Bio-Rad-D10(广州伟之晨科技食品机械有限公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

中医自我症状积分根据《中医病证诊断疗效标准》中消渴病的证候标准及《中药新药临床研究指导原则》中症状分级量化表拟定,计为 0,2,4,6 分,分别对应无、轻、中、重,分值与症状呈正相关。

安全性指标结合常规实验室检查(血、尿、便常规、生化指标),密切关注有无不适症状和毒副作用。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中的疗效标准。T2DM 疗效评定标准,显效:患者血糖降至正常,或幅度超过干预前 40%;HbA1c 降至正常,或幅度超过干预前 30%。有效:患者血糖下降幅度 20%~40%;HbA1c 下降幅度 10%~30%。无效:HbA1c 与血糖均未降低或不符合有效标准。

HCS 疗效评定标准,显效:凝血、血流变、血小板聚集率、血脂 4 项等指标降至正常,或改善幅度 $\geq 30\%$ 。有效:上述指标的改善幅度 10%~29%。无

效:上述指标的改善幅度 $< 10\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。以 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量数据,统计方法采用 *t* 检验, χ^2 检验及 Ridit 分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候积分比较 治疗后两组证候积分均降低($P < 0.01$),治疗组较对照组降低显著($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	时间	证候积分/分
治疗	治疗前	30.59 \pm 1.15
	治疗后	13.41 \pm 1.27 ^{1,2)}
对照	治疗前	31.12 \pm 1.01
	治疗后	21.37 \pm 1.51 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 治疗组显效率为 56.7%,对照组为 10%,治疗组在改善中医症状体征方面疗效显著优于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of effects on traditional Chinese medicine syndromed in two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	显效率/%	总有效率/%
治疗	17	11	2	56.7 ²⁾	93.3 ¹⁾
对照	3	18	9	10	70

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后凝血功能各项指标比较 与治疗前比较,治疗组凝血 4 项指标显著升高,D-DIMER 显著下降($P < 0.01$);治疗组治疗后与对照组比较,相关指标改善优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 TF 水平比较 治疗组与治疗前比较 TF 水平明显下降($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组 TF 显著降低($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血小板聚集率、血液流变学各指标比较 两组患者与治疗前比较血小板聚集率,血液流变学各指标均下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后治疗组全血黏度和血浆黏度下降较对照组明显($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 TC, TG, HDL-C, LDL-C 比较 两组患者治疗后 TC, TG, LDL-C 较治疗前均下

表 3 两组患者治疗前后凝血功能各项指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison of coagulation function indexes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	PT/s	INR	APTT/s	TT/s	D-DIMER/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	9.20 ± 0.41	0.64 ± 0.20	18.18 ± 1.64	11.05 ± 1.31	0.59 ± 0.15
	治疗后	13.01 ± 0.56 ^{1,2)}	1.27 ± 0.43 ^{1,2)}	22.42 ± 1.47 ^{1,2)}	17.52 ± 1.33 ^{1,2)}	0.37 ± 0.21 ^{1,2)}
对照	治疗前	9.15 ± 0.47	0.67 ± 0.13	17.4 ± 1.15	11.68 ± 1.65	0.63 ± 0.07
	治疗后	11.23 ± 0.62 ¹⁾	0.95 ± 0.22 ¹⁾	19.27 ± 1.61 ¹⁾	14.82 ± 1.26 ¹⁾	0.51 ± 0.17 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后 TF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of TF in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	TF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	420 ± 54
	治疗后	186 ± 43 ^{1,2)}
对照	治疗前	411 ± 61
	治疗后	275 ± 86 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

表 5 两组患者治疗前后血小板聚集率、血液流变学各指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 5 Comparison of platelet aggregation and blood rheology in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	血小板聚集率/%	全血黏度/ $200 \cdot \text{s}^{-1}$	全血黏度/ $3 \cdot \text{s}^{-1}$	血浆黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$
治疗	治疗前	70.2 ± 10.78	5.46 ± 0.75	14.35 ± 1.62	1.94 ± 0.04
	治疗后	65.1 ± 10.47 ¹⁾	4.23 ± 0.52 ^{2,3)}	10.57 ± 1.09 ^{2,3)}	1.46 ± 0.11 ^{2,3)}
对照	治疗前	69.8 ± 11.25	5.39 ± 0.81	14.15 ± 1.27	2.01 ± 0.07
	治疗后	64.9 ± 10.13 ¹⁾	4.85 ± 0.73 ¹⁾	12.74 ± 1.48 ¹⁾	1.66 ± 0.13 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ (表 7 同)。

表 6 两组患者治疗前后 TC, TG, HDL-C, LDL-C 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 6 Comparison of TC, TG, HDL-C, LDL-C in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗	治疗前	5.18 ± 1.22	2.45 ± 1.47	1.01 ± 0.13	3.31 ± 0.41
	治疗后	4.31 ± 0.79 ¹⁾	1.81 ± 0.23 ^{1,2)}	1.09 ± 0.13	2.37 ± 0.35 ^{1,2)}
对照	治疗前	5.21 ± 1.24	2.51 ± 1.50	1.02 ± 0.15	3.27 ± 0.43
	治疗后	4.82 ± 1.03 ¹⁾	2.16 ± 0.26 ¹⁾	1.11 ± 0.11	2.79 ± 0.41 ¹⁾

表 7 两组患者治疗前后 FPG, PPG, HbA1c 的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 7 Comparison of FPG, PPG and HbA1c in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	PPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%
治疗	治疗前	7.58 ± 1.29	9.24 ± 1.11	7.76 ± 1.05
	治疗后	6.72 ± 0.94 ^{2,3)}	8.54 ± 1.33 ^{2,3)}	6.88 ± 1.56 ^{2,3)}
对照	治疗前	7.66 ± 1.81	9.41 ± 1.31	7.57 ± 1.01
	治疗后	7.21 ± 0.96 ¹⁾	8.92 ± 1.27 ¹⁾	7.17 ± 1.73 ¹⁾

2.8 不良反应及安全性评价 干预期间患者无不
适感觉,并结合血、尿、大便常规和肝、肾功能检查,
试验药品安全可靠、无明显毒副作用。

3 讨论

TF 即凝血因子 III,是广泛存在于多数组织细胞
中的一种跨膜糖蛋白^[14]。循环血液中的内皮细胞
在生理情况下不表达 TF,而下列情况 TF 才被表达
出来与血液接触,一是外伤后暴露的血管,二是补体

降 ($P < 0.05$), HDL-C 较治疗前略有升高,但无统计
学意义。治疗后治疗组与对照组比较, TG, LDL-C
均降低 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 两组患者治疗前后 FPG, PPG, HbA1c 比较 对
照组 FPG, PPG, HbA1c 与治疗前比较均明显下降
($P < 0.05$), 治疗组 FPG, PPG, HbA1c 与治疗前比较
均显著下降 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组 FPG, PPG,
HbA1c 较对照组均明显下降 ($P < 0.05$)。见表 7。

C_{5a} , 免疫复合物、细菌内毒素及肿瘤坏死因子- α
(TNF- α) 等刺激血管内皮细胞、单核细胞,使外源性
凝血过程在 Ca^{2+} 作用下形成 TF- Ca^{2+} -FVII/FVIIa 复
合物而启动^[15]。在血栓形成高风险因素的病理状
况下 TF 含量会明显增高^[16]。2 型糖尿病患者的慢
性高血糖可使白蛋白糖基化,TF 的 mRNA 可被单核
细胞所表达,致其水平上升^[17]。因此,TF 是增加动
脉血栓疾病发生发展的高危险因素之一。

祛胰抵方由黄芪、西洋参为君药而组成,二者共用补益脾气而散精达肺。臣药中玄参、黄精、玉竹 3 药共奏养阴润燥,益胃生津之功,除消渴内热;而苍术与茯苓合用可加强健脾利湿祛痰之效,配合玄参制约其温性,起健脾固肾的作用。佐药中的水蛭善于逐瘀,蜈蚣善于攻毒散结,合用则有祛瘀血浊毒之功效,黄连有清热燥湿、泻火解毒之效。本方有着益气养阴、活血祛瘀化痰之功效,同时有补而不滋腻,祛痰不伤阴,化痰不伤正的组方特色。服药过程当中由于活血之品多耗散损伤人体的阴液,故用清热润燥的药味防止人体耗气伤阴太过;同时用化痰燥湿、活血的药物避免补药之滋腻太过^[18]。

综上所述,此法有以下作用,①改善 T2DM 患者的高凝状态:本研究结果显示益气养阴、活血祛瘀方法在血小板聚集率改善方面疗效相当外,其余的指标均优于对照组川芎嗪片。推测其可能改善 IR 及高脂血症,同时减缓高血糖对机体的慢性毒性和炎症反应,从而降低血浆组织因子的释放,一定程度上修复血管内皮细胞的损伤。②改善患者的临床症状,提高生存质量:此方法对纳入的患者临床症状有着明显的减缓作用,主要是针对气阴两虚、痰瘀阻滞为主的症状,如口燥咽干、胸闷气短、四肢倦怠无力、四肢麻木不仁伴有痛感等。患者痰瘀等病理产物得到一定消除,使症状上有显著改善,而且不存在西药抗凝血药物常见的出血等不良反应。③一定程度上纠正 2 型糖尿病患者的糖脂代谢紊乱:高血糖的慢性毒性导致血液流变学的异常主要是由于存在高凝状态、高黏度状态及低纤溶活性状态。研究结果显示,治疗组在改善糖化血红蛋白、空腹血糖的同时一定程度上纠正患者的血脂紊乱状态,与对照组有显著的差异。本方通过痰瘀互结这一病机,配伍多种药物,从综合层面调整患者的糖脂代谢紊乱而改善临床症状,一定程度上弥补了西药单一作用的不足。

研究结果显示 T2DM 高凝状态患者的血浆 TF 水平可用祛胰方有效降低,同时改善其糖脂代谢紊乱,相比西药在很大程度上缓解临床症状并提高生存质量。

[参考文献]

[1] Colwell J A. Treatment for the procoagulant state in type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(4):1011-1030.
[2] Carr M E. Diabetes mellitus; a hypercoagulable state[J]. *J Diab Complic*, 2001, 15(1):44-54.
[3] 吴捍卫,杨建荣. 2 型糖尿病肾病患者组织因子促凝血活性检测及其临床意义[J]. *中国医学进修杂志*,

2012, 35(19):30-32.

[4] 刘金花,徐吟亚,付波. Hcy, Cys C 及 TF-PCA 与糖尿病微血管病变关系探讨[J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(8):1251-1252.
[5] 严蜀华,李素君,叶跃青,等. 脑梗塞患者血清同型半胱氨酸,超敏 C 反应蛋白水平和全血组织因子促凝活性的检测分析[J]. *微循环学杂志*, 2012, 22(1):64-65.
[6] 金向红,蒋雷. 组织因子与凝血因子在 2 型糖尿病合并冠心病中的应用价值[J]. *海峡药学*, 2013, 25(3):204-206.
[7] 徐丽平,黄雯. 组织因子、组织因子途径抑制物与肾脏病[J]. *国外医学:移植与血液净化分册*, 2004, 2(1):15-17.
[8] Butenas S, Bouchard B A, Bmel Ziedins K E, et al. Tissue factor activity in whole blood[J]. *Blood*, 2005, 105(7):2764-2770.
[9] Ferreiro J L, Angiolillo D J. Challenges and perspectives of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(33):5273-5293.
[10] 吕文山,董砚虎,钱荣立. 糖尿病的诊断与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1):5-6.
[11] 陈文彬, 诊断学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:296-308.
[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则[S]. *中华中医药杂志*, 1993:215-218.
[13] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病中医诊疗标准[J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(6):540-547.
[14] Engelmann B, Luther T, Müller I. Intravascular tissue factor pathway a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel[J]. *Thromb Haemot*, 2003, 89(1):38.
[15] 黄细莲,陈方平,杜建伟,等. 血栓性疾病患者血小板相关组织因子水平及活性的改变及意义[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(8):585-587.
[16] Biro E, Stur-Maquelin K N, Vogel G M, et al. Human cell derived microparticles promote thrombus formation *in vivo* in a tissue factor dependent manner[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(12):2561-2568.
[17] Kopp C W, Gremmel T, Steiner S, et al. Platelet-monocyte cross talk and tissue factor expression in stable angina, unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction[J]. *Platelets*, 2011, 22(7):530-536.
[18] 蔡晟宇. 祛胰抵方对 2 型糖尿病高凝状态中组织因子影响的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2013.

[责任编辑 张丰丰]