

# 三七总皂苷联用阿司匹林对后者抗血小板凝集作用的影响

郭爽, 张强, 田志浩, 李鹏跃, 杜守颖\*, 陆洋  
(北京中医药大学 中药学院, 北京 102488)

**[摘要]** **目的:**对比与三七总皂苷联用前后阿司匹林的抗血小板凝集作用,探讨三七总皂苷对阿司匹林药效的影响。**方法:**将24只大鼠随机分为4组,分别为正常组,三七总皂苷组(NTS, 31.25 mg·kg<sup>-1</sup>),阿司匹林组(ASA, 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>),三七总皂苷与阿司匹林联用组(NTS, 31.25 mg·kg<sup>-1</sup> + ASA, 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>)。除正常组外,其余各组分别灌胃给药相应浓度药液。于第5, 30, 60, 120, 240, 480 min时取血,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)测定血清中血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),环氧酶-1(COX-1),环氧酶-2(COX-2)水平。**结果:**ASA组COX-1及COX-2含量与正常组无显著性差异。NTS组在5~240 min内COX-1含量显著低于正常组( $P < 0.01$ ),在30, 60, 120, 480 min COX-2含量显著低于正常组( $P < 0.01$ )。ASA与NTS联用组在5~60 min内COX-1含量显著低于正常组及ASA组( $P < 0.05$ ),在5~240 min内COX-2含量显著低于正常组和ASA组( $P < 0.01$ )。各实验组大鼠血清中TXA<sub>2</sub>含量在5~240 min内均显著低于正常组( $P < 0.01$ ),其中联用组在第30, 60, 240 min明显低于阿司匹林组( $P < 0.05, P < 0.01$ )。联用组对TXA<sub>2</sub>的抑制作用在60 min时达到峰值。**结论:**三七总皂苷与阿司匹林联用后抗血小板凝集作用优于阿司匹林或三七总皂苷单用组。二者对TXA<sub>2</sub>的抑制为相加作用,其中三七总皂苷可抑制COX-1, COX-2的表达,可能是增强阿司匹林抗血小板凝集作用的途径之一。

**[关键词]** 阿司匹林; 三七总皂苷; 抗血小板凝集; 血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>); 环氧酶(COX)-1; COX-2

**[中图分类号]** R22; R24; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0116-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180931

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180222.1654.008.html>

**[网络出版时间]** 2018-02-22 22:27

## Effect of Notoginseng Total Saponins Combined with Aspirin on Platelet Aggregation

GUO Shuang, ZHANG Qiang, TIAN Zhi-hao, LI Peng-yue, DU Shou-ying\*, LU Yang

(School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the effect of aspirin on antiplatelet aggregation before and after the combined administration with Notoginseng total saponins, in order to investigate the effect of Notoginseng total saponins on the efficacy of aspirin. **Method:** A total of 24 rats were randomly divided into 4 groups: control group, Notoginseng total saponins group (NTS, 31.25 mg·kg<sup>-1</sup>), aspirin group (ASA, 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>), and combination group (NTS, 31.25 mg·kg<sup>-1</sup> + ASA, 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>). All of the experimental groups were intragastrically administered with the corresponding concentrations of liquid, except for control group. Blood samples were taken at 5, 30, 60, 120, 240, 480 min, the levels of thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The contents of COX-1 and COX-2 in ASA group and blank control group showed no significant difference. In group NTS, the content of COX-1 between 5-240 min was significantly lower than that in the blank group ( $P < 0.01$ ), and the content of COX-2 was significantly lower than that in the blank group ( $P < 0.01$ ) at 30, 60, 120, 480 min after drug administration. The COX-1 content of ASA and NTS combination group between

**[收稿日期]** 20171116(012)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103201-017)

**[第一作者]** 郭爽, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, E-mail: guoguojiayou0210@163.com

**[通信作者]** \* 杜守颖, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究, Tel: 010-84738615, E-mail: dushouying@263.net

5-60 min was significantly lower than that in blank group and ASA group ( $P < 0.05$ ), and the COX-2 content between 5-240 min was significantly lower than that in blank group and ASA group ( $P < 0.01$ ). The content of TXA<sub>2</sub> in serum of each experimental group was significantly lower than that in blank control group ( $P < 0.05$ ) between 5-240 min, in which that of combination group were significantly lower than that in aspirin group ( $P < 0.05$ ) at 30 min, 60 min and 240 min after drug administration. The inhibitory effect of the combination group on TXA<sub>2</sub> reached a peak at 60 min after administration. **Conclusion:** The combined administration of NTS and aspirin showed a better effect in antiplatelet aggregation than the single administration of aspirin or NTS. Their inhibitory effect on TXA<sub>2</sub> is an additive action, in which NTS can inhibit the expressions of COX-1 and COX-2, which may be one of the ways to enhance aspirin's anti-platelet aggregation.

**[Key words]** aspirin; Notoginseng total saponins; anti-platelet agglutination; thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>); cyclooxygenase-1 (COX-1); COX-2

阿司匹林是临床抗血小板治疗的一线用药,可通过不可逆地抑制血小板内环氧化酶(COX)而发挥抗血小板聚集作用,因此在防治短暂性脑缺血、脑卒中及预防心肌梗死等方面发挥着重要作用。但由于基因多态性、药物相互作用等原因导致的阿司匹林抵抗现象,导致部分患者用药后不能有效抑制血小板凝集及血栓形成,限制了该药的使用<sup>[1-3]</sup>。目前主要的应对方法如联用其他抗血小板药物、提高用药剂量等均未能取得满意的疗效,且越来越多的研究显示,阿司匹林导致上消化道出血的不良反应发生率与其用药剂量有明确的相关性<sup>[4]</sup>。近年来,应用活血化瘀中药及其活性物质防治阿司匹林抵抗的研究日渐深入,以三七总皂苷为代表的药物对阿司匹林抵抗患者血小板聚集率有明显改善<sup>[5]</sup>,但两者联用后抗血小板的强度及作用机制未见详细报道。

三七总皂苷是中药三七的主要有效成分,具有抗血小板凝集、扩张冠脉、促进纤溶等作用。阿司匹林与三七皂苷及其制剂(如血栓通、血塞通)常被联合应用于冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的防治中,可显著提高疗效<sup>[6-7]</sup>,且可减少不良反应的发生<sup>[8]</sup>。本课题组前期药代学实验中发现,联用三七总皂苷后可显著提高阿司匹林的生物利用度<sup>[9]</sup>,表明三七总皂苷能够促进阿司匹林的吸收。本实验选取血清中血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),COX-1,COX-2 的含量作为反映阿司匹林抗血小板机制的参数,首次通过对比 SD 大鼠单独灌胃三七总皂苷、阿司匹林及联合使用二者灌胃后血清中凝血指标 TXA<sub>2</sub>,COX-1 及 COX-2 含量的变化,考察联用三七总皂苷后对阿司匹林抗血小板凝集作用可能的影响,从而为两者的临床合理用药提供理论依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级健康 SD 大鼠 24 只,雄性,体重 240 ~ 260 g,北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SYXK(京)2011-0024,合格证号 SCXK(京)2016-0006,伦理委员会编号 BUCM-4-2017090117-3017。

**1.2 药物及试剂** 三七总皂苷原粉(云南白药集团股份有限公司,批号 20140312);阿司匹林原粉(华阳市锦前程药业有限公司,批号 Y1610007);大鼠 COX-1,COX-2,TXA<sub>2</sub> 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海心语生物科技有限公司,批号均为 201703)。

**1.3 仪器** Multiskan Go 型全自动酶标仪(美国 Thermo 公司),TB-214 型分析天平(北京赛托利斯仪器有限公司),1-14 型台式小型高速低温离心机(德国 Sigma 公司),XW-80A 型涡旋混合器(江苏海门市麒麟医用仪器厂),Labconco 型离心浓缩仪(美国 Labconco 公司),307057 型空气浴震荡摇床(江苏太仓豪诚实验仪器制造有限公司)。

## 2 方法

**2.1 实验动物分组及给药** 根据血塞通、血栓通等三七总皂苷口服制剂的用量计算,三七总皂苷建议用量为 150 ~ 600 mg·d<sup>-1</sup>,本文选择临床最常用的剂量 300 mg·d<sup>-1</sup>作为给药剂量。阿司匹林治疗用量为 150 ~ 300 mg·d<sup>-1</sup>。研究表明,阿司匹林对 TXA<sub>2</sub> 合成的抑制作用随剂量增加,日服用量在 200 mg 附近可接近完全抑制。前期研究表明三七总皂苷可能促进阿司匹林的吸收,因此小剂量阿司匹林与三七总皂苷联用后可能因吸收的增加而使抗血小板作用增强。而随着剂量的增加,阿司匹林对血管内膜 COX 的抑制作用也会增强,进而对血栓形成产生促进作用。为准确反映三七通过其他途径增强

阿司匹林抗血小板作用的强度,消除联用产生的促进作用对检测指标造成干扰,故本研究选定 200 mg·d<sup>-1</sup>作为阿司匹林给药剂量。按成人质量 60 kg 计,经折算后确定大鼠三七总皂苷剂量为 31.25 mg·kg<sup>-1</sup>,阿司匹林剂量为 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>。大鼠适应性饲养 7 d 后,随机分为三七总皂苷组(NTS 31.25 mg·kg<sup>-1</sup>),阿司匹林组(ASA 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>),联用组(NTS 31.25 mg·kg<sup>-1</sup> + ASA 20.83 mg·kg<sup>-1</sup>),正常组(等量蒸馏水),每组 6 只,共 4 组,实验前 12 h 禁食(不禁水)至实验结束。

### 2.2 血清样品与指标性成分检测

**2.2.1 血清样品采集** 自大鼠灌胃给药后开始计时,分别于 5, 30, 60, 120, 240, 480 min 眼眶取血 0.5 mL,置于含肝素钠的离心管中。全血于室温放置 1 h 后进行 8 000 r·min<sup>-1</sup>(4 ℃)离心 10 min,取上清液 200 μL,于 -20 ℃ 环境放置备用。

**2.2.2 指标成分检测** 严格按照 ELISA 试剂盒(96 孔)说明书检测 TXA<sub>2</sub>, COX-1, COX-2 的含量。反应完毕后以 450 nm 为测定波长,依序测定各孔的吸光度 A,以测得 A 与空白孔 A 的差值作为实际 A。

根据标准品浓度对其实际吸光度作图,计算标准回归方程。将算得样品实际 A 代入回归方程,计算出样本浓度。

**2.3 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 软件进行统计,实验数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较进行 Oneway-ANOVA 检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 标准回归方程的计算** 其中 TXA<sub>2</sub> 的线性范围为 30 ~ 480 μg·L<sup>-1</sup>; COX-1 的线性范围为 10 ~ 160 μg·L<sup>-1</sup>; COX-2 的线性范围为 5 ~ 80 μg·L<sup>-1</sup>。

**3.2 对大鼠血清 COX-1 含量的影响** 与正常组比较,NTS 和 NTS + ASA 组 5, 30, 60, 120, 240 min COX-1 含量均显著降低 ( $P < 0.01$ ), ASA 组血清 COX-1 含量与正常组无显著区别;除 120 min 以外,NTS 组及联用组对 COX-1 含量的抑制作用无显著性差异,其中 NTS 组及联用组均在给药后 120 min 达最大程度降低,联用组效果强于 NTS 组,其后稳定回升至正常水平(480 min)。3 组药物血清中 COX-1 的相对浓度均呈现先升高后降低再升高的趋势,相应地 3 组药物对 COX-1 的抑制作用为先减弱后增强再减弱。见表 1。

表 1 阿司匹林、三七总皂苷单用及两药联用对 SD 大鼠血清 COX-1 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of single use of aspirin, Notoginseng total saponins and combined use of two drugs on level of COX-1 in serum of SD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	5 min	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min
正常	-	111.38 ± 5.67	110.29 ± 7.98	109.95 ± 5.62	109.61 ± 4.60	111.58 ± 5.14	109.21 ± 3.40
NTS	31.25	88.99 ± 9.49 <sup>2)</sup>	94.38 ± 4.65 <sup>2)</sup>	87.33 ± 8.00 <sup>2)</sup>	74.17 ± 4.04 <sup>2)</sup>	93.19 ± 11.05 <sup>2)</sup>	104.17 ± 5.03
ASA	20.83	114.40 ± 13.16	110.41 ± 13.75	108.44 ± 13.72	104.71 ± 14.37	110.82 ± 5.72	119.01 ± 10.22
NTS + ASA	31.25 + 20.83	80.38 ± 4.86 <sup>2,6)</sup>	84.98 ± 4.80 <sup>2,6)</sup>	87.13 ± 8.32 <sup>2,6)</sup>	79.67 ± 3.08 <sup>2,3,6)</sup>	97.98 ± 5.15 <sup>2,6)</sup>	109.56 ± 14.82

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与 NTS 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ;与 ASA 组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ (表 2, 3 同)。

**3.3 对大鼠血清 COX-2 含量的影响** ASA 组(除 480 min 外)与正常组比较无显著差异,NTS 组在 30, 60, 120, 480 min 时血清 COX-2 含量显著低于正常组 ( $P < 0.01$ ),联用组在 5, 30, 60 min 时血清 COX-2 浓度显著低于正常组及 ASA 组 ( $P < 0.01$ ),且 NTS 组血清中 COX-2 含量在 60, 120, 480 min 显著低于联

用组 ( $P < 0.01$ )。NTS 组,ASA 组及联用组的抑制作用均呈现先降低后升高再降低的趋势,3 组最大抑制分别在 30, 120, 30 min 出现。在 240 min 时 3 组抑制作用均最小,且均与正常组无显著性差异。至 480 min 时 3 组抑制作用均有所下降,其中联用组与空白组无显著性差异。见表 2。

表 2 阿司匹林、三七总皂苷单用及两药联用对 SD 大鼠血清 COX-2 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effect of single use of aspirin, Notoginseng total saponins and combined use of two drugs on level of serum COX-2 in SD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	5 min	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min
正常	-	62.31 ± 4.36	64.43 ± 3.58	64.84 ± 3.27	67.31 ± 3.19	62.30 ± 2.49	67.90 ± 1.94
NTS	31.25	61.43 ± 8.05	42.29 ± 7.36 <sup>2)</sup>	45.70 ± 3.49 <sup>2)</sup>	46.24 ± 7.53 <sup>2)</sup>	61.45 ± 9.40	58.99 ± 4.18 <sup>2)</sup>
ASA	20.83	67.38 ± 8.19	65.34 ± 6.26	64.64 ± 3.40	63.43 ± 4.29	64.46 ± 5.20	60.82 ± 6.35 <sup>1)</sup>
NTS + ASA	31.25 + 20.83	55.56 ± 6.03 <sup>1,5)</sup>	39.25 ± 2.14 <sup>2,6)</sup>	58.01 ± 5.02 <sup>1,4,5)</sup>	64.33 ± 9.57 <sup>4)</sup>	65.82 ± 3.67	67.78 ± 4.45 <sup>4)</sup>

**3.4 对大鼠血清 TXA<sub>2</sub> 含量的影响** 5 ~ 240 min 内 NTS 组, ASA 组及联用组血清 TXA<sub>2</sub> 含量均显著低于正常组 ( $P < 0.05$ ), 30, 60, 240 min 时联用组血清 TXA<sub>2</sub> 含量显著低于单用 ASA ( $P < 0.05$ )。NTS 组, ASA 组及联用组整体血清 TXA<sub>2</sub> 含量均呈现先

降低后升高的趋势, 其中 ASA 组在 5 ~ 30 min 内出现小幅上升, 3 组药物分别在给药后 30, 60, 60 min 达最大抑制, 其后稳定恢复水平。NTS, ASA 及联用组对 SD 大鼠血清 TXA<sub>2</sub> 的抑制作用显著、迅速且能维持较长时间。见表 3。

表 3 阿司匹林, 三七总皂苷单用及两药联用对 SD 大鼠血清 TXA<sub>2</sub> 水平的影响 ( $n = 6$ )

Table 3 Effect of single use of aspirin, Notoginseng total saponins and combined use of two drugs on level of serum TXA<sub>2</sub> in SD rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	5 min	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min
正常	-	459.48 ± 34.62	468.50 ± 66.77	472.25 ± 25.05	460.48 ± 18.90	472.25 ± 25.19	483.08 ± 24.84
NTS	31.25	340.40 ± 28.99 <sup>2)</sup>	319.94 ± 16.60 <sup>2)</sup>	358.83 ± 12.26 <sup>2)</sup>	381.08 ± 19.08 <sup>2)</sup>	437.06 ± 12.57 <sup>1)</sup>	449.96 ± 16.71
ASA	20.83	283.06 ± 36.15 <sup>2)</sup>	301.44 ± 16.75 <sup>2)</sup>	291.58 ± 18.50 <sup>2)</sup>	309.06 ± 27.49 <sup>2)</sup>	358.04 ± 17.52 <sup>2)</sup>	385.17 ± 24.82 <sup>2)</sup>
NTS + ASA	31.25 + 20.83	262.23 ± 37.94 <sup>2,4)</sup>	210.79 ± 27.53 <sup>2,4,6)</sup>	194.29 ± 24.65 <sup>2,4,6)</sup>	248.33 ± 63.37 <sup>2,4)</sup>	320.90 ± 32.75 <sup>2,4,5)</sup>	363.35 ± 42.08 <sup>2,4)</sup>

#### 4 讨论

阿司匹林又称为乙酰水杨酸, 通过水解成水杨酸和乙酰基, 使环氧化酶乙酰化失活而发生作用, 从而阻断花生四烯酸转化为前列腺素内过氧化物的通路, 减少 TXA<sub>2</sub> 的合成, 进而发挥抗血小板凝集作用。根据文献报道<sup>[10-11]</sup>, 阿司匹林仅抑制 COX-1, COX-2 的表达, 并不影响二者的生成。低剂量阿司匹林可使血小板中的 COX 失活以减少 TXA<sub>2</sub> 生成, 从而抑制血小板凝集; 高剂量还可抑制血管内膜的 COX, 进而促进血栓形成<sup>[12]</sup>。

三七来源于五加科三七的根及根茎, 传统中医认为三七具有散瘀止血, 消肿定痛的功效。三七总皂苷(PNS)是三七发挥活血化瘀功能的主要活性成分, 主要包括三七皂苷 R<sub>1</sub>, 人参皂苷 R<sub>bl</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>gl</sub> 等。三七总皂苷同样具有抑制血小板活化和凝集从而抑制血栓形成的作用。如三七总皂苷可减轻内皮细胞氧化应激损伤, 抑制 ADP 或胶原诱导的血小板活化<sup>[13]</sup>。

研究表明<sup>[14-15]</sup>, 阿司匹林联用三七总皂苷后在抗血小板凝集和抗凝血功能方面显著优于单用组, 且不提高不良反应的发生率。过往研究多集中于观察两种药物单用及联用后对病症的改善情况, 但目前尚缺乏关于三七总皂苷与阿司匹林在抗血小板方面的比较研究, 尤其极少通过动物实验进一步探究药物联用的药理基础。本研究选取 SD 大鼠为实验动物, 首次从血清凝血指标 TXA<sub>2</sub>, COX-1, COX-2 角度对阿司匹林与三七总皂苷的联用关系进行了考察。

COX-1, COX-2 的浓度无显著影响。联用三七总皂苷后, 联用组对 COX-1, COX-2 的抑制作用均与阿司匹林有显著差异, 表明三七总皂苷在 COX-1, COX-2 两条通路上均对阿司匹林产生了影响。①COX-1 通路, 联用组与三七总皂苷组的 COX-1 相对浓度均显著低于阿司匹林组, 两组间浓度基本一致, 但联用组最大抑制强于三七总皂苷组。可以推测, 三七总皂苷可能通过降低 COX-1 含量, 进而与阿司匹林抑制 COX-1 表达的路径相互补充发挥抗血小板凝集作用。②COX-2 通路, 三七总皂苷组及联用组对 COX-2 的含量均有抑制作用, 其中联用组对 COX-2 的抑制作用在 5 ~ 60 min 显著强于阿司匹林组, 但从 120 min 开始即与正常组及阿司匹林组无显著差异。COX-2 是 COX-1 的同工酶, 一般研究认为 COX-2 多在伴有炎症时发挥作用, 而阿司匹林正常情况下主要通过影响 COX-1 发挥抗血小板作用。根据本实验的结果可以发现, 联用三七总皂苷后对降低 COX-2 的含量同样有效, 这可能是阿司匹林抗血小板机理研究的新途径。阿司匹林在较低浓度时主要抑制 COX 对 TXA<sub>2</sub> 的合成, 从而产生抗血小板作用。根据实验结果, 三七总皂苷组, 阿司匹林组, 联用组对 TXA<sub>2</sub> 的抑制强度由大到小顺序为联用组 > 阿司匹林组 > 三七总皂苷组, 其中联用组 TXA<sub>2</sub> 浓度显著低于阿司匹林组, 表明三七总皂苷增强阿司匹林抗血小板凝集作用可能与其增强对 TXA<sub>2</sub> 的抑制作用有关。但由于体内过程的复杂性和各环节的相关性, 具体的药理机制尚有待进一步研究。

本课题组前期研究发现<sup>[9]</sup>, 联用三七总皂苷能够使阿司匹林代谢产物水杨酸的浓度增加, 且联用前后细胞膜转运通路的结构并未改变。推测由于三

由本实验结果可见, 阿司匹林对大鼠血清中

七总皂苷本身具有非离子表面活性剂的性质,或可促进阿司匹林的透膜吸收。由此,本次实验通过控制阿司匹林给药量,避免了上述促吸收作用对抗凝血参数的干扰。联用组对 COX-1, COX-2 的抑制作用与三七总皂苷组相比均呈现出先强后弱的特点,可能与阿司匹林影响三七总皂苷的吸收有关,但仍需进一步实验证明。

随着阿司匹林在治疗血栓类疾病方面的广泛应用,其可能导致的上消化道出血、肝肾损害等不良反应也越来越受到重视。结合本实验结果提示,临床上可通过联用三七总皂苷增强抗血小板凝集的药效,故可考虑适当降低阿司匹林使用量,从而降低发生不良反应的风险。应注意的是,两药联用后在短时间内可以增加对 TXA<sub>2</sub> 的抑制作用,疗效显著优于单用组,因此要注意给药剂量的调整,以防药物的过量使用带来风险。此外,本实验设计取血时间较短,8 h 时虽然阿司匹林组和联用组的 TXA<sub>2</sub> 含量无明显差异,但不确定是否为联用组内部差异较大而造成,故三七总皂苷是否会延长阿司匹林的作用时间,还需进一步讨论。因此,在临床使用时还要注意对给药频率的选择。

#### [参考文献]

[1] Pamukcu B, Oflaz H, Oncul A, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effece of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events[J]. J Thromb Thrombolysis, 2006, 22(2):103-110.

[2] Krasopoulos G, Brister S J, Beattie W S, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7637):195-198.

[3] LI J, SONG M, JIAN Z, et al. Laboratory aspirin resistance and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease on confirmed aspirin adherence[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(3):239-247.

[4] 杜福文,谭启文,梁振家,等.小剂量肠溶阿司匹林干

预缺血性卒中中对慢性胃炎患者胃黏膜损伤的风险性对照研究[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(17):28-29.

[5] 李彬,毛静远,王强,等.三七总皂对阿司匹林抵抗影响的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(7):579-581.

[6] 杨清峰,崔德芝,阎小燕.血栓弹力图评测三七皂苷联合阿司匹林对老年冠心病患者抗栓疗效的影响[J].南京中医药大学学报,2016,32(5):425-427.

[7] 赵慧娟,李坤.三七皂甙联合阿司匹林对脑卒中患者神经功能和二级预防的临床研究[J].实用预防医学,2012,19(3):453-455.

[8] 周伯荣,许治强,刘子凡,等.三七三醇皂苷与阿司匹林联合应用在脑梗死二级预防中的临床价值[J].中国中西医结合杂志,2008,28(9):797-800.

[9] TIAN Z, PANG H, DU S, et al. Effect of Panax notoginseng saponins on the pharmacokinetics of aspirin in rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1040:136-143.

[10] Dudley A, Thomason J, Fritz S, et al. Cyclooxygenase expression and platelet function in healthy dogs receiving low-dose aspirin[J]. J Vet Intern Med, 2012, 27(1):141-149.

[11] WANG M M, XUE M, XU Y G, et al. Panax notoginseng saponin is superior to aspirin in inhibiting platelet adhesion to injured endothelial cells through COX pathway *in vitro* [J]. Thromb Res, 2016, 141:146-152.

[12] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:588.

[13] 刘抒雯,刘敬霞,虎喜成,等.三七总皂苷治疗缺血性脑卒中研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(15):217-220.

[14] 朴美顺.三七皂甙联合阿司匹林治疗脑梗塞的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2012.

[15] 阎小燕,崔德芝,杨清峰.三七皂甙联合阿司匹林对老年冠心病患者血小板聚集功能的影响[J].山东医药,2015,55(41):47-48.

[责任编辑 周冰冰]