

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.20.018

## 两种感冒药对华法林抗凝效果的影响研究<sup>\*</sup>

秦诚成, 蒋火刚, 李茜茜, 汪 晨, 罗 倩, 韩 蝶, 张 莉<sup>△</sup>

(遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563000)

**[摘要]** **目的** 研究中成感冒药板蓝根颗粒和感冒清热颗粒治疗机械瓣膜置换术后急性上呼吸道感染患者过程中,对华法林抗凝效果的影响,从而为临床用药提供理论参考。**方法** 选取首次接受主动脉瓣置换、二尖瓣置换或双瓣置换术,术后长期服用华法林抗凝治疗,且并发急性上呼吸道感染的患者。将 60 例患者分为两组,每组各 30 例,A 组采用口服板蓝根颗粒治疗,B 组采用口服感冒清热颗粒治疗,疗程为 3 d,两组分别在服药前、服药后 72 h、停药后 72 h 监测国际标准化比值(INR)和观察有无并发出血或栓塞反应,比较各时间点两组患者 INR 值及各组 3 个时间点 INR 值。**结果** 服用板蓝根颗粒组 72 h 后与该组其余两个时间点及同一时间点服用感冒清热颗粒组的 INR 值比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),服药前与服药后 72 h INR 值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),30 例患者均无并发症发生;服用感冒清热颗粒组各时间点比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),30 例患者无并发症发生。**结论** 华法林与板蓝根颗粒联用导致 INR 值升高,而华法林联用感冒清热颗粒则对 INR 值无影响,因此提示临床中板蓝根颗粒与华法林联用时需谨慎。

**[关键词]** 板蓝根;感冒清热冲剂;抗凝药  
**[中图分类号]** R269      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2016)20-2792-03

### Study on influence of Chinese patent medicine for cold on anticoagulation effect in postoperative patients with mechanical valve replacement<sup>\*</sup>

Qin Chengcheng, Jiang Huogang, Li Xixi, Wang Chen, Luo Qian, Han Die, Zhang Li<sup>△</sup>

(Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the influence of Chinese patent medicine Banlangen Granules and Ganmao Qingre Granules on warfarin anticoagulation effect during the process for treating acute upper respiratory tract infection in the postoperative patients with mechanical valve replacement in order to provide the theoretical reference for clinical medication. **Methods** The patient receiving mitral valve replacement, aortic valve replacement or double-valve replacement and long term postoperative oral warfarin anticoagulation treatment were selected, moreover the symptoms of complicating acute upper respiratory tract infection occurred. The patients were divided into 2 groups, 30 cases in each group. The group A adopted oral Banlangen Granules, while the group B was treated by oral Ganmao Qingre Granules. The treatment course was 3 d. The International Normalized Ratio(INR) in the two groups was monitored before medication, at 72 h after medication and at 72 h after drug withdrawal. Complicating bleeding or embolism reaction was observed. The INR values at various time points were compared between the two groups and the INR values in each group were compared among 3 time points. **Results** The INR values in the Banlangen Granules group had statistical differences between 72 h and other two time points, and the INR values at the same time point had statistical difference compared with the Ganmao Qingre Granules group ( $P<0.05$ ); the INR value in the Banlangen Granules group had no statistical difference between before medication and at 72 h after medication ( $P>0.05$ ). Thirty cases had no complication occurrence. The Ganmao Qingre Granules group had no statistical difference among various time points ( $P>0.05$ ), thirty cases had no complication occurrence. **Conclusion** The warfarin combined with Banlangen Granules causes the INR value increase, while warfarin combined with Ganmao Qingre Granules has no impact on the INR value, therefore which suggests that the combination use of warfarin and Banlangen Granules should be cautious in clinic.

**[Key words]** radix isatidis; ganmao qingre instant granules; anticoagulants

心脏瓣膜置换术是目前治疗风湿性心脏瓣膜病变的主要方法之一,随着心脏瓣膜外科的迅速发展及新型瓣膜的研制,使瓣膜手术疗效明显提高,尤其是心脏机械瓣膜的使用,改善了患者术后的生活质量,但患者术后须终生服用抗凝药物以预防瓣膜血栓栓塞或出血等并发症的发生<sup>[1-2]</sup>。华法林是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药,成功用于抗凝治疗已有 60 多年的历史<sup>[3]</sup>。抗凝效果易受很多因素的影响:药物、饮食、中草药、遗传

等,且治疗剂量个体差异大、治疗窗窄、易和其他药物产生相互作用<sup>[4-6]</sup>。瓣膜置换术后的患者因抵抗力下降,易患急性上呼吸道感染,临床中常用头孢类抗生素治疗,但是感冒初期多为病毒感染,中成药显示出它对感冒初期病毒治疗上的疗效<sup>[7-8]</sup>。因此,本研究对机械瓣膜置换术后长期服用华法林的患者进行临床观察,旨在比较板蓝根颗粒和感冒清热颗粒分别与华法林联用后国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的变

<sup>\*</sup> 基金项目:贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY2013-101)。 作者简介:秦诚成(1989—),在读硕士,主要从事急危重症及护理教育方面的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:zhli8523@163.com。

化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集遵义某三甲医院胸心血管外科 2011 年 3 月至 2013 年 3 月因心脏瓣膜病或者风湿性心脏病首次接受心脏瓣膜置换术,并于 2013 年 3 月至 2014 年 3 月发生急性上呼吸道感染 60 例;排除既往有凝血系统疾病;急性上呼吸道感染病程在 48 h 内;未按规定治疗,无法判断疗效;试验前 INR 值保持在 1.6~2.0 范围内;年龄小于 18 岁或不愿参与的患者。将符合条件的患者分为 A 组和 B 组,每组各 30 例。

1.2 研究方法

1.2.1 分组方法 采用随机数字表法,将患者分为板蓝根颗粒组(A 组)和感冒清热颗粒组(B 组),其中 A 组 30 例,B 组 30 例。两组患者年龄、性别、手术方式、术前 INR 值、文化程度、术前心功能等方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

1.2.2 治疗方法 A 组给予口服板蓝根颗粒(贵州光正制药有限公司),每次 10 g,每天 3 次,连续服用 3 d;B 组给予口服感冒清热颗粒(四川泰乐制药有限公司),每次 12 g,每天 3 次,连续服用 3 d。因中成药或者患者的饮食中含有影响维生素 K 吸收和代谢的成分,会降低华法林的疗效,因此在治疗期间应强化患者的健康教育并定期家庭或电话随访,以防止患者 INR 值发生大波动<sup>[9]</sup>。

1.2.3 标本采集注意事项 (1)采集血液标本应选择清晨、空腹时采集;(2)实施采血时,压脉带压迫的时间不宜过长以免静脉闭锁影响试验结果,患者应保持体位一致性,避免情绪激动;(3)采血者应尽量做到一针见血,动作准、稳、轻以降低试管和血液标本的接触面积,防止血液标本发生溶血;(4)采血量要充足,以免二次采血;(5)标本送检时需在规定时间内送达(2 h 内送达)<sup>[10-11]</sup>。

1.3 评价指标 (1)分别于患者服药前、服药后 72 h 和停药后 72 h 3 个时间点检测 INR 值作为评价指标,以服药前的 INR 值作为基线;(2)观察患者有无出血现象和血栓栓塞现象。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,正态分布的计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示。本

试验中,导致 INR 值不同可能存在时间效应,故采用双因素重复测量方差分析方法进行分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

初筛共纳入 88 例患者,经电话和家庭随访,共有 63 例发生上呼吸道感染,其中有 3 例患者服药期间未按要求定时复查 INR 值,最终得到 60 例患者的数据。经重复测量方差分析发现,A 组患者的 INR 值在时间、分组及时间和分组因素的交互作用上均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示患者的 INR 值随时间变化而改变,且两种药物对 INR 值的影响有差异,见表 2。对各组内各时间点 INR 用单因素方差分析进行比较,A 组内各时间点比较差异有统计学意义( $F=9.501,P<0.05$ ),B 组内各时间点比较差异无统计学意义( $F=0.331,P>0.05$ ),说明 A 组各时间点 INR 值不全相同,B 组 INR 值无明显改变;对 A 组各时间点 INR 值进行两两比较,服药后 72 h 的 INR 值服药前和停药后 72 h 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),服药前与停药后 72 h INR 值差异无统计学意义;采用多变量分析比较各时间点两组间 INR 值,差异有统计学意义( $F=19.552,P<0.05$ ),服药后 72 h A 组 INR 值较 B 组高,其余时间点两组间 INR 值差异无统计学意义。根据以上结果可推测,服用板蓝根颗粒时可暂时使患者的 INR 值升高,但是停药后 INR 值可恢复,整个试验过程中无 1 例患者出现出血或血栓栓塞等情况。

表 1 两组患者一般资料比较				
项目	A 组( $n=30$ )	B 组( $n=30$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	50.90 $\pm$ 6.12	49.23 $\pm$ 7.30	0.959	0.342
性别(女/男)	26/4	25/5	0.131	0.723
手术方式(a/b/c) <sup>#</sup>	18/6/6	18/6/6	0.000	1.000
术前心功能(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	8/16/6	7/19//4	0.724	0.843
合并其他疾病数( $\leq 1/\geq 2$ )	26/4	27/3	0.162	0.694
服药前 INR 值( $\bar{x}\pm s$ )	1.70 $\pm$ 0.12	1.69 $\pm$ 0.11	0.309	0.758

<sup>#</sup>:a 为二尖瓣置换术,b 为主动脉瓣置换术,c 为双瓣置换术。

表 2 A、B 两组不同时间点 INR 值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	INR			$F_{\text{时间}}$	$F_{\text{分组}}$	$F_{\text{交互}}$
		服药前	服药后 72 h	停药后 72 h			
A	30	1.70 $\pm$ 0.12	1.81 $\pm$ 0.11	1.73 $\pm$ 0.13	7.761 <sup>a</sup>	5.222 <sup>a</sup>	5.988 <sup>b</sup>
B	30	1.68 $\pm$ 0.11	1.71 $\pm$ 0.07	1.70 $\pm$ 0.07			

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,<sup>b</sup>: $P<0.05$ 。

3 讨 论

华法林为双香豆类抗凝药物,它干扰维生素 K 环化物还原酶的互变而发挥抗凝作用,出血是华法林最严重的并发症,因此,对于机械瓣膜置换术后的患者,应注意患者合并用药情况以及饮食结构,了解其有无与之相拮抗的成分<sup>[12-13]</sup>。在本次研究中,笔者发现板蓝根颗粒与华法林同时服用,对患者 INR 值有所影响,而与感冒清热颗粒同服时,INR 值没有明显的变化。板蓝根颗粒的主要成分是板蓝根和白叶青两味中药;板蓝根主要成分为异香豆素,香豆素具有抗血小板活性的成分。所以,在使用含有香豆素及其衍生物的药物时,对维生素

K 的吸收、代谢都有影响;而板蓝根颗粒中主要药物成分对华法林有增强抗凝的作用,导致患者服用后 72 h INR 值有明显的变化。而感冒清热颗粒主要由薄荷、防风、荆芥穗、紫苏叶、柴胡等 5 种成分组成,所包含成分中没含有香豆素及其衍生物,因此对该组的患者 INR 值没有太大的影响,该组患者的 INR 值波动不大<sup>[14-15]</sup>。

国内有的研究显示,INR 值控制在 2.0 $\pm$ 0.5 时出血占 0.6%,因此笔者对同时服用中成药和华法林的患者的 INR 值进行观察,并根据这个正常值范围及时调整患者华法林的剂量,以达到最佳抗凝效果<sup>[16]</sup>。

从结果中提示,华法林与板蓝根颗粒同时服用时,有协同作用,在临床中同时服用时要注意用药禁忌,观察患者的反应,随时监测患者的凝血功能的变化,并为患者及家属提供及时信息。在健康教育方面做好宣教,告知服用华法林期间应尽量避免或限制食用富含维生素 K 的食物,如:绿色蔬菜类、蛋黄、猪肝等;做到饮食结构的合理平衡<sup>[17]</sup>。同时当患者发生上呼吸道感染时,如需服用板蓝根颗粒,要适时地监测 INR 值和有无出血迹象,及时调整药物剂量,以免造成患者出血或血栓的发生。

## 参考文献

- [1] Apte SS,Paul A,Prakash S,et al. Current developments in the tissue engineering of autologous heart valves;moving towards clinical use[J]. *Future Cardiol*,2011,7(1):77-97.
- [2] Schoen FJ. Heart valve tissue engineering:quo vadis[J]. *Curr Opin Biotechnol*,2011,22(5):698-705.
- [3] Bartosz GL,Ashkan L,Erling E,et al. Mechanical heart valve prosthesis and warfarin-treatment quality [J]. *Elsevier*,2014,133(2):795-798.
- [4] Angela M,Panos MS. Transcatheter aortic valve[J]. *Clin Dimen*,2014,33(2):49-56.
- [5] Dunn SP,Holmes DR,Moliterno DJ. Drug-drug with anti-coagulants and antiplatelets [J]. *Hos Med Clin*,2013,1(2):1195-1208.
- [6] 慕旭琴.影响华法林疗效的原因分析及护理[J]. *中国实用医药*,2012,12(1):216-217.
- [7] 张莉,孟现民,张永信.中成药在流行性感治疗中的临

床地位[J]. *上海医药*,2014,35(3):1-6.

- [8] Jiao Y,Liu JP,Jiang LD,et al. Guidelines on common cold for Traditional Chinese Medicine based[J]. *J Trad Chinese Med*,2013,33(4):417-422.
- [9] 喻晓黎.家庭访视对心脏瓣膜置换术患者生活质量的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*,2012,33(24):3455-3456.
- [10] 赵剑峰.实验室血标本采集心得[J]. *中国社区医生*,2014,13(5):114-116.
- [11] 杨守磊.标本不合格对凝血项目检测结果的影响[J]. *检验医学与临床*,2012,9(21):2742-2743.
- [12] 周玲,薛领,包健安.临床药师对心脏瓣膜置换术后抗凝治疗用药宣教切入点[J]. *中国医院药学杂志*,2012,32(23):1915-1917.
- [13] 刘建顺.板蓝根中成药临床应用的研究进展[J]. *中国现代药物应用*,2013,7(17):222.
- [14] 司梁宏,张丽玲,朱元元,等.十味板蓝根颗粒剂治疗风热感冒临床疗效观察[J]. *药学与临床研究*,2011,19(3):267-268.
- [15] 姚梅悦,马奇,周长征,等.家庭访视对感冒清热颗粒体外抗病毒有效成分研究[J]. *药学研究*,2013,32(1):1-3.
- [16] 杨桂斌,王建华,张夏,等.华法林抗凝治疗凝血酶原时间监测间隔时间及抗凝影响因素的观察[J]. *临床输血与检验*,2011,19(3):454-455.
- [17] 卢珊,张清媛.心脏瓣膜置换术后服用华法林抗凝指导及健康教育[J]. *临床医学工程*,2012,19(2):263-264.

(收稿日期:2016-01-27 修回日期:2016-04-05)

(上接第 2791 页)

- [2] Liu D,Li L,Zhang XX,et al. Six1 promotes tumor lymphangiogenesis by coordinating TGF beta signals that increase expression of VEGF-C[J]. *Cancer Res*,2014,74(19):5597-5607.
- [3] Zhu H,Yun F,Shi X,et al. VEGF-C inhibition reverses resistance of bladder cancer cells to cisplatin via upregulating maspin[J]. *Mol Med Rep*,2015,12(2):3163-3169.
- [4] Ishii H,Chikamatsu K,Sakakura K,et al. Primary tumor induces sentinel lymph node lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*,2010,46(5):373-378.
- [5] 夏现印,王秀梅.转化生长因子-β1 在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*,2014,22(3):710-713.
- [6] 马建波,戴金华,余秋云,等.非小细胞肺癌患者血清 TGF-β1 检测水平的临床研究[J]. *中国卫生检验杂志*,2010,20(6):1456-1457.
- [7] Shukla SK,Khatoun J,Prasad KN,et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) modulates Epstein-Barr virus reactivation in absence of helicobacter pylori infection in patients with gastric cancer[J]. *Cytokine*,2015,4666(15):30033-30038.
- [8] 李晓勇,刘少平.结直肠癌患者血清 TGF-β1 的检测及临床意义[J]. *广西医科大学学报*,2011,28(1):82-84.

- [9] Jo E,Park SJ,Choi YS,et al. Kaempferol suppresses transforming growth factor-β1-induced epithelial-to-Mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of Smad3 at threonine-179[J]. *Neoplasia*,2015,17(7):525-537.
- [10] Zhang L,Huang H,Huang YZ,et al. Expression and clinical significance of TGF-β1 and Smad4 in colorectal carcinoma[J]. *Youjiang Med J*,2010,38(1):10-11.
- [11] 金爱花,金海燕. Six1 蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*,2014,30(4):437-439,440.
- [12] Jin HD,Cui MH,Kong JN,et al. Sineoculis homeobox homolog 1 protein is associated with breast cancer progression and survival outcome[J]. *Exp Mol Pathol*,2014,97(2):247-252.
- [13] Kong JN,Zhou XC,Liu SS,et al. Overexpression of sineoculis homeobox homolog 1 predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(6):3018-3027.
- [14] Micalizzi DS,Wang CA,Farabaugh SM,et al. Homeoprotein Six1 increases TGF-beta type I receptor and converts TGF-beta signaling from suppressive to supportive for tumor growth[J]. *Cancer Res*,2010,70(24):10371-10380.

(收稿日期:2015-12-25 修回日期:2016-03-08)