

综 述

中药预防经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄研究进展

徐 浩* 史大卓* 陈可冀*

主题词 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉/副作用 狭窄, 病理/预防和控制

经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)以其无需开胸而获冠脉血运重建之效, 目前已成为冠心病的主要有效治疗方法。但其术后冠状动脉的再狭窄(RS)仍严重影响着 PTCA 的疗效。尽管冠脉内支架、斑块旋切术以及 β 射线照射等方法已广泛开展, 但结果尚不令人满意^[1~3]。如何预防 RS 已成为当前心脏病学研究领域所面临的主要课题之一。RS 的发生机理目前尚不十分清楚, 多数认为其主要始动因素包括球囊扩张对血管壁的直接损伤、血管壁的弹性回缩及血小板的粘附聚集等, 上述因素可进一步导致某些细胞生长因子的释放, 促进原癌基因的异常表达和调节细胞生长周期的蛋白质合成等, 其结果可启动血栓形成、血管壁炎症、细胞增生和基质堆积等 RS 的形成过程。中药预防 PTCA 术后 RS 的研究虽起步较晚, 但实验研究表明其可作用于 RS 的多个病理环节, 临床观察亦证明有一定效果, 显示有良好的应用前景。

1 抑制平滑肌细胞增殖

PTCA 术后 RS 处动脉内膜存在大量增生的平滑肌细胞(SMC), 因而多数学者认为 SMC 的异常增殖在 RS 的过程中发挥着重要作用。实验研究中, 利用抑制 SMC 增殖的某些药物亦确可减轻血管成形术后 RS 的程度。史大卓等^[4]利用原位杂交方法, 制备经皮动脉腔内成形术后家兔髂动脉、腹主动脉 RS 模型, 观察了川芎嗪对血管平滑肌细胞(VSMC)增生相关基因表达的影响。结果与对照组相比, 川芎嗪组 RS 部位 VSMC 的成纤维细胞生长因子 mRNA、原癌基因 c-myc mRNA 阳性杂交信号表达, 较非加药组 RS 腹主动脉 VSMC 明显减少, 比正常组增加; 抑癌基因 P53 mRNA、内皮衍化舒张因子 mRNA 阳性杂交信号表达与正常组相比则有减少, 与非加药组相比有所增加, 认为川芎嗪抑制内膜增生, 防治 RS 形成的机理, 可能与调节 RS 部位 VSMC 增生相关基因表达有密切关系。周小明等^[5]研究表明, 丹参注射液在体外呈剂量依赖性地抑制 VSMC 对³H-TdR 的摄取, 减少 DNA 合成, 抑制 VSMC 增殖, 在体内抑制动脉去内皮后的内膜增厚。郭丹杰等^[6]从细胞生物学水平探讨了大黄素对正常动脉、动脉硬化及球囊损伤后动脉抑制 VSMC 增殖的机理, 证明大黄素可抑制正常动脉、动脉硬化动

脉及球囊损伤动脉壁 SMC 的增殖, 主要机理为抑制细胞由 G₀ 期向 S 期转化, 并呈剂量依赖性。还有人应用体外 SMC 培养及 Ki-67 单克隆抗体免疫组化染色方法, 观察到大黄素有抑制兔髂动脉硬化并球囊损伤后培养的 SMC 增殖核抗原 Ki-67 表达的作用^[7]。764-3 为一活血化瘀中药的单体, 祁哲等^[8]研究表明, 764-3 有抑制腔内血管成形术后 VSMC 增生、减轻内膜增厚、降低 RS 发生率的作用。牛磺酸(Taurine, 2-氨基乙磺酸)是一种含硫基的 β 氨基酸。有研究^[9,10]表明, 牛磺酸可抑制内皮素、血管紧张素 II 等因素引起的 VSMC 增生, 并对内皮损伤诱导的 VSMC 钙内流增加及细胞钙含量升高有明显的抑制作用。夏豪等^[11]研究表明三七总皂甙对兔颈动脉内皮剥脱术后的平滑肌增生有抑制作用, 其机理不是通过 c-myc 基因表达的影响。其他如穿心莲成分 API₀₁₃₄、蝙蝠葛碱、去纤酶(尖吻蝾蛇毒制剂)、水蛭素、槲皮素等都被证实有抑制 VSMC 增殖的作用^[8,12~15]。有关中药复方防治 PTCA 术后 RS 的研究以血府逐瘀汤较为深入。史大卓等^[16]研究表明, 血府逐瘀浓缩丸可明显降低家兔经皮血管腔内成形术后的 RS 率。透射电镜观察, 浓缩丸大小剂量组 VSMC 内细胞器少, 含有肌丝, 分化较好, 而空白对照组与美降脂组细胞内细胞器多, 处于增殖状态。李静等^[17]研究表明, 血府逐瘀汤抑制 SMC 增殖的机理可能与抑制 SMC 从收缩表型向合成表型转变和/或促进 SMC 由合成表型向收缩表型转变影响血管壁血小板衍化生长因子 PDGF-A、PDGF-B 的 mRNA 表达有关。史大卓等^[18]通过初步的临床观察亦表明, 血府逐瘀浓缩丸可减少冠心病患者 PTCA 后心绞痛的复发, 改善 PTCA 患者的血瘀症状, 对预防 PTCA 后 RS 有一定的作用。此外, 还有研究表明家兔主动脉球囊扩张术后, 加喂高胆固醇饮食造成扩张部位内膜显著增厚, 经灌服补阳还五汤后, 可显著减轻扩张部位的内膜增厚^[7]。

2 抑制细胞外基质堆积

RS 增厚的新生内膜是含有少量细胞(约占总体积的 11%)的纤维组织^[19], 除由于中膜 SMC 增生并向内膜迁移外, 内膜细胞外基质大量合成和沉积起了非常重要的作用。成形术后的 SMC 增殖和迁移仅持续 1~2 周, 当创面被迁移增生的细胞覆盖后, 细胞增生即减弱并逐渐回到基础状态。但细胞外基质成分的合成与分泌到第 4 周仍然显著增加, 至第 12 周才逐渐降至对照组水平^[20]。细胞外基质主要是由成纤维细胞和合成表型的 SMC 产生和分泌的纤维连接组织而成, 其中 I 型胶原是其中主要成分之一^[21]。I 型前胶原羧基端肽(PIP)是反映活体内 I 型胶原合成较理想的指标^[22]。刘承云等^[23]研究了血管内皮剥脱术后血清 PIP 浓度的变化及葛根素对其的影响。结果表

* 中国中医研究院西苑医院心血管病研究室, 北京海淀区西苑(100091)

收稿日期: 2000-05-01

明,内皮剥脱组术后2周时血清PIP水平即显著增加,术后4周仍显著高于假手术组,提示动脉内皮剥脱术后I型胶原合成增加,而内皮剥脱加葛根素组PIP升高不明显,提示葛根素对I型胶原的合成可能具有抑制作用。唐力龙等^[24]研究表明,川芎嗪能明显抑制原代培养VSMC前胶原 $\alpha_1(I)$ 基因的转录。严仪昭等^[25]研究发现,加入川芎嗪(终浓度30 μ g/ml)24小时对成纤维细胞I、III型前胶原mRNA的表达均有明显抑制作用。764-3可抑制成纤维细胞和III型胶原的合成,使活动的成纤维细胞变为静止的,因而对具有成纤维细胞性质的合成型SMC有明显的抑制作用^[26]。还有实验证明,764-3抑制纤维化或胶原堆积不通过抑制I、III型胶原基因转录这一途径。由于764-3明显抑制成纤维细胞增殖,并影响胶原蛋白翻译后的羟化过程,故可能通过其他途径抑制纤维化及胶原堆积^[25]。此外,丹参亦被证实有抑制成纤维细胞增殖和分泌基质等作用^[27]。

3 抑制血小板、抗凝及抑制血栓形成

PTCA术后可因血管内膜损伤,导致血小板粘附和聚集、血栓形成等病理生理改变。上述过程可激活血小板释放血小板衍生的血管活性物质和某些致细胞分裂物质,其结果是SMC异常增殖,有助于PTCA术后RS的形成。水蛭素为凝血酶的特异性抑制剂,其抗凝及抗血栓形成作用比肝素更强。有人利用兔的RS模型观察水蛭素对实验性RS的影响,证实水蛭素能抑制内膜增生,降低再狭窄率,并推测与水蛭素抑制凝血酶的作用有关^[26]。去纤酶是尖吻蝮蛇毒制剂,具有类凝血酶作用和精氨酸酯酶活力,作用于纤维蛋白原,使之生成非交联纤维蛋白而易被纤溶系统所溶解、清除。其本身还可抑制血小板的聚集和释放反应。有研究表明,去纤酶可溶解血小板膜表面受体结构,阻断血小板膜受体对诱导剂(ADP)的反应,减少血小板释放PDGF,从而减少对SMC增殖的刺激^[26]。其他如丹参、川芎嗪等亦具有抑制血小板、抗凝及抑制血栓形成等作用。苏建文等^[28]研究表明,四逆汤能降低PTCA术后患者的全血表观粘度和全血粘弹性,减少红细胞的聚集性,疏通微循环的血液流动,认为对行PTCA术的冠心病患者,采取积极有效的措施,以改善血液流变性,对预防PTCA术后冠状动脉内膜的血栓生成堵塞和血液粘稠状态,提高PTCA术的疗效具有重要意义。何勤等^[4]通过补阳还五汤对球囊损伤后动脉硬化兔血t-PA、PAI影响的研究,发现该药可以促使实验性球囊内膜损伤后血栓的溶解,使t-PA活性基本保持正常。

4 抗氧化作用

实验研究表明,血管成形术剥脱的内皮区脂质摄取率和沉积明显增多。血管成形术造成的组织损伤引起血小板聚集、前列腺素合成及细胞代谢活动迅速增加或改变导致氧化物产生迅速增加。这些氧化性产物能氧化低密度脂蛋白(LDL),一旦LDL被氧化,可通过多种途径促进斑块形成^[29]。血管成形术剥脱内皮和造成内膜及中膜夹层的严重血管损伤,导致血管以三个特征性时相经历愈合反应:炎症、肉芽生成和血管外基质堆积。血管损伤产生的氧化细胞毒产物,可以通过下述环节增加炎症过程:(1)促进自由基相关的膜氧化、不稳定和结构破坏;(2)促进自由基与脱氧核苷酸和细胞蛋白的相互作用,因而影

响细胞修复和加速细胞死亡;(3)促进血小板凝聚和前列腺素及白三烯的合成。炎症阶段的严重程度,预示其后创伤愈合阶段的严重程度,并因而预示作为损伤的结果产生的胶原和基质形成的总量^[29]。此外,脂质过氧化物可抑制前列腺素合成酶,减少前列环素(PGI₂)生成,后者能直接激活腺苷酸环化酶,使cAMP水平增加,通过阻止细胞由G₁期向M期的进程,从而抑制细胞的增殖^[30];使PGI₂与血栓烷素的比例失调,从而促进了血管成形术后的血小板凝聚和血管收缩^[29]。近来研究还发现,氧自由基能明显增加SMC的sis基因表达,刺激SMC增殖^[31]。吴伟康等^[32]研究表明,四逆汤能显著增加PTCA术后脂质过氧化反应中缺血心肌的SOD,降低MDA从而增强自由基清除能力。谢全锦等^[33]报道,补阳还五汤能增强家兔主动脉球囊扩张术后再狭窄模型动脉内皮SOD-1的基因表达,有利于保护细胞膜,改善细胞供氧。李自成等^[34]则观察了大蒜素对培养的兔主动脉SMC增殖细胞核抗原(PCNA)表达的影响,同时测定培养液中SOD、LPO、PGI₂及cAMP的含量。结果表明,大蒜素能增加SOD活性,降低LPO,升高PGI₂和cAMP水平,抑制SMC的PCNA表达,从而起到抑制SMC增殖的作用。

5 结语

当前,PTCA已成为一种普遍应用的治疗冠心病的有效方法,但RS仍然是限制其远期疗效的主要问题。应用中医药进行RS的预防研究,不失为一种积极的方法。许多中药已证实可通过多个环节发挥预防PTCA术后RS的作用,较之针对于某一病理环节的西药更有希望取得疗效。从目前看,预防RS的中药研究仍以活血化瘀药(或其有效成分)为主,如川芎嗪、丹参、水蛭、血府逐瘀制剂等,皆可作用于RS的不同病理环节,亟待进一步深入研究,尤其要加强在分子基因水平的研究,从基因转录、蛋白表达、增殖凋亡及胞内信号传递系统等方面多角度、多层次地对其作用机理进行探讨。另外,炎症作为血管成形术后损伤内膜愈合反应过程中的必经阶段之一,某些具有抗炎作用的中药成分如大黄素、穿心莲成分API₀₁₃₄等对RS的预防亦显示出一定的作用,值得深入研究。晚近尚有应用具有免疫抑制作用的中药成分雷公藤红素的报道^[35],为中药预防RS提供了新的思路。血管重塑机理在PTCA后RS中的作用已越来越引起重视,要预防RS的发生,可能需要控制血管重塑及内膜增生的联合策略,这方面的研究有待加强。此外,中药预防PTCA术后RS的临床研究较少,尤其是大样本的随机对照研究尚缺乏,这亦有待于多中心的协作攻关,以验证中药的确切疗效,进一步研制开发出预防PTCA术后RS的有效药物。

参考文献

- Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1134-1139.
- Belli G, Whitlow PL. Should we spark interest in rotational atherectomy for in-stent restenosis? *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;40(2):150-151.
- Verin V, Urban P, Popowski Y, et al. Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. *A*

- clinical pilot study. *Circulation*. 1997;95(5):1138-1144.
- 4 史载祥,杜金行. 血瘀证综合研究国际会议暨第四届全国活血化瘀研究学术会议纪要. *中国中西医结合杂志* 1995;15(12):755-757.
 - 5 周小明,陆再英,汪道文. 丹参防治实验性动脉再狭窄及其机制的初步研究. *中国中西医结合杂志*. 1996;16(8):480-482.
 - 6 郭丹杰. 大黄素对血管平滑肌细胞增殖影响的实验研究. *中华内科杂志*. 1996;35(3):157-159.
 - 7 徐济民,戴瑞鸿. 中国中西医结合学会心血管病专业委员会第四次学术会议纪要. *中国中西医结合杂志*. 1996;16(4):255-257.
 - 8 祁哲. 去纤酶、764-3 和肝素对血管成形术后平滑肌细胞增殖影响的实验研究. *中国循环杂志*. 1996;11(4):232-234.
 - 9 牛大地,张居馨,迟不栋,等. 牛磺酸抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖. *北京医科大学学报*. 1993;25(4):255-257.
 - 10 刘乃奎,王雪青,任晓燕. 牛磺酸对内皮剥脱后血管平滑肌细胞增生的影响. *中华心血管病杂志*. 1995;23(3):214-216.
 - 11 夏豪,李庚山,许家莉,等. 三七总皂甙对兔颈动脉内皮剥脱术后 c-myc 基因表达及血管平滑肌增殖的影响. *中国介入心脏病学杂志*. 1997;5(1):45-47.
 - 12 熊一力,赵华月. 穿心莲成分 API0134 对猪主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用. *中华心血管病杂志*. 1995;23(3):214-216.
 - 13 罗湘,曾繁典,胡崇家. 蝙蝠葛碱对内皮素诱导培养的平滑肌细胞增殖的影响. *中国循环杂志*. 1997;12(3):21-23.
 - 14 周小明. 水蛭素对培养的兔动脉平滑肌增殖的抑制作用. *中国循环杂志*. 1996;11(2):103-105.
 - 15 黄慧,王昌明,阳耀忠,等. 槲皮素对血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞酪氨酸磷酸化蛋白表达的影响. *中国循环杂志*. 1999;14(1):55-57.
 - 16 史大卓,徐凤芹,马晓昌,等. 血府逐瘀浓缩丸防治家兔经皮血管腔内成形术后再狭窄的研究. *中医杂志*. 1997;38(11):685-687.
 - 17 李静,陈可冀. 中药对血管平滑肌细胞增殖及相关基因表达的影响. *北京医科大学学报*. 1994;26(增刊):243.
 - 18 史大卓,李静,马晓昌,等. 血府逐瘀浓缩丸预防冠心病病人经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的临床观察. *中医杂志*. 1997;38(1):27-29.
 - 19 Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1284-1293.
 - 20 Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW, et al. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty in a rabbit model of restenosis. *Circ Res*. 1994;75(4):650-658.
 - 21 Rekhter MD, O'Brien E, Shah N, et al. The importance of thrombus organization and stellate cell phenotype in collagen I gene expression in human, coronary atherosclerotic and restenotic lesions. *Cardiovasc Res* 1996;32(3):496-502.
 - 22 Diez J, Panizo A, Gil MJ, et al. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: Relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 1996;93:1026.
 - 23 刘承云,张银环,管思明,等. 葛根素对血管内皮剥脱术后 I 型胶原增生的影响. *临床心血管病杂志*. 1997;13(3):176-177.
 - 24 唐利龙,汪丽惠,张均华,等. 川芎嗪对原代培养血管平滑肌细胞胶原基因表达的影响. *中国中西医结合杂志*. 1995;15(11):666-668.
 - 25 严仪昭,陈祥银,吴康健,等. 川芎嗪和 764-3 对成纤维细胞 I、II 型前胶原 mRNA 表达的影响. *中国医学科学院学报*. 1996;18(2):126-128.
 - 26 李秀才. 我国抑制血管平滑肌细胞增殖中草药物的研究现状. *现代诊断与治疗*. 1996;7(6):326-328.
 - 27 陈学忠,孙文勇,叶望云,等. 川芎嗪、丹参对体外培养成纤维细胞的作用. *中西医结合杂志*. 1987;7(9):547-548.
 - 28 苏建文,吴伟康,林曙光,等. 四逆汤对经皮冠状动脉成形术患者血液流变性的改善作用. *中国中西医结合杂志*. 1997;17(6):345-347.
 - 29 苏哲坦节译. 天然抗氧化剂与 PTCA 后再狭窄. *心血管病学进展*. 1995;16(6):372-374.
 - 30 郑广华主编. 细胞内信使系统. 广州:广东高等教育出版社,1988:48-68.
 - 31 Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and protooncogene expression. *Cir Res* 1992;70(3):593-599.
 - 32 吴伟康,侯灿,罗汉川. 四逆汤对缺血心肌 NBF、OFR 浓度、SOD 活性及 MDA 含量的影响. *中山医科大学学报* 1993;14(4):292-295.
 - 33 谢全锦,侯灿,吴伟康,等. 补阳还五汤对球囊扩张主动脉后再狭窄其内皮 PDGFR 和 SOD-1 基因表达的影响. *中国中西医结合杂志* 1997;17(10):611-613.
 - 34 李自成,李庚山,黄从新,等. 大蒜素对血管平滑肌细胞增殖细胞核原的影响. *中国中西医结合杂志*. 1997;17(10):614-615.
 - 35 陈星,汪洛,丰美福,等. 雷公藤红素对大鼠血管平滑肌细胞 c-myc 和血小板源性生长因子的 mRNA 的影响. *中国中西医结合杂志*. 1998;18(3):156-158.

(上接第 524 页)

沿海地带的人对醋的适应性不如山西人,对辣椒的适应性不如四川、湖南人。“肝为心母,操用心机”,现代社会生活节奏加快,竞争激烈,易造成精神紧张、抑郁,从而诱使本病发作。所以倡导良好的饮食、生活习惯,保持健康积极的心理状态对预防本病有重要意义。

《中医内科学》(1997 年版)教材中将嘈杂列在胃痛、呕吐之附篇加以简单叙述。周师指出,嘈杂虽症状较轻,非比胃痛、呕吐急迫,患者往往能够忍受,但也严

重影响人们的生活工作质量,若轻视、失治,则可如《景岳全书·嘈杂》所说“……而渐至恶心嗳气,反胃、噎膈之类将由此而起矣”,故不可轻视。当前,随着生活水平的提高,人们的自我健康意识日益增强,临床上因嘈杂而就诊者增多,嘈杂在现代疾病谱中的位次将提前,因此将嘈杂作为人体疾病变化过程中某一阶段来认识对待,以防疾病进一步发展加重,此乃中医“不治已病治未病”之观念。所以,对嘈杂证治的深入研究具有重要的临床意义。