

# 思路与方法

## 论冠脉介入术后再狭窄的中医药防治思路

王 昀 颜乾麟 沈雅静

同济大学附属第十人民医院中医科,上海市闸北区延长中路301号,200072

**摘要】**冠脉介入术后再狭窄的中医药防治当关注如下几点:①根据病因病机辨证分型论治;②中药现代药理与冠脉介入后再狭窄的病理;③抑制血管平滑肌细胞增殖;④降纤、抗凝、改善血液理化特性;⑤降低血小板数量,抑制血小板聚集和释放;⑥调整血管内皮细胞功能;⑦抑制原癌基因;⑧抑制细胞基质;⑨抑制炎症反应细胞因子释放。

**关键词】**冠脉介入术后再狭窄;中医药防治;血管平滑肌细胞;细胞基质;原癌基因

近年冠心病已位于致死疾病之首位,因而受到全球医学界的密切关注。1977年首次实施经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA),其成功率达90%以上,然而PTCA术后6个月内冠脉再狭窄(RS)率为30%~50%。上世纪80年代冠状动脉内支架植入术(CASD)的应用明显降低了冠脉再狭窄的发生率,但临床再狭窄率仍为20%~30%。近年药物涂层支架的运用大大降低冠脉再狭窄率,然而因药物支架高昂的费用及其远期再狭窄率尚未确定,因而与药物、手术治疗同等重要的介入治疗术后再狭窄的防治已成为冠心病治疗的热点。

冠脉介入术后再狭窄属于中医“胸痹”、“心痛”、“真心痛”的范畴。本病的病位在心,是一种本虚标实、虚实夹杂的疾病。中医学认为,冠心病心绞痛为心脉痹阻,为血瘀证,介入术后宿瘀未解,其机械损伤更致新的瘀血形成,导致损伤局部,瘀热互结是局部再狭窄形成的主要机制<sup>[1]</sup>。冠心病的病因为劳逸不当,过食膏粱厚味,或七情内伤,而正气虚衰者多可发病,其病因病机为本虚标实,标实以血瘀为多,痰浊、气滞亦不少,冠脉介入术为外源性损伤,术后血管内膜损伤,瘀血阻滞,血脉不通,心脉痹阻,属于血瘀证的范畴,瘀血为其基本病理因素;导致再狭窄的病机主要为气虚血瘀、阳虚血瘀、气阴两虚、痰阻血瘀等。本虚包括五脏之虚,即心、肝、脾、肺、肾等脏器;但以心虚为主,心虚必累及阴阳气血,轻则为气虚血虚,重则阴阳气血俱虚,甚则厥脱,心阴受损;又或介入术后命门火衰,心阳虚衰致血

行乏力而瘀停心脉。介入术后患者多有精神紧张或抑郁,肝郁气滞,气滞则血瘀,所以术后早期每易出现肝郁血滞;情志变化日久,进而导致忧思伤脾,脾虚气结,气不化津,聚而为痰,或郁怒伤肝,肝郁化火,灼津成痰,痰浊与术后必留之瘀互结,以致脉络不利,痹阻心脉,形成痰瘀交阻之实证,发为此病。现将中医防治冠脉介入术后再狭窄的思路阐述如下。

### 1 根据病因病机辨证分型论治再狭窄

冠脉介入术后再狭窄为本虚标实、虚实夹杂的疾病,属中医“血瘀证”范畴,对其治疗当根据病因病机辨证施治,进行多方研究,从多种分型辨证治疗,但临床以以下几种分型多见。

#### 1.1 瘀血阻滞

介入术为外源性损伤,血管内膜损伤导致瘀血阻滞,血脉不通,心脉痹阻,心脉不通属于血瘀证范畴,当以活血化瘀法治之,防治介入后再狭窄。

#### 1.2 本虚标实,虚实夹杂

本虚为素体心虚为主,标实则“痰浊”和“血瘀”。心虚则可至气血运行失畅,因气为血帅,血为气母,血随气行,气行则血行,气滞则血瘀。气虚则气机不利,水湿内停聚而生痰,痰浊内生;临床多出现以下几型:①心气虚(阳虚)兼痰瘀证:治以温补心阳,化痰祛瘀;②心阴虚兼痰瘀证,治以滋阴养心,化痰祛瘀;③阴阳两虚兼痰瘀证:既有心阴虚证,又有心阳虚证,同时兼痰或瘀,治以阴阳兼补,化痰祛瘀。

#### 1.3 肝气郁结,血脉痹阻

冠脉介入术后患者心理及精神负担加重,情志不遂,肝气郁结,失于疏泄,气滞则血行不畅,瘀血内阻,心之血脉为瘀血痹阻,则发为此病,治以疏肝理气,活血化瘀通络。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”)资助项目

(2006CB508001-9)海幢德馨中医药基金会科研基金资助项目

(05-011-2)

通讯作者:王昀, (021) 66301137

Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

#### 1.4 心气虚弱,无力运血

冠脉介入术的损伤可致心气不足,气虚则无力运血,血脉不畅而发病。当以益气养心,活血化瘀通络治之。

#### 1.5 心阳虚衰,心脉失养

冠脉介入术后易致气虚,进而伤及心阳,胸阳亦失展,失于温行,气血运行不畅,寒邪乘虚而入,寒客心脉,脉络不通痹阻而发病,当以温阳活血治之。

#### 1.6 痰瘀互结,痹阻心脉

冠脉介入术后因“术后必留瘀”,原本冠心病的两个重要病理因素是瘀血与痰浊,术后瘀血新生,津液因瘀血阻遏其循行,运行不畅,津液停滞聚集生痰,瘀血与痰浊互结,心脉痹阻而发病,治以祛痰化湿,活血化瘀。

### 2 中药现代药理与冠脉介入后再狭窄的病理

冠脉介入术后再狭窄与血管弹性回缩、血管负性重构、血栓形成、内膜增生等有关,而促使介入后再狭窄发展的因素有感染、高血压、高血脂、糖尿病、免疫反应、生物活性物等。而大量的临床及实验研究表明,中药通过多种途径可有效地防治介入后再狭窄病变发展。降压药物有:夏枯草、白芍、赭石、女贞子、龙骨、牡蛎;对血管内皮细胞起保护作用的药物或其有效成分有:当归、葛根素、丹皮酚、穿心莲、川芎素、山楂、银杏叶提取物、丹参、西红花总苷、银杏总黄酮苷等;扩张冠状动脉药物有:丹参、葛根、麻黄、桂枝、细辛、白芷、前胡、桑叶、葛根、菊花、大蒜、黄芪、绞股蓝、续断;抑制血管平滑肌增殖作用有:丹皮酚、葛根素、黄芩茎叶总黄酮、雷公藤多苷、川芎、阿魏酸钠等;抗血小板聚集作用有:赤芍、大黄、黄连、银杏叶;徐长卿、茶叶、葛根、灵芝、陈皮;具有降脂作用的药物有:泽泻、山楂、茯苓、生蒲黄、女贞子、苍术、白术等;抗凝、溶栓药物有:水蛭、全蝎、赤芍、川芎、丹参、地龙、蜈蚣、乌梢蛇。

#### 3 抑制血管平滑肌细胞增殖

冠脉成形术后,受损血管局部的血小板、炎性细胞等可产生生长因子,使静止在中层的VSMC在介入损伤后第4天内被激活,迁移到内膜。其中主要由血管内皮细胞(VEC)合成和分泌的蛋白类活性物质PDGF为原癌基因c-sis的表达产物,使结缔组织细胞受到刺激而生长,致血管壁LDL受体的表达及TXA<sub>2</sub>合成增加,并可使胰岛素样生长因子受到激活而促进平滑肌细胞(SMC)增殖和向内膜迁移,致血管重构出现介入后再狭窄。因而防治介入术后再狭窄从抑制生长因子的表达,防止血管内皮细胞的增殖及迁移,抑制血管重构考虑具有重要的意义。而中药有许多药物具有此类作用。

此外,中药复方在抑制血管重构,防治介入术后再狭窄方面疗效显著。如补阳还五汤可抑制SMC增殖,能抑制PDGFR的mRNA的表达,而防治介入术后再狭窄。血府逐瘀汤可通抑制SMC增殖从而达到防治介入术后再狭窄<sup>[2]</sup>。

#### 4 降纤、抗凝、改善血液理化特性

生理状态下人体纤溶系统和凝固系统应处于动态平衡状态,而冠脉介入术后易发生再狭窄者,纤溶系统和凝固系统二者对立统一的关系受到破坏,凝血功能亢进,纤溶系统功能降低,血液处于一种高凝状态,易形成血栓,导致再狭窄,因而治疗当以活血化瘀,抗凝治疗,达到防治冠脉介入术后再狭窄的目的。临床观察提示具有链激酶、尿激酶样作用,可降低血浆纤溶活性,使血浆复钙时间延长的中药方剂有血府逐瘀汤、补阳还五汤等,可有效的防治介入术后再狭窄。因冠脉介入后易发生再狭窄者血液多为高凝状态,故欲防治冠脉介入后再狭窄必须进行抗凝治疗,血液凝固经过3个阶段,即凝血活酶的形成——凝血酶的形成——纤维蛋白的形成。中药活血化瘀药的抗凝作用可影响多个环节,如丹参主要作用于第3个阶段。益母草则对3个阶段均有作用,从而达到抗凝防治冠脉介入术后再狭窄的目的。

#### 5 降低血小板数量,抑制血小板聚集和释放

经研究冠脉介入术后再狭窄是由于血管平滑肌细胞的增生和迁移所致,沉积于血管内膜表面的血栓成为内膜的组成部分,是由于介入术后血管内膜损伤,使血小板数量大量增多,血小板聚集和释放,致血管内膜增厚,致再狭窄发生。因而以减少血小板数量,抑制血小板聚集和释放反应为切入点,可作为防治冠脉介入术后再狭窄的重要手段。

具有减少血小板数目,抑制血栓形成功效的中药有:三棱、益母草、丹参、当归等;抗血小板聚集作用的药物有:赤芍、大黄、黄连、银杏叶。实验证明,补阳还五汤、失笑散、红花、川芎、丹参、刘寄奴、赤芍、郁金等复方或单药均有不同程度抑制血小板吸附、聚集的作用,从而达到防治介入术后再狭窄的目的<sup>[3]</sup>。

#### 6 调整血管内皮细胞功能

在冠脉成形术过程中,会有不同程度的血管内皮的剥脱、损伤和血管内皮细胞功能紊乱,并在再狭窄的发生中起重要的作用。正常情况下,血管内皮细胞(EC)释放的生长因子和生长抑制因子之间处于动态平衡状态;而介入术后,因EC受到损伤,这一平衡发生紊乱,生长刺激因子活性占优势,导致血管平滑肌细胞异常增殖、转型和迁移,为介入术后再狭窄形成的关

键环节。内皮素 (ET) 及 AngII 等缩血管物质为 RS 的重要始动因素, 在介入术后因血管局部损伤, 致 ET 及 AngII 等缩血管物质合成增加, 可以引起血管内皮细胞 (VEC) 损伤、冠脉痉挛而狭窄; 同时它作为促细胞分裂素, 可促进癌基因和细胞周期调节基因的表达, 血管紧张素原、血管紧张素转换酶的基因表达增加使血管紧张素 II 的分泌及其受体的表达增加, 促进血管平滑肌细胞增殖及由中膜向内膜下迁移, 产生再狭窄。血管活性物质舒血管物质如 NO、PGI<sub>2</sub> 可以松弛 SMC, 抑制血小板聚集 SMC 的游走和增殖, 此时释放减少, 加之此时血管平滑肌对 Ach、P 物质等刺激逆转为收缩反应, 导致冠脉痉挛、收缩。以上血管内皮细胞功能紊乱因素可使介入术后冠脉血栓形成, 新生内膜增厚, 动脉血管壁重塑, 形成再狭窄<sup>[4]</sup>, 因而保护 EC 功能, 调整血管活性物质为防治再狭窄的又一思路。中药中具有调整血管活性物质和细胞生长因子防治再狭窄的药物或有效成分有: 银杏叶提取物、丹皮酚、葛根、丹参、当归、黄芩、穿心莲、西红花总苷、银杏总苷等; 穿心莲成分 API0134 可影响血清 NO、ET, 升高 NO, 降低 ET 含量; 水蛭可拮抗 ET mRNA 表达; 黄芩提取物及精制血府逐瘀胶囊均能促进 NOS mRNA 的表达; 蝙蝠葛碱可抑制 ET 诱导的 VSMC 增殖; 绞股蓝总皂苷通过促进内皮素细胞合成 (释放) NO 抑制 VSMC 增殖; 川芎嗪可降低 RS 部位 VSMC 的 EDRF mRNA 阳性杂交信号<sup>[5]</sup>, 拓宽了中医药防治再狭窄的途径。

7 抑制原癌基因

体内原癌基因为转录调节因子的基因 (如 src, ras, mys 等) 并能编码生长因子、生长因子受体、细胞内生长信号传递分子的癌基因家族。而抑癌基因则为负向调节基因 (如 p53 基因、Rb 基因等), 并可促进细胞凋亡。冠脉介入术后当血管受到损伤、炎症等因素影响时, 这些基因结构和表达将因此发生变化, 而原癌基因的激活和抑癌基因的失活都将导致 VSMC 增殖, 而产生冠脉介入后再狭窄。因而从抑制原癌基因的激活和激活抑癌基因对防止 VSMC 增殖, 防治冠脉介入后再狭窄拓宽了新的治疗途径。中药对抑制原癌基因的激活和激活抑癌基因防止 VSMC 增殖, 防治冠脉介入后再狭窄有良好的作用。绞股蓝总皂苷可明显抑制内皮细胞 c-sis mRNA 的基因, 从而可间接抑制 VSMC 增生, 防治冠脉介入后再狭窄; 川芎嗪可降低 VSMC 的原癌基因 c-myc mRNA 阳性杂交信号表达, 可增加抑癌基因 p53 mRNA 阳性杂交信号的表达; 粉防己碱的抑制 VSMC DNA 合成作用可能与野生型 p53 表达增高有关; 血脂康具有明显的抑制 c-myc 基因转录和表

达作用从而防治再狭窄。

8 抑制细胞基质

冠脉介入术后血管重塑为再狭窄的重要因素, 细胞外基质在 RS 过程中起着重要作用, 细胞外基质和基底膜主要是由血管壁胶原 I、II 型组成的。基底膜受损、胶原组织暴露及黏附因子激活等为引起 VSMC 迁移、增殖及 RS 的重要因素, 此外大量合成胶原并堆积为重要的血管重塑指标, 其中活体内 I 型胶原合成的状况可通过 I 型前胶原羧基端肽 (PIP) 的指标反映。因而在防治再狭窄时, 当从抑制细胞基质、抑制 I 型胶原的合成从而达到抑制 VSMC 过度增殖和内膜增厚的目的, 为防治再狭窄拓宽了思路。抑制细胞外基质聚积的中药有丹参、赤芍、大黄、黄连、徐长卿、茶叶、葛根、银杏叶、陈皮等; 丹参可通过降低血管壁胶原含量, 达到抑制 VSMC 过度增殖和内膜增厚的目的。

9 抑制炎症反应细胞因子释放

炎症反应在冠状动脉介入术后再狭窄的发展过程中起着重要的作用, 有研究表明<sup>[6]</sup>, 冠脉介入术可加重炎症反应, 支架作为一种异物物质也可引起炎症细胞局部浸润。PTCA 加支架术后 6 小时血 TNFα、IL 6 和 IL 8 浓度与远期预后有关, 而术前浓度和远期预后关系不明显, 故 PTCA 和支架术后炎症反应增强的机制不仅和术前体内高反应状态有关, 而且和手术创伤有关; 提示 PTCA 术后发生再狭窄的预报标志可能是血 TNFα、IL 6 和 IL 8 浓度的变化, 有预测冠状动脉血管成形术后状况的价值<sup>[6]</sup>。因而防治介入后再狭窄应注重抑制生长因子血小板衍生生长因子 (PDGF) 的表达, 从而抑制 VSMC 向内膜的增殖及迁移; 且降低炎症反应, 减少细胞因子的释放, 降低血 TNFα、IL 6 和 IL 8 浓度具有重要的意义, 为防治再狭窄的又一途径。

参考文献

[1] 贾海忠. 冠状动脉成形术后再狭窄的辨识及对策. 中医杂志, 2001, 42 (8): 494~496  
[2] 陈波, 曹君娴, 翟铁军, 等. 中药防治经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的研究进展. 中医药信息, 2004, 21 (3): 8~11  
[3] 张敏州, 李新梅, 李松, 等. 中医药防治冠状动脉成形术后再狭窄研究进展. 广州中医药大学学报, 2001, 18 (2): 178~180  
[4] 刘建平, 何国祥, 吴廷瑞. 经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的科学认知. 医学与哲学, 2000, 21 (1): 23~26  
[5] Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post angioplasty restenosis. Atherosclerosis, 1996, 123 (1~2): 17~31  
[6] 张邢炜, 李佩璋, 周亮, 等. 切割球囊血管成形术加支架术后血清 TNFα 和 IL 6、IL 8 的变化及其意义. 中国介入性心脏病学杂志, 2004, 12 (2): 87~89