

冠通方对冠状动脉裸金属支架植入术后再狭窄的影响

何劲松¹ 王 强¹ 易自刚² 苏毅强² 杨力强² 莫云秋¹ 庞伦祥¹

(1. 广西中医学院附属瑞康医院心内科, 广西壮族自治区南宁市华东路 10 号, 530011; 2. 广西中医学院方剂教研室)

[摘 要] **目的** 观察冠通方对冠状动脉内裸金属支架植入术后再狭窄的影响。**方法** 120 例冠心病冠状动脉裸金属支架植入患者随机分为对照组和治疗组各 60 例, 对照组常规用药, 治疗组在此基础上服用冠通方, 两组均治疗 6 个月。冠状动脉定量分析术前、术后即刻和治疗结束后冠状动脉造影图像, 比较治疗后两组再狭窄率及支架植入血管段内径情况。**结果** 对照组再狭窄率为 23.73%, 治疗组为 9.84%, 两组再狭窄率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组晚期内径丢失小于对照组($P < 0.05$), 支架植入血管段最小内径、管腔内径净获得、管腔面积净获得均大于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 冠通方可减少冠状动脉裸金属支架植入术后再狭窄的发生率。

[关键词] 冠通方; 冠状动脉支架植入术; 冠状动脉再狭窄

Effect of Guantong Formula on the Restenosis after Intracoronary Bare Stenting

HE Jinsong¹, WANG Qiang¹, YI Zigang², SU Yiqiang², YANG Liqiang², MO Yunqiu¹, PANG Lunxiang¹

(1. Ruikang Hospital affiliated to Guangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanning 530011; 2. Formulaology Department of Guangxi Traditional Chinese Medicine University)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of Guantong Formula (Formula for the stenosis of coronary artery) on the restenosis after intracoronary bare stenting. **Methods** Totally 120 patients after successful intracoronary bare stenting were randomized into control group and treatment group. The control group was treated with routine medicines, based on which the treatment group was administered Guantong Formula. The treatment course was 6 months. Quantitative coronary analysis was made for all patients with the angiograms of pre-intervention, post-intervention and follow-up for comparing the incidence of restenosis and diameter of involved blood vessel of both groups. **Results** The coronary angiographic examination showed that the restenosis rate of the control group was 23.73% while that of the treatment group was 9.84%, the difference was significant ($P < 0.05$). After treatment, in the late stage, the loss of diameter in the treatment group was smaller than that of the control group ($P < 0.05$), the minimum diameter, the net gain of luminal diameter, and the net gain of luminal area were all larger than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Guantong Formula is effective in preventing restenosis after intracoronary bare stenting.

Key Words Guantong Formula (Formula for the stenosis of coronary artery); Intracoronary stenting; Restenosis of the coronary artery

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)已经成为缺血性心脏病患者的主要治疗方法,其近期血管开通能力为其他药物性血运重建技术所不及。然而尽管操作经验不断增多,仪器设备也不断改进,PCI术后冠状动脉再狭窄尤其是远期再狭窄仍然是一个严重困扰着PCI术后患者的主要问题。据报道,裸金属支架再狭窄率高达15%~35%^[1]。即使是PCI中置入预防再狭窄的药物洗脱支架,术后6个月时仍然有5%~10%的患者发生再狭窄^[2]。冠状动脉再狭窄的机制目前尚不清楚,我们观察了冠通方预防冠心病患者PCI术后再狭窄的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准

①年龄40~70岁;②有心绞痛症状,经冠状动脉造影(CAG)证实为缺血性心脏病或心肌梗死符合支架

植入术治疗的患者;③CAG证实为单支或多支病变(靶病变狭窄 $\geq 70\%$)并成功植入冠状动脉内支架的患者;④未参加药物或其他医疗装置的临床试验者。

1.2 排除标准

①严重心律失常患者;②严重心、肺功能不全患者;③有肝、肾、血液、免疫等器官、系统疾病者;④并发炎症感染或肿瘤性炎症者。

1.3 脱落标准

①在随访期间出现了不良事件,不能完成观察者;②依从性差不能按要求服药者;③受试者主动积极要求停药者;④出现不良反应,医生认为不宜继续服药者。

1.4 一般资料

120例来自2005年1月~2009年6月广西中医学院附属瑞康医院心内科病房患者,采用随机数字表法分为两组。治疗组60例,男40例,女20例;平均年龄66.5岁;病程2个月~13年,平均5.3年;冠状动脉病

变数共 78 支;单支病变 46 例,双支病变 10 例,三支病变 4 例;相关血管内径(2.61 ± 0.11) mm;病变狭窄(90.3 ± 7.6)%;病变长度(12.4 ± 4.6) mm;扩张前最小内径(1.20 ± 0.17) mm;术前狭窄病变最小面积(1.15 ± 0.24) mm²;合并高血压 22 例,血脂异常 25 例,糖代谢异常 12 例。对照组 60 例,男 39 例,女 21 例;平均年龄 66.2 岁;病程 3 个月~11 年,平均 5.1 年;冠状动脉病变数共 79 支;单支病变 44 例,双支病变 13 例,三支病变 3 例;相关血管内径(2.58 ± 0.16) mm;病变狭窄(90.3 ± 5.6)%;病变长度(12.2 ± 2.6) mm;扩张前最小内径(1.19 ± 0.13) mm;术前狭窄病变最小面积(1.13 ± 0.21) mm²;合并高血压 20 例,血脂异常 26 例,糖代谢异常 14 例。两组患者性别、年龄、病程、冠状动脉病变资料及冠心病常见危险因素分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 冠状动脉内支架植入方法

CAG 应用 X 线数字血管造影仪(美国 GE 公司 OEC9800),复查采取与首次介入治疗时相同投照体位角度。所用支架为国产裸金属支架(上海微创公司生产),根据冠状动脉病变程度由两位以上手术者共同决定,选择与之相匹配的球囊与支架。冠状动脉内支架植入时按 Judkins 法行冠状动脉造影。术前 72h 常规服用肠溶阿司匹林片(拜耳公司)每次 100mg,每日 1 次;氯吡格雷(赛诺菲安曼特公司)每次 75mg,每日 1 次;介入治疗术前即刻动脉给肝素注射液 3000 IU,冠状动脉成形术前加用肝素 5000 IU,每延长 1h 加用肝素 1000 IU;急诊冠状动脉介入术前 2h 予氯吡格雷片 300mg、肠溶阿司匹林片 300mg;术后 24h 予皮下注射低分子肝素钠注射液每次 4520 IU,每日 2 次,连用 3~5 天。冠状动脉内支架植入成功标准:支架植入时充分打开,残余狭窄<20%,血流达到 TIMI 3 级。

2.2 治疗方法

对照组常规使用肠溶阿司匹林片每次 100mg,每日 1 次;氯吡格雷片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 H20056410)每次 75mg,每日 1 次;阿托伐他汀片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H20093819)每次 10mg,每日 1 次睡前服;倍他乐克片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20073964)每次 12.5~25mg,12h 1 次。治疗组在对照组治疗基础上,于支架植入当日开始服用冠通方煎剂(由三七、丹参、地龙、瓜蒌、生晒参、绞股蓝、陈皮按 0.9:3:3:3:2:3:2 组成),每日 1 剂,水煎至 300ml,分两次温服,每次 150ml,连续服用 1 个月,1 个月后改隔日服用 1 剂,服用 5 个月,总共治疗 6 个月。

2.3 观察指标及方法

两组患者分别于植入支架前、植入支架后即刻和治疗结束后行 CAG,对各时间点 CAG 图像至少取两个垂直平面作冠状动脉定量分析(QCA),用导引导管内径校定血管内径和参数。QCA 相关参数参照文献[3]方法计算:病变最小内径(MLD)=病变最狭窄处冠状动脉内径;即刻内径获得=术后即刻 MLD-术前 MLD;晚期内径丢失=术后即刻 MLD-术后 6 个月复查 MLD;管腔内径净获得=术后 6 个月 MLD-术前 MLD;狭窄病变最小横截面积(MLA)= π MLD/2²;管腔面积净获得=术后 6 个月复查 MLD-术前 MLD。

全部患者出院后每 2~4 周进行门诊随访,了解用药情况及有无心绞痛发作和心脏事件发生,定期复查心电图、血脂、血糖等。

2.4 再狭窄判断标准

冠状动脉内支架植入术后再狭窄标准^[3]:①介入治疗成功的血管在随访中 CAG 显示支架内或支架边缘 5mm 以内血管直径狭窄率 $\geq 50\%$;②随访时管腔内径丢失>术后管腔内径净获得的 50%;③随访时较术后即刻支架内最小内径丢失 ≥ 0.72 mm。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件,计量资料先进行正态性检验,以均数 $\pm$ 标准差表示,多组计量资料用单因素方差分析和两两比较(LSD 法);计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者支架植入后即刻冠状动脉造影比较

对照组冠状动脉植入支架 76 个,治疗组植入 78 个。表 1 示,两组患者支架植入后在残余狭窄、扩张后最大、最小内径、即刻内径获得等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者支架植入后即刻冠状动脉造影比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(60 例)	治疗组(60 例)
支架直径(mm)	3.00 ± 0.20	3.00 ± 0.25
支架长度(mm)	14.40 ± 4.20	14.30 ± 3.80
扩张最大压力(kPa)	1213 ± 63	1237 ± 78
扩张持续时间(s)	7.81 ± 1.38	7.92 ± 1.42
残余狭窄(%)	4.32 ± 4.43	4.38 ± 4.12
扩张后最大内径(mm)	3.06 ± 0.21	3.10 ± 0.26
扩张后最小内径(mm)	2.63 ± 0.55	2.68 ± 0.46
即刻内径获得(mm)	1.44 ± 0.21	1.48 ± 0.19

3.2 两组患者治疗后冠状动脉造影比较

治疗结束后对照组脱落 13 例,回访率 78%;治疗组脱落 12 例,回访率 80%,两组回访率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗结束后对照组行冠状动脉造影支架 59 个,再狭窄支架 14 个,再狭窄率 23.73%;治疗组行冠状动脉

造影支架 61 个,再狭窄支架 6 个,再狭窄率 9.84%,两组患者再狭窄率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 示,治疗后治疗组晚期内径丢失小于对照组($P<0.05$),支架植入血管段最小内径、管腔内径净获得、管腔面积净获得均大于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 两组患者治疗后冠状动脉造影比较($\bar{x}\pm s$)		
指标	对照组(60 例)	治疗组(60 例)
最小内径(mm)	1.95±0.42	2.16±0.39*
晚期内径丢失(mm)	0.68±0.34	0.52±0.32*
管腔内径净获得(mm)	0.76±0.36	0.97±0.38**
管腔面积净获得(mm ²)	1.85±1.12	2.51±1.18**

注:与对照组同指标比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.3 不良反应

随访期间,对照组中有 6 例出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻度升高,加用护肝药、调整饮食后复查正常,继续按治疗量用药;治疗组有 2 例 ALT 升高,经处理后正常,在肾功能、血糖及血脂代谢方面两组均未出现不良反应。

4 讨论

冠状动脉内支架植入术后再狭窄发生的机制十分复杂,可能机制有^[4-6]:①血小板激活微血栓形成,内皮损伤,内皮下组织暴露引起血小板黏附聚集形成血栓;②炎症反应,支架作为异物引起炎症细胞在靶血管聚集;③血管平滑肌增生,血管损伤后中层平滑肌细胞发生增殖、迁移和表型改变;④细胞外基质的分泌增多。普遍认为支架植入术后造成的血管壁急性损伤反应和支架对血管壁慢性牵拉引起炎症反应有关,两者共同作用引起血管平滑肌增生,导致血管内膜增殖,从而出现再狭窄^[7-8]。冠状动脉造影是判定冠状动脉介入治疗后再狭窄的最可靠指标。本研究结果显示,冠状动脉裸支架植入术 6 个月后复查造影,治疗组支架内最小内径大于对照组;管腔内径净获得、管腔面积净获得均明显大于对照组;治疗组晚期内径丢失和支架内再狭窄率低于对照组,说明冠通方对冠状动脉内支架植入术后再狭窄有预防作用。

中医学对支架植入术后再狭窄病机的认识^[9-11]:①血管内膜损伤导致瘀血阻滞、血脉不通;②气阴两虚、血瘀痰阻不仅是冠心病的基本病因,也是冠状动脉介入治疗术后再狭窄发生的病机;③内伤外感、气滞血瘀,介入术后宿瘀未解新瘀又致。尽管冠状动脉介入治疗术后再狭窄的中医病机仍在讨论中,但存在血瘀是较为一致的认识。初步研究结果表明用益气养阴、活血化瘀、化痰通脉法可降低再狭窄的发生率^[6,9-12]。

冠通方煎剂是根据冠状动脉介入治疗术后再狭窄

主要病机即气阴两虚、痰热瘀血阻滞心脉拟定的方剂,方中选用三七、丹参、地龙、瓜蒌、生晒参、绞股蓝、陈皮等药相互为伍,全方具有益气养阴、清热解毒化痰、行气活血化瘀通络之功。本方配伍特点是活血祛瘀与清热解毒化痰中兼理气,祛邪中兼益气养阴扶正,使元气旺盛,气化复常,瘀血得化,痰热得清,气行血活,而心脉通畅。其防治冠心病冠状动脉内支架植入术后再狭窄的作用机理可能与冠通方具有改善血瘀、减轻局部炎症反应,抑制血栓形成,促进血管内皮功能恢复,缓解血管痉挛等作用有关。总之,冠通方煎剂具有减少冠状动脉支架植入术后再狭窄的作用,安全且未发现不良反应,值得进一步研究。

参考文献

[1]中华医学会心血管分会,中华心血管病杂志编辑委员会.经皮冠状动脉介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2002,30(12):707-718.

[2]胡大一.美国心脏病学会第54届年会热点荟萃[J].中华心血管病杂志,2005,33(6):582-584.

[3]Dietz U, Rupprecht HJ, Ekinci O, et al. Angiographic analysis of immediate and long-term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study) [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2001, 53(3):359-367.

[4]Myllarniemi M, Frosen J, Calderon T, et al. Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 1999, 13(2):159-168.

[5]Sabate M, Serruys PW, van der Giessen WJ, et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and β radiation therapy [J]. Circulation, 1999, 100(11):1182-1188.

[6]王一平,谭华炳,贺琴.冠状动脉支架内再狭窄机制及防治研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(9):1078-1079.

[7]Ferns GA, Avades TY. The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental models [J]. Int J Exp Pathol, 2000, 81(2):63-88.

[8]Herbert JM, Bono F, Savi P. The mitogenic effect of H_2O_2 for vascular smooth muscle cells is mediated by an increase of the affinity of basic fibroblast growth factor for its receptor [J]. FEBS Lett, 1996, 395(1):43-47.

[9]刘双森,茅晓.中医药改善PTCA后症状及预防再狭窄的探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(2):231-232.

[10]任毅,陈可冀,阮新民,等.活血化瘀中药防治冠状动脉介入治疗后再狭窄的Meta分析[J].辽宁中医杂志,2008,35(5):641-644.

[11]贾海忠,史载祥.冠状动脉成形术后再狭窄的辨识及对策[J].中医杂志,2001,42(08):494-496.

[12]鹿小燕,史大卓,徐浩.芎芩胶囊干预冠心病介入治疗后再狭窄的研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(1):13-17.

(收稿日期:2009-08-28;修回日期:2009-12-04)

[编辑:崔京艳]