

# 安心颗粒对冠心病介入术后再狭窄的防治作用

程胜军<sup>1</sup> 方显明<sup>2</sup> 何劲松<sup>2</sup> 王 强<sup>2</sup>

(1. 桂林市中医医院内一科, 广西壮族自治区桂林市临桂路2号, 541002; 2. 广西中医学院)

**[摘要]** **目的** 探讨安心颗粒对冠状动脉介入术(PCI)后再狭窄的疗效及其作用机制。**方法** 60例 PCI 术后患者随机分为试验组、对照组, 每组30例。对照组予常规西药治疗, 试验组在常规西药治疗的基础上加用安心颗粒。观察两组患者 PCI 术后6个月内再狭窄率、心血管事件发生率、临床症状及血脂变化; 比较术后1个月白细胞介素-18(IL-18)与超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)水平的变化。**结果** PCI 术后6个月内再狭窄率两组无统计学差异( $P > 0.05$ ); 两组心血管事件发生情况比较有统计学差异( $P < 0.05$ ); 临床总有效率试验组优于对照组( $P < 0.01$ ); 血脂、室壁运动节段数、左室射血分数(LVEF)值试验组改善优于对照组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ); IL-18与 Hs-CRP 水平降低试验组优于对照组( $P < 0.01$ )。**结论** 安心颗粒对降低 PCI 术后再狭窄率与常规治疗相比较并无统计学差异, 但可减少 PCI 术后不良心血管事件的发生, 可调节血脂及 IL-18与 Hs-CRP 水平。**[关键词]** 安心颗粒; 冠状动脉介入治疗; 再狭窄

## Effect of Anxin Granule on the Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention

CHENG Shengjun<sup>1</sup>, FANG Xianming<sup>2</sup>, HE Jinsong<sup>2</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>

(1. Guilin Chinese Medicine Hospital, Guangxi 541002; 2. Guangxi University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** **Objective** To study the effect and mechanism of Anxin Granule (Herba granule for the coronary disease) on the restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Sixty patients after PCI were randomized into test group and control group. The patients in the control group received conventional western medicine treatment, the test group received Anxin Granule additionally. The restenosis rate, incidence of cardiovascular event, and changes of clinical symptoms and blood lipid of both groups in six months were observed. The levels of interleukin 18(IL-18) and high sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) one month after operation were compared with those before operation. **Results** In six months after PCI, the difference between two groups in restenosis was not significant ( $P > 0.05$ ). The incidence of cardiovascular event in both groups was significantly different ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the test group was superior to that of the control group ( $P < 0.01$ ). The improvement in blood lipid, ventricular wall movement section, and left ventricular ejection fraction (LVEF) of the test group was better than that of the control group ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). The decrease of IL-18 and Hs-CRP of the test group was better than that of the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The effect of Anxin Granule on the restenosis rate is not significantly different from that of the conventional western medicine treatment, but is superior in reducing the cardiovascular event incidence after PCI and regulating the level of blood lipid, IL-18 and Hs-CRP.

**Key Words** Anxin Granule (Herbal granule for the coronary disease); Percutaneous coronary intervention (PCI); Restenosis

冠心病是心血管疾病中的高发病, 其治疗方法包括传统的药物治疗, 冠状动脉介入治疗(PCI)及外科冠状动脉旁路移植术(CABG)。目前 PCI 已成为冠心病治疗的重要手段。我国于1984年开始开展 PCI, 且每年以30%~40%的速度增长<sup>[1]</sup>, 冠心病介入治疗的广泛应用, 给患者带来益处的同时, 也伴随出现了一些无法克服的缺点, 其并发症急性血管闭塞及术后血管再狭窄(RS)在一定程度上限制了 PCI 的远期疗效。如冠状动脉球囊扩张术后6个月再狭窄发生率可高达50%<sup>[2]</sup>。经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)加裸支架植入术后6个月再狭窄发生率高达12%~60%<sup>[3]</sup>。药物涂层支架术后6个月再狭窄发生率5%~10%<sup>[4]</sup>, 再狭窄严重影响了支架的远期疗效, 需要再次 PCI 或 CARG, 导致费

用增加。中医药在冠心病的防治中历来有着改善临床症状明显, 患者容易接受等优势, 与冠心病介入手术互补性很强, 可见, 在临床中开展中西医结合防治 PCI 术后狭窄具有理论意义和实际价值。故观察具有益气化痰逐瘀功效的安心颗粒对冠心病患者 PCI 术后狭窄率、重大心血管事件发生率、临床症状、血脂及白细胞介素18(IL-18)与超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)水平的影响, 探讨安心颗粒对 PCI 后 RS 的疗效及其作用机制。评价其干预 PCI 后 RS 的效果, 为临床应用提供可靠的依据。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

参照 WHO《缺血性心脏病的命名和诊断标准》中冠心病诊断标准<sup>[5]</sup>及中国中西医结合学会冠心病中医诊断标准<sup>[6]</sup>。冠脉 PCI 术成功标准及再狭窄标准(参照

《美国经皮冠状动脉介入治疗指南(2005年修订版)》<sup>[7]</sup>。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:①符合诊断标准,冠脉造影证实冠状动脉有显著狭窄(>50%),行PCI术成功的患者;②同意参加试验;③年龄≤70岁;④无严重的肝肾功能不全、脑出血等并发症的患者。

排除标准:①重要资料不全者;②试验中出现严重不良反应,严重并发症或病情迅速恶化需终止试验者;③试验中自行退出或未完成整个疗程而影响疗效判断者;④参加其他临床试验的患者。

1.3 一般资料

选择2007年5月~2008年7月广西中医学院附属瑞康医院心内科冠心病PCI术后住院患者。将符合纳入标准的60例患者采用随机数字表法分为试验组和对照组,试验组30例,其中男性20例,女性10例;年龄34~70岁,平均(57.9±5.2)岁;伴发高血压16例,糖尿病6例,高血脂12例;单支血管病变19例,多支血管病变11例。对照组30例,其中男性22例,女性8例;年龄39~70岁,平均(58.1±3.9)岁;伴发高血压13例,糖尿病9例,高血脂9例;单支血管病变23例,多支血管病变7例。两组间一般资料经统计学处理,组间各项参数均衡性良好,具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组予西医常规治疗:术后常规应用阿司匹林(德国Bayer Health Care AG,进口药品注册证号H20050059)、低分子肝素钠(法国AVENTIS Pharma Specialites,进口药品注册证号H20030602)、氯吡格雷(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司,国药准字J20040006)、硝酸甘油(北京益民药业有限公司,国药准字H11020289)、美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025391)、阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051409)等药物。

试验组在上述西医常规治疗的基础上,于术后当天加用安心颗粒(组成:人参6g,桂枝10g,瓜蒌壳10g,水蛭6g,茯苓13g,每袋3.5g,由本院制剂室生产,批号:990816),每次3.5g,每日3次,与西药间隔0.5h后温开水送服,连续服用6个月。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 一般指标 血常规及肝、肾功能等。

2.2.2 主要指标 ①再狭窄发生率;②术前及术后6个月的中医主要症状积分;③术前及术后6个月的心脏超声的室壁运动指数(WMI)、左室射血分数(LVEF)值及术后6个月的血脂值;④术前及术后1个月的Hs-

CRP与IL-18值;⑤不良心血管事件发生情况。

2.2.3 冠状动脉再狭窄观察方法 ①仪器:采用美国通用电气公司LCN双向数字减影血管造影机。②方法:术中、术后即刻及术后6个月采用Seldingers法穿刺右股动脉,以Judkins法行左右多投照体位冠脉造影检查,检测冠脉直径及狭窄程度,随访时和当初的投照角度相同,完成随访造影后,由两位有经验的技师对术前、术后和随访复查冠脉造影的结果应用计算机辅助定量测量冠状动脉造影(QCA)进行测定,用指引导管校定,对病变冠脉狭窄处自动勾边,采用双盲测量冠脉直径及狭窄程度后,取平均值。获取QCA有关参数及计算公式如下:参考血管直径(RD)=病变前后相关血管段近段内径。病变最小血管内径(MLD)=病变最狭窄处冠脉内径。早期内径获得=介入治疗后即刻获得MLD-介入前MLD。晚期内径丢失=介入治疗后即刻获得MLD-随访MLD。内径丢失指数=晚期内径丢失/早期内径获得×100%。

2.2.4 Hs-CRP与IL-18的测定 PCI术前、术后1个月分别采集患者外周血6ml,分离血清备检。Hs-CRP检测试剂为芬兰Orion公司产品,采用胶乳增强免疫比浊法,检测仪器为日立-7060全自动生化分析仪。IL-18测定试剂盒购自R&System公司,采用夹心酶联免疫吸附法,检测仪器HP1100型高效液相色谱仪(美国惠普公司产品)和HP1046A型荧光检测器(美国惠普公司产品),严格按照试剂盒说明操作,检测灵敏度为15pg/ml。

2.3 疗效评定标准

中医证候疗效评定:参照《中医量化诊断》<sup>[8]</sup>分析计分方法:对主要症状分主症和次症,采取半定量分别计分,根据患者症状轻重程度分为无(0分)、轻(1分)、中(3分)、重(5分),症状轻重介于两级之间,可分别计2、4分。以治疗前后的积分差值比较评定疗效。疗效(n)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%,显效:临床症状、体征明显改善,n≥70%;有效:临床症状、体征均有好转,30%≤n<70%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,n<30%。

2.4 统计学方法

数据处理采用PEMS 3.1统计软件。计数资料的组间比较采用χ<sup>2</sup>检验,计量资料采用t检验,等级资料采用Ridit分析。

3 结果

3.1 两组患者治疗6个月内再狭窄发生情况比较 PCI术后6个月内试验组再狭窄2例,对照组3

表1 两组患者术前及术后6个月主要症状积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间   | 例数 | 胸痛(闷)       | 乏力          | 气短          | 自汗          | 心悸          | 发作频率        |
|-----|------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 试验组 | 术前   | 30 | 2.61±0.63   | 1.75±0.46   | 1.07±0.67   | 1.02±0.82   | 1.78±0.21   | 1.61±0.36   |
|     | 术后6月 | 30 | 1.22±0.82*△ | 0.75±0.43*△ | 0.17±0.31*△ | 0.32±0.22*△ | 0.58±0.21*△ | 0.21±0.39*△ |
| 对照组 | 术前   | 30 | 2.62±0.43   | 1.76±0.32   | 1.08±0.22   | 1.03±0.32   | 1.72±0.21   | 1.60±0.40   |
|     | 术后6月 | 30 | 1.93±0.66*  | 1.07±0.32*  | 0.42±0.63*  | 0.52±0.30*  | 0.69±0.28*  | 0.85±0.65*  |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组术后6个月比较,△ $P<0.01$

表2 两组患者术前及术后6个月超声心动检测及血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间    | 例数 | LVEF(%)     | WMI(分)      | 总胆固醇<br>(mmol/L) | 甘油三酯<br>(mmol/L) | 高密度脂蛋白<br>胆固醇(mmol/L) | 低密度脂蛋白<br>胆固醇(mmol/L) |
|-----|-------|----|-------------|-------------|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 试验组 | 术前    | 30 | 52.6±7.9    | 2.69±0.9    | 6.91±1.12        | 2.92±1.04        | 0.95±0.25             | 3.73±0.78             |
|     | 术后6个月 | 30 | 59.6±8.9**△ | 1.70±0.3**△ | 4.16±0.74**△     | 1.77±0.53**△     | 1.42±0.28**△          | 2.13±0.36**△          |
| 对照组 | 术前    | 30 | 51.1±8.1    | 2.70±0.8    | 6.85±1.17        | 2.89±1.05        | 0.91±0.27             | 3.72±0.87             |
|     | 术后6个月 | 30 | 55.1±8.3*   | 2.30±0.4*   | 5.28±0.94*       | 2.15±0.95*       | 1.07±0.18*            | 2.79±0.58*            |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组术后6个月比较,△ $P<0.05$

例,试验组冠状动脉血管再狭窄率与对照组无统计学差异( $P>0.05$ )。

3.2 两组患者术前及术后6个月中医证候疗效比较

试验组临床症状改善总有效率为83.33%,对照组临床症状改善总有效率为70.00%。试验组的症状疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表1示,两组患者治疗后症状积分均明显减少,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,试验组的症状积分明显低于对照组( $P<0.01$ )。

3.3 两组患者术前及术后6个月超声心动检测及血脂水平变化比较

表2示,对照组LVEF、WMI较治疗前有改善( $P<0.05$ ),治疗组LVEF、WMI改善明显( $P<0.01$ )。治疗后试验组LVEF较对照组升高程度高,WMSI下降明显,两组各项指标的差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者术后6个月各血脂指标均较治疗前明显改善( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),治疗后组间比较试验组疗效明显优于对照组( $P<0.05$ )。

3.4 两组患者术前及术后1个月血清IL-18及Hs-CRP测定值比较

表3 两组患者术前及术后1个月血清IL-18及Hs-CRP测定值比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间    | 例数 | IL-18(pg/L)   | Hs-CRP(mg/L) |
|-----|-------|----|---------------|--------------|
| 试验组 | 术前    | 30 | 80.45±23.62   | 14.68±5.43   |
|     | 术后1个月 | 30 | 46.81±20.18*△ | 6.24±3.43*△  |
| 对照组 | 术前    | 30 | 79.82±22.95   | 13.95±5.58   |
|     | 术后1个月 | 30 | 61.93±18.23*  | 10.76±2.54*  |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组术后1个月比较,△ $P<0.01$

表3示,两组患者介入术1个月后试验组及对照组的血清IL-18和Hs-CRP测定值较介入前比较有明显

降低( $P<0.01$ );且介入术1个月后试验组及对照组血清IL-18和Hs-CRP测定值比较明显降低( $P<0.01$ )。

3.5 两组患者治疗期间不良心血管事件发生情况比较

PCI术后6个月内试验组发生急性左心衰1例,而对照组发生急性心肌梗死2例,再次PCI 2例,恶性心律失常2例,急性左心衰竭2例。治疗后随访期间心血管不良事件发生率治疗组与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

4 讨论

PCI术后再狭窄是机体受损后多因素应答和多环节作用结果,目前认为,再狭窄发生的机制早期主要是术后血管内膜撕裂,夹层分离,血小板黏附、聚集,致血栓形成,以及血管痉挛或弹性回缩;中后期为血管平滑肌细胞、纤维细胞增殖,最终使血管内膜增生,导致再狭窄;此过程中,血管活性肽分泌平衡失调,炎症因子分泌过盛也是血管内膜增生的重要环节。

冠心病属中医学的“胸痹心痛”、“真心痛”等范畴。《类经》言:“病之先受者为本,病之后变者为标”,PCI术后正是“病之后变者”,故RS以“先受者”冠心病为本。《医门法律·中寒门》言:“胸痹心痛,然总由阳虚,故阴得乘之”,心阳不足,无力推动血液在脉道中运行,则血行瘀滞致心脉痹阻;心阳虚弱,不能坐镇于上而行阳气,则无权照化阴寒,制阴于下,从而阴寒邪气上乘阳位,复加球囊损伤,心阳更虚,瘀血更重,寒凝更甚,再狭窄出现。大量临床观察显示,再狭窄的患者多有胸闷、胸痛,且多伴有气短、虚寒及血瘀的症状,表明了心阳(气)亏虚、痰瘀互结是再狭窄的中医基本病机。陈伯钧等通过系统聚类法对61例冠心病患者治疗围手术期患者进行中医辨证分型研究,结果显示,患者介入手术后均以气虚证、血瘀证及痰浊证多见<sup>[9]</sup>。

安心颗粒正是基于胸痹“脏气虚于内,痰瘀痹于中”之病机认识,采用人参、桂枝、瓜蒌壳、水蛭、茯苓等中药制成。方中人参大补元气、安神益心为君。正如王清任所言“元气虚,必不能达于血管,血管无气,必然停留而瘀”。术后症状稳定者,其血瘀之症缓解,其气虚之实仍需补益,否则血瘀复发于气虚。故当以补气活血之法,调理气虚血瘀之机,可有效地预防RS之复发。桂枝通阳行脉,助阳化气为臣。遵张仲景对胸痹“阳微阴弦”的认识及刘渡舟老师“心为阳中之太阳”之见,临床上PCI术前阳气亏虚、胸阳不展,术后其症状虽有改善,但其阳气亏虚、胸阳不展的病机仍有而立。正如喻嘉言所说:“胸中阳气,如离照当空,旷然无外,设地气一上,则窒塞有加,故知胸痹者,阳气不用,阴气上逆候也。”瓜蒌理气宽胸,化痰泄浊,水蛭活血逐瘀,通脉散结,同为佐药,遵尤在泾《金匱要略心典》云:“阳痹之处,必有痰浊阻其间耳”及《血证论》中说“须知痰水之壅,由于血使然”,“血积既久,亦能化为痰水”。茯苓益心脾宁心安神为使药,《神农本草经》曰:“主胸胁逆气,心下结痛,久服安魂、养神、不饥、延年。”《本草衍义》曰:“此物行水之功多,益心脾不可阙也”。诸药合用共奏益气通阳、化痰逐瘀之功效。另外,现代药理表明,人参能够促进内皮细胞产生一氧化氮,扩张冠状血管,增加冠脉血流<sup>[10]</sup>。水蛭对损伤侧血管内膜增生有明显的减轻作用<sup>[11]</sup>;水蛭素可显著抑制兔动脉平滑肌细胞(VSMC)的增殖<sup>[12]</sup>。

本试验结果表明,常规治疗加用安心颗粒对降低PCI术后再狭窄的发生率与常规治疗相比并无明显差异。但是运用安心颗粒治疗冠心病介入术后患者,可减少支架术后患者不良心血管事件的发生,减轻患者主观症状。同时安心颗粒与常规治疗联合使用可起到调节患者血脂及炎性因子IL-18与Hs-CRP水平,增加心脏有效收缩作用。本试验可降低再狭窄的危险因素,且能改善患者主观症状但不能降低PCI术后再狭窄的发生率,推测可能原因有二:①血管造影再狭窄和临床再狭窄之严重度不一致;②本研究的病例数量较少,试验结果的重现性仍有待进一步证实。本试验表明,安心颗粒可降低PCI术后血脂和Hs-CRP和IL-18,从西医角度看,冠状动脉介入后RS的相关危险因素有:多支病变、复杂病变、血脂高、血黏度高、纤溶系统异常、自由基增多、血浆同型半胱氨酸水平升高、胰岛素抵抗、交感神经功能亢进等,现代中医研究发现,上述情况均与痰浊有关。实验研究也证实,安心颗粒可以显著降低血脂紊乱新西兰兔血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白B及TC/HDL-C、LDL-C/

HDL-C比值,对于高脂血症的大鼠模型,安心颗粒可以降低血脂和CRP,提示安心颗粒具有良好的调脂和抗炎作用<sup>[13]</sup>。由此推测具有益气通阳、化痰逐瘀之功效的安心颗粒可作用于血管平滑肌细胞、内皮细胞、血小板、凝血-纤溶系统、血脂、炎症因子等动脉粥样硬化和再狭窄的多个靶点,其对冠心病PCI术后患者是多靶点的整体调节,有抑制VSMC增殖的作用。但其更深层的作用机制还有待进一步研究。

### 参考文献

- [1]中华医学会心血管病学分会,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]Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels [J]. Eur Heart J, 2006, 27(3):260-266.
- [3]Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(8):1283-1288.
- [4]Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3):507-514.
- [5]缺血性心脏病的命名和诊断标准.国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化联合专题组的联合报告[J].中华心血管病杂志,1981,9(1):75.
- [6]中国中西医结合学会心血管病学会.冠心病中医诊断标准[J].中西医结合杂志,1991,11(5):257.
- [7]颜红兵,马长生,崔勇编译.美国经皮冠状动脉介入治疗指南[M].北京:中国环境科学出版社,2006:9-19.
- [8]徐迪华,徐剑秋.中医量化诊断[M].南京:江苏科学技术出版社,1997:35-100.
- [9]陈伯钧,原铁,潘宗奇,等.冠心病介入治疗围手术期中医辨证分型研究[J].江苏中医药,2007,39(7):25-27.
- [10]Leung KW, Cheng YK, Mak NK, et al. Signaling pathway of ginsenoside-Rg<sup>1</sup> leading to nitric oxide production in endothelial cells [J]. FEBS Lett, 2006, 580(13):3211-3216.
- [11]周小明,陆再英,汪道文.水蛭素粗提物对实验性动脉内膜增生的抑制作用[J].中药药理与临床,1996,(2):17-19.
- [12]周小明,陆再英.水蛭素对培养的兔动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].中国循环杂志,1996,11(2):103-105.
- [13]方显明,袁颖,吴韬宏,等.安心颗粒对血脂紊乱家兔血脂及主动脉超微结构的影响[J].中西医结合学报,2005,3(4):299-302.

© 1994-2011 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[编辑:叶晨]