

经皮冠状动脉介入术后气虚血瘀证对抗栓疗效的影响

张 娅^{*} 陈 慧² 李灿东³ 吴红霞² 林云钗²

(1. 福建中医药大学中西医结合研究院,福建省福州市闽侯上街华佗路 1号,350108;

2. 福建省立医院心内科; 3. 福建中医药大学中医证研究基地)

基金项目: 卫生部科学研究基金福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ2008-2-059)

* 通讯作者: myquickemai@ sina. com, (0591) 88835441

摘要 目的 探讨经皮冠状动脉介入(PCI)术后主要心血管事件(MACE)的独立危险因素。方法 123例PCI成功的冠心病患者进行术后规范抗栓治疗,同时中医辨证分为气虚血瘀组49例和非气虚血瘀组74例,7天后所有患者采血检测血小板计数(PLT)、最大血小板聚集率(MPA)、血浆遗传性假血友病因子(vWF)、血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPIIb/Ⅲa)、凝血酶原片段1+2(F1+2)和纤维蛋白原(Fg),运用Logistic回归筛选出PCI术后1年MACE的独立危险因素。结果 PCI术后气虚血瘀组MPA、vWF、GPIIb/Ⅲa高于非气虚血瘀组($P < 0.05$),而PLT、F1+2和Fg两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PCI术后气虚血瘀证仍存在明显的血小板活化和血管内皮损伤,是PCI术后MACE的独立危险因素之一。

关键词 经皮冠状动脉介入术;气虚血瘀证;抗栓治疗;主要心血管事件

Influence of Syndrome of Qi Deficiency with Blood Stasis on the Anti-thrombosis Effect after Percutaneous Coronary Intervention

ZHANG Ya¹, CHEN Hui², LI Chandong³, WU Hongxia², LIN Yunchai²

(1. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 350108; 2. Department of Internal Medicine of Heart Diseases, Fujian Provincial Hospital; 3. Research Base of TCM Syndromes, Fujian University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the independent risk factors for the major cardiovascular events (MCVE) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 123 coronary heart disease (CHD) patients successful treated by PCI were given standard anti-thrombosis treatment, and they were classified into the qi deficiency with blood stasis group (49 cases) and non-qi deficiency with blood stasis group (74 cases) according to TCM syndrome differentiation. Seven days later, all patients were examined with blood test to observe their platelet count, maximum platelet aggregation (MPA), plasma hereditary false hemophilia factor vWF, platelet membranous glycoprotein II b/III a (GPII b/III a), prothrombin fragment 1+2 (F1+2), and fibrinogen (Fg). Using Logistic regression analysis to screen out the independent risk factors for MCVE one year after PCI. **Results** The MPA, vWF, and GPII b/III a of the qi deficiency with blood stasis group were higher than those of the non-qi deficiency with blood stasis group ($P < 0.05$), while the platelet count, F1+2, and Fg of the two groups were without statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** There still exists the obvious platelet activation and vascular endothelial injury in qi deficiency with blood stasis after PCI. This is one of the independent risk factor for MCVE after PCI.

Key Words percutaneous coronary intervention (PCI); qi deficiency with blood stasis; anti-thrombosis; major cardiovascular events (MCVE)

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病血运重建的重要手段,术后积极抗栓治疗对减少心肌损伤、预防支架内血栓形成和再狭窄、降低死亡率有重要意义。抗栓治疗包括抗血小板治疗和抗凝治疗。大规模的临床研究表明^[1-3],阿司匹林联合氯吡格雷是PCI术后患者抗血小板治疗的基础。低分子肝素可替代普通肝素成为PCI患者安全有效的抗凝制剂。气虚血瘀是冠心病的基本病理变化,也是PCI术后的主要病机,本

研究试从中医辨证的角度探讨PCI术后气虚血瘀证对抗栓远近期疗效的影响,现总结报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

123例病例均来源于2008年7月~2009年7月福建省立医院收治的行PCI术成功的冠心病患者,其中男性98例,女性25例;年龄39~86岁,平均年龄(63.67±11.03)岁;稳定性心绞痛(SAP)16例,不稳定性心绞痛54例,急性ST段抬高心肌梗死47

例,急性非ST段抬高心肌梗死6例,陈旧性心肌梗死8例;吸烟42例,冠心病家族史8例,合并高血压78例,合并糖尿病34例,合并高脂血症64例

1.2 纳入标准

①符合WHO制定的缺血性心脏病的诊断标准^[4],并经冠状动脉造影证实病变血管狭窄程度超过50%。②行PCI成功 PCI成功标准:临床心肌缺血症状缓解或消失,术后狭窄<20%,心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流达到3级,且不伴有严重并发症。

1.3 排除标准

①对阿司匹林、氯吡格雷、肝素和造影剂过敏者;②既往有活动性消化性溃疡史、脑出血或蛛网膜下腔出血等出血性疾病史;③血小板计数<100×10⁹/L;④红细胞压积<30%;⑤凝血酶原时间超过正常上限1.5倍;⑥肌酐清除率<25ml/min;⑦伴发严重疾病,预计存活时间不超过1年者;⑧采血前1周内使用血小板膜糖蛋白IIb/IIIa(GPIIb/IIIa)拮抗剂者。

2 方法

2.1 PCI术后抗栓治疗方案^[5]

患者于术前12h内服用阿司匹林肠溶片(商品名拜阿司匹灵,德国拜耳医药保健有限公司,100mg/片,批号080359)300mg硫酸氢氯吡格雷片(商品名波立维,杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司,75mg/片,批号080508)300mg,术中应用普通肝素钠注射液(北京赛生药业有限公司,1.25万U/2ml,批号080362),100U/kg,手术时间每延长1h则补充注射2000U,根据术中血流情况适时应用盐酸替罗非班氯化钠注射液(商品名欣维宁,武汉远大制药集团有限公司,5mg/100ml,批号080603)。术后皮下注射低分子肝素钠注射液(商品名克赛,赛诺菲—安万特制药有限公司,40mg/0.4ml,批号080542)7天,0.4ml/12h;口服阿司匹林肠溶片300mg/d,服用1个月后改为100mg/d,长期维持;硫酸氢氯吡格雷片75mg/d,至少口服1年。

2.2 中医辨证分型

采血后12h内根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中冠心病气虚血瘀证诊断标准分为气

虚血瘀证和非气虚血瘀证。

2.3 检测指标及方法

所有入选患者均于PCI术后第8天清晨空腹肘静脉采血,检测血小板计数(PLT)、最大血小板聚集率(MPA)、血浆遗传性假血友病因子(vWF)、血小板膜糖蛋白IIb/IIIa(GPIIb/IIIa)、凝血酶原片段1+2(F1+2)、纤维蛋白原(Fg)。MPA采用比浊法检测,采用北京普利生LBY2NJ2型血小板凝集仪自动测定,采血后2h内检测完毕。血浆vWF、GPIIb/IIIa、F1+2检测采用酶联免疫吸附实验(ELISA),ELISA试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。血浆Fg采用重庆维多FASCO-3010B全自动血流变仪检测,PLT计数应用MEK-6318血常规测量仪检测。

2.4 随访

通过再入院记录、门诊和电话对入选患者进行跟踪随访1年,记录患者主要心血管事件(心源性死亡、心肌梗死及不稳定型心绞痛)。不稳定型心绞痛判别依据为有典型的临床症状和(或)运动时心电图的缺血改变;心肌梗死判别依据为有临床症状加上心电图典型改变和肌钙蛋白心肌酶学的升高。

2.5 统计学方法

应用SPSS 16.0统计软件进行数据的描述性分析,t检验,非参数检验与Logistic回归分析,符合正态分布的计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量数据以中位数(四分位数区间),即M(QR)表示。

3 结果

3.1 PCI术后气虚血瘀证对近期抗栓疗效的影响

表1示,PCI术后气虚血瘀证患者MPA、血浆vWF、GPIIb/IIIa高于非气虚血瘀证($P < 0.05$),而PLT、血浆F1+2和Fg两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 PCI术后气虚血瘀证对远期抗栓疗效的影响

以PCI术后1年是否发生主要心血管事件(0=否,1=是)为因变量,以年龄、性别、体重指数、是否存在冠心病的危险因素(吸烟、冠心病家族史、高血

表1 PCI术后气虚血瘀证与非气虚血瘀证近期血栓指标比较

组别	例数	PLT($\times 10^9/L$)	Fg(g/L)	MPA(%)	vWF(%)	GPIIb/IIIa(ng/ml)	F1+2(nmol/L)
气虚血瘀组	49	221(182~279)	3.5(2.8~4.4)	42.36±13.39	117.03±20.51	5.27±1.15	1.05±0.39
非气虚血瘀组	74	234(201~267)	3.4(2.9~3.9)	37.13±10.49	108.64±18.52	4.72±1.50	1.00±0.41

注:与非气虚血瘀组比较,* $P < 0.05$ 。

压、糖尿病和高血脂) 是否为气虚血瘀证 是否存在左主干病变 是否冠状动脉多支病变 (≥ 3) 为自变量,采用二分类 Logistic 回归模型,运用 Forward (LR),以 $P \leq 0.15$ 为进入或剔除模型标准,筛选出气虚血瘀证 糖尿病病史为 PCI 术后 1 年主要心血管事件的独立危险因素,见表 2

表 2 PCI 术后 1 年再发不良心血管事件的主要危险因素

项目	B	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% 可信区间	
						下限	上限
气虚血瘀证	1.514	0.511	8.783	0.003	4.543	1.670	12.363
糖尿病病史	1.090	0.516	4.470	0.035	2.975	1.083	8.176

4 讨论

冠心病属中医学“胸痹”、“真心痛”范畴,其病机总属本虚标实,本虚是指阴阳气血亏虚,标实为气滞、寒凝、痰浊、血瘀交互为患,本虚标实常常相兼为病,虚实夹杂,其中气虚血瘀是冠心病的基本病理变化。PCI 作为一种治疗手段,虽然可使胸痛、胸闷等症状即刻得以缓解,但不能从根本上改变冠状动脉粥样硬化,也不能根除冠心病。冠心病多见于中老年患者,脏腑功能自然衰退,且 PCI 术后元气受损,正气日虚,心血不运,加之络脉脉体损伤,引发络脉蜷缩,络中气血振动,部分“已动之血,有不能复还故道者”,或产生离经之血,以致瘀血内停,痹阻脉络。可见,气虚血瘀是 PCI 术后的主要病机。

现代医学研究发现,PCI 术引起血管内皮损伤,血小板活化,凝血系统激活,增加了血栓形成的风险。本研究发现 PCI 术后气虚血瘀证患者虽经标准抗栓治疗,但仍然存在血浆 vWF、GPII b/IIIa、MPA 水平升高 ($P < 0.05$),而 PLT 计数与非气虚血瘀证相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。气虚血瘀证是术后 1 年主要心血管事件的独立危险因素,血浆 vWF 主要由血管内皮细胞合成,与未活化血小板上的 GPII b 结合后完成血小板的黏附作用,是血管内皮损伤的标志之一。vWF 与 GPII b 结合致使 GPII b/IIIa 分子上的 vWF 受体暴露,产生 GPII b/IIIa 与 vWF 的结合反应,GPII b/IIIa 构型从静止形式转变为活化状态,实现血小板活化,从而与配体 Fg 结合,完成血小板聚集。血小板聚集功能的测定是血小板体外功能评价的金标准^[7],对于临床上诊断血栓前状态和血栓性疾病具有重要意义。所以血浆 vWF、GPII b/IIIa、MPA 水平升高提示机体存在血管内皮损伤和血小板的激活。本研究显示,PCI 术后气虚血瘀证患者与非气虚血瘀证患者相比,血浆 F1+2、Fg

水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明 PCI 术后气虚血瘀证不影响机体的凝血过程。原因可能是 PCI 术后冠状动脉痉挛,局部切变率增高。高切变率影响血小板与配体之间的相互作用特征,其诱导的血小板聚集主要依赖于 vWF-GPII b/IIIa 复合物,血小板牢固地黏附在其表面,并经血流的冲刷而不脱落。高切变率时凝血酶不参与血小板的激活,可能是切变力激活了结合在 GPII b/IIIa 上的 vWF 因子,引起血小板的活化^[8]。

综上所述,在目前 PCI 术后强化抗栓治疗的基础上,气虚血瘀证仍然影响机体血小板的活化和血管内皮功能,而对血小板的数量和凝血功能没有影响,是 PCI 术后 1 年主要心血管事件的独立危险因素。对于 PCI 术后患者,有必要联合应用中医益气活血法,以提高目前抗栓治疗方案的远近期疗效。

参考文献

[1] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2001, 345(7): 494- 502.

[2] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527- 533.

[3] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19): 2411- 2420.

[4] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组.缺血性心脏病的命名及诊断标准[J].中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75- 76.

[5] 艾辉,王玉梅,朱小玲,等.血栓抽吸对直接经皮冠状动脉介入治疗预后的影响[J].中华医学杂志, 2010, 90(11): 728- 731.

[6] 邵筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002: 68- 73.

[7] Moran N, Kiernan A, Dunne E, et al. Monitoring modulators of platelet aggregation in a microtiter plate assay[J]. Anal Biochem, 2006, 357(1): 77- 84.

[8] Spiel AO, Gilbert JC, Ilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2008, 117(11): 1449- 1459.

(收稿日期: 2010- 09- 14; 修回日期: 2010- 12- 21)

[编辑: 邓媛]