

• 综 述 •

中医药防治经皮冠状动脉介入术后无复流现象概述

吕仕超¹ 张军平^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193 2. 天津中医药大学第一附属医院)

* 通讯作者: tjzhctm@163.com, (022)27432016

[摘要] 无复流现象(NR)是经皮冠状动脉介入术(PCI)术后恶性心律失常、心力衰竭、心源性猝死等心血管事件的独立预测因素,急诊 PCI 时其发生率高达 30%,已经成为 PCI 术后诸多问题中研究的焦点。现代医学尚无理想的防治方法,中医学防治 NR 多从整体出发,可作用于 NR 的多个病理环节,具有多层面、多途径、多靶点的作用特点,其疗效是综合作用的结果。但是中医药防治 NR 也面临着一些问题,如理法方药仍需梳理,综合防治方案有待优化,作用机制尚需深入研究等。

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗;无复流;中医药

经皮冠状动脉介入术(PCI)是冠心病的有效治疗方法,挽救了无数患者的生命,其成功率已达到 95% 以上。随着 PCI 的广泛开展,其带来的再狭窄、无复流、再灌注损伤等问题也日益显现,严重影响了患者的生活质量和远期预后。PCI 术后并发症为中医药提供了切入点,中医药干预冠心病的重心也逐渐后移,更多的关注 PCI 带来的新问题。中医药干预再狭窄已取得了一定的成果,然而经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)再狭窄发生率高达 30%~50%,裸支架(BMS)和药物洗脱支架(DES)的出现使得再狭窄发生率显著降低,由 BMS 的 10%~35% 下降到 DES 的 10% 以下^[1-2]。目前无复流(NR)现象已经成为 PCI 术后诸多问题中研究的焦点,急诊 PCI 时其发生率高达 30%,是 PCI 术后恶性心律失常、心力衰竭、心源性猝死等心血管事件的独立预测因素^[3]。从中医学角度认识 NR,采用中医药防治 NR,显得尤为重要。

1 中医学对无复流现象的认识

NR 是 PCI 术后的常见并发症,属于科学技术进步带来的新问题,中医学对此没有相关的论述。NR 患者的临床表现特异性较低,可没有症状,也可表现为胸闷、胸痛、心律失常、心源性休克等,严重者甚至死亡。目前学者多从络病理论认识 NR。外力开通闭塞的络脉使得心络受损,引起络脉缠急,加之痰瘀内阻,导致气血运行缓慢甚至中断;或络脉再通后痰瘀之邪未能尽除,沿络脉走势下行,阻滞于下一级络脉,导致气血运行不畅,发生 NR。络脉缠急与络脉瘀阻相互影响,互为因果^[4]。也有学者认为,PCI 后 NR 是脏腑阴阳气血失调使气滞、血凝、痰浊、毒瘀致心络瘀滞,临床可分为气滞血瘀型、痰瘀

交阻型、阳虚血凝型、毒滞瘀结型进行辨证论治^[5]。NR 的发生与多种因素有关,其可能机制有:微血管结构和功能完整性损伤、血小板激活、微栓子栓塞、白细胞聚集及氧自由基损伤等^[6]。这为中医药从多层面、多途径、多靶点干预 NR 提供了切入点,体现了中医学整体调节的特点。应当结合现代医学对 NR 的认识,系统复习文献,积极寻求防治 NR 的理法方药。

2 中医药防治无复流现状

2.1 中药复方对无复流的作用

中药复方通过配伍,可以达到减毒增效的目的。然而,中药复方干预 NR 的研究相对较少。将来自 9 个临床中心 219 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,随机分为通心络组 108 例和对照组 111 例,2 组患者分别以起始剂量 2.08g 给予通心络和安慰剂,在急诊 PCI 治疗前给予阿司匹林 300mg 和氯吡格雷 300mg,然后给予通心络 1.04g,每日 3 次,PCI 治疗后连续给药 6 个月,结果显示,通心络胶囊能够显著降低患者心肌 NR 和梗死面积^[7]。实验研究也表明,单纯低负荷剂量通心络在缺血前 1h 预处理可以减轻小型猪心肌 NR 及缺血再灌注损伤,其机制是通过 PKA 信号通路上调 Ser1179 和 Ser635 磷酸化 eNOS^[8]。此外,也有将中医辨证因素纳入中药复方对 NR 作用的观察中的。将首次诊断为 ST 段抬高急性心肌梗死(AMI)并接受急诊直接 PCI 治疗成功(Killip I—II),同时符合中医气阴两虚和心血瘀阻证的 35 例患者,随机分为治疗组 17 例和对照组 18 例,治疗组在西药常规治疗基础上加用益气养阴、活血化瘀的西洋参和丹参制剂,对照组在西药常规治疗基础上加用安慰剂,治疗 3 个月后显示

中医益气养阴活血法能改善AMI患者直接PCI术后的临床症状,对心肌微循环血流灌注与心肌收缩能力的改善有一定作用^[9]。

2.2 有效单体对无复流的作用

有效单体干预NR的研究相对较多,表现为不同功效中药的提取物从临床与实验角度的研究。将经单光子发射型计算机断层显像(SPECT)诊断为NR的患者,随机分为治疗组40例和对照组42例,对照组予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上静脉给予川芎嗪注射液,结果显示,川芎嗪可显著改善心肌组织灌注,减轻心肌NR现象^[10]。检测88例AMI患者(无复流+丹参酮ⅡA治疗组28例,无复流无丹参酮ⅡA治疗组20例,有复流不用丹参酮ⅡA治疗组40例)治疗后第4周外周血的血清细胞因子和内皮祖细胞(EPCs)计数,以30例稳定型心绞痛作为对照组,结果表明,丹参酮ⅡA可通过调节细胞因子和EPCs的表达进而改善AMI患者NR现象^[11]。此外,实验研究也表明,川芎嗪可减少兔心肌梗死再灌注后心肌NR面积和心肌梗死面积,减轻心肌损伤,且效果与尼可地尔相当^[12];大蒜素能有效地防治中华小型猪急性心肌梗死PTCA术后无复流现象,并显著缩小NR的范围,其作用优于前列地尔^[13];葛根素能减轻兔AMI再灌注后心肌NR程度、缩小梗死面积,且呈一定量效关系^[14];姜黄素通过提高内源性抗氧化剂的含量,减轻过氧化损伤,抑制白细胞、血小板活化,改善微循环,进而减小SD大鼠心肌缺血再灌注后心肌梗死面积,减轻NR的发生^[15]。

3 中医药防治无复流的思考

现代药理研究表明,中药有促血管新生、抗血小板聚集、抑制炎症反应及改善血液流变性等作用,可在NR的多个病理环节起作用。目前中医药对NR作用研究尚处于起步阶段,研究证据较少,未能充分发挥中医药的优势。

3.1 微血管结构损伤与血管新生

微血管结构完整性破坏导致的微循环障碍是NR的核心发病机制,因而促血管新生以恢复微血管结构的完整性,在NR防治中显得尤为重要。《素问·阴阳应象大论》明确提出“心生血”,清代张志聪也认为,“血乃中焦之汁,……奉心化赤而为血。”现代研究显示,心生血主要分为心体生血和心脉生血。心体生血,通过血管新生,建立心脏侧支循环;心脉生血,通过动员内皮祖细胞参与受损内皮的修复和缺血心肌的血管新生,进而发挥生血的作用。中药

可促进损伤心肌的修复,如川芎嗪注射液可促进心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生,其机制可能与促进VEGF mRNA的表达有关^[16]。研究中药及其复方促血管新生作用机制,对防治NR,乃至冠心病都具有重要的现实意义。

3.2 血栓形成与涤痰化瘀

微血栓主要来源于挤压脱落的粥样斑块碎片和血小板激活导致的微血栓形成,造成微血管阻塞,影响了血液运行。临床上常用血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂及血栓抽吸装置防治血栓形成。强化降脂也可降低无复流的发生,PCI术前使用强化他汀治疗比标准他汀治疗能更有效地改善急性冠脉综合征患者的心肌灌注、减轻心肌损伤^[17]。生活水平的提高,饮食结构的改变及好逸少动的生活方式,使得冠心病痰瘀互阻证逐渐增多。PCI并没有阻止冠状动脉粥样硬化(AS)的进程,其不能从根本上改变冠心病的证候特点。脂质代谢紊乱是AS形成的主要原因之一,归属于中医学痰浊的范畴;AS及PCI术后的微血栓均可从瘀论证。痰浊与瘀血,二者同源而异物,既是病理产物又是致病因子,常互相影响,正如张山雷云:“痰涎积于经隧则络中之血必滞,血积既久亦能化为痰水。”因而治疗上也应痰瘀同治,采用涤痰化瘀方药进行干预,可取得较好的效果。

3.3 炎症反应与清热解毒

清热解毒中药可减少炎症反应,保护血管内皮功能,稳定易损斑块。阴虚毒瘀是易损斑块及其所致的急性冠脉综合征的主要病机,热毒贯穿其中,既是病理因素,又是致病因素,是斑块易损和破裂的关键因素,阴虚则热,日久则热聚成毒,结于局部,造成炎症细胞在斑块内大量浸润,热毒日久又会耗伤阴液,加重阴虚;阴虚则血流不畅,血液稠浊,易于成瘀,热甚伤血,热与血结,亦可致瘀,瘀血日久不散,既可致新血不生,阴液难复,又可酝酿成毒,形成毒瘀相结于络脉的顽疾^[18]。研究发现,去除白细胞的血液再灌注缺血心肌可减轻NR和心肌梗死面积,提示白细胞聚集及其与内皮细胞的黏附,可能是产生NR的机制之一^[19]。运用清热解毒中药从抑制炎症反应角度防治NR,具有其合理性。

4 小结

随着PCI的广泛开展,NR现象也日益常见。NR的发病机制虽然还不十分清楚,但相关的病理环节已经明确。然而如何针对与NR相关的众多病理环节进行干预,现代医学尚缺乏理想的方法。中医学具有整体调节的优势,防治NR可从整体出发,

进行多层面、多途径、多靶点的干预,其效应也是综合作用的结果。利用现代科学技术,探索中药干预PCI术后微血管结构损伤、血栓形成、炎症反应等的效应和机制,可能为NR的防治提供新方向。今后可以从以下几方面展开研究:①梳理理法方药,筛选有效的基础方药;②深入研究作用机制,系统研究复方及有效单体的作用特点;③优化现行方案,形成综合、有效的防治方案,提高临床疗效,改善预后。

参考文献

- [1] Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options[J]. In J Cardiol, 2002, 83(3):199-205.
- [2] 韩雅玲. 经皮冠状动脉介入术相关并发症的诊治现状与思考[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(7):589-590.
- [3] Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(7):950-957.
- [4] 吴宝, 刘红旭, 李爱勇. 心肌缺血/再灌注无复流机制及中医学思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(6):106-109.
- [5] 汶医宁, 庞莉, 刘利. 急性心肌梗死血运重建后无复流中医证治探讨[J]. 陕西中医, 2010, 31(3):329-330.
- [6] 杨跃进. 经皮冠状动脉介入治疗中无再流的诊断、治疗和预防[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7):662-664.
- [7] 张海涛, 贾振华, 张健, 等. 通心络对急性心肌梗死后无复流的保护和长期效果: 一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验//络病学基础与临床研究(7)[G]. 郑州: 中华中医药学会络病分会, 2011:79-84.
- [8] 李向东, 杨跃进, 耿永健, 等. 通心络通过PKA通路刺激eNOS磷酸化减少心肌无复流和心肌梗死再灌注损伤//络病学基础与临床研究(7)[G]. 郑州: 中华中医药学会络病分会, 2011:86.
- [9] 仇盛蕾, 金玫, 易京红, 等. 急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入术后应用益气养阴活血法治疗的效果: 随机对照试验[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(7):616-621.
- [10] 杨军, 方毅民, 李善春, 等. 川芎嗪对急性心肌梗死血运重建后“心肌无复流”患者心肌组织灌注的影响[J]. 中国微循环, 2006, 10(2):89-91.
- [11] 郭张强, 成忠, 李论, 等. 丹参酮ⅡA对急性心肌梗死无复流作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(3):184-186.
- [12] 王海涛, 杨军, 毛庆民, 等. 川芎嗪与尼可地尔对兔急性心肌梗死再灌注后心肌“无复流”现象影响的对比实验研究[J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(3):173-175.
- [13] 杨鹏, 李宪伦, 李靖, 等. 大蒜素注射液对猪急性心肌梗死PTCA术后无复流的影响//国际血瘀证及活血化瘀研究

学术大会——中西医结合防治循环系统疾病高层论坛[G]. 哈尔滨: 中国中西医结合学会, 2007:193-194.

- [14] 杨秀秀, 陈韵岱, 田峰, 等. 葛根素对兔急性心肌梗死再灌注后无复流的影响[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(1):30-33.
- [15] 何传飞, 王祥, 余浩, 等. 姜黄素对大鼠急性心肌缺血再灌注后无复流的影响及机制研究[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(增刊):377.
- [16] 张淑娟, 王振涛, 韩丽华, 等. 川芎嗪注射液对梗死大鼠缺血心肌血管新生及VEGF-mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):170-173.
- [17] 贾新未, 周磊, 傅向华, 等. 强化降脂治疗对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗效果的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14):2605-2608.
- [18] 彭立, 张军平. 易损斑块与阴虚毒瘀病机相关理论的探讨[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5):970-971.
- [19] Byrne JG, Appleyard RF, Lee CC, et al. Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon, and infarct size[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103(1):66-71.

(收稿日期:2011-11-22;修回日期:2012-02-10)

[编辑:代金刚]

第二届全国脑卒中诊疗实践学术研讨会暨第二届“奇星·华佗再造丸”杯优秀论文征集通知

为积极参与国家“脑卒中筛查与防治工程”,大力推动对脑中风的学术研究,由中华中医药学会主办,中医杂志社、中国中药杂志社协办,广州奇星药业有限公司、数源汇通(北京)医药科技有限公司承办,共同发起第二届全国脑卒中诊疗实践学术研讨会暨第二届“奇星·华佗再造丸”杯脑卒中诊疗实践优秀医学论文征集活动,具体事宜通知如下。

一、征文内容:1. 脑卒中的基础研究;2. 脑卒中内科治疗;3. 脑卒中外科治疗;4. 脑卒中介入治疗;5. 脑卒中的中西医结合治疗;6. 脑卒中与糖尿病;7. 脑卒中与血管异常;8. 脑卒中与血管超声、TCD;9. 脑卒中与房颤;10. 脑卒中与高血压;11. 脑卒中的康复。

二、征文要求:1. 凡未公开发表的论著、述评、病例报告、讲座综述、实验研究、临床研究、经验总结等,均可投稿。2. 按照杂志论文格式,要求800字中文摘要1份,包括目的、方法、结果、结论四部分,数据准确、重点突出、文字精炼。3. 请在征文后详细注明姓名、工作单位、科室、邮政编码和电话。4. 截稿日期:2012年10月30日。请自留底稿,恕不退稿。5. 论文投稿方式:邮寄地址:北京市海淀区西三环北路11号海通时代商务中心A1栋,数源汇通(北京)医药科技有限公司收,邮编:100089,电话:010-68718711;或电子版发至:cnxyx@cnxyx.com。

三、联系方式:数源汇通(北京)医药科技有限公司,联系人:赵森,电话:010-68412716 转 603,传真:010-68715756, E-mail:cnxyx@cnxyx.com。