

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.18.009

临床研究

活血化瘀中药干预冠心病患者经皮冠状动脉介入术后一年主要心血管事件风险的前瞻性队列研究

于林童^{1,2}, 陶诗怡^{1,3}, 马晓娟², 高洁², 曲华², 杨玉¹, 陈炳畅², 史大卓²✉

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 中日友好医院

[摘要] **目的** 观察常规西药治疗基础上联用活血化瘀中药对冠心病行经皮冠状动脉介入术(PCI)后患者主要心血管事件(MACE)发生率的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究设计, 收集冠心病PCI术后的连续病例资料, 依据是否应用活血化瘀中药干预分为中药组和对照组。主要结局指标为患者PCI术后一年MACE发生率; 次要结局指标包括中医证候积分、超声心动图左室射血分数(LVEF); 并采用逻辑回归分析探索MACE发生的影响因素。**结果** 共纳入符合标准的患者844例, 中药组617例, 对照组227例, 活血化瘀药以丹参(46.35%)、川芎(45.87%)、赤芍(42.30%)为主。在中位随访12.73个月后, 中药组MACE发生率(142/617, 23.01%)显著低于对照组(68/227, 29.96%), 中药组MACE发生风险低于对照组[OR=0.70(95%CI, 0.50~0.98), $P=0.04$]。中药组LVEF[(60.06±6.13)%]高于对照组[(58.27±7.36)%], 差异具有统计学意义($t=0.356$, $P<0.01$)。中药组患者中医证候积分降至(12.66±4.47)分, 对照组患者升高至(13.81±3.88)分, 中药组优于对照组($t=2.78$, $P<0.01$)。单因素分析结果显示PCI术后MACE发生率与活血化瘀中药治疗、LVEF、应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、中医证候积分、应用 β 受体阻滞剂因素有关($P<0.05$); 多因素分析显示, 联合活血化瘀类中药可显著减少MACE发生率($P<0.01$); 基线LVEF降低、中医证候积分升高、未应用RAAS抑制剂或 β 受体阻滞剂为PCI术后MACE的危险因素($P<0.05$)。**结论** PCI术后患者在常规治疗基础上联用活血化瘀中药可减少术后一年MACE风险, 同时可改善患者中医证候积分、保护心功能。

[关键词] 冠心病; 活血化瘀中药; 经皮冠状动脉介入术后; 主要心血管事件

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病治疗的重要手段, 可降低冠心病患者主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率^[1-3], 但冠心病PCI术后患者的一年心血管事件发生率仍可高达5.3%~13.5%^[4]。因此, 迫切需要新的治疗手段继续降低心血管残余风险并作为指南推荐最佳药物不能耐受者的替代方案。现代医家对冠心病PCI术后的中医病机认识不尽相同, 但均以血脉瘀阻为辨治核心^[5-7]; 证型分布研究结果也提示血瘀证为冠心病PCI术后最常见的证型之一^[8]。既往研究显示, 活血化瘀中药可减少介入后再狭窄发生率、心

绞痛症状及心绞痛复发率^[9-10], 其机制可能与扩张血管^[11]、抑制血小板功能^[12]、促进血管新生及缺血预适应^[13-14]、改善内皮功能^[15]等相关。本研究以活血化瘀疗法为指导, 通过前瞻性队列研究探索常规西药治疗基础上联用活血化瘀中药对PCI术后患者MACE、中医证候及心功能的影响, 为临床活血化瘀中药改善PCI术后远期预后提供依据。本研究经中日友好医院伦理委员会批准(批准号: 2021-139-K97)。

1 临床资料

1.1 研究对象

采用前瞻性队列研究, 收集中日友好医院心内科2021年6月1日至2022年12月31日收治的冠心病PCI术后的住院患者。

基金项目: 国家自然科学基金(82374433)

✉ 通讯作者: shidztcm@163.com

1.2 诊断标准

冠心病诊断标准参照 2019 年欧洲心脏病学会 (ESC) 发布的慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南^[16]: 冠状动脉造影显示至少一支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。

中医证候诊断标准参照《冠状动脉血运重建术后心绞痛中西医结合诊疗指南》^[17] 中血瘀证的诊断标准: 胸痛、痛有定处, 舌质紫暗或有瘀点瘀斑。

1.3 纳入标准

1) 年龄 18~80 岁; 2) 符合冠心病的诊断标准; 3) 过去 14 天内行冠心病 PCI 术; 4) 术后符合冠心病血瘀证的诊断标准; 5) 患者既往疾病史、用药史、过敏史等临床资料完整; 6) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) PCI 围术期死亡; 2) 合并严重心功能异常 (纽约心功能分级 NYHA $\geq$ III 级^[18]); 3) 合并肝肾功能障碍、内分泌系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤或精神神经系统疾病等可能对临床结局及随访造成干扰的疾病; 4) 有出血倾向或严重出血史; 5) 处于妊娠期或哺乳期; 6) PCI 干预后无复流或慢血流。

1.5 脱落标准

1) 患者因任何原因自行退出或失访; 2) 治疗中出现严重过敏反应或严重出血等不良事件; 3) 无法完成观察项目或用药依从性差影响资料完整性和疗效判断。

2 方法

2.1 干预措施与随访

根据患者 PCI 术后是否应用活血化瘀中药干预分为中药治疗组 (中药组) 和单纯西药治疗组 (对照组)。两组患者均依据 ESC 慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南^[16] 进行规范化的冠心病二级预防治疗, 包括抗血小板药物、他汀类药物、硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂、 Ca^{2+} 通道阻断剂 (CCB)、利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂等。

本研究中药组治疗要求满足: 1) 服用以活血化瘀中药为主构成的或以活血化瘀为主要治法的中药汤剂 (包括理气活血、益气活血、祛痰活血等); 2) PCI 术后应用活血化瘀中药时长不少于随访时间的一半; 3) 同时应用常规西药治疗。

本研究随访时间为 PCI 术后 14 天、1 个月、3 个月及随后每 3 个月通过电话及线上对患者用药情

况、心脏超声、住院情况、中医证候及终点事件发生情况进行随访, 并要求线上提供相关检查、药物处方及住院记录等资料, 出现终点事件时终止随访, 记录末次心脏超声结果并对中医证候进行评分。

2.2 样本量计算

根据两组 MACE 发生率估算样本量, 根据既往相关研究^[4], 对照组 MACE 发生率约为 13.5% (p_1), 参考相关文献 [19-20], 假设西医常规治疗基础上加用活血化瘀中药治疗可将 MACE 发生率降低至 7.5% (p_0), 中药组与对照组按 3:1 的比例纳入病例数。根据样本量计算公式^[21]:

$$n = \frac{(u_{\alpha} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(Q_0^{-1} + Q_1^{-1})} + u_{\beta} \sqrt{p_0 q_0 / Q_0 + p_1 q_1 / Q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2},$$

$\bar{p} = (Q_0 p_0 + Q_1 p_1)$, $\bar{q} = 1 - \bar{p}$, $q = 1 - p$, $Q_0 = n_0/n$, $Q_1 = n_1/n$, 取单侧检验, 显著水平 α 为 0.05, 把握度 $(1-\beta)$ 为 0.80, 计算共需样本 744 例。考虑 10% 的失访率, 计算所需样本量共约 827 例。

2.3 观察指标

2.3.1 基线资料 性别、年龄、体重指数 (BMI)、既往史 (高血压病、糖尿病、心力衰竭、脑卒中病史、慢性肾脏病、心房扑动、心房颤动)、心脑血管病家族史、用药情况 [阿司匹林、氯吡格雷 (或其他抗血小板药物)、他汀类药物、RAAS 抑制剂、 β 受体阻滞剂、CCB、利尿剂、中医证候积分。相关检查指标: 血小板 (PLT)、左心室射血分数 (LVEF)、节段性室壁运动异常、冠状动脉造影结果 (冠状动脉造影病变血管位置及数量、植入支架数量)。

2.3.2 主要疗效指标 患者 PCI 术后中位随访时间 MACE 发生率: 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划性血运重建、支架内再狭窄、脑卒中、因急性冠状动脉综合征或心力衰竭再入院。计入首个出现的终点事件并停止随访。其中心源性死亡包括因冠状动脉病变或心肌梗死导致的致命事件; 非致死性心肌梗死是指患者发生心肌坏死但未出现死亡, 伴有缺血症状、心肌标志物异常、ST 段改变或病理性 Q 波等改变; 非计划性血运重建是指患者在非预期内因心源性原因再次行血运重建术; 支架内再狭窄定义为经冠状动脉造影示 PCI 术后支架内或支架两端距边缘 5 mm 范围内目标血管狭窄 50% 及以上; 脑卒中包括脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出血^[4, 16]。绘制累计发生率生存曲线。

2.3.3 次要疗效指标 1) 末次随访中医证候积

分^[22],对心胸刺痛、皮下瘀斑、舌质紫暗、舌下络脉迂曲、脉沉涩5项症状进行评分,每项依据症状或体征的有无及不同严重程度计0~4分,总分数为0~20分,越高表示患者血瘀症状越明显。2)末次随访超声心动图LVEF。3)患者MACE发生率的影响因素分析及亚组分析。考虑年龄、BMI、基础疾病及其他治疗药物等因素的影响,应用二元Logistic回归分析模型对MACE发生率进行单因素和多因素分析,因变量为MACE发生,自变量为治疗方式、年龄、BMI、LVEF、中医证候积分、基础病史(糖尿病、慢性肾脏病、脑卒中)和改善预后类药物(RAAS抑制剂、 β 受体阻滞剂)。依据回归分析结果对两组患者进行事后亚组分析。

2.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。基线资料缺失值采用临近点的平均值替代,正态分布且方差齐的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,非正态分布或正态分布方差不齐者以中位数(四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料以例数(百分比) $[例(%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。MACE发生率采用单侧检验,对MACE的影响因素采用Logistic回归分析;对回归分析出的潜在影响因素进行事后亚组分析。采用Kaplan-Meier法绘制风险曲线,Log-Rank检验对中药组和对照组冠心病PCI术后患

者发生主要结局事件情况进行分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。研究对象退出研究或随访结束时未发生终点事件,视为删失数据。

3 结果

3.1 患者基线特征

本研究共纳入符合要求的患者844例,其中男性615例(72.87%),中位年龄65(57, 72)岁,中位随访时间12.73(7.06, 21.31)个月。中药组纳入患者617例,对照组纳入患者227例。对照组既往脑卒中病史高于中药组($P<0.05$),中医证候积分低于中药组($P<0.05$);其余基线特征包括年龄、性别、BMI、既往史(高血压病、糖尿病、心力衰竭、慢性肾脏病、心房扑动或心房颤动病史)、家族史、LVEF、左室节段性室壁运动异常、PLT及冠状动脉造影结果方面两组间差异均无统计学意义($P>0.05$),两组患者一般情况见表1。

3.2 纳入患者用药情况

中药组中应用频率前10的中药为丹参(46.35%)、川芎(45.87%)、赤芍(42.30%)、甘草(40.52%)、当归(40.03%)、黄芪(39.54%)、红花(33.22%)、桃仁(26.90%)、瓜蒌(21.07%)、陈皮(20.26%),其中活血化瘀药物如丹参、川芎、赤芍、当归、红花、桃仁等使用率均在25%以上。

表1 两组冠心病PCI术后患者一般情况比较

Table 1 Comparison of basic characteristics of patients of coronary heart disease after PCI in both groups				
基线特征	中药组 (617例)	对照组 (227例)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	65 (57, 71)	65 (57, 74)	0.68	0.496
男性/例 (%)	450 (72.93)	165 (72.69)	0.01	0.931
既往史				
高血压病/例 (%)	438 (70.99)	160 (70.48)	0.02	0.932
糖尿病/例 (%)	227 (36.79)	99 (43.61)	3.26	0.079
心力衰竭/例 (%)	18 (2.92)	6 (2.64)	0.05	0.998
脑卒中/例 (%)	103 (16.69)	54 (23.79)	5.52	0.022
慢性肾脏病/例 (%)	72 (11.67)	23 (10.13)	0.39	0.623
心房扑动或心房颤动/例 (%)	33 (5.35)	18 (7.93)	1.95	0.192
心血管家族史/例 (%)	185 (29.98)	77 (33.92)	1.20	0.277
左室节段性室壁运动异常/例 (%)	266 (43.11)	95 (41.85)	0.11	0.754
BMI/ $kg\cdot m^{-2}$, $\bar{x}\pm s$	25.17 $\pm$ 3.32	24.93 $\pm$ 2.93	0.96	0.337
LVEF/%, $\bar{x}\pm s$	63.39 $\pm$ 10.08	62.63 $\pm$ 9.50	0.99	0.324
中医证候积分/分, $\bar{x}\pm s$	14.91 $\pm$ 4.46	12.63 $\pm$ 5.08	6.34	<0.001
PLT/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$	209.05 $\pm$ 58.80	209.08 $\pm$ 59.50	0.01	0.995
病变血管/支, $\bar{x}\pm s$	1.29 $\pm$ 0.56	1.24 $\pm$ 0.50	1.18	0.237
支架数量/支, $\bar{x}\pm s$	1.94 $\pm$ 1.12	1.83 $\pm$ 1.05	1.29	0.199

注: PCI, 经皮冠状动脉介入治疗; BMI, 体重指数; LVEF, 左室射血分数; PLT, 血小板。

表 2 示, 二级预防用药情况方面, 两组均有 95% 以上患者应用抗血小板 (阿司匹林或氯吡格雷) 及他汀类药物, 组间用药比例差异无统计学意义 ($P>0.05$); 50% 以上患者应用 RAAS 抑制剂和 β 受体阻滞剂, 两组在应用 RAAS 抑制剂方面差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而对照组在应用 β 受体阻滞剂方面显著多于中药组 ($P<0.05$)。两组患者应用 CCB 及利尿剂均较少, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 两组冠心病 PCI 术后患者二级预防用药情况

Table 2 Secondary prevention medication in both groups of patients after PCI for coronary heart disease [例(%)]

药物类别	中药组 (617 例)	对照组 (227 例)	χ^2 值	P 值
阿司匹林	606 (98.22)	226 (99.56)	2.13	0.198
氯吡格雷	615 (99.68)	226 (99.56)	0.06	0.999
他汀类	606 (98.22)	222 (97.80)	0.16	0.776
RAAS 抑制剂	330 (53.48)	128 (56.39)	0.56	0.483
β 受体阻滞剂	439 (71.15)	183 (80.62)	7.67	0.006
CCB	201 (32.58)	69 (30.40)	0.36	0.561
利尿剂	131 (21.23)	42 (18.50)	0.76	0.442

注: PCI, 经皮冠状动脉介入治疗; RAAS, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; CCB, 钙离子通道阻滞剂。

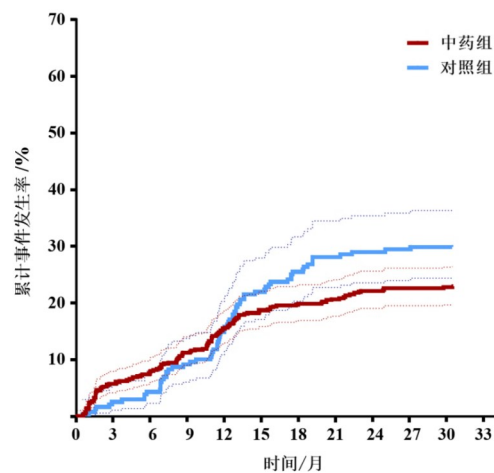
3.3 主要结局指标

两组患者 MACE 发生率比较: 对两组患者 MACE 的发生情况进行比较。经中位 12.73 个月的观察, 中药组 617 例患者中共有 142 例 (23.01%) 患者发生 MACE, 对照组 227 例患者中共有 68 例 (29.96%) 患者发生 MACE, 中药组 MACE 发生风险低于对照组 ($OR=0.70$; 95% CI , 0.50~0.98), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.28$, $P=0.04$)。

采用 Kaplan-Meier 法对两组患者累计事件发生率绘制风险曲线, Log-Rank 检验显示, 两组患者 MACE 累计事件发生率差异无统计学意义 ($HR=0.75$; 95% CI , 0.55~1.02; $\chi^2=3.35$, $P=0.07$), 如图 1 所示。

3.4 次要结局指标

3.4.1 两组患者治疗前后 LVEF 比较 两组患者 PCI 术后超声心动图示 LVEF 分别为中药组 (63.39 ± 10.08)%, 对照组 (62.63 ± 9.50)%, 两组比较差异无统计学意义 ($t=0.99$, $P=0.32$); 经中位随访时间 12.73 个月的药物治疗后, 中药组 LVEF 降至 (60.06 ± 6.13)%, 对照组降至 (58.27 ± 7.36)%, 治疗后中药组 LVEF 高于对照组, 差异具有统计学



注: 虚线为对应组别累计事件发生率的 95% 可信区间;

PCI, 经皮冠状动脉介入治疗; MACE, 主要心血管事件。

图 1 两组冠心病 PCI 术后患者 MACE 风险曲线

Figure 1 Curve for risk of MACE in patients with coronary heart disease after PCI in both groups

意义 ($t=0.356$, $P<0.01$)。

3.4.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 入院时, 对照组患者中医证候积分 (12.63 ± 5.08) 分, 低于中药组患者的 (14.91 ± 4.46) 分, 差异具有统计学意义 ($t=5.08$, $P<0.01$)。经过中位 12.73 个月的治疗后, 中药组患者中医证候积分降至 (12.66 ± 4.47) 分, 对照组患者中医证候积分升高至 (13.81 ± 3.88) 分, 治疗后中药组优于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=2.78$, $P<0.01$)。

3.4.3 两组患者 MACE 发生率影响因素分析及亚组分析 表 3 示, 考虑治疗方式基线年龄、BMI、LVEF、中医证候积分、基础病史 (糖尿病、慢性肾脏病、脑卒中) 及改善预后类药物 (RAAS 抑制剂、 β 受体阻滞剂) 等因素的影响, 进一步对 MACE 发生率采用 Logistic 回归进行单因素和多因素分析。单因素分析结果显示 PCI 术后 MACE 发生率与中药干预、LVEF、使用 RAAS 抑制剂、中医证候积分、使用 β 受体阻滞剂等因素有关, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 对筛选出的混杂因素进行多因素分析显示, 联合活血化瘀类中药可显著减少 MACE 发生率 ($P<0.01$); 基线 LVEF 降低、中医证候积分升高、未应用 RAAS 抑制剂或 β 受体阻滞剂为 PCI 术后 MACE 的危险因素 ($P<0.05$)。

表 4 示, 在应用 RAAS 抑制剂、基线 LVEF $\geq 50\%$ 或具有脑卒中病史的患者中, 中药组 MACE 发生风险均显著低于对照组 ($P<0.05$); 对于应用 RAAS 抑制剂的患者, 中药组对 MACE 的改善更为显

表 3 冠心病 PCI 术后患者 MACE 发生率影响因素的单因素和多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of factors affecting the incidence of MACE in patients with coronary heart disease after PCI

影响因素	单因素分析				多因素分析			
	OR 值	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值	OR 值	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值
联合中药治疗	0.70	0.50	0.98	0.04	0.54	0.34	0.85	<0.01
年龄	1.01	1.00	1.03	0.18	—	—	—	—
BMI	1.03	0.99	1.09	0.17	—	—	—	—
LVEF	0.95	0.93	0.96	<0.01	0.94	0.92	0.96	<0.01
糖尿病病史	0.96	0.70	1.32	0.80	—	—	—	—
慢性肾脏病病史	0.80	0.58	1.09	0.15	—	—	—	—
脑卒中病史	0.92	0.61	1.38	0.67	—	—	—	—
应用 RAAS 抑制剂	0.80	0.63	0.97	0.04	2.13	1.11	4.08	0.02
中医证候积分	1.11	1.06	1.16	<0.01	1.08	1.03	1.13	0.01
应用 β 受体阻滞剂	1.53	1.05	2.23	0.03	1.84	1.06	3.20	0.03

注：PCI，经皮冠状动脉介入治疗；MACE，主要心血管事件；OR，比值比；95%CI，95% 可信区间；BMI，体重指数；LVEF，左室射血分数；RAAS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统。

表 4 两组冠心病 PCI 术后患者 MACE 发生率影响因素的亚组分析

Table 4 Subgroup analysis of MACE events in patients with coronary heart disease after PCI in both groups

亚组	中药组 (n/N)	对照组 (n/N)	OR 值 (95%CI)	交互效应 P 值
总病例	142/617	68/227	0.70 (0.50~0.98)	
β 受体阻滞剂				0.74
有	109/439	58/183	0.71 (0.48~1.05)	
无	33/178	10/44	0.77 (0.36~1.68)	
LVEF				0.24
≥50%	109/557	58/207	0.56 (0.39~0.80) ^{a)}	
<50%	33/60	10/20	1.50 (0.57~4.07)	
脑卒中病史				0.23
有	19/103	18/54	0.45 (0.21~0.96) ^{a)}	
无	123/514	50/173	0.77 (0.53~1.14)	
RAAS 抑制剂				<0.01
有	60/330	45/128	0.41 (0.26~0.65) ^{a)}	
无	82/287	23/99	1.32 (0.79~2.24)	

注：PCI，经皮冠状动脉介入治疗；MACE，主要心血管事件；N，本组在各亚组中患者总数；n，本组在各亚组中 MACE 发生数；OR，比值比；95%CI，95% 可信区间；LVEF，左室射血分数；RAAS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统。

a) 亚组内中药组与对照组比较，P<0.05。

著，两亚组差异具有统计学意义 (P<0.05)。

4 讨论

冠心病患者多具有典型心绞痛症状，归属于中医学“胸痹心痛”范畴。当代不同医家对 PCI 术后的病因病机认识各异。PCI 术后再狭窄本质为本虚标实，多因素体气虚，鼓动无力，瘀血、痰浊实邪伏于血脉，阻遏心脉，久积成病^[22]。有学者认为气虚血瘀^[23]、气滞血瘀^[24]、气阴两虚及血瘀痰阻^[25]、气虚痰瘀互结^[26] 等是 PCI 术后的主要病机特点。一项通过分析 1124 例患者中医证候特点的研究^[27] 显示，血瘀是心肌梗死患者的主要证素。

因此许多学者认为冠心病 PCI 术后的中医核心病机为瘀血阻络、心脉痹阻，治疗多以活血化瘀、益气通络为总法^[17, 28]。既往研究表明，活血化瘀类中药干预 PCI 术后患者可明显改善患者冠状动脉血流储备、降低微循环阻力等，均优于常规西药治疗^[29]。此外，活血化瘀中药还可明显减少患者胸痛、胸闷症状，改善日常活动耐量，提高患者生存质量^[30-31]。本研究中药组活血化瘀药物如丹参、川芎、赤芍、当归、红花、桃仁等均有较高使用率，同时丹参、川芎、赤芍、红花等为活血化瘀中药治疗冠心病的代表方冠心 II 号方的主要组成配伍^[32]，说明中药组活血化瘀疗法应用情况较好。

本研究结果提示, PCI 术后患者在常规治疗基础上联用活血化瘀中药可显著减少包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划性血运重建、支架内再狭窄、脑卒中、因急性冠状动脉综合征或心力衰竭再入院等在内的复合心血管事件发生率, 同时可改善患者中医证候积分, 提高射血分数。

此外, 本研究中两组患者均有 95% 以上应用抗血小板及他汀类药物、均有 50% 以上患者应用 RAAS 抑制剂, 组间用药比例无统计学差异; 对照组应用 β 受体阻滞剂显著多于中药组。说明本研究纳入人群二级预防药物应用较为完善, 除 β 受体阻滞剂外其他药物对研究结果的潜在影响较小。 β 受体阻滞剂是冠心病二级预防的重要药物之一^[33-34], 是冠心病合并心力衰竭和心脏收缩功能降低患者的 I 类推荐用药^[35], 而对于左室功能正常的冠心病患者, β 受体阻滞剂的使用并不能降低 PCI 术后 MACE 风险^[36-37]。由于两组患者纳入时既往脑卒中病史、 β 受体阻滞剂应用情况具有基线差异, 且多因素回归分析提示 RAAS 抑制剂使用情况及基线 LVEF 可能为潜在影响因素, 故纳入脑卒中病史、基线 LVEF 及 RAAS 抑制剂使用情况为亚组进行事后分析。本结果显示, LVEF、脑卒中病史及应用 β 受体阻滞剂亚组间未见统计学差异, 说明各潜在影响因素对研究结果影响相对较小。而应用 RAAS 抑制剂的患者中活血化瘀中药对改善 MACE 发生率优势显著, 且亚组间具有统计学差异。既往研究显示, 活血化瘀中药如川芎^[38]、丹参^[39]、红花^[40]等, 均可抑制血管紧张素转化酶活性、减少血管紧张素 II 生成, 发挥类 RAAS 抑制剂的作用舒张血管、抑制心室重构、减少水钠潴留, 并同时维持肾血流量。因此, 本研究中的亚组间差异可能与 RAAS 抑制剂和活血化瘀中药的协同作用有关, 推测活血化瘀中药可在增强其舒张血管、抑制心室重构并减少水钠潴留作用的同时维持肾血流量。

本研究尚存在一定的局限性。首先, 本研究纳入男性患者较多, 且在脑卒中病史方面基线一致性较差, 虽然对脑卒中病史进行了亚组分析, 但不除外有其他混杂因素可能对研究结果产生影响。其次, 本研究为单中心队列研究, 数据来源单一, 疗效观察指标及样本量较为有限, 缺乏足够的代表性。最后, 本研究聚焦于活血化瘀类中药, 而未对方药加减及具体疗程进行限制与统一, 可能对研究结果产生一定影响。因此, 尚需进一步开展大样本、多中心随机对照试验, 为活血化瘀中药降低

PCI 术后 MACE 风险的长期预后提供进一步证据。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] MEHTA SR, CANNON CP, FOX KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials[J]. JAMA, 2005, 293(23): 2908-2917.
- [2] KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials[J]. Lancet, 2003, 361(9351): 13-20.
- [3] CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein II b/III a inhibitor tirofiban [J]. N Engl J Med, 2001, 344(25): 1879-1887.
- [4] MARON DJ, HOCHMAN JS, REYNOLDS HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(15): 1395-1407.
- [5] 廖家桢. 气血理论在冠心病辨证论治中的应用 [J]. 天津中医, 1985(2): 33-36.
- [6] 史大卓. 陈可冀院士冠心病病证结合治疗方法学的创新和发展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1017-1020.
- [7] 张敏州, 王磊. 邓铁涛对冠心病介入术后患者的辨证论治[J]. 中医杂志, 2006, 37(7): 486-487.
- [8] 孙晴. 冠心病介入术后患者不良事件与中医证候要素变化的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [9] CHEN KJ, SHI DZ, XU H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China [J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(1): 6-13.
- [10] ZHANG HT, JIA ZH, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2858-2864.
- [11] LAM FF, YEUNG JH, CHAN KM, et al. Mechanisms of the dilator action of cryptotanshinone on rat coronary artery[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 578(2/3): 253-260.
- [12] 王欢, 唐于平, 郭建明, 等. 当归-川芎药对不同配比组方对家兔血小板聚集和凝血功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(2): 73-77.
- [13] 孙晓阳, 王琮阳. 麝香保心丸对冠心病 PCI 术后老年患者冠脉微循环及血管新生因子的影响[J]. 华夏医

- 学, 2020, 33(6): 27-31.
- [14] 沈伟, 范维琥, 施海明, 等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1284-1287.
- [15] 罗文平, 汶医宁, 史凡凡, 等. 补肾活血颗粒对绝经后微血管性心绞痛患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(3): 227-228.
- [16] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477.
- [17] 世界中医药学会联合会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会介入心脏病学会, 等. 冠状动脉血运重建术后心绞痛中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1298-1307.
- [18] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 169-170.
- [19] GUO M, WANG P, DU J, et al. Xinyue Capsule in patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104883. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104883.
- [20] LI J, GAO Z, ZHANG L, et al. Qing-Xin-Jie-Yu Granule for patients with stable coronary artery disease (QUEST Trial): a multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102209. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102209.
- [21] 李康, 贺佳. 医学统计学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 159-160.
- [22] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 2012: 29-30.
- [23] 颜琼枝, 颜乾麟. 颜德馨教授对冠脉介入术后再狭窄的病机认识[J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 85-86.
- [24] 孙春霞, 胡晓贞, 陈丽娟, 等. 924例冠心病介入术后患者中医证候分布调查[J]. 中国中医急症, 2017, 26(2): 189-191, 207.
- [25] 王洪春, 张艳, 解海宁. 中医对PCI术后的病机和辨证分型探讨[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2341-2343.
- [26] 刘涛. 冠心病冠状动脉介入术后再狭窄患者中医证型分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 31-33.
- [27] 刘红旭, 王玲, 尚菊菊. 1124例急性心肌梗死住院患者中医证候特征与病死率相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 771-774.
- [28] 张辰浩, 刘冠男, 孔晓琳, 等. 801例冠心病患者PCI术后中医证候及相关因素的回顾性研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1766-1770.
- [29] 郑锐贵, 郭治平, 吴陈棠. 丹莪片治疗经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死冠状动脉微循环障碍的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(15): 3-4, 7.
- [30] JIANG Z, QU H, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of Xinyue capsule for coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6695868. doi: 10.1155/2021/6695868.
- [31] 潘登, 郭明, 王培利, 等. 心悅胶囊对介入术后稳定性冠心病患者中医症状评分和hs-CRP、血脂水平影响的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(6): 680-684.
- [32] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 393-394.
- [33] ZHANG X, LI Q, ZHAO J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(1): 40-44.
- [34] LAWTON JS, TAMIS-HOLLAND JE, BANGALORE S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(3): e18-e114.
- [35] FIHN SD, GARDIN JM, ABRAMS J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24): e44-e164.
- [36] JARADAT M, SHETTY K, HASAN M, et al. Beta-blockers do not provide survival benefit in a population with angiographic coronary artery disease without myocardial infarction or reduced ejection fraction: a meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2016, 223: 976-980. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.239.
- [37] MOTIVALA AA, PARIKH V, ROE M, et al. Predictors, Trends, and outcomes (among older patients ≥ 65 years of age) associated with Beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR registry [J].

JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(16): 1639-1648.

[38] 罗德生, 郑红花, 李映红, 等. 川芎嗪抗血管紧张素

Ⅱ诱导的离体培养血管平滑肌细胞增殖的实验研究

[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(3): 321-323.

[39] 许庆友, 赵玉庸, 徐华洲, 等. 复方丹参注射液对单

侧输尿管结扎大鼠肾内局部血管紧张素Ⅱ的作用

[J]. 中成药, 2021, 23(6): 425-427.

[40] 郭登洲, 王月华, 边东, 等. 红花黄色素对糖尿病肾

病大鼠血管紧张素系统的影响[J]. 中成药, 2009, 31

(12): 1832-1836.

A Prospective Cohort Study on the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease after Percutaneous Coronary Intervention with Blood-invigorating and Stasis-dissolving Medicinals

YU Lintong^{1,2}, TAO Shiyi^{1,3}, MA Xiaojuan², GAO Jie², QYU Hua², YANG Yu¹, CHEN Bingchang², SHI Dazhuo²

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Objective To explore the impact of blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals combined with conventional western medicine on the major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A prospective cohort study was conducted to collect data on consecutive cases of CHD after PCI. According to whether blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals were used, the cases were divided into a Chinese herbal medicinals (CHM) group and control group. The primary outcome was the incidence of MACE one year after PCI, while the secondary outcomes included TCM syndrome score and echocardiography left ventricular ejection fraction (LVEF). Logistic regression analysis was performed to explore the influencing factors of MACE. **Results** A total of 844 patients who met the criteria were included, with 617 in the CHM group and 227 in the control group. The main blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals being used were Danshen (*Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae*, 46.35%), Chuanxiong (*Rhizoma Chuanxiong*, 45.87%), and Chishao (*Radix Paeoniae Rubra*, 42.30%). After a median follow-up of 12.73 months, the incidence of MACE in the CHM group (142/617, 23.01%) was significantly lower than that in the control group (68/227, 29.96%) with significant difference ($OR=0.70$, 95% CI 0.50 to 0.98, $P=0.04$). The LVEF of the CHM group [(60.06±6.13)%] was higher than that of the control group [(58.27±7.36)%] with significant difference ($t=0.356$, $P<0.01$). The TCM syndrome score in the CHM group decreased to 12.66±4.47, while that in the control group increased to 13.81±3.88, with the results favoring the CHM group ($t=2.78$, $P<0.01$). Univariate analysis showed correlations between the incidence of MACE after PCI and the use of blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals, LVEF, usage of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, TCM syndrome score, and usage of β blockers ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the use of blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals was significantly associated with the reduction of MACE ($P<0.01$), while the baseline LVEF decline, TCM syndrome score increase, no use of RAAS inhibitors or β blockers were the risk factors of MACE after PCI ($P<0.05$). **Conclusion** The use of blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals based on the conventional western medicine can reduce the risk of MACE one year after PCI of CHD, improve the TCM syndromes and protect heart function.

Keywords coronary heart disease; blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals; post-percutaneous coronary intervention; major cardiovascular events

(收稿日期: 2023-10-18; 修回日期: 2024-07-24)

[编辑: 柴倩云]