

· 综 述 ·

经皮冠状动脉成形术后再狭窄的中医药治疗

张一波 夏 翔 苏静英

经皮冠状动脉成形术(PTCA)由 Gruentzing 等人于 1977 年应用同轴气囊导管操作首次获得成功⁽¹⁾。此后随着临床经验的不断积累及气囊导管、导引钢丝等装置的不断改进,PTCA 已成为介入性心血管疾病诊治的主要手段之一,其适应症亦不断扩大。尽管 PTCA 具有显著的疗效,但许多患者在术后出现的再狭窄,至今尚无彻底解决的办法。

1 再狭窄形成的机制 再狭窄在临床上发病率较高,约 30%~50%⁽²⁾。再狭窄具有自限性,一般发生于术后 1 年内(特别是前 6 个月),手术 1 年后几乎不再发生再狭窄⁽³⁾。Fuster 等在研究中发现再狭窄的形成可分为 3 个阶段,即血管回缩、附壁血栓形成以及平滑肌的增生和细胞外基质的合成⁽⁴⁾。临床上 PTCA 术后冠状动脉再狭窄机制还有待进一步研究,可能与以下因素有关。

1.1 血管弹性回缩和血管收缩 PTCA 后,部分患者的血管发生弹性回缩,恢复至扩张前状态。由于动脉内膜受损,血小板释放出血栓素 $A_2(TXA_2)$ 和 5-羟色胺(5-HT),使扩张部位及远端血管收缩,发生再狭窄⁽⁵⁾。

1.2 血小板的聚集及单核细胞的浸润 动脉内膜受损后,胶原暴露,大量血小板聚集并形成附壁血栓,导致血液动力学障碍,同时吸附更多的血小板,使附壁血栓加大延长。血管被扩张部位还可见到大量单核细胞浸润,吞噬血小板、红细胞及脂质后转变为泡沫细胞,参与形成脂质和纤维斑块,促进再狭窄的形成⁽⁶⁾。

1.3 动脉内膜增生 动脉内膜受损后,血小板和单核细胞释放大量生长因子,作用于血管平滑肌细胞,使之由静息状态进入增殖状态。此时平滑肌细胞大量增生,并由中膜向内膜迁移,产生大量的细胞外基质,使内膜不断增生,造成血管狭窄⁽⁷⁾。

1.4 血管重塑形不良 PTCA 后,动脉内纤维斑块不断扩张,使动脉发生狭窄,为对抗这一现象,血管

可通过代偿性扩张使动脉横截面积增大,这一过程即为血管重塑形。血管重塑形不良会促进再狭窄的发生⁽⁷⁾。

2 中药对再狭窄的防治 现代医学研究表明一些药物对再狭窄的防治有一定辅助疗效,如抗血小板聚集的低分子肝素、鱼油、血小板衍生生长因子(PDGF)拮抗剂曲匹地尔、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂卡托普利等药物,但迄今为止,在临床研究报告中仍没有结果显示再狭窄的发生率得到明显的控制⁽²⁾。有关实验研究及临床观察结果显示应用中药防治再狭窄具有一定疗效,可分为单味中药及其提取物和中药复方两类。

2.1 单味中药及提取物的实验研究及临床观察

2.1.1 水蛭素 (1)实验研究:周小明等⁽⁸⁾在实验中发现,水蛭素可显著抑制兔动脉平滑肌细胞的增殖及其对氘-脱氧胸腺嘧啶(3H -TdR)的摄取,且呈剂量依赖性。周小明等⁽⁹⁾还利用 Fishman 空气干燥法建立了大鼠动脉损伤模型,予水蛭粗提物灌胃,术后 14 天取颈总动脉作光镜切片,发现治疗组损伤侧血管内膜增生明显减轻,为水蛭素应用于临床再狭窄的防治提供了理论依据。(2)临床观察:Serruys 等⁽¹⁰⁾随机选择了准备进行血管成形术的不稳定心绞痛患者,分别给予肝素和水蛭素,结果显示,尽管水蛭素能明显减少术后 96h 并发症的发生,但长期效果不明显。水蛭素具有抗血小板聚集及抗血栓形成的作用,但凝血酶的产生和血栓的形成在再狭窄的形成过程中可能并不起首要作用,从而影响了水蛭素防治再狭窄的长期效果。此外,剂量不足可能也是水蛭素长期效果欠佳的原因之一。

2.1.2 川芎嗪 唐利龙等⁽¹¹⁾发现川芎嗪明显抑制血管平滑肌细胞的生长及分裂,且呈剂量依赖性,其机制有待进一步探讨。川芎嗪还能明显抑制血管平滑肌细胞的 I、III 型前胶原 $\alpha_1(I)$ 、 $\alpha_1(III)$ 基因的转录。I、III 型前胶原可导致血小板的粘附、聚集,同时激活并释放生长因子,在 PTCA 后再狭窄的形成过程中起重要作用⁽¹²⁾。

2.1.3 丹参 周小明等⁽¹³⁾利用 Fishman 空气干燥法建立了大鼠动脉损伤模型,予大鼠丹参注射液灌胃,发现损伤侧血管内膜厚度、中膜厚度较对照组明显减小。又取兔胸主动脉平滑肌细胞培养,加入丹参注射液,结果显示呈剂量依赖性抑制血管平滑肌细胞增殖。丹参具有钙拮抗作用,可影响血小板聚集、释放以及血管平滑肌细胞的增殖过程。内皮细胞的损伤及剥脱,血小板的粘附、聚集、多种促裂素的释放导致内膜增厚是再狭窄形成的主要机制之一,因而揭示丹参可能成为防治再狭窄的有效药物。

2.1.4 穿心莲提取物(APN) 汪道文等⁽¹⁴⁾给予髂动脉内膜损伤家兔 APN 胶囊,行球囊扩张术 4 周后行血管造影发现再狭窄发生率明显低于对照组。实验还证实了长期饲入 APN 胶囊能明显抑制血单核细胞分泌生长因子,并抑制其转化,从而减轻了其对平滑肌细胞增生的刺激作用;显著提高粥样硬化性血管狭窄兔红细胞膜 Ca^{2+} -ATP 酶活性,防止 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高,阻断了细胞增生的启动;呈剂量依赖性地抑制成纤维细胞增殖。

2.1.5 黄芩 黄芩甙元、黄芩甙和汉黄芩素是从黄芩中提取出来的 3 种黄酮类似物。在实验中首次发现黄芩甙元、黄芩甙和汉黄芩素能显著抑制平滑肌细胞对 ^3H -TdR 的摄取能力,且呈剂量依赖性⁽¹⁵⁾。黄芩甙元在 10^{-4}M 浓度下,其抑制活力达到了 100%,平滑肌细胞的增生完全被抑制,这可能是由于其结构中的 3 个羟基发挥了重要作用。

2.1.6 雷公藤红素 雷公藤红素是雷公藤中提取出的一种单体。将大鼠的 VSMC 培养 24h 后,加入 20% 胎牛血清(FCS)和不同剂量的雷公藤红素(0.1、0.2 和 0.3mg/L),分别提取 VSMC 胞浆总 RNA,通过地高辛标记探针,采用斑点杂交方法检测 c-myc 和 PDGF 的 mRNA 表达。结果显示经雷公藤红素作用后,VSMC 的 c-myc 和 PDGF 的 mRNA 表达较对照组明显降低,且具有一定的药物剂量依赖性关系。雷公藤红素可能是通过抑制 VSMC 的 c-myc 和 PDGF 的 mRNA 的表达,来抑制 VSMC 的过度增殖⁽¹⁶⁾。

2.2 中药复方的实验研究及临床观察

2.2.1 血府逐瘀汤 (1)实验研究:史大卓等⁽¹⁷⁾采用家兔髂动脉粥样硬化模型,研究了血府逐瘀汤制成的颗粒剂血管通对经皮血管成形术(PTA)后再狭窄的影响,发现血管通在抑制 PTA 后血管平滑肌细胞增生,内膜增厚,防治再狭窄形成方面有良好的效果。现代药理研究证实,方中赤芍、川芎、当归可扩张冠状动脉,改善微循环;川芎、赤芍可抑制 TXA_2 的合成;川芎

嗉、赤芍精可抑制 ADP 诱导的血小板聚集;川芎对心肌细胞有拮抗钙离子的作用;枳壳和甘草可抑制血栓形成。根据中医“气为血帅,气行血行,气滞血瘀”的理论,活血药配伍理气药能增强活血化瘀药的功效。现代研究认为本药具有改善微循环、舒张血管、调节凝血和抗凝系统、防止血栓形成及抑制结缔组织增生等作用。李静等⁽¹⁸⁾采用斑点印迹杂交和原位杂交技术,研究了血管通对与血管平滑肌细胞增生相关基因表达的影响。发现血管通组家兔血管壁 PDGF-A mRNA 表达水平明显低于对照组,血管壁 c-myc mRNA 表达水平也明显下降。说明血管通组通过降低血脂、抗血小板粘附、影响血管壁 PDGF-A c-myc mRNA 表达水平等作用抑制血管平滑肌细胞的增生。(2)临床观察:史大卓等⁽¹⁹⁾选择行 PTCA 成功的患者,观察血府逐瘀浓缩丸对再狭窄的预防作用。血府逐瘀浓缩丸组患者于手术当日开始服药,6 个月后发现服药组心绞痛复发率明显低于西药常规治疗组,血瘀证候积分值比治疗前明显下降。从复发心绞痛患者舌脉及临床症状看,患者都有舌暗、脉弦或涩,或胸闷、胸痛等血瘀征象,且血瘀证候积分值增高,表明再狭窄的发生与血瘀证的轻重有一定的关系。给冠脉内支架植入术成功的冠心病患者在西药常规治疗的同时加服血府逐瘀浓缩丸 6 个月,追踪观察发现患者各项血瘀症状均较对照组有明显改善,心绞痛复发率显著低于对照组,冠脉造影复查显示再狭窄发生率低于对照组,但差异不显著。可见血府逐瘀浓缩丸防治冠脉内支架植入术后再狭窄有一定作用,值得进一步扩大临床研究⁽²⁰⁾。

2.2.2 补阳还五汤 研究表明,补阳还五汤可明显抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集,降低血粘度;使家兔血清胆固醇水平显著降低,使实验性主动脉粥样硬化斑块消退;可扩张收缩状态及正常的肢体血管,有利于动脉狭窄的肢体供血,方中主药黄芪可直接扩张血管,明显降低动物动脉压及后肢血管阻力,还能扩张冠状动脉,抑制 ADP 诱导的血小板聚集⁽²¹⁾。

谢全锦等⁽²²⁾在动物实验中应用补阳还五汤浓缩剂型一消栓口服液灌服行 PTCA 后的家兔,发现术后 30 天兔胸主动脉内膜厚度明显小于对照组,而未经球囊扩张处差异不显著。术后兔胸主动脉内皮 PDGF 受体 mRNA 呈明显的浓度梯度分布,此现象支持血管内皮细胞的内分泌特征。术后 7 天发现治疗组 PDGF 受体 mRNA 成中度阳性,而对照组呈强阳性,提示补阳还五汤对受损血管内皮 PDGF 受体 mRNA 具有一定的调节作用,而对正常血管的调节则是钝性的,与对照组无显著差异。补阳还五汤通过抑制 PDGF 受体

mRNA 而降低血管壁的病理性增殖是防止再狭窄的重要分子机制。

3 展望 Gruentzing 首次在临床中推出 PTCA 至今已逾 20 年,因其简便易行,疗效可靠,现已成为被世界各国广泛采用的治疗冠心病的主要手段之一。然而较高的再狭窄率一直困扰着人们,大大降低了其远期疗效,增加了患者的痛苦,同时也大大加重了社会和经济负担。尽管人们一直在寻找有效的药物,但却始终未得到满意的结果。

中医认为本病属于“心痹”的范畴。再狭窄的病因为病机为血管内膜损伤,瘀血阻滞,血脉不通,心脉痹阻,属于血瘀证的范畴。冠心病的病机为气虚血瘀,以气虚为本,以血瘀为标。行 PTCA 与活血化瘀皆为治标之法,治疗本病还需补气以扶正固本,则气足血行,瘀去络通,是为标本同治之义。

此外应针对再狭窄的发病机制,对中药的药理作用进行进一步的研究,开发具有防治再狭窄作用的单味中药,同时应用中药复方进行辨证施治,二者联合应用,以攻克这一难题。

参 考 文 献

1. Gruentzing AR, Senning A, Siegenthaler WE, et al. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis, Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1979;301:61—68.
2. Landzberg BR, Frishman WH, Lerrick K. Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention of coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(4):361—398.
3. Pere GV, Martial GB, Paul RD, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Moutreal Heart Institute experience. *Am J Cardiol* 1987;60 July;50B—55B.
4. Fuster V, Falk E, Fallon JT, et al. The three processes leading to post PTCA restenosis: Dependence on the lision substrate. *Thrombosis and Haemostasis* 1995;74(1):552—559.
5. 张 萱. PTCA 术后再狭窄机理和防治研究进展. *中国急救医学* 1996;16(4):51—55.
6. 汪道文. PTCA 后冠状动脉再狭窄机理及其防治. *起搏与心脏* 1991;5(2):95—98.
7. Bauters C, Meurice T, Harmon M, et al. Mechanism and Prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res* 1996;31(6):835—846.
8. 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. *中国循环杂志* 1996;11(2):103—105.
9. 周小明, 陆再英, 汪道文等. 水蛭素粗提物对实验性动脉内膜增生的抑制作用. *中药药理与临床* 1996;(2):17—19.
10. Serruys PW, Herrman JR, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplast. *N Eng J Med* 1995;333(12):757—763.
11. 唐利龙, 汪丽惠, 朱国英, 等. 川芎嗪和肝素对原代培养平滑肌细胞生长和分裂的影响. *中国中西医结合杂志* 1995;15(1):38—39.
12. 唐利龙, 汪丽惠, 张均华, 等. 川芎嗪对原代培养血管平滑肌细胞胶原表达的影响. *中国中西医结合杂志* 1995;15(11):666—667.
13. 周小明, 陆再英, 汪道文, 等. 丹参防治实验性再狭窄及其机制的初步研究. *中国中西医结合杂志* 1996;16(8):480—482.
14. 汪道文, 赵华月. 穿心莲提取物和鱼肝油预防血管成形后再狭窄及其作用机制的实验研究. *中国介入心脏病学杂志* 1995;3(1):32—36.
15. Huang HC, Wang HR, Hsien LM, et al. Antiproliferative effect of baicalein, flavonoid from a Chinese herb, on vascular smooth muscle cell. *Eur J Pharmacol* 1994;251:91—93.
16. 陈 星, 汪 洛, 丰美福, 等. 雷公藤红素对大鼠血管平滑肌细胞 c-myc 和血小板源性生长因子的 mRNA 的影响. *中国中西医结合杂志* 1998;18(3):156—158.
17. 史大卓, 徐凤芹, 李立志, 等. 血管通防治家兔髂动脉经腔内成形术(PTA)再狭窄的研究. *中医药杂志* 1994;5(3):155—165.
18. 李 静, 陈可冀, 张靖涛, 等. 血管通对实验性动脉粥样硬化家兔血管壁血小板衍化生物因子 A, B 及 c-myc 基因表达的影响. *中国中西医结合杂志* 1995;15(1):33—35.
19. 史大卓, 李 静, 马晓昌, 等. 血府逐瘀浓缩丸预防冠心病病人经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的临床观察. *中医杂志* 1997;38(1):27—29.
20. 于 蓓, 陈可冀, 毛节明, 等. 血府逐瘀浓缩丸防治 43 例冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄的临床研究. *中国中西医结合杂志* 1998;18(10):585—589.
21. 何熹延. 补阳还五汤治疗心脑血管病和疗效原理研究进展. *陕西中医* 1988;9(8):376—378.
22. 谢全锦, 吴伟康, 何 勤, 等. 补阳还五汤对受创血管内皮 PDGF 受体基因表达的调节作用. *中医药信息* 1997;1:40—41.

(收稿:1998-03-25 修回:1999-08-16)