

· 临床论著 ·

芎芍胶囊预防冠状动脉介入治疗后 再狭窄的临床研究*

徐 浩¹ 史大卓¹ 陈可冀¹ 马晓昌¹ 毛节明² 吕树铮³ 陈明哲²

内容提要 目的: 观察芎芍胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床疗效。方法: 65 例经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)或(及)支架植入术成功的冠心病患者, 随机分为西药常规治疗(对照)组 37 例和西药常规加芎芍胶囊治疗(加中药)组 28 例。对患者术后 6 个月的心绞痛复发、血瘀证积分值变化、冠脉造影等进行随访观察。结果: 加中药组心绞痛复发率显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患者共有 26 例复查冠脉造影, 其中加中药组 10 例中, 再狭窄 4 例; 对照组 16 例中, 再狭窄 13 例, 两组比较再狭窄发生率有显著性差异($P < 0.05$)。治疗后血瘀证积分值(分)加中药组(16.89 ± 5.45)与对照组(21.41 ± 4.98)比较有显著性差异($P < 0.01$)。Logistic 回归分析发现, 加用中药及术前血瘀证积分值是再狭窄发生与否的重要影响因素($P < 0.05$)。血瘀证积分值 > 25 较血瘀证积分值 ≤ 25 的患者再狭窄发生的比数比为 6.5。结论: 川芎芍胶囊可明显降低冠状动脉介入治疗后的冠脉造影随访再狭窄的发生, 减少心绞痛复发并改善患者的血瘀状态; 血瘀证的轻重程度是冠状动脉介入治疗后再狭窄发生与否的重要影响因素, 其积分值 > 25 可考虑作为冠状动脉介入治疗后再狭窄发生的预测因子之一。

关键词 川芎芍胶囊 血管成形术 支架 再狭窄

Clinical Effect of Xiongshao Capsule on Preventing Restenosis Post-PTCA or/and Stenting XU Hao , SHI Dazhuo, CHEN Keji, et al Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091)

Objective: To evaluate the effect of Xiongshao capsule (XSC) in preventing clinical and angiographic restenosis after coronary angioplasty or/and stenting. **Methods:** Sixty-five coronary heart disease (CHD) patients with successful angioplasty or and stenting were randomly divided into the control group (37 cases, routine treatment) and the XSC group (28 cases, routine treatment plus XSC). The recurrent of angina, changing of blood stasis syndrome score (BSSS) and coronary angiography within 6 months after coronary angioplasty or/and stenting were observed. **Results:** Recurrent angina occurred in 6 out of 28 patients in the XSC group, which was much better than that in the control group, 18 out of 37 patients ($P < 0.05$). Follow-up angiography was performed in 26 including 10 patients in the XSC group (restenosis was observed in 4 cases), and 16 cases in the control group (restenosis in 13 cases), there was significant difference between the XSC group and the control group ($P < 0.05$). For BSSS at follow-up, XSC group was much lower than that of the control group ($P < 0.01$). Logistic regress analysis showed the combination with XSC and the base-line BSSS were important affecting factors on the occurrence of restenosis ($P < 0.05$). The odds ratio of the occurrence of angiographic restenosis ($BSSS > 25$ to $BSSS \leq 25$) was 6.5. **Conclusions:** XSC could markedly reduce the occurrence of restenosis, recurrence of angina and improve the condition of blood stasis after coronary angioplasty or/and stenting. The severity of blood stasis syndrome was an important affecting factor on the occurrence of restenosis. $BSSS > 25$ can be served as one of the predicting factors of the occurrence of restenosis after coronary angioplasty or/and stenting.

Key words Xiongshao capsule, angiography, stenting, restenosis

* 国家“九五”攻关课题部分内容(No. 96-906-06-01)

1. 中国中医研究院西苑医院心血管病研究室(北京 100091); 2. 北京医科大学第三临床学院; 3. 首都医科大学附属安贞医院

经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)及冠状动脉内支架植入术以其无需开胸而获冠脉血运重建之效, 目前已成为冠心病的主要有效治疗方法。但术后冠状动脉的再狭窄(RS)仍严重影响着其临床远期疗效。尽管冠脉内支架多方改进, 斑块旋切术以及 β 射线照射等方法的引入以及多种药物(包括抗血小板制剂、肝素、冠脉扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂及鱼油等)应用于临床加以术后干预, 但结果尚不令人满意⁽¹⁾。如何预防 RS 已成为当前心脏病学研究领域所面临的主要课题之一。RS 的发生机制目前尚不十分清楚。中医学认为再狭窄的发生属于血瘀证的范畴, 我们在“八五”期间已证实活血化瘀方药血府逐瘀浓缩丸具有一定预防 PTCA 术后再狭窄的作用^(2,3)。芎芍胶囊由血府逐瘀浓缩丸中两味主药——川芎、赤芍中的有效部位组成。我们在证实其预防猪 PTCA 术后再狭窄及体外抗内皮素所致血管平滑肌细胞增殖作用的基础上, 进一步观察了其预防冠心病患者 PTCA 及(或)支架植入术后再狭窄的效果, 报告如下。

临床资料

1 诊断标准

1.1 冠心病诊断标准 参考 WHO 缺血性心脏病的有关标准⁽⁴⁾。

1.2 血瘀证诊断标准 参考中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准⁽⁵⁾, 并结合冠心病患者的发病特点, 对心绞痛、舌质紫暗或有瘀斑、口唇及齿龈紫暗、舌下脉络曲张、脉涩或结代等血瘀症状和特征, 按文献方法⁽⁶⁾进行评分。由于本研究部分为心肌梗死患者, 症状(心绞痛)一项补加心肌梗死一条, 积分为 15 分。

2 病例选择

2.1 纳入标准 年龄 35~75 岁, 有心绞痛症状和(或)心肌缺血的客观证据, 近期冠脉造影证实冠状动脉有显著狭窄(>50%), 行 PTCA 及冠脉内支架植入术成功的冠心病患者。

2.2 排除标准 胰岛素依赖性糖尿病、未控制的严重高血压、肝肾功能严重损害及参加其他研究者。

2.3 一般资料 选择 1999 年 1~9 月北京医科大学第三临床学院及首都医科大学附属安贞医院 PTCA 及冠脉内支架植入术成功的冠心病患者 65 例, 采用随机数字表法分为西药常规治疗组(简称对照组)和西药常规加芎芍胶囊治疗组(简称加中药组)。对照组 37 例, 男 31 例, 女 6 例; 年龄 38~72 岁, 平均(59.2±10.6)岁; 有高血压病史 18 例, 有糖尿病史 7 例;

稳定型心绞痛(SA)2 例, 不稳定型心绞痛(UA)16 例, 急性心肌梗死(AMI)19 例; 冠脉单支病变 20 例, 双支病变 13 例, 三支病变 4 例; A 型病变 27 处, B 型病变 24 处, C 型病变 4 处; 再狭窄病变 4 处; 术前冠脉狭窄 >90% 的病变 41 处; 手术中安放支架病变 38 处。加中药组 28 例, 男 23 例, 女 5 例; 年龄 40~71 岁, 平均(57.8±10.4)岁; 有高血压病史 15 例, 有糖尿病史 5 例; SA 2 例, UA 13 例, AMI 13 例; 冠脉单支病变 16 例, 双支病变 9 例, 三支病变 3 例; A 型病变 16 处, B 型病变 18 处, C 型病变 5 处; 再狭窄病变 3 处; 术前冠脉狭窄 >90% 的病变 30 处; 手术中安放支架病变 25 处。两组患者在一般情况、诊断、冠脉病变支数、冠脉病变部位及冠脉病变类型等方面基本相似, 具有可比性($P>0.05$)。

方 法

1 治疗方法

1.1 PTCA 及冠脉内支架植入术 采用股动脉径路按常规标准方法进行⁽⁷⁾。

1.2 药物治疗 对照组 37 例, 术前、术中及术后常规应用阿司匹林、抵克力得、潘生丁、合心爽、硝酸甘油、肝素等药物。加中药组 28 例, 在西药常规治疗的基础上, 于手术日开始加服芎芍胶囊(由川芎和赤芍有效部位组成, 每粒胶囊含 0.25g 药粉, 每克药粉约合生药 30g, 苏州中药研究所生产, 批号: 980501), 每次 0.5g, 每日 3 次。两组疗程均为 6 个月。参加研究的患者均签署知情同意书, 停用其他中药及中成药制剂。每月门诊复查时, 通过患者提供的服用完的药瓶监测患者服药的依从性。

2 观察项目 每月复查 1 次, 询问患者有无心绞痛复发。6 个月后进行血瘀证积分值评价及冠状动脉造影复查, 不能进行复查者尽量做静息和运动心肌核素扫描或运动平板心电图检查。

3 临床和冠脉造影研究终点 基本研究终点为冠脉造影所示再狭窄, 表现为血管成形术后残余狭窄 <50%, 随访时冠脉造影显示管腔直径狭窄 >50%。临床研究终点为术后 6 个月内患者死亡, 病变血管出现非致命性心肌梗死、重复血管成形术或冠状动脉搭桥术。

4 统计学方法 采用美国 STATA 4.0 统计软件。计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验。对患者加用中药及术前血瘀证积分值与术后再狭窄发生进行 Logistic 回归分析。

结 果

1 两组患者术后复发心绞痛比较 术后 6 个月的临床随访中, 加中药组复发心绞痛 6 例, 无症状或仅有胸闷或心前区不适者 22 例; 对照组复发心绞痛 18 例, 无症状或仅有胸闷或心前区不适者 19 例。两组在复发心绞痛方面有显著性差异 ($P < 0.05$)。

2 两组患者术后冠脉造影随访结果比较 两组共有 26 例患者在术后 6 个月内进行了冠脉造影复查, 其中加中药组 10 例中, 再狭窄 4 例, 1 例介入治疗血管(LAD)原部位无再狭窄形成, 但在其他部位有新的病变产生, 再狭窄率为 40.0%; 对照组 16 例, 其中 1 例因急性心肌梗死(PTCA 动脉相关部位)入院, 再狭窄 13 例, 再狭窄率为 81.3%。两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。由于冠脉造影随访率较低, 接受冠脉造影复查的患者多数为有心绞痛复发的患者, 因此本研究的再狭窄率较国外报道为高。共有 41 处接受介入治疗的病变部位进行了冠脉造影随访, 加中药组 16 处其中再狭窄 5 处, 再狭窄率为 31.3%; 对照组 25 处其中再狭窄 20 处, 再狭窄率为 80.0%。两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。

3 两组患者术后综合资料的评价 65 例患者中除 26 例进行冠脉造影复查外, 加中药组有 2 例心肌断层显像显示 PTCA 相关动脉支配区域缺血较术前明显改善, 1 例(单支病变)平板运动试验阴性, 考虑无再狭窄形成。对照组有 4 例进行心肌断层显像, 其中 2 例显示 PTCA 相关动脉支配区域缺血较术前明显改善, 2 例 PTCA 相关动脉仍存在明显缺血, 较术前无明显改变, 1 例平板运动试验阴性, 2 例出现 PTCA 相关动脉支配区域的心肌梗死。

4 两组患者治疗前后血瘀证积分值的比较 见表 1。加中药组与对照组患者治疗前血瘀证积分值无显著性差异 ($P > 0.05$)。术后 6 个月加中药组及对照组血瘀证积分值下降, 较治疗前均有显著性差异 ($P < 0.01$), 加中药组与对照组比较亦有显著性差异 ($P < 0.01$), 两组治疗前后血瘀证积分差值比较亦有显著性差异 ($P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后血瘀证积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血瘀证积分		
		治疗前	治疗后	差值
加中药	28	25.07 ± 5.85	16.89 ± 5.45 ^{*△}	8.39 ± 4.05*
对照	37	25.43 ± 5.22	21.41 ± 4.98 [△]	4.03 ± 2.28

证积分值是再狭窄发生与否的重要影响因素 ($P < 0.05$), 前者的 Logistic 回归方程为: Logit $P = 1.47 - 1.87x$, 加用中药与不加用中药再狭窄发生的比数比为 0.15; 后者的 Logistic 回归方程为: Logit $P = - 0.41 + 1.87x$, 血瘀证积分值 > 25 较血瘀证积分值 ≤ 25 的患者狭窄发生的比数比为 6.5。17 例经冠脉造影证实 RS 的患者, 随访时血瘀证积分值为 (24.53 ± 4.50) 分, 而 9 例无 RS 的患者, 其血瘀证积分值为 (14.78 ± 4.58) 分, 两者比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。

讨 论

在 PTCA 及(或)支架植入术后的临床随访过程中, 重复冠脉造影是判定再狭窄发生与否最可靠的指标, 由于接受冠脉造影复查的患者多数为有心绞痛复发的患者, 多数无症状的患者较难接受重复冠脉造影检查。本研究冠脉造影随访率为 40.0%。有资料表明, PTCA 后随访期间有心绞痛发作的患者再狭窄发生率为 50%, 无症状者为 15%⁽⁸⁾, 表明临床症状对判定再狭窄有一定的参考价值。本研究随访过程中, 加中药组心绞痛复发的患者明显少于对照组, 冠脉造影随访再狭窄的发生亦明显低于对照组, 提示芎芍胶囊确有预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的作用。另外, 在随访过程中, 我们发现术后出现典型劳力性心绞痛或与术前性质相似的心绞痛患者冠脉造影多证实为再狭窄, 而一些静息性心绞痛的患者与冠脉造影结果发生再狭窄不太一致, 有待于进一步研究。

冠状动脉介入治疗后再狭窄的发生机制目前尚不十分清楚, 多数认为其主要始动因素包括球囊扩张对血管壁的直接损伤、血管壁的弹性回缩及血小板的粘附聚集等, 上述因素可进一步导致某些细胞生长因子的释放, 促进原癌基因的异常表达和调节细胞生长周期的蛋白质合成等, 其结果可启动血栓形成、血管壁炎症、细胞增生和基质堆积等再狭窄的形成过程。这一病理过程与中医的“心脉痹阻”、“心脉不通”有类同之处, 其病因病机为血管内膜损伤, 导致瘀血阻滞, 血脉不通, 属于血瘀证范畴。我们通过 Logistic 回归分析发现, 血瘀证的轻重程度是术后再狭窄发生与否的重要影响因素, 术前血瘀证积分值 > 25 分的患者发生再狭窄的机率远大于血瘀证积分值 ≤ 25 的患者, 提示血瘀证积分值 > 25 可考虑作为冠状动脉介入治疗后再

一定抑制再狭窄形成,减少术后心绞痛复发和改善患者血瘀状态等作用⁽³⁾。对 84 例行冠脉内支架植入术成功的冠心病患者进行的研究也表明,该药可明显减少患者术后的心绞痛复发,降低血瘀证积分值,但由于例数较少,冠脉造影随访再狭窄率与常规治疗组未达到显著性差异⁽⁹⁾。在此基础上简化方药,以方中理气活血药为主制成精制血府胶囊,动物实验和临床观察显示有明显抗心肌缺血和防治冠心病心绞痛作用^(10,11)。我们进一步选择方中活血化瘀代表药物川芎、赤芍,采用正交设计方法得出最佳剂量配比,提取有效作用部位川芎总酚和赤芍总甙制成胶囊,在建立猪冠状动脉球囊损伤后 RS 模型的基础上进行其作用机理研究。结果表明,该药可从整体器官、细胞、亚细胞及蛋白分子水平,通过调节血管平滑肌细胞增生相关基因和蛋白表达、诱导细胞凋亡、影响跨膜信号转导、抑制胶原堆积及病理性血管重塑等再狭窄形成的多种病理环节而发挥作用,其疗效优于血府逐瘀浓缩丸。提示采用活血化瘀方药,并进一步优化组方,确能起到改善患者的血瘀状态、预防冠心病介入治疗后再狭窄的作用。

由于时间及条件的限制,本研究所选病例数较少,冠脉造影随访率仍较低。在初步证实芎芍胶囊预防 RS 形成作用的基础上,进一步开展多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验是十分必要的。

参 考 文 献

- Hong MK, Mehran R, Mintz GS, et al. Restenosis after coronary angioplasty. Current Problem in Cardiology 1997; 22

- (1):7—36.
- SHI Dazhuo, XU Fengqin, MA Xiaochang, et al. The experimental study of Xue Guan Tong on preventing restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine 1995; 1(4): 284—287.
- 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.
- 陈灏珠主编.内科学.第 3 版.北京:人民卫生出版社,1995: 263—264.
- 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.血瘀证诊断标准.中西医结合杂志 1987;7(3):129.
- 王阶.血瘀证诊断标准的研究.见:陈可冀主编.活血化瘀研究与临床.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:7.
- 陈在嘉主编.临床冠心病学.北京:人民军医出版社,1994: 345—351.
- Ellis S. Optimal detection of the progression of coronary artery disease: comparison of methods suitable for risk factor prevention trials. Circulation 1986;74(suppl II):480.
- 于蓓,陈可冀,毛节明,等.血府逐瘀浓缩丸防治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.
- 汪晓芳,陈可远,王伟,等.精制血府胶囊治疗冠心病心绞痛的临床研究.中国中西医结合杂志 1998;18(7):399—401.
- 徐凤琴,史大卓,陈可冀,等.精制血府胶囊对犬急性心肌缺血心脏血流动力学和心肌耗氧量的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(1):32—34.

(收稿:1999-12-29 修回:2000-03-05)

水针刀新疗法学习班招生

水针刀疗法是集注射、疼痛阻滞、氧气注射为一体的新型注射性闭合型松解术。为满足广大临床医生要求,特举办学习班面向全国推广该项新疗法。

1 水针刀疗法学习班 重点介绍治疗头痛、颈椎病、肩周炎、各种软组织损伤、神经痛、腰椎间盘突出症等腰腿痛、风湿类风湿性关节炎、风湿性驼背及股骨头坏死症等疑难病。

2 水针刀药线疗法学习班 该疗法是集水针注射,药物埋线,针刀松解为一体的新疗法,以其新的背部九大系统疾病相关诊治区治疗疾病,方法简便,易于掌握。重点治疗:气管炎、哮喘病、胃溃疡、胃下垂、结肠炎、顽固性失眠等疾病。

该培训中心将开设面授班与函授班,并由发明人吴汉卿主任及其他专家授课。现场观摩病例操作,观看尸体解剖做水针刀手法入路,CT、X 线片基本观片方法,并备有教学光盘、学习资料、水针刀等。