

· 临床论著 ·

舒心饮对冠状动脉支架术后应用的初步观察*

王 显¹▲ 林钟香¹ 葛均波² 李陪成¹ 刘 旭³ 何 燕¹ 张振贤¹ 沈 琳¹

内容提要 目的:观察舒心饮与抗血小板药物联合应用对冠状动脉支架血栓等术后冠脉事件的预防作用。**方法:**选择支架植入成功的冠心病患者 44 例,随机分为治疗组(20 例)和对照组(24 例),两组均服用支架植入术常规用抗血小板药,治疗组加用舒心饮,采用双缩尿法、激光散射比浊法和流式细胞术检测两组患者行支架植入术前、术后即刻和术后 30 天时的血浆纤维蛋白原(Fg)、C-反应蛋白(CRP)和血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱ b/Ⅲ a、P 选择素(CD₆₂P)的变化,并计算两组气阴两虚、气虚和血瘀证积分值。**结果:**与对照组比较,治疗组血浆 CRP 显著下降($P < 0.05$),GP Ⅱ b/Ⅲ a 和 CD₆₂P 也有降低的趋势;支架术后气阴两虚、气虚和血瘀证积分值显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);经 6 个月临床随访,治疗组心绞痛复发率显著低于对照组($P < 0.05$),其他复发冠脉事件也较少。**结论:**舒心饮与抗血小板药联合应用能预防冠脉支架血栓等术后冠脉事件,且疗效优于单用抗血小板药。

关键词 舒心饮 支架植入 支架血栓 血浆纤维蛋白原 血小板膜糖蛋白 C-反应蛋白

Preliminary Observation on Application of Shuxinyin after Coronary Artery Stenting WANG Xian, LIN Zhong-xiang, GE Jun-bo, et al *Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai (200032)*

Objective: To evaluate the preventive effect of antiplatelet regimens and it's combination with Shuxinyin (SXY) on coronary events including stent thrombosis after stenting implantation. **Methods:** Forty-four patients with successful implantation stenting in a native coronary artery were randomly assigned to treated group ($n = 20$) and control group ($n = 24$). The treated group received SXY and antiplatelet therapy. The patients in the control group were treated with antiplatelet regimens alone. Platelet activation was assessed before and immediately after the stenting by flow cytometry measurement of expression of CD₆₂P (P-selectin) and glycoprotein (GP) Ⅱ b/Ⅲ a receptor. It was reassessed on the thirtieth day after stenting. Plasma fibrinogen (Fg) and C-reaction protein (CRP) were measured by biuret and laser scattering turbidimetry respectively at the same time. Observation was made on the scoring of the symptoms of Qi asthenia syndrome, Qi-Yin asthenia syndrome and blood stasis syndrome in the two groups. **Results:** Compared with the control group, plasma CRP was remarkably reduced ($P < 0.05$) in the treated group, it also showed the tendency to decrease plasma (GP) Ⅱ b/Ⅲ a, CD₆₂P. The scoring of Qi-Yin asthenia syndrome, Qi asthenia syndrome and blood stasis syndrome could be evidently decreased after stenting ($P < 0.05$ or 0.01). Survey of six-month follow-up found 40% relapse of angina pectoris with 4 cases of in-stent restenosis proved by angiograph in the treated group. But the relapse of angina pectoris in the control group was 67% with 2 cases of myocardial infarction, 7 cases of in-stent restenosis proved by angiograph and one case died. **Conclusion:** Combination with SXY and antiplatelet regimens can prevent coronary events including stent thrombosis after stenting implantation and seems superior to antiplatelet treatment alone.

Key words Shuxinyin, stenting implantation, stent thrombosis, plasma fibrinogen, platelet glycoprotein, C-reaction protein

* 上海市教委高校基金课题(No. 99c66)

1. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032); 2. 复旦大学附属中山医院; 3. 上海市胸科医院

▲ 现在北京中医药大学附属中西医结合医院工作

支架植入目前已成为冠心病介入治疗的主要方法,但支架血栓形成等冠脉事件是支架植入术后最为严重的并发症,甚者导致急性心肌梗死。现已证实,血

小板活化和血小板膜糖蛋白(GP)高表达在支架血栓形成及支架内再狭窄中发挥重要作用,抗血小板治疗和 GP II b/III a 受体阻滞剂可显著抑制支架血栓形成⁽¹⁾。但 GP II b/III a 受体阻滞剂以其价昂,难以在临床广泛使用,西药抵克力得可致骨髓抑制。因此研究高效、价廉的抗血小板方案对预防支架血栓形成有重要意义。本研究于 2000 年 6 月~2001 年 2 月在复旦大学附属中山医院完成,目的是观察舒心饮与抗血小板药物联合应用对冠状动脉支架血栓形成等冠脉事件的预防作用,现报道如下。

临床资料

1 入选病例 选择冠状动脉内支架植入成功的冠心病患者 44 例,符合冠状动脉内支架植入指征⁽¹⁻³⁾、支架植入成功,且气阴两虚证和气虚证积分^(4,5)分别在 10 分、5 分以上,血瘀证积分^(6,7)在 3 分以上者。排除病例:有出血倾向,活动性消化道溃疡,新近脑血管意外,对抗血小板药物和抗凝剂治疗有禁忌症的患者;病变血管直径 < 2.0mm,病变血管极度弯曲以致导引导管无法使支架到位者,累及大分支的病变尤其是分支口有重度狭窄者,狭窄远端血管弥漫性病变以致影响靶病变的血流量者。

2 一般资料 采用密闭抽取信封法随机分为两组,治疗组 20 例,男 18 例,女 2 例;年龄 58~72 岁,平均(60.55 ± 8.92)岁;病程 0.5~8.0 年,平均(4.78 ± 1.23)年;原发病:稳定型心绞痛 4 例,不稳定型心绞痛 7 例,急性心肌梗死 3 例,陈旧性心肌梗死 6 例;冠脉造影发现:单支病变 3 例,双支病变 8 例,3 支病变 9 例;所用最大球囊压力(9.60 ± 2.87)atm;中医辨证:气虚型 9 例,气阴两虚型 6 例,阳虚型 3 例,阴阳两虚型 2 例;均兼有血瘀(其中兼有痰浊血瘀型 10 例,兼有气滞血瘀型 6 例,兼有寒凝血瘀型 4 例)。对照组 24 例,男 19 例,女 5 例;年龄 59~75 岁,平均(66.04 ± 9.37)岁;病程 1~10 年,平均(4.96 ± 1.45)年;原发病:稳定型心绞痛 5 例,不稳定型心绞痛 9 例,急性心肌梗死 5 例,陈旧性心肌梗死 5 例;冠脉造影发现:单支病变 5 例,双支病变 8 例,3 支病变 11 例;所用最大球囊压力(10.25 ± 3.30)atm;中医辨证:气虚型 10 例,气阴两虚型 8 例,阳虚型 4 例,阴阳两虚型 2 例;均兼有血瘀(其中兼有痰浊血瘀型 12 例,兼有气滞血瘀型 7 例,兼有寒凝血瘀型 5 例)。两组患者的临床和冠脉造影特征相似,具有可比性。

方 法

1 支架植入方法 本研究在 44 例患者 53 处病

变植入支架 53 个,所用支架 18 种: Cordis BX VELOCITY、TRISTAR、S670、JOMED、Biotronik Tenax、Biodivysio、Diamond Flex AS、S540、Medtronic AVE、SCIMED、PHYTIS、CVD、Nirelite、ACS Multilink、Jostent、Niroyal、Branu、Biotronik Tenax-XR。冠状动脉内支架的植入、冠状动脉旋磨和血管内超声在支架术中的应用均参照文献⁽⁸⁾方法,使用 BH2000 型数字减影机、ANGIOMAT 6000 型高压注射器、GDM-17EOL 型血管内超声仪和 RC5000 型血管旋磨仪等,以上治疗均在上海中山医院心导管室进行。

2 用药方法 两组患者术前、术中均常规用药。术后用药:阿司匹林(每片 50mg,湖南正雅药业公司生产)每天 100mg,每日 1 次口服,基本终生服用;抵克力得(每片 250mg,天津新新制药厂生产),每次 250mg,每日 2 次,服用 4 周。治疗组于手术次日开始加服舒心饮口服液,每次 10ml,每日 3 次,共 6 个月。舒心饮口服液由上海龙华医院药剂科提供,药物组成:党参、黄芪、葛根、生地、熟地、枸杞子、桑寄生、麦冬,生药含量为 1.8g/ml。

3 血小板膜 GP II b/III a、P 选择素(CD₆₂P)测定 采用流式细胞术检测方法,流式细胞仪为 FACSC alibur 型,美国 Becton Dickinson 公司生产;抗体包括 GP II b/III a-FITC、CD₆₂P-PE、CD₆₁-PerCP、Mouse IgG₁-PE,为美国 Becton Dickinson 公司生产,均由上海龙华医院中心实验室提供。检测分析方法:患者术前、术后即刻、第 30 天取外周静脉血分别进行血小板膜 GP II b/III a、CD₆₂P 的检测,每次获取血小板 10000 个,在 CD₆₁与 SSC 点图中找出 CD₆₁-PerCP 阳性的血小板群设门,门内做 GP II b/III a-FITC 与 CD₆₂P-PE 点图的双参数分析,统计结果。

4 血浆 C-反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(Fg)测定 血浆 CRP 用荧光散射比浊法测定(Beckman AR-RAY 2.0 型免疫定量仪)、血浆 Fg 用双缩尿法测定(Pacific Hemostasis 400C 型检测仪),上述指标均在上海龙华医院中心实验室进行同步检测。

5 随访方法 每月 1 次门诊复查,时间为 6 个月,观察患者有无心绞痛,据此建议患者复查冠脉造影情况。

6 统计学方法 采用 χ^2 检验、独立性 *t* 检验和单因素方差分析(SPSS Version 10.0 for Windows 98)。

结 果

1 两组患者支架植入术后 6 个月内(1.5~5.5

个月,平均(4.3±1.7)个月)出现冠脉事件的对比。在 6 个月的临床随访中,治疗组心绞痛复发 8 例(40%),其中造影证实的支架内再狭窄 4 例;对照组心绞痛复发 16 例(67%,其中再狭窄 7 例,且发现心肌梗死 2 例,死亡 1 例),复发率治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。

2 中医证型的变化与冠脉事件分析 两组患者复发心绞痛共 24 例,其中辨证为气阴两虚和气虚型 20 例(治疗组 6 例、对照组 14 例),阳虚和阴阳两虚型 4 例(治疗组 1 例、对照组 3 例);兼有痰浊血瘀型 9 例(治疗组 4 例、对照组 5 例),兼有气滞血瘀型 9 例(治疗组 3 例、对照组 6 例),兼有寒凝血瘀型 6 例(治疗组 2 例、对照组 4 例)。支架内再狭窄(全部行血管重建术)11 例(治疗组 4 例、对照组 7 例),其中气阴两虚和气虚型 9 例(治疗组 4 例、对照组 5 例)。提示气阴两虚、气虚和血瘀不仅是冠心病的病理基础,也可能是支架植入术后再发冠脉事件的基本病机。

3 两组不同中医证型患者治疗前后积分值比较见表 1。经 6 个月临床随访,治疗组气阴两虚型、气虚型和兼血瘀型积分值治疗后较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与对照组同型治疗后比较也显著降低($P < 0.01$)。对照组气阴两虚型和气虚型积分值非但无明显降低,反较治疗前偏高;而兼血瘀型积分值则较术前显著下降($P < 0.01$),提示冠状动脉支架术也能降低冠心病患者血瘀证积分值。

4 两组患者支架植入术前后 GP II b/III a、CD₆₂P、CRP 及 Fg 结果 见表 2。上述指标两组术后即刻均显著升高($P < 0.01$),术后 30 天比术后即刻下降(P

< 0.01);但术后 30 天治疗组与对照组比较,血浆 CRP 水平显著下降($P < 0.05$),GP II b/III a、CD₆₂P 和血浆 Fg 有下降的趋势,但差异无显著性。

5 副反应 本研究未发现药物的副反应,也未发现支架血栓形成的病例。

讨 论

支架植入后的复发冠脉事件中尤以支架血栓为重,它可导致心肌梗死甚或死亡。从中医学角度看,急性及亚急性血栓形成可能属于瘀血攻心范畴。心主血脉,血行于内,运行畅通,周流不息,营养五脏六腑,温煦四肢百骸,濡润周身经脉。由于医者技术因素或由患者正虚之因,损伤及心,尤其是冠脉血管,则可酿成重症。

瘀血虽可攻心,但败瘀归肝,易伤肝阴,肝阳偏亢,则克伐脾土;而逐瘀之剂力专性猛,用之不当也可伤及脾气,脾失健运则不易复元。冠状动脉支架植入后每可见气血、气阴未复之象,常需益气健脾、滋补肝肾之阴而收全效。舒心饮精选党参、黄芪以健脾益气,慎选生地、熟地、枸杞子、桑寄生等滋补肝肾之阴,重以葛根养阴活瘀,从损伤修复角度出发,用于支架植入术后较为恰当。

本研究结果显示,治疗组和对照组治疗 30 天后,血小板膜 GP II b/III a、CD₆₂P 显著下降,血浆 Fg 浓度也明显降低,提示两种治疗方案均可显著抑制支架植入术后的血小板活化。与单用抗血小板药西药(阿司匹林和抵克力得)比较,联合应用舒心饮(舒心饮联合方案)能显著降低支架植入术后患者血浆 CRP,对炎症细胞受体 CD₆₂P 也有降低的趋势,提示舒心饮联合方案的抗炎作用可能优于单用抗血小板药。与单用抗血小板西药相比,舒心饮联合方案有降低血小板活化分子标志物 GP II b/III a 和 CD₆₂P 的趋势,提示舒心饮联合方案可能抑制支架植入术后的血小板活化和支架血栓形成。本研究中未发现血栓形成的病例。经 6 个月临床随访,治疗组心绞痛复发率显著低于对照组,其他复发冠脉事件也较少。说明舒心饮联合方案在抑制

表 1 两组不同证型患者治疗前后积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	证型	例数	治疗前	治疗后
治疗	气阴两虚	6	15.83 ± 2.79	7.33 ± 1.97* [△]
	气虚	9	8.00 ± 1.00	3.11 ± 1.27** [△]
	兼血瘀	20	6.10 ± 1.33	4.10 ± 1.37** [△]
对照	气阴两虚	8	14.12 ± 2.03	15.25 ± 3.92
	气虚	10	7.40 ± 1.27	7.80 ± 1.03
	兼血瘀	24	5.82 ± 1.44	4.78 ± 1.51**

注:与本组本型治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同型治疗后比较,[△] $P < 0.01$

表 2 两组患者支架植入术前后 GP II b/III a、CD₆₂P、CRP 及 Fg 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		GP II b/III a	CD ₆₂ P	CRP	Fg
			(%)	(%)	(mg/L)	(mg/L)
治疗	20	术前	33.44 ± 12.49	4.45 ± 2.67	3.66 ± 1.28	372.00 ± 80.37
		术后即刻	72.13 ± 7.04*	15.98 ± 3.00*	9.33 ± 1.05*	446.00 ± 113.86*
		术后 30 天	34.79 ± 6.74 [△]	3.11 ± 1.08 [△]	4.47 ± 1.07 ^{△▲}	347.25 ± 69.51 [△]
对照	23	术前	32.59 ± 11.99	4.41 ± 2.89	3.83 ± 2.55	332.30 ± 83.85
		术后即刻	71.73 ± 5.87*	15.22 ± 4.05*	8.96 ± 1.07*	448.96 ± 86.50*
		术后 30 天	40.53 ± 13.18 [△]	4.19 ± 2.18 [△]	6.20 ± 1.48 [△]	360.96 ± 80.27 [△]

注:与本组术前比较,* $P < 0.01$;与本组术后即刻比较,[△] $P < 0.01$;与对照组同期比较,[▲] $P < 0.05$

血小板活化、抗炎和抗血栓、预防急性冠脉事件发生方面可能优于单用抗血小板西药,舒心饮联合方案预防支架血栓等冠脉事件方面有较好的苗头。但本研究入选病例较少,所得结论有待扩大样本进一步研究证实。

参 考 文 献

1. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al. Antiplatelet effect of Ticlopidine after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1515—1519.
2. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, et al. Comparison of antiplatelet effects of Aspirin, Ticlopidine, or their combination

- after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046—1052.
3. 马长生, 盖鲁粤, 张奎俊, 等. 介入心脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998:335—336.
4. 冠心病中医辨证标准. *中西医结合杂志* 1991;11(5):257.
5. 中医虚证辨证参考标准. *中西医结合杂志* 1986;6(10):598.
6. 血瘀证判断标准. *中西医结合杂志* 1987;7(3):129.
7. 王 阶, 陈可冀, 翁维良, 等. 血瘀证诊断标准的研究. *中西医结合杂志* 1988;8(10):585—589.
8. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Platelet activation and coronary stent implantation. *Circulation* 1996; 94 (3) :279—285.

(收稿:2002-03-01 修回:2002-08-07)

参附注射液辅助治疗急性心肌梗死并心力衰竭 36 例

莫成荣 赵克明

1996 年 1 月~2001 年 5 月,我们采用参附注射液治疗急性心肌梗死(AMI)并心力衰竭(简称心衰)36 例,并与单用西药治疗的 38 例作对照,现报告如下。

临床资料 选择我院急诊室收治的 AMI 合并心衰患者 74 例,均符合 AMI 诊断标准(陈国伟.现代急诊内科学.广州:广东科技出版社,1996:275—276),心功能分级符合 Killip 分级标准(中华心血管病杂志 1998;26:405—407),I 级:无心衰的迹象;II 级:轻度至中度心衰,心尖部舒张期奔马律,50%以下肺野有湿罗音;III 级:严重心衰,50%以上肺野有湿罗音或出现肺水肿;IV 级:心源性休克。按就诊时单双日随机分成两组,治疗组 36 例,男 20 例,女 16 例;年龄(55.3±15.6)岁;病程 1~7 天,平均 2.1 天;心功能分级:II 级 11 例,III 级 18 例,IV 级 7 例。对照组 38 例,男 20 例,女 18 例;年龄(54.9±12.7)岁;病程 1~7 天,平均 2 天;心功能分级:II 级 14 例,III 级 17 例,IV 级 7 例;两组资料比较差异无显著性,具有可比性。

治疗方法 两组患者均常规给予溶栓(其中治疗组溶栓 7 例,对照组溶栓 8 例)、扩冠(每天给予硝酸甘油 20mg,加 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 250ml 中静脉滴注)、抗凝[每天给予克塞注射液(每支 0.4ml 含依诺肝素钠 40mg,上海安万特医药公司生产)80mg 分两次皮下注射,连续用 5 天]、抗心衰[给予硝普钠 50mg 加 5%葡萄糖注射液 250ml,以 100μg/min 持续静脉滴注;如收缩压低于 90mmHg 者,给予多巴胺 5μg/(kg·min)持续静脉滴注]。治疗组同时加用参附注射液(每支 10ml 相当于生药红参 1.0g、附片 2.0g,四川雅安三九药业有限公司生产)60~100ml 加 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 100ml 中静脉滴注,每天 1 次,7 天为 1 个疗程,观察 1 个疗程。观察指标:每分钟心排量(CO)及左室射血分数(EF)变化情况(采用二维超声心动图测量)。统计方法:计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 根据有关文献(张心中.器官衰竭的现代治疗.济南:济南出版社,1993:77—123)判定,显效:达到完全缓解的标准或心功能改善 2 级以上;有效:能达到部分缓解的标准,心功能改善 2 级以下(一般处于 III 级);无效:心功能改善不足 1 级,或症状无改善甚至加重。

2 两组临床疗效 治疗组 36 例,显效 10 例(27.8%),有效 14 例(38.9%),无效 12 例(33.3%,其中死亡 9 例,病死率为 25.0%),总有效率为 66.7%;对照组 38 例,显效 5 例(13.2%),有效 11 例(28.9%),无效 22 例(57.9%,其中死亡 19 例,病死率为 50.0%),总有效率为 42.1%;两组比较治疗组总有效率高于对照组($\chi^2 = 4.24, P < 0.05$),病死率低于对照组($\chi^2 = 4.91, P < 0.05$)。

3 两组患者治疗后 CO、EF($\bar{x} \pm s$)测定结果 治疗后治疗组 CO 为(4.43±0.55)L/min,EF 为(0.42±0.08)%;对照组 CO 为(4.08±0.40)L/min,EF 为(0.39±0.05)%。治疗后治疗组 CO、EF 均明显高于对照组(*t* = 2.59, *P* < 0.05, *t* = 2.34, *P* < 0.05)。

4 毒副反应 参附注射液使用期间未发现明显的毒副反应。

讨 论 AMI 合并心力衰竭,是 AMI 死亡的重要原因,目前西药治疗病死率仍然很高,降低 AMI 合并心力衰竭的病死率是急诊临床亟待解决的问题,我们采用参附注射液辅助治疗取得了较好疗效。

在急性心肌梗死合并心力衰竭时,主要表现为心阳暴脱之危证,参附注射液系选用红参、黑附片提取精制而成,具有温阳益气,回阳固脱之效。我们在总结中发现参附注射液在 AMI 合并心力衰竭患者治疗中,能有效地提高心衰患者的每分输出量及射血分数,改善心衰症候群,从而有效地降低病死率,提高有效率。参附注射液是治疗 AMI 合并心力衰竭的有效中药注射液,但我们总结的样本数还小,因此还需要大样本、多中心的临床观察。

辽宁中医学院附属医院(沈阳 110032)

(收稿:2001-05-08 修回:2002-07-30)