

· 临床论著 ·

通冠胶囊对冠心病经皮冠脉介入术后患者
凝血纤溶系统的影响

张翔炜 张敏州

摘要 **目的** 探讨通冠胶囊对冠心病经皮冠脉介入术(PCI)后患者体内凝血-纤溶系统的影响及其作用机制。**方法** 采取前瞻、随机、对照的方法,观察通冠胶囊结合西药组(简称治疗组,26例)和西药组(简称对照组,26例)对冠心病 PCI 术后患者凝血-纤溶相关指标:组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原活化剂抑制物 1(PAI-1)、血友病因子(vWF)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)的影响。**结果** 两组治疗后较治疗前各指标均显著改善($P<0.05$)。治疗后治疗组 AT-Ⅲ、t-PA 较对照组显著升高($P<0.01$),PAI-1 在治疗 1 个月后两组比较差异无显著性($P>0.05$),而治疗 3 个月后治疗组低于对照组($P<0.05$),vWF 在治疗 1、3 个月后两组比较差异无显著性,FIB 在治疗 1、3 个月后治疗组显著低于对照组($P<0.01$)。**结论** 通冠胶囊可能通过提高体内 AT-Ⅲ、t-PA 水平,降低 FIB、PAI-1 水平来改善冠心病患者介入术后高凝状态,调节体内凝血-纤溶系统平衡。

关键词 冠心病;经皮冠脉介入术;通冠胶囊;凝血纤溶

Effect of Tongguan Capsule on Coagulant and Fibrinolysis System in Patients with Coronary Heart Disease after Percutaneous Coronary Intervention ZHANG Xiang-wei, ZHANG Min-zhou *Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou (510120)*

Objective To explore the effect and mechanism of Tongguan capsule (TGC) on coagulant and fibrinolysis system in patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Adopting the prospective, randomized controlled method to observe the coagulant-fibrinolysis related indexes, including tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), von Willebrand factor (vWF), antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) and fibrinogen (FIB), in CHD patients after PCI, there were 26 patients in the treated group treated by TGC with Western medicine and 26 in the control group treated by Western medicine alone. **Results** After treatment, all the indexes were improved in both groups ($P<0.05$). As comparison between the two groups, AT-Ⅲ and t-PA were higher in the treated group than those in the control group; PAI-1 levels showed insignificant difference at 1 month after treatment, but at 3 months after treatment, it was significantly lower in the treated group ($P<0.05$); vWF showed no significant difference either at 1 or at 3 months after treatment; and FIB was lower in the treated group both at 1 and 3 months after treatment ($P<0.01$). **Conclusion** TGC could improve the hypercoagulant status and adjust the balance between coagulant-fibrinolysis system of CHD patients after PCI by increasing AT-Ⅲ and t-PA levels, and lowering FIB and PAI-1 levels in the body.

Key words coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; Tongguan capsule; coagulant fibrinolysis

冠心病(coronary heart disease, CHD)是危害人类健康的重要疾病之一,近年来在我国人群中的发病率

和病死率逐渐增加。随着科学技术的进步,CHD 的内科治疗也有了飞速的发展,经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)包括经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)及支架(stent)植入术已成为目前 CHD 内科治疗的主要方法之一,能显著改善患者的症状。

基金项目:广东省科技厅课题子课题(No. 2002C30805)

作者单位:广东省中医院 ICU(广州 510120)

通讯作者:张翔炜, Tel: 020 - 81887233 转 32802, E-mail: xixi96@

hotmail.com

但术后的急性血管闭塞、冠状动脉再狭窄以及心绞痛症状的复发等,影响了患者的远期预后,其原因是与术后患者体内凝血纤溶功能失衡、血液高凝状态有关^[1-5]。通过本研究,我们探讨了通冠脉囊对冠心病 PCI 后患者体内凝血-纤溶系统的影响及其作用机制。

资料与方法

1 病例选择标准

1.1 诊断标准 采用世界卫生组织(WHO)1987 年制订的缺血性心脏病(冠状动脉性心脏病)诊断标准^[6]。CHD 的最后诊断都经冠状动脉造影以确诊并明确程度、部位。

1.2 纳入标准 冠脉造影证实冠状动脉有显著狭窄(>50%),行 PTCA 和(或)PTCA 加支架植入术成功的缺血性心脏病患者,有心绞痛症状和(或)心肌缺血的客观证据,年龄在 40~80 岁。

1.3 排除标准 胰岛素依赖型糖尿病,合并肝、肾功能严重损害及血液系统疾病,精神病,恶性肿瘤患者;冠脉左主干病变;参加其他临床实验的患者;依从性差、随访可能性小的患者;妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 冠脉介入术成功标准^[7] PTCA 成功标准是术后残余狭窄小于 50%、术后血管狭窄程度较术前降低 20%、TIMI 血流达 3 级;支架植入术成功标准是残余狭窄不超过 20%,TIMI 血流为 3 级,无主要心脏介入并发症(明显狭窄、血栓形成、无复流现象)。临床成功标准为住院期间无主要心血管并发症(死亡、Q 波心肌梗死、靶血管再介入、急诊冠状动脉搭桥术)发生。

2 临床资料 选择 2003 年 1 月—2004 年 3 月广东省中医院心脏中心行 PTCA 和(或)PTCA 加支架植入术成功的 CHD 患者 52 例,采用数字表法随机分为西药常规治疗组(简称对照组)26 例和西药常规加通冠胶囊治疗组(简称治疗组)26 例。两组患者一般资料比较见表 1,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

3 方法

3.1 介入术的操作 PTCA 和支架置入操作按照操作规程,选择和血管大小相当直径的球囊,置入病变血管,以 3~10 个大气压扩张,若扩张后效果不明显,或有重要血管病变,则置入与血管直径匹配的支架,以 6~14 个大气压扩张或支架近端的再扩张。PTCA 和支架置入过程中平均扩张时间总和为 30~180s。

3.2 用药方法 对照组:术前抗栓药使用:肠溶阿司匹林 100mg,每日 1 次,术前 3 日口服;若为急性

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(n=26)	对照组(n=26)
性别(例)男	16	18
女	10	8
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.30 $\pm$ 10.50	60.50 $\pm$ 10.80
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	3.50 $\pm$ 1.15	3.20 $\pm$ 1.34
诊断(例)无症状型	4	3
稳定型心绞痛	4	5
不稳定型心绞痛	13	12
急性心肌梗死	5	6
血管病变数(例)单支	19	17
双支	6	7
三支	1	2
血管重建(例)PCI	9	7
PCI 加支架植入	17	19
危险因素(例)吸烟	12	10
高血压	14	13
糖尿病	4	5
高脂血症	15	16

心肌梗死,首日 300mg 嚼服,以后每日 100mg 口服;氯吡格雷 75mg,每日 1 次,于术前 2 日服用。术中抗栓药使用:肝素 7 000~10 000U,操作每延长 1h,追加 2 000U,术中是否应用冠状动脉内硝酸甘油及其剂量,视具体情况而定。术后抗栓药使用:术后 3h,检测凝血 3 项,激活的凝血时间<150s 时拔除动脉鞘管,拔除鞘管后 1h 应用低分子肝素 0.4ml 皮下注射,每日 1 次,连续 3 日;肠溶阿司匹林 100mg,每日 1 次,终身服用;氯吡格雷 75mg,每日 1 次,连续服用 1 个月。常规使用硝酸酯类药;调脂药予立普妥 10mg,每晚 1 次;依据病情予相应的 β -受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、利尿剂、强心药。治疗组:在对照组治疗基础上,于手术日开始加服通冠胶囊(由黄芪、丹参、水蛭、冰片组成,每粒胶囊含 0.25g 药粉,广东省中医院生产),每次 0.5g,每日 3 次。两组疗程均为 3 个月。

4 观察项目 治疗前,治疗后 1、3 个月分别询问心绞痛症状改善情况并做以下检查:(1)血常规,尿、粪常规,肝、肾功能,心电图;(2)纤维蛋白原(FIB);(3)检测抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ),组织型纤溶酶原激活物(t-PA),纤溶酶原活化剂抑制物 1(PAI-1),血友病因子(vWF);静脉采血,置于含有 1/10 体积 0.109mol/L 枸橼酸钠抗凝液(1 份抗凝液加 9 份全血)的硅化玻璃管中,3 000r/min 离心 10min,收集上层液,AT-Ⅲ、t-PA 采用发色底物法;PAI-1、vWF 采用酶联免疫法(ELISA 法);试剂均由上海太阳生物技术公司提供。

5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 10.0 软件

包建立数据库并进行分析。计数资料用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布用 t 检验,不符合正态分布用非参数检验。

结 果

1 心绞痛疗效评定标准 参照 1979 年全国中西医结合治疗 CHD 心绞痛及心律失常座谈会制定的标准:(1)显效:心绞痛发作次数或硝酸甘油用量减少 80% 以上,心绞痛分级改善 2 级,或静息心电图正常。(2)有效:心绞痛发作次数或硝酸甘油用量减少 50% ~ 80%,心绞痛分级改善 1 级,或静息心电图 ST 段回升 $\geq 0.5\text{mm}$ 。(3)无效:心绞痛发作次数或硝酸甘油用量减少 $< 50\%$,心绞痛分级不变或恶化,静息心电图无改善。

2 两组心绞痛疗效比较 治疗组显效 15 例,有效 9 例,无效 2 例,无加重病例,总有效率 92.31%;对照组显效 13 例,有效 6 例,无效 7 例,无加重病例,总有效率 73.08%。两组总有效率比较差异无显著性 ($P>0.05$),考虑与样本含量偏少有关。

3 两组治疗前后凝血-纤溶相关指标比较 见表 2。治疗前两组各相关指标比较,差异无显著性 ($P>0.05$);两组 PAI-1、vWF、FIB 含量治疗后较治疗前显著降低,AT-III、t-PA 活性治疗后较治疗前显著升高,差异均有显著性 ($P<0.01$)。PAI-1 含量比较:治疗 1 个月后两组 PAI-1 含量比较差异无显著性 ($P>0.05$),治疗 3 个月后治疗组低于对照组,差异有显著性 ($P<0.05$);vWF 含量比较:治疗 1、3 个月后两组间比较差异无显著性 ($P>0.05$);AT-III、t-PA 活性及 FIB 含量比较:治疗 1、3 个月后治疗组 AT-III、t-PA 活性显著高于对照组,治疗组 FIB 含量显著低于对照组,差异均有显著性 ($P<0.01$)。

讨 论

现代研究提示,PCI 术后患者的远期预后受影响的原因之一可能是介入术中不可避免造成的冠状动脉内膜撕裂使内皮损伤,内皮的屏障、抗凝和纤溶功能及

内皮依赖性血管舒张反应削弱或丧失,导致血小板聚集黏附,白细胞激活、凝血酶激活, FIB、vWF 水平、PAI-1 增高,AT-III、t-PA 含量减少,最终导致术后体内凝血功能亢进,纤溶功能低下,血液呈高凝状态,血栓形成^[1-5]。

通冠胶囊由黄芪、丹参、水蛭、冰片 4 味中药组成。临床实验研究发现,黄芪提取物能增强培养的人脐静脉内皮细胞对 t-PA 的表达,抑制其对 PAI-1 的表达^[8]。药理研究发现,黄芪具有正性肌力作用,能增强心肌收缩力,对缺氧心肌细胞超微结构的改变具有保护作用,能扩张冠状动脉及外周血管^[9];丹参可能作用于多种凝血酶原因子而抑制凝血,能强有力地使纤维蛋白原裂解为纤维蛋白原降解产物(FDP),可能促进分泌纤溶酶原激活物(PA),提高 PGI₂ 的产生量,降低 PAI 的活性,增加血栓调节蛋白(TM)的活性,促进纤溶活性^[10];丹参还能扩张冠状动脉,并对缺血及梗死心肌具有保护作用,改善外周微循环^[9]。水蛭具有抗血小板聚集及抗血栓形成的作用。有研究发现,对狒狒行主动脉内膜剥脱术后,给以不同剂量特异强效抗凝血酶制剂水蛭素,均可阻止血小板和纤维蛋白的沉积,呈剂量依赖性^[11]。实验研究发现,重组水蛭素对兔髂总动脉球囊损伤后内膜增殖有一定影响,用药组术后新生内膜面积减少,管腔面积扩大^[12]。冰片能提高其他药物的血药浓度,促进其他中药成分的胃肠道吸收,能扩张冠状动脉,缓解心绞痛,减慢心率,降低心肌耗氧量^[13]。

因而,我们认为,通冠胶囊的组成药物具有促进体内纤溶活性、抑制凝血活性,改善心肌缺血等作用。通冠胶囊可能通过提高体内 AT-III、t-PA 水平,降低 FIB、PAI-1 水平来改善 CHD 患者介入术后高凝状态。PCI 及支架植入术使冠状动脉血运重建,有效改善了心肌的缺血,在此基础上,通冠胶囊通过调节凝血-纤溶系统的平衡,抑制了血栓形成,改善了体内高凝状态,使心肌缺血的改善得以巩固和维持。本研究中,通冠胶囊无明显的毒副反应,且服用方便,疗效确切,价格低廉,值得临床推广。

表 2 两组治疗前后凝血-纤溶相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PAI-1 (ng/ml)	AT-III (%)	t-PA (IU/ml)	vWF (%)	FIB (g/L)
治疗 (26)	治疗前	56.34 ± 12.28	101.56 ± 27.49	0.28 ± 0.23	100.80 ± 57.93	4.04 ± 1.26
	治疗 1 个月	50.00 ± 11.49 *	123.48 ± 30.95 * △△	0.48 ± 0.25 * △△	84.71 ± 47.10 *	3.72 ± 0.99 * △△
	治疗 3 个月	46.60 ± 11.46 * △	136.04 ± 37.11 * △△	0.54 ± 0.25 * △△	84.94 ± 49.29 *	3.33 ± 0.82 * △△
对照 (26)	治疗前	59.77 ± 21.07	100.48 ± 26.94	0.28 ± 0.14	105.27 ± 46.69	5.10 ± 1.28
	治疗 1 个月	57.89 ± 20.97 *	103.19 ± 28.22 *	0.32 ± 0.16 *	100.58 ± 44.09 *	5.03 ± 1.32 *
	治疗 3 个月	56.39 ± 20.38 *	106.73 ± 28.19 *	0.37 ± 0.17 *	99.65 ± 43.05 *	4.01 ± 0.88 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同期比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$; () 内数据为例数

参 考 文 献

- 1 许俊堂,朱佐民,李俊华,等.经皮冠状动脉成形术与凝血系统激活的相关研究.中国心血管杂志 1998;3(3):156—160.
Xu JT, Zhu ZM, Li JH, et al. Haemostatic changes induced by percutaneous transluminal angioplasty. Chin J Cardiovasc Med 1998;3(3):156—160.
- 2 葛智平,郭静莹.PTCA/STENT 术后纤维蛋白原及抗凝血酶-Ⅲ的变化.中国心血管杂志 2002;7(3):166—167.
Ge ZP, Guo JX. Changes of fibrinogen concentration and anti-thrombin-Ⅲ activity after percutaneous transluminal coronary angioplasty/intracoronary stenting. Chin J Cardiovasc Med 2002;7(3):166—167.
- 3 李 岩,顾复生.急性心肌梗死溶栓患者凝血与纤溶系统的改变及临床意义.中国实用内科杂志 1999;19(3):153—154.
Li Y, Gu FS. The coagulant and fibrinolysis systems in patients of acute myocardial infarction with different thrombolytic therapy. Chin J Pract Intern Med 1999;19(3):153—154.
- 4 陈晓文,戚文航,王学锋,等.冠心病介入治疗后血小板、纤溶动态变化及其临床意义.临床心血管病杂志 1998;14(6):329—331.
Chen XW, Qi WH, Wang XF, et al. Changes of platelet activity and fibrinolytic activity in patients undergoing PTCA. J Clin Cardiol 1998;14(6):329—331.
- 5 张富兴,张勇华.经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄与纤溶因子变化及临床意义.中国实用内科杂志 1997;17(8):462—463.
Zhang FX, Zhang YH. Change and clinical significance of fibrinolytic factor on coronary restenosis after PTCA. Chin J Pract Intern Med 1997;17(8):462—463.
- 6 叶任高主编.内科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2002:310—312.
Ye RG, editor. Internal Medicine. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:310—312.
- 7 高润霖,刘 冰,毛节明,等.经皮冠状动脉介入治疗指南.中华心血管病杂志 2002;30(12):707—718.
Gao RL, Liu B, Mao JM, et al. Guideline for percutaneous coronary intervention. Chin J Cardiol 2002;30(12):707—718.
- 8 Zhang WJ, Wojta J, Binder BR. Regulation of the fibrinolytic potential of cultured human umbilical vein endothelial cells: as-tragaloside IV down-regulates plasminogen activator inhibitor-1 and up-regulates tissue-type plasminogen activator expression. J Vasc Res 1997;34(4):273—280.
- 9 梅全喜,毕焕新主编.现代中药药理手册.北京:中国中医药出版社,1998:469,529,530.
Mei QX, Bi HX, editors. Contemporary Chinese traditional medicine pharmacological manual. Beijing: Chinese TCM Press, 1998:469,529,530.
- 10 沈映君主编.中药药理学.北京:人民卫生出版社,2000:661—665.
Shen YJ, editor. Chinese traditional medicine pharmacology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000:661—665.
- 11 王长谦.凝血酶及其受体在 PTCA 术后再狭窄形成中的作用.国外医学生理病理科学及临床分册 1996;16(3):176—178.
Wang CQ. Functions of thrombin and its receptor in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. For Med Sci: Pathophysiol Clin Med 1996;16(3):176—178.
- 12 田建伟,陈 宏,刘朝中,等.重组水蛭素对兔髂总动脉球囊损伤后内膜增殖影响的实验研究.心脏杂志 2000;12(3):174.
Tian JW, Chen H, Liu CZ, et al. Effect of recombinant hirudin in reducing neointimal proliferation after balloon angioplasty of normal iliac arteries in rabbits. Chin Heart J 2000;12(3):174.
- 13 刘 洋,张伯礼,胡利民.冰片的药理实验研究概况.天津中医药 2003;20(4):85—87.
Liu Y, Zhang BL, Hu LM. Pharmacological experiment study on borneol. Tianjin J TCM Pharm 2003;20(4):85—87.

(收稿:2004-06-06 修回:2004-10-08)