

· 学术探讨 ·

急性心肌梗死现代治疗证据碰撞和结合医学优势

崔源源 寇娜 史大卓

摘要 近 30 年来,我国急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)血运重建迅速普及,药物干预更加规范化,但血运重建后仍有 25%~35% 的 AMI 患者不能获得心肌组织的灌注,AMI 仍是心血管病的主要死亡原因之一。活血化瘀中药具有促进心肌毛细血管再生、抗栓、抗炎、改善心室重构等作用。结合西医常规治疗可进一步降低 AMI 住院并发症和死亡的发生率。但是,AMI 是一个全身代谢性疾病,其涉及的病理生理变化远非影像学显示的局部狭窄程度和斑块大小所能解释。如何将强化降脂、抗血小板的不良反应和风险效益比,如何发挥结合医学优势并将其转化应用于 AMI 临床应用,皆须今后逐步明确。

关键词 急性心肌梗死;中西医结合治疗;优势

Sparks of Conventional Treatment for Acute Myocardial Infarction and the Superiority of Integrative Medicine CUI Yuan-yuan, KOU Na, and SHI Da-zhuo Department of Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100091)

ABSTRACT In nearly three decades, both rapid popularization of revascularization and normalization of pharmacological intervention facilitate the treatment of acute myocardial infarction (AMI) in China. However, 25%–35% of patents with AMI can not regain myocardial tissue perfusion, and AMI is still a leading cause of death among cardiovascular diseases. Chinese herbal medicine of activating blood circulation and eliminating stasis plays key roles in myocardial capillary regeneration, anti-inflammation, anti-thrombosis, and improvement of ventricular remodeling. Furthermore, Integrative Medicine can reduce the AMI in-hospital complications and the rate of death. AMI is a systemic metabolic disease, and its pathological and physiological changes can not be elucidated by local stenosis degree and lesion size, which are diagnosed by imageology. How to strengthen the lipid lowering-drugs and anti-platelet agents through weighing their adverse reactions and risk benefit ratio, and how to take advantage of Integrative Medicine in AMI clinical applications, those are all need to be clarified in the future.

KEYWORDS acute myocardial infarction; Integrative Medicine; superiority

2014 年 6 月 24 日《柳叶刀》杂志在线发表了 China people collaborative group 的一项回顾性研究^[1]。该研究回顾了我国 2001—2011 年 160 家医院 12 264 例住院急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者住院率、治疗及预后状况,发现随着吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常等危险因素的增加,AMI 的发病率由 2001 年的 3.7/10 万增加到 2011 年的 15.8/10 万。尽管阿司匹林、氯吡格雷抗血小板药和他汀类降脂药普及应用和冠状动脉介入治疗率明显增加,但住院死亡率并未有显著改善,说明我国

AMI 的管理现状仍十分严峻,有待进一步规范。

AMI 的治疗,关键在于尽早恢复心肌组织血供,强调“时间就是心肌”、“时间就是生命”。近 30 年来,我国相继开展了溶栓、罪犯血管球囊扩张、裸支架和药物支架置入及冠脉搭桥等,针对心外膜冠脉大血管局部病变进行了多方面尝试,继之抗血栓形成、调节血脂等二级预防。虽然这些针对性干预改善了 AMI 患者住院死亡率和并发症发生率,但血运重建后仍有 25%~35% 的 AMI 患者心肌组织不能获得真正血液灌注,心肌组织结构和功能不能得到理想的改善及恢复^[2,3],心肌梗死仍是心血管病的主要死亡原因。如何进一步改善 AMI 预后,近年来国内外进行了一系列探索:某些尝试获得阳性结果,一些则产生了负面结论,挑战了以往建立的诊疗模式。如溶栓成功后早期介入治疗干预,既往相关指南将其列为禁忌症^[4],但 2010 年 9 月

基金项目:国家“十一五”科技支撑项目(No. 2006BAI0A01 - 2)

作者单位:中国中医科学院心血管病研究所(北京 100091)

通讯作者:史大卓, Tel: 13911972856, E-mail: heartmail @ 263.net

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170330. 057

欧洲心脏杂志发表的一项涉及 7 个临床研究的 Meta 分析研究表明, 经导管后早期冠状动脉介入治疗 (PCI) 干预罪犯血管可减少 30 天、6~12 个月的再发心梗发生率和死亡率^[5]; AMI 介入干预时罪犯血管血栓抽吸被认为是减少血栓负荷、改善心肌组织灌注的一种有效措施, 但 *New England Journal of Medicine* 2013 年 10 月发表的研究报告显示, PCI 结合血栓抽吸和单独 PCI 相比, 并未减少死亡和再发心肌梗死的风险, 其原因可能和 PCI 后过度强化抗血小板有关^[6], 也可能和血栓抽吸过程中加重了血管内皮损伤有关; 心室颤动是 AMI 急性期死亡的主要原因, 临床尝试应用置入自动除颤器预防 AMI 早期心室颤动发生, 减少 AMI 患者死亡, 但 *New England Journal of Medicine* 2009 年 10 月发表的研究报告表明, 此项措施并未有减少死亡的风险^[7]; 到目前为止, 相关指南皆建议 AMI 后只干预罪犯血管, 认为干预罪犯血管的同时干预非罪犯血管害大于益, 但 2013 年 9 月新英格兰杂志发表一项研究报告表明^[8], 在罪犯血管再通后, 预防性干预明显狭窄的非罪犯血管, 可减少心脏病事件的发生, 改变了传统的治疗理念。编者就此研究加以评述, 认为在 AMI 发生后, 即使无阻塞的血管也很难认为是非罪犯血管, 这对今后 AMI 治疗具有重要启示意义。

AMI 多是局部冠状动脉阻塞导致相关心肌缺血、坏死, 但形成局部冠脉阻塞及心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后心肌细胞坏死、毛细血管内皮功能障碍、心肌组织氧化应激损伤等病理反应的原因, 远比目前的认识复杂的多。冠状动脉的局部病理改变及某个病理环节如血小板活化、血栓形成、脂质代谢异常的针对性干预能得到纠正或逆转, 但机体代谢异常或老化性疾病病理过程的系统演变, 却远非单纯局部和某些病理环节的干预能达到理想的干预目的。

结合医学, 自 20 世纪 70~80 年代以来, 对改善 AMI 预后进行了多方面的研究^[9,10], 临床和实验皆显示活血化瘀中药, 尤其是益气活血中药有广泛的药理效应: 如促进心肌毛细血管再生、抗血栓形成、抑制炎症反应, 限制心室重构等^[11,12]。近年来, 一些多中心、随机对照的较大规模临床研究, 为结合医学临床治疗 AMI 的应用也提供了证据^[13]。

20 世纪 70~80 年代, 陈可冀院士等认为, AMI 患者胸闷、呼吸困难、面色苍白、多汗、脉微等, 属中医“气虚”、“阳虚”的范畴; 患者冠状动脉管腔狭窄和闭塞, 和中医“血瘀”的认识相似。由此提出气虚血瘀是 AMI 的主要病机, 倡导益气活血法治疗 AMI, 并研制

“抗心梗合剂”(由黄芪、丹参、党参、黄精、郁金、赤芍组成) 用于 AMI 治疗。临床研究表明, 该药结合西医常规治疗和单纯西医治疗相比, 可明显降低 AMI 并发症及降低病死率, 改善患者临床症状^[14]。国家“十五”攻关课题“益气养阴活血中药对 AMI 患者血运重建后组织水平灌注的研究”, 中国中医科学院西苑医院和北京中医院等 4 家医院进行一项随机双盲、安慰剂对照的临床研究, 采用超声学显影方法观察益气活血中药 (益气药心悦胶囊和活血药复方丹参片配伍) 对 AMI 患者血运重建后心肌再灌注水平的影响, 证明其结合西医常规治疗, 可进一步改善 AMI 患者心肌组织血流灌注水平和左室功能, 从心肌组织灌注方面证明了益气活血中药治疗 AMI 的优势^[15]。中国中医科学院张伯礼院士课题组主持的国家攻关课题“芪参益气滴丸对 MI 二级预防的临床研究”^[16], 采用多中心、随机双盲、双模拟、随机对照设计, 涉及 80 多个中心, 入选 3 500 例 MI 患者, 证明芪参益气滴丸在 MI 的二级预防方面具有肠溶阿司匹林相似的疗效, 为 MI 的二级预防提供了一个有效的中药干预途径, 尤其是对不能耐受阿司匹林治疗的心肌梗死患者。

国家十一五期间, 中国中医科学院心血管研究所主持的国家支撑计划项目“益气活血中药干预介入后急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的国际注册临床研究”^[17], 涉及国内 13 个中心, 入选 805 例患者, 采用开放性随机对照设计, 证明益气药心悦胶囊和活血药复方川芎胶囊联合西医常规治疗, 可进一步减少介入后 ACS 患者 1 年临床终点事件发生, 改善生活质量, 且在半年中西药联合应用过程中, 无增加出血风险等。课题组进一步观察益气活血中药配伍联合双联抗血小板治疗对 AMI 后大鼠血小板功能和血栓形成的影响^[18], 表明益气活血中药配伍双联抗血小板治疗, 可进一步抑制 AMI 大鼠颈动脉动脉血栓形成, 对出血相关因素没有明显影响, 为介入后 ACS 的益气活血中药干预提供了安全性依据。在此基础上, 课题组以 Markov 模型模拟益气活血中药联合西医常规干预和西医常规干预 PCI 后 ACS 患者的动态转归, 评价益气活血中药干预 PCI 后 ACS 患者的远期疗效, 结果表明益气活血中药联合西医常规干预 6 个月, 可进一步降低 PCI 后 ACS 患者 10 年内全因死亡、AMI、中风和 UA 发生的风险, 改善生存质量^[19]。

AMI 是一个全身代谢性疾病, 其心肌缺血的程度和心血管病事件的发生与冠状动脉狭窄的程度并不成比例, 甚至 AMI 往往发生于冠状动脉狭窄不严重的患者^[20,21]。因此, AMI 涉及的病理生理变化远非影像学

显示的局部狭窄程度、血栓形成和斑块大小能解释清楚。尽管现代医学在大量临床研究和系统评价的基础上建立了相关诊疗指南,包括介入治疗、强化降脂、强化抗血小板等,提高了临床管理水平,但远期预后仍亟待进一步提高。如何将强化降脂、抗血小板的不良反应和风险效益比纳入长期预后的系统评价范畴,如何科学阐释全身病理反应和局部病理改变的关系,皆需要在今后研究中逐步明确。传统中医药学或天然植物学,蕴含着极其丰富的生物信息。从天人合一的生物系统论认识,传统中医药学蕴含的生物信息在人类的进化和相关疾病发生发展过程中,当具有非常重要的作用。如何揭示传统中医药学或天然植物学的科学内涵,并将其转化应用于促进人类健康,仍是今后医学研究的一个重要方向。近 5 年来,笔者采用中药涂层支架干预中国小型猪冠脉介入后血栓形成和再狭窄发生,发现中药涂层支架不仅可抑制介入后动脉血管内膜增生,还可促进血管的内皮化,这一双重有益的药理效应,是目前化学药物涂层支架所不具备的^[22]。利用荷瘤心肌梗死大鼠,在体观察益气活血中药有效部位对肿瘤组织和缺血心肌组织血管新生的影响,非常有趣地发现其对同一大鼠的肿瘤组织有抑制血管新生作用,对缺血心肌组织有促进作用,这种双重矛盾的药理作用为肿瘤合并心肌缺血的治疗提供了一个值得尝试的干预方法^[23]。因此,运用现代科学技术系统探索其内在机制,有理由相信结合医学或传统中医药学在现代医学 AMI 治疗的整体画面上,会为人类健康做出更大贡献。

参 考 文 献

- [1] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective acute myocardial infarction study): a retrospective analysis of hospital data[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 441–451.
- [2] Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4): 1202–1209.
- [3] Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(24): 2733–2741.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12): 705–719.
- [5] Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(17): 2156–2169.
- [6] Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1587–1597.
- [7] Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15): 1427–1436.
- [8] Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1115–1123.
- [9] Shen XC, Yang YP, Xiao TT, et al. Protective effect of oxymatrine on myocardial fibrosis induced by acute myocardial infarction in rats involved in TGF- β_1 -Smads signal pathway[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(3): 215–224.
- [10] 睢大员, 于晓风, 曲绍春, 等. 西洋参叶 20s- 原人参二醇组皂苷对犬急性心肌梗死的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2001, 26(6): 416–419.
- [11] GUO Y, Yin HJ, Shi DZ, et al. Effects of Tribulidaponins on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats with hyperlipidemia[J]. *Chin J Integr Med*, 2005, 11(2): 142–146.
- [12] 尤士杰, 陈可冀, 杨跃进, 等. 通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后自发性改善的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(7): 604–607.
- [13] Ruixiang Q, Jun F, Jun M. The effect of xinmai tong capsules in protecting survival cardiac muscles of the patients with acute myocardial infarction[J]. *J Tradit Chin Med*, 2005, 25(2): 139–142.
- [14] 崔志澄, 李清朗, 姚劲娜, 等. 抗心梗合剂对急性心肌梗塞血清酶、血小板聚集活性及血液流变学影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1983, 3(5): 268–270.
- [15] Li YQ, Mei J, Qiu SL, et al. Effect of Chinese drugs for supplementing Qi, nourishing Yin and activating blood circulation on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction after revascularization[J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(1): 19–25.
- [16] Shang H, Zhang J, Yao C, et al. Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of my-

- ocardial infarction: a randomised clinical trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:738391.
- [17] Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C Trial): An Open-Label randomized controlled, multicenter study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:741518.
- [18] 王宝君, 张庆翔, 张蕾, 等. 益气活血中药配合双联抗血小板治疗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1225 - 1229.
- [19] 王承龙, 史大卓, 王强, 等. 运用 Markov 模型评价益气活血中药干预不稳定心绞痛远期疗效的探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 406 - 411.
- [20] Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from The HORIZONS-AMI trial) [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(5): 643 - 648.
- [21] Aldrovandi A, Cademartiri F, Menozzi A, et al. Evaluation of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography in patients with acute myocardial infarction and without significant coronary artery stenosis: a comparative study with quantitative coronary angiography[J]. Cir Cardiovasc Imaging, 2008, 1(3): 205 - 211.
- [22] Zhao FH, Liu JG, Wang X, et al. Long-term effect of stent coating with zedoary essential components on neointimal formation in the porcine coronary artery [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(10): 771 - 776.
- [23] 史大卓, 刘剑刚, 张大武, 等. 急性心肌梗死和 Walker 256 肿瘤同体动物模型血管新生因子的改变[C]. 第十二次全国中西医结合微循环学术会议指南及论文摘要, 2012.

(收稿:2014-09-03 修回:2017-02-21)

责任编辑:白霞

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯灿

唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)
 王昌恩 王学美 王硕仁 王舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才 史载祥
 白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘平 刘良
 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 苏励 杨任民 杨宇飞
 杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成 李恩
 李涛 李焕荣 连方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 时毓民 邱峰 张大钊
 张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野 陈冬燕
 范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊 周霭祥 郑国庆
 赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶 栗原博(日本)
 徐凤芹 徐治鸿 徐浩 殷惠军 郭军 郭艳 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英 黄晓愚
 黄熙 黄璐琦 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生 董竞成 董福慧
 韩济生 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)