

· 学术探讨 ·

介入后冠心病“虚在气、留在瘀”的中医病机认识初探

崔源源 李圣耀 史大卓

摘要 在冠状动脉介入治疗前,由于冠状动脉狭窄、血小板活化、血栓形成、炎症反应等病理改变,冠心病患者症状以胸闷、心痛为主,中医学认为此为血脉瘀阻、不通则痛。介入治疗解除冠状动脉狭窄后,多致血管内皮修复延迟、功能障碍,临床症状多表现为情绪低落、气短乏力等,中医病机为“虚在气”;血管内膜损伤诱发的血小板活化、凝血级联反应、微血栓形成、斑块碎屑残留等病理改变,此为“留在瘀”。气虚血瘀是介入后冠心病患者的主要中医证型。益气活血中药可减少介入后患者心血管事件,改善生活质量,其机制与改善内皮损伤、增强抗血小板聚集、减轻炎症反应等作用相关。

关键词 介入后冠心病;病机;益气活血中药

Concept of "Deficiency in Qi and Retention in Stasis" for Traditional Pathogenesis of Coronary Artery Disease Post-Intervention CUI Yuan-yuan, LI Sheng-yao, and SHI Da-zhuo *National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Before revascularization, the symptoms of patients with coronary artery disease (CAD) are mainly chest tightness and heartache, due to pathological changes including coronary artery stenosis, platelet activation, thrombosis, and inflammatory reaction. At this time, the pathogenesis of traditional Chinese medicine (TCM) theory was blood stasis leading to pain. After stent implantation is performed to relieve coronary artery stenosis, vascular endothelial repair is delayed, dysfunction of endothelium is developed, and the clinical symptoms are mostly characterized by low mood, shortness of breath, and weakness, which is considered as deficiency of Qi in TCM theory. Pathological changes, such as platelet activation, coagulation cascade reaction, microthrombus formation, and plaque debris residue induced by vascular injury, are considered as blood stasis. Taken together, deficiency of qi and blood stasis might be the main syndrome type in patients with CAD after stenting. TCM for supplementing qi and activating blood circulation could reduce cardiovascular events and improve life quality of patients post angioplasty, and its mechanism might be associate with improved endothelial injury, enhanced anti-platelet aggregation and reduced inflammatory response.

KEYWORDS coronary heart disease post intervention; pathogenesis; herbs of supplementing qi and activating blood circulation

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)为目前冠心病治疗的重要手

段之一。2018 年我国冠心病介入例数约 91.5 万例,其中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)介入治疗的患者约占总 PCI 数量的 90%^[1]。尽管介入治疗开通了重度狭窄或闭塞的冠脉血管,同时联合优化的药物二级预防,但是冠心病介入后患者 1 年心血管事件发生率仍在 12% 左右^[2]。中医药能否进一步改善患者的临床预后亟待中医病因病机认识上的发展。根据冠心病介入后患者的临床表征和传统中医学关于气血的理论,结合现代临床和基础研究进展,史大卓教授提出冠心病介入后患者的中医病机为“虚在气,留在瘀”。

基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者;国家十五科技支撑计划(No. 2006BAI04A01-2);“十二五”国家科技支撑计划(No. 2013BAI02B01);中国中医科学院博士研究生创新人才培养基金项目资助(No. CX201701)

作者单位:中国中医科学院西苑医院,国家中医心血管病临床医学研究中心(北京 100091)

通讯作者:史大卓, Tel: 010-62835037, E-mail: shidzctm@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200612. 238

1 虚在气:冠状动脉血管内皮结构与功能的破坏

正常血管内皮层具有天然的血管屏障作用。冠心病介入治疗时,导丝循血管穿过动脉粥样硬化病变部位,借助球囊压力撑开支架,使支架紧贴血管壁,达到开通冠脉、恢复供血的目的。此过程导致可血管内皮撕裂、结构破坏。Thomas HE 等^[3]研究发现,介入治疗后局部血管损伤会造成内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)数量下降,减缓 EPC 的早期迁移,这可能与术后早期并发症如支架内血栓等相关。在体研究证实,良好的血管再内皮化,有利于抑制介入后再狭窄形成和支架内血栓形成^[4]。

内皮结构破坏,严重影响血管内皮功能。Cheng X 等^[5]采用 Kaplan-Meier 方法对 ACS 介入后内皮功能正常组(NEF)和内皮功能非正常组(DEF)进行时间—事件变量比较,发现与 NEF 组比较,DEF 组具有较高的心血管事件发生率(25.39% vs. 15.96%, $P < 0.05$),认为内皮功能可预测 ACS 介入后患者不良事件的发生。

支架结构与药物涂层是影响冠脉再内皮化的一个重要因素。Koppara T 等^[6]采用健康实验兔髂动脉支架植入模型,观察支架梁较薄的依维莫司生物降解洗脱支架(biodegradable polymer metallic everolimus eluting stents, EES)、支架梁较厚的依维莫司 EES、支架梁较厚的生物可降解支架及裸金属支架(bare metal stents, BMS)对血管内皮修复的影响。观察 28 天,发现只有 BMS 组完成了再内皮化。支架结构本身(支架梁距离、厚度等)容易造成局部血管壁产生涡流,药物洗脱支架释放的抗增殖药物(雷帕霉素、紫杉醇等)非特异地抑制内皮细胞增生,进一步影响内皮修复^[7],是晚期和极晚期支架血栓的重要原因。

《圣济总录·伤折门》:“若因伤折,内动经络,血行之道不得宣通,瘀积不散,则为肿为痛”^[8]。提示脉道损伤,血行不畅,易发生血管壅塞,瘀积内生,久而易发痈肿疮疡,这与现代医学 PCI 术后血管内皮结构和功能损伤、内皮化延迟、血栓形成、炎症反应等过程相似。临床观察也发现,PCI 后患者多有气短、乏力、情绪低下等症状,属中医学“气虚”的表现。有研究对介入术后患者的中医证型进行观察,发现气虚是最常见的虚性证候^[9]。

2 留在瘀:血小板激活—炎症反应—内皮功能失调恶性循环

研究显示,急性支架血栓和早期支架血栓与血小板抑制不足及促血栓相关因素有关^[9]。介入治疗后,内皮下基质暴露于血液,血小板和纤维蛋白原黏附在受损的血管表面,引起血小板活化、凝血级联

反应、微血栓形成、炎症级联反应等^[9]。有学者在胸痛患者发作 4.0~16.5 h 内,对冠脉血栓成分进行分析,发现血栓中纤维蛋白、红细胞、血小板和白细胞的含量分别为 49.1%、24.2%、11.6% 和 3.7%,PCI 后数小时内炎症标记物升高,表现出高炎症反应和凝血活性^[10]。炎症细胞因子通过单核细胞组织因子和凝血级联反应导致凝血系统激活,进而激活血小板。活化的血小板释放活性介质如黏附蛋白、生长因子、活性氧、细胞因子、细胞因子类似物等,除了诱导血栓形成,同时也触发炎症反应,进一步加重血管损伤,形成血小板激活—炎症反应—内皮功能失调恶性循环^[11]。

气为血之帅,介入治疗导致脉道损伤,营气不充,气不行血,故致血瘀;血为气之母,血脉瘀阻,血不守气,气散不统,脉道受损。PCI 虽解除了局部的冠脉狭窄,但相继致发的血小板激活、炎症反应等进一步损伤血脉。冠心病患者的血瘀证候并未因介入治疗及不断完善的现代药物治疗而发生明显改变,仍为介入后患者最常见的证候。

3 益气活血:冠心病介入后主要治法,改善预后研究证明,冠心病介入后病机为本虚标实,虚实夹杂。史大卓教授等^[12]采用横断面研究,观察介入成功后 24~48 h 患者的证素分布,发现冠心病介入成功的患者中,血瘀占 81.7%、气虚占 51.7%、阳虚占 10.8%,证明冠心病介入后患者主要证候要素为气虚、血瘀。Zhang C 等^[13]对冠心病介入后患者进行中医证候分析,亦发现气虚、血瘀为主要证素。张浩辰等^[14]对冠心病介入治疗后患者的证候分布进行回顾性分析,也发现气虚血瘀为主要证候。此外,张娅等^[15]对 PCI 术后患者主要心血管事件的独立危险因素进行分析,将 PCI 患者辨证分为气虚血瘀组和非气虚血瘀组,PCI 术后气虚血瘀组存在更明显的血管内皮损伤和血小板活化,Logistic 回归分析表明,气虚血瘀是 PCI 术后心血管事件的独立危险因素。

《医宗金鉴》云:“营即血中之精粹者也,卫即气中剽悍者也,以其定位之体而言,则曰气血,以其流行之用而言,则曰营卫”^[16]。因此,调营卫即调气血。针对气虚血瘀之病机,益气活血当为冠心病介入后患者主要治法。

张大武等^[17]对 ACS 患者介入治疗前后中医证候要素分布特点及应用益气活血中药干预后中医证候要素的演变规律进行分析,发现未应用益气活血中药干预的 ACS 患者在入组前及入组后 1 年内,中医要素实证以血瘀为主、虚证以气虚为主;治疗组益气活血干预后,血瘀、气虚、阳虚所占比例有所降低。

笔者团队在国家“十一五”期间进行益气活血干预冠心病介入后患者多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,13 个临床中心,纳入 808 例患者,结果发现与西医常规治组比较,益气活血中药联合常规治疗可显著降低介入后患者主要终点事件,包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、缺血性血运重建($P=0.015$),且未增加出血事件^[18]。此外,该试验对介入后患者生活质量的影响也进行了评价,表明益气活血中药结合西医常规治疗可明显改善介入后患者 1 年内的生活质量^[19]。

综上所述,冠心病介入后患者主要病机为“虚在气,留在瘀”,源于介入后脉道损伤,营气不充,血脉瘀阻,与冠脉介入后现代病理学发现的血管内皮损伤、血小板活化、微血栓形成和炎症级联反应等病理改变相似。现代临床研究表明益气活血中药可减少冠心病介入后心血管事件、改善患者生活质量,机制与减少内皮损伤、增强双联抗血小板聚集、减轻炎症反应等相关,也证明其确为介入后冠心病患者的主要病机。

参 考 文 献

- [1] 第二十二届(2019 年)全国介入心脏病学论坛启动会在南昌隆重举行[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(11): 618.
- [2] Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study[J]. Lancet, 2013, 382(9906): 1714-1722.
- [3] Thomas HE, Avery PJ, Ahmed JM, et al. Local vessel injury following percutaneous coronary intervention does not promote early mobilisation of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial necrosis[J]. Heart, 2009, 95(7): 555-558.
- [4] Cornelissen A, Vogt FJ. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 39-46.
- [5] Cheng X, He Y, Fan H, et al. Endothelial function as predictor in patients with coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention[J]. Biosci Rep, 2018, 38(5): BSR20180732.
- [6] Koppa T, Cheng Q, Yahagi K, et al. Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(6): e002427.
- [7] Van der Heiden K, Gijzen EJ, Narracott A, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(2): 269-275.
- [8] 宋·赵佶编. 圣济总录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 2369-2392.
- [9] Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(10): 1057-1066.
- [10] Yano Y, Ohmori T, Hoshida S, et al. Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad[J]. Eur Heart J, 2008, 29(14): 1729-1738.
- [11] Woo JS, Kim W, Jang HH, et al. Effect of platelet reactivity, endothelial function, and inflammatory status on outcomes in patients with stable angina pectoris on clopidogrel therapy[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(5): 786-792.
- [12] 杨巧宁, 谷丰, 高铸辉, 等. 介入治疗后 ACS 患者中医证候要素分布特征的现况调查[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 6-8.
- [13] Zhang C, Huang C, Wang M, et al. Correlation analysis between traditional chinese medicine syndromes and gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 7356546.
- [14] 张辰浩, 刘冠男, 孔晓琳, 等. 801 例冠心病患者 PCI 术后中医证候及相关因素的回顾性研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1766-1770.
- [15] 张娅, 陈慧, 李灿东, 等. 经皮冠状动脉介入术后气虚血瘀证对抗栓疗效的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 859-861.
- [16] 清·吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1995: 5-26.
- [17] 张大武, 王承龙, 王培利, 等. 益气活血中药干预介入后急性冠脉综合征患者的中医证候演变[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 385-388.
- [18] 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: 741518.
- [19] 王培利, 王承龙, 王少丽, 等. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者介入治疗后生存质量的影响[J]. 环球中医药, 2012, 5(12): 881-885.

(收稿: 2020-02-13 在线: 2020-10-26)

责任编辑: 白霞