

冠脉成形术后再狭窄的中医机理及防治研究进展

★ 王宏志¹ 李明秀¹ 钟燕宇¹ 指导:陈学忠² 周明贤² 尹方² (1.成都中医药大学 成都 610075;2.四川省中医药科学院 成都 610031)

关键词:冠脉成形术后再狭窄;中医;防治;综述

中图分类号:R 541.4 文献标识码:A

自瑞士科学家 Gruentzing 等人于 1977 年首次应用经皮冠状动脉球囊扩张术(percutaneous transluminal coronaryangioplasty, PTCA)并获得成功,PTCA 已被广泛地用于临床治疗冠心病。然而 PTCA 术中或术后短时间内血管的急性闭塞,尤其是后期较高的再狭窄率(半年内可达 30%~50%),成为安全性和有效性的制约因素。支架植入技术特别是药物涂层支架的出现和发展虽有效降低了再狭窄的发生率。但是随着接受支架植入的临床病例数的增加和随访时间的延长,以及血管内超声(IVUS)技术的发展,冠状动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的问题又逐渐暴露出来。据不完全统计,1999 年仅美国就有 15 万 ISR 发生^[1]。鉴于中医药在本病的防治上日益显示出优势,现将近年来中医药对冠脉成形术后再狭窄机理与治疗研究进展综述如下。

1 发病机制

中医对 RS 的研究始于 20 世纪 90 年代,当时,多数学者认为 RS 是外源性创伤,属“血瘀证”范畴,治宜活血化瘀,证据有四^[2,3]:(1)冠心病患者施用 PTCA 手术,从中医学角度来看属于外源性创伤,属血瘀证范畴;(2)PTCA 后再狭窄的冠心病患者,临床表现常见有再发心绞痛,舌暗或脉涩、闷痛的血瘀征象,血瘀积分值增高,而未发生心绞痛的患者多无血瘀征象或血瘀征象不明显,血瘀证候积分值显著低于复发心绞痛的患者;(3)动物实验表明,PTCA 后动脉内膜受损、内皮细胞脱落大量血小板聚集、粘附,有血栓形成,血管中膜平滑肌细胞向内膜移行和过度增殖,使内膜增厚;(4)使用具有活血化瘀作用的药物后,可明显改善 PTCA 后再狭窄的病理过程和临床表现。由此可见,PTCA 后再狭窄辨证为血瘀证之依据充分。

这一理论的提出开辟了中医药防治 RS 的先河。此后,有学者^[4]发现 RS 患者多为中老年人,五

脏渐亏,脉道渐涩,实以气虚为本,主张益气活血化痰为法则,应用通脉宁胶囊防治 RS,取得良好疗效。近年,又有学者^[5]结合西医对 RS 的认识,指出经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后,RS 的主要病机是气虚络伤,瘀阻心络。大量临床研究客观证实了 PTCA 后 RS 形成过程中气虚、血瘀的存在。而现代实验研究亦证实,大量益气活血化痰中药(黄芪,当归,赤芍,川芎,人参,丹参,红花,益母草,三棱,三七等)和复方(补阳还五汤,血府逐瘀汤,四逆汤,芍药胶囊,抵当汤改良方等),通过多组分,多靶点,多途径的整合调节作用,有效地干预 RS 的发生。

令人深思的是,丁邦晗等^[5]通过对 56 例冠心病介入治疗患者进行辨证分型和冠脉造影检查,发现再狭窄组只有瘀浊证显著高于无再狭窄组;贾海忠等^[7]则认为再狭窄形成的机制和特点主要为内伤外感、气滞血瘀,于再狭窄形成过程中发挥基础作用,PTCA 术后宿瘀并未解除,而 PTCA 机械损伤更致新的瘀血形成,损伤局部瘀热互结是局部再狭窄形成的主要机制,治疗上抓住共同病机、注重清热化痰,分清标本缓急、中西药物同济。胡元会等^[8]在中医外伤学说和气血理论的基础上,结合冠脉介入治疗术后再狭窄的病理特点,认为气虚血瘀是病理基础,络脉脉体损伤是重要的发病环节,气虚络伤、络伤难复、瘀血内停、痹阻心络是主要的病理演变过程。提出了气虚络伤、瘀阻心络为主要病机,补气生肌、祛瘀通络为主要治法。更有报道^[9,10]指出,具有清热解毒作用的黄芩,穿心莲,金银花,蒲公英,连翘也有良好的抑制 VSMC 增殖的作用。这意味 RS 的形成与“痰”,“热”,“毒”均有一定的关系。

2 药物防治

2.1 中药单味药及提取物

2.1.1 芦荟大黄素 徐成斌等^[11]观察了芦荟大黄素对培养的球囊内皮剥脱兔腹主动脉中膜 SMC 增殖的影响,结果实验组平滑肌细胞 PCNA mRNA 和

蛋白水平上的表达均显著抑制。表明芦荟大黄素对平滑肌细胞的增殖抑制作用可能是通过影响 PCNA 基因的表达实现的。

2.1.2 三七皂苷 李淑梅等^[12]人将成年健康白兔 30 只,随机分为两组,经球囊血管内膜剥脱法制成髂动脉再狭窄动物模型,探讨三七皂苷对兔髂动脉再狭窄模型的预防作用及其疗效,初步探讨其机制。结果表明:三七皂苷能够在一定程度上抑制 SMC 的增殖和迁移,从而抑制 PTCA 后再狭窄的发生,其机制可能与抑制原癌基因的表达,从而直接抑制平滑肌增殖的细胞周期有关。

2.1.3 粉防己碱(tetrandrine, Tet) 李佃贵等^[13]人采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的三磷酸脱氧尿嘧啶缺口末端标记法和免疫组化技术检测球囊损伤内皮后 VSMC 凋亡及 bcl-1、bax 蛋白表达的变化,观察球囊损伤后 VSMC 凋亡机制及粉防己碱对 VSMC 凋亡及凋亡相关基因表达的影响。结果显示:球囊损伤后血管壁增生,血管中膜和内膜出现的细胞凋亡较少。Tet 可明显促进 VSMC 凋亡、降低球囊损伤后内膜及中膜厚度、增加管腔面积($P<0.05$),促进 bax 蛋白的表达、抑制 bcl-2 蛋白的表达($P<0.05$)。

2.1.4 银杏内酯 周龙恩等^[14]研究发现银杏内酯具有抑制 PAF 刺激引起的三磷酸肌醇(IP₃)产生及内钙储库钙释放作用,从而对 VSMC 增殖产生影响。

2.1.5 莪术油 翁书和等^[15]研究发现莪术油在抑制平滑肌细胞增殖的同时,对其血管结构(即术后形态学的改变)也有作用。证实莪术油从上述两方面(内膜增生和血管结构)对血管成形术后再狭窄其防治作用。

2.2 中药复方

2.2.1 舒心益脉煎^[16] 实验研究表明舒心益脉煎能显著增加新生内膜中 Fas 抗原和 Fas 配体的表达,增加血管平滑肌凋亡,减少新生内膜面积。

2.2.2 抵当汤改良方 由抵当汤去虻虫、桃仁加肉桂组成,具有逐瘀通络、理虚调肝之效。黄河清等^[17]人运用血管内皮拉伤后再喂饲高脂饲料的方法造家兔实验性 PTCA 术后再狭窄模型,再予抵当汤改良方饲养,结果显示抵当汤改良方能有效降低血清胆固醇等含量,降低血小板粘附聚集率,提高血超氧化物歧化酶活性及一氧化氮水平,降低血丙二醛含量及内皮素浓度,降低动脉病变血管处平滑肌细胞增殖细胞核抗原的表达,具有较好的抗实验性 PTCA 术后再狭窄作用。

2.2.3 芎芩胶囊 史大卓等^[18]研究认为,芎芩胶囊可明显降低冠脉介入治疗后再狭窄的发生(经冠脉造影随访),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脉介入治疗后再狭窄发生与否的重要影响因素,积分值 >25 分可考虑作为冠脉介入治疗后再狭窄发生的预测因子之一。

2.2.4 祛瘀宁心片及化痰通络方 孟庆莉等^[19]在应用中西医结合方法防治冠状动脉支架术后再狭窄作了临床探讨。采用水蛭、白芍为主的祛瘀宁心片及化痰通络方随证加减,随访 6~18 个月后,做冠脉造影未见狭窄现象,可进一步扩大并深入临床研究。

2.2.5 舒心饮 林钟香等^[20,21]研究中药舒心饮口服液(黄芪、常参、麦冬、熟地、桑寄生、枸杞子、葛根)对 PTCA 术后患者 RS 的影响,提示舒心饮在预防 RS 方面优于阿司匹林和抵克力得,可显著干预冠状动脉支架术后的炎症反应,预防复发冠脉事件的复发。

2.2.6 补阳还五汤及其制剂 谢全锦等^[22]将补阳还五汤制剂一消栓口服液给 PTCA 后家兔灌胃,结果显示,术后 7 日治疗组 PDGF 受体 mRNA 表达较对照组明显下调,术后 30 日兔胸主动脉内膜厚度明显小于对照组,主动脉内皮 PDGF 受体 mRNA 呈明显的浓度梯度分布。提示补阳还五汤可通过抑制 PDGF 受体 mRNA 而降低血管壁的病理性增殖起到防止再狭窄再发生的作用。

2.2.7 血脂康 于波等^[23]人将新西兰白兔 30 只随机分为三组(对照组、高脂组和治疗组)。观察血脂康对 VSMC 增殖迁移的影响。结果显示血脂康具有明显的抑制高脂饮食家兔主动脉弓 VSMC 及体外培养的 VSMC 增殖迁移的作用。这可能是其预防 PTCA 后再狭窄发生发展的重要机制之一。

2.2.8 通脉宁胶囊 石雪迎等^[24]人采用家兔颈动脉球囊损伤法复制 PTCA 术后再狭窄模型,动物分为 5 组($n=10$):假手术组(仅结扎颈外动脉,不插入气囊)、对照组及通脉宁大、中、小剂量组,观察到 PTCA 术后 21 天,对照组家兔颈动脉内膜明显增厚,SMCs 增生,中膜亦有一定程度增厚,血管壁胶原增多,同时管壁血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达增强(与假手术组比较($P<0.01$)).通脉宁大剂量组内膜及中膜厚度明显降低,管壁胶原减少,中、小剂量组内膜厚度较对照组有所减低,但差异不显著($P>0.05$)。提示大剂量通脉宁对 PTCA 术后再狭窄有一定的预防作用。

2.2.9 七厘散 王艳等^[25]近年提出从伤科角度应

用七厘散论治经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的思路和方法具有一定的可行性,但尚需临床研究证实。

2.2.10 血瘀通合剂 牛纪华等^[26]研究发现用血瘀通合剂(丹参,桃仁,红花,赤芍,川芎,水蛭,牛膝等组成)100 ml 每日两次,12 周为一疗程,对 RS 的防治具有一定的作用。

3 问题与展望

近年来西方发达国家在防治冠心病支架置入术后再狭窄方面,取得较大进展,尤其是药物涂层支架的出现,将术后再狭窄的发病率降到更低,其临床试验的初步结果预示这种治疗方法具有良好的应用前景,然而由于这种支架价格昂贵,尚不能在发展中国家普遍应用。中药成分复杂,治疗疾病是通过多途径、多靶点的整合作用而起效的,所以采用中医药防治冠脉成形术后 RS 具有一定优势。目前证实已有多种中药(如川芎、赤芍、丹参等)及方剂(如通冠胶囊、血府逐瘀汤等)可作用于冠心病介入治疗后再狭窄的多个病理环节,临床研究业已取得一定进展,然而目前的问题是,对复方的研究较少,临床应用研究相对滞后,通过临床实验研究进行机制探讨尚不够深入广泛,缺乏与临床应用密切结合的、深入实验研究基础上的多层次、多途径、多因素综合分析和理论升华。因此需在现有的研究成果基础上,从中、西医再狭窄发病机制的各个环节出发,采用从整体造模到细胞、分子、基因水平的先进科学研究方法和手段,广泛筛选有效药物等,优选组方配伍,优化制剂工艺,加强临床应用研究,全面深入的探讨药物的作用机制,以期客观地评价中医药的疗效,走出一条适合中国国情的 RS 防治道路。

参考文献

- [1]Goldberg SL,Loussararian A,de Gregorio J,et al. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2001,37(4):1019-1025.
- [2]陈可冀,史大卓. 中医药防治冠状动脉手术后再狭窄研究取得显著进展[J]. 中国中医药信息杂志,1996,3(5): 35.
- [3]何建成. 中医药防治经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的思路与方法[J]. 中国中医基础杂志,1998,3(11): 15-17.
- [4]石雪迎,赵凤志,宋崇顺. 通脉宁胶囊对家兔颈动脉球囊损伤后血管再狭窄的影响[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(3):24-27.
- [5]胡元会,吴林,周次清. 经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄的中医病机治法钩玄[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(2):14-16.
- [6]丁邦哈,陈方,张敏州,等. 1 冠心病介入治疗后冠状动脉再狭窄的中医证候特点[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(2):110-111.
- [7]贾海忠. 冠状动脉成形术后再狭窄的辨识及对策[J]. 中医杂志, 2001,42(8): 494.
- [8]胡元会,吴林,周次清. 经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄的中医病机治法钩玄[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(2):14
- [9]毛建远,王恒和. 中医药防治 PTCA 术后再狭窄的实验研究进展[J]. 心血管康复医学杂志,2002,11(1):94-96.
- [10]刘彦珠,龙致贤. 清热解毒药对血管平滑肌细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 清华大学学报,自然科学版,2000,4(6):13-16.
- [11]徐成斌,王申五,尹春琳等. 芦荟大黄素对动脉损伤后平滑肌细胞 PCNA 基因表达的影响. 中华医学杂志. 2001,114(6): 571-576.
- [12]李淑梅,李景贺,费瑜等. 三七皂甙对兔髂动脉再狭窄模型血管直径及 c-jun 基因表达的影响. 中国老年学杂志,2003,6(23): 368-369.
- [13]李佃贵,李俊峡,李振彬等. 粉防己碱对血管内皮剥脱后再狭窄的预防作用及其分子机制研究. 河北医科大学学报,2002,23(2):68-70.
- [14]周龙恩,王文杰,白金叶,等. 银杏内酯 B 对大鼠中性白细胞花生四烯酸代谢酶和细胞内钙水平的影响[J]. 药学报,2001, (36):92.
- [15]翁书和,赵军礼等. 莪术油对动脉损伤大鼠血管成形术后再狭窄的抑制作用. 广州中医药大学学报,2003,20(4):282-284.
- [16]杨丁友,朱庆磊,吴兴利等. 舒心益脉煎对气滞血瘀型大鼠动脉内皮损伤后细胞凋亡及基因蛋白产物的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2003,11(1):41.
- [17]黄河清,吴伟康,王清海,等. 抵当汤改良方抗家兔实验性 PT-CA 术后再狭窄的研究[J]. 中国中医药科技,2001,7(11): 36-38.
- [18]. 史大卓,徐浩,陈可冀等. 芍药胶囊预防冠心病介入治疗后再狭窄的研究. 医学研究通讯. 2002,31(8):21-22.
- [19]孟庆莉,李庆海,李小兵等. 中西医结合防治冠状动脉支架术后狭窄[J]. 四川中医,2002,20(10):43.
- [20]林钟香,王显,何燕等. 舒心饮联合方案对冠状动脉内支架植入术后再狭窄的影响. 中医杂志. 2002,43(9): 701-703.
- [21]林钟香,王显,袁丽荣等. 补心饮拆方(舒心饮)对冠状动脉支架病人炎症因子的影响. 中国老年学杂志. 2003,23(3): 144-146.
- [22]谢全锦,何勤,侯灿等. 补阳还五汤防治兔模拟经皮冠脉腔内血管成形术后再狭窄的实验研究. 中国中西医结合杂志. 2001,21(5): 359-363.
- [23]于波,王世越,张月兰等. 血脂康对培养的家兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响. 中国医科大学学报,2001,30(4): 264.
- [24]石雪迎,赵凤志,宋崇顺等. 通脉宁胶囊对家兔颈动脉球囊损伤后血管再狭窄的影响. 北京中医药大学学报,2003,26(3):24-27.
- [25]王艳,杨鹏麟,唐疾飞. 从伤科角度应用七厘散论治经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的思路和方法. 中国中西医结合急救杂志,2005,1(12):32.
- [26]牛纪华,吕德,席崇,等. 血瘀通合剂预防冠心病经皮腔内冠脉成形术及支架植入术后再狭窄的临床研究[J]. 2003,22(7): 395-397.

(收稿日期:2008-03-15)