

# 参芍口服液对冠状动脉介入治疗后再狭窄的影响

张琦, 刘晓堃, 李映雪, 薛忠文, 刘晓明, 刘长青, 岳博成, 陈超, 尚小明

(唐山市工人医院心内科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 参芍口服液; 中药; 冠心病; 介入治疗; 再狭窄

[摘要] **目的** 观察参芍口服液对 PCI 术后患者血脂、血液流变学以及术后支架内再狭窄的影响。**方法** PCI 术后患者 1 023 例, 随机分为常规服药组 514 例和参芍口服液组 509 例, 常规服药组采用西医常规治疗, 参芍口服液组在常规治疗基础上加用参芍口服液, 对两组患者随访 12 个月。**结果** 参芍口服液组患者血清 TC、TG 和 LDLC 均有下降, 与用药前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), LDLC 与常规服药组同期相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者血液流变学指标均有降低, 且参芍口服液组各指标值较同期常规服药组降低更显著, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。支架植入血管段管腔内径净获得、管腔面积净获得均大于常规服药组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参芍口服液对 PCI 术后再狭窄的预防有一定作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of Shenshao Oral Lotion to Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention

ZHANG Qi, LIU Xiao-Kun, LI Ying-Xue, XUE Zhong-Wen, LIU Xiao-Ming, LIU Chang-Qing, YUE Bo-Cheng, CHEN Chao, and SHANG Xiao-Ming

(Department of Cardiology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] Shenshao Oral Lotion; Chinese Medicine; Coronary Atherosclerosis Disease; Intervention Therapy; Restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Shenshao oral lotion to blood lipid, hemorrheology, and stent restenosis in patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 1 023 patients with coronary heart disease were recruited into our study. Patients were randomly divided into two groups: conventional therapy group and ShenShao oral lotion taking group. **Results** The level of LDLC in patients of Shenshao oral lotion group decreased lower than that in conventional group in the same period. The indices of blood rheology in patients of Shenshao oral lotion were decreased lower than that in conventional therapy group. The late stage inner loss of the ShenShao oral lotion group was less than the conventional medicine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenshao oral lotion could effectively prevent restenosis after PCI.

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病, coronary atherosclerosis disease, CAD)是威胁当代人类健康的重要疾病之一。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)对于提高急性心肌梗死、不稳定型心绞痛抢救成功率、改善患者生活质量有一定疗效,但 PCI 术后支架内再狭窄已成为制约手术远期疗效的主要障碍之一。本研究应用具有活血化瘀、化痰通脉功效的参芍口服液治疗,

观察其对脂代谢、血液流变学的影响,特别是对 PCI 术后支架内再狭窄的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 2010 年 5 月 1 日-2012 年 3 月 30 日入住河北医科大学附属唐山市工人医院心内科部

[收稿日期] 2013-05-13

[基金项目] 河北省科技计划项目(11276103D-90)

[作者简介] 张琦, 博士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的病因学及治疗, E-mail 为 zqroom@163.com。刘晓堃, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管病治疗, E-mail 为 lxiaokun@sohu.com。通讯作者尚小明, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的病因学及治疗, E-mail 为 zqcare@126.com。

分接受 PCI 治疗的 CAD 患者 1 023 例,并已剔除了资料不完整的病例。1 023 例 CAD 患者按随机对照原则分入常规服药组 514 例和参芍口服液组 509 例。常规服药组:术后皮下注射低分子肝素 5 ku,每 12 小时 1 次,连续 5~7 天;服用氯吡格雷 75 mg,每日 1 次,至少服用 15 个月;长期服用阿司匹林 100 mg,每日 1 次;长期服用立普妥 20 mg,每日 1 次;在术后用药基础上根据患者个体情况常规服用血管扩张剂、降压药或降糖药等。参芍口服液组:在常规用药的基础上加用参芍口服液(批准文号:冀药制字 Z20050957,由河北医科大学附属唐山工人医院制剂室提供),10 mL,每日 3 次。

1.2 CAD 诊断标准

CAD 的诊断依据《缺血性心脏病的命名及诊断标准》<sup>[1]</sup>。

1.3 入选标准

既往未接受过 PCI 术或冠状动脉旁路移植术、本次住院有 CAD 介入治疗指征并行血管支架植入患者。为防止由于支架品牌的不同而对于病变部位预后产生的混杂影响,我们将按照随机化的原则,选择国产药物洗脱支架 Firebird(上海微创公司)和 Excel(山东吉威公司)对病变进行干预。

1.4 排除标准

重度神经官能症;合并重度高血压;严重心肺功能不全;重度心律失常;严重肝、肾、造血系统原发性疾病;外周神经系统疾病患者;18 岁以下;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 PCI 术后再狭窄标准

①介入治疗成功的血管在随访中冠状动脉造

影显示支架内或支架边缘 5 mm 以内血管直径狭窄率≥50%;②随访时管腔内径丢失>术后管腔内径净获得的 50%;③随访时较术后即刻支架内最小内径丢失≥0.72 mm。

1.6 检测项目

应用日立 7180 全自动生化仪检测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、葡萄糖(glucose, Glu)水平,应用赛科希德全自动血液流变学检测仪 SA6000 检测血液流变学各项指标;PCI 术后即刻和术后 12 个月末进行冠状动脉造影。

1.7 统计学方法

所有数据以 Excel 2003 建立数据库,以 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验、配对差值 *t* 检验或单因素方差分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异具有显著性。

2 结 果

2.1 研究对象基本情况

两组的性别比例、平均年龄、糖尿病比例、中风比例、高血压比例、吸烟比例、饮酒比例以及平均收缩压、舒张压、体质指数(body mass index, BMI)、TC、HDLC、LDLC、TG、Glu 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 1),具有可比性。

表 1. 两组患者一般情况( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. General data of two groups( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	男/女(例)	年龄(岁)	糖尿病(例)	中风(例)	高血压(例)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
常规服药组	514	441/73	55.5 ± 7.8	127(24.71%)	26(5.06%)	29(56.42%)	26.0 ± 3.1	122.9 ± 16.6	76.1 ± 11.4
参芍服药组	509	438/71	55.6 ± 7.9	139(27.31%)	3(5.89%)	274(53.83%)	26.1 ± 3.2	121.3 ± 17.3	75.4 ± 10.6
分 组	<i>n</i>	TC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Glu (mmol/L)	吸烟(例)	饮酒(例)	
常规服药组	514	5.12 ± 1.02	1.03 ± 0.25	2.43 ± 0.81	1.75 ± 1.27	5.94 ± 1.90	365(71.01%)	207(40.27%)	
参芍服药组	509	5.14 ± 0.96	1.02 ± 0.26	2.41 ± 0.76	1.70 ± 0.94	5.88 ± 2.08	355(69.74%)	212(41.67%)	

2.2 两组患者血脂水平检测结果比较

两组 CAD 患者 PCI 术后 4 周、12 周复查血脂。用药前两组患者血清 TC、TG、LDLC 水平均偏高,用药后两组患者上述指标均呈下降趋势(*P* < 0.05)。在用药 12 周末,参芍口服液组的 LDLC 水平较常规服药组降低更显著(*P* < 0.05;表 2)。

2.3 两组患者血液流变学各指标值比较

两组患者治疗前血液流变学各指标值普遍较高。用药后两组各指标值均有降低。参芍口服液组用药 12 周末各指标值与常规服药组同期比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05;表 3)。

表 2. 两组患者血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)

Table 2. Comparison of blood lipid level between two groups( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)

分 组	<i>n</i>	治疗时间	TC	TG	HDLc	LDLC
常规服药组	514	用药前	5.12 ± 1.02	1.75 ± 0.37	1.03 ± 0.25	2.43 ± 0.81
		用药 4 周	4.56 ± 1.33 <sup>a</sup>	1.46 ± 0.32	1.13 ± 0.31	2.08 ± 0.54
		用药 12 周	4.03 ± 1.42 <sup>a</sup>	1.21 ± 0.24 <sup>a</sup>	1.07 ± 0.43	2.27 ± 0.61
参芍口服液组	509	用药前	5.14 ± 0.96	1.70 ± 0.54	1.02 ± 0.26	2.41 ± 0.76
		用药 4 周	4.45 ± 1.02 <sup>a</sup>	1.52 ± 0.22	1.05 ± 0.37	2.04 ± 0.66
		用药 12 周	3.90 ± 1.01 <sup>a</sup>	1.23 ± 0.23 <sup>a</sup>	1.12 ± 0.18	1.92 ± 0.54 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与用药前相比;b 为  $P < 0.05$ ,与常规服药组同期相比。

2.4 两组患者 PCI 术后即刻冠状动脉造影比较

两组 CAD 患者 PCI 术后即刻在残余狭窄、扩张

后最大、最小内径、即刻内径获得等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 4)。

表 3. 两组患者血液流变学指标值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of blood rheology between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	治疗时间	全血黏度高切 (mpa · s)	全血黏度低切 (mpa · s)	血浆黏度 (mpa · s)	血沉 (mm/h)	红细胞压积 (%)
常规服药组	514	治疗前	7.86 ± 0.67	11.52 ± 1.07	2.77 ± 0.73	11.18 ± 2.54	48.31 ± 2.17
		治疗 4 周	6.82 ± 0.8	10.33 ± 1.09	2.10 ± 0.89	12.32 ± 2.59	47.12 ± 1.75
		治疗 12 周	4.94 ± 0.63 <sup>a</sup>	9.97 ± 0.93 <sup>a</sup>	1.53 ± 0.52 <sup>a</sup>	11.98 ± 2.60	47.95 ± 1.87
参芍口服液组	509	治疗前	7.85 ± 0.71	11.59 ± 1.05	2.84 ± 0.73	11.62 ± 2.64	48.12 ± 2.16
		治疗 4 周	6.34 ± 0.70 <sup>a</sup>	10.12 ± 0.91 <sup>a</sup>	2.08 ± 0.68	12.17 ± 2.52	46.83 ± 1.29
		治疗 12 周	3.79 ± 0.52 <sup>ab</sup>	8.45 ± 0.80 <sup>ab</sup>	1.25 ± 0.49 <sup>ab</sup>	8.52 ± 1.74 <sup>ab</sup>	45.27 ± 1.52 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与用药前相比;b 为  $P < 0.05$ ,与常规服药组相比。

表 4. 两组患者 PCI 术后即刻冠状动脉造影比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4. Comparison of instant coronary angiography between two groups after PCI( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	支架直径 (mm)	支架长度 (mm)	扩张最大 压力 (kPa)	扩张持续 时间 (s)	残余狭窄	扩张后最大 内径 (mm)	扩张后最小 内径 (mm)	即刻内径 获得 (mm)
常规服药组	514	3.00 ± 0.32	14.60 ± 4.32	1224 ± 66	7.62 ± 1.08	4.42% ± 1.13%	3.57 ± 1.21	2.62 ± 1.18	1.41 ± 0.55
参芍口服液组	509	3.00 ± 0.38	14.67 ± 3.30	1231 ± 72	7.71 ± 1.13	4.51% ± 1.06%	3.66 ± 1.17	2.69 ± 1.14	1.48 ± 0.29

2.5 冠状动脉造影随访情况

冠状动脉造影复查在两组 CAD 患者接受 PCI 术后 12 个月末进行。为了减少测量误差,复查时采用与 PCI 术时相同的冠脉造影投照角度。PCI 术后常规服药组失访 37 例,回访率 92.8%;参芍口服液组失访 36 例,回访率 92.9%,两组回访率比较差异

无统计学意义。两组再狭窄率比较差异无统计学意义。冠状动脉定量分析显示治疗后参芍口服液组晚期内径丢失小于常规服药组,但差异无统计学意义,支架植入血管段管腔内径净获得、管腔面积净获得均大于常规服药组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 5)。

表 5. 两组 CAD 患者 PCI 术后 12 个月末冠状动脉造影比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5. Comparison of coronary angiography between two groups 12 months later after PCI( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	最小内径 (mm)	晚期内径丢失 (mm)	管腔内径净获得 (mm)	管腔面积净获得 (mm <sup>2</sup> )	再狭窄率 (例)
常规服药组	477	2.09 ± 0.32	0.67 ± 0.32	0.77 ± 0.41	1.92 ± 0.68	14(2.94%)
参芍口服液组	473	2.11 ± 0.38	0.62 ± 0.30	0.86 ± 0.42 <sup>a</sup>	2.08 ± 0.73 <sup>a</sup>	12(2.54%)

a 为  $P < 0.05$ ,与常规服药组比较。

2.6 药物不良反应

研究过程中参芍口服液组 2 例原有慢性胃炎患者服药 1 周后有胃部不适,经对症处理后消失;常规服药组 1 例服药后面红、头痛、头晕,经对症处理后症状消失。两组治疗期间血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血清电解质检查均无异常。

3 讨 论

CAD 是多病因的疾病,其发病基础是冠状动脉粥样硬化。导致动脉硬化的首要因素是血脂异常<sup>[2,3]</sup>。现已明确血脂异常是 CAD 发病的独立危险因素,血脂水平异常可导致脂质在血管内壁沉积、逐渐形成动脉粥样斑块,斑块增多、增大,可使血管管径变狭窄,堵塞血管或使血管内血栓形成。因此,在脂代谢异常的基础上,CAD 的发病率会增加,同样 PCI 术后患者脂代谢异常也会发生支架内再狭窄,或未行介入治疗的其他冠状动脉病变程度加重。他汀类调脂药物有调节血脂水平、抗氧化、抗炎作用<sup>[4]</sup>,但价格较高,且肝损伤及肌肉反应的副作用制约着部分患者的临床应用<sup>[5]</sup>。本研究患者在应用参芍口服液 12 周末,TC、TG、LDLC 均较用药前和用药 4 周末显著降低,而且在用药 12 周末 LDLC 较常规服药组显著降低。

血液流变学的研究有助于对疾病的病因诊断,以便于利用对血液流变学有影响的药物进行干预,以达到治疗或预防的目的<sup>[6]</sup>。本研究两组患者服药 12 周末,血液流变学各项指标均有下降,但参芍口服液组从治疗 4 周末全血黏度高切、全血黏度低切就已比用药前显著改善,其改善血液流变学的作用比常规服药组更快更显著。

PCI 术后再狭窄严重制约了 PCI 的远期疗效,已成为心血管病治疗领域中研究的热点和难点。尽管目前有药物洗脱支架的临床应用,但仍有支架内再狭窄的发生。目前普遍认为,引起 CAD 患者 PCI 术后再狭窄的主要原因是血管对介入治疗操作中所致的动脉壁损伤的一种正常或异常过度的组织修复反应,PCI 术后造成的血管壁急性损伤反应和支架对血管壁慢性牵拉引起炎症反应有关,两者共同作用引起血管平滑肌增生,导致血管内膜增殖,从而出现再狭窄<sup>[7]</sup>。尽管冠状动脉介入治疗术后再狭窄的中医病机仍在讨论中,但存在血瘀是较为一致的认识。初步研究结果表明用益气养阴、活血化瘀、化痰通脉法可降低再狭窄的发生率<sup>[8]</sup>。

冠状动脉造影是判定 PCI 术后再狭窄的最可靠指标。本研究结果显示,PCI 术后 12 个月末复查冠状动脉造影,参芍口服液组支架内最小内径大于常规服药组;管腔内径净获得、管腔面积净获得均大于常规服药组;参芍口服液组晚期内径丢失和支架内再狭窄率低于常规服药组,说明参芍口服液对 PCI 术后再狭窄有预防作用。

参芍口服液是利用现代先进的技术工艺研制的高效、速效中药新制剂。其主要成分为丹参、黄芪、赤芍、当归、川芎、桃仁、红花、地龙、水蛭、清半夏。具有活血通脉、止痛化瘀的功效,有较强的抗心肌缺血作用。临床及动物实验均表明有扩张冠脉,增加冠脉血流,舒张血管平滑肌,降低心肌耗氧,提高机体抗凝和纤溶活性,抑制血栓形成等作用。研究表明参芍口服液对 CAD 患者临床疗效确切,使血脂和血液流变学各项指标得到有效改善,并能有效降低 PCI 术后支架内再狭窄的发生,而且无不良反应和毒副作用,是一种有效的治疗药物。

[参考文献]

[1] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75-76.

[2] Marx JL. Atherosclerosis: the cholesterol connection[J]. Science. 1976, 194(4 266): 711-55.

[3] 胡 璐,赵水平. 非高密度脂蛋白胆固醇与载脂蛋白 B 在心血管疾病风险评估中的比较[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(8): 755-759.

[4] 李 军, 杨慧玲. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者介入治疗后血清 IL-6、hs-CRP 及血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2 846-848.

[5] Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(4): 390-399.

[6] 金 戈,明海霞,董晓丽. 益气活血中药对家兔心气虚证 NO、ET 及血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2 916-918.

[7] 杨 蕾,王丽娟. 冠状动脉支架内再狭窄的相关性因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 449-453.

[8] 刘 洋,李四维,徐 浩. 冠心病及其不同亚型中医证候分布特点的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 703-708.

(此文编辑 李小玲)