

大株红景天注射液与冠心舒通胶囊治疗 冠心病介入术后再狭窄疗效观察

王明¹, 王东雁¹, 吴河山¹, 王蒙¹, 陈敬德¹, 王冠民¹, 丁俊², 陈军龙¹, 尚晓莉¹

1. 酒泉市人民医院, 甘肃 酒泉 735000; 2. 酒泉市疾控中心, 甘肃 酒泉 735000

[摘要] 目的: 观察大株红景天注射液与冠心舒通胶囊联合常规疗法治疗冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后再狭窄患者的疗效。方法: 选择 70 例 PCI 术后再狭窄患者, 按随机数字表法分为 2 组, 2 组均服用阿司匹林、氯吡格雷及辛伐他汀等常规西药治疗, 治疗组加用大株红景天注射液与冠心舒通胶囊治疗。15 天为 1 疗程, 治疗 2 疗程。观察患者治疗前后临床症状及循环血内皮微粒 (EMPs)、细胞间黏附分子 (sICAM-1)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 的变化, 6 月后行冠状动脉造影复查。结果: 治疗组总有效率 95.0%, 对照组总有效率 60.0%, 2 组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组胸痛、胸闷、气短、乏力、口干症状积分及总积分均较治疗前减少 ($P < 0.05$), 对照组胸痛、胸闷症状得到改善 ($P < 0.05$), 气短、乏力、口干症状无明显改善 ($P > 0.05$), 2 组各项症状积分与总积分比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 SOD、MDA 及 EMPs、sICAM-1 水平与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 SOD 水平高于对照组, MDA 及 EMPs、sICAM-1 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组冠状动脉再狭窄发生率 7.5%, 对照组冠状动脉再狭窄发生率 30.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组在改善血管内径丢失、管腔面积净获得方面优于对照组。结论: 大株红景天注射液与冠心舒通胶囊联合西药的治疗方案可减轻 PCI 术后患者的心绞痛症状, 与单纯西药治疗比较, 并无增加不良反应, 提高了患者的依从性和生活质量, 疗效确切、安全性好, 体现了单味中药及复方多途径、多环节、多靶点的治疗优势, 对预防和治疗冠心病 PCI 术后再狭窄有着重要意义。

[关键词] 冠心病; 冠状动脉介入治疗 (PCI); 术后再狭窄; 大株红景天注射液; 冠心舒通胶囊

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0041-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.011

Clinical Observation of Sofren Injection and Guanxin Shutong Capsules for Patients with Restenosis after Coronary Intervention

WANG Ming, WANG Dongyan, WU Heshan, WANG Meng, CHEN Jingde,
WANG Guanmin, DING Jun, CHEN Junlong, SHANG Xiaoli

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Sofren injection and Guanxin Shutong capsules combined with routine therapy for patients with restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Selected 70 cases of patients with restenosis after PCI and divided them into two groups according to random number table. The two groups were given routine western medicine such as aspirin, clopidogrel and simvastatin orally, while the control group was given Sofren injection and Guanxin Shutong capsules additionally. The treatment for both groups lasted for 2 courses, 15 days per course. Observed the changes of clinical symptoms, endothelial microparticles (EMPs) in serum, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA) before and after treatment. A reexamination by coronary angiography was given 6 months later. **Results:** The total effective rate was 95.0% in the observation group and 60.0% in the control group, difference being significant ($P < 0.01$). The symptom scores of chest pain, chest distress, shortness of breath, hypodynamia and dry mouth as well as the total scores in the observation group were all decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The symptoms of chest pain and chest distress in the control group were both improved ($P < 0.05$), and there was no obvious improvements being found in the symptoms of shortness of

[收稿日期] 2018-05-13

[作者简介] 王明 (1979-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗心血管疾病。

[通信作者] 王东雁, E-mail: wangdongyan196548@126.com。

breath, hypodynamia and dry mouth ($P > 0.05$). There were significant differences being found in the comparisons between each symptom score and the total score ($P < 0.05$). There were significant differences being found in the comparisons of levels of SOD, MDA, EMPs and sICAM-1 in the two groups with those before treatment ($P < 0.05$). The SOD level in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of MDA, EMPs and sICAM-1 were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The incidence of coronary restenosis was 7.5% in the observation group and 30.0% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). The observation group was superior to the control group in improving the loss of blood vessel diameter and lumen area net gain. **Conclusion:** The application of Sofren injection and Guanxin Shutong capsules combined with the three-level treatment strategy of western medicine can reduce the symptoms of angina pectoris in patients after PCI. Compared with western medicine alone, it does not increase adverse reactions but improves compliance and quality of life of patients. With a significant curative effect and good safety, it embodies the treatment advantages of single Chinese herbs and the compound prescriptions in multiple paths, sections and target, which is of great significance in prevention and treatment of coronary heart disease with restenosis after PCI.

Keywords: Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention (PCI); Postoperative restenosis; Sofren injection; Guanxin Shutong capsules

冠心病是影响人类健康和导致死亡的主要疾病之一,当前冠状动脉介入治疗(PCI)技术迅速发展,已成为血管发生狭窄后重建治疗的重要手段和有效方法之一^[1],然而PCI不能从根本上解决已发生的不可逆心肌缺血损伤和术后发生再狭窄的可能,发生率约30%~40%^[2],严重影响患者的临床治疗效果和预后,在一定程度上限制了PCI的临床应用,如何防治PCI术后再狭窄已成为心血管疾病研究的热点之一。中药治疗可以通过局部疏通作用和全身调节作用保护已受损的心肌,提高心功能。本研究在常规治疗基础上应用大株红景天注射液与冠心舒通胶囊治疗PCI术后再狭窄患者取得了较好的疗效,通过观察对循环血内皮微粒(EMPs)、细胞间黏附分子(sICAM-1)及超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的影响,进一步探讨药物改善内皮功能的作用,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入2016年1月—2017年11月酒泉市人民医院老年科治疗的70例冠心病PCI术后患者,按随机数字表法分为治疗组40例和对照组30例。治疗组男22例,女18例;平均年龄(62.13±1.87)岁;介入后病程平均(1.14±0.72)年;合并高血压病21例,糖尿病16例,陈旧性心肌梗死8例,高脂血症19例,心律失常17例;狭窄部位:单支10例,双支22例,3支8例。对照组男16例,女14例;平均年龄(61.72±3.67)岁;介入后病程平均(1.21±0.43)年;合并高血压病18例,糖尿病11例,陈旧性心肌梗死5例,高脂血症13例,心律失常11例;狭窄部位:单支8例,双支16例,3支6例。2组性别、年龄、病程、合并症及狭窄部位等资料经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》中冠心病的诊断标准。冠脉支架植入后再狭窄标准^[3]:介入治疗成功后,在随访中血管造影显示支架内或支架边缘5 mm以内血

管直径狭窄 $\geq 50\%$,管腔内径丢失 $>$ 术后管腔内径净获得的50%。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]拟定气阴两虚,心血瘀阻辨证标准。主症:胸痛,胸闷,气短,乏力,口干,面色少华,舌红、少苔或有瘀斑,脉沉细;次症:心悸,头晕目眩,自汗,盗汗,腰膝酸软,手足心热。具备以上主症加次症任1项即可辨证。

1.4 纳入标准 符合上述诊断标准和辨证标准;PCI术后年龄在39~78岁;符合医学伦理学标准,经本院医学伦理委员会批准,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 不符合上述诊断标准和辨证标准;经检查证实为急性心肌梗死、重度心律失常、急性心力衰竭、风湿性心脏病;合并肝、肾、造血系统等严重疾病;肿瘤患者;合并严重神经官能症及精神疾病。

2 治疗方法

2.1 对照组 按照中华医学会心血管病学分会2009年制定的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》,常规给予抗血小板、抗凝、调脂等治疗,主要包括服用阿司匹林肠溶片(神威药业集团有限公司),每次100 mg,每天3次;硫酸氢氯吡格雷片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司),每次75 mg,每天1次;辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司)每次200 mg,每天3次;单硝酸异山梨酯缓释胶囊(珠海许瓦兹制药有限公司),每次25 mg,每天2次。15天为1疗程,治疗2疗程。6月后行冠状动脉造影(CAG)复查。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用大株红景天注射液与冠心舒通胶囊治疗。大株红景天注射液(通化玉圣药业有限公司)10 mL加入生理盐水或5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,每天1次,10天为1疗程,同时口服冠心舒通胶囊(陕西步长制药有限公司),每次1.2 g,每天3次。15天为1疗程,治疗2

疗程, 6月后行CAG复查。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①检测sICAM-1、SOD、MDA水平: 于治疗前和治疗后15天, 取患者外周静脉血8 mL, 离心取血浆1.5 mL, 置于-80℃冰箱保存, 用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定sICAM-1、SOD、MDA浓度, 试剂由武汉华美生物工程有限公司提供, 操作方法严格按说明书进行。②检测EMPs水平: 治疗前后采集静脉血8 mL于真空抗凝试管中, 160×g离心10 min获取富含血小板的血浆后, 取50 μL血浆加抗CD42-异硫氰酸荧光素, 室温下孵育20 min后加入1 mL磷酸盐缓冲液, 用流式细胞仪(美国BeckmanCoulter公司)检测EMPs水平, 检测过程在血样收集后4 h完成。③中医证候积分: 依据症状程度, 主症记分方法为“无=0分, 轻微=2分, 中等=4分, 严重=6分”, 次症均赋予“无=0分, 有=1分”, 症状程度的界定参考以下标准: 无: 无症状; 轻: 症状较轻, 偶尔出现; 中: 症状时轻时重, 但不影响工作和生活; 重: 症状频繁出现或持续存在, 影响工作。④术后即刻及6月后行CAG, 获取CAG图像血管内径和参数, 血管内径丢失(mm)=病变前后相关血管段内径差; 病变最小内径(MLD)=病变最狭窄冠脉内径, 狭窄病变最小横截面积(MLA)=(MLD/2)², 管腔面积净获得(mm²)=术后6月复查MLA-术前MLA; 计算再狭窄病变累积百分比为再狭窄发生率。

3.2 统计学方法 所有数据应用SPSS20.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]拟定。显效: 临床症状和体征明显改善, 中医证候总积分减少 $\geq 70\%$; 有效: 临床症状和体征均有好转, $30\% \leq$ 中医证候总积分减少 $< 70\%$; 无效: 临床症状和体征无明显改善, 中医证候总积分减少 $< 30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率95.0%, 对照组总有效率60.0%, 2组总有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=13.125, P < 0.01$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	40	26	12	2	95.0 ^①
对照组	30	11	7	12	60.0

与对照组比较, ① $P < 0.01$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗后, 治疗组胸痛、胸闷、气短、乏力、口干症状积分及总积分均较治疗前减少($P < 0.05$)。对照组胸痛、胸闷症状得到改善($P < 0.05$), 气短、乏力、口干症状无明显改善($P > 0.05$)。2组各项症状积分与总积分分别比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后血清SOD、MDA、EMPs、sICAM-1水平比较 见表3。治疗后, 2组SOD、MDA、EMPs、sICAM-1水平与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组SOD水平高于对照组, MDA及EMPs、sICAM-1水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	胸痛	胸闷	气短	乏力	口干	总积分
治疗组	40	治疗前	4.52±1.24	3.91±2.02	5.01±0.21	4.31±2.12	4.12±0.71	22.06±2.14
		治疗后	1.17±0.21 ^{①②}	1.24±0.83 ^{①②}	1.20±1.08 ^{①②}	1.32±1.09 ^{①②}	1.26±1.12 ^{①②}	8.62±3.56 ^{①②}
对照组	30	治疗前	4.65±1.22	3.67±1.49	4.92±2.46	3.93±2.12	4.03±0.72	21.53±8.71
		治疗后	2.47±0.53 ^①	2.65±1.05 ^①	3.78±3.46	3.73±0.72	3.83±2.07	16.07±3.86 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表3 2组治疗前后血清SOD、MDA、EMPs、sICAM-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	EMPs(个/μL)	sICAM-1(μg/L)
治疗组	40	治疗前	37.33±8.34	8.21±3.18	1 218.81±1.12	527.21±6.43
		治疗后	67.11±3.60 ^{①②}	3.17±2.54 ^{①②}	693.24±7.03 ^{①②}	167.46±7.08 ^{①②}
对照组	30	治疗前	36.98±8.45	7.86±2.76	1 192.68±3.65	531.33±0.13
		治疗后	48.62±6.31 ^①	5.67±2.11 ^①	902.35±2.37 ^①	306.84±1.26 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组治疗后血管内径丢失、管腔面积净获得和再狭窄发生率比较 见表4。治疗后, 治疗组冠状动脉再狭窄发生率7.5%(3/40), 对照组冠状动脉再狭窄发生率30.0%(9/30), 2组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=6.110, P < 0.05$)。治疗组在改善血管内径丢失、管腔面积净获得方面优于对照组。

4.6 安全性评价 在临床观察中, 治疗组有2例患者出现明显口干, 但未影响治疗, 肝肾功能检查结果无明显异常。

5 讨论

近年来临床应用PCI手段治疗冠心病, 使冠心病的好转率提高, 但是缺血心肌组织恢复血流后, 又易出现心肌再灌注损

表4 2组治疗后血管内径丢失、管腔面积
净获得和再狭窄发生率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血管内径丢失(mm)	管腔面积净获得(mm ²)	再狭窄发生率(%)
治疗组	40	0.52±0.23 ^①	2.71±1.06 ^①	7.5 ^①
对照组	30	0.81±0.45	1.04±0.53	30.0

与对照组比较, ①P < 0.05

伤后冠状动脉再狭窄, 该情况多发生在 PCI 术后 3~6 月。大量研究表明再狭窄的机制主要为: ①过度修复造成内膜血管弹性回缩及血管负性重塑^[5]。②冠状动脉支架植入后内皮损伤, 皮下组织胶原酶暴露, 激活血小板, 大量血小板局部黏附和聚集形成附壁血栓, 并吸附更多血小板而导致冠状动脉支架内血栓形成。③血管损伤诱导的平滑肌细胞过度增生、增殖、迁移, 参与形成脂质和纤维斑块是其病理特征, 与支架植入后造成血管壁急性损伤反应和支架对血管壁牵拉引起的炎症反应有关。冠状动脉内皮炎症在冠心病粥样硬化斑块的发生发展和不稳定中起重要作用, 斑块破裂是 PCI 再灌注损伤后狭窄的重要机制^[6]。sICAM-1 是血管细胞间黏附的分子基础, 血管内皮细胞受损后, sICAM-1 表达增加, 可反映冠状动脉硬化斑块的稳定性及内皮炎症^[7]。EMPs 是内皮细胞在各种病理因素刺激下激活或凋亡所释放出的微小泡, 可有效反映内皮细胞结构的功能状态, 可作为评价冠状动脉内皮炎症反应和损伤程度的指标, EMPs 的升高与冠状动脉内皮炎症严重程度明显相关^[8]。冠心病的发生发展过程与氧自由基的金属酶有密切关系, SOD 是体内清除氧自由基的金属酶, 是细胞抗氧化酶系统的成员, 能清除超氧阴离子自由基(O²⁻), 保护细胞免受损伤, SOD 活性能反映机体抗脂质过氧化的能力。MDA 是氧自由基攻击生物膜中不饱和酸而形成的过氧化物, 具有很强的氧化作用, 能引起细胞的损伤、老化和死亡, 可反映机体内脂质过氧化和机体细胞受自由基攻击的程度^[9]。

目前临床治疗冠心病多以硝酸酯类药物为主, 但其扩张血管等副作用令不少患者难以忍受, 中医药治疗冠心病有助于改善症状, 延缓病情发展。冠心病 PCI 术后再狭窄临床表现主要为胸痛、胸闷, 归属于中医学心痛、胸痹等疾病范畴, 针对气阴两虚、心血瘀阻证患者, 主要治法应为益气养阴, 活血化瘀。大株红景天注射液是红景天经现代工艺制成的中药注射液, 该药具有益气活血、通脉止痛之效, 现代药理学研究表明大株红景天注射液可降低血液黏度, 抗血小板聚集, 抑制冠状动脉内皮炎症, 改善内皮功能, 改善冠状动脉血流, 有良好的心肌保护作用^[10]。冠心舒通胶囊由黄芪、人参、麦冬、太子参、丹参、白芍、红花、丁香、天竺黄、酸枣仁组成, 黄芪、人参、麦冬、太子参、白芍益气养阴, 红花、丹参活血化瘀, 酸枣仁养心安神, 丁香、天竺黄行气化痰。纵观全方, 益气滋阴辅以活血化瘀通络, 使气旺血行, 阻断血瘀痰阻的病理中心环节。现代医学研究表明, 人参可调节心脏机能, 具有扩张冠

状动脉血管, 抑制脂质过氧化反应, 改善心肌缺血的作用^[11]。

本研究结果显示, 治疗组的临床症状改善情况优于对照组, SOD 水平高于对照组, MDA 及 EMPs、sICAM-1 水平均低于对照组, 提示大株红景天注射液与冠心舒通胶囊联合西药的治疗方案可减轻 PCI 术后再狭窄患者的心绞痛症状, 与单纯西药疗法比较, 并无增加不良反应, 疗效确切、安全, 体现了单味中药及复方多途径、多环节、多靶点的治疗优势, 对预防和治疗冠心病 PCI 术后再狭窄有着重要意义。笔者推测作用机制可能与大株红景天注射液与冠心舒通胶囊可进一步抑制内皮炎症反应, 稳定斑块, 改善内皮功能, 从而减少 EMPs 释放, 改善血液黏度有关。

[参考文献]

- [1] 高润霖. 中国心脏介入治疗的现状和展望[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(3): 1.
- [2] 李志立, 曹义战, 艾永飞, 等. 药物洗脱支架术后急性亚急性血栓发生的原因及救治分析[J]. 中国急救医学, 2014, 34(4): 327-330.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 209.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-69.
- [5] 张萱. PTCA 术后再狭窄机理和防治研究进展[J]. 中国急救医学, 2006, 16(4): 51-55.
- [6] 白融, 马业新. 冠状动脉支架内再狭窄的治疗和预防[J]. 临床心血管病杂志, 2000, 16(5): 236-239.
- [7] Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes[J]. Clin Biochem, 2008, 41(3): 126-133.
- [8] 方玉强, 黄岚, 李爱民, 等. 循环内皮脂酶阳性细胞比例与超敏 C-反应蛋白在冠心病患者临床预后中的作用[J]. 中国危重病急救杂志, 2007, 19(11): 644-646.
- [9] 李崇剑, 高润霖, 杨跃进, 等. 易损斑块的病理生理机制及检测的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 32(6): 570-573.
- [10] 贾洪君, 王国涛. 大株红景天注射液对不稳定型心绞痛疗效及 SOD、MDA 的影响[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(6): 640-641.
- [11] 丁大植, 沈铁宽, 崔银泽, 等. 红参对充血性心力衰竭的疗效及其作用机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(6): 325-327.

(责任编辑: 吴凌)