

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.042

◇ 药物与临床 ◇

复方丹参滴丸联合替罗非班改善经皮冠状动脉介入术后冠状动脉慢血流及心肌局部微循环障碍 62 例效果分析

张远恒, 陈绪江

作者单位: 武汉市第三医院心血管内科, 湖北 武汉 430060

摘要:目的 探究复方丹参滴丸联合替罗非班改善冠心病经皮冠状动脉介入(PCI)择期治疗术后冠状动脉慢血流(CSF)及心肌局部微循环障碍的效果。方法 选取2017年1月至2018年12月武汉市第三医院行PCI择期治疗的冠心病病人124例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组62例,对照组采用替罗非班治疗,观察组采用复方丹参滴丸联合替罗非班治疗,评估两组病人的术后近期及远期疗效,同时评价病人的心肌微循环灌注情况。结果 观察组术后心绞痛发作次数(2.09±0.44)次,对照组(4.58±0.84)次,观察组明显低于对照组($P < 0.05$),同时观察组肌钙蛋白I(cTnI)[(0.17±0.03)比(0.56±0.12)U/L]、肌酸激酶(CK-MB)[(30.48±4.82)比(56.34±5.59) $\mu\text{g/L}$]和丙二醛(MDA)[(6.04±0.55)比(8.68±0.77) $\mu\text{mol/L}$]水平与对照组相比明显降低($P < 0.05$)。且观察组与对照组心肌梗死溶栓治疗(TIMI)分级、治疗后校正TIMI帧数(17.75±5.65)比(26.38±6.34)和中医心血瘀阻证候积分分级均差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外观察组治疗过程中冠状动脉血流储备(CFR)上升明显($P < 0.05$)。结论 复方丹参滴丸联合替罗非班可明显改善冠心病PCI择期治疗术后的CSF现象,改善病人冠脉和心肌微循环灌注。

关键词:冠心病; 无复流现象; 慢血流; 复方丹参滴丸; 替罗非班; 微循环

Effect of compound danshen dripping pills combined with tirofiban in improving coronary slow flow and microcirculation after elective PCI for coronary heart disease

ZHANG Yuanheng, CHEN Xujiang

Author Affiliation: Department of Cardiovascular Medicine, The Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of compound danshen dripping pills combined with tirofiban in improving coronary slow flow (CSF) and microcirculation after elective transluminal percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary heart disease. **Methods** A total of 124 patients with coronary heart disease undergoing elective PCI treatment in The Third Hospital of Wuhan from January 2017 to December 2018 were randomly assigned into control group ($n = 62$) and observation group ($n = 62$). The control group was treated with tirofiban, while the observation group adopted compound danshen dripping pills combined with tirofiban. The short-term and long-term efficacies of the two groups were evaluated postoperatively, and the myocardial microcirculatory perfusion was also evaluated. **Results** The number of angina attacks was significantly reduced in the observation group [(2.09±0.44) vs. (4.58±0.84), $P < 0.05$], and the levels of cardiac troponin (cTnI) [(0.17±0.03) vs. (0.56±0.12)U/L], creatine kinase-MB (CK-MB) [(30.48±4.82) vs. (56.34±5.59) $\mu\text{g/L}$] and malondialdehyde (MDA) [(6.04±0.55) vs. (8.68±0.77) $\mu\text{mol/L}$] were significantly decreased in the observation group when compared with the control group ($P < 0.05$). Meanwhile, there were significant differences between the two groups in thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grading, corrected TIMI frame [(17.75±5.65) vs. (26.38±6.34)] counted and integral stasis syndrome grading of traditional Chinese medicine blood stasis syndrome ($P < 0.05$). In addition, coronary flow reserve (CFR) increased significantly during the treatment in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** The compound danshen dripping pills combined with Tirofiban could enhance the CSF after elective PCI for coronary heart disease, and improve coronary and myocardial microcirculation perfusion.

Key words: Coronary heart disease; No-reflow phenomenon; Coronary slow flow; Compound danshen dripping pill; Tirofiban; Microcirculation

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)是指冠状动脉造影未见冠状动脉明显病变或经皮冠状动脉介入(Percutaneous transluminal coronary inter-

vention, PCI)治疗解除狭窄后,远端冠状动脉血流通过缓慢,灌注延迟的现象^[1]。研究发现冠心病PCI术后CSF发生率达15%,导致心肌细胞缺血缺氧,引

起胸痛或心绞痛等临床症状^[2]。研究发现CSF的发生主要与术后血管内皮细胞功能受损,局部微循环障碍引起血小板聚集密切相关^[3]。替罗非班是血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻滞剂,具有阻断血小板聚集,抑制血栓形成的作用,对预防冠心病PCI术后CSF具有一定价值^[4]。然而相关文献报道临床常规应用替罗非班并不明显减少PCI择期治疗后CSF和(或)无复流的发生^[5]。而中医认为邪痹心络、气滞血瘀为CSF中医病机,证型为心血瘀滞,引发胸痹,主张活血化瘀,益气通络^[6]。复方丹参滴丸具有通脉止痛、益气活血之功效,在改善心绞痛及冠脉血管内皮功能具有重要作用^[7]。故本研究针对冠心病择期PCI术后CSF,采用中西药结合进行干预治疗,探究其临床效果,旨在为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年12月武汉市第三医院入院行PCI择期治疗的冠心病心衰病人124例。采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组62例,其中对照组男37例,女25例;年龄(61.72±10.15)岁,年龄范围为41~79岁;冠心病病程(7.53±2.77)年,病程范围为4~14年。观察组男35例,女27例;年龄(62.05±9.87)岁,年龄范围为40~78岁;冠心病病程(7.04±2.98)年,病程范围为3~14年。两组病人在年龄($t=0.179$, $P=0.858$)、性别($\chi^2=0.132$, $P=0.716$)以及病程($t=0.934$, $P=0.352$)等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 西医诊断:(1)经影像学或介入确诊为冠心病,且未进行相关药物治疗者;(2)合并较大范围心肌缺血者症状且符合PCI治疗指征者;(3)择期行PCI治疗者;(4)年龄>18岁,且<80岁者;中医诊断:根据《中药新药临床研究指导原则》辨证确认病人属心血瘀阻证;(5)签署知情同意书者。

1.2.2 排除标准 (1)合并凝血功能障碍以及血液系统疾病者;(2)肝肾等重要脏器功能障碍无法耐受手术者;(3)术后冠状动脉狭窄、气体栓塞、痉挛以及扩张;(4)肥厚性心肌病、应激性心肌病、心肌炎、感染性心内膜炎等;(5)慢性闭塞病变、左主干病变、极度迂曲病变、弥漫病变和分叉病变。

1.3 治疗方式 对照组在行PCI手术过程中按照10 mg/kg剂量的盐酸替罗非班注射液(鲁南贝特制

药有限公司,生产批号170905)进行静脉注射,注射时间<3 min,之后按照0.1 mg/kg剂量持续性静脉滴注48 h。观察组在此基础上术前服用复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司,生产批号161201),10丸/次,3次/天,连续服用4~5 d,术后继续用药3个月。两组病人术前均进行相同方案的基础治疗:口服阿司匹林(甘肃兰药药业集团有限责任公司,生产批号170213),1片/次,3次/天;硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,生产批号170129],每次75 mg,每天3次;瑞舒伐他汀钙(鲁南贝特制药有限公司,生产批号170204)20 mg/d,每天1次,睡前服用。所有入选病人服药4~5 d后行PCI术。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 于术后36 h检测病人的心绞痛发生情况,以及肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶(CK-MB)和丙二醛(MDA)的水平评价近期疗效。

于术后3个月采用心肌梗死溶栓治疗(Thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级评估慢血流发生情况^[4]。TIMI分级标准:0级:冠状动脉远端闭塞,无血流灌注;1级:冠状动脉可通过部分冠脉,远端尚无法完全充盈;2级:冠状动脉可迅速充盈造影剂,但充盈及清除速度较正常冠脉慢;3级:冠状动脉内造影剂可迅速充盈及清除。CSF有效标准为经支架扩张后,靶血管TIMI血流分级达到3级者;无效标准为经支架扩张后,排除夹层、穿孔、痉挛、支架贴壁不良以及明显残余狭窄的情况下,靶血管重新开放但TIMI血流分级仍然无法达到3级者^[4]。同时采用Gibson方法记录TIMI帧数,左前降支TIMI帧数除以1.70得出校正的TIMI帧数(corrected TIMI frame counted, CTFC)。CTFC大于正常冠状动脉血流速度2个标准差(即CTFC大于27帧)定为CSF。

于术后3个月采用《中医心血瘀阻证证候积分表》评价冠状动脉慢血流的临床症状情况,改量表分别从胸痛(0~6分)、胸闷(0~6分)、心悸(0~3分)、唇色(0~3分)、舌紫暗(0~1分)以及脉细涩(0~1分)等方面评估冠脉CSF的临床症状。判断标准:轻度≤6分;中度7~14分,重度≥15分。

1.4.2 微循环情况 分别于术前1 d、术后3、7、21 d以及术后1个月采用经胸多普勒超声心动图(trans-thoracic dopper echocardiography, TTDE)测量冠状动脉血流储备(Coronary Flow Reserve, CFR)指数,评价两组病人的微循环情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0软件对数据进行

统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数等级资料采用Ridit分析检验,重复测量资料采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 与对照组相比,观察组术后心绞痛发作次数明显降低($P < 0.05$),观察组cTnI、CK-MB和MDA水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 择期行PCI治疗的冠心病心衰124例观察组与对照组心绞痛发作次数、cTnI、CK-MB和MDA水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	心绞痛发作次数/次	cTnI/(U/L)	CK-MB/($\mu\text{g/L}$)	MDA/($\mu\text{mol/L}$)
对照组	62	4.58 \pm 0.84	0.56 \pm 0.12	56.34 \pm 5.59	8.68 \pm 0.77
观察组	62	2.09 \pm 0.44	0.17 \pm 0.03	30.48 \pm 4.82	6.04 \pm 0.55
t 值		5.583	7.659	12.074	3.583
P 值		0.001	0.001	0.001	0.021

注:cTnI为肌钙蛋白I,CK-MB为肌酸激酶,MDA为丙二醛

2.2 远期疗效 经过Ridit分析检验发现两组病人TIMI分级差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组CTFC较对照组明显下降($P < 0.05$),见表2。观察组中医心血瘀阻证证候积分分级与对照组相比,差异有统计学意义($Z = 3.921, P = 0.001$),见表3。

表2 择期行PCI治疗的冠心病心衰病人124例观察组与对照组TIMI分级及CTFC结果比较

组别	例数	TIMI分级/例(%)				CTFC/ $\bar{x} \pm s$	
		0级	1级	2级	3级	治疗前	治疗后
对照组	62	4 (6.45)	7 (11.29)	11 (17.74)	40 (64.52)	36.53 \pm 8.74	26.38 \pm 6.34
观察组	62	0 (0.00)	2 (3.23)	5 (8.06)	55 (88.71)	37.02 \pm 9.46	17.75 \pm 5.65
$Z(t)$ 值			3.417			(1.573)	(9.328)
P 值			0.001			2.435	0.023

注:TIMI为心肌梗死溶栓治疗,CTFC为校正的TIMI帧数

表3 择期行PCI治疗的冠心病心衰124例观察组与对照组中医心血瘀阻证证候积分分级比较/例(%)

组别	例数	轻度	中度	重度
对照组	62	39(62.90)	8(12.90)	15(24.19)
观察组	62	56(90.32)	4(6.45)	2(3.23)

2.3 微循环比较 重复测量方差分析表明治疗过程中观察组较对照组CFR上升明显($F = 7.719, P < 0.05$),见图1。

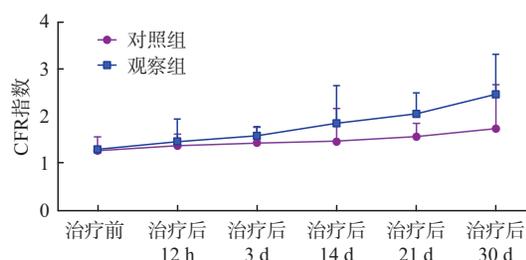


图1 择期行PCI治疗的冠心病心衰病人124例治疗过程中两组冠状动脉血流储备(CFR)结果比较

3 讨论

CSF是冠心病PCI术后常见的并发症,可导致心绞痛以及因心肌细胞氧代谢障碍引起的心肌细胞死亡等不良事件。冯强与李中中^[8]甚至发现CSF可导致病人焦虑抑郁情绪的产生,严重影响病人的生活治疗。

替罗非班作为GP II b/III a高选择性受体阻滞剂,可阻断血管性血友病因子与血小板结合,抑制血小板聚集以及黏附反应,降低冠脉远点微循环血栓的形成,达到预防CSF的作用^[9-10]。本研究中采用替罗非班预防冠心病PCI术后CSF,发现病人术后慢血流现象有所改善,治疗后CTFC降低,这与高海旺^[11]研究较为一致。然而谢睿彬等^[5]研究发现在行择期PCI的糖尿病、高血压以及吸烟等高危人群冠脉内预防性应用替罗非班有益,且术后不良心脏事件的发生降低,但是CSF、缺血性胸痛以及动脉夹层的发生并无显著下降,提示在预防PCI术后CSF中,优化替罗非班药伍的重要性。

本研究在替罗非班的基础上联用复方丹参滴丸预防冠心病PCI择期治疗术后CSF,发现可降低术后心绞痛发作次数,cTnI、CK-MB和MDA水平。而cTnI、CK-MB和MDA的血清浓度与术后心脏不良事件均有相关性,这提示复方丹参滴丸可有效改善冠心病PCI择期治疗后的短期疗效,对预防心脏不良事件具有一定作用。同时在术后3个月的检测中发现观察组病人TIMI分级为3级者占88.71%,CTFC显著下降,同时心血瘀阻证证候积分分级与对照组相比差异有统计学意义,这提示复方丹参滴丸联合替罗非班对于冠心病PCI择期治疗术后CSF的远期疗效也有积极的作用。

微循环灌注障碍是PCI术后导致心绞痛和冠脉无复流的重要原因,文献报道50%以上的PCI手术成功的病人存在微循环灌注障碍,且与预后具有相关性,因此PCI术后重建冠脉微循环血流成为心脏介入治疗研究的焦点问题^[12]。本研究表明观察组在治疗过程中CFR上升明显,提示复方丹参滴丸联

合替罗非班可显著改善冠心病病人PCI术后心肌微循环灌注情况,不仅有助于重建冠脉微循环血流,减少微循环性心绞痛发作,同时对于预防CSF也具有重要作用。

结合相关文献我们发现复方丹参滴丸对于预防CSF,改善微循环具有以下药理机制:(1)中医学理论认为复方丹参滴丸中的丹参组分性寒,归于心肝二经,为君药,有活血气之功效,而三七则入肺胃二经,为臣药,具有“止血不留瘀,化瘀不伤正”的作用,可活血化瘀,冰片则因辛香走窜,可引药上行,故为佐使药^[13-14],因此复方丹参滴丸能够益气通血,增加冠脉微循环灌注,改善术后CSF现象。(2)现代药理学表明复方丹参滴丸中的二萜醌类化合物能够阻断血小板与血管内皮细胞下胶原组织的聚集和黏附,防止血栓形成,同时减轻PCI围术期缺血/再灌注中炎症介质释放、表达,进而减轻心肌损害,增强心功能,改善血液动力学^[15-17]。

综上所述,本研究针对临床冠心病PCI择期治疗术后CSF现象采用复方丹参滴丸联合替罗非班进行干预,发现可显著改善病人术后的近期效果和远期效果,同时能够明显改善病人冠脉微循环灌注,具有积极的临床作用。

参考文献

- [1] MEHTA HH, MORRIS M, FISCHMAN DL, et al. The spontaneous coronary slow-flow phenomenon: reversal by intracoronary nicardipine[J]. *Invasive Cardiol*, 2019, 31(3): 42-45.
- [2] SUNER A, CETIN M. Is dipyridamole useful in improving left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary slow flow? [J]. *Echocardiography*, 2016, 33(10): 1472-1478.
- [3] 何永福. 冠状动脉慢血流现象病理生理机制及治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 448-452.
- [4] 刘建宏. 替罗非班在冠心病介入治疗中预防慢血流的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(29): 22-23.
- [5] 谢睿彬, 彭育欢, 张小新, 等. 择期PCI术中预防性使用替罗非班的临床研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(9): 1489-1490.
- [6] 岳黎明, 畅辉, 杨志德. 川芎嗪对冠状动脉慢血流患者血管内皮功能的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2): 193-195.
- [7] 吕运权. 麝香保心丸、复方丹参滴丸及通心络胶囊治疗隐匿型冠心病临床疗效比较[J]. *山西中医学院学报*, 2017, 18(6): 58-59, 62.
- [8] 冯强, 李中中. 冠状动脉慢血流患者焦虑或抑郁状态分析及其潜在机制探讨[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(12): 1189-1192.
- [9] REZA KA, HOSEINABADI M, POURMOGHADDAS M, et al. Primary percutaneous coronary intervention in the Isfahan province, Iran; A situation analysis and needs assessment[J]. *ARYA Atheroscler*, 2013, 9(1): 38-44.
- [10] GAO L, CAO Z, ZHANG H. Efficacy and safety of thrombectomy combined with intracoronary administration of tirofiban in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 31(22): 2699-2705.
- [11] 高海旺. 替罗非班在冠心病介入治疗中预防慢血流的临床效果分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(6): 37-38.
- [12] 刘庆荣, 张海彤, 张洪亮, 等. 冠心病患者择期PCI术冠状动脉微循环损伤的危险因素研究[J]. *中国医刊*, 2018, 53(12): 1330-1335.
- [13] 宋晨薇, 杜晓楠, 王晓峰. 经皮冠状动脉介入治疗术后中医药防治研究进展[J]. *新疆中医药*, 2017, 35(3): 101-105.
- [14] 任佳辉. 复方丹参滴丸治疗冠状动脉慢血流(心血瘀阻证)临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [15] 林涌波. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷对冠心病患者血清CysC、MMP-9、PAI-1的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 772-774.
- [16] 萧少武, 王栋, 高艳红. 丹参川芎嗪注射液联合胺碘酮治疗冠心病患者PCI术后并发心律失常的疗效分析[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(3): 351-353.
- [17] 邱丹, 王凡, 赵涛. 丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效及其对血液流变学、氧化应激的影响[J]. *安徽医药*, 2018, 22(1): 147-151.

(收稿日期: 2019-04-03, 修回日期: 2019-06-15)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照1991年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。