

# “伏痰”论治经皮冠状动脉介入术后无复流现象的探讨

白晓君<sup>1\*</sup>,任建勋<sup>2</sup>

(1. 西安交通大学医学院第一附属医院心内科,西安 710061;

2. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所,中药药理北京市重点实验室,北京 100091)

**[摘要]** 急性心肌梗死 PCI 再灌注治疗后,仍有许多患者存在心肌组织的无复流现象,涉及血管内皮损伤、炎症反应、氧自由基损伤、血小板激活等病理过程,这使主要心血管事件发生率增加,严重影响患者的预后。尽管现代医学针对其病理过程治疗无复流现象的药物众多,但是因其作用靶点单一而难以获得理想的疗效。如何改善急性心肌梗死血运重建后心肌微循环的血流灌注是目前急需解决的一个问题。虽然目前中医药对心肌组织无复流现象干预研究的报道比较少,但是具有独特的治疗作用。在前期中医关于无复流的多种病理理论的基础上,通过对相关文献的分析研究,我们认为“伏痰阻络”是心肌缺血再灌注无复流的主要病机,伏痰与血脂升高和炎症反应密切相关,其通过多种病理生理过程之间的相互作用体现了由痰致瘀,心络瘀阻的病机变化,是造成 PCI 疗效及预后较差的根本原因。而采用益气化痰、活血通络为主要治疗原则,进行早期干预,并在 PCI 术前或术后随证加减用药,阻断心肌缺血再灌注过程中的多种病理过程之间的多重叠加的效应,多靶点的干预是防治 PCI 术后无复流、慢血流等危险因素的重要手段;由此能够延缓各级病变向终点事件发展的趋势,最大程度上改善患者的生存质量,降低病死率。这极大拓宽了中医药临床防治 PCI 术后无复流思路和方法,具有一定的临床指导意义。

**[关键词]** 经皮冠状动脉介入术;无复流;伏痰;病机

**[中图分类号]** R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0237-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160237

## The Treatment of No-reflow Occurring During Percutaneous Coronary Intervention on the Pathogenesis of Insidious Phlegm

BAI Xiao-jun<sup>1\*</sup>, REN Jian-xun<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of XI'AN Jiao Tong University, Xi'an 710061, China;

2. Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** Myocardial no-reflow phenomenon still have induced the incidence of major cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and can severe affect the prognosis, and its pathological proecesses includes vascular endothelial injury, inflammatory reaction, oxygen free radical damage and platelet activation, etc. Although many drugs have been studied for intervention of specific pathological proecesses in no-reflow phenomenon, the effects were rarely observed because of its single target intervention. So it is urgent to resolve that how to improve blood flow perfusion of myocardium microcirculation after revascularization for acute myocardial infarction. Traditional Chinese medicines have been taken on significant effects on myocardial no-reflow phenomenon although few reports are showed. We deduced that insidious phlegm blocking collaterals was the major pathogenesis of myocardial no-reflow phenomenon after myocardial ischemia reperfusion by analysis of related literature under the guidance of the basic theory of traditional Chinese medicine (TCM), and insidious phlegm could closely relate to the hyperlipidemia and inflammation. The interaction between

**[收稿日期]** 20140522(165)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81170175)

**[通讯作者]** \*白晓君,主治医师,博士,从事心血管病的临床诊断与治疗,Tel:029-85323800,E-mail:baioxj@126.com

the hyperlipidemia and inflammation in pathophysiological processes demonstrated pathogenic characteristics of the phlegm inducing blood stasis and phlegm-stasis blocking collaterals in TCM, that is basic cause leading to poor effects and prognosis of PCI. Thus, it is an important method to improve no-reflow or slow blood flow after PCI that applying treatment of boosting qi for resolving phlegm and promoting blood circulation for removing obstruction in collaterals. This method could combine multiple effects in pathological processes of myocardial ischemia reperfusion and delay the endpoint events, so that improve the quality of life and reduce mortality at maximum degree. There is no doubt that the effective methods of myocardial no-reflow prevention and treatment are well widen in clinical medicine of TCM, which has the certain directive meaning in clinically.

[Key words] percutaneous coronary intervention; no-reflow; insidious phlegm; pathogenesis

经皮冠状动脉血管成形术(PCI)和支架植入重建血运的疗效已经得到充分的肯定,成为治疗冠心病的主要手段和方法之一。但是在 PCI 后部分患者即使心外膜血管血运完全重建,缺血局部心肌仍然很少或无血流灌注,这种现象称为心肌无复流现象(no-reflow, NR)。急性心肌梗死再灌注治疗后冠脉无复流现象的发生率高达 10%~30%。随着 PCI 的广泛开展,由 NR 引起心肌持续缺血,梗死延展,心室重构,心功能恢复障碍等严重地影响到术后患者的生后质量和远期预后,抵消了冠状动脉血运重建的获益。研究显示<sup>[1]</sup>,ST 段抬高的心肌梗死患者(STEMI)在初次 PCI 治疗后,相对心肌梗死部位和范围, NR 更能够有效的独立预测 5 年内患者的生存情况,提供可靠预后参考。因此对 PCI 后 NR 的有效防治逐渐成为目前冠心病介入治疗领域亟待解决的问题。目前许多研究证实中医药干预 PCI 后 NR 有独特的优势,尤其是近年来“伏邪致病”理论的发展和不断丰富,对于深入认识冠心病的病机特点和指导临床诊治具有重要的意义<sup>[2]</sup>。本文在此基础上提出冠心病治疗过程中“伏痰阻络”的病机特点,并开展相应的论述。

### 1 PCI 后无复流现象的病理机制和干预措施

NR 现象是一个复杂的病理过程,是由多种病理生理途径共同作用的、动态的过程,包括冠状动脉远端动脉粥样硬化血栓栓塞,缺血心肌或细胞外基质水肿引起机械性压迫,缺血或再灌注损伤,以及冠状动脉微血管损伤<sup>[3]</sup>。主要涉及血管内皮损伤、中性粒细胞浸润、白细胞趋化、氧自由基爆发、血管痉挛、炎症因子作用、血小板和纤维蛋白原激活等机制<sup>[4-6]</sup>。对以上不同环节的干预措施将指导 NR 的个体化防治方案。目前现代医学对于治疗的作用靶点和方法逐步明确。对于血管远端的斑块物质或血栓的栓塞主要采用血栓抽吸的方法<sup>[7]</sup>;抑制血小板聚集的药物如氯吡格雷、血小板膜糖蛋白受体 GPIIb/IIIa 拮抗剂<sup>[8]</sup>;或者扩张血管,通过全身或冠状动脉内注射相应药物,都可以明显的改善微循环。最终的治疗在于降低微血管栓塞和激活心肌细胞的保护机制<sup>[9]</sup>。尽管近年来将 NR 防治作为一个重要研究领域开展了广泛的深入研究,但是就 NR 客观改善的疗效和机制还有待于进一步的基础研究和大规模临床随机对照研究验证。中医药在心血管疾病防治中具有多靶点、多途径干预的优势。随着 PCI 技术的不断发展,中医药对冠心病的治疗更多

的关注 PCI 后 NR 和再狭窄的研究中。由于缺血再灌注引起 NR 的病理过程十分复杂,中医药通过针对不同环节进行干预,达到改善 NR 的目的和患者预后,更加符合中医整体观念的特点。

### 2 中医学对 PCI 后无复流的认识

冠心病归于中医“胸痹、心痛、真心痛”的范畴,而无复流现象是 PCI 术后的一种病理状态,同样属于该范畴。张仲景在《金匮要略·胸痹心痛短气》中认为“阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也”。而病机可以概括为“阳微阴弦”,强调胸阳不振,鼓动无力,气血痹阻而发为胸痹。由于机体正气亏虚,气、血、阴、阳的不足,导致寒凝、气滞、血瘀、痰阻,痹遏胸阳,阻滞心脉,不通则痛,而为痹痛。随着现代中医理论的发展, NR 发生的机制在于血管病变导致的心肌组织微循环灌注障碍,应属中医络脉中心络病变范畴。络脉是广泛分布脏腑组织之间网络系统,既是气血布环流的通路,也是邪气入侵的重要途径<sup>[10]</sup>。由于饮食不节、情志内伤、气血不荣或外在损伤因素等都可导致心络瘀阻或瘀塞,引起继发性心络损伤的病理性损害;或心络再通后,痰瘀之邪未能尽去,而伏留于下一级络脉中,二者俱可使得心络输送气血功能障碍,血液运行缓慢,甚则中断,而发生 NR。也有学者认为<sup>[11]</sup>，“大气”困而不运、固而不举、陷而不升”是 PCI 术后无复流的病理变化。即“大气”亏虚,必首先累及心肺二脏;心气不足,则无力推动血液运行,导致络脉淤阻,血困于胸;肺失其用,其主呼吸、宣肃降、通调水道、主治节的功能异常,导致诸气贖郁、津液不布、痰饮内生。“大气”不运日久,气血津液困生,瘀血、痰饮阻于络脉,导致 PCI 术后无复流。综合上述,当前随着社会人群生活习惯和饮食结构的变化,痰、瘀贯穿冠心病病机变化的始终。而痰浊滞留心络,阻碍络气运行,损伤络脉结构和功能,最终引起血液微循环灌注障碍,是导致无复流的主要病理因素。

### 3 “伏痰阻络”是心肌缺血再灌注无复流的主要病机

“伏痰”是伏邪致病的一种形式。伏邪是指藏伏于体内而不立即发病的病邪,具有动态时空、隐匿、自我积聚、潜证导向的特征<sup>[12]</sup>。多种疾病的发生、发展和转归都与伏邪有密切的关系<sup>[13]</sup>。痰浊兼为一种致病因素和病理产物,在一定情况下长期潜伏于机体,待时而发,待机而作,称之为伏痰。由机体脏腑功能失调导致的伏痰是一种潜在的致病因

素,长时间潜伏于经络、血脉、脏腑;待机体正气低下是,或在外来因素的诱导下时突然致病为患。从中医学角度认为,急性心肌缺血的病因病机在于饮食、劳倦、情志内伤等引起的脏腑功能失调,气血津液化生障碍,正气不足,心(阳)气虚,痰浊内生。一方面痰浊直接附着于脉壁,影响气血正常运行,血液滞而为瘀,痰瘀互结,心脉痹阻,发为胸痹。另一方面,痰浊作为伏邪的一种,并未表现出明显的症状特征,但是其为病在于改变机体整体的正常生理状态,使机体局部组织更易于受到外来因素的影响而产生强烈的异常病理变化,诱发或加重损伤反应。当闭塞的心脉在外来因素的作用下再通时,引发伏痰损伤心络,阻碍络气运行,心络瘀塞,形成血管微循环的无复流现象。正如张山雷云:“痰涎积于经隧则络中之血必滞”。由此看来,在 PCI 术后伏痰致病的特点表现在:①时间性,即从病理因素的形成到发病经历了较长一段时间;②潜伏性,伏痰作为伏邪致病的一种形式,在漫长的发病过程中多无明显的症状,临床难以察觉;③突发性,伏痰在潜伏过程中是一个病邪不断积累的过程,除了自身积累并超过一定的发病阈值而致病外,外界的诱发因素也可刺激伏痰突然发病。

结合心肌组织的缺血再灌注过程中的无复流现象所涉及的病理生理机制以及目前中医痰浊的现代病理认识,可以认为伏痰与血脂升高和炎症反应密切相关。高脂血症是一个漫长的病理过程,从血脂代谢异常至引起明显的病理性改变需要较长的时间,比较符合伏痰致病的特点。在心肌梗死再灌注过程中的无复流现象与血脂水平密切相关,他汀类药物可以显著改善急性心肌梗死患者急诊再灌注治疗无复流现象的发生,其机制之一可能通过降低低血浆胆固醇。同时血浆胆固醇及 LDL-C 低水平的患者发生无复流概率可能较小<sup>[14]</sup>。同样目前研究认为,伏痰与炎症反应也有一定的联系。冠心病中痰浊不仅是血脂代谢异常的改变,也是复杂炎症细胞因子网络的改变<sup>[15]</sup>。而炎症反应在 PCI 术后无复流的病理机制中具有关键的作用。研究显示,白细胞和中性粒细胞总数是严重微血管损伤的独立预测因子<sup>[16]</sup>,尤其是中性粒细胞总数增高更易发生无复流。炎症细胞激活产生大量的炎症因子也参与了缺血再灌注损伤与无复流的发生。而炎症反应上游的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)<sup>[17]</sup>作为炎症发生发展的最早始动环节,不仅促进微血管内皮细胞损伤和微血管的栓塞,而且通过刺激粘附分子表达而促进中性粒细胞、白细胞及血小板之间的相互作用,破坏凝血平衡,促进微血栓的形成,造成无复流现象的发生<sup>[18]</sup>。由以上可以看出,伏痰是心肌缺血再灌注中导致无复流现象的主要致病因素,其通过多种病理生理过程体现了由痰致瘀,心络瘀阻的病机变化,是造成 PCI 疗效及预后较差的根本原因。这为中医药治疗 NR 提供重要的理论依据。

#### 4 从“伏痰阻络”的角度论治心肌缺血再灌注无复流

心肌组织无复流现象虽然是心肌组织局部的病理现象,但它是许多病理因素综合作用的结果,涉及诸多环节,单一病理环节的干预难以获得理想的效果。因此需要针对各病

理环节之间的相互关联以及某些尚未明确的病理机制进行综合干预。目前中医药对心肌组织无复流现象干预研究的报道比较少,但是具有独特的治疗作用。PCI 术前服用通心络胶囊虽然不能降低急性心肌梗死支架术中无复流的发生率,但仍可以促进冠状动脉中血流前行,改善心功能<sup>[19]</sup>。而在 PCI 术开始给予丹红注射液可减少 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后无复流现象的发生率,其机制可能是通过抑制 IL-6 的释放发生作用<sup>[20]</sup>。类似的研究发现疏血通注射液针对不稳定心绞痛患者冠脉介入术中慢血流无再流现象有明确预防和治疗作用<sup>[21]</sup>。在急性心肌梗死 PCI 术后通过冠状动脉内注射参麦注射液同样可以增加冠脉血流的恢复<sup>[22]</sup>。实验研究显示,阿魏酸钠可通过调控 iNOS/eNOS-NO 途径,改善内皮功能,抑制炎症反应,防治大鼠心肌缺血再灌注后的无复流现象<sup>[23]</sup>。通脉颗粒和丹参酮 II<sub>A</sub> 都能够减小家兔心肌梗死面积,减轻无复流的发生,抑制心肌损伤,这些都值得临床进一步的研究。同样中医临床研究认为,血瘀、痰浊证素在冠心病稳定性心绞痛患者中居于前列,其可能是痰瘀伏邪为患的症状基础<sup>[24]</sup>;从“痰瘀伏邪”的角度出发无论是药物还是穴位敷贴治疗冠心病不稳定型心绞痛都可以获得良好的疗效<sup>[25-26]</sup>。通过以上分析可以看出,中医“伏痰致病”、“伏痰阻络”的病理状态贯穿于冠心病 PCI 前后的整个过程,包含多种复杂的病理变化过程。而针对痰瘀交结、心络瘀阻的活血化痰通络的治疗也往往能够达到多靶点干预的效果。目前基于痰瘀伏邪病因的中医药干预稳定性心绞痛治疗方案能明显提高心绞痛疗效,减少心绞痛发作次数,改善生活质量<sup>[27]</sup>。也有研究<sup>[28]</sup>提出了 PCI 后无复流“阳虚痰瘀”的病机特点,从温阳益心、活血化痰通络的角度治疗取得了一定的疗效。因此,在冠心病 PCI 过程中,采用益气化痰、活血通络为主要治疗原则,进行早期干预,并在 PCI 术前或术后随证加减用药,依据心肌缺血再灌注过程中的多种病理过程之间的紧密联系,阻断其多重叠加的效应,延缓各级病变向终点事件发展的趋势,能够最大程度上改善患者的生存质量,降低病死率。

#### 5 小结

PCI 术后无复流现象是冠心病发展、变化当中一系列病理生理过程的积累和相互作用的结果。尽管现代医学针对其病理过程治疗无复流现象的药物众多,但是因其作用靶点单一,难以获得理想的疗效。本文结合中医因病机理论和现代医学的研究,认为伏痰阻络不同程度的存在冠心病 PCI 前后的整个过程中,是影响 PCI 术后转归的重要因素。尽管其病位在心络,但与五脏相关;其性属阴,易阻碍气机,耗伤阳气,导致他病变生。因此把握“伏邪”致病特点,“伏痰阻络”作为出发点,遵循“由痰致瘀、痰瘀互结”的病机规律,在今后研究中应进一步围绕理法方药,筛选有效的基础方剂;同时结合现代医学的研究进展和技术,深入探讨中药方剂有效成分对心肌缺血再灌注无复流干预机制;在随后的临床实践中与目前现行有效的临床方法结合,制定和完善综合有效的 NR 防治策略,改善预后,提高生活质量。这些都是我们

值得研究和探索的方向。

### [参考文献]

[1] Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21):2383.

[2] 李雪. 从伏邪病因探胸痹心痛[J]. *吉林中医药*, 2012, 32(8):763.

[3] Scalone G, Niccoli G. No-reflow: is the "great challenge" getting smaller? [J]. *Circ J*, 2013, 77(12):2877.

[4] Galaup A, Gomez E, Souktani R, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiotensin-like 4 [J]. *Circulation*, 2012, 125(1):140.

[5] Kobat M, Balin M, Celik A, et al. The relationship between platelet collagen receptor glycoprotein VI and no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Investig Med*, 2014, 62(1):62.

[6] Wong D, Puri R, Richardson J, et al. Myocardial 'no-reflow'-diagnosis, pathophysiology and treatment [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1798.

[7] Burzotta F, De Vita M, Gu Y, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: An individual patient-data pooled analysis of 11 trials [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30:2193.

[8] Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial [J]. *Circulation*, 2008, 118:49.

[9] Minamino T. Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: Basic and translational research [J]. *Circ J*, 2012, 76:1074.

[10] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2004:358.

[11] 庞树朝, 张军平, 吕仕超, 等. 从“大气”论治冠心病经皮冠状动脉介入术后无复流[J]. *中医杂志*, 2012, 53(1):25.

[12] 张鑫, 张俊龙, 郭蕾, 等. 伏邪特征的诠释[J]. *中医研究*, 2006, 19(4):11.

[13] 任继学. 伏邪探微[J]. *长春中医学院学报*, 2005, 21(1):4.

[14] 杨泽福, 万建平, 杨玲, 等. 急性心肌梗死患者无复流现象与降低血浆胆固醇的临床观察[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(3):270.

[15] 洪永敦, 黄衍寿, 吴辉, 等. 冠心病中医证候与炎症因子关系的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2005, 22(2):81.

[16] Akpek M, Kaya M, Lam Y, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5):621.

[17] Zeng M, Yan H, Chen Y, et al. Suppression of NF- $\kappa$ B reduces myocardial no-reflow [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47306.

[18] Latanich C, Toledo-Pereyra L. Searching for NF-kappaB-based treatments of ischemia reperfusion injury [J]. *J Invest Surg*, 2009, 22(4):301.

[19] 刘积伦, 何亚军, 武胜, 等. 通心络胶囊对急性心肌梗死患者急诊支架置入术中无复流的临床观察[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(1):80.

[20] 王百志, 周长勇, 郭明磊, 等. 丹红对 ST 段抬高型急性心肌梗死 PCI 术后心肌无复流影响及其机制[J]. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28(3):250.

[21] 冯旭光, 娜荣. 疏通灌注液对冠状动脉介入术中慢血流和无复流的影响[J]. *中国中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(12):1438.

[22] 杨晓正, 郑轶, 郭三强, 等. 冠状动脉内注射参麦注射液联合西药治疗急性心肌梗死介入术后冠状动脉无复流 30 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(10):854.

[23] 韩蕾, 鲍百丽. 阿魏酸钠对大鼠心肌缺血再灌注后无复流的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42(14):1607.

[24] 牟宗毅, 张茂云, 陈颖. 冠心病稳定性心绞痛痰瘀伏邪本质探索 [J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(4):711.

[25] 李双娣. 从“痰瘀伏邪”干预冠心病不稳定型心绞痛验案 [J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(5):930.

[26] 靳宏光, 齐锋, 姜丽红. 基于痰瘀伏邪理论评价穴位敷贴法治疗冠心病稳定性心绞痛的临床疗效 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(2):212.

[27] 牟宗毅, 张茂云, 陈颖. 冠心病心绞痛痰瘀伏邪证候要素研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(1):162.

[28] 刘寨华, 张华敏, 唐丹丽, 等. 从“阳虚痰瘀”探讨中医对心肌缺血再灌注无复流的认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(2):166.

[责任编辑 何希荣]