

左旋氨氯地平联合丹参冻干粉针防治冠脉支架内再狭窄

童珊珊,吴峻*,肖云,李钰青,余晓芬
(广州医学院第一附属医院心内科,广州 510120)

[摘要] 目的:研究左旋氨氯地平 and 丹参冻干粉联合防治冠脉支架内再狭窄的临床价值。方法:收集并回顾性研究本院进行冠脉内支架植入术成功的冠心病患者血浆标本 222 例,分为对照组、丹参冻干粉针组、左旋氨氯地平组和联合组用药组(左旋氨氯地平 + 丹参冻干粉针,观察对术前、后和随访 6 个月经冠脉造影(CAG),并测定血浆中术后和随访 6 个月的内皮素(endothelin,ET)、一氧化氮(nitrogen monoxide,NO)、甘油三酯(triglyceride,TG)、血清总胆固醇(serum total cholesterol,TC)的水平。结果:与对照组相比,丹参冻干粉组、左旋氨氯地平组的再狭窄率降低,但无统计学差异,而联合组的再狭窄率降低并且有统计学意义。丹参冻干粉组、左旋氨氯地平组、联合组 TG,TC 均降低,且左旋氨氯地平组、联合组 ET 降低,NO 升高($P < 0.05$)。结论:丹参冻干粉和左旋氨氯地平两者联合使用对支架内再狭窄(IRS)的发生有预防作用。

[关键词] 左旋氨氯地平; 丹参冻干粉针; 冠脉支架内再狭窄

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)18-0287-05

Effect of Levam Lodipine and Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried Powder Injection Combination on in-Stentrestenosis after Intracoronary Stenting

TONG Shan-shan, WU Jun*, XIAO Yun, LI Yu-qing, SHE Xiao-fen
(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of Levam Lodipine and Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried powder injection combination on in-stentrestenosis after intracoronary stenting. Method: Two hundreds and Twenty-two coronary heart disease patients with successful intracoronary stenting were divided randomly into the control group, the group of Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried powder injection, the group of Levam Lodipine and the group of combination (Levam Lodipine plus Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried powder injection). Coronary angiographpic (CAG) was made in patients with the angiograms of post-intervention and 6 months after treatment for all group. And serum (endothelin) ET, (nitrogen monoxide) NO, (triglycerid) TG and (serum total cholestero) TC were detected in patients with the angiograms of post-intervention and 6 months after treatment for all group. Result: In-stent restenosis (ISR) rate was significant decreased in the group of combination ($P < 0.05$). The serum TC and TG levels were decreased in the group of Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried powder injection, the group of Levam Lodipine and the group of combination. The serum ET level was decreased in the group of Levam Lodipine and the group of combination, while the NO levels was increased ($P < 0.05$). Conclusion: Both Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried powder injection and Levam Lodipine has benefit for preventing restenosis after intracoronary stenting.

[Key words] Levam Lodipine; Salvia Miltiorrhiza Freeze-dried Powder injection; in-stentrestenosis after intracoronary stenting

[收稿日期] 20120423(004)
[基金项目] 广东省省科技计划(2009B080701033)
[第一作者] 童珊珊,硕士,从事脂质代谢紊乱与冠心病防治研究,E-mail:ayalaha@163.com
[通讯作者] * 吴峻,教授,硕士生导师,从事脂质代谢紊乱与冠心病防治研究,Tel:020-83337750

经皮冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)已在临床应用广泛,然而支架内再狭窄(in-stentrestenosis, IRS)发生率也逐年增加,虽然药物支架能降低 IRS 率,但冠脉 ISR 仍达到 15% ~ 35%^[1],且由于其昂贵的成本,临床应用仍然较少,药物治疗降低 IRS,提高术后远期疗效仍然是临床常用治疗方式。因此,寻找合适的药物或者联合药物用于再狭窄防治,是冠心病治疗面临的新的难题。

有研究表明经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)后再狭窄主要是血管内皮细胞的完整性遭破坏后导致血管内膜过度增生,血管重塑及血管的弹性回缩。左旋氨氯地平(施慧达)是目前上市的比较优秀的钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)类药物,作为常见心血管疾病一线用药,能够改善血管内皮功能^[2]。丹参是常见应用于心血管疾病的中成药^[3],丹参冻干粉针对心肌缺血性损伤有明显的保护作用,在改善心肌酶学指标方面具有优势^[4],能针对再狭窄发生的多个环节,能够防治再狭窄。两者联合在 IRS 的防治中是否产生有益的影响,二者相互之间有无协同的作用,国内尚无报道。本研究对二者联合应用预防 IRS 的作用进行了评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2010 年 9 月至 2011 年 12 月于我院进行冠脉支架植入术成功的冠心病患者 222 例,均符合如下标准:①未参加其他医疗装置药物或药物的临床实验;②有心绞痛症状,经冠脉造影(coronary angiographic, CAG)检测证明心肌梗死缺血性心脏病或缺血性心脏病,符合支架植入术治疗的患者;③CAG 证实多支或单支病变(靶病变狭窄率 $\geq 70\%$),成功植入冠脉内支架的患者。排除标准:①严重的肝、肾功能损害;②发生严重的器官并发症;③低蛋白血症、白细胞、贫血和血小板减少,所有患者均签写知情同意书。

1.2 材料与器械

1.2.1 材料与手术器械 CAG 应用 X 射线数字血管造影仪(GE 或 SIEMENS 心血管数字造影机),复查采取与首次介入治疗的相同体位角度。球囊与支架根据冠脉病变的程度由两位以上手术者共同决定,选择与患者相匹配的球囊、支架。相关血液生化检查:甘油三酯(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)由本院检验科采用美国

BECKMAN-Coulter SYNCHRON LX20 型全自动生化分析仪和试剂盒测定)。清晨空腹取静脉血 3 mL, 3 000 $r \cdot \min^{-1}$ 离心,取血浆测定内皮素(endothelin, ET)及一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)水平。ET 测定采用放射免疫分析法,NO 测定采用硝酸还原酶法,将血清中硝酸盐还原为亚硝酸盐,然后和血清中亚硝酸盐一并测定(采用瑞士 ROCHE1010 全自动生化免疫分析仪和罗氏公司提供的试剂盒测定,采用上机全自动操作)。

1.2.2 冠脉内支架植入 按 Judkins 法进行冠脉造影。术前 72 h 服用氯吡格雷 75 mg, 1 次/d;肠溶阿司匹林 100 mg, 1 次/d;介入治疗术前先动脉给肝素 3 000 U,介入术时加用肝素 5 000 U,每延长 1 h 加肝素 1 000 U;急诊介入术前 2 h 服用肠溶阿司匹林 100 mg、氯吡格雷 300 mg;介入术后 24 h 静脉泵肝素 600 ~ 800 $U \cdot h^{-1}$, 24 h 后再予低分子肝素皮下注射,1 支/次,2 次/d,连用 3 ~ 5 d。支架植入成功标准:支架植入时充分打开,血流达到 TIMI3 级,残余狭窄 $< 20\%$ 。冠脉内支架植入术后 ISR 判断标准^[5]采用临床常用的标准:介入治疗成功血管在随访中 CAG 显示支架内或者支架边缘 5 mm 以内血管直径狭窄率 $\geq 50\%$ 。

1.3 研究方法

1.3.1 分组 回顾性分析 222 例 PCI 患者,分为对照组(A组, $n = 40$)、丹参冻干粉针组(B组, $n = 59$)、左旋氨氯地平组(C组, $n = 59$)和联合组(D组,左旋氨氯地平 + 丹参冻干粉针), ($n = 64$)。4 组患者冠状动脉狭窄情况基本相似,所用支架型号、类型基本相同,具有可比性。

1.3.2 药物使用 用药连续服用 6 个月,对照组(A组):对照组支架术后常规口服阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、氯吡格雷、他汀类降脂药、 β 受体阻滞剂以及硝酸酯类等药物(按说明书用量)。丹参冻干粉针组(B组):在 A 组治疗基础上加用丹参冻干粉针(哈药集团中药二厂, 400 mg/支)800 mg 加入 5% 葡萄糖或生理盐水 250 mL,每日 1 次,疗程 10 d,置入支架后 1, 3, 6 个月各给予系统疗程治疗,6 个月后观察疗效。左旋氨氯地平组(C组):在 A 组治疗基础上,于术后 24 h 内开始服用左旋氨氯地平片(又名施慧达,施慧达药业集团)2.5 mg, 1 次/d。联合组(D组):在 A 组治疗基础上,于支架植入术后 24 h 内同时用左旋氨氯地平及丹参冻干粉针,二者的用药方法同 B 组和 C 组。

1.3.3 观察项目 对术前、后和随访 6 个月检测

CAG,术后以及随访 6 月时测定 TG,TC,ET,NO。CAG 至少取两个垂直平面作 QCA 分析,血管内径和参数采用导引导管内径校定,QCA 有关参数参照文献[5]方法计算;病变最小内径(mLD)为病变最狭窄处冠脉内径,狭窄病变长度=需处理的狭窄病变长度,狭窄病变最小横截面积(mLA)= $\pi(mLD/2)^2$,即刻内径获得=术后即刻 mLD-术前 mLD,晚期内径丢失=术后即刻 mLD-术后 6 个月复查 mLD,净内径获得=术后 6 个月 mLD-术前 mLD。测定血浆中 ET 及 NO,TG,TC 的水平。

1.3.4 术后处理和随访 研究患者出院后每 2~3 周进行门诊随访或者电话随访,了解用药状况及有无不良反应、心绞痛发作和心脏事件发生,定期检查 ECG,ET 及 NO,TG,TC 等。随访终止时间为首次冠脉介入治疗时间后 6 个月再次冠脉造影时。

1.4 统计学处理 统计用 SPSS 19.0 软件进行处理。正态计量资料采用 *t* 检验,偏态计量资料采用秩和检验,多组间两两均数比间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多个独立样本比较采用 Kruskal Wallis Test 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$

(双侧)表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者术前术后 CAG 比较 4 组患者 PCI 术前冠脉造影显示在病变血管大小、扩张前最小内径、病变长度、病变狭窄等方面具有可比性(秩和检验, P 分别为 0.057,0.062,0.083,0.102),支架植入后造影显示 4 组患者在残余狭窄、扩张后最大、最小内径,即刻内径获得等方面无统计学差异(秩和检验, P 分别为 0.063,0.052,0.093,0.062),具有可比性。

2.2 4 组患者随访 6 个月的 CAG 比较 术后 6 个月随访时,B,C 组和对照组 A 组晚期内径丢失相比无统计学差异,而联合组(D 组)小于对照组(*t* 检验, $P=0.02$);且 D 组在支架植入复查血管段最小内径、管腔内径净获得方面均大于对照组(P 分别为 0.04,0.036,0.02);B,C,D 组再狭窄率和对照组 A 组相比均下降,但 B,C 组再狭窄率和 A 组无统计学差异(χ^2 检验, P 分别为 0.114,0.123),D 组和 A 组相比有统计学差异(χ^2 检验, $P=0.035$)。如表 1。

表 1 4 组患者术后随访 6 月的 CAG 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血管最小内径/mm	晚期内径丢失/mm	管腔内径净获得/mm	再狭窄*/例(%)
A	40	1.9±0.3	0.8±0.4	0.7±0.4	15(37.5)
B	59	1.9±0.4	0.8±0.3	0.7±0.5	13(22.0)
C	59	2.2±0.5	0.6±0.3	0.9±0.8	12(23.0)
D	64	2.3±0.4 ¹⁾	0.5±0.4 ¹⁾	0.9±0.5 ¹⁾	11(17.2) ¹⁾

注:对照组(A 组)、丹参冻干粉针组(B 组)、左旋氨氯地平组(C 组)和联合组(D 组);¹⁾与对照组比较, $P<0.05$ (表 2 同);* 支架置入处再次发生狭窄,即介入治疗成功血管在随访中 CAG 显示支架内或者支架边缘 5 mm 以内血管直径狭窄率 $\geq 50\%$ 。

2.3 4 组患者随访 6 个月的 TG,TC,ET 及 NO 水平比较 B,C,D 组与 A 组相比较在术后 TG,TC,ET 及 NO 水平无差异。经过 6 个月的治疗后,TG,TC,ET 水平,B 组均降低,NO 水平升高,但是均无统计学差

异。B,C,D 组与 A 组相比较 TG,TC 均降低,且 C,D 组与 A 组相比较 ET 均降低(*t* 检验, $P<0.05$),NO 显著升高(*t* 检验, $P<0.001$),见表 2。

表 2 4 组患者 PIC 术后以及随访 6 个月的 TG,TC,ET 及 NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TC/mmol·L ⁻¹		TG/mmol·L ⁻¹		ET/ng·L ⁻¹		NO/mmol·L ⁻¹	
	术后	6 月	术后	6 月	术后	6 月	术后	6 月
A	6.4±0.9	5.5±0.7	2.5±0.8	2.4±0.3	69.2±6.4	68.3±5.2	52.8±6.4	58.9±8.3
B	6.5±0.6	5.3±0.5 ¹⁾	2.6±0.6	2.3±0.4 ¹⁾	67.2±5.3	60.2±4.2	53.6±7.6	60.9±7.4
C	6.2±0.8	4.3±0.8 ¹⁾	2.7±0.3	2.2±0.5 ¹⁾	69.3±7.2	55.3±7.9 ¹⁾	49.8±9.8	70.2±9.5 ¹⁾
D	6.2±0.5	4.5±0.6 ¹⁾	2.6±0.5 ¹⁾	2.3±0.4 ¹⁾	68.3±6.2 ¹⁾	53.2±8.5 ¹⁾	50.5±7.6 ¹⁾	73.9±6.5 ¹⁾

2.4 4 组患者术后复发心绞痛比较 在 6 个月的随访观察中各组无死亡病例,对照组中复发心绞痛有 8 例(20.0%),心脏事件 2 例(5.0%);丹参冻干粉针组中复发心绞痛 4 例(10.2%),心脏事件 3 例

(1.5%);施慧达组中复发心绞痛有 5 例(8.5%),心脏事 2 例(3.4%);联合组中复发心绞痛有 5 例(7.8%),心脏事件 3 例(4.7%)。随访 4 组之间复发心绞痛与心脏事件的发生差异无统计学意义。

2.5 不良反应 左旋氨氯地平组与联合组中各有 4 例服药 3 d 后出现不良反应,多为头痛、头胀、面红、下肢轻度水肿、心悸等,程度较轻,减少左旋氨氯地平用量至说明书最低用量,2.0 mg,1 次/d,即无不良反应出现,无因不良反应退出试验患者。

3 讨论

冠心病属于中医“胸痹”范围,发生机制多为内脏虚损、阴阳失调加上外感寒邪、七情郁结或过于劳累等因素致气血不足、心阳不振,血液不能在脉中正常运行导致心脉瘀塞而发病。丹参冻干粉针主要由丹参等中药组成,具有养血安神、活血通络之功效。研究表明,其主要成分丹参,具有改善血液黏稠度、降低血脂、胆固醇,微循环,增加冠脉血流量、抗凝以及改善心肌缺血等作用,能够缓解动脉痉挛、扩张血管、改善稳定动脉硬化斑块、心肌血供,临床广泛用于冠心病的防治。基于对已有文献进行的药理分析与临床运用,丹参能够安全有效的应用于抑制 PCI 术后新生内膜的血管重构和过度增生有效防止 PCI 术后支架内再狭窄形成^[3,9-11],在动物实验中也有研究发现丹参对冠状动脉结扎心肌缺血具有明显的保护作用^[6]。本研究结果丹参冻干粉针组,TC,TG 在丹参冻干粉针降低,和文献报道一致。本研究的丹参冻干粉针组再狭窄率降低,但并无统计学差异,与文献报道有一定差异,可能是由于研究对象构成差异导致。

IRS 发生的机制复杂,其发生主要机制是继于血管中层平滑肌细胞的活化、迁移、增殖导致的内膜增生和血管重塑。目前普遍认为 ISR 发生可能与 PCI 术后造成血管壁急性损伤反应以及支架对血管壁慢性牵拉引起的炎症反应有关系。两者协同作用引起 VSMC 的增生,导致血管的内膜增殖,从而出现 ISR^[7-8]。

CAG 是判定 PCI 治疗后 IRS 的最可靠的指标。从本研究表明,丹参冻干粉针组(B 组)、左旋氨氯地平组(C 组)在 PCI 术后随访中最小内径、管腔内径净获得、晚期内径丢失、再狭窄率不具有统计学差异。而在联合对照组,最小内径大于对照组,其他上述指标均小于对照组,具有统计学差异。说明了两者在抗 ISR 相互之间可能具有协同作用,联合使用对 IRS 的发生有防治作用。

左旋氨氯地平是新一代的钙通道阻滞药,由于它去掉苯磺酸氨氯地平的右旋体,从而大大降低了不良反应,因其作用稳定持久,已广泛应用于临床,成为了最常用的降压药物之一。张荷等报道左旋氨

氯地平可促使 NO 自内皮细胞释放,可因内皮细胞的修复而使 ET 分泌下降,从而改善其内皮依赖性血管舒张的功能,且对血清 TC,TG 水平有轻度而缓慢降低作用^[12]。此外,李海滨等研究结果也显示,其对内皮依赖性血管舒张的功能和血浆 ET,NO 等试验指标较治疗前均有明显的改变,在改善血管内皮依赖性舒张的功能方面优于常规组,体现了其改善血管内皮功能的良好作用^[13]。本研究也验证了左旋氨氯地平能够降低 ET 血浆水平,升高 NO 的血浆水平,从而验证其能改善内皮功能。虽然在单独用药时,再狭窄率虽然降低,但无统计学差异,未有明显改善 ISR。但是联合用药,ISR 则改善,可能机制是由于和丹参冻干粉针的内皮改善功能协同作用的结果,由于本研究着重于临床试验,二者协同作用的机制仍待进一步确认和基础研究。

综上所述,丹参冻干粉针和左旋氨氯地平两者联合对 IRS 的发生有预防作用。采用中西医结合的方法,运用中医辨证施治理论,对再狭窄者进行临床干预,以期达到既减轻患者的经济负担,又为预防冠脉再狭窄探讨一条新思路、新方法的目的^[14]。

【参考文献】

[1] 中华医学会心血管分会,中华心血管病杂志编辑委员会.经皮冠状动脉介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2002,30(12):707.

[2] 黄仲义.左旋氨氯地平治疗心血管相关疾病的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2008,27(3):236.

[3] 律颖,贾敏江.复方丹参滴丸治疗冠心病的药理与临床研究[J].心脏杂志,2006,12(5):418.

[4] 王秀丽,李耿.复方丹参冻干粉针的制备及对急性心肌梗死大鼠的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):171.

[5] Dietz U, Rupprecht H J, Ekinici O, et al. Angiographic analysis of immediate and long-term results of PTCA vs. PTCA in complex lesions (COBRA Study) [J]. Catheter Cardiovasc Interventions, 2001, 53(3):359.

[6] 徐朝阳,杨解人.丹参对犬冠脉结扎性心肌梗死生化指标的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):43.

[7] Ferns G A, Avades T Y. The mechanisms of coronary restenosis insights from experiments models [J]. Int J Exp Path, 2000, 81(2):63.

[8] Herbert J M, Bono F, Savi P. The mitogenic effect of H₂O₂ for vascular smooth muscle cells is mediated by an increase of the affinity of basic fibroblast growth factor for its receptor[J]. FEBS Lett, 1996, 395(1):43.

术前艾迪注射液联合新辅助化疗治疗非小细胞肺癌及对 Treg 细胞的影响

滕寅^{*}, 肖家荣, 林鹏, 张舰
(贵阳医学院附属医院胸外科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**探讨术前艾迪注射液联合新辅助化疗用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。**方法:**选取 NSCLC 患者 55 例,根据在新辅助化疗时是否联合使用艾迪注射液分为对照组与治疗组,对照组未使用艾迪注射液,共 20 例,治疗组使用艾迪注射液,共 35 例。观察两组患者近期疗效、手术时间、出血量、切除率以及毒副反应,并通过流式细胞术检测治疗前后患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞数量。**结果:**与对照组相比,治疗组患者手术出血量显著下降($P < 0.05$),分别为 (615.49 ± 114.08) mL 与 (530.15 ± 104.55) mL;治疗总有效率显著上升($P < 0.05$),分别为 30.00%, 45.71%;白细胞减少发生率显著下降($P < 0.05$),分别为 60.00%, 37.14%;与治疗前相比,所有患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞显著降低($P < 0.05$),以治疗组患者降低更加明显($P < 0.05$)。**结论:**艾迪注射液联合新辅助化疗可提高 NSCLC 的治疗效果,提高肿瘤免疫,减少不良反应。

[关键词] 艾迪注射液;新辅助化疗;非小细胞肺癌;肿瘤免疫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0291-04

Effects of Combination of Aidi Injection and Neoadjuvant Chemotherapy on Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Number of CD4⁺CD25⁺ T Regulatory Cells

TENG Yin^{*}, XIAO Jia-rong, LIN Peng, ZHANG Jian
(Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore effect of combination of Aidi injection and neoadjuvant chemotherapy on patients with non-small-cell lung cancer and number of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells (NSCLC). **Method:** Fifty patients with NSCLC were chosen for this research. Patients were divided into control group of 20 patients without application of Aidi injection and treatment group of 35 patients applied with Aidi injection. The following indexes like their short-term curative effect, operation time, blood loss in operations, ablation rate and side effects were observed; flow cytometry was used to detect and compare number of Treg before and after treatments. **Result:**

[收稿日期] 20120412(009)

[通讯作者] ^{*} 滕寅, Tel:18984852886, E-mail: mailhhy@163.com

[9] 李金青,杨洪军. 谈复方丹参滴丸的临床应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(35): 222.

[10] 周小明,陆再英,汪道文. 丹参防治实验性动脉再狭窄及其机制的初步研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 480.

[11] 黄伟强,曾知恒,尹瑞兴,等. 复方丹参滴丸对兔髂动脉损伤后内膜增殖的影响[J]. 广西医学, 2003, 25(11): 2095.

[12] 张荷,刘坤申,高仁果,等. 左旋氨氯地平 and 氨氯地平对高血压患者内皮功能及血清胆固醇影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 22(11): 801.

[13] 李海滨,肖文良,姜志安,等. 左旋氨氯地平对血压正常冠心病患者内皮功能及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 临床荟萃, 2007, 22(11): 801.

[14] 韩文宝,高宪玺. 中西医结合预防冠心病支架术后再狭窄[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 283.

[责任编辑 邹晓翠]