

支架血栓症及其中药防治研究

张海燕^{1,2}, 邬伟魁¹, 贺娅¹, 李芳¹, 郑琴¹, 杨明^{1,3*}

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003; 3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 研究表明, 血管内介入治疗技术较简单药物治疗效果好, 和外科血管搭桥术相比创伤明显减小, 已在心脑血管疾病领域得到广泛应用。从经皮冠状动脉腔内成形术、裸金属支架到药物洗脱支架, 支架内再狭窄问题已控制在可接受的范围。然而, 支架置入术后并发症“支架血栓症”却困扰着药物洗脱支架的发展。抗血栓治疗、选择合适的支架类型和操作技术、开发新型支架和抗血栓药物、注意冠心病二级预防是预防支架内血栓形成的关键。该文主要对支架血栓症的形成原因、机制、防治(抗血小板、抗凝、溶栓)的最新研究进展及中药在其中的潜在应用进行探讨, 以期对血管药物洗脱支架血栓症的防治及中医药在其中的应用提供一定的参考。

[关键词] 支架血栓症; 心血管药物; 介入治疗; 抗血小板

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0250-07

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110920.1432.013 **[网络出版时间]** 2011-09-20 14:32

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110920.1432.013.html>

Latest Research Advances of In-stent Thrombosis Control

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, HE Ya¹, LI Fang¹, ZHENG Qin¹, YANG Ming^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China; 3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Latest research advances of in-stent thrombosis control are illustrated in this review article. Endovascular interventional treatment technology is better than simple drug therapy effect and surgical vascular bypass in cardiovascular disease field. From percutaneous coronary arterial lumen angioplasty and bare metal stents to drug-eluting stents and stent restenosis has control within acceptable limits. However, complications after stent placement, ‘in-stent thrombosis’ had plagued with drug-eluting stents development. This paper makes an overview of causes, mechanisms, prevention (antiplatelet, anticoagulant, thrombolysis) of ‘in-stent thrombosis’ and clinical applications in recent years. It was demonstrated that some herbs have shown therapeutic effects in clinical practice and animal studies. In order to provide some references to solve the problem of stent thrombosis, the latest research progress were discussed based on the literature investigation.

[Key words] in-stent thrombosis; cardiovascular drug; interventional therapy; anti-platelet

[收稿日期] 20110330(017)

[基金项目] 中医药行业科研专项项目(200708006); “十一五”重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393, 2009ZX09310-005)

[第一作者] 张海燕, 博士, 讲师, 从事中药制剂、心血管材料研究, Tel: 0791-7118108, E-mail: haiyansl@163.com; 邬伟魁, 研究生, 从事中药制剂、心血管药物研究, E-mail: weikuiwu@qq.com

[通讯作者] * 杨明, 博士, 教授, 从事中药新制剂研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

与裸金属支架相较,药物洗脱支架(DES)大大降低了再狭窄的发生,但其仍存在晚期支架血栓形成等问题。支架血栓症(ST)是罕见但极为严重的并发症,常导致患者心肌梗死和死亡,这就对临床所选用的支架提出了很高的要求。ST是评估DES安全性的重要指标。ST的定义(各研究机构)存在一些难以克服的缺陷,因而在大多数情况下可能高估了DES支架内血栓(尤其是晚期支架内血栓)的发生率^[1]。美国学术研究协会(ARC)在2007年建议采用新的评价ST的标准定义,具有重要的现实意义。即根据病理、冠脉造影结果和临床表现将支架内血栓发生的可能性分为肯定性支架血栓、可能性支架血栓和不能除外的支架血栓;根据介入治疗后支架血栓发生的时间分为急性支架血栓、亚急性支架血栓、晚期支架血栓和极晚期支架血栓。中药抗血栓作用研究历史悠久、特色鲜明、疗效确切,在ST研究中潜力巨大。

1 血管支架与支架血栓症

1.1 血管支架与支架血栓症风险 1977年完成第一例冠心病介入治疗后,冠心病介入治疗经历了经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)、裸金属支架(BMS)和药物洗脱支架3个阶段,再狭窄率已大大降低。ST是支架置入术后少见并发症,其发生率约1%,但是其具有很高的致死率和致残率,死亡率达15%~45%,心肌梗死率达60%~70%^[2-3],所以引起广泛关注。

DES的抗增殖药物和聚合物涂层不仅抑制平滑肌细胞的增生和迁移,还会导致支架内皮化不完全,从而诱发支架血栓的形成;且聚合物涂层的长期存在会导致持续的炎症反应,导致迟发性晚期血栓形成;其发生率虽然很低,一旦发生后果却是灾难性的^[4-5]。有研究认为,DES增加了ST的风险。与BMS相比,DES虽然减少了再狭窄率,但并没有减少ST^[6]。DES内血栓尤其是晚期血栓问题有增加的趋势,DES虽降低再狭窄,但其代价是有严重临床后果的晚期血栓^[7]。Jensen等^[8]报道,较之于DES的优点,置入后15个月内的ST风险微小。但有研究报道^[9]DES并没有增加ST的危险。Park等^[10]观察了6551例置入BMS或DES患者的晚期血栓没有统计学差异。与BMS相比,DES内皮化过程延迟,晚期血管壁不良重构和炎症也归因于药物/聚合物涂层;在日常临床实践中应用DES的早期临床经验显示DES血栓形成的风险低,处于此前报道的裸金属支架血栓形成风险范围内,故需要更长随访时间的研究来最终阐明长期安全性的问题^[11]。张强等^[12]报道,术后双联抗血小板治疗的疗程过短和冠脉多支病变是支架血栓发生的危险因素。有研究报道^[13]了DES与BMS 8032例注册资料随访4年的结果,DES的全因病死率明显低于BMS。乔志卿等^[14]认为与BMS相比,同样复杂的病变中,安全性还是DES更好。

以ST风险对2种血管支架的安全性的评价何以如此迥异呢?一方面,由于大部分患者只能通过临床事件来判别,不可能对所有怀疑发生ST的患者进行冠脉造影或者病理检查来确认。另外,有研究者^[15]认为受DES时代的新近文献

对晚期支架血栓形成问题极大关注的影响,而该问题在BMS时代就已存在,但对其认识不足;医学文献给予疾病的不同相关性以及在临床决策过程中产生偏倚是可能的。

1.2 常用血管支架致支架血栓症的现状 紫杉醇与雷帕霉素洗脱支架(SES和PES)是目前最广泛使用的药物洗脱支架,在防治PCI后再狭窄方面的优势是无可否认的,但人们仍担忧DES内的ST问题,SES和PES在血栓形成方面的相对优势,目前研究未得出一致结论^[16]。有研究^[17]对雷帕霉素、紫杉醇和国产雷帕霉素DES置入后晚期血栓形成的发生率进行比较,3组之间各年度晚期血栓形发生率无统计学意义,然而在3组中均发现,从第1年至第3年间,每年晚期血栓发生率呈递增现象。Daenen等^[18]报道,早期支架血栓形成率在SES组和PES组相似,但PES组的晚期支架血栓形成率高于SES组;晚期支架血栓形成的发病率稳定,该发病率在随访3年后未下降。

2 支架血栓症的形成原因和机制

2.1 支架血栓症的形成原因 有研究指出,不同的病理生理学机制可能导致早期和晚期支架血栓明显不同^[19]:急性支架内血栓可能和支架未完全覆盖冠脉夹层、病变或者冠脉壁形成血肿有关;而亚急性支架内血栓形成的机制较为复杂,上述各种影响因素均有可能参与该过程;已知亚急性支架内血栓的预测因素包括过早停用双重抗血小板药物治疗、肾功能不全、分叉病变、糖尿病、LVEF低下;支架长度也是急性、亚急性支架内血栓的预测因子之一。于宏梅等^[20]认为支架内血栓发生与支架长度成正相关,并随支架植入的数量而增高。关于患者年龄,有报道^[21]认为低龄与晚期ST相关,而高龄是亚急性ST的危险因素。多支病变、急性心肌梗死、左前降支病变、抗血小板不充分、术中出现夹层或较残余狭窄、小血管等为支架内血栓形成的高危因素^[22]。黄定等^[23]报道,PCI术后发生支架内亚急性血栓(SST)发生率可能存在民族差异,其原因可能与种族间凝血机制差异导致的高凝状态有关,在常规治疗的基础上,适当应用降低血浆纤维蛋白原含量的药物,可能有助于预防SST的形成。有研究^[24]发现发生支架内血栓的患者的血小板体积要大于非支架内血栓患者,并与双联抗血小板治疗后残余血小板反应性相关。

2.2 支架血栓症的形成机制 支架内血栓形成的机制尚未完全阐明^[25],PCI治疗植入支架后常导致局部动脉损伤,挤破粥样硬化斑块、血管内膜甚至中膜损伤,暴露内皮下促凝结构,释放血管性假血友病因子等黏连蛋白,导致血小板黏附、聚集和激活,且激活的血小板释放血栓素A₂、5-羟色胺、二磷酸腺苷及血小板因子,使得血小板进一步聚集,形成血栓;血小板活化后,可加速凝血酶的生成,激活凝血系统;同时血管内膜的损伤,组织因子的释放,又激活了内、外源性凝血途径;金属支架表面的阳离子电荷作用可明显增加血小板的激活和血凝过程,从而增加血栓的形成。

3 支架血栓症的防治

3.1 支架血栓症的预防 支架内血栓形成是评估药物洗脱支架安全性的重要指标。药物支架从研发到临床都非常关注支架内血栓的形成。支架术后的血栓并发症是导致 PCI 术后死亡的主要因素,虽然近年来不断强化抗血小板治疗,仍未能避免支架术后的血栓事件^[26]。支架血栓症的预防需要考虑诸多因素。

3.1.1 术前准备 DES 植入之前常规服用阿司匹林和噻吩吡啶类药物,急诊手术前服用负荷剂量。DES 支架内血栓形成有全身因素和局部因素,前者包括高龄、急性冠脉综合征、糖尿病、低射血分数、既往血管内放射治疗病史、肾功能衰竭等;后者包括冠脉长病变、多支血管病变、开口分叉病变、小血管病变、支架贴壁不良等^[27]。术前应全面考察各因素,做好充分的准备。

3.1.2 PCI 围手术期 史沛霞等^[28]报道,520 例实施了冠状动脉腔内 DES 置入术的冠心病患者中,有 5 例发生了围手术期支架内血栓形成,根据对 5 例病变分析,围手术期 DES 血栓形成的原因如下:①血管病变长、直径差别大,血管僵硬弯曲;②术者经验不足,对病变长、直径差别大的血管,未能选择合适直径的支架;③支架本身的特性决定其通过性及支撑力,较硬支架易损伤血管远端,而偏软支架通过性好却易塌陷;④支架释放时压力过小导致支架贴壁不良,又未用高压气囊进行后扩张,导致支架内血栓形成。支架血栓可能与 DES 置入时扩张不充分,支架内最小面积较小和支架边缘存在夹层有关,故需使支架尽可能地贴壁良好,减少支架两端的损伤^[29]。

3.1.3 术后药物治疗 为预防支架血栓症而进行的介入术后药物治疗,可获得较满意的效果。目前尚无专门针对支架血栓症的预防或治疗药物上市。常用抗支架血栓药主要有抗血小板药物(抑制血小板聚集药)、抗凝血药物(凝血酶和凝血因子抑制剂)、溶血栓药物(直接或间接激活纤溶蛋白溶解酶原的药物)。正确选用抗血栓药依赖于对血栓形成机制的正确了解。动脉血栓和静脉血栓的发生机制及结构不相同,血小板黏附、聚集是动脉血栓形成的“导火索”,故抗血小板药是防治动脉血栓的主要药品,而高凝和血流缓慢是静脉血栓的主要原因,所以抗凝药是防治静脉血栓的主要药品。许海峰等^[30]在治疗 PCI 术后急性血栓形成 2 例患者中用国产替罗非班治疗,结果急性血栓在 5 min 内完全消失,同时观察 1 周末见明显的不良反应;虽由于病例数较少,其疗效和安全性方面还有待进一步研究与探讨,但为以后急诊 PCI 抑制支架内急性血栓的形成开辟了一条安全有效的治疗途径。

3.1.3.1 抗血小板药物 植入支架是血管壁的异物,高压扩张使内膜损伤,内膜下及中膜的易致血栓分子及斑块成分暴露于血液中,可诱导血小板黏附和聚集,并激活凝血级联反应。只有采用充分的抗血小板治疗才能保证手术安全性,抗血小板不充分是支架内血栓的最主要原因。根据血小板在参与血栓形成过程中不同阶段起的作用,抗血小板药物的

抗血栓机制基本上可以分为 5 个方面^[32]。抗血小板聚集药物一般根据作用机制分为 5 类^[33]:①抑制血小板花生四烯酸代谢的药物,主要是阿司匹林;②TXA₂ 合成酶抑制剂;③抑制血小板环核苷酸药物;④血小板膜受体阻滞剂,主要是糖蛋白受体 GP II b/III a 阻滞剂;⑤抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集药物。TXA₂ 合成酶抑制剂因疗效差而未推广;增加血小板环核苷酸药物如前列腺素 PG I₂,因疗效不可靠,价格昂贵而被淘汰。

2007 年美国心脏病学会、美国心脏协会、美国心血管造影和介入治疗学会等多家机构,建议对无高危出血风险的患者联合抗血小板 12 个月^[34]。尽管应用抗血小板药物治疗,但仍然会发生复发性事件,一种治疗选择是加用华法林治疗;对于阿司匹林或氯吡格雷抵抗的问题,另一种治疗选择是联合应用阿司匹林+氯吡格雷进行双重抗血小板治疗;在某些情况下,可能有必要进行三联治疗,应用阿司匹林和氯吡格雷外加阿司匹林/双嘧达莫、西洛他唑或华法林;这些治疗选择都缺乏临床试验证据基础,并且出血的风险可能更高^[35]。有研究认为 Derivation 评分(包括左心室射血分数、急性冠状动脉综合征、分叉病变、左前降支病变、多支病变 5 个变量)可预测 DES 患者发生 ST 的危险程度,对于 Derivation 评分高危的患者,更应注重术后抗血小板治疗^[36]。

3.1.3.2 抗凝血药物 1916 年,McLan 试图从狗肝中分离促凝血物质,得到的却是有抗凝血作用的物质——肝素。20 世纪 30 年代临床开始应用肝素,20 世纪七、八十年代低分子肝素问世。肝素是一类具有干扰凝血因子的药物,能逆转血液的早期凝固。在临床治疗上,肝素主要用于血栓栓塞性疾病的预防与治疗。肝素类药物在循环系统抗凝作用迅速,是防止急性血栓形成的首选药物。除抗凝、抗血栓功能外,还具有抑制血小板,增加血管壁的通透性,并可调控血管新生和调血脂的作用,是 20 世纪治疗深度静脉血栓和肺栓塞所依赖的主要药物。普通肝素已不常规使用于冠状动脉支架术后治疗。在相同出血危险下,低分子肝素可以发挥更高的抗凝抗血栓的作用,但价格昂贵,在选用时当考虑风险效益。20 世纪 50 年代从引起牛羊出血的牧草中分离出双香豆素,从而衍生出另一类抗凝血药——华法林,是最常用的口服抗凝血药。许多的食物和药物对华法林有干扰,个体差异大;华法林“治疗窗窄”的初步解释是维生素 K 环氧化物还原酶存在基因多态性。肝素类和华法林类存在很多不足。

3.1.3.3 溶血栓药物 溶血栓治疗的应用是急性心肌梗死治疗的里程碑。在抗血栓治疗药物的 3 大亚类品种中,纤溶酶原激活剂在病人用药差异性和药物不良预后的影响下,市场增长态势平缓。溶血栓药已发展出 3 代产品^[32]。第 1 代药:链激酶、尿激酶或双链尿激酶。第 2 代药:组织型纤溶酶原激活剂、单链尿激酶、葡萄球菌激酶。第 3 代药:溶血栓药的突变体,包括 t-PA 的突变体、scu-PA 的突变体、溶血栓药的嵌合体、蚯蚓激酶。

3.2 支架血栓症的治疗 支架血栓的后果非常严重,一旦

出现,需积极治疗。如处理不当可导致死亡或非致命性心肌梗死等严重的心血管不良事件^[37],血栓形成患者的死亡率高,临床预后差^[38]。反复 PTCA 或重新支架置入加冠脉内溶栓仍是主要治疗方法,同样强调治疗后抗凝治疗和抗血小板药物治疗;如果条件允许可应用血小板膜 GP II b/III a 受体拮抗剂^[27,29]。

韩雅玲等^[39]的经验是:首选非顺应性球囊反复高压扩张支架内血栓部位,将血栓挤碎;如反复挤压后支架内近端或远端一侧仍有明显血栓影像则应考虑有内膜撕裂的可能,必要时可再置入支架;血栓影像消失血流恢复正常后,不要急于结束手术,应继续留观 1~2 h,如有新生血栓出现,可于冠状动脉内注入尿激酶进行溶栓治疗,再辅以球囊扩张;对于早期发生心室颤动的患者可在尽早实施心肺复苏的同时行急诊介入治疗,效果良好。姜述斌等^[40]在文献[41-44]的基础上,研究 6 例急性支架内血栓和 21 例亚急性支架内血栓,采用静脉推注替罗非班能减少急性或亚急性支架内的血栓量,化解清除部分或全部支架内的血栓,为再次急诊 PCI 争取时间。

4 新的探索

刁繁荣等^[45]发现雷帕霉素-替罗非班复合药物涂层支架防治支架内再狭窄的疗效与单纯雷帕霉素支架无差异,但可有效预防 PCI 术后支架内血栓形成。于文等^[46]认为,层层自组装壳聚糖/肝素复合涂层膜具有极显著的抗支架血栓作用,而且具有良好的稳定性。最好的支架不但能抑制再狭窄而且会加速再内皮化过程^[6],因此,除了改进多聚物和药物释放系统外,我们应努力研发涂布 DES 的新药。生物可吸收的 DES 置入可获得较理想的效果^[48]。在猪冠状动脉支架模型中,粘联蛋白结合的环状 Arg-Gly-Asp 肽^[49]或 CD34 抗体涂层的内皮祖细胞捕获支架^[50]通过增加血管内皮细胞聚集而促进再内皮化。与雷帕霉素和紫杉醇相比,二甲基亚砷^[51]或心脏糖苷类药物^[52]可抑制 VSMC 增殖和迁移,减少了 TF 表达。但上述方法的有效性和安全性有待进一步研究。

5 中药抗血栓作用研究

冠状动脉支架内再狭窄和晚期血栓形成仍属于中医“胸痹心痛”、“真心痛”的范畴;病位在心脉,是一种本虚标实、虚实夹杂的疾病;主要病机为气虚血瘀,心脉痹阻;“心痹者,脉不通”,“不通则痛”,治宜益气活血、化瘀通脉为主。朱立友等^[47]认为丹红通脉胶囊对预防冠状动脉支架内再狭窄和晚期血栓形成有一定作用。血栓性疾病的病因复杂,通常认为,糖尿病、高血压、高血脂、吸烟、遗传等是冠心病、中风等血栓性疾病的危险因素。现用抗血栓西药常存在一定的不良反应问题,不适宜支架置入术后的长期抗血栓治疗。而中药因其多成分、多途径、多环节、多靶点等独特优势,在血栓防治研究中备受关注。中药在血栓症防治中的应用独具中医药特色,对支架置入术后的长期抗血栓治疗具有毒副作用小的优点。中药与血管支架结合用于防治心血管病具有

相辅相成、各得其宜的优点,其广泛应用于临床将给相关疾病带来重大转机,值得进一步深入研究。

5.1 抗血小板药物 中医认为热毒之邪也是血栓性疾病发病的危险因素^[53],清热解毒法成为近年来应用于血栓性疾病的新治疗方法。梁爱华等采用内毒素与角叉菜胶联合应用的方法建立了一种大鼠血栓形成模型^[54],这种血栓模型具有“热毒”病因病机,比较适合进行清热解毒抗血栓作用及其机制研究以及药物筛选。应用该模型证实^[55],清开灵注射液的抗血栓作用与其抑制白细胞的激活和黏附,降低炎症反应和炎性因子产生,抑制血小板聚集等有关,这些作用机制与其清热解毒功效一致。

皂角主要含鞣质和三萜皂苷,皂角皂苷^[56]对 SD 大鼠的 LD₅₀ 为 750 mg·kg⁻¹ (ig),皂角提取物用药组血小板平均体积及体积分布宽度降低,因而抑制血小板的活性,使血小板的黏附、聚集能力降低,从而抑制血栓形成,改善微循环障碍状态。逐瘀通脉胶囊由虻虫、水蛭、桃仁、大黄组成,具有破血逐瘀、通经活络之功效,主治血瘀证,临床应用疗效显著。实验结果显示^[57],逐瘀通脉胶囊能通过抑制血小板聚集,缩短血栓长度及质量,改善血液流变学指标,从而在治疗血瘀证中发挥作用。五叶参是一种来源广泛,用途较多、毒副作用极小的中草药。用人血进行体外实验研究证实^[58],五叶参是一种具有抑制血小板功能、凝血功能及红细胞聚集性等多个环节的抗血栓形成药物,值得进一步研究探讨。

冠心 II 号方由丹参、川芎、红花、赤芍和降香 5 味中药组成,是治疗冠心病的代表性中药复方。冠心 II 号全方中发挥抗血栓形成和血小板聚集作用的主要是方中的活血药,理气药在该作用上不起主导作用;而冠心 II 号全方中发挥镇痛作用的则主要是理气药,活血药起到一定的辅助作用^[59]。

血栓心脉宁片是纯中药制剂,主要由川芎、丹参、水蛭、麝香、牛黄、毛冬青、槐花、人参茎叶皂苷、冰片、蟾蜍等中药材组成。血栓心脉宁片^[60]对急性血瘀模型大鼠血液黏度、血小板聚集及血液流变学的异常变化有明显改善作用,有利于防治缺血性心、脑血管疾病时的高黏状态,预防血栓形成以及动脉硬化的发生和发展。

5.2 抗凝血药物和溶血栓药物 中药活血化瘀方案在预防和治理血栓性疾病中起重要作用,其机制是通过抗血小板聚集、抗凝血酶、降解纤维蛋白原、溶解纤维蛋白来实现的。黄栌是漆树科黄栌属植物,其中的有效部位为黄酮类化合物,崔恩贤等^[61]观察了黄栌各部位提取物体外对犬全凝血时间、已成型血栓及同质量已成型血栓溶解率的影响;对黄栌体外实验筛选出的活性部位或成分结合体内研究,确定黄栌抗凝血及抗血栓活性的入药部位。结果表明,黄栌各部位提取物具有显著的体外抗凝血及溶血栓作用,其抗凝血溶血栓入药部位为茎、枝和叶。千斤拔黄酮是天然黄酮类化合物之一,通过千斤拔黄酮对血栓模型大鼠的血小板聚集率、血小板 α 颗粒膜蛋白 (GMP-140)、组织型纤溶酶原激活剂 (tPA) 及 I 型纤溶酶原激活物抑制因子 (PAI-1) 含量的影响,

证实^[62]千斤拔黄酮具有抑制血栓形成作用,其机制主要抑制血小板活化和促进纤溶作用。

黑木耳是我国传统的保健佳品,是一种珍贵的药食两用真菌。黑木耳多糖是黑木耳重要的活性成分。近年来,黑木耳多糖药理作用研究受到广泛关注。研究表明,黑木耳多糖具有调节免疫功能、保护机体细胞等多种药理作用。黑木耳多糖灌胃给药后可明显延长特异性血栓形成时间和纤维蛋白血栓形成时间,缩短体外血栓长度,并减轻其干、湿重,降低家兔血液黏度;对血小板黏附率无明显影响^[63]。提示黑木耳多糖具有较好的抗血栓作用。

5.3 抗血栓新剂型 中药抗血栓作用已被广泛证实,最近报道,其新型制剂用于抗血栓取得了一定的疗效,值得药剂工作者深入研究,充分发掘其优势,为中药抗血栓作用添色。据报道,胶原蛋白和肾上腺素都是血小板聚集诱导剂,通过胶原蛋白和肾上腺素诱导的小鼠体内血栓模型和大鼠结扎下腔静脉血栓模型,考察通塞脉微丸胶囊对动物体内血栓形成的影响。发现^[64]通塞脉微丸可能是通过抑制血小板聚集或提高纤溶系统活性发挥抑制体内血栓形成的作用。该结果与体内实验研究^[65]相符。

目前的水蛭素制剂仍以注射剂为主,但是反复注射会给患者带来很大的痛苦和不便,难以适应大多数慢性高凝态疾病患者长期抗凝治疗的需要,后来虽然开发出了片剂,也因严重的首过效应未能发挥出应有的效果。因此,寻找一种疗效确切、给药方便的水蛭素新剂型已成为改善水蛭素应用的一个重要方面^[66]。研究表明^[67],水蛭素气雾给药是一种有效的给药方式,能达到有效的血药浓度,有可能成为一种临床适用的抗血栓新剂型。中药经鼻腔给药具有其特殊优点,有可能成为血栓症防治中的研究热点。

6 结语

目前使用的药物多为细胞周期调节药物,可引起内皮延迟愈合^[68-70],无法回避支架内血栓形成的风险。研究者们正在不断改进支架的设计方案,如选择更有效和安全的新型药物支架、采用新的生物可降解药物涂层等。其中,减少血小板活化、聚集或促进内皮愈合的新型药物支架可能是未来发展的方向之一,研发新型的抗血小板药物也令人期待^[71]。目前,已有中药及其有效成分被证实可促内皮细胞生长,甚至存在同时可抑制平滑肌生长的双向调节作用。笔者认为,可以从常用中药里筛选一些有效成分,用于药物涂层血管支架的制备与评价,甚至可开发出专门针对支架血栓症的预防或治疗药物上市,以期减少或克服支架血栓症的发生。为预防支架血栓症而进行的介入术后药物治疗取得了一定的疗效,但由于服药时间较长,容易出现较严重的不良反应,可以尝试结合一些抗血栓疗效确切的中药进行治疗。

【参考文献】

[1] 葛均波,葛雷. 正确看待药物洗脱支架内晚期血栓问题[J]. 中国心血管病研究杂志,2007,5(3):161.

[2] Ong A T, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation[J]. J Am Coll Cardiol,2005,45(6):947.

[3] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293(17):2126.

[4] 李建军,杨跃. 进药物洗脱支架的临床应用[M]. 北京:人民军医出版社,2006.

[5] 周圣华,卢才义. 药物洗脱支架血栓形成的防治进展[J]. 国际心血管病杂志,2009,36(4):199.

[6] 赵林,王雷. 药物洗脱支架血栓形成[J]. 心血管病学进展,2010,31(2):206.

[7] 张梅,姜铁民,田军,等. 支架内血栓形成病例的临床特点分析[J]. 中国微循环杂志,2009,24(4):254.

[8] Jensen L, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50(5):463.

[9] Moreno R, Fernández C, Hernández R, et al. Drug-eluting stent thrombosis results from a pooled analysis including 10 randomized studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(6):954.

[10] Park D W, Park S W, Lee S W, et al. Frequency of coronary arterial late angiographic stent thrombosis (LAST) in the first six months: outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents [J]. Am J Cardiol, 2007, 99(6):774.

[11] Sandhu G, Doyle B, Singh R, et al. Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stent thrombosis during one year of follow-up [J]. Am J Cardiol, 2007,99(4):464.

[12] 张强,马长生,聂绍平,等. 药物洗脱支架与金属裸支架内血栓发生率比较[J]. 中国循环杂志,2008,153(23):328.

[13] Shishehbor M H, Goel S S, Kapadia S R, et al. Long-term impact of drug-eluting stents versus bare-metal stents on all-cause mortality [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(13):1041.

[14] 乔志卿,葛恒,何奔,等. 药物洗脱支架安全性 2007—2008 年回顾和展望 [J]. 内科理论与实践,2009,4(3):223.

[15] Agosloni P, Kedhi E, Verheye S. et al. Dissimilar relevance given to diseases by medical literature, and the potential to create biases in the clinical decision-making process: the case of late stent thrombosis [J]. Int J Cardiol, 2007,114(2):E38.

- [16] 薛德刚,姜大明,林淑清,等. 紫杉醇与雷帕霉素洗脱支架植入后支架内血栓形成的临床随机试验荟萃分析[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(3):250.
- [17] 陈纪林,黄静涵,杨跃进,等. 比较不同药物洗脱支架置入后晚期血栓形成的发生率[J]. 中国循环杂志,2009,24(6):406.
- [18] Daenen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice; data from a large two-institutional cohort study[J]. Lancet, 2007,9562(369):667.
- [19] 陈纪林,杨跃进,乔树宾,等. 药物洗脱支架置入后血栓形成的原因分析[J]. 中华内科杂志,2007,46(3):197.
- [20] 于宏梅,刘宗军,金惠根. 药物洗脱支架内血栓形成的原因分析[J]. 上海医学,2007,30(S1):118.
- [21] Torre-Hernández J M, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from the multicenter spanish registry estrofa(estudio espanol sobre trombosis de stents Farmacoactivos) [J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(10):1986.
- [22] 张莉,李俊峡,于富军,等. 早期支架内血栓形成的观察[J]. 中国介入影像与治疗学,2009,6(5):432.
- [23] 黄定,马依彤,杨毅宁,等. 新疆维吾尔族和哈萨克族冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术支架内亚急性血栓形成因素分析[J]. 中国介入心脏病学杂志,2006,14(2):105.
- [24] Huczek Z, Filipiak K J, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study [J]. Thromb Res,2010,125(5):406.
- [25] 戴文龙,赵全明. 冠状动脉支架内血栓形成[J]. 中华临床医生杂志:电子版,2008,3(7):22.
- [26] 刘普,马依彤. 支架内血栓形成的原因及防治[J]. 心脏杂志,2008,20(1):108.
- [27] 周圣华,卢才义. 药物洗脱支架血栓形成的防治进展[J]. 国际心血管病杂志,2009,36(4):199.
- [28] 史沛霞,高秀华. 药物洗脱支架置入后围手术期支架内血栓形成的临床分析[J]. 中国现代医生,2009,47(26):48.
- [29] 李宏松,刘建平. 冠状动脉支架内血栓形成机制与对策[J]. 心脏杂志,2008,20(1):104.
- [30] 许海峰,杨向军,周亚峰,等. 国产盐酸替罗非班治疗冠脉支架植入后急性血栓形成的初步观察[J]. 苏州大学学报:医学版,2006,26(1):115.
- [31] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2006.
- [32] 李家增,王鸿利,包承鑫. 抗血栓药和溶血栓药临床应用[M]. 北京:科学技术文献出版社,2009.
- [33] 杨志健. 冠心病介入治疗[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2000.
- [34] Grines C L, Bonow R O, Casey D E Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American heart association, American college of cardiology, society for cardiovascular angiography and interventions, American college of surgeons, and American dental association, with representation from the American college of physicians[J]. Circulation,2007,115(6):813.
- [35] 刘慧慧,吴延华,靳勇,等译. ACCF/SCAI/ SVMB/ ASH 2007年颈动脉支架置入术临床专家共识文件[J]. 中华脑血管病杂志:电子版,2007,1(3):153.
- [36] Capodanno D, Capranzano P, Bucalo R, et al. A novel approach to define risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: the Derivation score[J]. Clin Res Cardiol,2009,98(4):240.
- [37] Orford J L, Lennon R, Melby S, et al, Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(9):1567.
- [38] 颜红兵,刘景山,张坚,等. 直接冠状动脉介入治疗支架内血栓形成的发生率、危险因素及预后[J]. 中国介入心脏病学杂志,2004,12(3):135.
- [39] 韩雅玲,梁明,荆全民,等. 52例冠状动脉支架内血栓形成患者的临床特点及介入治疗[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(11):975.
- [40] 姜述斌,帕尔哈提,木胡牙提,等. 替罗非班对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后支架内血栓形成的影响[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(5):340.
- [41] Bowater S E, Doshi S N, Buller N P. Subacute stent thrombosis successfully treated with thrombolysis and glycoprotein II b/III a inhibition [J]. Heart, 2005,91(4):448.
- [42] Dipasquale P, Cannizzaro S, Paterna S. Combination of a high bolus dose of tirofiban with half-dose thrombolytics for the treatment of subacute stent thrombosis [J]. Acta Cardiol,2005,60(1):61.
- [43] 王志坚,林文华,刘菁晶,等. 盐酸替罗非班治疗亚急性支架内血栓二例[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(1):74.
- [44] Valgimigli M, Campo G, Paroc G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents

- for acute myocardial infarction. The multistrategy randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(15):1788.
- [45] 刁繁荣,吕安林,李军杰,等.雷帕霉素-替罗非班复合药物涂层支架预防支架内血栓和再狭窄的实验研究[J].*心脏杂志*, 2007, 19(4):384.
- [46] 于文,蒋金法,孟晟,等.层层自组装壳聚糖/肝素复合涂层膜对支架血栓形成的影响[J].*第二军医大学学报*, 2008, 29(11):1324.
- [47] 朱立友,闫瑞,杨振伟,等.丹红通脉胶囊预防冠脉支架内再狭窄和晚期血栓形成的临床研究[J].*中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(9):682.
- [48] Ormiston J A, Serruys P W, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9616): 899.
- [49] Blindt R, Vogt F, Astafieva I, et al. A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(9): 1786.
- [50] Aoki J, Serruys P W, van Beusekom H, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34, the healing-FIM (healthy endothelial accelerated lining inhibits neointimal growth-first in man) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1574.
- [51] Camici G G, Steffel J, Akhmedov A, et al. Dimethyl sulfoxide inhibits tissue factor expression, thrombus formation, and vascular smooth muscle cell activation. A potential treatment strategy for drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2006, 114(4): 1512.
- [52] Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(10): 989.
- [53] 梁爱华,陈明伟.热毒与血栓性疾病的临床相关性分析与探讨[J].*中国中药杂志*, 2008, 33(4):476.
- [54] 梁爱华,刘婷,李春英,等.一种热毒诱导的血栓形成动物模型的建立[J].*中国中药杂志*, 2008, 33(2): 81.
- [55] 曹春雨,梁爱华,赵雍,等.清开灵注射液的抗血栓作用及其机制研究[J].*中国中药杂志*, 2009, 34(12): 1549.
- [56] 方伟,廖诗平,钟晖,等.皂角皂苷对大鼠血栓形成及微循环障碍的影响[J].*中药药理与临床*, 2009, 25(5):76.
- [57] 白黎明,张晓双.逐瘀通脉胶囊对大鼠血小板聚集、体外血栓形成及血液流变学的影响[J].*河南中医*, 2009, 29(10):969.
- [58] 赵锦卉,吴秀玲.五叶参抗血栓形成作用的研究[J].*中国医药指南*, 2009, 7(11):199.
- [59] 张金艳,李贻奎,赵乐,等.冠心 II 号不同组分配伍对体外血栓形成、血小板聚集和镇痛作用的影响[J].*中药药理与临床*, 2010, 26(1):1.
- [60] 王宏,曲绍春,于晓风,等.血栓心脉宁片对急性血瘀模型大鼠血小板功能及血液流变学的影响[J].*中国老年学杂志*, 2010, 30(22):3335.
- [61] 崔恩贤,龙丽辉,马丽霞,等.黄芩各部位提取物体外抗凝血及抗血栓作用[J].*中药材*, 2009, 32(9): 1438.
- [62] 张明秋,关铭,年晓莉,等.千斤拔黄酮抑制血栓形成机制研究[J].*中国老年学杂志*, 2009, 29(16):2074.
- [63] 樊一桥,武谦虎,盛健惠.黑木耳多糖抗血栓作用的研究[J].*中国生化药物杂志*, 2009, 30(6):410.
- [64] 王爱云,陆茵,季建兵.通塞脉微丸对动物体内血栓形成的影响[J].*中药药理与临床*, 2009, 25(6):84.
- [65] 王爱云,陆茵,严令耕,等.通塞脉微丸改善缺血性中风大鼠血液流变状态的实验研究[J].*中国血液流变学杂志*, 2007, 17(1):52.
- [66] Yan X Y, Zhang X N, Zhang Q. Absorption of recombinant hirudin in rats GI tract [J]. *Acta Pharm Sin*, 2004, 39(1):77.
- [67] 覃亮,叶春玲,冯娟,等.水蛭素气雾给药对大鼠凝血功能和体内血栓形成的影响[J].*时珍国医国药*, 2009, 20(4):892.
- [68] Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair [J]. *Circulation*, 2005, 111(22):2981.
- [69] Nakano K, Egashira K, Ohtani K, et al. Catheter-based adenovirus-mediated anti-monocyte chemoattractant gene therapy attenuates in-stent neointima formation in cynomolgus monkeys [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2):309.
- [70] Camenzind E, Steg P G, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern [J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1440.
- [71] 杨柳,赵水平,贺达仁.冠脉介入术支架内血栓的危险因素和预防策略[J].*医学与哲学:临床决策论坛版*, 2010, 401(31):23.

[责任编辑 邹晓翠]