

· 述评 ·

血运重建时代急性冠脉综合征的 中西医结合防治

史大卓 郭艳

【摘要】 急性冠状动脉综合征(ACS)是以冠状动脉粥样硬化(AS)斑块破裂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成共同病理基础的一组临床综合征,为心血管病致残和死亡的主要原因。随着冠心病介入治疗(PCI)技术的迅速发展、强化降脂理念的普遍认同及新型抗血小板制剂的临床应用,显著改善了ACS的预后。ACS是一种代谢性疾病,冠状动脉粥样硬化及其基础上的血栓形成是机体病理生理变化的局部反应,治疗靶向仅集中于冠状动脉或者缺血的心肌组织,显然难以获得真正理想的效果。如何改善ACS患者的长期预后,中医药复杂的药理作用初步显示有较好的综合效果,但仍有许多问题需要深入系统研究。按照循证医学要求,进行多中心、大样本、随机对照的中医药综合治疗ACS的临床研究,采用临床流行病学、现代生物信息技术,综合现代ACS中西医研究进展,建立包括中医证候在内的ACS高危人群的辨识体系。在此基础上,结合专家临床经验,构建ACS中医药干预规范,对提高我国ACS患者高危人群的综合识别能力和ACS中医药二级预防水平,具有十分重要的意义。

【关键词】 急性冠脉综合征; 血运重建; 中西医结合

【中图分类号】 R256.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-1749(2009)02-0081-04

The prevention and treatment of acute coronary syndrome with integration of Chinese and Western medicine in revascularization SHI Da-zhou, GUO Yan. Xiyuan Hospital Cardiovascular Center, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China

【Abstract】 Acute coronary syndrome(ACS) is a set of clinical syndrome, which is one of the main causes of disability and even mortality in coronary heart disease patients. The pathology is rupture of coronary atherosclerotic plaque leading to complete or incomplete occlusive thrombosis. Along with the rapid development of percutaneous coronary intervention (PCI) technique, prevalence of Intensive lipid lowering and clinical application of new anti-platelet agents, prognosis of ACS has been increasing greatly. ACS is also regarded as a metabolic disorder, atherosclerosis and thrombosis just local reactions of the whole body pathophysiological changes, therefore, treatment targeting at coronary artery or ischemic myocardium could not obtain ideal effect. Pharmacological studies showed traditional Chinese medicine has favorable efficiency on the long-term prognosis of ACS patients. However, there are problems needing deep and systematic study. Multi-center large-sample randomized controlled clinical trials for ACS treatment with TCM should be conducted according to evidence-based medicine. Clinical epidemiology and modern biological information technique should be utilized, and research progress on ACS of Western medicine and traditional Chinese medicine be combined to establish the identification system for ACS high risk population. On this base of the identification system, TCM intervention standard for ACS could be built up combining clinical experiences of the experts, which is of great importance for improving identification of ACS high risk population in China and raising the secondary prevention level with TCM.

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管中心

作者简介:史大卓(1960-)主任医师,教授,博士生导师。研究领域:中西医结合心血管病的临床与基础研究。国家中医药管理局重点建设专科心血管专科学科带头人,中国中医科学院首席研究员。E-mail:heartmail@263.net

【Key words】 Acute coronary syndrome; Revascularization; Integration of Chinese and Western medicine

急性冠状动脉综合征 (Acute Coronary Syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化 (AS) 斑块破裂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为共同病理基础的一组临床综合征。根据心电图 ST-T 的变化, 将 ACS 分为两类: (1) ST 段抬高的 ACS (STE-ACS), 表现为突发性胸痛和持续的 ST 段抬高, 病理基础为冠状动脉急性完全闭塞, 绝大多数患者最后发展为 ST 段抬高的急性心肌梗死 (STEMI)。治疗的目的迅速血运重建, 恢复心肌组织血流灌注; (2) 非 ST 段抬高的 ACS (NSTE-ACS), 表现为突发胸痛或其他缺血症状, 心电图出现持续或一过性 ST 段压低或 T 波倒置、低平、假性正常化。根据血清心肌损伤标志物肌钙蛋白的变化, 进一步划分为不稳定心绞痛和非 ST 段抬高性心梗 (NSTEMI)。此类患者的治疗首先是缓解症状, 改善心肌缺血, 在持续心电图和心肌损伤标志物监测的基础上, 结合临床进行危险分层, 制定针对性的治疗策略。临床 NSTE-ACS 较 STE-ACS 更为常见, 多数 STE-ACS 的心血管急性事件在入院前和入院后的短期内发生, 而 NSTE-ACS 心血管事件发生的危险则可持续至发病后的数天至数周。两者 6 个月的病死率大致相似。因此, 对于 NSTE-ACS 的治疗不仅要注重急性期, 更应注重远期预后的改善。不稳定心绞痛、非 ST 段抬高急性心肌梗死预后远不如稳定性心绞痛, 尽管现代医学采用抗心肌缺血、抑制血栓形成、强化降脂及介入治疗等加以干预, 首次发生后 1 个月内住院死亡率和再梗死发生率仍达 5% ~ 10% 左右^[1]。再加 ST 抬高 AMI, 构成了心血管病致残和死亡的主要原因。近年来, 综合心电图、心肌损伤标志物、临床症状体征、冠状动脉影像学改变等进行 ACS 早期识别和危险分层的研究取得了许多进展, 炎症反应介质、生物细胞因子等在 ACS 发生和发展过程的作用越来越受到重视, 对于选择针对性的综合治疗策略起到了十分重要的作用。我国尤其是北京、上海地区的大型综合医院或心血管病专科医院在 ACS 介入治疗、药物干预等方面基本接近和达到了国际先进水平, 中医药防治 ACS 的研究亦取得多方面的进展, 显示有良好的应用前景。

上世纪 60 ~ 70 年代以来, 国内开展了多方面的中医药尤其是活血化瘀中药制剂干预冠心病的临床和药理研究。以陈可冀院士、李连达院士领衔的

课题组进行的“血瘀证和活血化瘀研究”获得 2003 年度国家科技进步一等奖, 活血化瘀中药防治冠心病的临床和基础研究即为其中的主要内容。上世纪 70 年代, 西苑医院心血管中心联合国内先进的西医医院率先进行活血化瘀中药制剂治疗冠心病心绞痛的多中心、双盲随机对照的临床研究, 证明有明显改善心绞痛症状和心电图缺血改变等作用; 80 年代后期, 中心联合北京地区 4 家医院多中心观察益气活血化瘀中药制剂治疗急性心肌梗死 (AMI) 的疗效, 结果西医常规治疗基础上结合中医治疗组住院死亡率 (7.1%) 显著低于单纯西药治疗组 (12.5%), 同时中西医结合组低血压、休克、心律失常、心衰等 AMI 并发症发生率亦有明显降低; 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 成为冠心病的主要有效治法以来, 在国家“九五”、“十五”攻关课题的支持下, 西苑医院心血管中心在国内率先采用活血化瘀制剂进行干预 PCI 后再狭窄的研究, 多中心双盲随机对照观察 300 余例 PCI 成功的患者, 证明中医活血化瘀方药结合常规西医治疗, 可显著降低 PCI 后的再狭窄形成、减少心绞痛复发和临床终点事件如死亡、再发心肌梗死、重复 PCI 等的发生。同时, 可明显改善 PCI 患者血瘀证的症状, 并证明血瘀证的轻重和冠状动脉狭窄的程度及 PCI 后再狭窄的发生密切相关^[2]。在国家重大应用基础研究课题和国家自然科学基金课题的资助下, 针对动脉粥样硬化 (AS) 不稳定斑块这一 ACS 的基本病理环节, 西苑医院心血管中心采用 Apo-E 基因敲除小鼠和家兔腹主动脉内皮损伤 AS 模型, 观察活血化瘀中药制剂干预 AS 不稳定斑块的作用, 证明其可改善脂质代谢、调节炎症反应和内皮细胞凋亡、抑制血管内膜增生、调节 AS 血管重塑、抑制血小板活化和血栓形成等, 可作用于 AS 不稳定斑块形成的多个病理环节, 显示有较好的稳定 AS 斑块作用。临床采用彩色超声多普勒技术, 小样本观察活血化瘀中药制剂干预 AS 的疗效, 亦证明其有一定的消减和稳定 AS 斑块的作用。

随着 PCI 诊疗技术的迅速发展和日臻完善、强化降脂理念的普遍认同及新型抗血小板制剂的临床应用, 现代西医学在临床循证医学相关证据的基础上形成了诊疗 ACS 的规范和指南, 且随着相关结果的不断发现而不断修订, 显著提高了 ACS 一级预

防和二级预防的水平。中医药防治 ACS 的临床研究,药物涉及注射液、胶囊、滴丸、片剂等各类剂型,也有用经方和自制验方汤剂进行研究者;治则治法多为活血化瘀、宣痹化痰、理气活血、益气活血等,多有中医药具有良好效果的报道,但由于存在研究病例少、随机方法不可靠、观察时间短、观察指标多以临床症状体征和终点替代指标为主等问题,疗效的证据不足,难以形成共识并推广应用。我们采用系统评价方法评价生脉注射液对 AMI 病死率的影响,检索出 1980~2007 年的相关文献 289 篇,采用 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 介绍的质量标准和吴泰相等描述的方法评估纳入文献的标准,结果只有 4 篇文章可纳入系统评价,且文献病死率的观察皆为 30 天内的病死率,存在损耗性偏倚的高度可能性。评价结果表明,生脉注射液联合西医常规治疗可降低 AMI 短期的病死率,但由于证据的强度不高,有待进一步的临床研究证实^[3]。中医药作用机理的研究涉及整体器官病理、细胞和基因蛋白表达等多个层次,在研究方法上基本不滞后于现代西医学的基础研究方法。由于中药成分及其复杂,一个中药可能含有几十个甚至几百个化学成分,在中药或复方作用于实验机体或细胞时,哪个成分为主要药效成分,各个成分之间的相互作用如何,目前还难以研究清楚。因而难以为中医药针对性防治 ACS 提供客观的证据。另一方面,中医药的机理研究目前多是针对几个病理指标,甚或几个基因蛋白的表达改变。应用中药干预后,这些病理指标为什么会发生变化?发生变化的量效关系如何?伴随某些病理指标的改变是否会发生其他的病理生理变化?多缺少系统研究,需要进一步加强。

ACS 是一种机体代谢性疾病,冠状动脉粥样硬化及其基础上的血栓形成是机体病理生理变化的局部反应。郭春雨等^[4]应用长标签基因表达系列分析(long serial analysis of gene expression, Long-SAGE)技术构建 AMI 大鼠缺血心肌基因表达谱,发现和正常组相比 142 个基因在 AMI 大鼠心肌组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$),这些差异基因主要与氧化磷酸化、三磷酸腺苷(ATP)合成、糖异生等能量代谢通路相关。表明短暂的心肌缺血过程诱发了及其复杂的相互联系的病理变化。因此,治疗的靶向仅集中于冠状动脉或者缺血的心肌组织,难以获得真正理想的效果。纵观血运时代

ACS 的防治现状,还存在如下问题需要解决:

1. 现代 ACS 危险分层中的中、高危患者,即使早期采取积极的介入治疗和按照相关指南进行规范西药综合干预,因其对急性心血管病事件继发的血管内膜炎症反应、内皮功能障碍、氧化应激损伤及抗血栓形成药物的耐药性^[5-7]等缺乏真正理想的干预手段,仍存在冠状动脉再通后心肌组织无复流(no-reflow)或缓慢复流(slow-flow)、再灌注心肌损伤、急性血栓形成和远期再狭窄形成等问题难以解决,成为严重影响了 ACS 患者急性期干预效果和远期预后主要问题。中医药因其化学成分十分复杂,虽在 ACS 的防治中呈现有多环节、多靶点的特点,但针对性不强,各个靶向的作用强度较难评价,具体每个 ACS 患者的预期干预效果较难确定。

2. 临床流行病学研究证明,我国人群冠心病发病的危险和国际弗莱明翰研究发现有较大差距^[8]。对于 ACS 高危人群的早期识别诊断,尽管我国也进行了多方面研究,但仍照搬国际 ACS 危险分层评价方法,且未能涵盖近年来 ACS 患者血液生化标记物(如炎症反应介质、基质金属蛋白酶和脑钠肽水平改变等)和心肌组织、冠状动脉影像学的研究进展,更缺少传统中医证候量化诊断和 ACS 危险分层相关性方面的系统研究,在一定程度上影响了 ACS 患者中医个体化针对性治则治法和对应方药的抉择。

3. 中医药对 ACS 患者的干预治疗缺少系统性规范化研究,大多数临床医生(尤其是缺乏系统中医学学习经历的临床医生)的一般临床实践多是根据个人经验或药物说明书的药理作用应用中药。即使近年来中医药防治 ACS 的临床研究,也较少比较哪些药物和现代西医学干预方法联合应用能发挥更好效果,哪些药物有更可靠的前期药理研究和临床应用基础,研究的证据级别不足以支撑研究显示的疗效,在一定程度上影响了中医药的临床疗效和推广应用。

总之,如何改善 ACS 患者的长期预后,中医药仍有许多问题需要深入系统研究。按照循证医学要求,在以往研究的基础上,进行多中心、大样本、随机对照的中医药综合治疗 ACS 的临床研究,采用临床流行病学、现代数理统计方法,综合现代 ACS 中西医研究进展,建立包括中医证候在内的 ACS 高危人群的辨识体系。在此基础上,结合课题专家临床经验,达成共识,形成 ACS 中医药干预规范,对提

高我国 ACS 患者高危人群的综合识别能力和 ACS 中医药二级预防水平,具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: areport of the American College of Cardiology/ American heart Association Task Force on practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardio, 2002, 40 (7): 1366-1374.
- [2] Xu hao, Chen Keji, Shi Dazhuo, et al. Clinical study of Xiongshao capsule in preventing restenosis after coronary intervention treatment[J]. CJIM, 2002, 8(3): 162-166.
- [3] 高铸焯, 郭春雨, 史大卓, 等. 生脉注射液对急性心肌梗死病死率影响的系统评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(12): 1069-1073.
- [4] 郭春雨, 殷惠军, 蒋跃绒, 等. 急性心肌梗死大鼠心肌基因表达谱构建、鉴定及功能基因的研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2008, 40(3): 251-257.
- [5] Montalescot G, Payot L, Collet JP, Choussat R, et al. Anti-thrombotic therapy of acute coronary syndromes without ST elevation[J]. Bull Acad Natl Med, 2005, 189(2): 217-225.
- [6] Elhajj II, Haydar AA, Hujairi NM, et, al. The role of inflammation in acute coronary syndromes: review of the literature[J]. J Med Liban, 2004, 52(2): 96-102.
- [7] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [8] 刘静, 赵东, 王微, 等. 中国多省市心血管危险因素队列研究与美国弗莱明翰心脏研究结果的比较[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2): 167-172.

(收稿日期: 2009-02-05)

(本文编辑: 张磊)

环球中医药杂志理事会成员名单

名誉理事长:

房书亭 国家中医药管理局原副局长 中国中药协会会长

理 事 长:

惠鲁生 国家食品药品监督管理局原副局长

副理事长:

徐镜人 扬子江药业集团董事长

熊维政 河南羚锐制药股份有限公司董事长

许发国 丽珠医药集团股份有限公司副总裁

理事单位:

北京中医药大学东直门医院

中国中医科学院广安门医院

中国中医科学院西苑医院

广东省中医院

北京中医药大学东方医院

北京中医医院

中国中医科学院望京医院

北京东方智华国际商贸有限公司

环球中医药杂志西部工作部

重庆市医药信息协会