

# 中药干预经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄

李公豪 徐良成 刘琨 赵云峰 尹德录

**【摘要】** 支架内再狭窄 (ISR) 是影响经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 远期疗效与预后的重要影响因素。中药因其多效性和安全性,可降低 ISR 发生率。该文介绍中药干预 ISR 的基础实验和临床前应用情况。

**【关键词】** 经皮冠状动脉介入治疗;中药;支架内再狭窄

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.005

2020 年中国心血管健康与疾病报告显示中国心血管疾病患病人数达 3.30 亿,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)有 1 139 万<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是冠心病的主要治疗手段,药物洗脱支架(DES)是目前应用最广泛的支架系统。但在某些病变患者中,5%~10%的 PCI 患者可能发生支架内再狭窄(ISR)<sup>[2]</sup>。与新生狭窄相比,ISR 患者会更频繁地出现不稳定性心绞痛的症状(61%对 45%)<sup>[3]</sup>。临床上,ISR 可导致劳力性心绞痛或急性冠脉综合征的复发,影响患者的生活质量。

在 PCI 后 ISR 发生的病理生理过程中,球囊扩张和支架植入后内膜撕裂是触发因素,血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移是关键因素,氧化应激和炎症因子异常表达是重要环节。我国中药与西医联合干预 ISR 有独特作用,理想的中药具有抗氧化应激损伤、改善内皮功能、抑制血小板聚集、抑制 VSMC 增殖、平衡炎症因子分泌等多靶点干预效应。

## 1 ISR的定义和发生机制

ISR 的本质为 PCI 后冠状动脉血管内膜损伤,继发新生内膜组织增生。ISR 定义为支架节段或支架边缘(距支架边缘 5 mm 以内)出现>50% 参考血管直径的狭窄和下列 1 种临床表现:复发性心绞痛,心电图改变,冠状动脉血流储备分数 (FFR) <0.80,血管内超声成像最小横截面积 <

4 mm<sup>2</sup> (左主干最小横截面积 <6 mm<sup>2</sup>);或没有临床症状/体征,但血管直径狭窄超过 70%<sup>[3]</sup>。

ISR 的发生机制是多因素综合的结果,包括器械因素、组织学因素、患者因素和术者因素等。机械因素主要与支架尺寸偏小、支架扩张不充分或支架断裂有关。组织学因素包括局部血管内膜损伤、炎症反应导致的新内膜组织增生和晚期新发动脉粥样硬化,其中晚期新发动脉粥样硬化与原发动脉粥样硬化不同,是相对较快的过程,被描述为“后期追赶”现象,是 ISR 的主要发生机制之一。此外,高龄、糖尿病、高血脂、高血压、吸烟等危险因素,术者操作的熟练程度,术式的选择也是影响 ISR 的重要因素<sup>[4]</sup>。

## 2 中药干预PCI后ISR的研究及机制

### 2.1 绿茶多酚

1 项回顾性病例对照研究纳入 1 509 例植入 DES 的冠心病患者,发现 ISR 总体发生率为 10.4%,与非绿茶饮用者相比,每个月饮用 125~249 g 和 250 g 绿茶的患者 ISR 校正比值比分别为 0.579 和 0.501,证实绿茶可以降低中国人群 PCI 后 ISR 的发生<sup>[5]</sup>。既往研究证实绿茶多酚可以抑制天然低密度脂蛋白和同型半胱氨酸诱导的人 VSMC 增殖<sup>[6]</sup>。基质金属蛋白酶(MMP)是锌依赖蛋白酶,参与细胞迁移和组织重构。绿茶多酚可以下调 MMP-2 的表达,进而抑制 VSMC 的迁移。

炎症反应在早期动脉壁损伤、新生内膜增生和 ISR 中起核心作用。体外研究表明,绿茶多酚抑制促炎症因子的产生<sup>[7]</sup>。临床研究发现女性补充绿茶后血清白细胞介素(IL)-6 水平显著下调<sup>[8]</sup>。

基金项目:连云港市第一人民医院中西医结合科研项目(ZX09)  
作者单位:222061 连云港,南京医科大学康达学院第一附属医院,  
连云港市第一人民医院心血管内科  
通信作者:尹德录, E-mail: druseyin@163.com

有研究证实氧化应激与 PCI 后 VSMC 的增殖、迁移和内皮功能障碍相关<sup>[9]</sup>。体外实验已证实绿茶多酚可以抑制 IL-1 $\beta$  和内皮素-1 诱导的 VSMC 的氧化应激反应和活性氧生成。支架内新生动脉粥样硬化是 ISR 发生的另一机制<sup>[10]</sup>, 补充绿茶多酚可减少载脂蛋白 E 缺失小鼠的动脉粥样硬化进展<sup>[11]</sup>。绿茶多酚对 ISR 的潜在保护作用可能与其抗 VSMC 增殖和迁移、抗炎、抗氧化应激及抑制支架内新发动脉粥样硬化有关。

## 2.2 芍药胶囊

芍药胶囊是陈可冀院士根据经典活血化瘀复方血府逐瘀汤化裁而来, 由川芍、赤芍等组成, 对心绞痛、PCI 后 ISR、动脉粥样硬化、血脂异常等均有显著疗效<sup>[12]</sup>。1 项荟萃分析表明芍药胶囊可以降低 59% PCI 后患者的 ISR<sup>[13]</sup>。1 项小样本临床研究表明芍药胶囊可以降低 PCI 后 ISR 发生<sup>[14]</sup>。兔动脉粥样硬化模型体外实验研究证实, 芍药胶囊具有降低超敏 C 反应蛋白的作用<sup>[15]</sup>。梅俊等<sup>[16]</sup>证实芍药胶囊能够协同降低 RAW 264.7 源性泡沫细胞内胆固醇水平, 并减少泡沫化细胞产生的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  水平, 具备一定的抗炎作用。1 项关于芍药胶囊预防 ISR 的多中心随机双盲对照试验证实, 芍药胶囊组 ISR 发生率降低 14.39%, 靶血管最小管腔面积增加<sup>[17]</sup>。临床上应用芍药胶囊可以明确降低 PCI 后 ISR 发生率, 其保护作用可能与降低炎症因子水平、抑制术后血管局部炎症反应有关。

## 2.3 莪术

莪术为姜黄科姜黄属多年生草本植物的干燥根茎, 其主要成分姜黄素可以预防 ISR<sup>[18]</sup>。冒慧敏等<sup>[19]</sup>证实莪术提取物通过上调血红素加氧酶-1 (HO-1) 表达, 抑制丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) / 细胞外信号调节激酶 (ERK)、蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 阻滞细胞周期进程, 进而抑制 VSMC 增殖, 发挥抗 ISR 作用。HO-1 是血红素降解的限速酶, 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗衰老的作用, 在许多疾病中已被证实具有保护和延缓疾病进展的作用<sup>[20]</sup>。赵福海等<sup>[21]</sup>的临床前研究证实使用莪术涂层支架可以预防猪冠状动脉再狭窄, 光学相干断层显像证实莪术可以抑制血管内膜增生, 从而发挥抗 ISR 作用。莪术具有明确抗 ISR 作用, 且莪术涂层支架在临床前研究中被证实有明确的抑制 ISR 作用, 可能通过抑制 VSMC 增殖、抑制新生内膜增生

和抗炎发挥作用。

## 2.4 川芎嗪

传统中药川芎嗪具有抑制血管平滑肌细胞增殖, 降低血小板黏附、聚集, 防止血栓形成, 保护血管内皮细胞等作用, 可防治冠心病患者 PCI 后 ISR 发生<sup>[22]</sup>。陈立娟等<sup>[23]</sup>研究证实川芎嗪涂层支架可以降低猪冠状动脉 PCI 后 ISR 发生率, 这与川芎嗪抑制血管内膜增生和抗血栓形成有关。川芎嗪具有明确抗 ISR 作用, 且川芎嗪涂层支架在临床前研究中也显示出抗 ISR 作用, 可能通过抑制 VSMC 增殖、抗血小板聚集、抗血栓形成发挥作用。

## 2.5 通心络胶囊

通心络胶囊是基于中医络病理论研制而成的复方制剂, 能显著抑制 PCI 后新生内膜过度增生和血管重构, 有效阻止术后 ISR 形成<sup>[24]</sup>。通心络胶囊还可协同阿托伐他汀显著降低 ISR、主要不良心血管事件 (MACE) 发生率和 PCI 后血浆超敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平<sup>[25-27]</sup>。通心络胶囊可以降低介入过程中的血小板激活, 改善血管内皮, 发挥抗 ISR 效应<sup>[28]</sup>。临床研究证实通心络胶囊联合吡格列酮可有效降低术后 ISR 及 MACE 的发生率<sup>[29]</sup>。宋海玖等<sup>[30]</sup>进行的 1 项回顾性研究同样证实, 通心络胶囊治疗可有效减轻炎症反应, 改善血管内皮功能, 减少心绞痛发作, 降低术后 ISR 发生率。通心络胶囊有显著的抗 ISR 作用, 其通过抑制血管新生内膜增生、抑制炎症反应、改善内皮功能发挥作用。

## 2.6 丹参

丹参是我国的传统中药, 有抗凝、抗血小板聚集、抗氧化、清除氧自由基的作用。临床研究显示应用丹参片治疗 30 d 后, 血小板膜糖蛋白 II b/III a 和 P 选择素显著下降, 血浆纤维蛋白原水平也明显降低, 提示丹参可显著抑制 PCI 后血小板的活化, 发挥抗 ISR 作用<sup>[31]</sup>, 改善 PCI 患者远期预后<sup>[32]</sup>。研究证实丹参川芎嗪注射液联合阿司匹林可以降低急性心肌梗死患者 P 选择素水平<sup>[33]</sup>。1 项双盲安慰剂对照试验证实, 丹参滴丸可以抑制老年冠心病患者血小板活化, 降低血清 P 选择素和 MMP-9 水平, 提示丹参滴丸具有抑制血小板活化和抑制炎症反应的作用<sup>[34]</sup>。丹参在冠心病患者中应用广泛, 具有抗血栓形成、抗低密度脂蛋白氧化修饰、清除氧自由基、抗氧化以及改变局部炎症因子水平进而抑制冠状动脉炎症反应的作用<sup>[35]</sup>。丹

参可能通过抑制血小板活化、预防支架内新生动脉粥样硬化斑块形成、抑制炎症反应和 VSMC 增殖发挥抗 ISR 作用。

### 3 小结

ISR 是血管对内膜损伤的病理反应,血管内皮损伤、VSMC 增殖和迁移、炎症反应、血管外基质重构和新生动脉内膜粥样硬化等参与其中<sup>[36]</sup>。在 ISR 防治的基础研究和动物模型实验中,中药已取得显著进展,中药可多成分、多靶点、多途径干预 ISR 形成。药物涂层球囊导管(DCB)的球囊表面有抗增殖药物涂层(多为紫杉醇),可有效抑制 VSMC 增殖。DCB 可快速释放药物递送至血管内膜,提高药物局部血药浓度,使药物均匀附着在血管壁,且不需要支架,不产生聚合物,减少了慢性炎症反应,缩短了双联抗血小板时间<sup>[37]</sup>,在治疗 ISR 方面有其独特优势。

### 参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6):521-545.
- [2] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(2):173-184.
- [3] Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, et al. Coronary in-stent restenosis: predictors and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(38):637-644.
- [4] 贾晓萌, 侯应龙. 冠状动脉支架内再狭窄的治疗进展[J]. 心脏杂志, 2022, 34(3):344-347, 351.
- [5] Zhang J, Ma Y, Wang ZM, et al. Association between green tea consumption and in-stent restenosis in a Chinese population after percutaneous coronary intervention[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2022, 68(2):120-126.
- [6] Zhan XL, Yang XH, Gu YH, et al. Epigallocatechin gallate protects against homocysteine-induced vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 439(1/2):131-140.
- [7] Ohishi T, Goto S, Monira P, et al. Anti-inflammatory action of green tea[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2016, 15(2):74-90.
- [8] Noronha NY, Pinhel MADS, Nicoletti CF, et al. Green tea supplementation improves oxidative stress biomarkers and modulates IL-6 circulating levels in obese women[J]. Nutr Hosp, 2019, 36(3):583-588.
- [9] Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14):1471-1481.
- [10] Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(23):2051-2057.
- [11] Wang QM, Zhang J, Li YF, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate increases atherosclerotic plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(8):1263-1270.
- [12] 袁蓉, 王燕, 丛伟红, 等. 芍药胶囊治疗心血管病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(4):640-643.
- [13] Zheng GH, Liu JP, Chu JF, et al. Xiongshao for restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(5): CD009581.
- [14] 康旺. 芍药胶囊治疗冠心病介入术后狭窄的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8):47-48.
- [15] 盛松, 徐凤芹, 张艳虹. 芍药胶囊对动脉粥样硬化模型兔血脂和超敏C反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17):2595-2598.
- [16] 梅俊, 周庆兵, 徐浩, 等. 芍药胶囊药物组分协同降低 RAW264.7 源性泡沫细胞胆固醇含量及抗炎作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8):655-660.
- [17] Shang QH, Xu H, Lu XY, et al. A multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of Xiongshao Capsule (芍药胶囊) in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of senile patients[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9):669-674.
- [18] 崔源源, 刘剑刚, 赵福海, 等. 莪术主要化学成分预防支架后再狭窄药理作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7):1230-1234.
- [19] 冒慧敏, 刘剑刚, 赵福海, 等. 莪术提取物调控支架后再狭窄血管平滑肌细胞增殖的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(1):19-21, 22.
- [20] Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of Heme oxygenase-1 in atherosclerotic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15):3628.
- [21] 赵福海, 刘剑刚, 王欣, 等. 莪术组分涂层支架预防猪冠状动脉再狭窄的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(8):859-862.
- [22] 刘丽梅. 川芎嗪预防冠心病患者支架术后再狭窄的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1):111-112.
- [23] 陈立娟, 冯毅, 丁澍, 等. 川芎嗪药物涂层支架预防猪冠状动脉再狭窄的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(9):843-846.
- [24] 周江, 郭靖涛. 通心络预防冠心病患者支架术后再狭窄的临床研究[J]. 河北医学, 2007, 13(10):1188-1191.
- [25] 刘蕾, 姜涛. 通心络胶囊与阿托伐他汀对PCI术后支架内再狭窄与炎症因子的协同干预作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7):769-771.
- [26] 张强. 通心络胶囊用于冠心病介入术后患者疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(11):1-3.
- [27] 李大军. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对PCI术后患者支架内再狭窄及炎症因子水平的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(3):325-327.
- [28] 杨铁骊, 潘胜军, 张小方, 等. 通心络胶囊联合吡格列酮对2型糖尿病合并冠心病冠状动脉支架内再狭窄的影响:一项



- 前瞻性随机双盲平行安慰剂对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4):341-347.
- [29] 翟小菊, 马光, 李松林. 吡格列酮联合通心络胶囊对2型糖尿病合并冠心病行PCI置入DES患者术后评估[J]. 新中医, 2019, 51(8):141-143.
- [30] 宋海玖, 田雅楠, 王光, 等. 通心络胶囊对冠脉支架植入术后患者血管内皮功能及相关炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(12):1317-1320.
- [31] 于兆安, 于首元. 丹参片在冠状动脉支架介入治疗后应用的初步观察[J]. 上海医学, 2006, 29(5):280-282.
- [32] 郭丽娥, 陈晓虎, 张如升. 丹参片对冠状动脉药物支架术后患者远期预后的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3):327-328.
- [33] 侯朝钊, 李刘英, 王玉珏. 丹参川芎嗪注射液联合阿司匹林治疗老年CHD合并AMI的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(4):465-470.
- [34] 刘文武, 薛宪骏, 罗显元, 等. 冠心丹参滴丸对老年冠心病不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者血小板活化的影响—双盲安慰剂对照实验[J]. 中医杂志, 2020, 61(15):1339-1343.
- [35] 朱振宇, 李永东. 丹参多酚酸盐对冠心病的作用机制与临床效果[J]. 医学综述, 2017, 23(5):948-952.
- [36] 王聪霞, 贾珊. 冠状动脉支架内再狭窄发生机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3):303-309.
- [37] 张黛, 孙岩, 程宇婧, 等. 药物涂层球囊治疗支架内再狭窄和原位病变的远期预后分析[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(3):221-226.

(收稿:2022-06-20 修回:2022-08-08)

(本文编辑:洪玮)

(上接第 208 页)

- [38] Wang C, Cheng YY, Zhang YH, et al. Berberine and its main metabolite berberrubine inhibit platelet activation through suppressing the class I PI3K  $\beta$ /Rasa3/Rap1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:734603.
- [39] 赵美萍. 盐酸小檗碱对急性脑梗死患者外周血大血小板比率的影响[D]. 大连:大连医科大学, 2012.
- [40] Wang C, Wu YB, Wang AP, et al. Evaluation of anticoagulant and antithrombotic activities of berberine:a focus on the ameliorative effect on blood hypercoagulation[J]. Int J Pharmacol, 2018, 14(8):1087-1098.

(收稿:2022-09-28 修回:2023-02-18)

(本文编辑:胡晓静)