

·论 著·

麝香保心丸对药物涂层球囊治疗冠脉小血管病变术后再狭窄发生率、血脂、平板运动试验阳性率、MACE的影响

喻晖 姚定云 张伟 梅益斌

[摘要] 目的 探讨麝香保心丸对药物涂层球囊(DCB)治疗冠脉小血管病变术后再狭窄率、血脂、主要不良心血管事件(MACE)发生率、平板运动试验阳性率的影响。方法 选取行DCB治疗小血管病变的104例冠心病患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组52例。其中对照组给予常规治疗,观察组在对照组治疗基础上加用麝香保心丸治疗。比较两组术后再狭窄发生率、血脂、平板运动试验阳性率及MACE。结果 对照组和观察组每组各50例完成本研究。使用麝香保心丸后,观察组冠脉小血管病变术后再狭窄率为2.00%,低于对照组16.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.39, P<0.05$);观察组在术后1年的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)低于对照组,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.21、2.92、3.51、-2.22, P 均 <0.05);观察组治疗后平板运动试验阳性率明显低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=5.32, P<0.05$);观察组MACE事件发生率为6.00%,低于对照组20.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.33, P<0.05$)。结论 麝香保心丸能够显著降低DCB治疗冠脉小血管病变术后再狭窄发生率,调整血脂水平和减少MACE发生,降低平板运动试验阳性率。

[关键词] 冠心病; 麝香保心丸; 再狭窄; 冠脉小血管病变; 药物涂层球囊

Effects of Shexiang Baoxing pill on the incidence of restenosis, blood lipids, the positive rate of exercise treadmill test, and MACE in patients with small coronary artery disease after treating with drug-coated balloons YU Hui, YAO Dingyun, ZHANG Wei, et al. Department of Cardiology, The People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Shexiang Baoxin pills on restenosis rate, blood lipid, the positive rate of exercise treadmill test, and MACE in patients with small coronary artery disease after treating with drug-coated balloons.

Methods A total of 104 patients with coronary heart disease who received drug-coated balloon dilatation were selected as study subjects and randomly divided into observation group and control group, 52 cases in each group. The control group received conventional treatment, and the observation group was additionally treated with Shexiang Baoxin pills. The incidence of restenosis, blood lipid, the positive rate of exercise treadmill test, MACE were compared between the two groups.

Results Totally 50 cases in control group and observation group respectively completed the study. The restenosis rate of small coronary artery in the observation group was 2.00%, which was lower than 16.00% in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.39, P<0.05$). At 1 year after surgery, TC, LDL-C and TG in the observation group were lower than those in the control group, while HDL-C was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=4.21, 2.92, 3.51, -2.22, P<0.05$). The positive rate of exercise treadmill test in observation group was significantly lower than that in control group after treatment ($\chi^2=5.32, P<0.05$). The incidence of MACE in the observation group was 6.00%, which was lower than 20.00% in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.33, P<0.05$).

Conclusion Shexiang Baoxin pills can significantly reduce the restenosis rate after the treatment of small coronary artery disease with drug-coated balloon, adjust blood lipid

level, reduce the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) and the positive rate of exercise treadmill test.

[Key words] coronary heart disease; Shexiang Baoxin pill; restenosis; small coronary artery disease; drug-coated balloon

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.010.004

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2020ZB306)

作者单位:323000 浙江丽水,丽水市人民医院心血管内科

通讯作者:梅益斌, Email: MYB18957091329@163.com

目前,药物洗脱支架因常容易发生血管破裂、夹层、穿孔和再狭窄,对治疗冠状动脉小血管病变疗效都比较受限^[1,2]。而因药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)能保持冠状动脉原有的解剖结构和功能^[3-6],被《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》推荐为治疗小血管病变的优选方案^[7],但临床实践与临床研究证实这项技术仍然存在一些不足之处,术后存在一定比例的再狭窄率^[8]。麝香保心丸作为治疗冠心病的中成药,已被我国临床广泛应用多年^[5]。近期临床研究显示麝香保心丸对冠心病术后血管再狭窄有预防作用并可明显改善预后^[9,10]。因此,本研究观察麝香保心丸对DCB治疗冠状动脉小血管病变术后再狭窄发生率、血脂、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)、平板运动试验阳性率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2019年9月至2021年6月在丽水市人民医院心血管内科行DCB治疗冠脉小血管病变的104例冠心病患者,纳入标准为:①冠状动脉造影检查发现有原发冠状动脉小血管病变(管腔直径 ≤ 2.80 mm);②年龄35~80岁,既往无冠脉搭桥及经皮冠状动脉介入治疗手术史;③冠脉造影介入手术中成功进行DCB治疗,术后获得TIMI血流3级;④所有入组研究对象均签署知情同意书。排除标准为:①对麝香保心丸过敏;②肿瘤;③患有脑血管疾病;④有精神疾病或意识障碍、视听障碍;⑤严重肝肾功能不全;⑥依从性较差。剔除:①纳入后在治疗过程中进行性出现病情加重,心、肺功能严重损害而终止治疗的患者,或死亡患者;②纳入后未按照诊疗计划完成本研究治疗疗程患者。本次研究通过我院伦理委员会批准。所有患者随机分为观察组和对照组,各52例,最终100例患者完成本次研究,两组各50例,两组性别、年龄、合并基础疾病情况及靶血管病变部位见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 对照组患者均采用常规基础治疗+DCB治疗:术前服用阿托伐他汀钙片20 mg口服,每日一次;阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日一次;硫酸氢氯吡格雷片75 mg口服,每日一次。连续服用1周以上,若未滿1周,可于术前24 h口服阿司匹林300 mg和硫酸氢氯吡格雷300 mg及阿托伐他汀钙片40 mg。首先对患者病变部位进行球囊预扩张,给予DCB(德国贝朗医疗紫杉醇涂层药物球

表1 两组一般资料比较

一般资料		观察组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)
年龄		60.22 $\pm$ 9.71	62.66 $\pm$ 9.64
性别/例(%)	男	32(64.00)	34(68.00)
	女	18(36.00)	16(32.00)
高血压/例(%)		35(70.00)	27(54.00)
糖尿病/例(%)		10(20.00)	9(18.00)
靶血管病变部位/例(%)	左前降支	5(10.00)	5(10.00)
	对角支	11(22.00)	10(20.00)
	左回旋支	4(8.00)	6(12.00)
	钝缘支	14(28.00)	12(24.00)
	右冠状动脉	4(8.00)	5(10.00)
	后降支	12(24.00)	12(24.00)

囊)以1 atm的压力递增至6 atm,最大扩张至8 atm,并在最大扩张压时维持30~50 s,最后缓慢减压至结束。两组患者术后均给予阿托伐他汀钙片、阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片口服治疗,连续服用1年。

观察组在对照组治疗基础上,于DCB介入术后当天开始予麝香保心丸(由上海和黄药业有限公司生产)45 mg口服,每日3次,连续服用1年。

1.3 观察指标 ①记录两组患者DCB术后1年内血管再狭窄发生率,狭窄大于70%定义为再狭窄。②比较两组DCB术后血脂波动情况。两组患者分别于治疗前、治疗3个月、治疗6个月、治疗1年后测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。③统计术后1年内两组患者MACE发生情况,包括心律失常(频发室性早搏、房性早搏、心房颤动、室性心动过速)、新发心肌梗死、再发心绞痛、心源性死亡。④采用平板运动试验评估治疗前、治疗1年后心电图临床疗效。阳性标准包括:运动过程中出现典型的心绞痛;运动过程中或后即刻出现S-T段缺血性下降 >0.1 mV且持续2 min以上恢复正常或S-T段抬高 >0.1 mV,且持续时间小于2 min。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件处理分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组DCB术后1年内血管再狭窄发生率比较 观察组DCB术后1年内血管再狭窄率为2.00%(1/50),

明显低于对照组16.00%(8/50),差异有统计学意义($\chi^2=4.39, P<0.05$)。

2.2 两组DCB治疗前后血脂波动情况比较见表2

表2 两组DCB治疗前后血脂波动情况比较/mmol/L

组别		TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	治疗前	4.60±1.12	2.45±1.57	2.50±0.95	1.04±0.24
	治疗3个月	3.69±0.81*	1.34±0.35*	1.79±0.53*	1.32±0.36*
	治疗6个月	3.26±0.66*	1.19±0.37*	1.61±0.45*	1.37±0.33*
	治疗1年	2.89±0.54*	1.04±0.40*	1.48±0.35*	1.41±0.31*
对照组	治疗前	4.80±1.22	1.93±1.23	2.70±1.04	1.14±0.33
	治疗3个月	4.16±0.89	1.71±0.89	2.12±0.62	1.15±0.26
	治疗6个月	3.67±0.69	1.52±0.80	1.91±0.49	1.20±0.26
	治疗1年	3.40±0.66	1.33±0.63	1.73±0.37	1.26±0.23

注:*,与对照组同期比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组治疗前TC、TG、LDL-C、HDL-C比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.87、1.68、0.80、1.31, P 均 >0.05);观察组治疗3个月、6个月、1年的TC、TG、LDL-C均明显低于对照组同期,而HDL-C

明显高于对照组同期,差异均有统计学意义(t 分别=1.45、3.02、4.21; 1.06、1.32、2.92; 1.54、3.22、3.51; -1.44、-1.72、-2.22, P 均 <0.05)。

2.3 两组患者术后1年内出现MACE情况比较见表3

表3 两组患者术后1年内出现MACE情况比较/例(%)

组别	n	心律失常	心肌梗死	再发心绞痛	心源性死亡	总发生率
观察组	50	2(4.00)	0	1(2.00)	0	3(6.00)*
对照组	50	4(8.00)	1(2.00)	4(8.00)	1(2.00)	10(20.00)

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,观察组术后1年内MACE发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.33, P<0.05$)。

2.4 两组患者心电图临床疗效比较见表4

表4 两组患者心电图临床疗效比较/例(%)

组别	阳性		阴性	
	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后
观察组	11(22.00)	3(6.00)*	39(78.00)	47(94.00)
对照组	15(30.00)	11(22.00)	35(70.00)	39(78.00)

注:*,与对照组治疗1年后比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,两组患者治疗前平板运动试验结果无统计学差异($\chi^2=0.08, P>0.05$),经过1年治疗后,观察组平板运动试验心电图阳性率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.32, P<0.05$)。

3 讨论

冠状动脉小血管多指位于冠状动脉中远端或分支的血管,直径一般 <2.8 mm。据统计冠状动脉

小血管病变占介入治疗的30%~40%,与大血管相比,因其血管直径较小,轻度的增生即可导致严重狭窄或发生再狭窄,甚至管腔丢失^[11]。随着冠心病伴发糖尿病等代谢性疾病发病率的升高,冠状动脉小血管病变在临床的诊治过程中越来越常见^[3]。有研究表明DCB应用于小血管病变可降低晚期再狭窄的发生率,保持冠状动脉原有的解剖结构和功能^[3-6]。虽然相比于金属裸支架和金属药物洗脱支架,DCB已被证实有诸多优点,但临床实践与临床研究证实这项技术仍然存在一些不足之处,即DCB无法克服术后血管管壁弹性回缩^[8]。DCB治疗小血管病变存在一定的再狭窄发生率,如何降低再狭窄率,成为临床上需考虑解决的问题。

本研究结果显示,冠状动脉小血管病变通过DCB治疗后在常规应用抗血小板聚集、调脂、抑制心室重构等治疗基础上联合麝香保心丸治疗1年后再狭窄发生率明显低于对照组,且可以调整血脂水平和减少MACE发生,降低平板运动试验阳性率,说

明了西医治疗配合麝香保心丸能显著提高DCB治疗小血管病变的疗效,且副作用小,安全性能高,值得进一步研究及临床推广。麝香保心丸由苏合香、人工麝香、人工牛黄、蟾酥、肉桂、冰片、人参提取物等组合而成^[12,13],苏合香芳香温通,达芳香开窍之功效;麝香味辛性温,可活血化瘀,开窍提神;牛黄清心开窍;蟾酥开窍止痛、强心益气;肉桂温阳通脉;冰片有加强止痛开窍之效;人参补气健脾,益气扶正。现代药理学研究表明,麝香保心丸具有保护内皮细胞、舒张血管^[14]、改善心肌缺血、缩小心肌梗死面积^[15]、促进血管再生^[16]、保护原代心肌细胞、改善缺氧-复氧损伤^[17]及抑制血管钙化等作用。目前,冠状动脉小血管药物球囊扩张术后再狭窄的机制处于研究初期,具体原因尚未明确,可能与脂质沉积、炎症、血管重构、多种细胞因子、血管和血细胞成分相互作用等有关。麝香保心丸通过调整血脂水平、清除氧自由基等多靶点、多环节作用于冠状动脉,可从根本上改善心肌缺血^[18],从而达到降低再狭窄率的目的。

综上所述,麝香保心丸能够显著降低DCB治疗冠状动脉小血管病变术后再狭窄发生率,调整血脂水平和减少MACE发生,降低平板运动试验阳性率,且副作用小,安全性能高,值得进一步研究及临床推广。但是本研究因为研究纳入的样本量偏少,且治疗疗程偏短,尚需多样本深入研究及较大规模的临床试验进一步证实,以期提供更可靠的参考价值。

参考文献

- 1 Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): An open-label randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 849-856.
- 2 Siontis GC, Piccolo R, Praz F, et al. Percutaneous coronary interventions for the treatment of stenoses in small coronary arteries: A network meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(13): 1324-1334.
- 3 牛梦瑶, 胡晓惠, 张静. 冠状动脉小血管病变中药物球囊的应用进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(1): 68-71.
- 4 赵代鑫, 胡晓军, 谭巨浪, 等. 基于 Meta 分析对比药物涂层球囊与药物洗脱支架在细小冠状动脉疾病中的应用[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(1): 82-87.
- 5 Lu L, Sun X, Chen C, et al. Shexiang Baoxin pill, derived from the traditional chinese medicine, provides protective roles against cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1161.
- 6 王志胜, 郭成军. 药物洗脱球囊在冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗中的应用进展[J]. *中国医药*, 2016, 11(2): 290-292.
- 7 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》专家组. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(2): 61-67.
- 8 关欣. 药物涂层球囊在冠状动脉小血管病变患者中的临床应用价值[J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(3): 304-308.
- 9 车贤达, 钱琳艳, 高瑞兰. 麝香保心丸预防冠心病PCI术后再狭窄的临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(4): 765-766.
- 10 胡健, 张明玺, 李志丹, 等. 麝香保心丸预防冠脉支架术后再狭窄 50 例的临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2013, 22(15): 59.
- 11 Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: Updated recommendations from a consensus group[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(11): 785-797.
- 12 张伟, 梅益斌, 喻晖. 麝香保心丸预防糖尿病患者冠脉支架术后再狭窄的临床效果分析[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(26): 115-118.
- 13 Lv C, Chen L, Fu P, et al. Simultaneous quantification of 11 active constituents in Shexiang Baoxin Pill by ultraperformance convergence chromatography combined with tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1052: 135-141.
- 14 陈保增, 冯明静, 常方圆, 等. 麝香保心丸对冠状动脉微循环障碍病人血管内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(1): 182-184.
- 15 冯浩丽. 麝香保心丸对冠心病心绞痛PCI术后病人炎症因子及MACE发生率的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24): 3698-3700.
- 16 魏景迅, 董彬昌, 杜鑫, 等. 麝香保心丸通过SIRT1/mTOR信号通路参与兔急性心肌梗死血管再生的研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2023, 29(6): 801-807.
- 17 罗芳, 韩超, 容倩胃. 麝香保心丸预处理对缺氧复氧心肌细胞的保护作用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(21): 16-18.
- 18 潘方瑛, 范晓涛, 黄丙勇. 麝香保心丸联合美托洛尔治疗老年冠心病稳定性心绞痛临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(4): 43-46.

(收稿日期 2023-03-20)

(本文编辑 葛芳君)