

从 10 年随访探讨益气凉血生肌方改善 PCI 术后生存质量的跟踪研究

苏菲¹ 万洁² 董巧稚² 崔晓云² 林谦²

(1 中日友好医院,北京,100029; 2 北京中医药大学东方医院,北京,100078)

摘要 目的:通过随机对照的方法观察冠心病 PCI 术后患者行益气凉血生肌方中药复方干预后生存质量的改善作用。方法:通过近期随访和 10 年后远期随访的对比来研究益气凉血生肌方的临床疗效。结果:中药组近期生存曲线分析在 6 个月左右时明显优化($P < 0.05$),远期生存曲线分析有优化趋势,但与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$),中药组影响生存质量心血管并发症的出现明显低于对照组($P < 0.05$);影响心血管事件多因素分析证实服用益气凉血生肌方中药和长期规律门诊复查相关性最明显($P < 0.05$)。结论:长期中药治疗对患者获益良多,益气凉血生肌方可以改善冠心病患者 PCI 术后近、远期的生存质量情况,可以作为 PCI 后长期中药治疗的一项参考,临床疗效持久。

关键词 益气凉血生肌方;10 年随访;冠脉介入治疗;远期生存质量

The Effect of Yiqi Liangxue Shengji Recipe in Improving PCI Patients' Life Quality from Ten-year Follow-up

Su Fei¹, Wan Jie², Dong Qiaozhi², Cui Xiaoyun², Lin Qian²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Dongfang Hospital affiliated to

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: A 10-year RCT (Random control trials) that followed CHD (Coronary Heart Disease) patients who took Yiqi Liangxue Shengji Recipe (YL) after PCI was conducted in order to observe the quality of life and clinical long-term effect of YL. **Methods:** Ninety-seven cases were randomly divided into YL treatment group ($n = 56$) and control group ($n = 46$) on the basis of our previous research. Patients' quality of life were observed during 10 years. **Results:** YL treatment group had better quality of life in 6 month after PCI ($P < 0.05$), and it also had better long-term effect without statistical difference ($P > 0.05$). The incidence of adverse effects in the two groups had significant difference ($P < 0.05$). YL intervention and regular treatment come into logistic regression ($P < 0.05$), showing that the two aspects had protective effect on patients' quality of life. **Conclusion:** Taking YL has positive effect on patients' health, and YL recipe can improve the long term quality of PCI patients' life. Besides, it has long-term clinical efficacy.

Key Words Yiqi Liangxue Shengji Recipe; 10 years follow-up; Percutaneous coronary intervention; Long-term quality of life

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.006

经皮冠状动脉介入性治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 近年来发展迅速、在临床上应用越来越广泛,大大降低了冠心病患者的死亡率。尽管如此,PCI 术后仍然存在着再狭窄及一系列心血管事件等并发症。有研究表明 PCI 术后 12 个月内高达 12.4% 的冠心病患者进展出现心血管事件,且继之 4 年内每年 6.3% 速度递增^[1];因此远期生存质量决定了冠心病患者的预后。名老中医廖家桢教授以中医气血理论为基础,认为气虚血瘀是冠心病发生发展的关键病机^[2],以此为基础的益气凉血生肌方可以改善患者的远期预后^[3]。本临床观察以前期研究为基础,前后进行对比,时间跨度近 10 年,对远期疗效的评价较客观。

1 临床资料

1.1 资料来源 选取 2004 年 7 月至 2006 年 10 月北京中医药大学第二临床医学院心血管科行冠心病介入治疗的患者 97 例,分为 2 组,中药组 51 例,其中男 38 例、女 13 例,平均年龄 (68.27 ± 11.58) 岁;对照组 46 例,其中男 36 例、女 10 例,平均年龄 (70.4 ± 11.35) 岁。

1.2 诊断标准 稳定性心绞痛的诊断参照中华医学会心血管病学分会制订的“慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南”^[4]。不稳定性心绞痛的诊断和分类标准参照美国 ACC/AHA 发布的“不稳定型心绞痛与非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南”^[5]。急性心肌梗死的诊断标准参照中华医学会心血管病学分会制

定的“急性心肌梗死诊断和治疗指南”^[6]。心衰的诊断参照欧洲心脏病学会发表的“心衰(急性和慢性)诊断和治疗指南(2012年修订版)”^[7]。心源性死亡的诊断标准参照中国生物医学工程学会、心脏起搏与电生理分会所发布的“心脏猝死的防治建议”^[8]。DM诊断参照世界卫生组织(WHO)1999年标准^[9]。

1.3 纳入标准 1)符合以上的各项诊断标准;2)进行过冠状动脉介入治疗;2)年龄18~90岁;4)除其他神经系统的疾病;5)受试者知情同意。

2 研究内容和方法

2.1 研究方药 益气凉血生肌方为以中医气血理论为基础而创立的临床经验方,方药组成为黄芪30g、牡丹皮10g、丹参15g、金银花10g。

2.2 研究分组 将纳入的97例冠心病介入治疗患者运用SAS 8.0软件生成随机数字表,随机分为51例中药治疗组和46例对照组,所有患者术后均采用常规西药治疗,51例中药治疗组在术后日常规药物基础上加服中药汤剂并停服其他中药,每日1剂早晚温服,疗程为2个月;46例对照组不采用中药治疗。

2.3 研究方法 研究采用临床随访的方法。随访内容包括收集入选病例的个人信息、病程、病史、伴发疾病、即往冠脉造影和PCI的相关参数,治疗情况、是否复发心绞痛或心梗,是否有心衰和心源性死亡等。近期随访为治疗结束后2006年10月至2007年4月的随访^[10],后每两年随访1次,客观公正的调查了研究相关的指标,未对患者的治疗及依从性进行干预,本次研究为2014年1月至2014年10月的随访。

3 数据整理和统计方法

3.1 数据整理 使用资料完整的病例进行统计分析。Excel软件建立数据库,采用两人进行数据录入核对,保证数据无差错后锁定数据库。

3.2 统计方法 统计分析使用SPSS 17.0 for windows软件包进行统计处理。统计的计量资料用表示,组间计量比较验证方差齐性后采用秩和检验或t检验,基础值均衡性分析采用卡方检验,生存曲线分析采用SPSS Kaplan-Meier法生成生存曲线,生存质量多因素分析采用Logistic回归方法。

4 结果

4.1 一般情况 临床研究共纳入97例,失访13人,失访率为13.4%,其中中药治疗组失访6人,对照组失访7人。其中中药治疗组已去世7人,去世

时间为2008—2013年,死亡原因均非心源性原因;对照组已去世5人,去世时间为2009—2012年,其中1例患者为心源性原因死亡。对2组年龄、性别、失访数、死亡数两两进行卡方比较,结果显示无统计学意义($P>0.05$)。病例一般情况如下。

表1 一般情况

组别	总人数	性别		年龄	失访	死亡
		男	女			
中药组	51	38	13	68.27±11.58	6	7
对照组	46	36	10	70.4±11.35	7	5

4.2 生存曲线分析 对中药治疗组和对照组的患者采用Kaplan-Meier法进行远期生存曲线分析并进行对比。结果显示在益气凉血生肌方中药治疗后的2006年10月至2007年4月期间,即治疗后6~10个月间,2组有明显的风险分离($P<0.05$);在2014年1月至2014年10月期间,即治疗后的9~10年间,中药组的生存危险趋势整体低于对照组,但2组的死亡风险相当,无明显统计学意义($P>0.05$)。具体生存曲线如下。

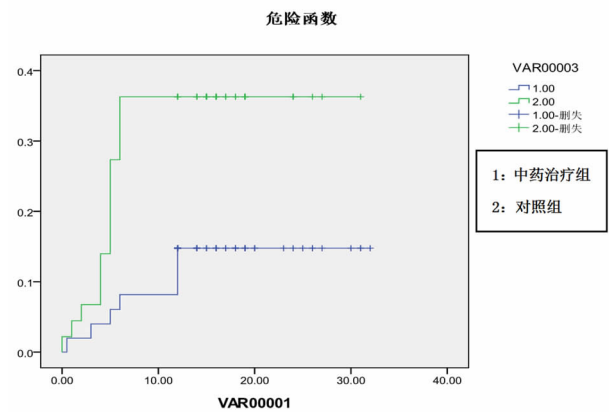


图1 近期随访生存曲线图

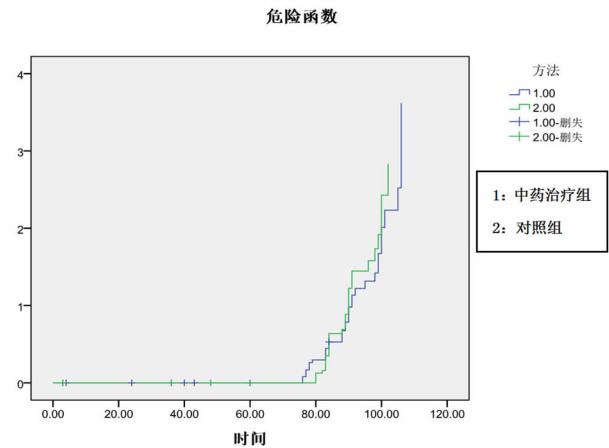


图2 远期随访生存曲线图

4.3 生存质量相关远期心血管并发症情况 对纳入者随访相关心血管并发症的发生情况(包括再狭

窄、GABA 术、心绞痛、心梗、心衰和心源性死亡),除去失访者,中药组有 4 人出现心血管并发症,对照组有 10 人出现,卡方检验示 2 组具有统计学意义($P < 0.05$),说明中药干预后对远期生存质量的改善作用得以体现,具体如下。

表 2 远期并发症情况

并发症	治疗组($n = 45$)	对照组($n = 39$)
再狭窄后介入	2(4.44%)	4(10.26%)
GABA 术	0(0%)	1(2.56%)
复发心绞痛	2(4.44%)	5(12.82%)
严重心衰	1(2.22%)	3(7.69%)
复发心梗	2(4.44%)	3(7.69%)
心源性死亡	0(0%)	1(2.56%)
所有相关并发症	4(8.89%)*	10(25.64%)

注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

4.4 远期心血管事件多因素 Logistic 回归分析 对纳入者随访干扰生存质量的各种远期心血管并发症出现与年龄阶段、性别、伴发疾病、存在不良生活习惯、规律治疗、中药干预(服用益气凉血生肌方)、长期坚持中药治疗的关系。通过多因素 logistic 回归方程进行分析,影响因素为变量,带入各种影响因素进入方程,具体为性别:男 = 1、女 = 2,年龄:30 ~ 39 = 1、40 ~ 49 = 2、50 ~ 59 = 3、60 ~ 69 = 4、70 ~ 79 = 5、80 ~ 89 = 6,诊断:心绞痛 = 0、心肌梗死 = 1,高血压病:无 = 0、有 = 1,糖尿病:无 = 0、有 = 1,血脂异常:无 = 0、有 = 1,定期门诊复查:无 = 0、有 = 1,长期中药口服:无 = 0、有 = 1,不良生活习惯:不良习惯 = 0、好的习惯 = 1,中药干预:无 = 0、有 = 1,联合心血管事件:无 = 0、有 = 1。结果显示定期门诊复查和中药干预(服用益气凉血生肌方)两项因素进入方程($P < 0.05$),为保护性因素,使用益气凉血生肌方后风险为对照组的 16.9%,定期门诊复查后风险为未规律复查的 9.8%,具体情况如下。

表 3 多因素 logistic 回归模型

自变量	P	相对危险度 Exp(B)
定期门诊	0.046	0.098
中药干预	0.025	0.169

5 讨论

冠心病患者介入后远期生存质量的改善状况很大程度上决定了治疗的有效性和优效性,患者自身感受的提升对工作、生活意义深远。临床观察对纳入者进行了远期 Kaplan-Meier 生存曲线分析,结果显示在 PCI 术后 6 ~ 10 个月间,中药组对生存曲线存在明显改善,在 PCI 术后 7 ~ 10 年间,中药治疗组

的生存曲线整体趋势低于对照组,但 2 组无明显统计学意义。尽管中药组的死亡危险函数没有明显优于对照组,但结合远期随访跨越时间较长,患者随着年龄增长死亡风险随之增长等干扰因素的影响,仍体现了益气凉血生肌中药改善生存质量的作用。随访研究中发现,针对气虚血瘀病机治疗的中药组的影响生存质量心血管并发症发生率明显低于对照组,这与介入治疗后两个月方药的服用密切相关。中药治疗组降低了心血管并发症的发生,明显改善了患者的症状、体征,客观的反应了益气凉血生肌方对冠心病患者远期生存质量的改善。

对于冠心病介入治疗后的患者而言,远期生存质量下降的影响因素众多,如果可以通过分析归纳得出规律,从而采取相应的预防治疗措施进行干预具有非常重要的临床意义。本临床随访通过远期心血管并发症的多因素 logistic 回归方程进行分析,发现了定期门诊复查和中药干预两个因素进入了回归方程($P < 0.05$),说明了规律治疗和服用益气凉血生肌中药对降低介入后并发症的发生、改善生存质量具有保护性意义。本研究时间跨度较长,通过随访益气凉血生肌中药干预后 7.5 ~ 9.1 年后远期心血管并发症发生率及影响因素情况,说明了中药治疗对改善长期预后具有积极意义,可以作为临床二级预防的一项证据补充参考,同时支持了益气凉血生肌方可以作为 PCI 后患者长期中药治疗的一项替代药物。

气虚血瘀是冠心病的长期发生发展过程中的关键病机^[11]。益气凉血生肌方是名老中医经验传承的中药复方,作为北京中医药大学东方医院心血管科的协定处方,在临床上应用有着丰富的经验和积累,改善了众多行冠心病介入治疗患者的长期预后。冠心病介入治疗患者的远期疗效在临床上已经逐渐被医生和患者双方所重视,传统中医药所发挥的作用可以与介入治疗相辅相成、优势互补。

本项目的研究是在我们前期坚实的工作基础上进行,具有承上启下的作用。前期临床已对该复方对冠心病患者介入术后 6 个月至 1 年的患者进行了观察研究,证实了在常规西医治疗基础上加服益气凉血生肌中药可降低心血管事件的发生,疗效明显。本实验对该部分患者进行第 9 ~ 10 年的随访,观察了其远期疗效,并进行了生存质量前后对比,充分证明了其临床疗效,对于益气凉血生肌方的长期推广应用意义深远。

(下接第 401 页)

表达情况,以更深层次探讨 SYD 在发挥围手术期心肌保护作用方面的分子机制。

5 结论

参元丹能够提高心肌细胞缺氧/复氧损伤模型的细胞存活率,降低细胞损伤程度;其机制可能通过抑制核因子 NF- κ B 及其介导的氧化应激炎症反应信号通路降低细胞损伤;提示参元丹可能具有围手术期心肌损伤的保护作用。

参考文献

- [1] Saadesddin SM, Hahbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, unsuccessful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome[J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39(Pt4): 392-397.
- [2] Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device specific analysis of 7147 patients [J]. Circulation, 2001, 104: 642-647.
- [3] Okmen E, Cam N, Sanli A, Unal S, Tartan Z, Vural M. Cardiac Troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value[J]. Angiology, 2006, 57: 161-169.
- [4] 刘红旭, 邓新荣, 金玫等. 不稳定性心绞痛患者血浆内皮素、一氧

化氮水平及中药治疗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 585-587.

- [5] 尚菊菊, 刘红旭, 郭玉红, 赵子厚, 周萍, 张锁雅. 参元丹对垂体后叶素诱发大鼠急性心肌梗死影响的血清学研究[J]. 世界急危重病医学杂志, 2005, 2(4): 791-794.
- [6] 解欣然, 李爱勇, 林燕, 刘红旭. 参元丹后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(10): 1977.
- [7] 尚菊菊, 李爱勇, 杨洪志, 刘卫红, 刘红旭. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1730-1733.
- [8] 吴宝, 尚菊菊, 刘红旭. 参元丹后处理对体外心肌细胞缺血/再灌注模型细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 表达的影响[A]. 中华中医药学会心病分会第十二次学术年会论文集, 47-54.
- [9] Liu HX, Shang JJ, Chu FY, et al. Protective effects of Shen-Yuan-Dan, a traditional Chinese medicine, against myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and invitro [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013: 956397.
- [10] Canty TD, Boyle EM, Angie BS, Morgan EN, Verrier ED, Pohlman TH. Oxidative stress induces NF- κ B nuclear translocation without degradation of I κ B- α [J] Circulation, 1999, 100: 11, 361-364.
- [11] 王云, 渠川铮, 王莉, 陈树兰. 抑制核转录因子减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17(2): 105-107.

(2016-02-24 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 397 页)

本临床研究为近 10 年的探索性研究, 尽管在随访中采取了众多方法和措施, 由于本研究跨越的时间段较长, 纳入病例有限, 许多资料难以保存完整, 加之患者近 10 年的病情演变较复杂, 仍有 13.4% 失访率出现, 由于冠心病多为老年患者, 10 年间随着年龄增长自身死亡风险大大增加, 对生存质量分析产生了一定影响, 这也为临床中医中药的长期跟踪研究提供了借鉴。

参考文献

- [1] 黄兆辉, 周忠江, 侯玉清. 冠状动脉支架置入术后双联抗血小板疗程进展[J]. 中华介入心脏病学杂志, 2014, 22(12): 803-805.
- [2] 廖家桢, 刘娴芳, 宋崇顺, 等. 中医气血理论指导冠心病治疗的临床及实验研究[J]. 中药药理与临床, 1986, 1: 40-43.
- [3] 农一兵, 林谦, 吴旻, 等. 凉血生肌中药对冠状动脉介入术后狭窄及心血管事件的干预作用[J]. 中华中医药杂志: 原中国医药学报, 2008, 23(2): 161-164.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [5] 官玉红. ACC/AHA 不稳定型心绞痛与非 ST 段抬高心肌梗死治

疗指南(2002 年最新重要修订)[J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8(4): 230-232.

- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-712.
- [7] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart, 2012, 33(14): 1787-1847.
- [8] 中国心脏起搏与心电生理杂志编辑部, 中国生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会. 心脏猝死的防治建议[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2002, 16(6): 401-416.
- [9] 钱荣立. WHO 专家咨询报告. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [10] 崔晓云, 吴旻, 农一兵, 等. 凉血生肌方对冠心病介入术后狭窄及心血管事件的干预[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 30-32.
- [11] 王晓才, 农一兵, 林谦, 等. 冠心病中医证候与冠心病发病的相关研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(2): 4-6.

(2016-02-24 收稿 责任编辑: 洪志强)