综 述

中药干预经皮冠状动脉介入术后的循证研究进展

刘 静¹ 林 谦²

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

摘要 经皮冠状动脉介入术开展以来,面临着术后再狭窄、无复流、晚期血栓形成、围手术期心肌损伤等挑战,近年来许多大型循证研究结果肯定了中药在干预这些问题方面的疗效与优势,本文对此作一综述。

关键词 经皮冠状动脉介入术;中药;循证医学;综述

Review of Evidence-based Studies Applying Chinese Herbs for Prevention and Treatment on Challenges Facing by Percutaneous Coronary Intervention

Liu Jing¹, Lin Qian²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Dongfang Hospital Affiliated to BUCM, Beijing 100078, China)

Abstract The challenges including restenosis, no-reflow phenomenon, late thrombosis and perioperative myocardial injury have been facing by doctors since the application of PCI. However, in recent years, many evidence-based studies have been conducted and confirmed the effects of Chinese herbs in disease prevention and solving the challenges to some extent. This review aims to summarize and review latest studies.

Key Words PCI; Chinese herbs; Evidence-based medicine; Review

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.051

自1977年Andreas Gruentzig在瑞士成功实施首例经皮腔内冠状动脉成形术(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA)治疗冠心病以来,经皮冠状动脉介入术(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)迅速在世界范围内得到普及。据2015年在中国召开的介入心脏病学论坛上,2014年中国开展的PCI手术已经超过50万例,PCI已成为我国急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)的首选治疗^[1]。冠心病的介入治疗经历了从PTCA到裸金属支架(Bare-metal Stent, BMS)再到药物涂层支架(Drug-eluting Stent, DES)、生物可降解支架(Biodegradable Stent, BDS)等里程碑式的发展,改善了冠脉局部狭窄和心肌供血,降低了AMI的病死率,但也产生了许多新的问题,如支架内的再狭窄^[2]、心肌细胞的缺血再灌注损伤^[3]、晚期血栓形成^[4]及围手术期心肌损伤^[5]等,严重影响了PCI患者生活质量及远期生存率。近年来,中医药围绕这些问题产生的

主要病理机制,按照循证医学理念,科学地评价了中医药干预PCI术后问题的有效性和安全性,显示出中医药良好的应用前景。

1 PCI面临的挑战

PCI已成为目前我国治疗MI的最主要手段,可以迅速开通梗死相关血管(Infarction Relative Artery, IRA)的前向血流从而改善心肌舒缩功能,降低病死率。但不管是PTCA还是支架植入都只是针对梗死血管局部的一种治疗,冠心病发生发展的基础-动脉粥样硬化的进程却并未终止,研究发现即使严格按照现有指南进行药物干预,1年内主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)的发生率仍在10%~13%^[6]。更为重要的是,由于球囊扩张和支架植入造成冠脉管壁损伤、血小板活化和缺血再灌注引起的氧化应激反应等,造成了与PCI相关的许多新问题的产生,使PCI的临床应用面临严峻的挑战^[7]。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81173176)——“基于心肌细胞钙转运-触发活动研究益气法对心衰室性心律失常的干预机制”

作者简介:刘静(1988.02—),女,北京中医药大学东方医院2014级博士研究生,E-mail:liujingth@sina.com

通信作者:林谦(1962.05—),女,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,北京中医药大学东方医院业务副院长,研究方向:中医气血理论治疗心血管疾病,Tel:(010)67689611,E-mail:13910565673@126.com

1.1 支架内再狭窄 (Restenosis in-Stent, RS) RS 一直是 PCI 术开展以来受关注度较高和研究的热点问题。RS 发生机制主要涉及球囊或支架机械性扩张引起内皮细胞损伤,血小板活化聚集,炎性细胞浸润,细胞因子作用下血管平滑肌增殖,细胞外基质沉淀等方面^[8]。虽然 RS 的发生率已从 PTCA 的 30%~50% 降至药物洗脱支架的 5%~10%^[9-10],但仍存在复杂病变 RS 发生率较高、术后需要长期抗栓抗凝、远期预后不良等问题。

1.2 无复流现象 (No-Reflow Phenomenon, NR) 在 MI 的治疗中,心肌再灌注应是其治疗的最终目标,而冠脉再通并不等于心肌再灌注,NR 即指 PCI 或静脉溶栓后 IRA 已开通但其支配的区域心肌组织无灌注或灌注不良的现象^[11]。NR 现象已成为 MI 治疗的巨大挑战,Katherine 等^[12]报道急诊 PCI 中 NR 发生率可高达 30%,冠状动脉无复流住院病死率和心肌梗死发生率分别高达 15%、31%,比未发生无复流的患者高 10 倍。目前公认的 NR 发生的机制是:由血管痉挛、微栓子栓塞、微血管内皮细胞水肿、微血管结构破坏、毛细血管堵塞等因素所导致的微血管损伤和微循环障碍^[13-14],其发生发展是一个复杂的病理过程。NR 关系到 PCI 或药物溶栓的实际成败,与 MI 患者心功能的恢复及远期预后密切相关,若 NR 持续存在,可加重原有的心肌损害,导致进行性左心室扩张,诱发严重的心律失常及充血性心力衰竭等不良后果,NR 已成为当今再灌注治疗的世界难题^[15-16]。

1.3 晚期血栓形成 (Late Thrombosis, LT) 美国学术研究联合会 (Academic Research Consortium, ARC) 将 PCI 术后 1 个月至 1 年之内发生的支架内血栓定义为晚期血栓。2005 年由瑞士学者完成的 BASKET 研究结果显示:同时服用氯吡格雷、阿司匹林、调脂剂的 826 例 PCI 患者,手术后 1 年发生血栓相关性心源性死亡/心肌梗死的概率高达 88%^[17],表明 PCI 后大多数终点事件由血栓导致。随着 DES 的广泛应用,冠脉血管的内皮化延迟,即血小板活化水平增高成为 LT 发生的主要机制,Finn AV 等^[18]将重叠 DES 或 BMS 置于经球囊损伤兔子的髂动脉处,增加支架处局部药物浓度,发现重叠支架的植入部位会伴随炎性细胞的浸润以及纤维蛋白原的大量沉积,同时可抑制内皮细胞的迁移和增殖,扰乱了血管损伤后的正常修复过程,从而造成延迟愈合 (Delay Healing)。此外,阿司匹林与氯吡格雷作为冠心病抗血小板治疗的标准组合,其“抵抗”事件的发生也使

晚期血栓形成的危险性增高^[19-20]。

1.4 围手术期心肌损伤 (Perioperative Myocardial Injury, PMI) 对于急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI),及时有效的再灌注治疗已成为当前 ESC 治疗指南的首选 (I A 推荐)^[21]。然而,伴随着缺血心肌血液灌注的恢复,围手术期心肌损伤包括缺血再灌注损伤、无复流或慢复流、围手术期 MI 问题却接踵而来,Hermann^[22]根据 PCI 术后患者肌酸激酶同工酶 (Creatine Kinase MB Isoenzyme, CK-MB) 升高大于常值 3 倍的水平判断,发现 4 484 例 PCI 后患者有 15.8% 出现了 PMI。Saadeddin 等^[23]以术后 24 h 心肌钙蛋白-I (Cardiac Troponin I, TnI) 增高作为评判依据,发现 PCI 术后至 24 个月出现 MI 复发、再次 PCI、冠脉搭桥 (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG)、心源性死亡的发生率分别为 54%、46%、4%、4%,PMI 已成为影响 PCI 患者预后的重要因素,降低了 PCI 患者的远期获益^[24]。PMI 可能的机制有:1) 球囊扩张或支架植入导致斑块内血栓、脂质碎片脱落,导致微血管栓塞^[25];2) 球囊扩张或导管激惹、刺激等,导致干预动脉的血管痉挛,若血管痉挛较长时间则会导致心肌灌注不足^[26];3) 行 PCI 过程中,局部内膜破裂导致内膜下组织暴露,血小板激活、聚集、脱落,阻塞远端血管^[27];4) PCI 过程中冠状动脉内膜撕裂,假腔形成,真腔受压阻塞,中膜暴露又可诱发血小板凝聚,导致管腔急性闭塞^[28];5) 由于罪犯血管的再开通,可诱发 IRA 的氧化应激反应、细胞内钙超载及炎症反应,造成 IRA 支配心肌的缺血再灌注损伤 (Ischemic Reperfusion Injury, I/R)^[29]。由于药物涂层支架、血栓抽吸术、抗血小板药物等新产品、新技术的不断研发应用,使得除 I/R 之外的其他病理环节得到一定程度地控制,故针对 I/R 致 PMI 的相关病理机制和干预措施的评价逐步成为当前研究的热点。

2 中医药干预 PCI 术后的循证研究

PCI 作为一种机械性的介入手段,其操作本身可伴随内膜撕裂、冠脉痉挛、微血管栓塞、血小板活化、氧化应激、炎症反应等多个病理环节,而且作为一种局部治疗手段,PCI 并不能终止全身动脉粥样硬化的进程^[30-31],动脉粥样硬化的进一步发展及 PCI 机械刺激产生的病理反应相叠加,是引起 PCI 术后冠脉再狭窄、无复流、血栓形成、心肌损伤进一步加重的根本原因。目前,西医学防治 PCI 术后问题多采用可以作用于不同病理环节的特异性靶向药物或实施再次血运重建 (PCI 或 CABG) 的模式,常

见干预方案有阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物防止血栓形成,他汀类药物降脂、稳定斑块, β -受体阻滞剂、ACEI类药物保护心肌、防止心室重塑,钙通道阻滞剂抑制钙超载减轻再灌注损伤,腺苷、硝酸甘油等扩血管药物防止无复流等。上述干预措施经过国内外基础和临床研究证实,在抑制血栓形成、稳定斑块、防止心室重塑等方面确有疗效,在冠心病的防治工作中发挥着重要作用,但也不可避免地存在一些问题和争议,如阿司匹林、氯吡格雷在有效抑制血小板活化的同时也会增加出血风险^[32-34];8%~40%长期服用阿司匹林的患者会出现“抵抗”事件^[20,35],而短期抗血小板治疗并不能使PCI患者的远期预后获益^[17]; β -受体阻滞剂、ACEI类药物存在明确的使用禁忌;腺苷等扩血管药物在减轻NR现象、改善患者远期预后和降低死亡率方面疗效并不确切^[36-38]等问题,说明针对PCI术后常见问题的防治尚有较大的探索空间。中药具有多靶点、多层次干预的特色和优势,可同时干预PCI术后的多个病理环节,起到整体调节的作用。与此同时,针对不同患者、冠心病的不同阶段,中医药在辨证论治的基础上可以灵活地调整治疗方案,体现出了个体化的治疗特点。随着PCI在国内大中型中医院的普及,中医药对PCI后相关问题的疗效及机制探讨也成为了研究的热点,尤其是近年来国家对中医事业的重视与投入增加,使得符合循证医学要求的中医药防治PCI后相关问题领域的多中心、随机对照试验研究日益增多,其中许多证据等级较高的研究,较好的证明了中医药防治PCI术后问题的疗效和优势,使得中医药在防治冠心病及PCI后相关问题方面显示出了较为广阔的应用前景。

2.1 芎芍胶囊防治冠心病 PCI 术后再狭窄 2006年陈可冀院士报道了我国首例多中心、前瞻、随机、双盲、安慰剂平行对照的中药干预PCI术后再狭窄的临床试验——“芎芍胶囊预防冠心病介入治疗后再狭窄的临床研究”。该研究提出的背景为:陈可冀院士提出了“再狭窄属于‘血瘀证’范畴,血瘀证候的轻重程度是再狭窄发生与否的重要影响因素,基本治法应为‘活血化瘀’”的理论;并在此理论和基础研究的指导下将活血化瘀名方“血府逐瘀汤”优化为赤芍、川芎2味,从而组成了芎芍胶囊。本研究由中国中医科学院西苑医院承担,设立北京安贞医院、北京同仁医院、中日友好医院、广东省中医院4个合作中心,该研究成功纳入335例成功行PCI的冠心病患者,随机给予芎芍胶囊+西药常规治疗或单纯

西药常规治疗6个月,一级终点设为治疗结束后冠脉造影结果证实的再狭窄,而治疗6个月内的死亡、非致死性MI、再次血运重建事件作为联合终点,结果显示145例完成血管造影的患者中,芎芍胶囊治疗组RS发生率为26.1%,对照组RS发生率为47.2%,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组 $(30.43 \pm 23.33)\%$ 冠状动脉的狭窄程度也较对照组 $(42.73 \pm 28.98)\%$ 明显缩小($P < 0.05$),治疗组未发现明显的和芎芍胶囊有关的不良反应^[39]。证实了芎芍胶囊长期干预PCI术后RS安全有效,为PCI术后中医药的长期应用提供了新的循证医学证据。该研究首创活血化瘀方药防治PCI后冠脉再狭窄,为后来中医药该方向的研究提供了方法和思路的借鉴。

2.2 通心络胶囊防治冠心病 PCI 术后无复流 心肌微血管主要由内皮细胞和基膜构成,因此保证微血管结构、功能完整性的关键在于其内皮和基膜结构、功能的完整,PCI后NR产生的核心机制即心肌微血管结构、功能的完整性遭到了破坏^[40-41]。通心络是在中医络病理论的指导下建立的通心络方剂,其中人参、全蝎、水蛭、蝉蜕、蜈蚣、冰片、赤芍等为其主要成分,功效益气活血,通络止痛。基础研究已经证实通心络胶囊可以保护梗死心肌再流区及无再流区微血管的内皮细胞,保护内皮结构及功能的完整性,并通过降低心肌炎性反应因子表达,抗心肌细胞氧化及凋亡,而减小心肌无再流范围并缩小心肌梗死面积,减轻心肌组织病理形态学改变^[42]。临床研究方面,由北京阜外医院、北京朝阳医院、上海长征医院等9家医院共同参与开展的“通心络防治冠心病PCI术后无复流的多中心、随机、对照临床试验研究”,通过纳入STEMI急诊PCI治疗的患者219例,给予为期6个月的通心络+PCI+阿司匹林+波力维(治疗组)或安慰剂+PCI+阿司匹林+波力维(对照组)的干预措施,观察2组在心电图、核素扫描、心肌声学造影、超声室壁运动变化等疗效指标的差异,结果显示通心络治疗组可降低心电图ST段回落幅度和完全回落率、降低24h内无复流发生率、提高核素17节段心肌充盈指数和心肌血流灌注值^[43]、降低左室舒张末容积、提高左室射血分数^[44],且与安慰剂比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。该研究证实了在常规西药的基础上,通心络胶囊具有降低STEMI患者PCI术后无再流发生率、缩小无再流面积和梗死面积、显著改善STEMI后心脏功能的作用,且长期服用安全^[43]。

2.3 芪参益气滴丸对 MI 二级预防的临床研究 PCI 术后需要长期应用抗血小板药物,然而其伴随的远期出血风险,使得联合心血管事件的发生率及死亡风险也大大提高^[45],从而可能掩盖 PCI 术本身所带来的益处。“芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究”是由中国中医科学院张伯礼院士领衔,全国 16 个分中心、84 家医院、近 500 名研究人员参与的大型多中心、随机盲法试验研究。该研究共纳入 3 508 例 MI 患者,以阿司匹林为阳性对照药物,平均随访达 37 个月,其结果显示芪参益气滴丸能有效降低血小板聚集率、血小板黏附率及血小板活化指标,降低血栓形成风险;在心因性死亡、非致死性再次 MI、非致死性卒中复合终点事件方面,与阿司匹林二级预防效果相当;同时芪参益气滴丸还对患者心绞痛积分和生活质量评分有改善作用,且芪参益气滴丸的安全性更好^[46]。该研究对确立中医药在冠心病二级预防中的作用具有重要的意义。

2.4 丹参制剂干预 PCI 围手术期心肌损伤的临床研究 围手术期心肌损伤包括心肌缺血再灌注损伤、术后无复流或慢复流现象及围手术期的再发 MI^[47]。MI 患者的罪犯血管再通后,仍有 25% 的患者出现无复流或慢复流现象,未能真正有效地恢复心肌细胞的再灌注水平^[48]。Topol EJ 等^[49]根据 CK-MB 升高水平判断,发现 3 478 个接受 PCI 的患者中,24% 的患者出现了围手术期的再发 MI。如何减轻 PCI 术后人群围手术期心肌损伤也已逐渐成为中医药的研究焦点和方向。首都医科大学北京中医医院刘红旭教授主持的国家自然科学基金项目——“益气逐瘀法后处理对心肌缺血再灌注损伤内源性保护机制的影响研究”,初步研究结果显示,丹参类制剂能够降低择期 PCI 围手术期血清 CK 及 CK-MB 水平,对围手术期心肌具有一定的保护作用^[50]。由北京中医医院、北京安贞医院、中国人民解放军总医院合作完成的首发基金联合攻关项目——“应用超声新技术评价 PCI 围术期丹红注射液对不稳定型心绞痛患者的心肌保护作用研究”,进一步证实了 PCI 围术期应用丹参类制剂-丹红注射液可有效减少中高危不稳定性心绞痛患者 PCI 术所致心肌损伤,可有效改善中高危不稳定性心绞痛患者局部室壁运动情况,并且治疗组在 PCI 术后再发 MI 的机率显著低于对照组(19.5% vs 42.9%, $P < 0.05$)^[51]。

2.5 中医药干预 PCI 术远期预后的循证研究

2.5.1 通冠胶囊改善冠心病介入后生活质量的临床研究 广州中医药大学的邓铁涛教授认为 PCI 具

有“破血化瘀”功效,可能使冠心病本虚症状较前加重,使得机体气血不能调和,痰瘀内生,日久阻络,再发 MI,其认为这类患者的辨证施治应以益气通脉,活血祛瘀为主。通冠胶囊即是在该理论指导下,由张敏州教授结合中西医学相关理论组方而成,该方以黄芪、丹参、水蛭等中药为主,功效益气活血,祛瘀通脉,体现了“血瘀证”和“心脾相关”2 种理论的有机结合。该方由张敏州为首的研究团队,在广东省科技厅立项课题《通冠胶囊减少气虚血瘀急性心梗介入术后左心室重构的临床研究》支持下,通过多期临床研究证实,与西医常规治疗相比,其可平衡体内凝血-纤溶系统,降脂稳定斑块,抑制心室重塑,改善 PCI 后左心室收缩功能,降低 PCI 后再狭窄发生率,并改善患者远期生活质量。可见,通冠胶囊对造成 PCI 术后再狭窄、无复流等问题的多个病理环节都具有干预作用,从而对冠心病 PCI 患者起到整体调节作用^[52-56]。

2.5.2 益气凉血生肌干预 PCI 远期预后的临床研究 基于 PCI 导致血管内皮损伤是引发一系列病理生理变化的重要启动因素的认识,中医学认为 PCI 术后再狭窄是一种创伤修复、愈合的过程,创伤的主要病机之一是气血凝滞,气滞血瘀、郁而生热,导致瘀热互结,因此,再狭窄的中药防治一方面应该扶助正气,托毒外出,使创伤毒邪移深居浅,早日使病灶趋于局灶化,另一方面应用清热法使创伤的内蕴之毒得以清解,以利于创伤的修复。在此理论的指导下,北京中医药大学的廖家桢教授创制了益气凉血生肌方用以防治 PCI 术后再狭窄改善远期预后,该方组成以生黄芪、金银花、丹参、牡丹皮为主,功效益气活血、清热解毒、凉血生肌。基于上述背景,2005 年由北京中医药大学东方医院完成的国家中管局中医药科研专项课题——“基于中医创伤修复理论探讨益气凉血生肌方干预 PCI 术后 RS 及远期预后的随机对照研究”,平均随访 10 年后证实:凉血生肌组较西药常规组可显著降低 PCI 术后复发心绞痛、支架内再狭窄、估计再狭窄的发生率,并使生存获益。该研究率先应用凉血生肌理论进行了防治 PCI 术后再狭窄的长期临床观察,一定程度上证实了凉血生肌法对 PCI 术后再狭窄和不良心血管事件等远期预后改善作用。该研究以中医治疗急性创伤的理论为依据,针对气血亏损、瘀热互结的病机,以凉血生肌法防治 PCI 术后再狭窄,符合中医中药作用多环节、多靶点以及整体治疗的特色和优势,是新的研究切入点。

2.6 在研的中医药干预冠心病血运重建后的循证研究

2.6.1 冠心胶囊综合干预冠心病血运重建后的临床研究 由广东省中医院牵头,包括 19 个分中心,10 个省、市自治区的国家科技攻关计划课题、重大疑难疾病中医防治研究课题——“冠心胶囊综合干预冠心病血运重建后的临床研究”已经启动并在紧密地进行中。该研究计划分别纳入冠心病 PCI 或 CABG 后患者 680 例、260 例,随机分为冠心胶囊组和安慰剂组,2 组在常规治疗的基础上治疗 6 个月,并随访观察冠心胶囊对主要终点指标(死亡、新发的致命性或非致命的心肌梗死)和次要终点指标(因心血管事件入院次数、再次出现心脏缺血性事件需要血运重建等)的有效性和安全性,旨在探索安全有效的冠心病介入术后的中医药干预方案。本研究采用的冠心胶囊选用红参、五爪龙、白术、法夏、三七、茯苓等组方,共奏益气除痰、祛瘀通脉之功,是全国名老中医邓铁涛教授针对冠心病血运重建后气虚血瘀病机而设,相关结果值得期待。

2.6.2 心悦胶囊、芎苳胶囊综合干预 ACS 介入后的研究 同样身为国家科技攻关计划课题、重大疑难疾病中医防治研究课题的“中西医综合干预急性冠脉综合征介入后的研究”,是由中国中医科学院西苑医院牵头,中日友好医院、北京安贞医院等大型三甲综合医院共同参与的,旨在按照循证医学要求和 GCP 标准,客观评价现代西医标准化治疗基础上结合中医干预介入后 ACS 患者疗效的大型多中心、前瞻性、随机、对照临床试验。该研究计划纳入 800 例冠心病 PCI 术后患者,随机服用心悦胶囊、芎苳胶囊和安慰剂 6 个月,并随访 12 个月。主要终点指标是心血管死亡、非致命性心肌梗死、血运重建术的发生率,次要终点指标是脑卒中、因 ACS 再住院、心功能不全、心律失常、休克、其他血栓并发症的发生率。该研究主要评价心悦胶囊(西洋参茎叶总皂苷为主要成分,功效益气养阴)和芎苳胶囊结合西药常规对 PCI 术患者远期预后的影响,能更好地体现中医药辨证论治的特色和优势,最终结果同样也值得我们期待。

3 结语

近 10 年来,国家加大了对中医药研究的政策支持和财政投入,加之循证医学的引入,无疑为中医药干预 PCI 术后的研究提供了良好的机遇和切入点。采用循证医学的方法进行中医药研究,为中医药评价的科学化、量化和规范化提供了新的途径,能更好

地为临床决策和药品研发提供可靠的医学证据,也能更好地推进中医药学的国际进程,促进世界范围内冠心病防治水平的提高。目前临床实际中,芎苳胶囊、通心络胶囊、芪参益气滴丸等经过大型循证类临床研究评价的药物在防治冠心病方面已显示出较大优势,但仍需多中心、大样本的研究来提供更加确切的证据支持以满足不断扩大的临床需求,在 PCI 治疗冠心病方面,也应针对中西医结合治疗的中远期预后等方面提供更多的循证医学证据。

参考文献

- [1] 霍勇. 2014 年我国冠脉介入总量超 50 万例,已有增速放缓趋势 [EB/OL]. http://www.ccheart.com.cn/news_view.php?cid=12678/2015-05-25.
- [2] 朱伯谦,马根山. 支架内再狭窄的治疗进展[J]. 东南大学学报:医学版,2011,30(3):525-529.
- [3] 王现涛,李浪. 介入治疗中心肌无复流的研究进展[J]. 中国循环杂志,2014,29(12):1054-1057.
- [4] 杨跃进. 心血管急症救治(12)经皮冠状动脉介入治疗的风险防范(续完)[J]. 中国循环杂志,2014,29(10):764-766.
- [5] 苏强,李浪. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤的防治进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(12):1231-1234.
- [6] Norgard NB, Abu-Fadel M. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5:873-882.
- [7] Halladin NL. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries[J]. Dan Med J, 2015, 62(4):B5054.
- [8] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10):E1150-E1162.
- [9] Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(8):777-789.
- [10] De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, et al. Clinical re-stenosis and outcome of patients hospitalized for symptomatic in-stent restenosis treated by percutaneous coronary intervention: Comparison between drug-eluting stents and bare-metal stents[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(3):209-217.
- [11] Movahed MR, Butman SM. The pathogenesis and treatment of no-reflow occurring during percutaneous coronary intervention[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2008, 9(1):56-61.
- [12] Katherine M, Abbo MD, Mark Dooris, et al. Features and outcomes of no-reflow after percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 1995, 75(12):778-782.
- [13] Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of

- left ventricular function in anterior myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1992, 85(5): 1699-1705.
- [14] Claire Bouletia, Nathan Mewtonf, Stéphane Germainc. The no-reflow phenomenon: State of the art Le no-reflow : état de l'art[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108(12): 661-674.
- [15] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic[J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 166-175.
- [16] Ito H. Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(3): 185-189.
- [17] Kaiser C, Brunner-La RHP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET) [J]. *Lancet*, 2005, 366(9489): 921-929.
- [18] Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus-or paclitaxel-eluting stents[J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 270-278.
- [19] Fabre JE, Nguyen M, Latour A, et al. Decreased platelet aggregation, increased bleeding time and resistance to thromboembolism in P2Y1-deficient mice[J]. *Nat Med*, 1999, 5(10): 1199-1202.
- [20] Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance—fact or fashion? [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(1): 42-50.
- [21] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2569-2619.
- [22] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(23): 2493-2519.
- [23] Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, et al. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome[J]. *Ann Clin Biochem*, 2002, 39(Pt 4): 392-397.
- [24] Niccoli G, Sgueglia GA, Latib A, et al. Association of baseline C-reactive protein levels with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous bifurcation intervention: a CACTUS study subanalysis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83(1): E37-E44.
- [25] Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(14): 1112-1117.
- [26] 李享, 红旭. PCI 围手术期心肌损伤中西医结合干预策略研究进展 [J]. *北京中医药*, 2012, 31(11): 864-867.
- [27] Mehran R, Dangas G, Mintz GS. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions intra vascular ultrasound study of 2256 patients[J]. *Circulation*, 2000, 101(6): 604-610.
- [28] 马依彤, 汪师贞, 森内正人. 冠状动脉夹层的血管内超声分类及其临床意义[J]. *中华心血管病杂志*, 1997, 25(2): 98-102.
- [29] Verma S, Fedak PW, Weisel RD, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist [J]. *Circulation*, 2002, 105(20): 2332-2336.
- [30] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503-1516.
- [31] 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.
- [32] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331-337.
- [33] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
- [34] Fanaroff AC, Roe MT. Contemporary Reflections on the Safety of Long-Term Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(8): 715-727.
- [35] Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani patients with coronary artery disease[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4): 1177-1782.
- [36] Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(11): 1775-1780.
- [37] Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): CD009503.
- [38] Gao Q, Yang B, Guo Y, et al. Efficacy of Adenosine in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(32): e1279.
- [39] Xu Hao, Chen Keji, Shi Dazhuo, et al. Clinical Study of Xiongshao Capsule (芎苳胶囊) in Preventing Restenosis after Coronary Interventional Treatment [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2002, 8(3): 162-166.
- [40] Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates [J]. *Heart*, 2002, 87(2): 162-188.
- [41] Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(3): 215-223.
- [42] 杨跃进, 赵京林, 荆志成, 等. 中药通心络对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(13): 883-888.
- [43] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(20): 2858-2864.
- [44] 尤士杰, 陈可冀, 杨跃进, 等. 通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后自发性改善的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(7): 604-607.

- [14] Karlsson H L, Gustafsson J, Cronholm P, et al. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—A comparison between nano- and micrometer size [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 188 (2) : 112-118.
- [15] Yan L, Chen D H, Jian Y, et al. Genotoxicity of silver nanoparticles evaluated using the Ames test and in vitro, micronucleus assay [J]. *Mutation Research/genetic Toxicology & Environmental Mutagenesis*, 2011, 745 (1-2) : 4-10.
- [16] Radziun E, Dudkiewicz W J, Książek I, et al. Assessment of the cytotoxicity of aluminium oxide nanoparticles on selected mammalian cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25 (8) : 1694-1700.
- [17] Arora S, Jain J, Rajwade J M, et al. Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro, studies [J]. *Toxicology Letters*, 2008, 179 (2) : 93-100.
- [18] Arora S, Jain J, Rajwade J M, et al. Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts and liver cells [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2009, 236 (236) : 310-318.
- [19] Chen X, Jie Z, Du S, et al. Autophagy upregulation promotes macrophages to escape mesoporous silica nanoparticle (MSN)-induced NF- κ B-dependent inflammation [J]. *Inflammation Research*, 2016, 1-17.
- [20] Soares T, Ribeiro D, Proença C, et al. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human neutrophils assessed by multiple analytical approaches [J]. *Life Sciences*, 2015, 145 : 247-254.
- [21] Taju G, Majeed S A, Nambi K S N, et al. In vitro assay for the toxicity of silver nanoparticles using heart and gill cell lines of *Catla catla*, and gill cell line of *Labeo rohita* [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part C Toxicology & Pharmacology*, 2014, 161 (5) : 41-52.
- [22] Wörle-Knirsch, J. M, Pulskamp, K, Krug, H. F. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays [J]. *Nano Letters*, 2006, 6 (6) : 1261-1268.
- [23] Wilhelmi V, Fischer U, Berlo D V, et al. Evaluation of apoptosis induced by nanoparticles and fine particles in RAW 264.7 macrophages: Facts and artefacts [J]. *Toxicology in Vitro An International Journal Published in Association with Bibra*, 2012, 26 (26) : 323-34.
- [24] Gopinath P, Gogoi S K, Chattopadhyay A, et al. Implications of silver nanoparticle induced cell apoptosis for in vitro gene therapy [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19 (7) : 075104.
- [25] Yu H Z, Li Y H, Wang R X, et al. Cytotoxicity of lidocaine to human corneal endothelial cells in vitro [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2014, 114 (4) : 352-359.
- [26] North M, Vulpe C D. Functional toxicogenomics: mechanism-centered toxicology [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11 (12) : 4796-813.
- [27] Feliu N, Fadeel B. Nanotoxicology: no small matter [J]. *Nanoscale*, 2010, 2 (12) : 2514-2520.
- [28] Sayes C, Ivanov I. Comparative study of predictive computational models for nanoparticle-induced cytotoxicity [J]. *Risk Analysis*, 2010, 30 (11) : 1723-1734.
- [29] Sadik O A, Zhou A L, Kikandi S, et al. Sensors as tools for quantitation, nanotoxicity and nanomonitoring assessment of engineered nanomaterials [J]. *Journal of Environmental Monitoring*, 2009, 11 (10) : 1782-1800.
- [30] Palmer J A, Poenitzsch A M, Smith S M, et al. Metabolic Biomarkers of Prenatal Alcohol Exposure in Human Embryonic Stem Cell-derived Neural Lineages [J]. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 2012, 36 (8) : 1314-1324.
- [31] Hadrup N, Lam H R, Loeschner K, et al. Nanoparticulate silver increases uric acid and allantoin excretion in rats, as identified by metabolomics [J]. *Journal of Applied Toxicology* *Jat*, 2012, 32 (11) : 929-933.

(2016-05-31 收稿 责任编辑:白桦)

(上接第 445 页)

- [45] Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (9) : 817-825.
- [46] 商洪才. 芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究通过专家组验收 [J]. *天津中医药*, 2010, 27 (4) : 266.
- [47] 刘红旭. 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识解读 [J]. *世界中医药*, 2016, 11 (3) : 377-380.
- [48] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 105 (18) : 2148-2152.
- [49] Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions [J]. *Circulation*, 1996, 94 (7) : 1528-1536.
- [50] 侯淑娟. 丹参粉针注射剂治疗急性心肌梗死的临床观察 [A]. 北京中医药大学络病专业委员会学术年会论文集 [C]. 北京, 2010.
- [51] 董静. 应用速度向量成像技术评价丹红注射液对不稳定型心绞痛患者 PCI 围手术期的心肌保护作用 [D]. 北京: 解放军医学院, 2014.
- [52] 王磊, 张敏州, 程康林, 等. 通冠胶囊对冠心病 PCI 术后左心室收缩功能影响的临床研究 [J]. *中药材*, 2007, 30 (2) : 247-250.
- [53] 乔志强, 张敏州, 张翔炜, 等. 通冠胶囊改善冠心病介入术后患者生命质量的随机双盲及安慰剂对照研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4 (1) : 4-5.
- [54] 陈伯钧, 苏学旭, 潘宗奇. 通冠胶囊抑制急性心肌梗死后左心室重构的临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2006, 27 (2) : 23-24.
- [55] 张翔炜, 张敏州. 通冠胶囊对冠心病经皮冠脉介入术后患者凝血纤溶系统的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24 (12) : 1065-1068.
- [56] 张敏州. 冠心病中医药循证研究进展 [J]. *循证医学*, 2009, 9 (6) : 327-331.

(2016-03-29 收稿 责任编辑:王明)