马来酸桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究

何锦来, 毛天敏, 严红军, 胡永辉

三门峡市中心医院 血管外科, 河南 三门峡 411200

摘要: **目的** 探讨马来酸桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年6月在三门峡市中心医院收治的176例下肢动脉硬化闭塞症患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各88例。对照组患者口服西洛他唑片, 100 mg/次, 2次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液, 320 mg加入生理盐水500 mL, 1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后小腿部位皮温、足背动脉超声检查指标、血流动力学指标、炎症因子和氧化应激指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组总有效率78.41%, 治疗组总有效率93.18%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组与治疗组患者小腿部位皮温较治疗前均显著提高, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者小腿部位皮温提高更明显, 差异存在统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组与治疗组患者足背动脉血管内径、血流量较治疗前均显著提高($P < 0.05$), 但峰值速度显著下降($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、细胞沉降率水平较治疗前均有显著降低($P < 0.05$); 且治疗组患者血流动力学指标降低的更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、白细胞介素-8 (IL-8)水平较治疗前均有显著降低($P < 0.05$); 且治疗组患者血清炎症因子水平降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙二醛(MDA)、过氧化脂质(LPO)水平较治疗前均显著下降($P < 0.05$); 且治疗组患者血清氧化应激指标水平下降更明显($P < 0.05$)。**结论** 桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症具有较好的临床疗效, 可显著促进患者的恢复, 促进局部血液循环, 减少炎症因子和氧化应激产物的生成, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 马来酸桂哌齐特注射液; 西洛他唑片; 下肢动脉硬化闭塞症; 血流动力学指标; 肿瘤坏死因子- α ; 细胞间黏附分子-1; 白细胞介素-8; 丙二醛; 过氧化脂质

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)06-1181-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.026

Clinical study on cinepazide maleate combined with cilostazol in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans

HE Jin-lai, MAO Tian-min, YAN Hong-jun, HU Yong-hui

Department of Vascular Surgery, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia 411200, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of cinepazide maleate combined with cilostazol in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Methods** Patients (176 cases) with lower extremity arteriosclerosis obliterans in Sanmenxia Central Hospital from January 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups with 88 cases in each group. The control group *po* administered with Cilostazol Tablets, 100 mg/time, twice daily. The treatment group was *iv* administered with Cinepazide Maleate Injection on the basis on of the control group, 320 mg added 500 mL of normal saline, once daily. All patients were treated for 2 weeks. The clinical efficacy was observed, and the changes of skin temperature of the lower leg, ultrasonic examination indexes of the dorsal artery of the foot, hemodynamic indexes, inflammatory factors and oxidative stress indexes in two groups before and after the treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rates of the control group and the treatment group were 78.41% and 93.18%, respectively, the total effective rate of the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The skin temperature in the lower leg of both the control group and the treatment group was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the skin temperature of the lower leg of the patients in the treatment group increased more

收稿日期: 2019-12-12

作者简介: 何锦来, 研究方向是下肢动脉硬化闭塞症诊治。E-mail: 64944875@qq.com

obviously ($P < 0.05$). After treatment, both the control group and the treatment group showed a significant increase in the vascular diameter and blood flow of the dorsalis pedis ($P < 0.05$), but the peak speed decreased significantly ($P < 0.05$). The improvement of the above indexes was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of whole blood high cutting viscosity, whole blood low cutting viscosity, plasma viscosity and cell sedimentation rate in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). In addition, the hemodynamic index of patients in the treatment group was more significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , ICAM-1 and IL-8 levels in both groups were significantly reduced compared with those before treatment ($P < 0.05$). Moreover, the level of serum inflammatory factors in the treatment group was more significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MDA and LPO in the two groups decreased significantly compared with those before treatment ($P < 0.05$). Moreover, the level of serum oxidative stress indexes in the treatment group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinepazide maleate combined with cilostazol has a good clinical effect in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans, and can significantly promote the recovery, promote the local blood circulation and, and can reduce the generation of inflammatory factors and oxidative stress products, which has a certain clinical application value.

Key words: Cinepazide Maleate Injection; Cilostazol Tablets; lower extremity arteriosclerosis obliterans; TNF- α ; ICAM-1; IL-8; MDA; LPO

下肢动脉硬化闭塞症是指临床上由于动脉粥样硬化造成的下肢供血动脉形成斑块或内膜增厚,导致管腔狭窄或闭塞,受影响的肢体血液供应不足所引起的一种慢性进展性疾病,主要临床表现为皮温降低、肤色苍白、间歇性跛行、静息痛等^[1]。在下肢动脉硬化闭塞症的发生发展中,小腿部位皮温、血流动力学、炎症因子水平、氧化应激产物水平也可出现相应的改变,指标水平可体现疾病的分期进展及转归预后,为临床诊治提供一定的依据。西洛他唑具有抗血小板、抗炎、抗氧化和缺血再灌注损伤保护作用^[2]。马来酸桂哌齐特具有扩张血管、改善微循环、抑制血小板聚集、减少氧自由基产生等作用^[3]。本研究选取 176 例下肢动脉硬化闭塞症患者,以探讨桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 6 月在三门峡市中心医院收治的 176 例下肢动脉硬化闭塞症患者作为研究对象,均符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》中下肢动脉硬化闭塞症(Rutherford 分期为 I~III 期)的诊断标准^[1]。其中男 92 例,女 84 例;年龄 52~74 岁,平均年龄(67.68±5.17)岁。病程 6~15 年,平均病程(9.14±3.25)年。病变部位:53 例左下肢,49 例右下肢,74 例双下肢。Rutherford 分期:45 例 I 期,98 例 II 期,33 例 III 期。合并基础疾病:113 例高血压病,96 例高脂血症,52 例 2 型糖尿病。本研究方案患者均签订知情同意书。

纳入标准 (1) 确诊为下肢动脉硬化闭塞症;(2) 未接受手术治疗;(3) Rutherford 分期为 I~

III 期;(4) 无药物过敏。

排除标准 (1) 妊娠和哺乳期妇女;(2) 有溃疡、坏疽等严重并发症;(3) 存在活动性出血病史;(4) 伴有不同程度肝肾功能不全;(5) 对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

马来酸桂哌齐特注射液由北京四环制药有限公司生产,规格 2 mL:80 mg/支,产品批号 20171106、20180605;西洛他唑片由成都利尔药业有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20171018、20180409。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 88 例。对照组男 47 例,女 41 例;年龄 54~72 岁,平均年龄(67.24±5.24)岁;病程 6~15 年,平均病程(9.16±3.23)年。病变部位:26 例左下肢,24 例右下肢,38 例双下肢。Rutherford 分期:23 例 I 期,49 例 II 期,17 例 III 期。合并基础疾病:59 例高血压病,49 例高脂血症,27 例 2 型糖尿病。治疗组男 45 例,女 43 例;年龄 52~73 岁,平均年龄(67.18±5.28)岁。病程 6~14 年,平均病程(9.18±3.21)年。病变部位:27 例左下肢,25 例右下肢,36 例双下肢。Rutherford 分期:22 例 I 期,49 例 II 期,16 例 III 期。合并基础疾病:54 例高血压病,50 例高脂血症,25 例 2 型糖尿病。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规基础治疗。对照组患者口服西洛他唑片,100 mg/次,2 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液,320 mg 加入生理盐水 500 mL,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 小腿部位皮温测定 采用红外热像仪 MTI-Standard 诊断系统,按照系统要求测定两组患者两小腿平均温度。

1.4.2 足背动脉超声检查指标 采用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声仪测定两组患者患肢足背动脉血管内径、血流量、峰值速度。

1.4.3 血流动力学指标测定 分别在治疗前后采用血液流变仪检测两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、细胞沉降率水平。

1.4.4 炎症因子测定 分别在治疗前后采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平。

1.4.5 氧化应激指标 分别在治疗前后使用硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛 (MDA) 水平, 荧光法检测血清过氧化脂质 (LPO) 水平。

1.5 临床疗效评价标准^[4]

临床治愈: 临床症状消失, 积分降至 0 分; 步行速度 60~80 步/min, 能持续步行 $\geq 1\ 000$ m; 踝肱指数 (ABI) 提高 ≥ 0.1 。显效: 临床症状明显改善, 积分降低 2 个等级; 步行速度 60~80 步/min, 持续步行距离提高 50% 以上; $0.05 < \text{ABI 提高} < 0.1$ 。有效: 症状有所改善, 积分降低 1 个等级; 步行速度 60~80 步/min, 持续步行距离提高 25% 以上; ABI 提高 0.01~0.05。无效: 症状无改善或加重, 积分未减少或有所增加; 步行速度 60~80 步/min, 持续步行距离无改善或提高小于 25%; 治疗后无改善或继续加重。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者治疗过程中是否出现头痛、头晕、失眠、恶心、呕吐等不良反应。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学数据的分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组总有效率 78.41%, 治疗组总有效率 93.18%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组小腿部位皮温比较

治疗后, 对照组与治疗组患者小腿部位皮温较治疗前均显著提高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者小腿部位皮温提高更明显, 差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组足背动脉超声检查指标比较

治疗后, 对照组与治疗组患者足背动脉血管内径、血流量较治疗前均显著提高 ($P < 0.05$), 但峰值速度较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述指标改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血流动力学指标水平比较

治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、细胞沉降率水平较治疗前均有显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血流动力学指标降低的更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	88	1	26	42	19	78.41
治疗	88	5	42	35	6	93.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组小腿部位皮温比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on skin temperature of lower leg between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	小腿部位皮温/ $^{\circ}\text{C}$	
		治疗前	治疗后
对照	88	33.96 $\pm$ 0.24	35.46 $\pm$ 0.52*
治疗	88	33.87 $\pm$ 0.28	36.07 $\pm$ 0.34* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平较治疗前均有显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清炎症因子水平降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组血清氧化应激指标水平比较

治疗后, 两组患者 MDA、LPO 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清氧化应激指标水平下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.7 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组均未出现严重不良反应事件。

3 讨论

由于受饮食文化、生活习惯改变的影响, 加之我国老龄化社会的到来, 下肢动脉硬化闭塞症发病率不断提高。下肢动脉硬化闭塞症是由动脉发生粥样硬化改变而形成的血管狭窄性疾病, 多发于血流较快并多有局部涡流的动脉分叉处, 动脉粥样硬化

表 3 两组足背动脉超声检查相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ultrasound indexes of dorsalis pedis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血管内径/mm		血流量/(mL·min ⁻¹)		峰值速度/(m·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	88	1.46 ± 0.32	1.71 ± 0.37*	21.04 ± 3.68	21.46 ± 4.16*	0.93 ± 0.12	0.42 ± 0.15*
治疗	88	1.50 ± 0.34	2.03 ± 0.26* [▲]	21.06 ± 3.51	22.49 ± 3.36* [▲]	0.95 ± 0.13	0.26 ± 0.13* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血流动力学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemodynamic indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)
对照	88	治疗前	13.52 ± 2.93	28.46 ± 3.27	2.53 ± 0.54	23.25 ± 3.48
		治疗后	10.15 ± 1.24*	18.65 ± 2.77*	1.99 ± 0.42*	19.25 ± 4.35*
治疗	88	治疗前	13.47 ± 2.92	28.32 ± 3.22	2.56 ± 0.52	23.94 ± 3.51
		治疗后	8.27 ± 0.81* [▲]	13.46 ± 2.32* [▲]	1.63 ± 0.37* [▲]	14.34 ± 4.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory factors between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		ICAM-1/(ng·L ⁻¹)		IL-8/(pg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	88	49.81 ± 9.37	18.02 ± 5.42*	438.62 ± 45.14	376.9 ± 32.83*	151.37 ± 19.14	66.9 ± 15.8*
治疗	88	49.16 ± 9.13	8.24 ± 4.15* [▲]	437.65 ± 48.1	299.5 ± 23.27* [▲]	149.58 ± 18.81	49.52 ± 8.22* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 6 两组血清氧化应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum oxidative stress indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MDA/(mmol/L)		LPO/(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	88	5.62 ± 1.43	3.83 ± 1.18*	5.47 ± 1.32	4.38 ± 1.09*
治疗	88	5.54 ± 1.52	2.78 ± 0.92* [▲]	5.51 ± 1.29	3.65 ± 0.84* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

改变是动脉硬化闭塞症的病理基础^[5],可能与血流动力学异常、血管内皮损伤、脂质浸润等多种因素相互作用有关,具有病程长、致残率高特点,严重影响患者的身心健康。目前针对下肢动脉硬化闭塞症主要以改善下肢缺血症状、延缓病程、提高患者生活质量为基本原则,因此如何延缓动脉粥样硬化的发展和有效的建立血液循环已成为治疗的重点。

西洛他唑是一种磷酸二酯酶III型抑制剂,广泛应用于外周动脉疾病、脑血管疾病等疾病中,具有抑制血小板聚集、血管扩张等作用^[6]。刘永升等^[7]研究发现,西洛他唑可通过降低炎症因子的浓度,调脂,降低MMP-9等途径改善老年下肢动脉硬化闭塞症患者的症状,具体良好的疗效。马来酸桂哌齐特是一种具有腺苷增效、弱钙拮抗剂双重作用的药物,研究显示其能提高机体组织内的腺苷浓度,阻止细胞内的钙离子超载,扩大腺苷扩血管效应,改善微循环,降低血液粘度,同时还能抑制血小板聚集和炎症因子释放,延缓动脉硬化^[8-9]。本研究采用桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症,结果表明,桂哌齐特联合西洛他唑可有效提高患者的足背动脉血管内径、血流量,降低血流峰值,具有改善局部血液循环的作用,从而改善小腿皮肤温度,具有良好的临床疗效。

研究表明,血流动力学异常是下肢动脉硬化闭塞症发生的一个重要因素,血沉速度的加快、血液黏度的增加可进一步加重病情的进展^[10]。炎症因子参与了动脉粥样硬化的发生、发展,TNF- α 可损伤血管内皮细胞,诱导脂质沉淀形成动脉粥样硬化斑块^[11]。ICAM-1介导内皮细胞与血小板、白细胞间的起始黏附,促进内皮细胞活化,与动脉硬化闭塞症严重程度密切相关^[12]。IL-8可诱导单核细胞趋化,增强中性粒细胞黏附、移行,并能诱导血管平滑肌细胞的增殖^[13]。氧化应激是动脉粥样硬化的重要病理环节,下肢动脉硬化闭塞症发生发展过程中,体内活性氧自由基与抗氧化剂的失衡,氧化应激反应激活,氧自由基大量生成,与细胞中的脂质、核酸发生反应,造成组织损伤,大量产生MDA、LPO等氧化产物^[14],MDA、LPO水平高低可以反映疾病的转归。本研究结果显示,对照组和治疗组中,患者经治疗后血流动力学指标、炎症因子、氧化应激产物水平均有下降,且治疗组下降更显著,表明桂哌齐特联合西洛他唑可

有效促进局部血液循环,减少炎症因子和氧化应激产物的生成,从而提高临床疗效。

综上所述,桂哌齐特联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症具有较好的临床疗效,可显著促进患者的恢复,促进局部血液循环,减少炎症因子和氧化应激产物的生成,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [2] Pande R L, Hiatt W R, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication [J]. *Vasc Med*, 2010, 15(3): 181-188.
- [3] 张丽, 黄道飞, 刘胜. 心脑血管病新药马来酸桂哌齐特药及临床综述 [J]. 中国临床医药研究杂志, 2002, (76): 7002-7003.
- [4] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016年修订稿) [J]. 北京中医药, 2016, 35(10): 909-910.
- [5] 谷涌泉, 张建. 下肢血管外科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010(10): 14-22.
- [6] 涂强, 曹政, 等. 西洛他唑的药理作用机制及其临床应用的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(6): 644-648.
- [7] 刘永升, 魏梅, 刘会英, 等. 西洛他唑对老年下肢动脉硬化闭塞症患者超敏C反应蛋白、血脂及基质金属蛋白酶-9的影响 [J]. 实用老年医学, 2012, 26(4): 285-287.
- [8] Muramatsu I, Sakakibara Y, Hong S C, et al. Effects of cinepazide on the purinergic responses in the dog cerebral artery [J]. *Pharmacology*, 1984, 28: 27-33.
- [9] 黄艳玲, 张敏, 余宏. 马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者血清IL-1 β 、IL-6及神经功能缺损程度的影响 [J]. 重庆医学, 2011, 40: 2532-2533.
- [10] 韩旭. 血液流变学对下肢动脉硬化闭塞症影响的临床分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [11] 郑昌柱, 任雨笙, 李兰蓀, 等. 血脂、LP(a)及TNF- α 水平变化及在动脉粥样硬化过程中的作用 [J]. 重庆医学, 2015, 44(2): 171-3.
- [12] 苏敏, 钟翠平. 动脉粥样硬化病变中黏附分子ICAM-1、VCAM-1及E-selectin的表达 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1066-1068.
- [13] 辛辉. Lp-PLA2和IL-8与动脉粥样硬化关系的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [14] Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organ J*, 2012, 5(1): 9-19.