

曲美他嗪治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症膝下远端动脉病变的疗效观察

李阳春, 栗力*, 曹月娟

天津市人民医院 血管疾病诊疗中心, 天津 300121

摘要:目的 探究曲美他嗪治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症膝下远端动脉病变的临床疗效。方法 选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月天津市人民医院血管中心收治的 113 例糖尿病下肢动脉硬化闭塞症膝下远端血管病变患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组 (54 例) 和治疗组 (59 例)。对照组给予抗血小板、扩血管、降血脂、降糖等常规治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸曲美他嗪缓释片, 20 mg/次, 3 次/d。两组均连续治疗 1 个月。观察两组的临床疗效, 随访 12 个月, 比较两组治疗 1、3、6、12 个月的血管累积通畅率、ABI 指数、跛行距离。结果 治疗后, 治疗组的总有效率为 96.61%, 明显高于对照组的 85.19%, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1、3、6、12 个月, 治疗组患者血管累积通畅率、ABI 及跛行距离均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 曲美他嗪治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症具有较好的疗效, 可提高血管累积通畅率、ABI 及跛距, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸曲美他嗪缓释片; 下肢动脉粥样硬化闭塞症; 膝下动脉远端血管病变; 血管累积通畅率; 跛行距离

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1488-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.031

Clinical observation on trimetazidine in treatment of diabetic lower extremity arteriosclerosis occlusive disease distal arterial disease below the knee

LI Yang-chun, LI Li, CAO Yue-juan

Diagnosis and Treatment Center of Vascular Disease, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of trimetazidine in treatment of diabetic lower extremity arteriosclerosis occlusive disease distal arterial disease below the knee. **Methods** A total of 113 patients with diabetic lower extremity arteriosclerosis occlusive syndrome and distal vascular lesions below the knee were selected and treated in Diagnosis and Treatment Center of Vascular Disease of Tianjin People's Hospital from May 2017 to May 2018. All patients were divided into control group (54 cases) and treatment group (59 cases) according to random number table method. Patients in the control group were given routine treatment such as antiplatelet, vasodilator, lowering blood lipid and blood glucose. Patients in the treatment group were additionally given Trimetazidine Dihydrochloride Modified Release Tablets, 20 mg/time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 1 month. The clinical efficacy of the two groups was observed. Follow-up period was 12 months, and the cumulative patency rate, ABI index and claudication distance of the two groups were compared after 1, 3, 6 and 12 months of treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 96.61%, which was significantly higher than that of the treatment group (85.19%), and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). After 1, 3, 6 and 12 months of treatment, the cumulative patency rate, ABI and claudication distance in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Trimetazidine has a good effect in the treatment of diabetic lower extremity arteriosclerosis occlusion, and can improve the cumulative patency rate of blood vessels, ABI and claudication, which has certain clinical application value.

Key words: Trimetazidine Dihydrochloride Modified Release Tablets; atherosclerotic occlusion of the lower limbs; distal subgenital artery vascular disease; accumulated vascular patency rate; claudication distance

下肢动脉硬化闭塞症是动脉粥样硬化所致的慢性动脉闭塞性疾病。由于糖尿病会累及大血管和微

循环, 因此糖尿病患者合并下肢动脉硬化闭塞症的发生率更高, 对于糖尿病合并膝下动脉远端末梢病

收稿日期: 2020-12-28

作者简介: 李阳春, 副主任医师, 研究方向是血管外科疾病的诊疗。E-mail: fengzhiwu481@163.com

*通信作者: 栗力

变患者, 往往临床缺血症状明显, 其缺血性坏疽发生率也更高, 此类患者大多不宜进行手术治疗, 预后不良^[1]。曲美他嗪是哌嗪类衍生物, 是代谢类药物, 可优化心肌能量代谢, 改善冠状动脉的微循环, 减少心绞痛发作, 增加最大心输出量、改善心脏功能, 提高运动耐量。有文献研究, 口服曲美他嗪可以改善骨骼肌的葡萄糖代谢、增加骨骼肌的携氧能力, 从而改善下肢动脉的血运, 可改善间歇性跛行症状, 增加步行距离^[2]。但是否能提高下肢动脉血管通畅率, 增加患者跛行距离, 减轻临床缺血症状, 未见相关报道。本研究评价曲美他嗪对下肢动脉硬化闭塞症膝下远端血管病变患者的疗效, 为改善下肢动脉硬化闭塞症膝下远端血管病变患者预后, 提高下肢动脉硬化闭塞症膝下远端血管病变患者生活质量提供新思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月天津市人民医院血管中心收治的糖尿病下肢动脉硬化闭塞症膝下远端血管病变患者 113 例, 其中男 78 例, 女 35 例; 年龄 63~81 岁, 平均年龄 (71.2±2.3) 岁。

纳入标准 符合 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的糖尿病的诊断标准。出现糖尿病相关症状 (包括饭量增加、饮水量增加、排尿量增多及在不明原因下体质量下降等典型症状。踝臂指数 (ABI) 及影像学检查证据 (影像学检查 CTA 或 MRA 显示相应下肢动脉的狭窄或闭塞等病变) 符合膝下下肢动脉硬化闭塞的诊断标准, 无手术指征。患者均签订知情同意书。经过医院伦理委员会通过。

排除标准 糖尿病酮症酸中毒者; 心、肺、肝、肾功能不全者; 合并感染或胃肠道、神经、血液系统等严重的全身性疾病者; 妊娠试验阳性者; 凝血功能障碍或有出血倾向者; 吸毒或酗酒史者。

1.2 药物

盐酸曲美他嗪缓释片由施维雅 (天津) 制药有限公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 2008324、2010535、2011502。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组 (54 例) 和治疗组 (59 例)。其中对照组男性 37 例, 女性 17 例; 平均年龄 (67.43±6.92) 岁; 合并高血压 36 例, 高血脂 16 例, 合并冠心病 18 例, 吸烟史 27 例; ABI (0.45±0.20), 跛距 (228.12±33.34) m。

治疗组男性 41 例, 女性 18 例; 平均年龄 (65.73±7.44) 岁; 合并高血压 29 例, 高血脂 17 例, 合并冠心病 19 例, 吸烟史 31 例; ABI (0.46±0.23), 跛距 (232.35±29.21) m。两组一般资料和 Fontaine 分期比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组给予抗血小板、扩血管、降血脂、降糖等常规治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸曲美他嗪缓释片, 20 mg/次, 3 次/d。两组均连续治疗 1 个月。

1.4 临床疗效判断标准^[3]

显效: 间歇性跛行消失, 无静息痛, 溃疡愈合, 患侧足背及胫后动脉恢复搏动, ABI>0.7; 有效: 间歇性跛行明显减轻, 无静息痛, 溃疡缩小, 患侧足背及胫后动脉恢复微弱搏动; 无效: 无变化, 症状及体征同治疗前; 恶化: 间歇性跛行或静息痛加重, 患侧足背及胫后动脉搏动仍完全不能扪及, ABI 下降, 足或足趾溃疡范围扩大, 甚至需截肢。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

所有患者随访 12 个月, 检测治疗前, 治疗 1、3、6、12 个月的 ABI、跛行距离、血管累积通畅率 (每条患肢包括髂外动脉、股总动脉、股浅动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉、腓动脉/胫腓干)。其中血管通畅情况由美国 GE 高端彩色多普勒 Voluson E8 超声诊断仪检查确定, 患肢每部分血管的局部或全程闭塞标记为阳性指标; ABI 数值应用水银式血压表分别测量上肢和下肢血压进行下肢与上肢收缩压数值对比; 跛行距离应用平板行走器记录患者开始行走至出现下肢缺血症状距离数值。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中出现的不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行数据统计学分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间两两比较采用 *t* 检验, 多组计量资料比较采用单因素方差分析, 计数资料用百分比表示, 等级资料组间比较采用秩和检验, 样本率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 96.61%, 明显高于对照组的 85.19%, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血管积累通畅率、ABI、跛距比较 通畅率、ABI 及跛距均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗 1、3、6、12 个月, 治疗组患者血管累积 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	54	8	38	4	4	85.19
治疗	59	15	42	1	1	96.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血管积累通畅率、ABI、跛距比较

Table 2 Comparison on vascular accumulation patency rate, ABI, and claudication between the two groups

组别	n/例	观察时间	血管积累通畅率/%	ABI	跛行距离/m
对照	54	治疗 1 个月	88.89	0.43 ± 0.21	196.22 ± 28.32
		治疗 3 个月	81.48	0.40 ± 0.18	178.34 ± 38.52
		治疗 6 个月	70.37	0.38 ± 0.15	169.35 ± 46.45
		治疗 12 个月	59.26	0.32 ± 0.15	154.37 ± 34.48
治疗	59	治疗 1 个月	98.31*	0.52 ± 0.23*	226.73 ± 34.48*
		治疗 3 个月	94.91*	0.55 ± 0.22*	292.47 ± 38.98*
		治疗 6 个月	91.52*	0.63 ± 0.19*	361.47 ± 36.29*
		治疗 12 个月	88.14*	0.68 ± 0.20*	487.45 ± 35.58*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.3 两组患者随访情况比较

随访发现, 共有 3 名患者, 共计 3 条肢体行截肢手术, 其中对照组 2 例、治疗组 1 例。共出现 7 例出血事件, 均为少量出血事件, 包括 2 例鼻衄, 3 例皮下瘀斑或出血点, 1 例睑结膜出血, 1 例肉眼血尿, 经短暂 (时间 < 2 周), 停用抗血小板药后症状均改善, 对照组、治疗组的出血事件发生率分别为 7.41%、5.08%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病患者血糖较高, 累及多处血管, 病变范围广泛, 程度严重, 会明显增加糖尿病患者的病死率。有研究显示, 糖尿病患者合并发生心脑血管疾病的风险是正常人群的 3~5 倍。糖尿病患者在远期 10 年后发生下肢动脉粥样硬化闭塞症的几率为非糖尿病人群的 4 倍。高血糖状态下, 血管易产生大量糖基化产物, 增加血液淤滞度, 并产生氧化反应, 造成内皮细胞功能障碍, 导致血管痉挛、收缩、抗凝能力降低, 从而使血栓发生率上升, 最终形成动脉粥样硬化。由于糖尿病会受累大血管和微循环, 因此糖尿病患者合并下肢动脉硬化闭塞症的发生率

更高, 尤其缺血性坏疽发生率也更高。有文献报道, 小腿主干动脉阻塞的非糖尿病患者发生近端动脉病变率为 21%, 而糖尿病患者几乎全部伴有近端动脉损害^[4]。此外, 糖尿病患者的性激素、胰岛素、生长激素等激素水平异常、血管内皮功能紊乱、血小板功能异常, 这些会加剧动脉粥样硬化。

曲美他嗪作为 3-KAT 酶抑制剂, 能有效抑制炎症反应, 改善血管内皮功能, 降低血管阻力, 改善微循环。曲美他嗪抑制炎症反应作用机制可能为通过抑制脂肪酸的氧化程度来减弱细胞酸中毒现象; 通过释放更多硝酸盐并生成更多介导血管舒张因子从而逆转血管内皮的细胞损伤现象; 减少中性粒细胞的浸润从而为炎症的减轻提供条件; 抑制生成氧化自由基, 增加血中超氧化物歧化酶和血中过氧化物酶水平减轻炎症反应, 具体的机制为通过对氧自由基进行清除从而减少自由基对内膜造成的损伤; 通过减弱 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 使得 Ca^{2+} 在内皮细胞内的含量增加, 内皮舒张因子合酶得以激活并介导生成内皮舒张因子; 缓解细胞内的酸中毒现象, 最终使得肌肉组织血缺氧状态改善^[5]。

下肢动脉硬化闭塞症导致的血流灌注不足参与了下肢动脉疾病的损伤机制, 主要反映为肌肉线粒体酶表达异常, 以及与无氧呼吸相关的线粒体呼吸改变, 从而使骨骼肌能量供给减少。对于细胞来说, 线粒体的两大功能对其影响深刻: 维持 Ca^{2+} 的平衡及合成 ATP。这两大功能有所需同一共同条件: H^+ 电化学梯度处在正常的水平。在缺氧的状况下, 线粒体内的 Ca^{2+} 如果超负荷就会引起氧化磷酸化障碍、线粒体肿胀。曲美他嗪可与膜上的可通透性蛋白结合并使之失活以抑制 Ca^{2+} 引起的线粒体肿胀。在生理状况下, 曲美他嗪能够提高 Ca^{2+} 的通透性, 从而使整个细胞的能量代谢得以提高^[6]。有研究表明, 曲美他嗪能保护其缺氧状态下呼吸链的活性, 可以改善骨骼肌的葡萄糖代谢、增加骨骼肌的携氧能力, 从而改善下肢动脉的血运, 可改善间歇性跛行症状, 增加步行距离^[7]。

本研究结果显示, 治疗 1、3、6、12 个月, 常规药物治疗基础上给予曲美他嗪治疗, 与同期对照组对比显示, 治疗组患者血管通畅率明显提高, 证实曲美他嗪可延缓下肢动脉硬化闭塞症病情进展, 能够改善此类患者间歇性跛行症状, 增加步行距离; 增加患肢远端血供, 提高运动耐量, 改善下肢动脉缺血程度, 从而改善此类患者临床症状, 降低截肢风险, 改善预后。

综上所述, 曲美他嗪治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症具有较好的疗效, 可提高血管累积通畅率、ABI 及跛距, 具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李阳春, 栗力, 曹月娟, 等. 糖尿病患者股-腘人工血管移植术后再闭塞的治疗 [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(2): 167-168.
- [2] Romualdo B, Maridia S, Loretta V, *et al.* Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1102-1108.
- [3] Norgren L, Hiatt W R, Dormandy J A, *et al.* Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII) [J]. *Eur J Vase Endovase Surg*, 2007, 33(Suppl 1): S1-75.
- [4] Kondo K, Yanishi K, Hayashida R, *et al.* Long-term clinical outcomes survey of bone marrow-derived cell therapy in critical limb ischemia in Japan [J]. *Circ J*, 2018, 82(4): 1168-1178.
- [5] Li Y, Wang D, Hu C, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive trimetazidine therapy for acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiol*, 2016, 135(3): 188-195.
- [6] Suner A, Cetin M. The effect of trimetazidine on ventricular repolarization indexes and left ventricular diastolic function in patients with coronary slow flow [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(5): 398-404.
- [7] Shimada Y, Kino N, Yano K, *et al.* Transcollateral retrograde approach with rendezvous technique for recanalization of chronically occluded tibial arteries [J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19: 620-626.

[责任编辑 金玉洁]