

脉管复康片联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究

朱盛兴¹, 张雷¹, 焦小平¹, 牛哲¹, 刘秀梅²

1. 河南中医药大学人民医院 郑州人民医院 血管外科, 河南 郑州 450003

2. 河南中医药大学人民医院 郑州人民医院 临床药学科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 观察脉管复康片联合西洛他唑片治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。**方法** 选取2019年4月—2020年12月河南中医药大学人民医院(郑州人民医院)收治68例下肢动脉硬化闭塞症患者,根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各34例。对照组口服西洛他唑片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脉管复康片,4片/次,3次/d。两组患者治疗8周。观察两组的临床疗效,比较两组的动脉硬化指标、血流动力学指标、血管内皮功能指标。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率为88.24%,高于对照组的67.65% ($P < 0.05$)。治疗后,两组踝肱指数(ABI)升高,血管内径扩大,峰值流速降低,血流量增加 ($P < 0.05$),且治疗后,治疗组峰值流速低于对照组,ABI、血流量、血管内径高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、细胞沉降率降低 ($P < 0.05$),且治疗后,治疗组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、细胞沉降率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组内皮素-1(ET-1)、血栓素B₂降低,6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})、一氧化氮(NO)升高 ($P < 0.05$),且治疗后,治疗组ET-1、血栓素B₂低于对照组,6-keto-PGF_{1α}、NO高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 脉管复康片联合西洛他唑片治疗下肢动脉硬化闭塞症具有较好疗效,可提高ABI,减轻下肢缺血症状,促进局部血液循环,改善血管内皮功能,有一定的应用价值。

关键词: 脉管复康片; 西洛他唑片; 下肢动脉硬化闭塞症; 动脉硬化指标; 血流动力学指标; 血管内皮功能指标

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)12-2569-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.020

Clinical study on Maiguan Fukang Tablets combined with cilostazol in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans

ZHU Sheng-xing¹, ZHANG Lei¹, JIAO Xiao-ping¹, NIU Zhe¹, LIU Xiu-mei²

1. Department of Vascular Surgery, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine (People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450003, China

2. Department of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine (People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Maiguan Fukang Tablets combined with Cilostazol Tablets in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Methods** Patients (68 cases) with lower extremity arteriosclerosis obliterans in People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine (People's Hospital of Zhengzhou) from April 2019 to December 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. Patients in the control group were *po* administered with Cilostazol Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Maiguan Fukang Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and arteriosclerosis index, hemodynamic index, and vascular endothelial function index in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 88.24%, which was higher than 67.65% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ABI in two groups were increased, but the vessel diameter expanded, peak flow rate in two groups were decreased, and the blood flow in two groups were increased ($P < 0.05$). After treatment, the peak flow rate in the treatment group was lower than that in the control group, and the ABI, blood flow, and vessel diameter in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood low shear viscosity, whole blood high

收稿日期: 2021-10-18

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191071)

作者简介: 朱盛兴(1976—),男,河南洛阳人,副主任医师,博士,从事血管外科疾病方面的研究。E-mail: tougao20210115@163.com

shear viscosity, plasma viscosity, and cell sedimentation rate in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma viscosity, and cell sedimentation rate in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1 and thromboplug B₂ in two groups were decreased, but the 6-keto-PGF_{1 α} and NO in two groups were increased ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1 and thromboplug B₂ in the treatment group were lower than those in the control group, and 6-keto-PGF_{1 α} and NO were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Maiguan Fukang Tablets combined with Cilostazol Tablets has clinical curative effect in treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans, can improve ABI, reduce the symptoms of lower limb ischemia, promote local blood circulation, and improve vascular endothelial function, which has a certain application value.

Key words: Maiguan Fukang Tablets; Cilostazol Tablets; lower extremity arteriosclerosis obliterans; arteriosclerosis index; hemodynamic index; vascular endothelial function index

下肢动脉硬化闭塞症指动脉粥样硬化累及下肢动脉, 导致动脉狭窄或闭塞, 引起间歇性跛行或肢体坏死等症状的疾病^[1]。下肢动脉硬化闭塞症患者中约有 50% 最终会接受截肢处理, 而在这些截肢患者中, 也有近半数的患者寿命只有 2~4 年^[2]。因此如何更好地治疗下肢动脉硬化闭塞症、减少截肢的发生率是当今一大紧迫问题。现临床针对该病无特异性方案, 多以改善局部循环、缓解阻塞为主。西洛他唑具有扩张血管、抗血栓、抗血小板聚集等多重作用, 是以往治疗下肢动脉硬化闭塞症的常用药物^[3], 但该药存在停药后极易复发, 且长期使用不良反应较大等不足。脉管复康片是临床治疗下肢动脉硬化闭塞症的常用中药制剂, 具有活血化瘀、通经活络的功效^[4]。本研究采用脉管复康片联合西洛他唑片治疗下肢动脉硬化闭塞症, 为临床选择治疗方案提供支持。

1 资料方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 4 月—2020 年 12 月河南中医药大学人民医院(郑州人民医院)收治的 68 例下肢动脉硬化闭塞症患者。其中男 43 例, 女 25 例; 年龄 51~80 岁, 平均 (62.61 ± 5.18) 岁; 发病部位: 左下肢 31 例, 右下肢 24 例, 双下肢 13 例; 病程 6 个月~6 年, 平均 (2.95 ± 0.62) 年; 合并疾病: 高血压、糖尿病、脑血管、冠心病分别为 11、15、9、6 例。Fontaine 分期: II a、II b、III 期分别为 27、21、20 例。研究方案通过本院伦理学委员会批准。本研究中的患者诊断标准依据《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[5], 血管多普勒超声等检查确诊, 踝肱指数 (ABI) ≤ 0.9 。

纳入标准: (1) Fontaine 分期属于 II a、II b、III 期的患者; (2) 均签订知情同意书者; (3) 对脉管复康片、西洛他唑片等药物均耐受者。

排除标准: (1) 控制不良的精神疾病患者; (2) 患肢破溃者、坏死和感染者; (3) 入组前 2 周内参与其他研究治疗者; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 合并重要脏器功能不全者; (6) 血管炎性病变、免疫性病变、外力损伤血管等其他缺血性疾病。

1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 34 例。其中对照组男 21 例, 女 13 例; 年龄 51~79 岁, 平均 (62.38 ± 4.52) 岁; 发病部位: 左下肢 15 例, 右下肢 12 例, 双下肢 7 例; 病程 6 个月~5 年, 平均病程 (2.93 ± 0.42) 年; 合并疾病: 高血压、糖尿病、脑血管、冠心病分别为 5、8、4、3 例。Fontaine 分期: II a、II b、III 期分别为 13、11、10 例。治疗组男 22 例, 女 12 例; 年龄 53~80 岁, 平均年龄 (62.84 ± 5.37) 岁; 发病部位: 左下肢 16 例, 右下肢 12 例, 双下肢 6 例; 病程 8 个月~6 年, 平均 (2.97 ± 0.51) 年; 合并疾病: 高血压、糖尿病、脑血管、冠心病分别为 6、7、5、3 例。Fontaine 分期: II a、II b、III 期分别为 14、10、10 例。两组患者的一般资料组间对比无差异, 具有可比性。

两组患者均给予降压、血糖控制、调脂, 治疗期间营养膳食、禁烟酒, 保护患肢, 清洁, 保湿, 防止外伤。对照组口服西洛他唑片(蓬莱诺康药业有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 20190128、20191216、20200614), 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服脉管复康片(天津同仁堂集团股份有限公司生产, 规格 0.6 g/片, 产品批号 20190217、20191110、20200723), 4 片/次, 3 次/d。两组患者治疗 8 周。

1.3 临床疗效判定依据^[6]

下肢肢体麻木、疼痛、间歇性跛行等临床症状消失, ABI 提高 ≥ 0.1 , 步行速度 60~80 步/min, 能持续步行 ≥ 1000 m 为临床治愈。下肢肢体麻木、疼

痛、间歇性跛行等临床症状明显改善, $0.05 < \text{ABI}$ 提高 < 0.1 , 步行速度 $60 \sim 80$ 步/min, 持续步行距离提高 50% 以上为显效。下肢肢体麻木、疼痛、间歇性跛行等临床症状有所改善, 步行速度 $60 \sim 80$ 步/min, 持续步行距离提高 25% 以上, ABI 提高 $0.01 \sim 0.05$ 为有效。治疗后无改善或继续加重, 步行速度 $60 \sim 80$ 步/min, 持续步行距离无改善或提高小于 25% 为无效。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 动脉硬化指标 治疗前后使用日本 Colin 公司动脉硬化检测仪测量并计算 ABI 。使用美国 Volcano 公司 IVG3-VH 血管内超声仪测定足背动脉血管内径、峰值流速和血流量。

1.4.2 血流动力学指标、内皮细胞功能指标 治疗前后抽取两组患者清晨空腹肘静脉血 6 mL, 一部分血液采用 South990 系列血液流变仪(重庆南方数控设备股份有限公司)检测两组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、细胞沉降率。另一部分血液经 3900 r/min 离心 12 min, 取上清液待检测。采用放射免疫法检测血清内皮素-1 (ET-1)、6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)、血栓素 B_2 、一氧化氮 (NO) 水平, 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.5 不良反应观察

观察两组患者胃肠道反应、头痛、过敏、白细

胞减少等发生情况。

1.6 统计学方法

研究结果采取 SPSS 21.0 软件完成数据分析。计量资料经检验符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行组间独立样本 t 检验和组内配对 t 检验。计数资料以占比或率表示, 行 χ^2 检验。均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 88.24%, 高于对照组的 67.65% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组动脉硬化指标比较

治疗后, 两组 ABI 升高, 血管内径扩大, 峰值流速降低, 血流量增加 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组峰值流速低于对照组, ABI 、血流量、血管内径高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血流动力学指标比较

治疗后, 两组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、细胞沉降率降低 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、细胞沉降率低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组内皮细胞功能指标比较

治疗后, 两组患者 ET-1、血栓素 B_2 降低, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、NO 升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 ET-1、血栓素 B_2 低于对照组, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、NO 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	34	5	10	8	11	67.65
治疗	34	8	13	9	4	88.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组动脉硬化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 2 Comparison on arteriosclerosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	ABI	血管内径/mm	峰值流速/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	血流量/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)
对照	治疗前	0.61 ± 0.08	1.42 ± 0.19	0.91 ± 0.12	20.72 ± 2.69
	治疗后	$0.73 \pm 0.12^*$	$1.78 \pm 0.23^*$	$0.54 \pm 0.09^*$	$24.63 \pm 2.21^*$
治疗	治疗前	0.60 ± 0.11	1.48 ± 0.22	0.88 ± 0.15	20.59 ± 2.36
	治疗后	$0.91 \pm 0.14^{*\Delta}$	$2.05 \pm 0.24^{*\Delta}$	$0.37 \pm 0.08^{*\Delta}$	$29.82 \pm 3.46^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)Table 3 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	全血低切黏度/(mPa·s)	全血高切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)
对照	治疗前	11.41 ± 2.29	6.79 ± 1.32	1.82 ± 0.39	24.06 ± 2.23
	治疗后	8.06 ± 2.05*	4.07 ± 1.19*	1.36 ± 0.32*	19.41 ± 2.46*
治疗	治疗前	11.59 ± 2.32	6.48 ± 1.17	1.79 ± 0.42	24.48 ± 2.39
	治疗后	5.39 ± 1.47*▲	2.96 ± 0.83*▲	1.17 ± 0.24*▲	13.82 ± 1.86*▲

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 两组内皮细胞功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)Table 4 Comparison on endothelial cell function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	6-keto-PGF1 α /(pg·mL ⁻¹)	血栓素 B ₂ /(pg·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	24.16 ± 4.49	71.79 ± 6.37	713.20 ± 42.95	3.73 ± 0.62
	治疗后	19.32 ± 3.41*	83.56 ± 7.24*	597.08 ± 63.88*	4.62 ± 0.59*
治疗	治疗前	24.08 ± 5.31	72.25 ± 7.29	711.94 ± 50.28	3.68 ± 0.45
	治疗后	13.53 ± 3.27*▲	109.61 ± 8.35*▲	472.62 ± 57.35*▲	6.57 ± 0.50*▲

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 两组不良反应比较

对照组发生头痛 1 例、胃肠道反应 1 例、白细胞减少 1 例、过敏 1 例, 不良反应发生率为 11.76%; 治疗组发生头痛 1 例、胃肠道反应 2 例、白细胞减少 1 例、过敏 1 例, 不良反应发生率为 14.71%; 两组患者的不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

动脉粥样硬化是心血管系统疾病发病基础, 动脉粥样硬化患者一旦血栓形成, 即可出现局部动脉闭塞。下肢动脉硬化闭塞症则是动脉粥样硬化疾病进展后表现为下肢病变的并发症之一。该病的发病机制目前尚不明确, 可能与血管内皮损伤、炎症反应、血流动力学异常、脂质浸润等多种因素相互作用有关, 伴随着病程长、致残率高特点, 严重影响患者的身心健康^[7]。

目前治疗下肢动脉硬化闭塞症的方法有内科治疗和外科治疗, 外科治疗如腔内超声溶栓、介入、手术等手段, 虽有一定疗效, 但术后创伤大且复发率高, 不少患者倾向于内科药物治疗。内科治疗的主要原则首先在于抗血栓、抗血小板治疗, 其次为溶栓治疗; 最后促进新侧支循环建立^[8]。西洛他唑是临床常见的抗血小板药物, 主要通过舒张血管、抗增殖、抑制磷酸二酯酶 III, 达到抑制血小板聚集的作用^[9]。脉管复康片源自活络效灵丹, 主要组分包括郁金、丹参、乳香、没药、鸡血藤等, 具有活

血止痛、疏通经络的功效^[10]。实验表明脉管复康片具有抗炎、抗凝血、镇痛作用^[11]。付赢等^[12]报道脉管复康片可明显改善肢体血供情况。本研究结果显示, 脉管复康片联合西洛他唑治疗可有效提高 ABI、峰值流速和血流量, 扩大足背动脉血管内径, 从而改善下肢微循环, 可获得较好的治疗效果。

研究表明, 血沉速度的加快、血液黏度的增加是下肢动脉硬化闭塞症发生的一个重要因素, 可促进病情进展^[13]。此外, 血流动力学的异常还可影响内皮细胞切变应力, 加强血小板、白细胞黏附, 直至引起内皮细胞功能障碍。内皮细胞功能障碍可导致血管平滑肌细胞增殖, 促使 ET-1、血栓素 B₂ 分泌增加, 导致血小板活化功能增强, NO 合成减少, 6-keto-PGF1 α 水平降低, 从而加重内皮细胞损伤, 加速了血管病变的发生^[14]。本研究结果证实, 脉管复康片联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症可较好地改善机体血流动力学, 缓解内皮功能障碍, 考虑其主要原因可能是因为脉管复康片本身即具有扩张血管、降低血液黏度、改善血液循环作用, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖, 调节血管内皮细胞功能恢复, 改善病变严重程度^[10]。观察两组用药安全性可知, 脉管复康片联合西洛他唑治疗是一个较为安全的治疗方法。

综上所述, 脉管复康片联合西洛他唑片治疗下肢动脉硬化闭塞症具有较好疗效, 可提高 ABI, 减

轻下肢缺血症状,促进局部血液循环,改善血管内皮功能,有一定的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵 钢,曹莹莹. 下肢动脉硬化闭塞症的中西医研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(3): 1-4.
- [2] 徐 创,陈 忠. 下肢动脉硬化闭塞症钙化病变的腔内治疗现况和进展 [J]. 中国医药, 2020, 15(1): 144-146.
- [3] 何锦来,毛天敏,严红军,等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1181-1185.
- [4] 王学军,郭家龙,裴 斌,等. 脉管复康片治疗下肢动脉硬化性闭塞症疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(1): 19-22, 27.
- [5] 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]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2016, 10(1): 1-18.
- [6] 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.
- [7] 王 辉,蒋永兴,田 野. 下肢动脉硬化闭塞症: 炎症机制与抗炎治疗的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(2): 179-182.
- [8] 徐义岩,王海洋. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(24): 4892-4895, 4900.
- [9] 周志向,陈 圆,周家春,等. 西洛他唑联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2402-2405.
- [10] 韩文斌. 脉管复康片联合贝前列素钠治疗血栓闭塞性脉管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2647-2650.
- [11] 周剑宇,王瑞清,王林元,等. 脉管复康片抗凝、镇痛及抗炎作用研究 [J]. 中药与临床, 2014, 5(4): 23-25, 27.
- [12] 付 赢,李 义,郎彦波,等. 脉管复康片在糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症介入术后患者中应用的效果分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(31): 45-46.
- [13] 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]. 山西: 山西医科大学, 2009.
- [14] 李大勇,马贤德,陈文娜,等. 内皮细胞功能的变化与动脉硬化闭塞症发病的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(10): 871-875.

[责任编辑 解学星]