

银杏叶提取物注射液联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究

李金保¹, 何尧利^{2*}

1. 宝鸡市中心医院 介入血管外科, 陕西 宝鸡 721008

2. 宝鸡市中心医院 老年心脑血管病科, 陕西 宝鸡 721008

摘要: **目的** 研究银杏叶提取物注射液联合前列地尔注射液治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。**方法** 选取2016年9月—2017年12月在宝鸡市中心医院就诊的下肢动脉硬化闭塞症患者60例为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组静脉滴注前列地尔注射液, 10 μg 加入到0.9%氯化钠注射液100 mL中, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液, 5 mL/d。10 d为1个疗程, 两组患者共治疗3个疗程, 每个疗程中间间隔2 d。观察两组临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者的动脉硬化指标、凝血和纤溶指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为73.33%、93.33%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者踝肱指数 (ABI) 显著升高, 股浅动脉、胫后动脉和足背动脉血管内径和血流量显著升高, 峰值流速显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组动脉硬化指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组纤维蛋白原 (FIB)、抗凝血酶 III (AT-III) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-I) 水平均显著降低, D-二聚体 (D-D) 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组凝血和纤溶指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏叶提取物注射液联合前列地尔注射液治疗动脉硬化闭塞症具有较好的临床疗效, 可以有效改善患者的血凝状态, 舒张下肢血管, 降低峰值流速, 增加血流量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏叶提取物注射液; 前列地尔注射液; 下肢动脉硬化闭塞症; 动脉硬化指标; 凝血; 纤溶指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2394-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.053

Clinical study on Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with alprostadil in treatment of lower limb arteriosclerosis obliterans

LI Jin-bao¹, HE Yao-li²

1. Department of Interventional Vascular Surgery, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China

2. Department of Elderly Cardio Cerebral Vascular Diseases, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with Alprostadil Injection in treatment of lower limb arteriosclerosis obliterans. **Methods** Patients (60 cases) with lower limb arteriosclerosis obliterans in Baoji Central Hospital from September 2016 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Alprostadil Injection, 10 μg added into 0.9% NaCl injection 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection on the basis of the control group, 5 mL/d. One course had 10 d, and patients in two groups were treated for 3 courses with treatment interval of 2 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the arteriosclerosis indexes, the blood coagulation, and fibrinolysis indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ABI in two groups were significantly increased, and the inner diameter and blood flow of femoral superficial, tibial posterior, and dorsal foot arteries were significantly increased, but peak flow velocity was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the arteriosclerosis indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FIB, AT-III and PAI-I in two

收稿日期: 2017-10-31

作者简介: 李金保 (1981—), 男, 陕西宝鸡人, 主治医师, 本科, 研究方向为外周血管疾病的微创治疗。E-mail: 2328906459@qq.com

*通信作者 何尧利 (1983—), 女, 陕西宝鸡人, 主治医师, 本科, 主要研究方向为老年心脑血管病的个体化治疗。E-mail: ghjlb8688359@163.com

groups were significantly decreased, but *D-D* levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the blood coagulation and fibrinolysis indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with Alprostadil Injection has clinical curative effect in treatment of lower limb arteriosclerosis obliterans, can effectively improve the blood coagulation state of patients, dilate the blood vessels of lower limbs, reduce peak flow rate, and increase blood flow, which has a certain clinical application value.

Key words: Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection; Alprostadil Injection; lower limb arteriosclerosis obliterans; arteriosclerosis indexes; blood coagulation; fibrinolysis indicator

下肢动脉硬化闭塞症是因大中动脉硬化和/或内膜斑块形成导致的全身性动脉狭窄、血栓形成或闭塞,常累及腹主动脉分叉以下的动脉^[1]。高血脂、高血压、高血糖等是下肢动脉硬化闭塞症发病的危险因素,可引起血管内皮细胞损伤,血管内膜增厚、变硬,并伴有斑块形成,使管脉狭窄,导致肢体缺血,从而产生肢体发冷、麻木、疼痛等缺血症状,重者发生溃疡或坏死,导致病残率和致死率增高,严重危害患者身体健康和生质量^[2]。随着生活条件改善和人口老龄化,其发病率逐年上升^[3]。因此,尽早有效治疗下肢动脉硬化闭塞症具有重要意义。临床治疗下肢动脉硬化闭塞症多以改善局部循环、缓解阻塞为主。近年来,基于中医传统理论的中西医结合治疗成为研究热点。前列地尔可显著改善血液动力学,抑制血小板活化,增强红细胞变形能力,对下肢动脉硬化闭塞症具有较好疗效^[4]。银杏叶提取物通过保护血管内皮细胞、抑制血小板活化和聚集等机制发挥抗动脉粥样硬化作用,可有效改善糖尿病患者下肢血液灌注,缓解下肢病变^[5]。本研究选取2016年9月—2017年12月宝鸡市中心医院收治的60例下肢动脉硬化闭塞症患者,采用银杏叶提取物注射液联合前列地尔注射液进行治疗,探讨其临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2016年9月—2017年12月在宝鸡市中心医院就诊的下肢动脉硬化闭塞症患者60例为研究对象,所有患者均经CT和MR确诊。其中男45例,女15例;年龄40~78岁,平均年龄(68.5±10.6)岁;病程0.5~10年,平均病程(4.1±1.2)年;发病部位为左下肢36例,右下肢24例。合并疾病:高血压25例,糖尿病9例,脑血管病11例,冠心病15例。Fontaine分期:IIa期18例,IIb期25例,III期17例。

诊断和分期标准 依据《动脉硬化闭塞症诊断

及疗效标准(2016年修订稿)》^[6]制定。年龄在40岁以上;有慢性肢体动脉缺血表现,如发凉、麻木、间歇性跛行等,肢体动脉搏动减弱或消失;伴有高血压、冠心病、高血脂等疾病;彩色多普勒查示肢体动脉内膜斑块形成、狭窄或闭塞;排除血栓闭塞性脉管炎、糖尿病性周围血管病变、大动脉炎、雷诺氏病等疾病。

纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)Fontaine分类法属IIa、IIb、III期的患者;(3)非手术治疗者;(4)对本实验用药无禁忌者。

排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)临床资料不全者;(3)合并肝、肾、心脑血管严重疾病的患者,造血系统疾病患者,精神病患者;(4)排除患肢破溃者、坏死和感染者;合并恶性肿瘤者;(5)孕妇和哺乳期妇女;(6)排除2周内正在使用治疗本病的中西药物或参加其他药物试验者;(7)患者和家属不积极配合、依从性差。

1.2 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30例。其中对照组男22例,女8例;年龄40~78岁,平均年龄(68.8±10.9)岁;病程0.5~10年,平均病程(4.3±1.4)年;发病部位:左下肢20例,右下肢10例;合并疾病:高血压11例,糖尿病5例,脑血管病5例,冠心病9例;Fontaine分期:IIa期10例,IIb期12例,III期8例。治疗组男23例,女7例;年龄40~78岁,平均年龄(68.1±10.1)岁;病程0.5~10年,平均病程(4.0±1.0)年;发病部位:左下肢16例,右下肢14例;合并疾病:高血压14例,糖尿病4例,脑血管病6例,冠心病6例;Fontaine分期:IIa期8例,IIb期13例,III期9例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予基础对症治疗,包括血糖控制、降压、调节血脂等,嘱患者戒烟、酒,护理患肢,清洁,保湿,防止外伤,抬高患肢。对照组静脉滴

注前列地尔注射液（北京泰德制药股份有限公司生产，规格 2 mL：10 μg，产品批号 1B047N、3B067S、3B027K、1B067F），10 μg 加入到 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中，1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液（台湾济生化学制药厂股份有限公司生产，规格 5 mL：17.5 mg，产品批号 L1045、L1081、L3152），5 mL/d。10 d 为 1 个疗程，两组患者共治疗 3 个疗程，每个疗程中间间隔 2 d。治疗期间，若出现坏疽、溃疡应及时清创、换药，必要时给予抗感染治疗等。

1.3 临床疗效判定标准^[7]

临床治愈：临床症状基本消失；肢体创面完全愈合；肢体末梢血液循环障碍、阻抗血流明显改善；步行速度 100~120 m/min，并能持续步行约 1 500 m 以上无不适者。显著有效：临床症状明显改善；肢体创面愈合或接近愈合；肢体末梢血液循环障碍、血流图均有改善；步行速度 100~120 m/min，能持续步行约 500 m 以上者；进步：临床症状减轻；肢体创面接近愈合或缩小；肢体末梢血液循环障碍、血流图略有改善；步行速度 100~120 m/min，能持续步行约 300 m 左右；无效：治疗 1 个疗程（2 个月）后症状、体征无进步或病情继续发展者。

总有效率 = (临床治愈 + 显著有效 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 动脉硬化指标 分别于治疗前和治疗 1 个月 后，使用血管超声测定股浅动脉和足背动脉血管内径、峰值流速和血流量；使用动脉硬化检测仪测量并计算踝肱指数 (ABI)。

1.4.2 实验室检查 治疗期间每周抽取患者空腹静脉血 2 mL，3 份，EDTA-2Na 抗凝，3 000 r/min 离心 15 min，分离得血浆。使用血液凝固分析仪测定纤维蛋白原 (FIB) 水平；采用乳胶免疫比浊法测定 D-二聚体 (D-D) 水平。采用发色底物法测定抗凝血酶 III (AT-III) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI) 水平。

1.5 不良反应观察

治疗期间观察两组患者与药物相关的不良反应发生情况，包括胃肠道反应、头痛、过敏、白细胞减少等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料采用 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验。率采用百分数形式表示，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者临床治愈 10 例，显著有效 7 例，进步 5 例，无效 8 例，总有效率为 73.33%；治疗组患者临床治愈 14 例，显著有效 10 例，进步 4 例，无效 2 例，总有效率为 93.33%。两组患者临床总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组动脉硬化指标比较

治疗后，两组患者 ABI 显著升高，股浅动脉、胫后动脉和足背动脉血管内径和血流量显著升高，峰值流速显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组动脉硬化指标明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组凝血和纤溶指标比较

治疗后，两组 FIB、AT-III 和 PAI-I 水平均显著降低，D-D 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组凝血和纤溶指标显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间，两组未发生严重不良反应。对照组发生腹泻 2 例，呕吐 1 例，不良反应发生率为 10.00%。治疗组发生腹泻 1 例，呕吐 1 例，不良反应发生率为 6.67%；两组患者的不良反应发生率无明显差异。

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	显著有效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	10	7	5	8	73.33
治疗	30	14	10	4	2	93.33*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ABI	股浅动脉血管内径/(d·mm ⁻¹)	股浅动脉峰值流速/(m·s ⁻¹)	股浅动脉血流量/(mL·min ⁻¹)	胫后动脉血管内径/(d·mm ⁻¹)
对照	30	治疗前	0.562±0.083	6.58±0.90	1.32±0.14	401.2±51.4	1.81±0.79
		治疗后	0.714±0.056*	7.08±0.77*	1.21±0.12*	453.6±48.2*	2.13±0.76*
治疗	30	治疗前	0.555±0.093	6.54±0.97	1.36±0.11	391.5±46.5	1.85±0.75
		治疗后	0.802±0.073* [▲]	8.11±0.92* [▲]	1.08±0.15* [▲]	485.4±50.6* [▲]	2.37±0.81* [▲]

组别	n/例	观察时间	胫后动脉峰值流速/(m·s ⁻¹)	胫后动脉血流量/(mL·min ⁻¹)	足背动脉血管内径/(d·mm ⁻¹)	足背动脉峰值流速/(m·s ⁻¹)	足背动脉血流量/(mL·min ⁻¹)
对照	30	治疗前	1.12±0.14	95.7±16.3	1.45±0.24	0.95±0.12	20.11±3.40
		治疗后	0.97±0.17*	111.5±14.7*	1.89±0.29*	0.42±0.11*	22.13±3.61*
治疗	30	治疗前	1.16±0.15	96.8±15.8	1.48±0.26	0.98±0.13	20.08±3.62
		治疗后	0.82±0.13* [▲]	125.7±14.5* [▲]	2.05±0.32* [▲]	0.25±0.15* [▲]	24.58±3.76* [▲]

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3 两组凝血和纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison on coagulation and fibrinolysis indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(μg·mL ⁻¹)	AT-III/(U·L ⁻¹)	PAI-I/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.82±0.71	90.41±9.76	38.45±15.09	0.58±0.27
	治疗后	3.47±0.61*	101.55±9.21*	33.46±14.54*	0.40±0.24*
治疗	治疗前	3.78±0.66	91.53±9.56	38.54±15.27	0.57±0.31
	治疗后	3.01±0.51* [▲]	109.37±8.41* [▲]	30.25±13.68* [▲]	0.31±0.25* [▲]

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

3 讨论

动脉粥样硬化是心血管系统疾病发病基础, 而斑块破裂和继发血栓是很多血管事件的危险因素, 一旦血栓形成, 会出现远端动脉栓塞和局部动脉闭塞^[8]。下肢动脉粥样硬化与冠状动脉硬化病理生理基础相似, 是全身性粥样硬化表现之一^[9]。目前对下肢动脉硬化闭塞症的治疗方法主要有经皮腔内血管成形术、下肢动脉重建、下肢动脉旁路术等^[10]。通常考虑首先纠正血栓前状态, 避免继发性血栓的形成; 其次进行溶栓治疗; 最后促进和保护新侧支循环^[11]。

前列地尔是前列腺素类似物, 可通过抑制血管平滑肌信号传递, 舒张血管平滑肌, 改善微循环, 促进组织血流灌注; 通过促进血管平滑肌细胞的环磷酸化作用, 扩张血管, 降低外周阻力, 改善血液动力学; 通过激活蛋白激酶和脂蛋白酶, 抑制血小板黏附, 促进三酰甘油水解, 降低血脂和血黏度; 同时还可刺激血管内皮细胞产生组织型纤溶性物

质, 起到溶解血栓的作用^[12-13]。研究发现, 前列地尔联合血栓通能显著提高患者有效率, 显著改善患者的踝肱指数、行走距离、溃疡愈合时间等症状^[14]。前列地尔联合贝那普利可有效提高患者踝肱指数, 提高股浅动脉、胫后动脉、足背动脉的内径和血流量^[15]。银杏叶中主要有效成分是银杏黄酮, 其具有扩张血管、抗血小板、抗氧化、调血脂等作用^[16]。本研究发现, 治疗组患者的总有效率为 93.33%, 显著高于对照组的 73.33%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

踝肱指数 (ABI) 作为下肢血管缺血性疾病的初筛诊已广泛应用于临床^[17]。测定动脉收缩期峰值流速、峰值流速比值可准确评估下肢动脉硬化病变位置、狭窄程度和对血流动力学的影响^[18]。治疗后, 患者股浅动脉、胫后动脉和足背动脉内径显著增加, 并显著高于对照组 ($P<0.05$), 峰值流速均显著降低 ($P<0.05$), 血流量显著增加 ($P<0.05$), 减少对血管内皮损伤, 增加血管血液供应, 显示出银杏

叶提取物注射液对动脉硬化闭塞症疗效显著。

研究显示, 下肢动脉硬化闭塞症患者的血液处于高浓、高黏、高聚、高凝状态, 体现为其血液流变学值中血浆黏度、全血黏度的低切、中切和高切值、全血还原黏度低切值、红细胞沉降率等水平升高^[19]。D-D 是纤溶酶水解交联蛋白后形成的一种特异性降解产物, 其水平的增高表明体内有纤维蛋白血栓形成和纤溶发生, 因此 D-D 水平变化可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一^[20]。本研究发现, 治疗后, 两组 FIB、D-D、AT-III 和 PAI-I 水平差异有统计学意义, 治疗组 FIB、D-D 和 PAI-I 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而 AT-III 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 提示银杏叶提取物可以有效纠正动脉硬化闭塞患者的血液成分, 纠正患者的血凝状态。

综上所述, 银杏叶提取物注射液联合前列地尔注射液治疗动脉硬化闭塞症具有较好的临床疗效, 可以有效改善患者的血凝状态, 舒张下肢血管, 降低峰值流速, 增加血流量, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 田 硕, 黄新天. 下肢动脉硬化闭塞症血管腔内治疗的研究进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2011, 14(4): 302-305.
- [2] 梁 宁, 管 强, 刘增庆. 下肢动脉硬化闭塞症相关危险因素的临床研究 [J]. 山西医药杂志, 2006, 35(9): 774-776.
- [3] 肖光辉, 何立刚. 中西医结合治疗动脉硬化闭塞症临床观察 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(14): 20-22.
- [4] 冷 唯. 纤溶酶与前列地尔联合治疗下肢动脉硬化闭塞症的疗效及其护理方法观察 [J]. 海峡药学, 2018, 30(1): 211-212.
- [5] 李思佳, 耿剑亮, 张 悦, 等. 银杏药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 731-741.
- [6] 中国中西医结合学报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] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 中国中医药出版社, 1999: 744-745.
- [8] 廖明芳, 景在平, 丁 茹. 动脉粥样硬化血栓形成疾病的发病机制进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(2): 106-109.
- [9] 张全贵, 张 莉. 动脉粥样硬化的炎症机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(7): 521-521.
- [10] 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治疗指南 [J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(11): 923-924.
- [11] 信铁锋, 张 雷, 黄艳洪. 下肢动脉硬化闭塞症治疗进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(2): 203-205.
- [12] 杨 燕. 前列地尔对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症病人下肢动脉内径和血流量的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(7): 1299-1302.
- [13] 何 佩. 血栓通联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(6): 4-5.
- [14] 关玉东. 前列地尔联合血栓通治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察 [J]. 北方药学, 2017, 14(5): 58-59.
- [15] 许祝青. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病下肢动脉硬化化的疗效 [J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(21): 31-33.
- [16] 汪素娟, 康 安, 狄留庆, 等. 银杏叶提取物主要活性成分药动学研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 626-631.
- [17] 李 岚. 踝肱指数与趾肱指数在下肢动脉疾病诊断中的临床价值 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 李 勇. D-二聚体的临床应用 [J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(7): 1009-1011.