

· 临床论著 ·

益气活血、化痰解毒中药配合常规治疗防治糖尿病
下肢血管病变 PTA 术后再狭窄

鞠 上 杨博华 崔云龙 曾绩娟 金 潇 王 宁 周笑允 李友山 王 刚

摘要 **目的** 观察益气活血、化痰解毒中药配合常规治疗防治糖尿病下肢血管病变(diabetic lower extremity arterial disease, DLEAD)患者经皮腔内血管成形术(PTA)术后再狭窄的临床疗效。**方法** 将56例行膝下动脉 PTA 治疗的 DLEAD 患者分为中药组(32 例)和对照组(24 例)。两组均采用基础用药治疗,中药组加用益气活血、化痰解毒中药。观察患者症状体征、患肢踝/肱指数(ankle/brachial index, ABI)、经皮氧分压(transcutaneous oxygen pressure, TCPO₂)的变化,彩色超声检查受治血管。**结果** 两组症状评分、ABI、TCPO₂ 和彩色超声流速检查结果均优于术前($P < 0.05$),术后 3~6 个月对照组上述指标开始下降,中药治疗组疗效稳定,术后 6 个月中药组有效率为 75.00%,ABI 为 0.65 ± 0.12 ,TCPO₂ 为 (68.00 ± 4.21) mm Hg,彩色超声流速 (35.00 ± 2.11) cm/s;对照组分别为 41.67%、 0.44 ± 0.12 、 (41.00 ± 2.02) mm Hg、 (21.00 ± 1.85) cm/s,中药组优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 益气活血、化痰解毒中药对 DLEAD 患者 PTA 术后再狭窄有一定临床防治作用。

关键词 糖尿病下肢血管病变;经皮腔内血管成形术;再狭窄;益气活血、化痰解毒

Effect of Chinese Drugs for Benefiting-qi, Activating-blood, Dissolving-phlegm and Removing-toxin Combined with Conventional Treatment in Preventing and Treating Post-operative Vascular Restenosis in Patients with Diabetic Lower Extremity Arterial Disease Underwent Percutaneous Transluminal Angioplasty
JU Shang, YANG Bo-hua, CUI Yun-long, et al Department of Peripheral Vascular Diseases, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT **Objective** To verify the clinical efficacy of Chinese drugs for benefiting-qi, activating-blood, dissolving phlegm and removing-toxin (CDs) Combined with Conventional Treatment on post-operative vascular restenosis in patients with diabetic lower extremity arterial disease (DLEAD) underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA). **Methods** Fifty-six DLEAD patients underwent PTA of below-knee artery were assigned to the treatment group (32 patients) treated by basic therapy combined with CDs and the control group (24 patients) treated by basic therapy only. The changes in symptoms and signs, ankle/brachial index (ABI) and transcutaneous oxygen pressure (TCPO₂) of affected limb, and blood flow (BF) in operated vessels checked with color Doppler examination were monitored and analyzed with SPSS software 16.0. **Results** Overall effectiveness, including symptom score, ABI, TCPO₂ and BF in patients after operation were all better in both groups significantly ($P < 0.05$), the improvements began to reveal in 3-6 months, and be stabilized in the treatment group, but declined gradually in the control group after then. So, the effective rate in the treatment group became significantly higher than that in the control group (75.00% vs. 41.67%, $P < 0.01$) at the end of the 6th month, meanwhile levels of ABI (0.65 ± 0.12), TCPO₂ (68.00 ± 4.21 mm Hg), and BF (35.00 ± 2.11 cm/s) in the former were better than those in the control group, respectively (0.44 ± 0.12 , 41.00 ± 2.02 mm Hg and 21.00 ± 1.85 cm/s, $P < 0.05$). **Conclusion** CDs shows definite effect in post-PTA prevention of vascular restenosis in DLEAD patients.

KEYWORDS diabetic lower extremity arterial disease; percutaneous transluminal angioplasty; restenosis; benefiting-qi, activating-blood, dissolving-phlegm and removing-toxin

基金项目:北京中医药大学科研基金项目

作者单位:北京中医药大学东直门医院周围血管科(北京 100700)

通讯作者:鞠 上, Tel:010-84013356, E-mail:juuncle@163.com

糖尿病下肢血管病变(diabetic lower extremity arterial disease, DLEAD)是糖尿病主要慢性并发症之一,严重的 DLEAD 有高致残率和高致死率的特点,近年来使用小截面加长高压球囊对糖尿病膝下血管病变进行经皮腔内扩张成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)进行治疗成为 DLEAD 病例血管重建的主要方法之一,具有较好的效果^[1-4]。但 PTA 术后的管腔再狭窄(restenosis, RS)仍是临床上面临的主要困难之一,影响着该项技术的疗效并制约其应用。本研究尝试将益气活血、化痰解毒中药汤剂用于 DLEAD 患者 PTA 术后,观察其对预防术后再狭窄的作用。

资料与方法

1 诊断标准 (1)符合 WHO1999 年推荐的糖尿病诊断标准^[5]; (2)踝/肱指数(ankle/brachial index, ABI) <0.6; (3)血管病变符合 DLEAD 的特点^[5-7]: 影像学检查(彩超、MRA、CTA 或 DSA)及动脉节段测压下肢血管病变呈多节段、弥漫性分布;血管病变以小腿动脉为主,肢体动脉节段测压提示膝下至踝压力差 >30 mmHg。

2 纳入标准 符合诊断标准,签署知情同意书,进行膝下动脉 PTA 治疗,成功开通至少 1 条膝下动脉者进入本试验。

3 排除标准 (1)有严重心脑血管肾脏器疾患不能耐受手术者; (2)对造影剂过敏者; (3)PTA 手术失败,未能开通病变血管。

4 临床症状评分标准 包括静息痛程度、跛行距离、溃疡情况,评分标准见表 1。

表 1 临床症状评分标准

症状	评分				
	0	1	2	3	4
静息痛	无	阵发轻度疼痛,不需使用镇痛药	仅夜间疼痛,使用镇痛药能入睡	持续疼痛,需使用 2 次以上镇痛药	持续疼痛,彻夜不眠,抱膝而坐,镇痛药无明显效果
跛行距离(m)	>1 000	500~1 000	50~500	<50	不能行走
溃疡和坏疽	无	溃疡局限于 1 个足趾,或足趾尖端坏疽	1 个以上足趾坏疽	坏疽超过跖趾关节	半足以上坏疽,或足趾坏疽有向近端蔓延趋势

5 一般资料 56 例均为 2006 年 10 月—2008 年 10 月我院周围血管科成功接受膝下动脉 PTA 术的住院患者。术后分为中药组(32 例)和对照组(24 例),其中糖尿病病史 1~25 年,平均 7.1 年;男性 30 例,女性 26 例;年龄 45~82 岁,平均 59 岁;所有患者均有肢端凉、麻症状及不同程度的间歇跛行,静息痛 22 例,足溃疡 17 例,足端坏疽 3 例。两组一般情况比较

差异无统计学意义,见表 2。

表 2 术前两组一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)	症状评分(分, $\bar{x} \pm s$)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
中药	32	18/14	5.72 $\pm$ 3.07	58.00 $\pm$ 9.00
对照	24	12/12	6.20 $\pm$ 3.04	61.00 $\pm$ 12.26

6 治疗方法 两组均使用基础用药,基础用药包括:(1)抗凝:低分子肝素 5 000 U(达肝素钠注射液 5 000 U/支,辉瑞制药有限公司),每 12 h 1 次,皮下注射,使用 2 周;(2)溶栓:尿激酶 20 万 U(注射用尿激酶 10 万 U/支,广东天普生物化学制药有限公司),每天 2 次,静脉滴注,持续 1 周;(3)抗血小板:阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司)100 mg,每天 1 次,口服 6 个月。中药组加口服益气活血、化痰解毒中药(生黄芪 60 g,水蛭 10 g,穿心莲 20 g,薤白 20 g),水煎 200 mL,每天 1 剂,分 2 次服,2 周为 1 个疗程,每个疗程后间歇 1 周,共服用 6 个月。

7 观察指标及疗效判定 于术前 1 日,术后当日、术后 7、28、90、180 天,进行指标观察,其中术后 28、90、180 天为门诊复诊(允许误差 $\pm$ 3 天),观察指标包括:肢体血供情况,包括 ABI 和经皮氧分压(transcutaneous oxygen pressure, TCPO₂);彩超检查病变血管远端流速测值。根据整体疗效评分计算有效率,整体疗效值=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times$ 100%,疗效值 >30% 计为有效。

8 不良反应 观察有无异常出血、过敏、消化道不适等不良反应。

9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件。计数资料采用 χ^2 检验或 Ridit 检验,样本间计量资料采用 *t* 检验,治疗前后对比采用配对样本 *t* 检验,配对资料有缺失值的采用独立样本 *t* 检验。

结 果

1 两组各时间点 ABI、TCPO₂ 及受治段动脉远端血管内流速比较(表 3) 术后 28 天以内,两组 ABI、TCPO₂ 差异无统计学意义。90、180 天时对照组两指标降低,中药组指标升高,两组差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。术后 90、180 天中药组指标明显高于对照组。

2 两组整体疗效比较(表 4) 术后 4 周内,两组疗效均呈上升趋势。术后 90 天,对照组有效率下降,中药组有效率稳定,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 180 天,中药组有效率明显高于对照组($P < 0.01$)。

表 3 两组各时间点 ABI、TCPO ₂ 及流速比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	ABI	TCPO ₂ (mm Hg)	流速 (cm/s)
中药	32	术前	0.31 ± 0.12	31.00 ± 2.51	11.00 ± 1.20
		术后当天	0.52 ± 0.10	55.00 ± 3.00	44.00 ± 2.69
		7 天	0.53 ± 0.11	43.00 ± 2.11	42.00 ± 2.61
		28 天	0.61 ± 0.15	50.00 ± 2.55	41.00 ± 2.53
		90 天	0.62 ± 0.10*	60.00 ± 3.82*	40.00 ± 2.59
		180 天	0.65 ± 0.12**	68.00 ± 4.21**	35.00 ± 2.11**
对照	24	术前	0.28 ± 0.15	40.00 ± 2.07	12.00 ± 1.81
		术后当天	0.56 ± 0.13	57.00 ± 3.46	46.00 ± 2.62
		7 天	0.60 ± 0.12	50.00 ± 3.21	41.00 ± 2.53
		28 天	0.61 ± 0.10	58.00 ± 3.60	35.00 ± 2.07
		90 天	0.50 ± 0.13	44.00 ± 2.90	33.00 ± 2.69
		180 天	0.44 ± 0.12	41.00 ± 2.02	21.00 ± 1.85

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 4 两组整体疗效比较 (%)

组别	例数	术后当天	7 天	28 天	90 天	180 天
中药	32	43.75	62.50	68.75	78.13*	75.00**
对照	24	45.83	75.00	75.00	58.33	41.67

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 不良反应 观察期间两组患者均未出现用药不良反应。

讨 论

通过彩色超声观察到球囊扩张成形后 1 周以内,RS 就已经开始出现,当 RS 发展到一定程度时即可表现出具有临床意义的变化。对照组在术后 1~3 月开始出现临床症状的再次加重,而在治疗组,术后 180 天内临床症状并没有明显的加重。通过 ABI 和 TCPO₂ 两项指标的观察可知,临床症状的加重是因为缺血的再次加重,所以,采取适合的方法预防管腔 RS 对保证 PTA 的术后疗效至关重要。

RS 早期是由于血管痉挛、弹性回缩、撕裂的内膜和夹层形成,后期是由于纤维细胞和平滑肌细胞的增生等因素^[8]。血管内支架植入的目的是依靠机械扩张力防止狭窄扩张后的血管因弹性回缩、内膜片撕裂、痉挛、夹层等原因引起的再狭窄^[9],目前已经广泛应用于髂-股动脉的腔内治疗,显著降低了 PTA 后的血管再狭窄。但显然,由于膝下动脉管径小(通常 < 3 mm),需要进行 PTA 的病变段比较长(> 80 mm 的球囊常需进行分段连续扩张),所以至少到目前为止,还没有合适的血管内移植植物作为支撑物用于胫腓动脉。RS 的另一重要原因是平滑肌细胞过度增殖。针对这一点,目前已经有血管内放射治疗^[10]和药物洗脱支架^[11]用于冠脉支架植入术后预防 RS,并取得了一定临床效果,但由于病变段长度的限制,同样没有能够用于外周血管介入的研究报道。

中药在预防 PTA 术后 RS 方面能够发挥一些作用。单药实验研究证实:水蛭素(hirulog)、穿心莲及其成分 API0134、薤白等药物的提取物可以在动物实验层面通过抑制平滑肌细胞过度增殖等作用而起到防止 PTA 后 RS 的作用^[12-14]。复方研究证实:血府逐瘀汤、补阳还五汤等经典方剂在防治术后再狭窄方面具有多靶点作用,它不仅有活血化瘀改善缺血组织的血液循环功效,并有明显抗动脉硬化的作用^[15]。中药可在抑制平滑肌细胞增殖、减少细胞外物质堆积、抗氧化、减少血小板数量、调控细胞凋亡、血管重塑等多方面发挥作用,中药复方研究针对的证型主要有血瘀证、气虚痰阻证等^[16],也有采用益气活血、化痰通络法^[17]和清热解毒法^[18]治疗。

我们认为 RS 发生发展过程中的主要病理因素有血瘀、热毒、痰凝、气虚等几个方面,在本研究中尝试针对虚、瘀、热、痰四方面的病理因素,以益气活血、化痰解毒法进行组方(生黄芪、水蛭、穿心莲、薤白)来预防 RS。本方重用黄芪为君,补气升阳固本,并取“气为血帅”之意,阳气充盈则血行有力;水蛭破血逐瘀、穿心莲清热解毒共为臣药;佐以薤白通阳散结祛痰,共奏益气活血化痰解毒之功,从而起到延缓 PTA 术后 RS 的作用。

参 考 文 献

[1] Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, et al. Tibioperoneal (out-flow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up [J]. Circulation, 2001, 104(17):2057-2062.

[2] Fagliai E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003 [J]. Eur J Vasc Surg, 2005, 29(6):620-627.

[3] 鞠上, 杨博华, 刘凤桐, 等. 球囊经皮腔内血管成形术治疗糖尿病肢体动脉硬化闭塞症 15 例报告 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(2):131-132.

Ji S, Yang BH, Liu FT, et al. Tibiofibular balloon PTA treatment in diabetic atherosclerosis obliterans diseases: 15 cases report [J]. Chin J Diabetes, 2009, 17(2):131-132.

[4] 鞠上, 杨博华, 林东阳, 等. 膝下动脉腔内成形术治疗重症糖尿病肢体血管病变 [J]. 疑难病杂志, 2008, 7(7):394-396.

Ji S, Yang BH, Lin DY, et al. Inferior genicular artery percutaneous transluminal angioplasty in diabetic patients

- with severe peripheral vascular lesion[J]. J Diffic Complic Cases, 2008, 7(7):394-396.
- [5] 张惠芬, 迟家敏, 王瑞萍. 实用糖尿病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:166-168, 441.
Zhang HF, Chi JM, Wang RP, editors. Practical diabetes study[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:166-168, 441.
- [6] Vander Feen C, Neijens FS, Kanters SD, et al. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes [J]. Diabet Med, 2002, 19(5):366-370.
- [7] Faglia E. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as amputation in diabetic subjects with foot ulcers [J]. Diadetes Care, 1998, 21(4): 625-630.
- [8] 蒋米尔. 介入治疗在下肢动脉缺血中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 1998, 9(18): 526-527.
Jiang ME. Interventional therapy of lower extremity ischemia[J]. Chin J Pract Surg, 1998, 9(18): 526-527.
- [9] 黄新天, 蒋米尔, 陆民, 等. PTA 及血管内支架在治疗下肢动脉硬化闭塞症的应用价值[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 6(20):347-349.
Huang XT, Jiang ME, Lu M, et al. Application value of PTA and endovascular stent to treat arteriosclerotic occlusion lower extremities [J]. Chin J Pract Surg, 2000, 6(20):347-349.
- [10] 郑衍平, 何明利, 王东明. ^{32}P 血管内放射治疗预防冠状动脉球囊成形术后再狭窄的疗效及其剂-效关系[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(8):581-583.
Zheng YP, He LM, Wang DM. Dose-efficacy relations and effects of intracoronary ^{32}P irradiative therapy on restenosis after coronary balloon angioplasty [J]. Chin J Cardiol, 2003, 31(8):581-583.
- [11] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after rimpantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimenitonal intravascular ultrasound study [J]. Circulation, 2001, 103(11):192-195.
- [12] Thome LM, Gimple LW, Bachhuber BG, et al. Early plusdelayed hirudin reduces restenosis in the atherosclerotic rabbit more than early administration alone: potential implication for dosing of antithrombotic agents [J]. Circulation, 1991, 84(2):232-243.
- [13] 周小明, 陆再英. 水蛭素对培养的兔动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国循环杂志, 1996, 11(2):103-105.
Zhou XM, Lu ZY. Hirudin in cultured rabbit arterial smooth muscle cell proliferation [J]. Chin Circ J, 1996, 11(2):103-105.
- [14] 汪道文, 赵华月, 汤执云. 穿心莲提取物和鱼油预防粥样硬化性动脉狭窄的实验研究[J]. 中国循环杂志, 1994, 9(5):295-298.
Wang DW, Zhao HY, Tang ZY. Andrographis paniculata extract and fish oil to prevent atherosclerotic artery stenosis [J]. Chin Circ J, 1994, 9(5):295-298.
- [15] 杨博华, 李大勇, 王嘉桔. 中药防治动脉重建术后再狭窄研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(4): 424-426.
Yang BH, Li DY, Wang JJ. Chinese control study of restenosis after arterial reconstruction [J]. Chin J Surg, 2006, 12(4):424-426.
- [16] 邓柏杨. 中医药防治血管 PTA 术后再狭窄研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(9):894-896.
Deng BY. Prevention and treatment of vascular medicine research survey of restenosis after PTA [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2004, 31(9):894-896.
- [17] 刘彬, 程伟. 经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的中医病机探微[J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(4):20-22.
Liu B, Cheng W. Exploration of the pathogenesis in percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2005, 27(4):20-22.
- [18] 刘彦珠, 龙致贤. 清热解毒药对血管平滑肌细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 清华大学学报(自然科学版), 2000, 4(6):13-16.
Liu YZ, Long ZX. Qingrejiedu drugs on vascular smooth muscle cell proliferation and cell cycle [J]. Tsinghua Sci Technol, 2000, 4(6):13-16.

(收稿:2009-09-28 修回:2010-06-13)