

· 临床论著 ·

四虫片预防下肢动脉硬化闭塞症外周
动脉支架内再狭窄临床研究

许永楷 赵 波 郝清智 杨雪松 张大伟 陈柏楠

摘要 目的 探讨四虫片预防下肢动脉硬化闭塞症(LEAD)外周动脉支架内再狭窄(ISR)的临床疗效及作用机制。方法 将拟行支架植入术的 LEAD 患者 60 例随机分为对照组和四虫片组,对照组采用常规抗血小板及降脂治疗,四虫片组在对照组基础上加用四虫片(2.4 g/次,每日 3 次)。比较两组支架植入后 3、6、12 个月的一期通畅率及狭窄程度。术前、术后 24 h、3 个月检测两组患者血液中的基质金属蛋白酶(MMP-9)、纤维蛋白原(Fib)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α);术前、术后 3 个月检测血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)水平。结果 与对照组同期比较,术后 12 个月支架一期通畅率升高(64.00% vs. 53.85%),术后 12 个月重度狭窄患者的比例降低(20.00% vs. 34.601%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组术前比较,两组术后 24 h MMP-9、Fib、TNF- α 升高($P<0.01$),两组术后 3 个月 TC、TG、LDL-C 下降,HDL-C 升高($P<0.01$)。与本组术后 24 h 比较,术后 3 个月对照组 MMP-9 升高($P<0.05$),两组 Fib 降低($P<0.01$),四虫片组 TNF- α 降低($P<0.01$)。与对照组同期比较,四虫片组术后 3 个月 Fib 及 TNF- α 降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 四虫片可减轻局部炎症、降低纤维蛋白原,可能具有预防 ISR 的作用。

关键词 下肢动脉硬化闭塞症;支架内再狭窄;四虫片

Clinical Study of Sichong Tablet on Prevention of Lower Extremities Arteriosclerosis Disease Peripheral Arterial In-Stent Restenosis XU Yong-kai, ZHAO Bo, HAO Qing-zhi, YANG Xue-song, ZHANG Da-wei, and CHEN Bai-nan *Department of Peripheral Vascular, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014)*

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy and mechanism of Sichong Tablet (SCT) on prevention of lower extremities arteriosclerosis disease (LEAD) peripheral arterial in-stent restenosis (ISR). **Methods** Totally 60 LEAD patients who had undergone stent implantation were randomly assigned to control group and the SCT group. The standard antiplatelet plus lipid-lowering treatment were used in control group. SCT (2.4 g every time, 3 times per day) was added based on the treatment of control group in SCT group. The first-stage patency rate at 3 months, 6 months, and 12 months after stent implantation and degree of stenosis were compared between two groups. Blood matrix metalloproteinases (MMP-9), fibrinogen (Fib), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were measured before surgery, 24 hours after surgery, and 3 months after surgery. Blood lipids were measured before surgery and 3 months after surgery. **Results** Compared with control group, first-stage patency rate at 12 months after stent implantation increased in SCT group (53.85% vs. 64.00%), the proportion of severe stenosis decreased in SCT group (20.00% vs. 34.61%), but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). Compared with before stent implantation, levels of MMP-9, TNF- α and Fib increased in two groups after stent implantation ($P<0.01$), levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) decreased, high density lipoprotein cholesterol increased 3 months after stent implantation in two groups ($P<0.01$). Compared with 24 h

基金项目: 1. 山东省中医药科技发展计划项目 (No. 2015-104); 2. 山东省中医药科技发展计划项目 (No. 2019-0203); 3. 山东省中医药科技发展计划项目 (No. 2019-0071)

作者单位: 山东中医药大学附属医院周围血管病科 (济南 250014)

通讯作者: 张大伟, Tel: 0531-68616033, E-mail: zhangdawei@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200216.117

after stent implantation, MMP-P increased in control group ($P<0.05$), Fib decreased in two groups ($P<0.01$), TNF- α decreased in SCT group ($P<0.01$) 3 months after stent implantation. Compared with the same time of control group, Fib, TNF- α decreased in SCT group 3 months after stent implantation ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** SCT can reduce local inflammation and decrease Fib, and it may prevent ISR.

KEYWORDS lower extremities arteriosclerosis disease; in-stent restenosis; Sichong Tablet

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremities arteriosclerosis disease, LEAD)是常见的下肢慢性缺血性疾病,其主要由于动脉硬化造成下肢供血动脉内膜增厚,管腔狭窄或闭塞,病变肢体血供不足,引起下肢间歇性跛行、皮温降低、疼痛以及溃疡或坏死等^[1]。外周动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是指外周动脉支架植入后造影显示血管内径再狭窄 $\geq 50\%$,研究显示股腘动脉植入支架后有 30%~40%患者可发生 ISR,临床上常采用抗血小板、降脂等治疗预防支架内再狭窄^[2]。近年来,中医药在 ISR 中的应用日益收到重视^[3]。四虫片由国医大师尚德俊教授创立,由蜈蚣、全蝎、廬虫、地龙组成,四虫片为虫类药物代表方剂,具有解毒镇痉、活血化瘀、通络止痛的作用^[4]。本研究观察四虫片对 LEAD 患者 ISR 的疗效,并探讨其作用机制,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 LEAD 西医诊断标准参照《中西医结合周围血管病学》^[5]制定。

2 纳入标准 (1)符合 LEAD 西医诊断标准,行支架植入术并成功植入外周动脉自膨式裸支架;(2)年龄不限,性别不限;(3)踝肱指数(ankle brachial index, ABI) >0.4 且肢体无严重溃疡和坏疽的患者;(4)患者依从性好,能够配合完成治疗;(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)严重的心、脑血管、出血性疾病者;(2)既往行造血干细胞移植和生长因子治疗的肢体缺血患者;(3)采取肢体人工血管和自体大隐静脉旁路术患者。

4 一般资料 选择 2016 年 1 月—2018 年 1 月山东中医药大学附属医院周围血管外科收治的 LEAD 患者 60 例,支架植入术后采取简单随机分组方法分为对照组和四虫片组,每组 30 例。两组患者一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过山东中医药大学附属医院伦理委员会审批[No. (2016)伦审第(041)号-KY]。

5 治疗方法 两组患者均实施股腘动脉支架植入术,植入支架均为雅培公司生产的 Absolute Pro 外周自膨式裸支架(生产批号:9071661),并采用常规抗

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别 (男/女)	植入支架数 (枚, $\bar{x}\pm s$)
对照	30	65.2 $\pm$ 3.5	17/13	1.9 $\pm$ 0.4
四虫片	30	67.3 $\pm$ 3.6	16/14	1.9 $\pm$ 0.3

血小板及降脂治疗。对照组术后长期服用阿司匹林(100 mg/片,拜耳医药保健有限公司,生产批号:J20080078)100 mg/d,氯吡格雷[赛诺非(杭州)制药有限公司,75 mg/片,生产批号:H20080268]75 mg/d 至术后 6 个月,阿托伐他汀钙(北京嘉林药业股份有限公司,10 mg/片,生产批号:H19990258)10 mg/d 至术后 3 个月。四虫片为山东中医药大学附属医院自制剂,0.3 g/片,由蜈蚣、全蝎、廬虫、地龙组成,制备方法为各药物等份,共研为细末,水泛丸,如绿豆大,晒干,压制成 0.3 g 的片剂。四虫片组在对照组治疗方案的基础上,服用四虫片 2.4 g/次,每日 3 次,连续服用 3 个月。

6 观察指标及检测方法

6.1 支架一期通畅率及再狭窄情况 分别于支架植入后第 3、6、12 个月后行彩超(设备型号:美国 GE LOGIQ E9,由专人操作)检查。评估各组患者支架一期通畅率。一期通畅率(%)=各组未发生再狭窄患者数/各组患者数。于术后 12 个月行再狭窄判定:内径狭窄 1%~49%为轻度狭窄,50%~74%为中度狭窄,75%~99%为重度狭窄,100%为闭塞。

6.2 理化指标 分别于术前、术后 24 h、术后 3 个月检测基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。术前、术后 3 个月检测血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)水平。

7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究完成情况 2 例患者因其他非手术相关

死亡(对照组 1 例,四虫片组 1 例),7 例患者因未按时随访资料不完整(对照组 3 例,四虫片组 4 例),最终对照组纳入 26 例,四虫片组纳入 25 例。

2 两组支架一期通畅率及再狭窄情况比较(表 2、3) 两组各时间一期通畅率和再狭窄情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但与对照组同期比较,术后 12 个月支架一期通畅率有升高趋势(64.00% vs. 53.85%),术后 12 个月重度狭窄患者的比例有降低趋势(20.00% vs. 34.61%)。

表 2 两组支架一期通畅率比较 [例(%)]

组别	例数	时间		
		3 个月	6 个月	12 个月
对照	26	26(100.00)	18(69.23)	14(53.85)
四虫片	25	25(100.00)	18(72.00)	16(64.00)

表 3 两组 12 个月支架再狭窄情况比较 [例(%)]

组别	例数	狭窄程度		
		轻度	中度	重度
对照	26	14(53.85)	3(11.54)	9(34.61)
四虫片	25	16(64.00)	4(16.00)	5(20.00)

3 两组各时间点理化指标比较(表 4) 与本组术前比较,两组术后 24 h MMP-9、Fib、TNF- α 升高 81($P<0.01$),两组术后 3 个月 TC、TG、LDL-C 下降, HDL-C 升高($P<0.01$)。与本组术后 24 h 比较,对照组术后 3 个月 MMP-9 升高($P<0.05$),四虫片组 TNF- α ($P<0.01$),两组术后 3 个月 Fib 降低($P<0.01$)。与对照组同期比较,四虫片组术后 3 个月 Fib 及 TNF- α 降低($P<0.05$, $P<0.01$)。其余各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

ISR 的病理生理机制复杂,主要涉及血管内皮损伤、各种原因所致血栓形成、局部的炎症反应、平滑肌细胞增殖迁移、血管远期负性重构,其中炎症反应及平滑肌细胞增殖迁移导致的内膜增生是 ISR 最重要的病理机制^[6]。

四虫片是国医大师尚德俊根据多年临床经验而创立,作为山东省中医院院内制剂在临床广泛使用。全方由蜈蚣、全蝎、僵蚕、地龙组成,其中僵蚕性寒,可破瘀血、消癥散结,蜈蚣、全蝎味辛能散,可通经络、消癥散结;地龙性寒,可通经络;全方共奏解毒镇痉、活血化瘀、通络止痛之功。研究发现,四虫片具有抗血栓、抗凝、改善血液流变学、降低血脂、抗氧自由基及保护血管内皮细胞、调节免疫、镇痛、消炎等多重作用^[7]。本研究结果显示两组术后 3、6、12 个月一期通畅率、狭窄程度比较,差异无统计学意义,但四虫片组术后 12 个月支架一期通畅率有升高趋势,重度狭窄的发生率有下降趋势,提示四虫片可能对于 ISR 的发生可能有预防作用。无统计意义原因可能为本研究纳入病例数较少,随访时间仅为 12 个月。

MMP-9 为金属基质蛋白酶家族中的一员,研究证实其参与 ISR 发生^[8]。当血管壁受到机械性损伤后,中层血管平滑肌细胞产生 MMP-9 等蛋白水解酶,降解血管平滑肌细胞周围的基底膜,使之与周围的基质接触,促使血管平滑肌细胞的表型发生改变,使其具有迁移和增殖能力,从而参与 ISR 的发生^[9]。Fib 是纤维蛋白的前体,是人体内重要的凝血因子之一,支架植入后,机械性内皮损伤所致的胶原暴露,损伤的内膜表面被纤维蛋白原覆盖,促使血小板聚集,为血管平滑肌细胞增殖提供空间和骨架,血管平滑肌细胞、成纤维细胞迁移至血栓内,并增殖,产生大量的细胞外基质,逐渐取代血栓,进一步加重狭窄^[10]。Fib 作为炎症和血栓形成的重要因子,通过调节炎性细胞黏附和迁移介导炎症反应,使血液处于高凝状态,在血管壁沉积,促进平滑肌细胞增殖以及迁移等,造成动脉内膜增生,导致 ISR 的发生^[11]。TNF- α 是一种具有多种生物效应的细胞因子,它可对血管内皮细胞产生直接的毒性作用,破坏内皮细胞结构和功能,促进炎性细胞及血小板等黏附至内皮细胞表面,促进凝血,抑制纤溶,导致血栓形成^[12]。此外, TNF- α 还能刺激平滑肌细胞中血小板源性生长因子,后者可刺激血管平滑肌细胞增殖^[13]。血脂异常与动脉粥样硬化密切相关,被氧化修

表 4 各组各时间点理化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MMP-9 (ng/mL)	Fib (g/L)	TNF- α (μ g/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照	26	术前	1.78 $\pm$ 0.36	3.12 $\pm$ 0.81	14.70 $\pm$ 4.67	4.82 $\pm$ 0.97	1.47 $\pm$ 0.64	2.58 $\pm$ 0.67	1.02 $\pm$ 0.19
		术后 24 h	2.67 $\pm$ 0.42*	3.73 $\pm$ 0.72*	19.90 $\pm$ 5.76*	—	—	—	—
		术后 3 月	2.86 $\pm$ 0.39 Δ	2.91 $\pm$ 0.43 $\Delta\Delta$	18.42 $\pm$ 4.54	3.66 $\pm$ 0.75*	1.22 $\pm$ 0.51	1.96 $\pm$ 0.54*	1.16 $\pm$ 0.18*
四虫片	25	术前	1.83 $\pm$ 0.27	2.92 $\pm$ 0.52	13.43 $\pm$ 5.69	4.76 $\pm$ 1.05	1.52 $\pm$ 0.89	2.59 $\pm$ 0.80	1.01 $\pm$ 0.26
		术后 24 h	2.71 $\pm$ 0.38*	4.13 $\pm$ 0.42*	20.12 $\pm$ 4.91*	—	—	—	—
		术后 3 月	2.73 $\pm$ 0.41	2.42 $\pm$ 0.33 $\Delta\Delta\Delta$	12.57 $\pm$ 3.81 $\Delta\Delta\Delta$	3.65 $\pm$ 0.71*	1.19 $\pm$ 0.48*	1.92 $\pm$ 0.64*	1.17 $\pm$ 0.21*

注:与本组术前比较,* $P<0.01$;与本组术后 24 h 比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

饰的 LDL 有严重的细胞毒性、化学趋向性和免疫原性等,它可以通过释放各种促炎因子损伤动脉血管内皮细胞,且可通过引起单核细胞黏附、趋化,诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞增生及平滑肌细胞移行^[14]。TG 升高使 LDL 容易被氧化修饰,进而导致动脉硬化形成^[15]。HDL 主要通过抑制 LDL 的氧化、单核细胞的粘附、平滑肌细胞的迁移增生等作用机制发挥抗动脉粥样硬化作用,减少再狭窄的发生^[16]。本次研究结果显示,术后 24 h 两组 MMP-9、Fib 及 TNF- α 水平较术前增加,提示炎症存在,术后 3 个月则均有不同程度的降低,且四虫片组 Fib、TNF- α 水平低于对照组,提示四虫片可减轻炎症反应,防治 ISR 的作用靶点可能与降低 TNF- α 、Fib 水平有关。但术后 3 个月两组 MMP-9 水平比较无统计学意义,提示四虫片无明显降低 MMP-9 作用。此外,术后 3 个月两组血脂水平较术前明显降低,但两组间比较差异无统计学意义,提示四虫片对于无明显降低血脂水平作用。

本研究证实了四虫片可减轻局部炎症、降低纤维蛋白原,可能具有预防 ISR 的作用。但本研究为单中心随机对照研究,且病例数量有限,未来仍需大样本、多中心随机对照研究进一步验证疗效。

利益冲突:无。

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]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10(1): 1-18.
- [2] Ho KJ, Owens CD. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis[J]. J Vasc Surg, 2017, 65(2): 545-557.
- [3] 李洋,白雪,杨思进. 中医药防治冠心病介入术后再狭窄的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2019, 7(4): 77-79.
- [4] 陈柏楠,秦红松,刘明主编. 国医大师尚德俊[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2016: 308.
- [5] 尚德俊,王嘉桔,张柏楠主编. 中西医结合周围血管疾病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004: 280-288.
- [6] 张冠龙,王继群,辛若丹,等. 冠状动脉支架内再狭窄的研究新进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 1264-1267.
- [7] 张大伟,陈柏楠. 尚德俊之四虫片药理分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(2): 218.
- [8] Liu WW, Liu Y, Jiang HS, et al. Plasma levels of interleukin 18, interleukin 10, and matrix metalloproteinase-9 and-137G/C polymorphism of interleukin 18 are associated with incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. Inflammation, 2013, 36: 1129-1135.
- [9] 于洪伟,刘奇峰,王玉亭,等. 骨桥蛋白和基质金属蛋白酶-9 对经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的诊断价值[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 635-638.
- [10] 李巍,黄岚. PCI 术后再狭窄的病理生理及其危险因素[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 375-380.
- [11] Kavitha S, Sridhar MG, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome[J]. Indian Heart J, 2015, 67(5): 440-443.
- [12] 张赞建,殷恒伟,姚陈,等. 肿瘤坏死因子 α 对深静脉血栓形成大鼠的静脉内皮细胞功能的影响[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2011, 3(3): 173-177.
- [13] 张多多,李湃,张微,等. 二甲双胍对 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞增殖及炎症反应的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(9): 1343-1349.
- [14] 刘韵,谭斌,秦旭平. oxLDL 对血管内皮细胞的损伤机制[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(10): 3735-3737.
- [15] 李鹤飞,白志超,陈名超,等. 血脂与冠脉支架植入术后再狭窄相关性分析[J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2017, 39(6): 45.
- [16] 任梦,客蕊. 中药提取物调节 HDL 抗动脉硬化的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 59-61.

(收稿:2019-10-26 在线:2020-02-27)

责任编辑:邱禹