

雷红冲剂干预下肢动脉病变腔内治疗后 血管支架内再狭窄的临床观察

韩 冰¹ 葛长青¹ 王丽璞² 张素芬¹ 李恒周¹ 张宏光¹ 周晨光¹
吉国辉¹ 杨 铮¹ 张 亮¹

摘要 **目的** 观察雷红冲剂对下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗后血管支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的干预作用。**方法** 选择下肢动脉闭塞性疾病患者 80 例,成功实施腔内治疗(球囊扩张并支架植入)后随机分为对照组及雷红冲剂组各 40 例,对照组给予基础治疗,雷红冲剂组除给予基础治疗外同时口服雷红冲剂 3 个月。观察两组治疗前、治疗后 1、3、6 个月血浆 IL-10、IL-18、C 反应蛋白(CRP)水平、下肢动脉内-中膜厚度(IMT)。同时观察两组血管支架的通畅率、踝动脉收缩压/肱动脉收缩压(ABI)及间歇性跛行、静息痛、截肢的发生率。**结果** 对照组术后 1 个月,IL-10、IL-18、CRP 水平及 IMT 厚度均明显高于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。雷红冲剂组术前 IL-10、IL-18、CRP 水平及 IMT 厚度均与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均明显低于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,雷红冲剂组术后 6 个月间歇性跛行及术后 12 个月间歇性跛行、静息痛发生率均明显降低,而术后 6、12 个月血管支架通畅率及 ABI 比值明显增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但截肢率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 雷红冲剂可能通过免疫抑制作用,降低下肢动脉病变腔内治疗后 ISR 率,改善患肢的缺血症状。

关键词 血管支架内再狭窄;下肢动脉病变;免疫排斥反应;雷红冲剂

Leihong Granule Intervened In-stent Restenosis after Endovascular Therapy for Lower Extremity Arterial Occlusive Diseases: a Clinical Observation HAN Bing¹, GE Chang-qing¹, WANG Li-pu², ZHANG Su-fei¹, LI Heng-zhou¹, ZHANG Hong-guang¹, ZHOU Chen-guang¹, JI Guo-hui¹, YANG Zheng¹, and ZHANG Liang¹ 1 Department of Vascular Surgery, Second Hospital of Baoding City, Hebei (071051), China; 2 First Traditional Chinese Medicine Hospital of Baoding City, Hebei (071051), China

ABSTRACT **Objective** To observe the intervention effect of Leihong Granule (LG) in in-stent restenosis (ISR) after endovascular therapy for lower extremity arterial occlusive diseases (LEAOD). **Methods** Recruited 80 LEAOD patients who successfully underwent endovascular therapy (balloon dilation and stent implantation) were randomly assigned to two groups, the control group and the LG group, 40 in each group. Patients in the control group received basic treatment, while those in the LG group additionally took LG for 3 months. Plasma levels of IL-10, IL-18, CRP, and the intima-media thickness (IMT) of lower extremity artery were observed in the two groups between and after treatment. The rate of stent patency, ABI, intermittent claudication, rest pain, and the incidence of amputation the two groups were recorded and observed in the two groups. **Results** In the control group, serum levels of IL-10, IL-18, CRP, and IMT were significantly higher one month after surgery than before surgery ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum levels of IL-10, IL-18, CRP, or IMT between the two groups before surgery ($P > 0.05$). These indices were obviously lower in the LG group than in the control group after surgery ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidence rates of intermittent claudication and the rest pain at 6 months and 12 months after surgery significantly decreased ($P < 0.05$). The stent patency rate at 6 months and 12 months after surgery, and ABI were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the amputation rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** LG might effectively

作者单位:1.河北省保定市第二医院血管外科(河北 071051);2.河北省保定市第一中医院(河北 071051)

通讯作者:韩 冰, Tel: 0312-3085288, E-mail: hanbingmd@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0153

improve ischemic symptoms of affected limbs possibly through lowering the ISR rate after endovascular therapy for LEAOD through preventing immunosuppressive actions.

KEYWORDS vascular in-stent restenosis; lesion of lower extremities; immune rejection; Leihong Granule

腔内治疗是目前下肢动脉闭塞性疾病的首选方法,血管内支架植入后再狭窄是影响临床疗效的重要因素^[1-3],血管内支架作为一种异物植入后发生再狭窄的机制及相关因素目前尚未肯定。有文献报道,免疫排斥反应可能为引发下肢动脉腔内治疗后血管支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的重要机制之一^[4]。目前有关中药从免疫排斥反应角度干预 ISR 的临床研究较少见。本研究旨在观察雷红冲剂对 ISR 的干预作用。

资料与方法

1 诊断标准 下肢动脉硬化闭塞症的诊断标准参照中国中西医结合学会制定的诊断及临床分期标准^[5]。按大西洋协作组织-II(TASCII)分级病变血管^[6]。

2 纳入标准 (1)有下肢发凉、发麻、疼痛、间歇性跛行等症状,体格检查有下肢皮肤温度低,足背动脉搏动减弱或消失;(2)经下肢动脉多普勒超声检查证实有下肢动脉粥样斑块形成或闭塞;(3)均经血管造影证实存在股浅动脉狭窄或闭塞;(4)临床分期为二期(营养障碍期)、三期(坏死期)患者;(5)患者签署知情同意书,自愿参加本研究。

3 排除标准 (1)合并严重肾功能不全[内生肌酐清除率 <30 mL/min]、肝功能不全(child 分级为 B 或 C 级)、心功能不全(纽约心脏协会分级为Ⅲ级或Ⅳ级);(2)糖尿病各种急慢性并发症或创伤;(3)合并恶性疾病、活动性出血疾病;(4)已服用对本药疗效评价有影响的药物,包括其他血管扩张药及对微循环有影响的药物,如己酮可可碱、激素、氯贝特(安妥明)、吡醇氨酯(安吉宁)、烟酸类等。

4 一般资料 选择 2010 年 1 月—2013 年 1 月于本院血管病治疗中心收治的符合上述纳入标准患者 80 例。按随机数字表法将入选患者按 1:1 的比例分为对照组 40 例(42 条患肢)和雷红冲剂组 40 例(45 条患肢)。两组基本资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 80 例患者均行腔内治疗(球囊扩张、支架植入)。术后皮下注射低分子肝素钙(5 000 IU,兆科药业有限公司,批号:20101101)5 000 IU/8 h,连用 5 天。口服硫酸氢氯吡格雷(75 mg,赛诺菲制药有限公司,批号:0A163)75 mg/d,持续 6 个月。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组(40 例)	雷红冲剂组(40 例)
男性(例)	29	31
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.8 ± 15.8	65.1 ± 16.6
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	4.9 ± 2.8	4.9 ± 3.1
高血压病(例)	28	29
冠心病(例)	20	19
脑血管病(例)	10	9
糖尿病(例)	9	10
高脂血症(例)	28	27
间歇性跛行(例)	24	25
下肢静息疼(例)	18	16
下肢溃疡(例)	7	9
下肢发凉(例)	29	30
TASC II 分级(例)		
A 级	19	18
B 级	18	17
C 级	3	5

终生口服阿司匹林(0.1 g,拜耳医药保健有限公司,批号:BJ00409)0.1 g/d。雷红冲剂组腔内治疗后,同时口服雷红冲剂(主要成分为:雷公藤、红花、川牛膝、桑黄、黄芪、甘草,河北长城制药厂加工,批号:20110506,每袋含生药 5 g),每次 10 g,每日 3 次,连续 3 个月。其他降血压、降血糖及降血脂等治疗两组基本相同。两组均随访至术后 12 月。超声检查无支架脱落或移位。

6 观察指标 术前和术后 1、3、6 个月分别于清晨空腹状态下抽取静脉血,采用酶联免疫吸附法测定血浆 IL-10、IL-18、C 反应蛋白(CRP)水平,下肢动脉内-中膜厚度(IMT)。观察术后 6、12 个月下肢动脉血管支架的通畅率、踝动脉收缩压/肱动脉收缩压(ABI)、间歇性跛行、静息痛、截肢发生率等变化情况。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分比表示,两两比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者血浆 IL-10、IL-18、CRP 水平及下肢动脉 IMT 比较(表 2) 对照组术后 1 个月,IL-10、IL-18、CRP 水平及 IMT 厚度均明显高于术前($P < 0.01$)。雷红冲剂组术前 IL-10、IL-18、CRP 水平及 IMT 厚度均与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均明显低于同期对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组患者血浆 IL-10、IL-18、CRP 水平及下肢动脉 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-10 (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	CRP (mg/L)	IMT (mm)
对照	40	术前	20.5 ± 8.3	42.5 ± 11.6	1.08 ± 0.22	1.08 ± 0.22
		术后 1 个月	33.6 ± 11.8 *	68.9 ± 12.3 *	1.23 ± 0.23 *	1.19 ± 0.18 *
		术后 3 个月	30.3 ± 13.1	60.9 ± 11.8	1.22 ± 0.24	1.21 ± 0.20
		术后 6 个月	27.7 ± 12.3	55.6 ± 13.0	1.15 ± 0.23	1.19 ± 0.23
雷红冲剂	40	术前	20.8 ± 8.1	41.9 ± 12.2	1.08 ± 0.24	1.09 ± 0.24
		术后 1 个月	23.9 ± 7.2 [△]	46.7 ± 12.8 [△]	1.02 ± 0.18 [△]	1.09 ± 0.18 [△]
		术后 3 个月	22.6 ± 8.6 [△]	44.5 ± 13.1 [△]	0.98 ± 0.16 [△]	1.10 ± 0.16 [△]
		术后 6 个月	21.9 ± 8.9 [△]	42.9 ± 12.2 [△]	0.96 ± 0.15 [△]	1.08 ± 0.15 [△]

注:与本组术前比较, * $P < 0.01$;与对照组同期比较, [△] $P < 0.01$

2 两组患者术后 6、12 个月血管支架通畅率及 ABI 比较(表 3) 术后 6、12 个月,与对照组比较,雷红冲剂组血管支架通畅率明显升高,ABI 显著增加($P < 0.05$)。

表 3 两组患者术后 6、12 个月血管支架通畅率及 ABI 比较

组别	肢数	时间	血管支架通畅率[肢数(%)]	ABI ($\bar{x} \pm s$)
对照	42	术后 6 个月	28(67.0)	0.47 ± 0.23
		术后 12 个月	25(60.0)	0.49 ± 0.18
雷红冲剂	45	术后 6 个月	42(93.0) *	0.76 ± 0.17 *
		术后 12 个月	40(89.0) *	0.78 ± 0.22 *

注:与对照组同期比较, * $P < 0.05$

3 两组患者术后 6、12 个月间歇性跛行、静息痛及截肢率比较(表 4) 两组患者手术后临床症状均明显改善。与对照组比较,雷红冲剂组术后 6 个月及术后 12 个月间歇性跛行、静息痛发生率均明显降低($P < 0.05$),截肢率降低但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组患者术后 6、12 个月间歇性跛行、静息痛及截肢率比较 [例(%)]

组别	例数	时间	间歇性跛行	静息痛	截肢率
对照	40	术后 6 个月	12(30)	4(10)	2(5)
		术后 12 个月	19(48)	10(25)	6(15)
雷红冲剂	40	术后 6 个月	4(10) *	2(5)	1(3)
		术后 12 个月	5(13) *	3(8) *	1(3)

注:与对照组同期比较, * $P < 0.05$

讨 论

著名温病学家吴又可在《温疫论》中阐述了“主客交”理论,“主”指人体血脉,“客”指外感疫邪;“主客交”是疫邪混处血脉之中^[7]。吴氏有言:“正气衰微,不能托出表邪,留而不去,因与血脉合而为一,结为痼疾也……客邪胶固于血脉,主客交浑,最难得解。明确了“主客交”病位在厥阴络脉、病机是“气滞血钝”、“络脉凝瘀”,治疗需用入阴入血入络之品方能祛邪于外、养正于内。

中医学中虽无下肢动脉闭塞性疾病名称,但可将其归属“脱疽”、“坏疽”范畴,其病因病机主要是:阴寒客于脉络,寒凝血瘀,血瘀血滞,瘀久化热,热毒壅滞,血败化腐。以益气行血、搜风祛寒、活血通络、散结止痛、清热解毒为治疗原则^[8]。现代医学研究表明,ISR 是多因素共同作用的结果,包括早期的血管弹性回缩、血小板聚集和附壁血栓形成、损伤血管局部炎症细胞(T 淋巴细胞、中性粒细胞和单核巨噬细胞)浸润、新生内膜增殖和细胞外基质形成、血管壁的重塑等,但确切的因果关系尚未确定^[9,10]。但其形成与发展类似于吴氏“主客交”、“主客浑受”表象,血管内支架作为异物的“客”植入体内,在人体免疫功能正常条件下,具有异物或同种异物原性物质皆可诱导宿主的正免疫应答。有文献报道,免疫抑制剂环孢素对预防家兔髂动脉血管内支架早期再狭窄有明显效果,实验结果表明,免疫排斥反应参与了 ISR 形成过程,免疫排斥反应可能为引发 ISR 的重要机制之一^[4]。

依据免疫排斥反应参与 ISR 形成过程的因素,以“主客交”理论为依据,本研究所用中药雷红冲剂中选用了雷公藤、红花、川牛膝、桑黄、黄芪、甘草 6 味药物组方,观察其干预下肢动脉腔内治疗后 ISR 的作用及临床疗效。雷公藤具有清热解毒、祛风通络、舒筋活血、消肿镇痛等功效^[11]。红花具有活血行血、祛瘀通经通络、散瘀止痛等功效^[12]。川牛膝具有活血通经,补肝肾,强筋骨,引火(血)下行^[13],张景岳谓其赴二经,亦即通经活络之意,因其性直下,虽能通利机关,亦惟股膝足胫诸证,最好捷应。桑黄具有利五脏、软坚、排毒、止血、活血等功效^[14]。黄芪具有益气升阳、固表止汗、托毒生肌的功效^[15]。甘草可补脾益气,清热解毒,缓急止痛,调和诸药^[16]。上述药物组方体现益气抑邪、祛瘀通络为主的治法。现代药理研究表明,雷公藤、桑黄、黄芪及甘草具有较强的抗炎、抗氧化及免疫抑制作用。红花、川牛膝具有改善微循环、抗炎、抗氧化等药理活性作用^[11-16]。

有文献报道腔内治疗 3 年的通畅率为 50% ~ 70%, 糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的通畅率为 42% ~ 61%^[17,18]。ISR 或闭塞是目前血管外科急需解决的临床难题之一, 而血管支架内膜增生是腔内治疗后再狭窄的特征性病理改变^[19]。病变血管的血管平滑肌细胞过度增殖并向内膜迁移是新生内膜增生的重要病理基础, 是导致血管再通术后血管再狭窄的关键病理改变^[20]。IL-10、IL-18、CRP 均为炎性介质及多功能负性调节因子, 具有很强免疫抑制及免疫调控作用, 参与调节移植排斥反应^[21]。本研究结果表明, 雷红冲剂治疗组血中 IL-10、IL-18、CRP 的水平及 IMT 厚度均明显低于对照组, 说明雷红冲剂具有对免疫排斥反应的抑制作用。对照组腔内术后 12 个月病变血管的通畅率降至 60%, 雷红冲剂组为 89%, 雷红冲剂组 ABI 明显高于对照组, 间歇性跛行及静息痛的发生率也明显低于对照组。表明雷红冲剂可有效提高腔内治疗后病变血管的通畅率, 并有效改善患肢的缺血症状。上述结果说明雷红冲剂可能对 ISR 形成过程具有抑制作用, 可考虑作为干预下肢动脉腔内治疗后 ISR 的一个措施。

参 考 文 献

- [1] 韩冰, 王稼祥, 王兵, 等. 腔内治疗糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症的临床分析[J]. 中华普通外科, 2009, 24(3): 243-244.
- [2] 韩冰, 王稼祥, 王兵, 等. 下肢动脉硬化闭塞症合并血栓形成的外科治疗[J]. 中国综合临床, 2010, 26(2): 207-208.
- [3] 姜涛, 文祯, 姜敏, 等. 中西医结合治疗糖尿病下肢动脉病变介入术后再狭窄的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 182-187.
- [4] 姚家琪, 孙秋, 李晓陵, 等. 应用免疫抑制剂及中药康脉胶囊抑制家兔血管支架植入后早期再狭窄的实验研究[J]. 中医药信息, 2011, 28(5): 102-104.
- [5] 尚德俊, 赵绪德主编. 中西医结合治疗闭塞性动脉硬化症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 9-16.
- [6] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(Suppl S): S5-S67.
- [7] 袁建, 杨宇, 周新颖, 等. 透邪通络法对肝纤维化大鼠肝组织 MMP21 及 TIMP21 的影响[J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(1): 76-79.
- [8] 张苍. 下肢动脉硬化闭塞症中医治疗思路初探[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(11): 1403-1404.
- [9] Kipshidze N, Leon MB, Tsapenko M, et al. Update on sirolimus drug-eluting stents[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(4): 337-348.
- [10] 李拥军, 管珩, 王宗立. 血管再狭窄的基因治疗[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(1): 77-81.
- [11] 沈逸, 何东仪. 雷公藤免疫调节机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5): 97-101.
- [12] 陈梦, 赵不文, 孙艳玲, 等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 556-560.
- [13] 王剑, 蒲蕾, 何开泽, 等. 川牛膝多糖的体外免疫活性研究[J]. 应用与环境生物学报, 2008, 14(4): 481-483.
- [14] 宋柳微, 张佩, 桑黄多糖对免疫细胞调节作用研究进展[J]. 中国现代医生, 2010, 48(12): 23-24.
- [15] 戴英波, 黄循, 罗志刚. 从自然药物中提取免疫抑制剂的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(7): 961-963.
- [16] 王元, 瞿彩云, 彭雪晶. 甘草及其衍生物药理作用的研究新进展[J]. 甘肃医药, 2011, 30(7): 398-401.
- [17] Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery[J]. N Engl J Med, 2006, 354(18): 1879-1888.
- [18] 庄百溪, 马鲁波, 于春利, 等. 精制血府胶囊对股腘动脉人工血管旁路术后通畅率的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 69-71.
- [19] Monahan TS, Andersen ND, Panossian H, et al. A novel function for cadherin 11/osteoblast-cadherin in vascular smooth muscle cells: modulation of cell migration and proliferation[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(3): 581-589.
- [20] 刘章起, 李春亮. 血管支架材料表面改性对血管内膜的增生[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(25): 4721-4724.
- [21] 夏农. 中西医结合治疗对类风湿关节炎老年患者血清中 hs-CRP、TNF- α 和 IL-18 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(5): 2059-2060.

(收稿: 2013-09-25 修回: 2013-11-10)