

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.016

前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂联合西洛他唑治疗 下肢动脉硬化闭塞症临床研究*

龚亦群, 俞志强[△], 洪彪, 王 晔, 王夕桐, 董 波

(上海市同仁医院普外科, 上海 200035)

摘要:目的 探讨前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂(Lipo-PGE₁)联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。方法 选取医院 2016 年 10 月至 2017 年 10 月收治的下肢动脉硬化闭塞症患者 60 例,按随机数字表法分为对照组和联合组,各 30 例。对照组患者单纯采用西洛他唑治疗,联合组患者采取西洛他唑联合 Lipo-PGE₁ 治疗,疗程均为 4 周。结果 联合组治疗总有效率为 93.33%,高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、峰值血流速度、血流搏动指数及甲襞微循环积分均较治疗前下降($P < 0.05$),且联合组上述指标水平均低于对照组($P < 0.05$);两组踝肱指数(ABI)升高,且联合组高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率及截肢率比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 西洛他唑联合 Lipo-PGE₁ 治疗下肢动脉硬化闭塞症,效果显著,能显著减轻炎症反应,改善血流动力学,且安全性好。

关键词: 下肢动脉硬化闭塞症;西洛他唑;前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂;安全性;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0046-03

Clinical Study on Prostaglandin E₁ Lipid Microsphere Carrier Preparation Combined with Cilostazol in the Treatment of Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans

GONG Yiqun, YU Zhiqiang, HONG Biao, WANG Wei, WANG Xitong, DONG Bo

(Department of General Surgery, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai, China 200035)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of prostaglandin E₁ lipid microsphere carrier preparation(Lipo-PGE₁) combined with cilostazol in the treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Methods** Totally 60 patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans admitted to our hospital from October 2016 to October 2017 were selected and divided into the control group and the combined group according to the random number table method, 30 cases in each group. The patients in the control group were treated with cilostazol alone, while the patients in the combined group were treated with cilostazol combined with Lipo-PGE₁. The course of treatment was 4 weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 93.33%, which was higher than 80.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of C-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), the peak blood flow velocity, blood flow pulsation index and nail fold microcirculation integral in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the combined group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The ankle brachial indexes(ABI) of the two groups were increased, and that of the combined group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rate of adverse reactions and amputation rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Cilostazol combined with Lipo-PGE₁ in the treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans has a significant effect and safety, which can significantly reduce inflammatory response and improve hemodynamics.

Key words: lower extremity arteriosclerosis obliterans; cilostazol; prostaglandin E₁ lipid microsphere carrier preparation; safety; clinical effect

下肢动脉硬化闭塞症是由下肢动脉粥样硬化斑块形成,引起下肢动脉血狭窄或闭塞,进而导致下肢动脉慢性缺血的一种疾病,主要累及腘动脉、股动脉、髂动脉等,多发于中老年人。该病早期无明显症状,随后出现间歇性跛行,若不及时治疗,下肢会发生缺血、坏死,严重者可能截肢^[1]。临床普遍认为,治疗该病的关键在于扩张血管,及时改善缺血状态。西洛他唑为选择性环磷酸腺苷磷酸二酯酶抑制剂,具有抑制血小板活性和扩张外周血管的作用,且已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准

用于治疗下肢动脉硬化闭塞症的最新药物。前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂(Lipo-PGE₁)是一种新型载体抑制剂,可松弛血管平滑肌,同时能有效改善前列腺素 E₁ 刺激局部血管及肺内失活的不良反应^[2]。本研究中采取西洛他唑联合 Lipo-PGE₁ 治疗下肢动脉硬化闭塞症,疗效良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经 B 超、CT 及 MRI 影像学检查确诊,均

*基金项目:上海市科学技术委员会科研计划[16401930900]。

第一作者:龚亦群,男,大学本科,副主任医师,研究方向为血管外科学,(电子信箱)gyq20170430@163.com。

[△]通信作者:俞志强,男,大学本科,副主任医师,研究方向为普外科学,(电子信箱)yzqiang2004@aliyun.com。

为单侧下肢病变,下肢动脉狭窄程度不低于70%;患肢踝肱指数(ABI)≤0.9;表现有下肢间歇性跛行、肢体麻木、疼痛等症状;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:大动脉炎、血栓闭塞性脉管炎;心脑血管疾病;严重肝肾功能不全;认知功能障碍;精神疾病。

病例选择与分组:选取我院2016年10月至2017年10月收治的下肢动脉硬化闭塞症患者60例,按随机数字表法分为联合组、对照组,各30例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=30$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,个月)	Fontaine分期(例)		
				I期	II期	III期
对照组	18/12	60.25±3.62	7.41±0.36	14	10	6
联合组	17/13	61.72±3.68	7.23±0.29	13	12	5
χ^2/t 值	0.862	1.660	2.170		0.309	
P 值	0.353	0.101	0.056		0.856	

1.2 方法

两组患者均给予控制血糖、血脂、血压、戒烟、低盐低脂饮食、下肢功能锻炼等常规治疗。对照组患者在此基础上口服西洛他唑片(浙江金立源药业有限公司,国药准字H20113411,规格为每片50mg),每次50mg,每天2次,治疗1周后,剂量改为每次100mg,每天2次。联合组患者在对照组治疗基础上静脉滴注Lipo-PGE₁制剂(前列地尔注射液,北京泰德制药股份有限公司,国药准字H10980024,规格为每支2mL:10μg)20μg+5%葡萄糖注射液250mL,每天1次。两组均治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察两组患者治疗前后炎症因子水平变化,清晨抽取空腹肘静脉血3~4mL,3000r/min离心处理10min后,分离血清,置-80℃冰箱保存,待样本收集结束后统一检测。采用免疫比浊法测定C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒由上海晶都生物科技有限公司提供;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供;采取双抗体夹心ELISA法测定细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,试剂盒由上海酶联生

物科技有限公司提供。选用超声多普勒血流检测仪检测治疗前后患者足背动脉的峰值血流速度和血流搏动指数;选用甲襞微循环综合检测仪(徐州光学仪器厂)对左手无名指进行监测,根据“甲襞微循环综合定量评价方法”^[1]评定甲襞微循环积分;使用血压计和多普勒探测仪测定患者肱压值和踝压值,踝肱指数(ABI)=踝压值/肱压值。治疗过程中,观察两组患者的不良反应,并进行3个月电话随访,详细记录预后情况。

比较两组临床疗效,根据患者临床症状改善情况及步行距离进行疗效评定^[4]。显效:无明显不适症状,步行距离增加200m以上;有效:下肢跛行、麻木、疼痛等症状有所缓解,步行距离增加50~200m;无效:上述症状无改善甚至加重,总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。联合组有恶心呕吐、头晕各1例,不良反应发生率为6.67%(2/30);对照组有2例恶心呕吐,1例头晕,不良反应发生率为10.00%(3/30)。组间比较,无明显差异($\chi^2=0.231$, $P=0.652$)。随访过程中两组均无动脉瘤、限流性夹层、死亡等不良事件发生,对照组有2例截肢,发生率为6.67%;联合组有1例截肢,发生率为3.33%。组间比较,无明显差异($\chi^2=1.174$, $P=0.278$)。

3 讨论

诱发下肢动脉硬化闭塞症的因素较多,如高龄、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、高凝状态、血液黏着性增高,尤以吸烟、糖尿病最甚^[5-6]。临床治疗多以戒烟、控制血糖、血脂、血压、规律生活、运动锻炼等为主,经抗凝、抗血小板治疗后,可防止血栓形成,有利于控制病情进展。故及时扩张血管,改善局部缺血状态是治疗关键。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=30$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	14(46.67)	10(33.33)	6(20.00)	24(80.00)
联合组	16(53.33)	12(40.00)	2(6.67)	28(93.33)*

注:与对照组比较, $\chi^2=8.511$, $*P=0.000<0.05$ 。

表3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=30$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(μg/L)		TNF-α(ng/L)		ICAM-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.18±3.42	16.87±1.96*	2.83±0.62	1.45±0.43*	46.23±8.52	15.72±2.85*	442.86±112.76	359.27±86.42*
联合组	25.26±3.49	5.43±0.71*	2.85±0.64	1.02±0.28*	46.19±8.48	6.65±1.96*	443.03±112.84	302.91±54.87*
t 值	0.095	31.998	0.130	4.886	0.019	15.290	0.006	3.210
P 值	0.924	0.000	0.896	0.000	0.984	0.000	0.995	0.002

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ 。下表同。

表4 两组患者临床指标比较($\bar{X} \pm s, n=30$)

组别	峰值血流速度(cm/s)		血流搏动指数		甲襞微循环积分(分)		ABI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68.54 ± 10.72	58.62 ± 7.51*	7.63 ± 1.25	6.03 ± 0.82*	6.64 ± 1.21	4.52 ± 0.75*	0.69 ± 0.13	0.82 ± 0.18*
联合组	68.59 ± 10.81	50.92 ± 4.86*	7.69 ± 1.27	4.26 ± 0.49*	6.61 ± 1.18	3.31 ± 0.43*	0.67 ± 0.11	0.98 ± 0.29*
t 值	0.019	5.019	0.196	10.804	0.103	8.161	0.684	2.733
P 值	0.984	0.000	0.845	0.000	0.917	0.000	0.495	0.008

西洛他唑的药理作用是通过增加血小板内环磷酸腺苷,抑制血小板活性,减少血管平滑肌细胞增殖,扩张外周血管,从而改善缺血状态^[7-8]。Lipo-PGE₁的前列腺素E₁具有多种生物活性,可通过抑制兴奋腺苷酸环化酶,松弛平滑肌,促进血管扩张,进而抑制血小板聚集。与传统剂型PGE₁相比,脂微球的应用实现了靶向作用,有利于提高局部药物浓度^[9-10]。本研究结果显示,联合组治疗总有效率高于对照组,且治疗后峰值血流速度、血流搏动指数均低于对照组,甲襞微循环积分及ABI均优于对照组,与文献[11]报道结果相似。可见,联合治疗疗效显著,能有效改善患肢的局部缺血情况。原因在于口服西洛他唑后,可发挥扩张血管作用,同时静脉给予Lipo-PGE₁制剂,能在短时间内改善血流动力学。此外,Lipo-PGE₁的应用,在脂微球屏障保护下,前列腺素E₁在肺部的灭活明显降低,且减少了对血管的刺激^[12-13]。

“炎症学说”被认为是下肢动脉硬化闭塞症的发病机制之一,其中IL-6和TNF-α在血管内炎性反应中发挥着重要作用,可促进血管内皮增生,引起局部组织浸润,进而引起血管壁损伤^[14]。CRP为常见的敏感性炎症指标,其血清水平变化对心血管疾病病情进展及预后判断均有一定临床价值。IL-6,TNF-α,CRP等炎症因子可引起ICAM-1上调,增加细胞黏附作用,进而引起局部血管受损。本研究结果显示,两组患者治疗后的CRP,IL-6,TNF-α,ICAM-1水平均较治疗前有所下降,且联合组水平下降更明显。可见,联合治疗有利于改善下肢动脉硬化闭塞症的炎性反应。原因在于西洛他唑可抑制CRP,IL-6,TNF-α等多种炎症因子的表达,进而抑制血栓形成;而Lipo-PGE₁可减少氧自由基的产生,减少蛋白酶释放,具有稳定生物膜的作用。两药联用,抑制炎症反应效果显著。本研究结果显示,两组不良反应发生率及截肢率比较无明显差异,且无动脉瘤、限流性夹层、死亡等严重不良事件发生,说明联合治疗安全性较好。

综上所述,西洛他唑、Lipo-PGE₁药物均有扩张血管、改善缺血状态的作用,两药联用治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效显著,不仅可显著改善缺血症状,还可减少血管内炎性反应,且安全性好。

参考文献:

- [1] 庄金满,李 选,李天润,等. 股浅动脉重建对下肢动脉硬化闭塞症治疗的随机病例对照研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2017,49(1): 153-157.
- [2] 陈旭姣,畅智慧,刘兆玉. 药物涂层球囊治疗股腘动脉硬化闭塞症的临床疗效及安全性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018,15(3): 139-143.
- [3] 宋希涛,刘 暴,刘昌伟,等. 下肢动脉硬化闭塞症合并无症状颈动脉狭窄发生率及危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016,96(2): 126-128.
- [4] 郑新杰,郑丹丹,张保朝,等. 脂微球化前列腺素E₁联合血塞通静滴治疗下肢动脉硬化闭塞症46例[J]. 山东医药,2016, 56(15): 77-78.
- [5] 庄丽华,胡家才,吴 昊. 中药联合前列腺素E₁治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(3): 267-268.
- [6] 曲良超,王凤芝,罗和国,等. 超声引导双心房输注去氧肾上腺素和前列腺素E₁对急性肺动脉高压犬肺损伤的保护作用[J]. 广东医学,2014,35(1): 47-50.
- [7] 胡 伟,顾 俊,余 强,等. 前列腺素E₁对急性冠脉综合征患者PCI术后内皮功能的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2015,42(2): 115-118.
- [8] 庄丽华,胡家才,吴 昊. 加味四妙勇安汤联合前列腺素E₁治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效[J]. 微循环学杂志, 2014,24(2): 42-45.
- [9] 刘 颖,李志琛,梅伟群,等. 前列腺素E₁微脂球制剂联合缬沙坦逆转早期糖尿病肾病的远期疗效研究[J]. 重庆医学, 2014,43(13): 1613-1615.
- [10] 周 榕,彭道泉,黄浩波. 西洛他唑联合尼可地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的疗效[J]. 心血管康复医学杂志,2016,25(3): 299-301.
- [11] 牟财国,蔡杨阳,王弋萍,等. 前列腺素E₁脂微球载体制剂联合西洛他唑治疗老年下肢动脉硬化闭塞症的疗效分析[J]. 中华全科医学,2017,15(3): 427-430.
- [12] 苑 冰,衣卫东. 糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的中西医结合治疗效果观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(11): 89-90.
- [13] 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.
- [14] NAU JY. Arteriosclerosis obliterans of lower limbs: early diagnosis before symptoms[J]. Rev Med Suisse, 2015, 11(481): 1458-1459.

(收稿日期:2018-07-18)