

盐酸沙格雷酯对动脉硬化闭塞症膝下动脉腔内 治疗术后后续治疗的疗效及安全性探讨

刘睿¹, 史南¹, 曾瀚庆²

(1. 海南省农垦那大医院外二科, 海南 儋州 571700;

2. 重庆医科大学第二附属医院血液内科, 重庆 400010)

【摘要】 目的 探讨动脉硬化闭塞症膝下动脉腔内治疗术后应用盐酸沙格雷酯后续治疗的疗效及安全性。方法 选择我院 2010 年 4 月至 2013 年 1 月收治的 100 例采用膝下动脉腔内治疗成功的动脉硬化闭塞症患者作为研究对象, 按术后治疗方案分为实验组和对照组各 50 例, 对照组采用阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷治疗, 实验组患者在此基础上加用盐酸沙格雷酯治疗, 比较两组患者术前、术后 1 个月、3 个月和 6 个月的踝肱指数 (ABI)、血管通畅率以及截肢、静息痛和间歇性跛行情况。结果 实验组患者在术后 6 个月间歇性跛行发生率远低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组患者在其他时段的截肢、静息痛、间歇性跛行发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。手术后两组患者 ABI 指数较术前均有较大改善, 术后 1 个月、3 个月和 6 个月与术前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组患者在各时段的 ABI 指数和血管通畅率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 盐酸沙格雷酯可在一定程度上降低动脉硬化闭塞症膝下动脉腔内治疗术后间歇性跛行的发生风险, 安全性良好, 对改善预后有着积极的促进作用。

【关键词】 动脉硬化闭塞症; 盐酸沙格雷酯; 腔内治疗术; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)02-0172-03

Efficacy and safety of hydrochloric sarpogrelate in follow-up treatment of percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteriosclerotic occlusive disease. LIU Rui¹, SHI Nan¹, ZENG Han-qing². 1. The Second Department of Surgery, Hainan Nongken Nada Hospital, Danzhou 571700, Hainan, CHINA; 2. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of hydrochloric sarpogrelate in follow-up treatment of percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteriosclerotic occlusive disease. **Methods** One hundred patients from April 2010 to February 2013 in our hospital were chosen as the study subjects, which were divided into experimental group and control group. The control group ($n=50$) was treated with aspirin and clopidogrel bisulfate, and the experimental group ($n=50$) was treated with hydrochloric sarpogrelate on the basis of control group. The ankle brachial index (ABI), vascular patency and amputation, rest pain and intermittent claudication were compared before surgery, one month, three months, and six months after surgery. **Results** The incidence of intermittent claudication in the experimental group was significantly lower than that in the control group six months after surgery ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the two groups in rest pain, incidence of intermittent claudication at other time points ($P > 0.05$). ABI index was significantly improved in the two groups 1 month, 3 months, 6 months after surgery, compared with that before surgery ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups at the same time points in ABI index and vascular patency rate ($P > 0.05$). **Conclusion** Hydrochloric sarpogrelate could reduce the risk of intermittent claudication on patents with percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteriosclerotic occlusive disease, with good safety.

【Key words】 Infrapopliteal arteriosclerotic occlusive disease; Hydrochloric sarpogrelate; Transluminal angioplasty; Efficacy; Safety

动脉硬化闭塞症是血管外科常见疾病, 多发于老年患者。随着我国步入老龄化社会, 该病的发病率日益趋高^[1]。有报道指出, 60 岁以上人群动脉硬化闭塞症发病率高达 13.7%^[2], 远高于血管闭塞性脉管炎等严重疾病。此外, 动脉硬化闭塞症还被视为与脑梗塞

和冠状动脉粥样硬化等严重疾病同源, 预后极差, 致死致残率高。该病好发于下肢, 最开始仅为间歇性跛行, 逐渐发展到静息痛, 严重者可能导致截肢的发生。腔内治疗是近年来逐渐应用于临床的一种治疗手段, 对膝下动脉病变有着良好的效果。但有研究发

基金项目: 海南省自然科学基金(编号: 30855)

通讯作者: 刘睿. E-mail: chen89652@163.com

现其治疗效果随着术后时间的延长会逐渐下降,患者血管发生再狭窄,血管通常度降低^[3]。为探讨如何有效延长其治疗效果,笔者选取 100 例膝下动脉硬化闭塞症术后患者进行研究,采用盐酸沙格雷酯进行后续治疗,现就其治疗效果和安全性报道以下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2010 年 4 月至 2013 年 1 月收治的 100 例采用膝下动脉腔内治疗成功的动脉硬化闭塞症患者作为研究对象。按术后治疗方案分为实验组和对照组各 50 例,两组患者均主要是膝下动脉病变,腔内手术均由同一医生执行,且取得成功。排除合并严重肝肾疾病、血液功能异常患者。实验组患者男性 33 例,女性 17 例,年龄 51~76 岁,平均(65.8±4.2)岁,病程 2~47 个月,平均(8.7±5.3)个月,其中 Fontaine II 级 22 例,III 级 20 例,IV 级 8 例,合并糖尿病 32 例,脑梗死 16 例,高血压 41 例,冠心病 27 例;对照组患者男性 32 例,女性 18 例,年龄 53~78 岁,平均(67.2±4.7)岁,病程 3~45 个月,平均(8.5±5.6)个月,其中 Fontaine II 级 24 例,III 级 18 例,IV 级 8 例,合并糖尿病 34 例,脑梗死 18 例,高血压 43 例,冠心病 31 例。两组患者在年龄、性别、病程、合并症等一般资料方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 术后立即采用药物进行后续治疗。两组患者均常规给予血糖、血压、血脂控制药物。对照组患者采用阿司匹林(石家庄康力药业有限公司,国药准字 H13024364)和硫酸氢氯吡格雷(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 J20130007)联合治疗,硫酸氢氯吡格雷 75 mg/d,阿司匹林 100 mg/d。实验组患者在对照组基础上加用盐酸沙格雷酯,100 mg/d,3 次/d,3 个月为一个疗程。1 个疗程后所有患者停用硫酸氢氯吡格雷,其他用药用量不变。

1.3 观察指标^[4] 嘱咐患者分别在术后 1 个月、3 个月、6 个月时回院复查。在术前及术后回院复查时对所有患者行多普勒超声检测,记录患者踝/肱指数(Ankle brachial index, ABI),同时行血常规、便常规、尿常规,检测患者肝肾功能、凝血功能,记录出血、血小板减少、凝血时间、肝肾功能损害发生情况。观察是否发生间歇性跛行、静息痛、截肢并做好详细记录。

1.4 统计学方法 所有数据采用 SPSS17.0 软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,理论数为 0 的计数资料采用 Fisher 精确检验,ABI 指数组内先行方差分析,计量资料组间比较采用 t 检验,检验水准设定为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 100 例患者中最后共有 96 例完成 6 个月随访,其中实验组完成 47 例,随访完成率为

94.0%,对照组完成 49 例,随访完成率为 98.0%。

2.2 两组患者临床症状改善情况比较 实验组患者在术后 6 个月时间歇性跛行发生率为 4.3%,远低于对照组的 14.3%,差异有统计学意义($\chi^2=4.17$, $P<0.05$)。但两组患者在其他时段截肢、静息痛、间歇性跛行发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床症状改善情况比较[例(%)]

| 组别 | 时间 | 截肢 | 静息痛 | 间歇性跛行 |
|-----------|---------|--------|--------|---------|
| 实验组(n=47) | 术后 1 个月 | 0(0) | 1(2.1) | 1(2.1) |
| | 术后 3 个月 | 0(0) | 2(4.3) | 1(2.1) |
| | 术后 6 个月 | 1(2.1) | 3(6.4) | 2(4.3) |
| 对照组(n=49) | 术后 1 个月 | 0(0) | 2(4.1) | 1(2.0) |
| | 术后 3 个月 | 1(2.0) | 2(4.1) | 3(6.1) |
| | 术后 6 个月 | 1(2.0) | 3(6.1) | 7(14.3) |

2.3 两组患者 ABI 指数变化情况比较 手术后两组患者 ABI 指数较术前均有较大改善,术后不同时间段与术前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者在各时段 ABI 指数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 ABI 指数变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 术前 | 术后 | | | F 值 | P 值 |
|-------|----|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|
| | | | 1 个月 | 3 个月 | 6 个月 | | |
| 实验组 | 47 | 0.31±0.06 | 0.73±0.19 ^a | 0.72±0.15 ^a | 0.67±0.19 ^a | 3.716 | 0.002 |
| 对照组 | 49 | 0.33±0.04 | 0.72±0.10 ^a | 0.72±0.09 ^a | 0.68±0.13 ^a | 3.192 | 0.006 |
| t 值 | | 0.430 | 0.157 | 0.346 | 1.129 | | |
| P 值 | | 0.674 | 0.902 | 0.741 | 0.254 | | |

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者血管通畅率比较 两组患者在术后不同时间段的血管通畅率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者血管通畅率比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 术后 1 个月 | 术后 3 个月 | 术后 6 个月 |
|------------|----|----------|----------|----------|
| 实验组 | 47 | 45(95.7) | 43(91.5) | 42(89.3) |
| 对照组 | 49 | 46(93.9) | 43(87.6) | 43(87.6) |
| χ^2 值 | | 0.002 | 0.070 | 0.061 |
| P 值 | | 0.835 | 0.439 | 0.358 |

2.5 两组患者并发症发生情况比较 完成随访的患者均未出现异常出血、血小板计数异常、消化道反应、肝肾功能异常、凝血功能异常及皮疹等严重并发症,安全性良好。

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症是动脉硬化闭塞症在下肢的表现形式,通常因血管内粥样硬化斑块形成导致栓塞发生,进而引起下肢缺血病变。该病在早期一般没有明显的临床症状,可能仅伴有畏寒、不适及发凉等

轻微表现,为临床诊断带来困难。而在发生间歇性跛行、静息痛等明显症状后,病情已进展到后期,如不及时治疗甚至有截肢的危险。有研究指出,下肢动脉硬化闭塞症的发生与患者年龄、基因以及合并症有关^[5]。施森等^[6]的研究证实,糖尿病、高血压、高脂血症等都是发现下肢动脉硬化闭塞症的高危因素。下肢动脉硬化闭塞症发生后加重心脏负担,心血管疾病发病率大幅度提高。有研究指出,下肢动脉硬化症发病5年以上的患者心肌梗塞发生率为27%,脑卒中发病率为23%,均高于正常水平^[7]。近年来,随着不良生活习惯的形成和老龄化进程的加快,该病发病率逐年升高,已成为老年患者生命健康的严重威胁。

血运重建是治疗动脉硬化闭塞症的主要方式。在治疗下肢动脉硬化闭塞症时,由于膝下动脉病变弥散分布,而且血管口径较小,重建比较困难。而膝下动脉是足部血流主要的供应通道,因此该条血管的重建对改善病情有着重要意义。近年来,膝下动脉腔内治疗因其良好的治疗效果,在下肢动脉硬化闭塞症的临床中广泛开展。但随着研究的深入发现,随着术后时间的延长,腔内治疗术的效果会发生一定程度降低,部分患者血管再狭窄。有研究证实,术后3年内,行腔内治疗术下肢动脉硬化闭塞症患者血管通畅率降低21.9%^[8]。因此,如何维持腔内治疗术治疗效果成为了下肢动脉硬化闭塞的研究难点。

研究^[9]发现,5-羟色胺受体拮抗剂对调节血液及血管收缩功能有一定作用。5-羟色胺受体拮抗剂通过抑制5-羟色胺发挥作用,达到抑制血小板凝集、抑制血管平滑肌收缩,进而改善微循环的目的。而成军等^[10]在小鼠动脉血栓模型上的研究证实,5-羟色胺受体拮抗剂可抑制血栓形成,对缓解血栓症状有积极意义。盐酸沙格雷酯是5-羟色胺受体拮抗剂中的出色代表,近年来逐渐被应用于临床,但在动脉硬化闭塞症膝下动脉腔内治疗术后后续治疗的疗效及安全性仍存在较大争议。有研究认为盐酸沙格雷酯对腔内治疗术后后续治疗并无明显效果,相反可能有发生肝肾功能障碍的风险^[11]。而也有研究认为其能够有效降低再狭窄的发生率,对维持腔内治疗效果意义重大^[12]。本次研究中笔者对实验组患者采用盐酸沙格雷酯进行治疗,结果发现在术后6月时间歇性跛行发生率远低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.17, P<0.05$)。提示其对改善预后有着积极的促进作用,与报道结果一致^[12]。至于本次研究中第1个月、3个月时间歇性跛行发生率差异无统计学意义,而术后6个月时发生率有差异,笔者认为是在术后1个月、3个月时距离手术时间较短,狭窄发生率低导致差异不明显。此外,手术后两组患者ABI指数较术前均有较大

改善,但两组患者在各时段ABI指数和血管通畅率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明盐酸沙格雷酯不能明显影响腔内治疗后再狭窄的发生。笔者分析发生该结果可能有以下两个原因:其一是本次研究样本量较小,所得数据代表性不强。其次是发生再狭窄的影响因素众多,包括血脂、血糖、是否吸烟等,本次研究仅排除合并糖尿病、高血压、高脂血症以及严重肝肾疾病患者,仍有较多因素存在,在合理性方面较弱。本次研究中,两组患者均未发生异常出血、血小板计数异常、消化道反应、肝肾功能障碍、凝血功能异常及皮疹等严重并发症,表明合理剂量的盐酸沙格雷酯对肝肾功能、凝血功能以及消化道的影 响不大,安全性可控。但由于本次研究样本量小,其确切影响仍值得进一步研究。

综上所述,盐酸沙格雷酯可在一定程度上降低动脉硬化闭塞症膝下动脉腔内治疗术后间歇性跛行的发生风险,安全性良好,对改善预后有着积极的促进作用。但本次研究随访时间仅有6个月,后续的安全性和具体效果仍值得探究。

参考文献

- [1] 曾宏,孙晓磊,何虎强,等.盐酸沙格雷酯治疗慢性下肢动脉硬化闭塞症的近期临床疗效观察[J].中国普外基础与临床杂志,2013,12(006):661-663.
- [2] 陈洁,叶志东,樊雪强,等.盐酸沙格雷酯用于股腘动脉长段闭塞介入治疗效果及安全性分析[J].心肺血管病杂志,2013,10(1):7-9.
- [3] 黄斌,赵纪春,马玉奎,等.盐酸沙格雷酯在腹主动脉瘤腔内修复术后防治臀肌和下肢缺血的初步观察[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(1):82-86.
- [4] 吴庆华,杨培.下肢动脉硬化闭塞症治疗现状与努力方向[J].心肺血管病杂志,2013,13(1):1-2.
- [5] 刘丹,陈忠,翟梦瑶,等.药物治疗对外周动脉硬化闭塞症支架术后再狭窄的影响[J].中华普通外科杂志,2012,27(011):896-899.
- [6] 施森,杨辉,何延政,等.药物治疗下肢感染性股动脉假性动脉瘤术后的疗效[J].心肺血管病杂志,2013,10(1):20-21.
- [7] 张浩,汪建中,杨云龙,等.盐酸沙格雷酯治疗下肢动脉硬化闭塞症的疗效观察——附60例临床报告[J/D].中国血管外科杂志(电子版),2012,4(4):244-246.
- [8] 高伟,王芳,刘关键,等.盐酸沙格雷酯治疗周围动脉疾病疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(3):341-346.
- [9] 黄斌,赵纪春,马玉奎,等.盐酸沙格雷酯在腹主动脉瘤腔内修复术后防治臀肌和下肢缺血的初步观察[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(1):82-86.
- [10] 成军,王学虎,肖乐,等.盐酸沙格雷酯治疗慢性下肢动脉缺血的疗效观察[J].中华普通外科杂志,2012,11(27):890-892.
- [11] 杨国凯,杨镛,万嘉,等.药物治疗预防下肢动脉支架成形术后再狭窄的临床观察[J].心肺血管病杂志,2013,10(1):13-15.
- [12] 于春利,马鲁波,张童,等.盐酸沙格雷酯在膝下动脉硬化闭塞腔内治疗术后下肢缺血中的作用[J].中华普通外科杂志,2013,28(11):871-873.

(收稿日期:2014-07-30)