

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 34-0108-05

银杏叶片对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者 腔内介入术后的影响

秦春堂¹, 刘曙艳²

[河南理工大学第一附属医院(河南省焦作市第二人民医院)

1. 介入中心, 2. 内分泌科一区, 河南 焦作 454000]

摘要: 目的 探讨银杏叶片对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(DLASO)患者腔内介入术后的临床治疗效果和预后情况及对炎症因子的影响。**方法** 选取2014年11月至2016年10月在该院住院的DLASO患者84例, 随机分为银杏叶片治疗组(治疗组)和对照组, 每组42例。对照组行基础治疗, 包括稳定血糖、血压, 择期进行腔内介入手术治疗, 在手术前3天及术后6个月口服硫酸氢氯吡格雷75 mg/d, 阿司匹林肠溶片0.1 g/d; 治疗组在对照组的基础上术前3天及术后6个月加用银杏叶片2片/次, 3次/d。观察两组患者术前及术后12 h炎症因子白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及C反应蛋白(CRP)情况; 记录两组患者介入术前及术后6个月时的糖尿病足Wagner分级及踝肱指数(ABI)和术后6个月临床症状、再狭窄及截肢情况。**结果** 腔内介入术后12 h, 两组患者IL-6、TNF- α 、CRP水平与术前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 术后12 h均升高; 治疗组的IL-6、TNF- α 、CRP水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组低于对照组。术后6个月两组患者的糖尿病足ABI水平及临床症状与腔内介入术前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 改善情况治疗组优于对照组; 腔内介入术后6个月, 治疗组的临床疗效总有效率优于对照组($\chi^2 = 6.222, P = 0.013$); 但两组间血管再狭窄及截肢差异无统计学意义($\chi^2 = 0.718$ 和 $2.049, P = 0.397$ 和 0.152)。**结论** 银杏叶片对DLASO患者腔内介入再狭窄和截肢的预后改善作用并不明显, 但能降低术后12 h炎症因子水平, 能有效改善介入术后的炎症状态、Wagner分级、ABI和临床症状, 具有较高的临床意义。

关键词: 闭塞性动脉硬化; 糖尿病; 银杏叶片; 腔内介入/放射学, 介入性

中图分类号: R543.5; R587.1

文献标识码: A

Effect of *Ginkgo biloba* leaves on diabetic lower extremity arteriosclerosis after intracavitary intervention

Chun-tang Qin¹, Shu-yan Liu²

(1. Intervention Section, 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo, Henan 454000 China)

Abstract: Objective To investigate the effect of *Ginkgo biloba* leaves on clinical treatment, prognosis and inflammatory status of patients with diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans (DLASO) after intracavitary intervention. **Methods** A total of 84 patients with DLASO after intracavitary intervention in the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University from November 2014 to October 2016 were randomly divided into a *Ginkgo biloba* leaf treatment group (treatment group) and a control group with 42 cases in each group. The patients in the control group received basic treatment, including stabilizing blood glucose and blood pressure, elective intracavitary interventional therapy, oral administration of Clopidogrel 75 mg/d combined with aspirin enteric-coated tablets 0.1 g/d for 3 d before surgery and 6 m after operation. On the basis of the control group, the treatment

收稿日期: 2018-01-30

[通信作者] 刘曙艳, E-mail: lsy831108@163.com; Tel: 13939115710

group was treated with *Ginkgo biloba* leaves 40 mg, 3 times/d. Inflammatory factors (IL-6, TNF- α and CRP) were observed before operation and 12 h after operation. The Wagner grade and ankle brachial index (ABI) were recorded in the two groups before operation and 6 m after operation. The clinical symptoms, restenosis and amputation were also recorded 6 m after operation. **Results** At the 12th h after intracavitary intervention, IL-6, TNF- α and CRP significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, TNF- α and CRP in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). At 6 m after operation, the ABI and clinical symptoms of diabetic feet were significantly improved in both groups, and the improvement of the treatment group was superior to that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group ($\chi^2 = 6.222, P = 0.013$), but there was no significant difference in vascular restenosis rate or amputation rate between the two groups ($\chi^2 = 0.718$ and $2.049, P = 0.397$ and 0.152). **Conclusions** *Ginkgo biloba* leaves do not have obvious effect on lowering the rates of vascular restenosis and amputation in the patients with DLASO after intracavitary intervention. However, they could reduce the levels of inflammatory factors 12 h after surgery and improve the inflammatory status, Wagner grade, ABI and clinical symptoms after intervention, therefore, have great clinical significance.

Keywords: diabetes; arteriosclerosis obliterans; *Ginkgo biloba* leaf; intracavitary intervention/radiology, interventional

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 为糖尿病最严重并发症之一, 重者甚至需截肢治疗, 5 年病死率达 27%^[1], 影响糖尿病患者生活质量, 治疗费用高, 造成家庭和社会带经济负担。糖尿病下肢动脉硬化闭塞症 (diabetes lower extremity arteriosclerosis obliterans, DLASO) 是糖尿病足发生溃疡进而截肢的重要原因^[2], 常规内科和外科手术治疗效果均不理想, 但由于腔内介入手术创伤性小、效果好且不良刺激少、安全性高, 已成为 DLASO 首选治疗方法^[3]。但术后局部炎症, 血管内皮损伤, 血脂代谢异常, 血管平滑肌细胞增殖、移行, 内膜增生均可造成再狭窄^[4]。本研究通过观察银杏叶片对 DLASO 患者腔内介入术后的临床治疗效果和预后情况及炎症状态的影响, 探讨其预防再狭窄和改善作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 11 月至 2016 年 10 月在河南理工大学第一附属医院住院的 84 例符合 DF 诊断标准的患者^[5], 且术前经下肢动脉超声、核磁共振下肢动脉血管成像、CT 下肢动脉血管成像或下肢血管造影检查提示血管管腔狭窄 $\geq 50\%$ 或完全闭塞并符合下肢动脉粥样硬化闭塞 (arteriosclerosis obliterans) 的临床诊断标准^[6]。排除标准: ①患有糖尿病急性并发症, 如酮症、高渗; ②急性心、脑血管病变; ③严重肝肾损害; ④严重凝血功能障碍; ⑤对介入所需碘剂有过敏史者; ⑥伴有精神类疾病或不能配合者。全体患者均签署知情同意书。

1.2 药物、试剂及仪器

硫酸氢氯吡格雷 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字 J20130083], 阿司匹林肠溶片 (拜耳医药有限公司, 国药准字 J20080078), 银杏叶片 (扬子江药业集团有限公司, 国药准字 Z20027949)。白细胞介素 6 (Interleukin, IL-6) 试剂盒 (上海恒远生物科技有限公司), 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 试剂盒 (上海拜力生物科技有限公司)。血管造影机 (德国西门子公司, 型号 AXZOMARTISFA-BA), 酶联免疫分光光度仪 (芬兰 Thermo Labsystem 公司 Multiskan MK3 型), C 型蛋白分析仪 (基蛋生物科技股份有限公司, Getein 1600)。

1.3 研究方法

1.3.1 一般情况 将 84 例患者随机分为对照组和银杏叶片治疗组 (治疗组), 每组各 42 例。两组基本资料, 包括性别、年龄、糖尿病病程、合并症等情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.3.2 一般治疗 对照组行基础治疗, 包括稳定血糖 (行介入术前空腹血糖 ≤ 8 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 ≤ 11.1 mmol/L)、血压 ($\leq 140/90$ mmHg), 在手术前 3 天及术后 6 个月口服硫酸氢氯吡格雷 75 mg/d 联合阿司匹林肠溶片 0.1 g/d。治疗组在对照组的基础上术前 3 天及术后 6 个月加用银杏叶片 2 片/次, 3 次/d。

1.3.3 腔内介入治疗 采用血管造影机介入治疗, 经过治疗, 患者的基本情况稳定, 无手术禁忌证, 签署介入手术知情同意书后, 行腔内介入治疗。方法: 全身肝素化后, 股动脉处局部麻醉穿刺, 对患肢造影。若造影提示血管狭窄超过 50% 则行球囊扩张, 术后动

表 1 两组患者基本情况的比较 (n=42)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	合并糖尿病肾 病例 (%)	糖尿病视网膜 病变例 (%)	糖尿病周围神经 病变例 (%)	冠心病 例 (%)	脑梗死 例 (%)	高血压病 例 (%)
对照组	22/20	58.3 ± 11.8	16.7 ± 4.8	28 (66.7)	29 (69.1)	42 (100)	10 (23.8)	8 (19.1)	20 (47.6)
治疗组	21/21	58.8 ± 10.9	17.3 ± 5.1	26 (61.9)	28 (66.7)	42 (100)	9 (21.4)	8 (19.1)	22 (52.4)
χ^2/t 值	0.048	-0.202	-0.555	0.207	0.055	0.000	0.068	0.000	0.190
P 值	0.827	0.841	0.580	0.649	0.815	1.000	0.794	1.000	0.663

脉造影显示手术段动脉狭窄 <20%, 则为介入治疗成功; 若球囊扩张后造影显示病变血管狭窄 >30% 者, 则植入血管内支架, 同样术后动脉造影显示手术段动脉狭窄 <20%, 为介入治疗成功^[7]。介入治疗术后连续使用低分子肝素 3 d, 患肢制动 6 h, 局部加压包扎, 避免血肿。术后嘱患者避免下肢长时间屈曲以及负重活动。

1.4 评价指标

应用酶联免疫分光光度仪, 采用酶联免疫方法检测两组患者术前及术后 12 h 血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α , 并应用 C 型反应蛋白分析仪测定血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP); 记录两组患者介入术前及术后 6 个月时的糖尿病足 Wagner 分级及踝肱指数 (ankle brachial index, ABI) 和术后 6 个月临床症状、再狭窄、截肢等情况。

1.5 疗效评价

①显效: 术后症状明显减轻, 静息痛、间歇性跛行、足踝部皮肤温度 3 项中有 1 项分级较术前减少 2 级以上; ②有效: 术后症状有效减轻, 上述症状 3 项中有 1 项分级较术前减少 1 级以上; ③无效: 术后症状无明显变化, 上述症状 3 项分级与术前比较无变化。治疗有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ ^[8]。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以

均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间的比较采用独立样本 t 检验, 同组术前和术后的比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前各指标的比较

两组患者入院时 Wagner 分级、ABI、血清学相关指标、临床症状的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者术前及术后 12 h 炎症因子的比较

两组患者术前 IL-6、TNF- α 、CRP 水平比较, 经独立样本 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者术后 12 h 的 IL-6、TNF- α 、CRP 水平与术前比较, 经配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后均高于术前; 两组患者术后 12 h 的 IL-6、TNF- α 、CRP 水平比较, 经独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组低于对照组。见表 3。

2.3 两组患者术后 6 个月的情况比较

治疗组术后 6 个月 ABI 水平及临床症状改善情况优于对照组 ($P < 0.05$), 但两组 Wagner 分级、再狭窄和截肢之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者疗效比较

两组患者临床疗效总有效率比较, 经 χ^2 检验,

表 2 两组患者术前各指标的比较 (n=42)

组别	ABI/ ($\bar{x} \pm s$)	空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	餐后 2 h 血 糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋 白/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Wagner 分级 例 (%)				临床症状 例 (%)		
						1 级	2 级	3 级	4 级	静息痛	间歇跛行	皮温低
对照组	0.5 ± 0.7	6.8 ± 1.4	8.2 ± 2.1	1.6 ± 0.7	2.6 ± 0.5	7 (16.7)	12 (28.6)	16 (38.1)	7 (16.7)	16 (38.1)	10 (23.8)	40 (95.2)
治疗组	0.6 ± 0.7	6.9 ± 1.5	8.4 ± 2.2	1.5 ± 0.7	2.5 ± 0.6	8 (19.5)	13 (31.0)	15 (35.7)	6 (14.3)	19 (45.2)	11 (26.2)	41 (97.6)
t/χ^2 值	-0.655	-0.316	-0.426	0.655	0.830			0.223		0.441	0.063	0.346
P 值	0.515	0.753	0.671	0.515	0.409			0.975		0.507	0.801	0.557

表 3 两组患者术前及术后 12 h 炎症因子的比较 ($n=42, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	术前	术后 12 h	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6/ (pg/ml)	对照组	16.1 ± 4.4	55.9 ± 6.8 ¹⁾	59.72	0.000
	治疗组	17.4 ± 4.7	36.8 ± 4.3 ¹⁾²⁾	26.50	0.000
	<i>t</i> 值	-1.309	15.385		
	<i>P</i> 值	0.194	0.000		
TNF-α/ (ng/L)	对照组	23.9 ± 5.3	54.7 ± 7.1 ¹⁾	33.78	0.000
	治疗组	22.8 ± 4.5	35.1 ± 5.8 ¹⁾²⁾	15.58	0.000
	<i>t</i> 值	1.025	13.855		
	<i>P</i> 值	0.308	0.000		
hCRP/ (mg/L)	对照组	2.3 ± 0.7	14.5 ± 4.2 ¹⁾	22.86	0.000
	治疗组	2.4 ± 0.6	7.4 ± 2.7 ¹⁾²⁾	9.92	0.000
	<i>t</i> 值	-0.703	9.216		
	<i>P</i> 值	0.484	0.000		

注: 1) 与术前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

表 4 两组患者术后 6 个月的情况比较 ($n=42$)

组别	再狭窄 例 (%)	截肢 例 (%)	ABI/ ($\bar{x} \pm s$)	Wagner 分级 例 (%)			临床症状 例 (%)		
				0 级	1 级	2 级	静息痛	间歇跛行	皮温低
对照组	4 (9.5)	2 (4.8)	0.7 ± 0.1	26 (61.9)	9 (21.4)	7 (16.7)	9 (21.4)	6 (14.3)	12 (28.6)
治疗组	2 (4.8)	0 (0.0)	0.9 ± 0.1	28 (66.7)	10 (23.8)	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (9.5)
<i>t</i> / χ^2 值	0.718	2.049	-9.165		0.940		5.126	3.896	4.941
<i>P</i> 值	0.397	0.152	0.000		0.623		0.024	0.048	0.026

差异有统计学意义 ($\chi^2=6.222, P=0.013$), 治疗组优于对照组。见表 5。

表 5 两组患者疗效比较 [$n=42, 例 (%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	20 (47.6)	12 (28.6)	10 (23.8)	32 (76.2)
治疗组	25 (59.5)	15 (35.7)	2 (4.8)	40 (95.2)

3 讨论

糖尿病下肢血管病变的发生率高, 糖尿病截肢者是非糖尿病截肢者的 5 ~ 20 倍^[9]。多平面、多阶段狭窄或闭塞是 DLASO 患者的血管的病变特点, 约 50% 患者病变的血管为主—髂动脉及并股—腘动脉^[10]。下肢动脉粥样硬化、血管壁增厚、管腔狭窄闭塞, 造成下肢供血障碍, 肢端缺血缺氧。患者主要表现为患肢的麻木、发凉、疼痛、间歇跛行, 局部感染溃疡, 甚至

肢体坏疽或坏死。相比传统内科治疗和外科手术, 腔内血管介入治疗是有效治疗 DLASO 的首选方法, 短期内临床疗效满意^[9]。血管介入治疗后再狭窄是目前需要解决的问题, 因此需要一定的辅助药物治疗来提高血管的通畅率。腔内介入术后血管内皮受损, 形成血栓, 易导致介入术后再次狭窄。已知术后长期使用抗凝、抗血小板聚集治疗, 如氯吡格雷和阿司匹林可延缓血管再狭窄。临床发现冠心病患者在行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后, 短期内炎症因子水平较术前有明显升高, 且 PCI 术后 IL-6、TNF-α、CRP 水平升高是病变血管再次狭窄的危险因素^[11]。本实验在应用氯吡格雷和阿司匹林的基础上, 治疗组加用银杏叶片, 发现治疗组患者的 IL-6、TNF-α、CRP 水平低于对照组, 且术后 6 个月糖尿病足 ABI 水平及临床症状改善情况优于对照组; 治疗组的临床疗效总有效率优于对照组。这可能与银杏叶片治疗作用有关, 银杏叶片的主要活

性成分为银杏黄酮苷。有研究^[12]证明银杏黄酮苷是一种有效的自由基清除剂,可直接发挥抗氧化作用,同时具有改善循环,抑制血小板聚集的作用,对病变血管的微炎症状态也有一定的治疗作用。

本研究发现,两组患者治疗后 6 个月,两组间血管再狭窄及截肢差异无统计学意义。所以银杏叶片虽然对术后炎症因子和短期临床症状及治疗效果有一定改善,但是对 DLASO 患者介入术后 6 个月时临床结局的改善并不明显。这可能与糖尿病足感染控制、术后患者的依从性等方面有关。可能需要在以后的研究中加大样本量的研究,延长随访时间,加强患者的依从性,进一步评价银杏叶片对 DLASO 患者介入术后的治疗效果。

参 考 文 献:

- [1] 周俊文,庄舜玖,张婉,等.腔内介入治疗在糖尿病足中的临床应用[J].血管与腔内血管外科杂志,2016,2(4):321-325.
- [2] 李世兴,娄雪磊,吴焕卿.糖尿病足下肢动脉血管成像和血管内治疗临床分析[J].中国社区医师,2015(10):106-107.
- [3] 李志宏,周冬斌.下肢血管介入在糖尿病下肢血管病变并发糖尿病足临床治疗中的效果观察[J].血管与腔内血管外科杂志,2016,2(5):381-384.
- [4] 史作磊,王坤,于振海.下肢动脉硬化闭塞症手术或介入治疗后血管再狭窄的影响因子[J].中国血管外科杂志,2014,6(3):183-185.
- [5] 金昌,吴常生,赵蒙,等.血管腔内介入治疗糖尿病足的临床效果[J].中华介入放射学电子杂志,2017,5(1):1-4.
- [6] 杜昕,任昊,郭伟,等.下肢动脉粥样硬化闭塞性病变介入治疗的现状及前景[J].中华实验外科杂志,2017,34(5):894-896.
- [7] 于吉祥,樊琳琳,李禹.分析糖尿病足坏疽合并下肢动脉硬化闭塞症介入治疗适应证的选择[J].糖尿病新世界,2016,19(1):52-53.
- [8] 刘晓,高静,李晓岚,等.糖尿病足下肢动脉病变的介入治疗效果分析[J].中国医学前沿杂志:电子版,2015,7(12):21-25.
- [9] CAKICI N, FAKKEL T M, VAN NECK J W, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabet Med, 2016, 33(11): 1466-1476.
- [10] 张扬,翟仁友.糖尿病足下肢动脉病变的影像学诊断与介入治疗研究进展[J].中华介入放射学电子杂志,2016,4(4):238-242.
- [11] 万镇,范修才,祁建成.支架植入术对急性冠脉综合征炎症过程的影响及其与再狭窄的关系[J].检验医学与临床,2017,14(Z1):355-356.
- [12] 吴昊,蒋劲松,卢惟钦,等.经皮腔内血管成形术联合银杏叶提取物治疗糖尿病下肢动脉闭塞症疗效观察[J].中国现代医生,2015,53(34):96-99.

(张蕾 编辑)