



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.011
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.011
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(6):823-827.

• 动脉闭塞性疾病专题研究 •

抗凝联合抗血小板聚集治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症 支架植入后再狭窄的疗效分析

苏少飞, 田玉峰, 陈林宝, 闫波

(宁夏回族自治区银川市第一人民医院 血管外科, 宁夏 银川 750021)

摘要

目的: 探讨抗凝联合抗血小板聚集治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入后再狭窄的临床疗效。

方法: 将 61 例糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者分为观察组 (30 例) 与对照组 (31 例), 术后观察组采用华法林 + 西洛他唑治疗, 对照组则采用拜阿司匹林 + 西洛他唑治疗。随访 1 年, 比较两组的再狭窄发生率及其他相关指标。

结果: 两组术前资料具有可比性。随访期内, 观察组术后再狭窄发生率、晚期管腔丢失以及血浆 D 二聚体水平均明显低于对照组 (均 $P < 0.05$), 两组术后血小板聚集率、血糖 / 血脂相关指标以及出血事件的发生率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

结论: 抗凝联合抗血小板聚集治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入后再狭窄的安全、有效, 值得推荐使用。

关键词

闭塞性动脉硬化; 糖尿病; 移植物闭塞, 血管
中图分类号: R654.3

Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for prophylaxis of restenosis after stent placement for leg atherosclerosis obliterans in diabetic patients

SU Shaofei, TIAN Yufeng, CHEN Linbao, YAN Bo

(Department of Vascular Surgery, Yinchuan First People's Hospital, Yinchuan 750021, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of combined anticoagulation and antiplatelet aggregation therapy in prevention of restenosis after stent placement for leg atherosclerosis obliterans in diabetic patients.

Methods: Sixty-one diabetic patients with lower limb atherosclerosis obliterans were designated to observational group (30 cases) and control group (31 cases). Patients in observational group received warfarin plus cilostazol regimen, and aspirin plus cilostazol regimen was used in those in control group. Follow-up was performed for one year, and the incidence of restenosis and other relevant variables were compared between the two groups.

Results: The preoperative data were comparable between the two groups. During follow-up, the postoperative incidence of restenosis, late lumen loss and plasma D-dimer level in observation group were significantly lower

收稿日期: 2015-04-16; 修订日期: 2015-05-28。

作者简介: 苏少飞, 宁夏回族自治区银川市第一人民医院副主任医师, 主要从事血管外科方面的研究。

通信作者: 苏少飞, Email: zhuanye264@163.com

than those in control group (all $P < 0.05$), while preoperative platelet aggregation rate, and blood glucose/lipid-related parameters as well as incidence of bleeding events showed no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$).

Conclusion: Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for prophylaxis of restenosis after stent placement for leg atherosclerosis obliterans in diabetic patients is safe and effective, so it is recommended to be used in clinical practice.

Key words Arteriosclerosis Obliterans diabetes; Diabetes Mellitus; Graft Occlusion, Vascular

CLC number: R654.3

下肢动脉硬化闭塞症是在糖尿病患者人群中发病率颇高的慢性并发症之一，部分病情严重者甚至会因此截肢或死亡。就此类病症的临床治疗来看，介入治疗因兼具创伤轻微、可重复性强以及术后恢复时间短等诸多优势而成为了多数患者普遍选择的主要治疗方法^[1]。然而尽管既往研究证实了介入治疗在安全性与有效性方面是有相当保证的，但由于本疾病患者均合并有不同程度的机体代谢紊乱及血液高凝状态，故部分患者在介入治疗后往往也难免不会出现再狭窄问题^[2-3]。鉴于此，临床普遍认为在介入治疗术后给予必要的药物辅助治疗是非常有必要的，继而有望对再狭窄的发生率加以控制。近3年来，我院针对收治的部分接受支架植入治疗的糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者一并加行了抗凝及抗血小板聚集联合治疗，结果显示其对术后再狭窄有较好的预防效果，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于2011年3月—2014年4月收治的61例糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者作为本研究对象，所有患者均经CT、MRI或下肢动脉造影等医学影像学检查证实合并有股浅动脉闭塞或严重狭窄，但至少有一条膝下动脉通达足底。所有患者均成功接受股动脉支架植入治疗。本次研究有获得我院医学伦理委员会审查批准。其中包括男36例，女25例；年龄51~79岁，平均(61.3 ± 4.8)岁；合并症情况包括：高血压43例，具吸烟史者28例，高胆固醇46例；TASC分型：TASC A 11例，TASC B 20例，TASC C 19例，TASC D 11例。排除标准：近3个月内有发生过严重心、

脑、肝、肾以及视网膜并发症或其他严重原发病者；合并有难以控制的凝血机制障碍、出血性疾病以及已表现有出血倾向的患者；近2个月内有较大创伤史或大手术史者；合并有血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、冷损伤血管病、雷诺病等或其他缺血性疾病者；病变(狭窄>50%或闭塞)累及髂动脉、腘动脉及膝下3支主要血管完全闭塞者；对本研究用药具禁忌证者。在获得知情同意情况下将该61例患者随机分为观察组(30例)与对照组(31例)，分组后比较两组患者的性别、年龄、合并症、TASC分型以及病情等一般资料均无统计学意义(均 $P > 0.05$)，具可比性(表1)。

表1 两组患者的一般资料比较[n(%)]

Table 1 Comparison of the general data between the two groups of patients [n(%)]

因素	观察组 (n=30)	对照组 (n=31)	P
年龄(岁)	61.1 ± 5.2	62.3 ± 4.6	>0.05
性别			
男	18 (60.0)	18 (58.1)	>0.05
女	12 (40.0)	13 (41.9)	
吸烟史	13 (43.3)	15 (48.4)	>0.05
合并症			
高血压	21 (70.0)	22 (71.0)	>0.05
高胆固醇血症	23 (76.7)	23 (74.2)	
TASC分型			
A	5 (16.7)	6 (19.4)	>0.05
B	10 (33.3)	9 (29.0)	
C	9 (30.0)	10 (32.3)	
D	6 (20.0)	6 (19.4)	

1.2 方法

两组患者糖尿病及下肢动脉硬化闭塞症的相关药物均不做限制，均给予低盐、低脂饮食，控制血压、血糖、降脂等常规治疗。观察组患者在术后采用低分子肝素5 000 IU皮下注射，1次/12 h，

拔管后立即给予华法林与西洛他唑口服,其中华法林1.25~5 mg/d,疗程6个月,西洛他唑第1周50 mg/次,2次/d,第2周后100 mg/次,2次/d,疗程4周,监测国际标准化比值(INR)达2~3之间后停用低分子肝素,同时密切监测患者凝血功能时间不低于1个月,维持INR在目标范围内时每2~4周进行1次INR检测。对照组患者在术后给予拜阿司匹林与西洛他唑口服,其中西洛他唑给药剂量与观察组一致,拜阿司匹林80 mg/d,疗程12个月。

1.3 观察指标

两组患者均在术后接受1年随访,随访观察指标包括:(1)再狭窄发生情况;(2)术前、术后3、6、12个月的二磷酸腺苷(ADP)及血栓素A2(TXA2)诱导的血小板聚集率及血浆D二聚体(D-D)水平;(3)出血事件发生情况。其中,再狭窄的检测均在术后1年通过CT血管造影术(CTA)进行,若患者在随访期内有接受靶病变血管重建,则以重建前的CTA检查结果为准,对患者支架病变处的最小腔内直径(minimum lumen diameter, MLD)进行测量,MLD值减少超过50%则提示已发生再狭窄,同时计算晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)该值为支架植入即刻与随访末的MLD差值。诱导血小板聚集率的测定方法为:取患者空腹晨静脉血5 mL并采用柠檬酸钠行抗凝处理,之后再分别采用ADP诱导剂及TXA2检测试剂盒并采用TYXN91型智能血液凝聚仪测定

血小板最大聚集率,具体操作方法严格参考说明书。D-D测定方法为:采用比浊法测定,测定用仪器为Sysmex CS2000i型全自动血凝仪。统计两组患者在术前术后的血糖、血脂相关指标的变化情况,具体指标包括:纤维蛋白原(FBG)、餐后2 h血糖(2hBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。出血事件参照TIMI(thrombolysis in myocardial infarction)的出血标准判定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件对相关结果数据进行处理分析,计量资料采用均数($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用率(%)表示,检验方法为t检验或 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者随访1年的再狭窄发生情况比较

随访1年,观察组患者的再狭窄发生率及LLL分别为10.0%与(1.06 ± 1.25) mm,对照组患者的再狭窄发生率及LLL分别为29.0%与(1.86 ± 1.41) mm,观察组再狭窄发生率及LLL均较对照组降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表2)。典型病例的术前及术后随访阶段的超声影像图像见图1。

表2 两组患者随访1年的再狭窄相关指标比较

Table 2 Comparison of restenosis-related parameters between the two groups of patients during one-year follow-up

组别	n	MLD (mm)			再狭窄 [n (%)]	LLL (mm)
		术前	术后即刻	随访末		
观察组	30	1.07 ± 0.71	5.03 ± 0.52	4.02 ± 1.18	3 (10.0)	1.06 ± 1.25
对照组	31	1.06 ± 0.69	5.01 ± 0.67	3.12 ± 1.20	9 (29.0)	1.86 ± 1.41
t/ χ^2		0.738	0.883	4.512	15.714	3.506
P		0.683	0.597	0.001	0.000	0.006

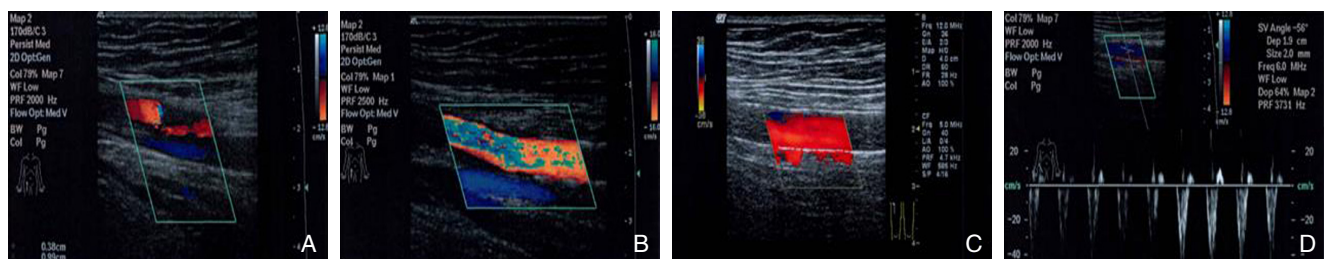


图1 糖尿病下肢动脉硬化闭塞症 典型病例的术前及术后随访阶段的超声影像图像(右股动脉) A: 支架植入前; B: 支架植入后3个月; C: 支架植入后6个月; D: 支架植入后1年

Figure 1 Pre- and postoperative ultrasonographic images of a representative case of diabetic leg atherosclerosis obliterans (right femoral artery) A: Pre-stenting; B: Three months after stenting; C: Six months after stenting; D: One year after stenting

2.2 两组患者术前及随访期ADP/TXA2诱导血小板聚集率及血浆D-D水平比较

各既定考察时间点两组患者的ADP/TXA2诱导血小板聚集率组间比较均无统计学差异(均

$P>0.05$), 而术后3、6、12个月观察组患者的血浆D-D水平均较对照组明显降低, 组间比较有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

表3 两组患者术前及随访期血小板聚集率及血浆D-D水平比较

时间	观察组 (n=30)			对照组 (n=31)		
	ADP 诱导血小板聚集率 (%)	TXA2 诱导血小板聚集率 (%)	血浆 D-D (mg/L)	ADP 诱导血小板聚集率 (%)	TXA2 诱导血小板聚集率 (%)	血浆 D-D (mg/L)
术前	82.03 ± 3.56	89.62 ± 4.23	1.73 ± 0.81	82.23 ± 3.74	89.74 ± 4.18	1.74 ± 0.82
术后 3 个月	75.08 ± 3.71	81.32 ± 3.84	1.15 ± 0.501)	74.45 ± 3.85	81.44 ± 3.73	1.50 ± 0.63
术后 6 个月	71.42 ± 4.91	78.52 ± 5.03	0.89 ± 0.371)	72.87 ± 5.01	78.44 ± 5.11	1.28 ± 0.52
术后 12 个月	62.53 ± 4.08	69.16 ± 3.95	0.83 ± 0.381)	61.68 ± 3.60	68.23 ± 4.06	1.19 ± 0.47

注: 1) 与对照组比较, $P<0.05$

Note: 1) $P<0.05$ vs. control group

2.3 两组患者术前及术后血糖、血脂相关指标的变化情况比较

两组患者的术前术后血糖、血脂相关指标组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表4)。

表4 两组患者术前及术后血糖、血脂相关指标的变化情况比较

Table 4 Comparison of the blood glucose/lipid-related parameters between the two groups of patients

组别	FBG (mmol/L)	2hBG (mmol/L)	HbA1c (%)	LDL-C (mmol/L)
观察组 (n=30)				
术前	7.8 ± 2.4	10.1 ± 2.1	7.7 ± 2.1	4.3 ± 1.7
术后 3 个月	7.4 ± 2.1	10.6 ± 3.0	7.9 ± 2.3	3.3 ± 1.1
术后 6 个月	6.9 ± 2.3	10.2 ± 2.9	8.0 ± 2.7	3.4 ± 1.0
术后 12 个月	7.0 ± 2.0	12.3 ± 3.8	7.2 ± 2.0	3.4 ± 1.0
对照组 (n=31)				
术前	7.7 ± 2.5	10.3 ± 2.9	7.6 ± 2.0	4.4 ± 1.5
术后 3 个月	7.5 ± 1.9	11.0 ± 2.9	7.9 ± 2.2	3.5 ± 1.2
术后 6 个月	6.9 ± 2.1	11.0 ± 3.0	7.6 ± 2.4	3.5 ± 1.2
术后 12 个月	7.1 ± 1.8	12.6 ± 3.7	7.2 ± 2.0	3.4 ± 1.1

2.4 两组患者随访期内的出血事件发生情况比较

随访期内观察组的出血事件发生率为10.00%(3/30), 其中包括1例外伤后臀部血肿与2例齿龈出血; 对照组的出血事件发生率为6.45%(2/31), 2例患者均为消化道溃疡出血, 所有出血患者在停药及对症治疗后均获得控制, 组间比较两组患者的访期内出血事件发生率无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

患有下肢动脉硬化闭塞症的患者因其下肢缺血, 故很容易导致其肢体远端发生破溃或坏疽, 严重者或将不得不面临截肢乃至死亡, 积极给予手术治疗向来都是临床的首选措施^[4]。研究认为^[5-6], 糖尿病下肢血管病变的发生还与患者具有的长期慢性高血糖、内分泌失调及脂代谢紊乱、血管内皮细胞受损、蛋白激酶C(PKC)的激活、糖基化终末产物(AGEs)形成、血小板聚集及黏附力增强、血液流变学改变等诸多因素均有不同程度关联。再加上凝血酶和血小板的作用是血栓形成中相互促进的两个主要环节^[7], 故综合考虑我们选择了抗凝联合抗血小板聚集治疗的方案来预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入后再狭窄。

本研究中对照组所采用的阿司匹林是一种当前临床应用非常普遍的抗血小板凝聚药物, 其对血小板血栓素A₂的生成具有抑制作用, 故能最终对血小板的聚集产生抑制。然而自上世纪90年代始, 不少临床研究者相继发现并提出了该药物具有阿司匹林抵抗的概念^[8-9]。而且既往的多项研究资料均有显示^[10-11], 认为糖尿病与阿司匹林抵抗是具有高度相关性的, 他们发现阿司匹林抵抗在糖尿病患者中的发生率会远高于非糖尿病患者。与此同时POPADAD试验结果显示, 阿司匹林也不具有比较满意的心血管保护功效, 单纯阿司匹林组较安慰剂组患者的心血管事件发生率并不能获得明显控制。华法林是临床比较常用的一种口服抗凝药物, 其可以抑制凝血因子II、VII、IX、X等维

生素K依赖性凝血因子的合成及活化来抗凝血,而FII、FVII、FIX、FX又为内外双源性凝血途径中的重要因子,一旦这些因子受到抑制则即可产生较强的抗凝作用^[12-13]。另有研究^[14]发现,中等剂量华法林(INR2.4~3.0)既能达到较好的疗效也可确保不会诱发严重的出血事件。西洛他唑为一种选择性磷酸二酯酶抑制剂类药物,其具有增加血小板内环磷酸腺苷磷酸二酯酶在血小板及血管内浓度的作用,对经二磷酸腺苷胶原、肾上腺素、花生四烯酸和血栓素A2等物质诱发的血小板聚集均有比较强的抑制效果,同时相关研究还提示西洛他唑也具有扩张血管改善局部血供的作用,其对ADP诱导的血小板抑制作用强于阿司匹林^[15]。最后需要说明的是,血浆D-D为纤维蛋白单体经活化因子XIII交联后再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,而血液高凝导致纤维蛋白原活化形成纤维蛋白,故血浆D-D水平可间接反映机体的凝血状态^[16],这也是本研究将其作为观察指标的重要原因。

本研究结果显示,观察组患者术后的ADP诱导血小板抑制率与对照组比较并无统计学差异,同时对对照组患者所发生的出血事件均为消化道出血,提示对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者联合应用两种抗血小板药物并不能起到双重的抗血小板聚集效果,甚至这有可能成为导致患者出现消化道出血的诱因。另外,观察组患者术后再狭窄发生率、晚期管腔丢失以及术后3、6、12个月的血浆D-D水平均显著低于对照组,组间比较均有统计学意义($P<0.05$)。提示华法林与西洛他唑两种药物的联合应用可有效改善糖尿病患者体内的高凝状态,继而有助于降低支架植入术后发生再狭窄的几率。综上所述,抗凝联合抗血小板聚集治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入后再狭窄的安全性与有效性均比较满意,具有较高临床推广价值。本次研究在病例数量方面略显不足,故拟在后续研工作中扩大病例数量开展更深入研究。

参考文献

- [1] 谷涌泉. 下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(6):719-723.
- [2] 李大林, 颜京强, 陈允惠, 等. 血管腔内治疗下肢动脉硬化闭塞症[J]. 中国介入影像与治疗学, 2014, 11(3):12-14.
- [3] 李云松, 王伟, 郭跃辉, 等. 炎症因子与下肢动脉腔内成形术后再

- 狭窄的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(12):1636-1639.
- [4] 周玉斌, 吴丹明. 下肢动脉硬化性病变的腔内血管外科治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(6):727-731.
- [5] 王灵敏. 糖尿病性和非糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症患者的腔内治疗对比分析[J]. 糖尿病新世界, 2014, (18):73.
- [6] 金京, 李强. 2型糖尿病下肢血管病变相关危险因素研究进展[J]. 临床荟萃, 2015, 30(5):597-600.
- [7] 周白丽, 周青海, 徐海峰, 等. 硫酸氢氯吡格雷联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症的随机对照临床试验研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(4):12-14.
- [8] 欧阳洋, 康进, 刘光强, 等. 应用CYP2C19基因多态性检测优化下肢动脉硬化闭塞的抗血小板治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(12):1590-1594.
- [9] 谢昊, 朱语眉, 郝海平, 等. 糖尿病状态下阿司匹林抵抗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(2):233-240.
- [10] Shah B, Sha D, Xie D et al. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004[J]. Diabetes Care, 2012, 35(5):1074-1078.
- [11] Lee KM, Lee HJ, Kim MK, et al. Cilostazol inhibits high glucose- and angiotensin II-induced type 1 plasminogen activator inhibitor expression in artery wall and neointimal region after vascular injury[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2):391-398.
- [12] Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6):2897-2901.
- [13] 刘俊, 徐航, 葛卫红, 等. 华法林基于药物基因组学个体化给药方案的评价[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22):1857-1862.
- [14] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. BMJ, 2008, 337:a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.
- [15] 刘永升, 魏梅, 刘会英, 等. 西洛他唑对老年下肢动脉硬化闭塞症患者超敏C反应蛋白、血脂及基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 实用老年医学, 2012, 26(4):285-287.
- [16] 曾智桓, 董吁钢. 西洛他唑治疗血管成型术后再狭窄的分子生物学机制[J]. 广东医学, 2010, 31(17):2325-2328.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 苏少飞, 田玉峰, 陈林宝, 等. 抗凝联合抗血小板聚集治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症支架植入后再狭窄的疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(6):823-827. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.011

Cite this article as: SU SF, TIAN YF, CHEN LB, et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for prophylaxis of restenosis after stent placement for leg atherosclerosis obliterans in diabetic patients[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(6):823-827. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.011