

丹红注射液对早期下肢动脉硬化闭塞症患者 C 反应蛋白及同型半胱氨酸水平的影响

余 杨 陈慧永 孙 超

(上海市黄浦区中西医结合医院外科, 上海, 200010)

摘要 目的: 观察丹红注射液对早期下肢动脉硬化闭塞症(ASO)患者 C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与踝肱指数(ABI)的影响。方法: 选取 2016 年 7 月至 2017 年 11 月上海市黄浦区中西医结合医院收治的早期下肢动脉硬化闭塞症患者 40 例, 随机分为观察组与对照组, 每组 20 例。观察组在常规治疗基础上加用丹红注射液, 对照组在常规治疗基础上加用银杏叶提取物注射液, 连续治疗 14 d。用药前后均检测血 CRP、Hcy 水平, 测量踝肱指数(ABI)。结果: 治疗后, 观察组 CRP 水平较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组 CRP 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组 Hcy 水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 2 组治疗后 Hcy 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组 ABI 均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组改善情况优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 丹红注射液可同时降低早期下肢 ASO 患者 CRP、Hcy 水平, 改善下肢缺血程度。

关键词 丹红注射液; 下肢动脉硬化闭塞症; 动脉硬化闭塞症; C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 踝肱指数; 动脉粥样硬化; 中医药治疗; 临床观察

Effects of Danhong Injection on C-reactive Protein and Homocysteine of Patients with Early Lower Extremity Arteriosclerosis Obliteran

Yu Yang, Chen Huiyong, Sun Chao

(Surgical Department, Huangpu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200010, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Danhong injection on C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy) and ankle-brachial index (ABI) of patients with early lower extremity arteriosclerosis obliteran (ASO). **Methods:** A total of 40 patients with early lower extremity ASO were randomly divided into the treatment group and control group, with 20 patients in each group. The patients in the treatment group were treated with conventional therapy plus Danhong injection, while those in the control group were treated with conventional therapy plus extract of ginkgo biloba leaves injection. At the beginning and after 14 days of treatment, the CRP, Hcy and ABI of each patient were measured. **Results:** After 14 days of treatment, the CRP level of the patients in the treatment group was significantly lower ($P < 0.05$), and that in the control group was not significantly changed ($P > 0.05$); the Hcy level of those in both groups was significantly lower ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the 2 groups after the treatment ($P > 0.05$); the ABI of those in both groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the ABI of those in the treatment group was significantly higher than that of those in the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danhong injection can reduce the level of CRP and Hcy, and relieve the ischemia of lower extremity of patients with early lower extremity ASO at the same time.

Key Words Danhong injection; Lower extremity arteriosclerosis obliteran; Arteriosclerosis obliteran; C-reactive protein; Homocysteine; Ankle-brachial index; Atherosclerosis; Chinese medicine treatment; Clinical observation

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-2722.2018.04.031

下肢动脉硬化闭塞症(Arteriosclerosis Obliteran, ASO)属于周围血管疾病范畴,其主要病因是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)^[1]。下肢 ASO 是在发生于下肢动脉血管的粥样硬化病变基础上,随着斑块的不增大,或斑块破裂,继发性血栓形成,导致下肢动脉管腔狭窄,甚至闭塞,引起下肢血供障碍,从

而出现下肢慢性或急性缺血症状,轻者引起下肢功能障碍,给患者生活带来不便,重者威胁患者生命。

下肢 ASO 在 45 岁以上的中老年人中发病率较高。在国外,下肢 ASO 在年龄超过 50 岁的人群中的发病率达 29%^[2];在国内北京地区,老年人中下肢 ASO 的发病率为 16.42%^[3],而随着我国生活水

平提高,饮食结构改变,人口老龄化,这个数据不可避免地呈现上升趋势,需引起国家层面及广大医务工作者的重视。

下肢 ASO 的临床表现与斑块进展、动脉狭窄程度及代偿机制的建立情况相关,这也决定了其病变具有慢性进展的特性。可能在早期很长一段时间内无症状,或症状不明显,比如在出现典型的间歇性跛行、静息痛甚至溃疡、坏疽之前的数年甚至更久,患者仅感觉患肢皮肤发凉、酸胀、麻木,但此时患肢已出现 AS 导致的管腔狭窄;随着病情进展,动脉管腔严重狭窄,侧支循环等代偿机制不能有效补偿动脉管腔狭窄引起的肢体血流减少,从而不能满足肢体运动需要,则出现间歇性跛行;当病情进一步恶化至肢体血流不能满足静息状态下的肢体需要量时,则出现静息痛,甚至组织坏死。多数患者以趾端皮肤发黑首诊,如不能及时控制病情,则坏疽范围扩大,可发展至足背、足踝、小腿,甚至出现全身中毒症状,以至死亡。2002 年美国一项研究收集的 1050 万例下肢 ASO 患者中,无自觉症状者占 62.5%^[4]。尽管下肢 ASO 进展缓慢,大部分患者无症状或症状轻微的早期阶段持续时间较长,如果不重视早期诊断、有效治疗,其后果仍然十分严重。国内既往研究显示,早期病变患者 10 年截肢率达 12%^[5]。

2015 年中华医学会外科学分会血管外科学组制定的《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》建议,无症状或症状轻微的下肢 ASO 无需行预防性血运重建。由于下肢 ASO 患者大部分并没有典型的肢体缺血症状^[1],加之本病中晚期血运重建适应证严格、远期疗效不确切、患者经济负担重等缺陷,非手术治疗在本病的治疗中具有重要地位,其包括调整生活方式,如进行规律的有氧运动,控制危险因素,如戒烟,积极控制高脂血症、高血压、糖尿病,治疗高同型半胱氨酸血症,使用阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板制剂等。然而此类药物长期服用,可能引起胃肠道出血等不良反应,甚至发生药物抵抗,所以寻求下肢 ASO 早期、有效、安全的治疗方法,对于延缓甚至逆转下肢 AS 病变的进展,防止间歇性跛行、静息痛、组织坏死等严重事件的发生具有重要意义。中医药是我国特色的治疗方法,随着现代中医药的研究深入与规范化,中西医结合治疗下肢 ASO 已成为该领域的重要发展方向。

本研究旨在观察丹红注射液对早期下肢 ASO 患者 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平、踝肱指数(ankle-bra-

chial index,ABI)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 符合纳入标准的 40 例病例均来源于 2016 年 7 月至 2017 年 11 月上海市黄浦区中西医结合医院外科住院患者 40 例,分为观察组和对照组,每组 20 例。在 Microsoft Excel 工作表中,以随机函数[=RAND()]生成 40 个随机数字,40 例病例分别按入组时间顺序依次取 1 个随机数,然后将随机数字由小到大排序,规定序号 1~20 为观察组,序号 21~40 为对照组。

1.2 诊断标准

1.2.1 疾病诊断标准 参照中华人民共和国卫生行业标准 WS 339-2011《下肢动脉硬化闭塞症诊断》:1)年龄大于 40 岁。2)有吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症等高危因素。3)符合下肢动脉硬化闭塞症的临床表现。4)缺血肢体远端动脉搏动减弱或消失。5)ABI≤0.9。6)影像学检查证据:彩色超声、CTA、MRA 和 DSA 等影像学检查显示相应动脉的狭窄或闭塞等病变。

符合上述诊断标准前 4 条可以做出下肢 ASO 的临床诊断。ABI 和彩色超声可以判断下肢的缺血程度。确诊和拟定外科手术或腔内治疗方案时,根据需要进行 MRA、CTA、DSA 等检查。

1.2.2 分期标准 采用 Fontaine 分期标准^[1]。见表 1。

表 1 下肢 ASO Fontaine 分期

期别	临床表现
I	无症状
II a	轻度间歇性跛行
II b	中~重度间歇性跛行
III	静息痛
IV	组织溃疡、坏疽

1.3 纳入标准 1)符合中华人民共和国卫生行业标准 WS 339-2011《下肢动脉硬化闭塞症诊断》中 Fontaine I 期的诊断标准。2)年龄大于 40 岁。3)有吸烟、高血压、高脂血症等高危因素。4)符合下肢 ASO 的临床表现。如或无症状;或下肢皮肤发凉、酸胀、麻木。或下肢肢端皮温下降、皮肤菲薄、色泽苍白、毛发脱落等。5)足背和(或)胫后动脉搏动减弱或消失。6)ABI≤0.9。7)影像学检查证据:双下肢动脉彩色超声检查显示有下肢动脉狭窄病变。仪器采用 GE(美国通用)彩超仪(GE Logiq P7),探头频率 5.5~10 MHz。7)基础疾病如高血压、高脂血症控制理想。8)性别不限,男女均可。9)知情同意。

1.4 排除标准 1) 下肢 ASO 诊断为 Fontaine 分期中Ⅱa 期、Ⅱb 期、Ⅲ期、Ⅳ期者;急性下肢缺血者;严重下肢缺血者。2) 合并糖尿病者;基础疾病如高血压、高脂血症控制不理想者。3) 血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、雷诺病、冷损伤血管病等其他肢体缺血性疾病者。4) 严重心功能不全、严重肝肾功能不全者。5) 合并消化系统、呼吸系统、造血系统、内分泌系统、神经系统等严重原发性疾病者;精神病患者;有出血倾向或患出血性疾病者;有青光眼或眼压亢进者。6) 有手术及介入治疗指征者。7) 6 个月内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤及行重大手术者。8) 对方案中相关药物过敏,不适合接受方案者。

1.5 脱落与剔除标准

1.5.1 脱落标准 1) 发生严重不良事件;发生严重并发症或特殊生理变化,不宜继续接受试验者。2) 治疗过程中因伴发其他疾病,或治疗过程中病情恶化,或因其他原因,不能或不愿继续完成治疗者。3) 在药物使用等方面违背临床试验方案者。

1.5.2 剔除标准 1) 凡不符合纳入标准而被误纳入的病例;虽符合纳入标准,但纳入后未曾用药的病例。2) 依从性差,包括纳入后总用药量不足方案规定用药量的 20%,或超过方案规定用药量的 120%,或未按规定用药者。

1.6 治疗方法 1) 常规治疗:2 组病例均戒烟,控制原发病如降血脂、降血压等,予阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A, 国药准字 J20171021, 100 mg/片×30 片/盒), 100 mg/次, 1 次/d, 口服。2) 观察组:在常规治疗基础上,加用丹红注射液(山东丹红制药有限公司, 国药准字 Z20026866, 10 mL/支×6 支/盒) 30 mL+0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 1 次/d, 静脉输注, 治疗 14 d。3) 对照组:在常规治疗基础上,加用银杏叶提取物注射液 20 mL+0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 1 次/d, 静脉输注, 治疗 14 d。

1.7 观察指标 1) 治疗前、治疗后,病例的血 CRP 水平。具体方法:入院当天晚 20:00 起禁食水,第 2 天晨 6:00,采集病例空腹静脉血。患者取卧位,从肘部静脉采集血液标本 5 mL,置于含 EDTA-K2 抗凝剂的抗凝管中。采用免疫散射速率法进行测定。使用石家庄禾柏生物技术股份有限公司超敏 C 反应蛋白检测试剂盒,仪器采用石家庄禾柏生物技术股份有限公司装配特定蛋白分析仪(HP-083/4-II)。检测步骤和方法均按说明书要求进行,试剂盒在有效期内使用。2) 治疗前、治疗后,病例的血 Hey 水平。具体方法:入院当天晚 8:00 起禁食水,第 2 天晨 6:00,采集病例空

腹静脉血。患者取卧位,从肘部静脉采集血液标本 5 mL,置于含促凝剂的促凝管中,静置离心。采用酶循环法进行测定。使用北京九强生物技术股份有限公司同型半胱氨酸测定试剂盒,仪器采用贝克曼全自动生化分析仪(AU680)。检测步骤和方法均按说明书要求进行,试剂盒在有效期内使用。3) 治疗前、治疗后,病例的 ABI。具体方法:患者取仰卧位,静息 15 min 后,将袖带置于双上臂及双踝部,上臂袖带下缘距肘窝 2~3 cm,袖带气囊位于肱动脉处,踝部袖带下缘距内踝尖 1~2 cm,袖带气囊位于下肢内侧,测得收缩压。用踝部收缩压除以两上臂收缩压较高者,得到两侧 ABI,取其中较低的数值作为该病例的 ABI。仪器采用康泰医学系统(秦皇岛)股份有限公司动脉硬化检测仪(AE1000A)。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 症状体征评分 参考 2004 年中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制定的《糖尿病肢体动脉闭塞症临床诊断与疗效标准》制订。见表 2。

表 2 症状体征评分标准

项目	评分标准
皮肤温度	0 分:正常
	1 分:有时发凉
	2 分:持续性发凉或比正常穿得多时缓解
	3 分:冰凉,局部保暖后仍有寒凉感
	4 分:穿得比正常人多,仍然感到肢体冰凉
酸胀	0 分:正常
	1 分:运动后或劳累后酸或胀
	2 分:静息状态下,间断出现酸或胀
	3 分:静息状态下,持续性酸或胀
	4 分:静息状态下,持续性酸、胀难忍
麻木	0 分:正常
	1 分:运动后或劳累后麻或木
	2 分:静息状态下,间断出现麻或木
	3 分:静息状态下,持续性麻
	4 分:静息状态下,持续性木
皮肤色泽	0 分:正常
	1 分:间断性苍白或苍黄
	2 分:持续性苍白或苍黄
	3 分:呈紫绀色
	4 分:紫黑色或紫褐色(以上均为平卧位观察)
足背动脉搏动	0 分:搏动正常
	1 分:搏动轻度减弱
	2 分:搏动显著减弱
	3 分:搏动隐约可触及
	4 分:搏动消失

注:各项目评分之和为症状体征积分

1.8.2 症状体征疗效评定 参考 2012 版《中医病证诊断疗效标准》制订^[6]。治愈:症状及体征均恢复正常,或足背动脉可触及。好转:症状或体征有所好

转。未愈:症状或体征无改善;或继续加重。

1.9 不良反应评定

1.9.1 安全性评价标准 参照 2002 版《中药新药临床研究指导原则》^[7]。Ⅰ级:安全,无任何不良反应。Ⅱ级:比较安全,如有不良反应,不需任何处理,可继续用药。Ⅲ级:有安全性问题,有中等程 8 度的不良反应,处理后可继续用药。Ⅳ级:因严重不良反应终止试验。

1.9.2 不良反应评价 参照 2002 版《中药新药临床研究指导原则》^[7]。轻度:受试者可以忍受,不影响治疗,不需特别处理。中度:受试者难以忍受,需要停药中止试验或者做特殊处理。重度:危及受试者生命,致死或致残,需立即撤药或做紧急处理。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析:计量资料数据均检验是否服从正态分布。若服从正态分布或近似正态分布,则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计学描述,采用独立样本 *t* 检验比较组间差异,采用配对样本 *t* 检验比较组内治疗前后差异;若不服从正态分布或近似正态分布,则以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]进行统计学描述,采用 2 个独立样本秩和检验比较组间差异,采用 2 个相关样本秩和检验比较组内治疗前后差异。计数资料以个数(*n*)进行统计学描述,采用 χ^2 检验比较组间构成比,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料比较 观察组 20 例,男 8 例,女 12 例;对照组 20 例,男 10 例,女 10 例。2 组病例性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 3。观察组 20 例,年龄最小 61 岁,最大 97 岁,平均年龄(83.70 ± 10.29)岁;对照组 20 例,年龄最小 61,最大 96 岁,平均年龄(81.95 ± 8.38)岁。2 组病例年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 4。

表 3 2 组性别比较(*n*,例)

组别	性别	
	男	女
观察组(<i>n</i> = 20)	8	12
对照组(<i>n</i> = 20)	10	10

表 4 2 组年龄比较($\bar{x} \pm s$,岁)

组别	平均年龄
观察组(<i>n</i> = 20)	$83.70 \pm 10.29^*$
对照组(<i>n</i> = 20)	81.95 ± 8.38

注:与对照组比较,* $P > 0.05$

2.2 2 组临床疗效比较

2.2.1 2 组治疗前后症状体征积分比较 治疗前,2 组症状体征积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。观察组,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后较治疗前降低。对照组,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后较治疗前降低。治疗后,2 组症状体征积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后症状体征积分比较
[$M(P_{25}, P_{75})$,分(分,分)]

组别	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 20)	1(0,1)*	0(0,0) Δ^*
对照组(<i>n</i> = 20)	1(0,2)	0(0,0) Δ

注:与对照组比较,* $P > 0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.2.2 2 组症状体征疗效比较 观察组,治愈 18 例,好转 1 例,未愈 1 例。观察组,治愈 18 例,好转 1 例,未愈 1 例。治疗后,2 组症状体征疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 2 组症状体征疗效比较(*n*,例)

组别	治愈	好转	未愈
观察组(<i>n</i> = 20)	18	1	1
对照组(<i>n</i> = 20)	18	1	1

2.2.3 2 组治疗前后 CRP 水平比较 治疗前,2 组 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。观察组,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后较治疗前降低。对照组,治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 2 组治疗前后 CRP 水平比较
[$M(P_{25}, P_{75})$,mg/L(mg/L,mg/L)]

组别	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 20)	7.5(3.7,29.9)*	5.0(1.0,10.6) Δ
对照组(<i>n</i> = 20)	6.7(5.0,19.75)	5.6(0.5,6.88) $\blacktriangle$

注:与对照组比较,* $P > 0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与本组治疗前比较, $\blacktriangle P > 0.05$

2.2.4 2 组治疗前后 Hcy 水平比较 治疗前,2 组 Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。观察组,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后较治疗前降低。对照组,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后较治疗前降低。治疗后,2 组 Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 8。

2.2.5 2 组治疗前后 ABI 比较 治疗前,2 组 ABI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比

性。观察组，治疗前后比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗后较治疗前升高。对照组，治疗前后比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗后较治疗前升高。治疗后，2 组 ABI 比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组改善情况优于对照组。见表 9。

表 8 2 组治疗前后 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=20$)	18.97 $\pm$ 6.63 *	16.68 $\pm$ 4.85 * Δ
对照组($n=20$)	19.45 $\pm$ 9.47	16.87 $\pm$ 6.54 Δ

注：与对照组比较，* $P > 0.05$ ；与本组治疗前比较， $\Delta P < 0.05$

表 9 2 组治疗前后 ABI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=20$)	0.78 $\pm$ 0.42 *	1.04 $\pm$ 0.53 Δ ▲
对照组($n=20$)	0.76 $\pm$ 0.42	1.00 $\pm$ 0.47 Δ

注：与对照组比较，* $P > 0.05$ ；与本组治疗前比较， $\Delta P < 0.05$ ；与对照组比较，▲ $P < 0.05$

2.3 病例脱落和剔除情况 本研究 40 例病例，其中观察组 20 例，对照组 20 例，均脱落 0 例，剔除 0 例。见表 10。

表 10 2 组脱落和剔除情况记录(例)

组别	脱落例数	剔除例数
观察组($n=10$)	0	0
对照组($n=10$)	0	0

2.4 不良反应观察 观察过程中，40 例病例，其中观察组 20 例，对照组 20 例，均未出现胃肠道出血事件、心脑血管意外、周围血管急症或其他不适，未出现药物不良反应及不良事件，安全性均为 I 级。见表 11。

表 11 2 组不良反应及不良事件记录(例)

组别	胃肠道出血事件	心脑血管意外	周围血管急症	其他不适	药物过敏反应	安全性
观察组($n=20$)	0	0	0	0	0	I 级
对照组($n=20$)	0	0	0	0	0	I 级

3 讨论

现代中医学认为下肢 ASO 属于中医学“脱疽”范畴，但早期下肢 ASO 以肢体麻木、发凉等表现为主，与“脉痹”相似，病至中晚期出现的肢体疼痛、足趾溃烂才属“脱疽”的典型表现。早在《黄帝内经》中就有相关记载，《灵枢·痈疽》：“发于足趾，名脱痈，其状赤黑……”同时详细指出了其病机：“寒邪客于经络之中，则血泣，血泣则不通，不通则卫气归之，不得复反，故痈肿。寒气化为热，热胜则腐肉，肉腐则为脓。脓不泻则烂筋，筋烂则伤骨，骨伤则髓消

……血枯空虚，则筋骨肌肉不相荣，经脉败漏，熏于五脏，脏伤故死矣”。^[8] 将其病因病机概括为“寒”“瘀”“虚”，后世医家对本病的论述多以此为宗。2015 年中华医学会外科学分会血管外科学组制定的《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》也指出，下肢 ASO 的基本病机是瘀血阻滞脉络，故而，“活血化瘀法”当贯穿治疗始终^[9]。丹红注射液由丹参、红花组成。《本草纲目》：“丹参……破宿血，生新血”，能通血脉，散瘀结；红花，“活血润燥，止痛散肿，通经”。2 药合用共奏活血化瘀，通脉舒络之功，直中下肢 ASO 之基本病机。

下肢 ASO 的主要病因是 AS。目前认为 AS 并非只是由脂质代谢沉积于动脉血管壁所造成的，炎症反应也在 AS 的发生、发展过程中起重要作用，越来越多的血清炎症反应标记物被用于检测和评估以 AS 为病变基础的疾病的风险。多项研究表明，CRP 是 AS 的致病因子，在 AS 形成和发展的各个阶段均起重要作用，而且其浓度与 AS 的严重程度呈正相关。CRP 参与 AS 的形成与发展的机制包括：直接损伤血管内皮细胞，诱导血小板聚集与黏附、氧自由基合成与释放、脂质沉积^[10]。基于流行病学的调查发现，Hcy 水平的轻中度升高就能造成全身 AS 的产生，而下肢 ASO 患者中约有 30% 存在高 Hcy 血症^[9]。Hcy 参与 AS 的机制包括：损伤血管内皮细胞，促血管平滑肌细胞增殖及血小板聚集，诱导蛋白质 Hcy 化，使脂质沉积于血管壁，促使动脉组织纤维化，从而加速 AS 进程^[11-15]。现已公认，CRP 与 Hcy 是 AS 的独立危险因素，可评估 AS 相关疾病的风险及严重程度^[16]。ABI 是指踝部动脉收缩压与上臂（肱动脉）收缩压的比值，有报道 $ABI \leq 0.9$ 对于造影诊断下肢动脉狭窄程度 $> 50\%$ 预测的敏感度和特异性分别为 90%~97% 和 98%~100%，ABI 测定现已被广泛用于评价下肢缺血程度的最基本的无损伤检查方法。

本研究结果提示，丹红注射液治疗早期下肢 ASO，可缓解下肢皮肤发凉、酸胀、麻木，肢端皮温下降、色泽苍白等临床症状与体征，提高 ABI，同时降低 CRP、Hcy 水平。丹红注射液是活血化瘀类针剂，其主要有效成分包括脂溶性丹参酮、水溶性丹参酚酸、红花黄色素、儿茶酚等。当前对于丹红注射液的临床研究主要集中在缺血性心脑血管疾病、糖尿病并发症等疾病的治疗上。研究发现，丹红注射液能有效治疗上述以 AS 为病变基础的疾病的作用机制在于，其能保护血管内皮；抑制炎症反应因子，抗炎

性反应损伤;抑制血小板聚集;促纤维蛋白裂解,产生溶栓作用;降血脂;降低血黏度;扩张血管,增加血流量;清除氧自由基^[17]。根据本研究,丹红注射液治疗早期下肢 ASO,可较好地改善下肢缺血程度,同时控制或消除下肢 ASO 的危险因素,从而有效阻止下肢 ASO 病情进一步进展,提高患者生命质量,推测丹红注射液的这些作用可能与上述机制有关。

综上所述,丹红注射液可同时降低下肢 ASO 的危险因素如 CRP、Hcy 水平,改善下肢缺血程度,缓解临床症状与体征,为下肢 ASO 的非手术治疗提供了一个选择。但本研究存在一定局限性,如样本量较小、观察数据少等,而且其用药时间、长期效应、对下肢 ASO 其他分期及不同辨证分型的疗效,还有待进一步探索和研究。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. WS 339-2011 下肢动脉硬化闭塞症诊断[S]. 中华人民共和国卫生部,2011:1-5.
- [2] Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study[J]. American Heart Journal, 2002, 143(6): 961-965.
- [3] 李小鹰. 外周动脉粥样硬化闭塞病在老年人中的患病率及相关危险因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(4): 217-218.
- [4] 王嘉桔, 张静菊, 刘卓. 我国肢体动脉硬化闭塞病的发展概况及其相关问题的探讨[C]. 南京: 第二届全国老年周围动脉硬化疾病防治专题研讨会论文汇编, 2008: 2-6.
- [5] 王玉琦, 叶建荣. 血管外科治疗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 136.

- [6] 佚名. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 144.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-77.
- [8] 田代华, 刘更生. 灵枢经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 190.
- [9] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(连续型电子期刊), 2016, 10(1): 1-18.
- [10] 姚立岩, 杨晓炜, 李海红, 等. C 反应蛋白与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4370-4373.
- [11] 钟厚科, 代世昌, 赵兰蒂. 血清同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白在冠心病不同病变阶段作用分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(3): 320-322.
- [12] 卢冠军, 杨安宁, 蔡欣, 等. Hcy 对动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质代谢的影响[J]. 重庆医学, 2014, 8(30): 4030-4033.
- [13] Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(3): 130-138.
- [14] Chen YY, Wang BN, Yu XP, et al. Correlation between the 677C > T polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in coronary heart disease[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 78-80.
- [15] Kwon SW, Kim JY, Suh YJ, et al. Prognostic value of elevated homocysteine levels in Korean patients with coronary artery disease: a propensity score matched analysis[J]. Korean Circ J, 2016, 6(2): 154-160.
- [16] Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease[J]. Front Biosci, 2008, 1(10): 5780-5786.
- [17] 彭成. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 273.

(2018-03-16 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 908 页)

- [17] 赵建杰, 李刚, 高贵峰. 锡类散抗炎镇痛实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(2): 69-71.
- [18] 韩松花, 徐朝晖, 陈小芳, 等. 耳穴埋籽配合中药灌肠治疗溃疡

性结肠炎的效果观察[J]. 护理与康复, 2012, 11(6): 570-571.

- [19] 仲素琴. 护理干预在耳穴埋籽联合气药灌肠治疗溃疡性结肠炎中的应用[J]. 国际护理学杂志, 2015, 34(8): 1141-1143.

(2017-11-17 收稿 责任编辑: 杨觉雄)