

缬沙坦对下肢动脉硬化闭塞症患者支架术后炎症因子及内皮功能的临床研究

姚玮 王芳 邢志勇 石晶 陈青

河北省沧州中西医结合医院介入血管外科, 河北 沧州 061001

摘要:目的 探讨缬沙坦对下肢动脉硬化闭塞症介入术后支架内再狭窄的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月于河北省沧州中西医结合医院接受股浅动脉支架植入术的 120 例下肢动脉硬化闭塞症患者, 随机分为处理组和对照组, 每组 60 例, 两组患者均给予(口服阿司匹林、氯吡格雷及阿托伐他汀, 持续 6 个月), 处理组在此基础上加用缬沙坦治疗。比较两组患者治疗后高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、一氧化氮 (NO) 及内皮素-1 (ET-1) 血浆水平及再狭窄率 (ISR)。结果 随访 6 个月, 处理组 7 例患者出现支架内再狭窄, 再狭窄率是 11.67%; 对照组 16 例患者出现再狭窄, 再狭窄率是 29.12%, 两组比较差异有统计学意义 (P<0.05); 处理组 hs-CRP、IL-6、TNF-α 及 ET 与对照组比较降低, 差异有统计学意义 (P<0.05), 处理组 NO 与对照组比较升高, 差异有统计学意义 (P<0.05)。结论 缬沙坦可抑制下肢动脉硬化患者股浅动脉介入术后 hs-CRP、IL-6 及 TNF-α 升高, 改善血管内皮, 降低再狭窄率。

关键词: 缬沙坦、下肢动脉硬化闭塞症、支架植入、炎症因子、血管内皮功能

下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEASO) 发病率逐年升高, 支架植入治疗已成为下肢动脉硬化闭塞症治疗的主要手段之一。下肢动脉经皮动脉成形术 1 年通畅率为 45.1%^[1]。自膨式支架置入术后 1 年通畅率为 87.3%, 6 个月再狭窄率为 21.9%^[2], 所以改善腔内治疗的效果有重要意义。有研究表明炎症因子的升高及血管内皮功能紊乱与介入术后通畅率及病情进展密切相关等。本文旨在探讨缬沙坦对下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后患者炎症因子及内皮功能的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择自 2017 年 1 月至 2020 年 1 月因下肢动脉硬化闭塞症患者住院接受股浅动脉支架植入术的 120 例住院患者的临床资料。将患者随机分为处理组和对照组, 每组 60 例, 对照组采用阿托伐他汀、抗血小板及抗凝等常规治疗, 处理组在常规治疗的基础上使用缬沙坦。处理组患者男 45 例; 女 15 例; 年龄 49-72 岁 (53.2±6.9), 临床 Fontaine 分期: III 41 例; IV 期 10 例。对照组患者男 44 例; 女 16 例; 年龄 42-69 岁 (55.3±9.1), 临床 Fontaine 分期: III 42 例; IV 期 9 例。两组患者年龄、性别及 Fontaine 分期、基础疾病等一般资料比较差异未见统计学意义 (P>0.05), 具有可比性。入选标准: (1) 符合下肢动脉硬化闭塞症的诊断^[3]; 明确为股浅动脉病变; (2) Fontaine 分期为 II-IV 期; 间歇跛行; 静息痛及组织溃疡、坏疽等; (3) 股浅动脉支架植入术, 且术中造影血管再通, 无残余狭窄; 排除标准: (1) 急性下肢缺血; (2) 既往下肢动脉曾行支架置入术或人造血管旁路移植术; 或无法耐受介入治疗; (3) 排除血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、雷诺病、冷损伤血管病等其他缺血性疾病; (4) 病变(狭窄>50%或闭塞)累及髂动脉、腘动脉中远段及小腿血管患者; (5) 既往及现在服用 ARB 类药物患者。经医院伦理委员会批准, 患者及家属知情同意。

表 1 对比两组患者基本条件

	处理组 (60)	对照组 (59)	P
年龄	53.2±6.9	55.3±9.1	0.347
性别	45	72	0.804
高血压	49	76	0.665
吸烟	34	38	0.359
冠心病	21	25	0.253
糖化血红蛋白	6.1±2.3	6.0±5.9	0.725
Fontaine 分级 III	41	42	0.704
支架长度>15cm	12	9	0.386

P>0.05, 与对照组比较 P<0.05

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法

患者入院后控制血糖, 改善血供等治疗, 服用阿托伐他汀 10mg/d、阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d, 持续 6 个月, 处理组在此基础上服用缬沙坦胶囊 (北京诺华制药有限公司生产) 40mg, 每晚 1 次; 对照组避免服用 ARB 类或 ACEI 类药物。两组患者治疗周期均为 6 个月。

1.2.2 介入治疗方法

患者平卧位, 常规消毒铺单, 1%利多卡因局部浸润麻醉, 采用 Seldinger 技术穿刺患肢对侧股动脉, 静脉注射肝素 3000U, 之后每 60 分钟追加 1000U。入径选患肢对侧股动脉, 如导丝不能通过病变, 则联合经患肢病变远端股动脉途径逆行介入。先行诊断性造影, 以决定手术方案。经造影导管送超滑导丝头端至股动脉内, 交换为 6F 血管鞘, 并送至病变近段。随后送超滑导丝或 V18 导丝 (直径 0.018 英寸, 长度为 300cm) 通过病变部位, 沿导丝送入球囊, 对病变部位行球囊扩张成形术。而后植入支架。选用镍钛合金自膨支架, 两端跨越病变段 1~2cm 放置。支架置入后如膨胀不全, 应用≥参考血管直径 10% 的非顺应性球囊进行高压后扩张, 直至支架充分张开。支架植入术的技术成功标准: 术后残余狭窄<10%, 且无明显夹层及与手术有关的严重并发症。

1.2.3 结果评定

(1) ISR 评价标准: 为主要症状复发, 血管造影检查或是 CTA 发现治疗部位血管出现>50%的狭窄或闭塞, 在支架边缘外 5mm 之内有新的增生性病变也考虑为支架相关的再狭窄。

(2) 观察指标: 治疗前后采静脉血 5mL, hs-CRP 采用乳胶免疫比浊法; IL-6、TNF-α 检测采用 ELISA 法; 采用半自动血凝仪检测血管内皮素-1, 采用硝酸还原酶比色法检测 NO; 于治疗前及随访时采取其静脉血 5mL, 置于 EDTA 管中, 3000r·min⁻¹, 10min, 取得血清, 分置于-70℃冰箱中等待检测。

1.3 统计分析

统计学分析采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计学处理分析, 计量资料采用 (x±s) 表示, 同组治疗前后比较采用 t 检验, 计数资料之间比较采用 χ² 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果:

2.1 随访结果

两组患者随访平均 6 个月。对照组 1 例在入组后 4 月因急性心衰死亡。

2.2 炎症指标和内皮功能血浆指标比较

hs-CRP、IL-6、TNF-α、ET 两组降低, 处理组较对照组降低明显, P<0.05, 有统计学意义; NO 两组升高, 处理组较对照组升高明显, P<0.05, 有统计学意义, 见表 2。

表 2 两组患者血浆指标比较

		例数	术前	术后 6 个月	t	P
hs-CRP mg. L-1	处理组	60	9.60 ± 2.56	3.93 ± 1.43	-9.780	0.001
	对照组	59	10.31 ± 3.12	7.27 ± 1.67		
IL-6	处理组	60	26.45 ± 5.23	11.26 ± 2.29	-3.420	0.000
	对照组	59	27.12 ± 3.12	16.74 ± 1.90		
ng. L-1	处理组	60	0.61 ± 0.59	0.98 ± 0.20	6.230	0.001
	对照组	59	0.58 ± 0.71	0.62 ± 0.48		
NO	处理组	60	18.36 ± 9.58	26.45 ± 5.23	4.560	0.001
	对照组	59	16.15 ± 6.20	18.12 ± 3.12		
μmol. L-1	处理组	60	86.36 ± 9.58	56.26 ± 2.29	-5.420	0.000
	对照组	59	89.15 ± 6.20	71.74 ± 1.90		

术后 6 个月与对照组比较 $P < 0.05$

2.3 再狭窄比较

术后 6 个月后, 处理组患者再狭窄率为 11.67%; 对照组再狭窄率 27.12%, 两组比较 $P < 0.05$, 有统计学差异。

表 3 两组再狭窄比较

	处理组 60	对照组 59	χ^2	P
再狭窄率	11.67% (7)	27.12% (16)	9.201	0.001

与对照组比较: $P < 0.05$

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEASO) 发病逐年升高, 中国 60 岁以上老年人 ASO 患病率可达 15.91%。ESC 指南则认为股动脉中等长度病变支架植入应为首选^[2]。支架植入术可以防止血管弹性回缩和血管重塑所引起的再狭窄发生, 但是却不可避免引起了内皮损伤及排斥反应, 从而启动了血管壁的急性和慢性炎症反应、细胞因子及生长因子的释放, 激活平滑肌细胞的移行和增生, 导致下肢动脉硬化进展和或支架内再狭窄, 从而影响患者的生活质量, 加重患者经济负担。炎症因子激活和内皮功能的破坏是动脉粥样硬化的主要病理机制, 有效抑制炎症因子激活及改善内皮功能预期改善患者预后。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 过度激活可以导致血管阻力增加, 心肌及血管平滑肌细胞增生及纤维化, 促使内皮功能紊乱, 降低血液纤溶作用等病理过程。血管紧张素 II 是 RAAS 的重要产物, 血管紧张素 II 及其受体相互作用与支架内再狭窄密切相关。介入治疗中球囊扩张或支架植入对血管内皮造成机械性损伤, 产生急慢性炎症反应, 引起管腔内损伤后的过度修复, 在再狭窄的机制中炎症因子^[5]起到重要的作用, 加速再狭窄进程。血管紧张素 II 及其受体激活可产生活性氧物质, 加速血管内皮损伤, 促进炎症细胞浸润。研究表明大剂量缬沙坦应用于冠心病支架术后, 减少炎症因子和凋亡分子的分泌, 防止内膜增生。减少冠脉支架再狭窄率及再次介入手术率。

综上所述, 缬沙坦可通过不同的途径减少急慢性炎症, 改善血管内皮功能, 有效降低血管再狭窄率。本实验将缬沙坦应用于防止下肢动脉硬化闭塞症患者支架术后, 缬沙坦改善下肢动脉硬化闭塞症患者支架术后预后的途径是多方面的, 抑制炎症反应改善血管内皮功能只是其中一部分, 缬沙坦在改善下肢动脉硬化闭塞症患者预后的多种机制尚需进一步研究, 且再狭窄与改善血管内皮功能及抑制血管炎症之间的关系尚需进一步明确。

参考文献

- [1] 尚德俊, 王嘉桔, 张柏根. 中西医结合周围血管疾病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 322-323.
 - [2] Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(22): 2851-2906.
 - [3] 美国心脏病学会和美国心脏学会 (ACC/AHA) 外周动脉疾病 (PAD) 诊疗指南 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(11): 683-685.
 - [4] 李云松, 毕伟, 张彦荣, 等. 高敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 水平对股腘动脉支架植入术后再狭窄的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2016, 23(6): 755-758.
 - [5] 陈维. 不同剂量缬沙坦对冠状动脉介入术后患者血清中 RR; # γ 含量及机体炎症程度的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2401-2404.
- 作者简介: 第一作者: 姚玮 (1974-4), 女, 汉, 河北沧州, 研究生, 主任医师, 主要研究方向: 介入血管外科, 河北省沧州中西医结合医院, 介入血管外科。