

阿加曲班与葛根素联合治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的临床研究

林 杉¹ 杨 红^{1△} 纪艳超² 尹雪松³ 付 鹏⁴

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院药学部 黑龙江 哈尔滨 150001 2 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科 黑龙江 哈尔滨 150001 ; 3 哈尔滨医科大学附属第四医院急诊科 黑龙江 哈尔滨 150001 4 哈尔滨医科大学附属第四医院核医学科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究阿加曲班与葛根素联合治疗糖尿病动脉硬化闭塞症的临床效果。方法:选择糖尿病动脉硬化闭塞症患者 124 例。随机分为观察组与对照组,各 62 例。观察组给予阿加曲班与葛根素联合治疗,对照组单用阿加曲班治疗。治疗前使用降糖和降压药物使血糖和血压保持稳定。观察治疗前后临床症状改善的情况,检测治疗前后足背动脉血流量及踝/肱动脉压比值。结果:单用阿加曲班组及联合葛根素组在改善糖尿病动脉硬化闭塞症的临床症状方面均有良好的效果,但联合葛根素组比单用阿加曲班组的治疗效果更佳($P<0.01$)。在足背动脉血流量 踝/肱动脉压比值治疗前后各项指标的改善方面,联合葛根素组比单用阿加曲班组的治疗效果更佳,差异亦有统计学意义(均为 $P<0.05$)。两组治疗期间和治疗后均无明显不良反应,耐受性好。结论:糖尿病动脉硬化闭塞症患者经使用阿加曲班与葛根素联合治疗,效果良好,二者具有协同作用。

关键词 阿加曲班;葛根素;糖尿病;动脉硬化闭塞症

中图分类号 R452 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)19-3678-03

Clinical Study on Arteriosclerosis Obliterans of Lower Extremity in Diabetes Mellitus with Argatroban and Puerarin

LIN Shan¹, YANG Hong^{1△}, JI Yan-chao², YIN Xue-song³, FU Peng⁴

(1 Department of hospital pharmacy, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2 Department of general surgery, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 3 Emergency department, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 4 Department of nuclear medicine, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of the combinative adoption of argatroban and puerarin on arteriosclerosis obliterans of lower extremity in diabetes mellitus. **Methods:** One hundred and twenty-four patients with diabetes mellitus were divided into two groups randomly (62 in the group of argatroban, the other 62 in the group of the combinative adoption). Blood flow of dorsalis pedis artery and ankle brachial index were measured prior and after treatment. **Results:** The diabetes mellitus symptoms of patients were relieved in both groups with good absorbability and little adverse reaction. The group of the combinative adoption was more effective ($P<0.01$) and the group of the combinative adoption was improved well in blood flow of dorsalis pedis artery and ankle brachial index ($P<0.05$). **Conclusions:** Treatment with argatroban and puerarin in arteriosclerosis obliterans of lower extremity in diabetes mellitus, and the two medicines have joint action.

Key words: Argatroban; Puerarin; Diabetes mellitus; Arteriosclerosis obliterans

Chinese Library Classification (CLC): R452 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3678-03

前言

糖尿病是危害群众健康的主要疾病之一,近年来,发病率逐年增加,其所引发的并发症亦是困扰患者的主要症结。动脉硬化闭塞症是糖尿病主要并发症之一,病变波及下肢大血管,严重者致残。药物治疗是当前糖尿病动脉硬化闭塞症的主要治疗手段^[1]。阿加曲班是新型凝血酶抑制剂^[2],能直接与凝血酶活性域的催化位结合,阻断凝血酶的活性,并具有强效性和选择性^[3]。葛根素是野葛或甘葛藤根中提取的异黄酮类化合物,具有扩张血管、改善微循环、抗血小板聚集等广泛的药理活性。二者

都具有治疗糖尿病动脉硬化闭塞症及改善其症状的作用,本研究对糖尿病动脉硬化闭塞症采用阿加曲班与葛根素联合治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2009 年 5 月~2011 年 5 月在哈尔滨医科大学附属四院普外及内分泌科住院患者 124 例,经彩色多普勒超声及动脉造影检查证实。超声显示下肢动脉管腔狭窄、内膜硬化增厚,动脉造影显示动脉节段性闭塞、呈虫蚀样缺损,其中男 88 例,女 36 例,年龄 55~80 岁,平均 67.5 岁,病程 2~10 年,平均 6 年;患者的病变肢体,左下肢 52 例,右下肢 48 例,双下肢 24 例;合并高血压 56 例,糖尿病视网膜病变 21 例。根据 1995 年 10 月中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会修订的标

作者简介:林杉(1976-),男,主管药师,研究方向:药剂开发及应用。E-mail:linbinwtx@126.com

△通讯作者:杨红 E-mail:yanghongwtx@163.com

(收稿日期:2011-11-21 接受日期:2011-12-15)

准进行诊断。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者于观察前药物治疗及饮食护理保持血压和血糖稳定。随即将患者分为阿加曲班组(对照组)和联合葛根素组(观察组),每组各 62 例。治疗组给予阿加曲班注射液 10 mg 加生理盐水 250 ml,静脉滴注 2 次/d,另加葛根素 400mg 加生理盐水 250 ml 静脉滴注 1 次/d;对照组只给予阿加曲班注射液 10 mg 加生理盐水 250 ml 静脉滴注 2 次/d。4 周 1 个疗程。主动询问患者的自觉症状、彩色多普勒超声检测足背动脉血流量、固定人员定时测定肱动脉和胫后动脉血压,计算踝/肱动脉压比值。

1.2.2 疗效评价标准 显效患者自述的自觉症状:下肢凉感、间歇性跛行、静息痛等消失;无效:下肢凉感、间歇性跛行、静息痛等症状部分减轻或无变化。比较足背动脉血流量的变化,测

量踝/肱动脉压比值。

1.2.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$,采用 t 检验进行比较,计数资料采用 χ^2 检验。设定检验的显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两个组别患者治疗前后症状均有改善

单用阿加曲班治疗前后下肢凉感、间歇性跛行、静息痛临床症状改善统计结果为 $\chi^2=59.05, 31.10, 9.33, P<0.01$,而联用葛根素组为 $\chi^2=89.56, 68.33, 28.82, P<0.01$;比较两组治疗后 $\chi^2=6.07, 9.29, 7.27, P<0.05$,差异有均有统计学意义。2 组患者经治疗后下肢凉感、间歇性跛行、静息痛等主诉及临床症状均有不同程度的改善(表 1)。

表 1 两组患者治疗前后症状改善的情况比较结果(n)
Table 1 Relieved clinical symptoms between the two groups (n)

		Cold Sense of Lower Limbs	Intermittent Limp	Rest Pain
Treatment With Argatroban	Prior Treatment	62	54	39
	After Treatment	22	24	22
Combination Group	Prior Treatment	62	55	38
	After Treatment	10	9	9

2.2 治疗前后足背动脉血流量及踝/肱动脉压比值的变化

单用阿加曲班治疗前后比较: $P<0.05$; 联合葛根素组治疗

前后比较 $P<0.01$; 两组治疗后比较: $P<0.05$ (表 2)。差异有均有统计学意义。

表 2 治疗前后两组患者足背动脉血流量、踝/肱动脉压比值的情况比较结果
Table 2 Blood flow of dorsal artery of foot and Ankle/brachial index between the two groups

		Blood flow of dorsal artery (m/s mm ²)	Ankle/brachial index
Treatment With Argatroban	Prior Treatment	0.48± 0.20	0.68± 0.13
	After Treatment	0.58± 0.23	0.76± 0.15
Combination Group	Prior Treatment	0.47± 0.20	0.66± 0.12
	After Treatment	0.76± 0.26	0.79± 0.16

3 讨论

糖尿病的发病情况在不同民族存在差异,在我国,随着经济发展与社会进步,居民的生活及工作压力逐年增加,饮食结构发生变化,糖尿病的发病率大大增加。众多糖尿病患者都将关注的焦点集中在血糖的高低上,而对糖尿病并发症没有足够重视,尤其是血管的并发症,未能做到早期预防与治疗。由于糖尿病患者微循环功能发生了改变,导致内皮受损,基膜厚度增加,血粘度增高,血小板及红细胞聚集,最终形成动脉硬化闭塞。因此,抑制凝血酶及血小板聚集成为动脉硬化闭塞的主要治疗方式。

阿加曲班是直接凝血酶抑制剂,分子量为 527Da,能够与凝血酶活性域的催化位结合,并具有选择性与可逆性^[4]。阿加曲班能直接有效地灭活凝血酶,包括游离的凝血酶和血栓表面、

内部的凝血酶^[5],而与人体内抗凝血酶的高低无关^[6]。所以,阿加曲班对局部血栓的形成起到了抑制作用^[7,8],并且极大的降低了血液级粘稠度。Lunven 等的研究表明,阿加曲班对凝血酶的抑制作用比其他抑制剂如肝素、水蛭素等更有效^[9,10]。阿加曲班还能通过抑制凝血酶收缩血管的效用进而舒张血管^[11]。因此,阿加曲班能增加局部血管血流量,改善微循环,防治动脉硬化闭塞及血栓形成。本研究采用阿加曲班注射液 10 mg 加生理盐水 250 mL 静脉滴注 2 次/d,符合动脉硬化闭塞的推荐剂量^[12],且取得了一定的疗效,患者经治疗后下肢凉感、间歇性跛行、静息痛等主诉及临床症状均有改善。

葛根素是野葛或甘葛藤根中提取的异黄酮类化合物,它的化学名为 4',7-二羟基-8-β-D-葡萄糖基异黄酮,具有扩张血管^[13,14]、改善微循环^[15]、抗血小板聚集等功能。此外,葛根素可以直接清除自由基及阻断自由基形成,抑制凝血酶原诱导的血小板

中 5-羟色胺的释放,增加局部血流量,改善微循环。高尔等的实验证实,葛根素对家兔红细胞压积、全血比黏度、血沉等血液流变学指标有改善作用^[16]。研究表明,葛根素通过改善内皮细胞功能^[17-19],从而降低了 ET-1 水平、增强了 NO 舒张血管的功能,同时可显著降低血浆纤维蛋白原浓度,降低全血黏度、血浆黏度^[20],可显著改善糖尿病动脉硬化闭塞患者临床症状。

本组研究显示:虽然单用阿加曲班组及联合葛根素组在改善糖尿病动脉硬化闭塞症的临床症状效果上都比较良好,但联合葛根素组比单用阿加曲班组的治疗效果更佳。阿加曲班与葛根素联合应用,一方面抑制凝血酶的活性、血小板的凝集;另一方面,二者均能舒张血管。二者具有协同作用,提倡临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Takahashi K. Basic research and drug development for arteriosclerosis obliterans[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi,2007,130(5):393-397
- [2] Spronk HM, Govers RJW, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine[J]. Bioessays,2003,25(12):1220-1228
- [3] Dahlbäck B. Blood coagulation [J]. Lancet,2000, May 6,355(9215): 1627-1632
- [4] Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al. Pharmacology of argatroban[J]. Expert Rev Hematol,2010,3(5):527-539
- [5] Niedeggen A, Lejczyk J, Kroner S, et al. Treatment of intracardiac thrombi with argatroban[J]. Acute Card Care,2008,10(4):221-226
- [6] Nielsen VG, Kirklin JK. Argatroban enhances fibrinolysis by differential inhibition of thrombin-mediated activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and factor XIII [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008, 19(8):793-800
- [7] Zhou ZX, Pan CQ, Fu FY, et al. Efficacy of regional administration of urokinase and argatroban via small saphenous vein catheter for treatment of acute deep venous thrombosis in the lower limb[J]. Journal of southern medical university,2011,31(3):539-543
- [8] Raaz U, Kaeberich A, Maegdefessel L, et al. The direct thrombin inhibitor argatroban effectively prevents cardiac catheter thrombosis in vitro[J]. Thromb Haemost, 2010,103(4):808-814
- [9] Lunven C, Gauffeny C, Lecoffre C, et al. Inhibition by Argatroban, a specific thrombin inhibitor, of platelet activation by fibrin clot-associated thrombin[J]. Thromb Haemost,1996,75(1):154-160
- [10] Ivandic B, Zorn M. Monitoring of the anticoagulants argatroban and lepirudin: a comparison of laboratory methods [J]. Clin Appl Thromb Hemost,2011,17(5):549-555
- [11] Kameda K, Kikkawa Y, Hirano M, et al. Combined argatroban and anti-oxidative agents prevents increased vascular contractility to thrombin and other ligands after subarachnoid hemorrhage [J]. Br J Pharmacol, 2011,13, doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01485
- [12] Berry CN, Girardot C, Lecoffre C, et al. Effects of the synthetic thrombin inhibitor argatroban on fibrin- or clot-incorporated thrombin: comparison with heparin and recombinant Hirudin [J]. Thromb Haemost,1994,72(3):381-386
- [13] Feng ZQ, Wang YY, Guo ZR, et al. The synthesis of puerarin derivatives and their protective effect on the myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. J Asian Nat Prod Res,2010,12(10):843-850
- [14] Li JW, Chen P, Guan XQ, et al. Inhibition of puerarin on pulmonary hypertension in rats with hypoxia and hypercapnia [J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2008,33(5):544-549
- [15] Teng Y, Cui H, Yang M, et al. Protective effect of puerarin on diabetic retinopathy in rats[J]. Mol Biol Rep,2009, 36(5):1129-1133
- [16] 高尔,王金红,李洪军,等.乳化葛根素对高脂血症家兔 NO 及 PGI₂ 的影响[J].潍坊医学院学报,2001,23(1):1-2
Gao Er, Wang Jin-hong, Li Hong jun, et al. The Effect of Emulsive Puerarin on Plasma NO and PGI₂ in Hyperlipidemic Rabbits [J]. Journal of Weifang Medical College,2001,23(1):1-2
- [17] 李振龙.葛根素注射液治疗肢体动脉硬化性闭塞症的临床观察[J].时珍国医国药,2005,16(10):1063-1064
LI Zhen-long. Clinical observation of Puerarin in treatment with arteriosclerosis obliterans of limb [J]. LiShiZhen Medicine and Materia Medica Research,2005,16(10):1063-1064
- [18] Zhang MY, Shi ZB, Yang HQ, et al. Effects of different doses of puerarin on vascular endothelial cell proliferation in vitro [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine,2008,6(9):942-945
- [19] Wang YP, Kim HG, Hien TT, et al. Puerarin activates endothelial nitric oxide synthase through estrogen receptor-dependent PI3-kinase and calcium-dependent AMP-activated protein kinase[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2011,257(1):48-58
- [20] Lee OH, Seo DH, Park CS, et al. Puerarin enhances adipocyte differentiation, adiponectin expression, and antioxidant response in 3T3-L1 cells[J]. Biofactors,2010,36(6):459-467