

下肢动脉硬化闭塞症的中西医研究进展

赵 钢 曹莹莹

〔作者简介〕 赵钢,医学博士,主任医师,教授,博士生导师和博士后导师,黑龙江省首批“龙江名医”。国家重点专科周围血管病学术继承人,世界中医药学会联合会外科专业委员会常务理事,世界中医药学会联合会伦理专业委员会理事,中华中医药学会周围血管病分会副主任委员,中国中西医结合学会周围血管病专业委员会副主任委员,黑龙江省中西医结合学会常务理事,黑龙江省中医周围血管病专业委员会主任委员,黑龙江省委保健委员会干部保健专家,黑龙江省中西医结合周围血管病专业委员会常委。担任多家学术期刊编委,在国家级核心期刊发表学术论文近 40 篇,主要从事中西医结合治疗周围血管系统疾病研究。

摘 要 下肢动脉硬化闭塞症是常见的周围血管疾病之一,其发生率高、致残率高,严重影响患者的生存质量。目前对于该病的发病机制尚未明确,其治疗仍然是医学难题。通过查阅近年来有关下肢动脉硬化闭塞症的文献报道,从病因病机、西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗等方面,对现阶段的最新研究进展进行汇总报告,并对现有研究中所存在的问题进行分析,以期发挥中西医不同诊疗体系优势,更好地为下肢动脉硬化闭塞症的临床治疗提供参考。

关键词 下肢动脉硬化闭塞症 中医治疗 西医治疗 综述

中图分类号 R658.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.001

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)是指由于各种原因引起的体内动脉粥样硬化斑块形成,从而引起动脉狭窄甚至闭塞,导致病变肢体远端供血不足,出现缺血及坏死症状^[1]。临床表现为肢体麻木、皮温降低、静息痛、间歇性跛行,严重者可出现溃疡及坏疽。该病起病隐匿,进展迅速,如治疗不及时可能面临截肢甚至死亡的危险。近年来下肢 ASO 的高发生率及高致残率引起医学界的广泛重视,现将中西医对下肢 ASO 的最新研究进展综述如下。

一、病因病机

1. 现代医学对本病的认识:ASO 作为一种难治性疾病,好发于腹主动脉、髂动脉、股动脉、腘动脉等大、中型动脉,因动脉粥样硬化导致血管狭窄、闭塞,血液循环障碍,进而出现缺血及坏死的临床症状及体征,以双下肢多见。下肢 ASO 的发病机制尚未阐明,目前包括脂质浸润学说、动脉内膜损伤学说、血栓形成学说、慢性炎症学说、平滑肌细胞增殖学说以及人巨病毒感染学说等假说。其发病的主要危险因素包括吸烟、高血压、糖尿病、脂代谢异常、凝血机制异常、不

良情绪、基因遗传、感染、性别(男性多于女性)、高龄等。

2. 中医学对本病的认识:根据下肢 ASO 的临床症状可将其归属于中医“脉痹”、“脱疽”的范畴。《黄帝内经》有云:“风寒湿三气杂至,合而为痹,……以夏遇此者为脉痹”。中医古代认为本病发病与“虚邪瘀”三者密切相关。本病患者大多年迈,正气不足,脾肾亏虚,易受邪侵,导致经络脉道痹阻,气血凝结不通而发病。出现肢断怕凉、麻木、间歇性跛行、静息痛等症状。在“脉痹”的基础上,如病情进一步加重,气血亏虚,内不能充养脏腑,外不能濡养四肢,肢体失于温煦濡养,则皮肉枯槁;瘀阻经脉,日久化热,热毒伤阴,阴血亏虚,肢节失养,则肢体末端出现溃疡或坏疽。本病多为本虚标实,涉及肝脏、脾脏、肾脏,病位在四肢脉络,以下肢末端较为常见。

二、西医疗法

1. 基础治疗:下肢 ASO 的治疗首先应消除危险因素,否则病变将持续发展,影响治疗效果,如戒烟,合理控制血糖、血压、血脂,加强运动等,早期的诊断与治疗是关键。药物治疗主要包括:(1)抗凝药物:可防止血管内血栓的形成与发展,常用药物有华法林、肝素、低分子肝素、阿加曲班、利伐沙班等。(2)抗血小板药物:通过抑制血小板活化、黏附、聚集和释放等功能,减少血栓形成可能,同时还能扩张血管平

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(赵钢);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(曹莹莹)

通讯作者:赵钢,电子信箱:286533141@qq.com;曹莹莹,电子信箱:731222012@qq.com

滑肌,改善血液循环。常用药物有阿司匹林、双嘧达莫、西洛他唑、氯吡格雷等。(3)降纤药物:降低血浆纤维蛋白原水平,增加纤溶活性,抑制血栓形成,常用药物有巴曲酶和降纤酶等。(4)扩张血管药物:解除血管痉挛并促进侧支循环,促进肢体血液循环,改善血供。常用药物有前列腺素 E_1 、己酮可可碱等。(5)溶栓药物:有链激酶、尿激酶、阿替普酶、瑞替普酶等,其中尿激酶是临床较为常用的溶栓药。(6)抗炎药物:下肢缺血日久可形成溃疡或坏疽,易造成感染,所以应在病原学检查的指导下,合理应用抗生素,实施抗感染治疗。(7)镇痛药物:患肢长期缺血可引起肢体疼痛,疼痛剧烈且严重影响生活质量者,可适量给予镇痛药物,给药方案遵循阶梯治疗原则,尽量选择口服给药,从非甾体类抗炎药开始应用,如无效可尝试使用阿片类止痛药物。在临床治疗中,应用溶栓、抗凝、抗血小板类药物易产生出血风险,故在用药期间要严密监测其不良反应,同时采用一些提高组织血氧量的方法,如高压氧舱、三氧自血疗法等在临床中亦得到广泛应用^[2,3]。

2. 手术治疗:下肢 ASO 可通过手术方式重建动脉通路,手术方式多样,需衡量利弊,根据患者自身情况选择最合理、有效、安全的手术方案。(1)腔内治疗:腔内治疗创伤小,安全且易于操作,患者容易接受,通常包括经皮球囊扩张术、支架置入、通过机械或激光等清除血管内斑块等。随着医疗器械的发展,新型支架以及药物球囊也得到不断的研究更新,得到了临床的广泛应用^[4]。药物球囊表面涂有抑制血管内膜增生的药物,从而有效减少术后血管再狭窄的发生^[5]。新型支架如肝素涂层覆膜支架、新型镍钛合金编制支架,与普通支架比较,一期通畅率具有明显优势^[6,7]。但到目前为止,腔内治疗再狭窄依旧是腔内治疗领域的难点,有报道称药物球囊与激光消融术或斑块切除术联合应用可提高远期通畅率^[8]。(2)开放手术:开放手术包括动脉血栓内膜剥脱术、人工血管或自体血管转流术等,下肢 ASO 患者年龄较大且多伴有其他系统疾病,开放性手术创伤大,并发症较多,手术及麻醉风险较大,患者常常难以接受。同时开放手术对于施术医生的整体经验和技术要求较高,其临床应用受限。(3)杂交手术:杂交手术是借鉴腔内治疗与传统手术治疗的优缺点,取长补短将两者相结合的的一种新型治疗手段。杂交手术扩大了腔内治疗的应用范围,减少开放性手术创伤及并发症,提高安全性及通畅率,为复杂型下肢 ASO 的治疗

提供了新的治疗手段。

3. 生物治疗:一些患者血管病变严重,传统治疗手段无效,随着下肢缺血情况的加重,随时面临截肢甚至死亡的风险。此时,以促进血管新生为基础的生物治疗为其提供了新思路,现阶段的生物治疗研究大致包括干细胞治疗以及生长因子治疗。干细胞具有高度自我复制能力和多向分化潜能,在一定条件下进行分化、增殖,在病变部位促进血管新生,建立新的侧支循环,改善局部缺血。血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子等生长因子在血管发生和形成过程中起重要作用,故而利用这一特性可诱导新血管生成^[9]。但目前研究显示,生物治疗存在致癌、引发增殖性疾病等风险,其临床疗效及应用尚需进一步探索^[10,11]。

三、中医治疗

1. 辨证论治:目前对于下肢 ASO 的中医辨证分型尚缺乏统一标准,医者多根据自身的临床经验进行辨证分型。李小娟根据长期临床经验将其分为 5 型,阳气亏虚,络脉寒凝型治以阳和汤合当归四逆汤加減;气阴两虚,络脉瘀阻型治以生脉散合活络效灵丹加減;脾阳不足,痰湿瘀结型治以二陈汤合活络效灵丹加減;阴虚邪恋,热毒瘀结型治以四妙勇安汤合四妙丸加減;气血不足,络脉失养型治以托里消毒散加減^[12]。侯玉芬认为在临床治疗中,阴寒型方选当归四逆汤,血瘀型方选脉苏散,湿热下注型方选四妙勇安汤,热毒炽盛型方选四妙活血汤,脾肾阳虚型方选补肾活血汤^[13]。中华医学会外科学分会血管外科学组指出,下肢 ASO 可分为 3 种证型,寒凝血瘀证用阳和汤加減,血脉瘀阻证用桃红四物汤加減,气血亏虚证用八珍汤合补阳还五汤加減^[14]。

2. 单方验方:中药单方在治疗下肢 ASO 方面历史悠久,据《华佗神医秘传》记载:“金银花三两,玄参三两,当归二两,甘草一两。水煎服,连服十剂当愈”。当中记载的方剂即为四妙勇安汤,是治疗下肢 ASO 的经典方剂。现代研究表明,四妙勇安汤可通过多靶点、多通路、多选择的复杂机制,预防动脉硬化斑块的形成并抑制炎性反应的发生,进而有效改善下肢 ASO 患者的临床症状^[15]。张建杰等^[16]自拟的益气活血通痹方(半夏、陈皮、白术、川芎、党参、当归、枳壳、生甘草、地龙、桂枝、红花、黄柏、牛膝、苍术、元胡、茯苓)可有效改善下肢 ASO 患者的血管内皮功能状态,进而改善患肢缺血症状,增加行走距离,提高治疗效果。谢曼等^[17]研究发现,温经通脉汤能够温经

通脉、活血化瘀,促进下肢 ASO 患者气血运行,改善患肢微循环的血液灌注,临床疗效颇佳。

3. 针灸治疗:针灸治疗下肢 ASO 在中医古代文献中早有记载,针灸疗法安全性高、不良反应小、疗效确切,现已得到广大患者的一致认可。张华军等^[18]对 48 例下肢 ASO 患者采取了温针灸三阴交、阴陵泉、足三里、关元、血海等穴配合逐瘀通络血痹汤,最终总有效率为 95.8%,且复发率及加重病例发生率均低于口服西洛他唑片组。李瑞雪^[19]择 50 例下肢 ASO 患者,随机分为针刺放血组和对照组,针刺放血组有效率较对照组高出 12%,疗效确切,值得临床应用和推广。相胜敏等^[20]经研究认为针刺补益气血、疏经通络,可以显著改善患者疼痛、间歇性跛行、溃疡等临床症状,并可以降低炎性细胞因子水平。现代研究亦表明,针灸具有调节脂质代谢、调节免疫平衡、抑制炎症、改善血管内皮功能以及抗血栓的作用,从而达到治疗目的并可延缓疾病的进一步发展^[21]。穴位注射疗法是中医针刺与药物的有机结合,既能增强针刺对穴位经络的物理刺激作用,又有助于药物的渗透吸收,在临床中亦得到广泛应用。

4. 中药注射液:随着现代制药工艺的发展,中药注射液突破了传统的中药给药方式,与其他中药剂型比较,中药注射液起效快、利用度高,在下肢 ASO 的治疗中亦起到重要作用。丹红注射液由丹参、红花提取纯化而成,其主要有效成分丹参酮、丹参酚酸、儿茶酚、红花黄色素等,能起到抑制血小板凝集、抗炎、保护血管内皮、扩血管、抗细胞凋亡等作用^[22]。余杨等^[23]研究发现,丹红注射液可有效降低下肢 ASO 患者的 C 反应蛋白及同型半胱氨酸水平,改善患肢的缺血状态。张启胜等^[24]在常规治疗基础上联用丹红注射液治疗下肢 ASO,丹红注射液可协同扩血管药物,改善患者足背动脉血流量,治疗效果显著。疏血通注射液由水蛭和地龙制成,其主要有效成分包括水蛭素、蚓激酶、肝素等,能起到抗凝、溶栓、抗炎、改善血循环等作用^[25]。在下肢 ASO 的治疗研究中,石雪飞^[26]应用静脉滴注疏血通注射液治疗下肢 ASO 患者 25 例,最终有效率为 92%,而应用前列地尔注射液的对照组仅为 64%。血栓通注射液由三七和人参制成,临床中亦有补气活血通络的功效,在下肢 ASO 的治疗中能够改善患肢供血,提高疗效。

5. 中医外治法:《医学源流论》有云“外科之法,最重外治”。中医外治法在治疗下肢 ASO 上有其独特的优势,中药熏洗、足浴等中医特色疗法,使药物直

接作用于患处,为下肢 ASO 的治疗提供新方案。张翼菲等^[27]在常规前列地尔治疗基础上采用温经化瘀汤局部熏洗治疗下肢 ASO,结果显示,患者的全血黏度、血浆黏度以及下肢血管斑块的改善情况均优于对照组。这表明中药熏洗治疗下肢 ASO 有较好的治疗效果。寇威等^[28]在常规西医治疗基础上采用中药足浴治疗下肢 ASO,结果显示总有效率为 94%,明显优于对照组的 74%。

四、中西医结合疗法

中医及西医治疗的有效性已经得到广泛认可,但是如何将两者有效联合,发挥其最大疗效,现已成为下肢 ASO 治疗的研究热点。中西医结合疗法能充分发挥各自的优势,目前这方面的报道逐渐增多、疗效也日渐提升。艾明瑞等^[29]运用阳和健脾汤联合西医常规治疗下肢 ASO 患者 50 例,中医和西医疗效总有效率分别为 94.34% 和 86.79%,均优于对照组。张欣等^[30]用芪黄疽愈方联合前列地尔注射液治疗下肢 ASO,与单独口服西洛他唑组比较,疗效相当,但临床症状改善情况及远期疗效优于口服西洛他唑组。同时,中医联合西医手术疗法能有效改善下肢缺血症状,并能降低术后血管再狭窄的发生率。谭花等^[31]应用经皮腔内血管成形术治疗下肢 ASO,术后给与中药疏肝活血方以及西药阿司匹林和氯吡格雷。结果显示,该方法可有效缓解术后患者的临床症状,并提高血管远期通畅率。况迎接等^[32]采用腔内血管介入手术联合中医益气活血法治疗下肢 ASO 患者 45 例,中药以黄芪、赤芍、水蛭、三七、地龙、当归、丹参、炙甘草为主方进行加减,治疗 28 天后,显效 26 例,占 57.8%,总有效率为 95.6%,且血管再狭窄的发生率以及截肢(趾)率均低于对照组。

五、展望

下肢 ASO 是常见的周围血管疾病之一,近年来我国下肢 ASO 的发病人数不断增加,且有年轻化趋势,因此应多加关注和重视。西医以药物治疗和手术治疗为主,均有一定的局限性。西药治疗治愈率一般且不良反应明显,手术治疗时间短,恢复快,但手术风险和费用高,需要达到手术指征并且对患者自身健康状况要求严格,术后亦存在血管再狭窄等并发症。中医以整体观念和辨证论治为基础,以疏经通络、活血化瘀为原则,治疗本病有一定的优势,能有效缓解临床症状,并且能一定程度上改善血液流变,预防动脉硬化斑块的形成并抑制炎症反应的发生,但因下肢 ASO 的辨证分型尚未统一,缺乏规范的治疗方案,所

以各医家治疗效果存在一定的差异,且中医疗法起效慢,患者依从性差。同时目前的中医研究亦存在许多不足,例如,缺少多中心、大样本的临床试验,现有文献大多集中于临床疗效的报道,缺乏深入的机制研究等,这些问题均限制了中医的推广与应用。近年来,中西医结合疗法以逆转疾病的进展、提高患者的保肢率与存活率为主要目的,得到了人们的认可。在未来的研究中,应深入开展各类实验研究,加强中医疗法与腔内介入、手术等西医疗法的有机结合,充分发挥各自优势,为下肢 ASO 患者提供更多、更有效的治疗途径。

参考文献

- 1 蒋米尔,张培华. 临床血管外科学[M]. 北京:科学出版社, 2014: 230-234
- 2 肖光辉,马军礼,唐龙秀,等. 自体三氧血回输治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(6): 863-865
- 3 叶丹,余银花,闫波. 高压氧在动脉硬化闭塞症辅助治疗中的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(10): 1194-1196
- 4 Jia X, Zhang J, Zhuang B, *et al.* Acotec drug-coated balloon catheter: randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: evidence from the AcoArt I trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(18): 1941-1949
- 5 贺彦龙,任补元,梁越. 药物涂层球囊治疗老年患者下肢动脉硬化闭塞症长段病变的疗效观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(1): 21-24
- 6 Ohki T, Kichikawa K, Yokoi H, *et al.* Outcomes of the Japanese multicenter Viabahn trial of endovascular stent grafting for superficial femoral artery lesions[J]. J Vasc Surg, 2017, 66(1): 130-142, e1
- 7 San Norberto EM, Fuente R, Flota CM, *et al.* Impact of implantation defects on intermediate outcome of supra stent for popliteal artery stenosis[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 41: 186-195
- 8 Kokkinidis DG, Behan S, Jawaid O, *et al.* Laser atherectomy and drug-coated balloons for the treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: 2-year outcomes[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95(3): 439-446
- 9 Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, *et al.* Gene-therapeutic strategies targeting angiogenesis in peripheral artery disease[J]. Medicines (Basel), 2018, 5(2): 31
- 10 Dong Z, Pan T, Fang Y, *et al.* Purified CD34⁺ cells versus peripheral blood mononuclear cells in the treatment of angiotensin-induced non-option critical limb ischaemia: 12-month results of a prospective randomised single-blinded non-inferiority trial[J]. E Bio Medicine, 2018, 35: 46-57
- 11 Xie B, Luo H, Zhang Y, *et al.* Autologous stem cell therapy in critical limb ischemia: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 7528464
- 12 邱鹏宇. 李小娟教授治疗糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的经验总结[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2016
- 13 程志新. 侯玉芬教授学术思想及临证经验总结及治疗气虚血瘀型闭塞性动脉硬化症的临床研究[D]. 山东中医药大学, 2015
- 14 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(电子版), 2016, 10(1): 1-18
- 15 刘璐,徐士欣,张军平,等. 基于网络药理学方法探讨四妙勇安汤治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 572-578, 773-775
- 16 张建杰,郝长春,黄勇,等. 自拟益气活血通痹方治疗下肢动脉硬化闭塞症 50 例[J]. 环球中医药, 2019, 12(8): 1272-1274
- 17 谢曼,皮珍平,肖琴,等. 温经通脉汤治疗动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 2035-2038
- 18 张华军,刘婷婷,张瑜,等. 温针灸联合逐瘀通络血痹汤治疗脉络瘀阻型下肢动脉硬化闭塞症临床研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(8): 809-814
- 19 李瑞雪. 针刺放血法联合前列地尔注射液治疗 Fontaine II 期下肢动脉硬化闭塞症疗效研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2018
- 20 相胜敏,赵诚,曹焯民,等. 针刺治疗糖尿病肢体动脉硬化闭塞症 60 例[J]. 河南中医, 2020, 40(1): 123-125
- 21 栾海燕. 针刺对“痰瘀毒”致动脉粥样硬化家兔腹腔巨噬细胞脂质沉积的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2019
- 22 何琳,宋慧英. 分析丹红注射液的临床药理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(8): 1554
- 23 余杨,陈慧永,孙超. 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[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 909-914
- 24 张启胜,王爱玲. 丹红注射液联合前列地尔治疗 2 型糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症的疗效[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(5): 754-756
- 25 杨亚蕾,唐进法,孟菲,等. 疏血通注射液现代研究进展[J]. 中医研究, 2015, 28(5): 78-80
- 26 石雪飞. 疏血通注射液治疗糖尿病患者下肢动脉硬化闭塞症的有效性[J]. 双足与保健, 2019, 28(7): 93-94
- 27 张翼菲,赵明地,宋成林. 前列地尔联合温经化瘀汤局部熏洗治疗下肢闭塞性动脉硬化的临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2019, 14(6): 249-251
- 28 寇威,刘蔚,孟庆江,等. 中药泡足联合前列地尔治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(21): 3329-3330
- 29 艾明瑞,冉宪俊,王玉玲,等. 阳和健脾汤联合西医常规治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 河北中医, 2019, 41(5): 710-715
- 30 张欣,张静,葛建立,等. 芪黄疽愈方联合前列地尔注射液治疗下肢动脉硬化闭塞症随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(12): 1457-1462
- 31 谭花,刘栋,邱桂华,等. 疏肝活血方对动脉硬化闭塞症介入术后再发狭窄的分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 74-75
- 32 况迎接,冯云霞. 益气活血法联合介入手术治疗下肢动脉硬化闭塞的疗效观察[J]. 微创医学, 2019, 14(5): 616-617

(收稿日期: 2020-07-06)

(修回日期: 2020-07-22)