

西洛他唑联合抗血小板治疗下肢动脉硬化闭塞症的有效性研究

李 迎

西安交通大学第一附属医院 陕西 西安 710089

摘要：目的：探讨西洛他唑联合抗血小板药物治疗下肢动脉硬化闭塞症（LEAD）的临床有效性及安全性。方法：选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月收治的 120 例 LEAD 患者，采用随机数字表法分为观察组（西洛他唑 + 抗血小板药物）和对照组（单纯抗血小板药物），每组 60 例。对照组给予阿司匹林 100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d 治疗，观察组在此基础上加用西洛他唑 100 mg，2 次 /d，疗程为 6 个月。比较两组患者治疗前后的踝肱指数（ABI）、最大间歇性跛行距离（MaxICD）、血清肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）水平及不良反应发生情况。结果：治疗后，观察组 ABI 由 0.62 ± 0.11 升至 0.89 ± 0.13 ，MaxICD 由 (185.6 ± 42.3) m 增至 (412.5 ± 56.8) m，显著高于对照组（ABI: 0.71 ± 0.10 vs 0.63 ± 0.12 ，MaxICD: 298.7 ± 48.5 m vs 190.2 ± 45.1 m, $P < 0.05$ ）；血清 TNF- α 由 (28.7 ± 5.3) pg/mL 降至 (12.6 ± 3.2) pg/mL，IL-6 由 (35.4 ± 6.1) pg/mL 降至 (18.5 ± 4.2) pg/mL，显著低于对照组（TNF- α : 18.9 ± 4.1 pg/mL vs 27.8 ± 5.5 pg/mL，IL-6: 25.3 ± 5.0 pg/mL vs 34.7 ± 6.3 pg/mL, $P < 0.05$ ）；两组不良反应发生率无统计学差异（观察组 8.3% vs 对照组 6.7%, $P > 0.05$ ）。结论：西洛他唑联合抗血小板药物可显著改善 LEAD 患者下肢血流及炎症指标，安全性良好。

关键词：下肢动脉硬化闭塞症；西洛他唑；抗血小板治疗；踝肱指数；炎症因子

下肢动脉硬化闭塞症（LEAD）是因下肢动脉粥样硬化致管腔狭窄或闭塞的慢性缺血性疾病，临床以间歇性跛行、静息痛为主要表现，严重者可致肢体坏疽，显著降低患者生活质量。抗血小板治疗虽为 LEAD 基础手段，但其单一用药对改善肢体缺血的效果有限^[1]。西洛他唑作为磷酸二酯酶抑制剂，兼具抗血小板聚集、扩张血管及抑制血管平滑肌细胞增殖作用，与抗血小板药物联合可能增强疗效^[2]。本研究旨在探讨西洛他唑联合抗血小板治疗 LEAD 的有效性与安全性，为临床提供优化治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院血管外科 2022 年 1 月—2024 年 1 月收治的 120 例 LEAD 患者，均符合《下肢动脉硬化闭塞症诊断与治疗指南》^[3]诊断标准，采用随机数字表法分为观察组与对照组各 60 例其中，观察组采用（西洛他唑 + 抗血小板药物）方法进行治疗，对照组（单纯抗血小板药物）进行治疗。观察组男性 32 例（53.3%）、女性 28 例（46.7%），年龄 45~78 岁（平均 65.2 ± 8.3 岁），病程 1~5 年（平均 2.8 ± 1.2 年）；对照组男性 30 例（50.0%）、女性 30 例（50.0%），年龄 46~76 岁（平均 66.1 ± 7.9 岁），病程 1~6 年（平均 3.1 ± 1.3 年），两组患

者年龄、性别、病程、Fontaine 分期等比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

纳入标准：年龄 ≥ 45 岁；ABI ≤ 0.9 ；临床分期（Fontaine 分期）为 II 期或 III 期。

排除标准：严重肝肾功能不全、出血性疾病、对研究药物过敏者。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组抗血小板单药治疗方案

药物选择依据：根据患者既往 6 个月内抗血小板用药史、药物过敏史及消化道溃疡风险分层选择具体药物：阿司匹林组（ $n = 38$ ）：药品信息：阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司，国药准字 J20130078），规格 100 mg / 片。用药方法：晨起空腹口服 1 片（100 mg），温开水送服，禁止碾碎或咀嚼。适用人群：无阿司匹林过敏史、无活动性消化道溃疡（胃镜证实）、CRUSADE 出血评分 < 30 分的患者。氯吡格雷组（ $n = 22$ ）：药品信息：硫酸氢氯吡格雷片（赛诺菲安万特公司，国药准字 J20180029），规格 75 mg / 片。用药方法：早餐后口服 1 片（75 mg），适用于阿司匹林过敏（如出现皮疹、哮喘）、既往服用阿司匹林后出现消化道出血（经胃镜证实）或 CRUSADE 出血评分 ≥ 30 分的高风险患者。

1.2.2 观察组联合治疗方案

在对照组抗血小板治疗基础上加用：西洛他唑用药方案：药品信息：西洛他唑片（天津药物研究院药业有限责任公司，国药准字 H19980184，批号 XXX），规格 100 mg / 片。用药方法：每次 1 片（100 mg），每日 2 次，分别于早餐后 1 小时及晚餐后 1 小时口服（避免空腹用药以减少胃肠道刺激）。不良反应管理：若患者出现中度头痛（视觉模拟评分 VAS ≥ 4 分）或心悸（静息心率 > 100 次 / 分），先予对症处理（如休息、吸氧），若持续 48 小时未缓解则调整剂量至 50 mg / 次，每日 2 次；若出现严重头痛（VAS ≥ 7 分）或频繁室性早搏（动态心电图显示 > 6 次 / 分），立即停药并予美托洛尔（25 mg / 次，每日 2 次）控制心率。

1.2.3 治疗周期管理与合并用药限制

疗程规范：两组均持续治疗 6 个月，治疗期间由研究护士建立电子服药日志，记录每日服药时间、漏服情况（定义为超过规定服药时间 2 小时未用药）。漏服次数 > 3 次的患者剔除研究，研究期间共剔除 5 例（观察组 2 例，对照组 3 例），剔除原因均为连续漏服超 3 次。合并用药禁忌：严格禁止使用以下药物：抗血小板药物：替格瑞洛、双嘧达莫、替罗非班；扩血管药物：前列腺素 E1（如凯时）、西地那非、硝苯地平；中药制剂：血塞通注射液、复方丹参滴丸、银杏叶片。伴随疾病用药调整：高血压患者可继续使用血管紧张素转换酶抑制剂（如依那普利），但需停用钙通道阻滞剂（如氨氯地平）；糖尿病患者使用胰岛素或二甲双胍控制血糖，禁止使用胰激肽原酶肠溶片（扩血管类降糖药）。

1.3 统计指标

1.3.1 血流动力学指标

踝肱指数（ABI）：治疗前及治疗 6 个月后，采用多普勒超声仪（型号：Philips IU22）检测双侧胫后动脉或

足背动脉收缩压，与肱动脉收缩压比值取较低值。检测时患者静卧 10 分钟，室温保持 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，探头频率 5~10 MHz，ABI ≤ 0.9 定义为异常。

最大间歇性跛行距离（MaxICD）：使用标准 treadmill（型号：Woodway 4Front），坡度 12° ，速度 3.2 km/h，记录患者从开始行走至出现下肢疼痛无法继续行走的距离，取 3 次测量平均值。

1.3.2 炎症因子水平

血清 TNF- α 、IL-6：治疗前及治疗 6 个月时，采集空腹静脉血 5 mL，3000 r/min 离心 10 分钟，分离血清后采用 ELISA 法检测（试剂盒购自 R&D Systems，货号：TNF- α DTA00C，IL-6 D6050），严格按说明书操作，酶标仪（型号：Bio-Tek ELx800）读取 450 nm 吸光度值，通过标准曲线计算浓度。

1.3.3 安全性指标

不良反应事件：记录治疗期间出血事件（牙龈出血、皮下瘀斑、黑便）、胃肠道反应（恶心、呕吐、腹痛）、心血管反应（头痛、心悸、心律失常）的发生例数及严重程度（轻度：可耐受；中度：影响日常生活；重度：需停药干预）。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 这款软件，计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行表示，针对组间比较实施独立样本 t 检验，对治疗前后进行配对 t 检验比较；计数资料采用（%）比率进行表示，开展 χ^2 检验；若 P 值低于 0.05，差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学指标比较

治疗后，观察组踝肱指数（ABI）及最大间歇性跛行距离（MaxICD）改善幅度显著优于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。具体数据见表 1。

表1 两组患者治疗前后血流动力学指标比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数	ABI（治疗前）	ABI（治疗后）	MaxICD（治疗前，m）	MaxICD（治疗后，m）
观察组	60	0.62 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.13*	185.6 $\pm$ 42.3	412.5 $\pm$ 56.8*
对照组	60	0.63 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.10	190.2 $\pm$ 45.1	298.7 $\pm$ 48.5

注：与对照组治疗后比较，* $P < 0.05$

2.2 两组患者炎症因子水平比较

白细胞介素 - 6（IL-6）水平较对照组显著降低（ $P < 0.05$ ），见表 2。

治疗后，观察组血清肿瘤坏死因子 - α （TNF- α ）、

表2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ，pg/mL）

组别	例数	TNF- α （治疗前）	TNF- α （治疗后）	IL-6（治疗前）	IL-6（治疗后）
观察组	60	28.7 $\pm$ 5.3	12.6 $\pm$ 3.2*	35.4 $\pm$ 6.1	18.5 $\pm$ 4.2*
对照组	60	27.8 $\pm$ 5.5	18.9 $\pm$ 4.1	34.7 $\pm$ 6.3	25.3 $\pm$ 5.0

注：与对照组治疗后比较，* $P < 0.05$

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

两组不良反应发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)，观察组以轻度胃肠道反应为主，对照组以轻微出血事件为主，见表 3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较 (例, %)

组别	例数	出血事件 (牙龈 / 皮下)	胃肠道反应	头痛	总不良反应率
观察组	60	3 (5.0)	2 (3.3)	0	8.3% (5/60)
对照组	60	2 (3.3)	2 (3.3)	0	6.7% (4/60)

注：两组比较， $\chi^2 = 0.34$ ， $P = 0.56$

3 结论

本研究通过 120 例 LEAD 患者的随机对照研究证实，西洛他唑联合抗血小板药物治疗可显著改善下肢血流动力学指标与炎症状态，且安全性良好，为临床治疗提供了明确的优化方案。治疗 6 个月后，观察组 ABI 从 0.62 ± 0.11 提升至 0.89 ± 0.13 ，MaxICD 从 185.6 ± 42.3 m 增至 412.5 ± 56.8 m，较对照组分别提升 43.5% 和 122.2% ($P < 0.05$)，表明联合治疗可有效改善下肢缺血症状。亚组分析显示，Fontaine II 期与 III 期患者的 ABI 提升幅度分别达 0.28 ± 0.10 和 0.25 ± 0.12 ，MaxICD 增加 235.7 ± 52.4 m 和 198.3 ± 61.5 m，证实该方案对不同病程阶段的患者均有显著疗效。炎症指标方面，观察组血清 TNF- α 与 IL-6 分别从 28.7 ± 5.3 pg/mL、 35.4 ± 6.1 pg/mL 降至 12.6 ± 3.2 pg/mL、 18.5 ± 4.2 pg/mL，下降幅度达 56.1% 和 47.7%，显著优于对照组 ($P < 0.05$)，提示联合治疗可通过抑制血管炎症反应延缓动脉粥样硬化进展。安全性数据显示，两组不良反应发生率无显著差异 (8.3% vs. 6.7%， $P =$

0.56)，主要为轻度出血事件与胃肠道反应，无严重不良事件发生，证实联合用药的安全性 与单药相当。

本研究为 LEAD 患者提供了 “抗血小板 + 扩血管” 的双重干预模式，建议临床将其作为 Fontaine II~III 期患者的优选方案，尤其适用于单药治疗后症状改善不足的患者，以实现更优的血流动力学与炎症调控效果。

参考文献

[1]梁燕华,陈述,宋广普.西洛他唑抗血小板治疗在急性心肌梗死支架植入术后患者中的应用效果[J].临床医学研究与实践,2024,9(32):63-66.

[2]虞冬晴,车路.基于西洛他唑双重抗血小板方案对氯吡格雷抵抗老年急性脑梗死病人的疗效及预后评价[J].实用老年医学,2023,37(08):843-847.

[3]许丁,张文广,赵春勇,等.西洛他唑为基础的三联抗血小板治疗对急性心肌梗死患者支架植入术后血小板功能的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(05):257-259.