

阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床评价

尹凌峰¹, 曹焯民², 徐磊¹, 倪皓轩³, 王御震² (1. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管一科, 上海 200080; 2. 上海市中西医结合医院脉管病诊疗中心, 上海 200082; 3. 上海中医药大学附属中医医院, 上海 200071)

摘要:目的 探讨阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢动脉硬化闭塞症(ASO)的临床疗效。方法 选择本院收治的下肢 ASO 患者 136 例作为研究对象, 年龄范围为 49~87 岁, 平均年龄(65.00±6.54)岁。根据不同治疗方法分为 2 组, 常规阿司匹林治疗 68 例纳入对照组, 活血祛瘀方联合阿司匹林治疗 68 例纳入研究组。比较两组患者治疗前后血小板功能、血流动力学指标、血脂指标、动脉硬化指标、健康状况(SF-36)及临床疗效。采用广义估计方程(GEE)模型分析下肢 ASO 临床疗效的影响因素以及踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)在不同时点、不同组别和不同分期的交互效应。结果 2 组患者接受治疗 6 周后各项血小板功能、血流动力学指标、血脂指标及动脉硬化指标与治疗前相比均具有显著差异($P < 0.05$), 研究组患者血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR)、D 二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、全血高切黏度(high whole blood viscosity, HWBV)、全血低切黏度(low whole blood viscosity, LWBV)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平均显著低于对照组($P < 0.05$), 而患者出血时间(bleeding time, BT)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、ABI、趾肱指数(toe-brachial index, TBI)、跛行距离、健康状况评分及临床疗效均显著高于对照组($P < 0.05$); GEE 模型分析结果显示治疗方法、治疗时间及 Fontaine 分期均显著影响下肢 ASO 的临床疗效($P < 0.05$); 交互效应分析中治疗 2 周、4 周, 研究组和对照组中 III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值差异显著($P < 0.05$), 治疗 6 周时, 不同治疗方式对 II 期、III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值的影响具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢 ASO 在血小板功能、血流动力学、血脂及动脉硬化等指标的改善方面优于单独使用阿司匹林, 且治疗 6 周后联合用药的研究组的治疗总有效率和健康状况 SF-36 评分显著高于对照组; 治疗方法、治疗时间及 Fontaine 分期均显著影响下肢 ASO 的治疗效果。

关键词: 下肢动脉硬化闭塞症; 活血祛瘀方; 阿司匹林; 临床疗效

doi:10.11669/epj.2025.05.012 中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)05-0539-08

Clinical Evaluation of Aspirin Combined with Huoxue Quyu Decoction in the Treatment of Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans

YIN Lingfeng¹, CAO Yemin², XU Lei¹, NI Haoxuan³, WANG Yuzhen² (1. Department of Vascular Science, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Vascular Disease Diagnosis and Treatment Center, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200082, China; 3. Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy of aspirin combined with Huoxue Quyu decoction in the treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans (ASO). **METHODS** A total of 136 patients with lower extremity ASO admitted to our hospital were selected as the research objects, aged 49–87 years, with an average age of (65.00±6.54) years. According to treatment methods, 68 cases of conventional aspirin treatment were included in the control group, and 68 cases of Huoxue Quyu prescription combined with aspirin were included in the study group. The platelet function, hemodynamic index, blood lipid index, arteriosclerosis index, health status and clinical effect of the two groups were compared before and after treatment. Generalized estimation equation (GEE) model was used to analyze the factors affecting the clinical efficacy of ASO in the lower extremities, and GEE model was used to analyze the interaction effects of ankle-brachial index (ABI) at different time points, different groups and different stages. **RESULTS** After 6 weeks of treatment, the platelet function, hemodynamic indexes, lipid indexes and arteriosclerosis indexes of the two groups were significantly different compared with those before treatment ($P < 0.05$). PAR, D-D, FIB, HWBV, LWBV, ESR, TC, TG and LDL-C levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while BT, HDL-C, ABI, TBI, lameness distance, health status score and clinical efficacy were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). GEE model analysis showed that treatment method, treatment time and Fontaine stage significantly affected the therapeutic effect of

作者简介:尹凌峰,男,硕士,主治医师 研究方向:中西医结合治疗周围血管病 Tel:(021)65415910

ASO in lower limbs ($P < 0.05$). In the interaction effect analysis, after 2 and 4 weeks of treatment, the ABI values of ASO patients in the study group and the control group were significantly different ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, different treatment methods had statistically significant effects on ABI values of ASO patients in stage II, III and IV ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Aspirin combined with Huoxue Quyu decoction is better than aspirin alone in the treatment of lower extremity ASO in the aspect of improvement of platelet function, hemodynamics, blood lipids and arteriosclerosis. After 6 weeks of treatment, the total effective rate and health status SF-36 score of the study group with combined medication are significantly higher than those of the control group. Treatment method, treatment time and Fontaine stage significantly affect the therapeutic effect of lower extremity ASO.

KEY WORDS: lower extremity arteriosclerosis obliterans; huoxue quyu formula; aspirin; clinical effect

下肢动脉硬化闭塞症(arterio sclerosis obliterans, ASO)是由下肢动脉粥样斑块阻塞血管引起下肢慢性缺血所致的外周血管病变,临床较为常见,患者早期临床表现为患肢麻木、冷感、静息痛等,后期还会出现肢体溃疡及坏疽等症状,严重者面临截肢的风险^[1-2]。目前,下肢ASO的首选临床治疗方法为药物治疗,主要以改善下肢缺血和延缓疾病进展为目的,选择溶栓、抗凝药物^[3-4]。阿司匹林为临床广泛使用的抗血小板药物,常用于治疗和预防心血管疾病,近期大量研究证实,阿司匹林在预防和治疗下肢ASO中具有积极意义,但仍存在一定数量患者治疗无效的情况^[5]。近期研究表明,利用活血祛瘀方辅助治疗心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病疗效较好,其以补益心气为治其本,佐以温阳活血通络散结治标,标本兼顾,共奏益气养心、温阳散结、活血通络之效,常规治疗联合活血祛瘀方更有利于疏通血管,帮助病变部位恢复供血,还可抗血小板聚集,血黏度的降低可防止血栓形成^[6]。但目前活血祛瘀方应用于治疗下肢ASO相关研究较少,本研究探讨了阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢ASO的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择本院的下肢ASO患者136例作为研究对象,年龄49~87岁,平均年龄(65.00±6.54)岁。根据不同治疗方法分为2组,常规阿司匹林治疗68例纳入对照组,活血祛瘀方联合阿司匹林治疗68例纳入研究组。纳入标准:①单侧病变;②符合下肢ASO诊断标准^[7];③具有完整的临床资料;④首次接受治疗者;⑤患者及家属均知情本次研究。排除标准:①血液系统疾病者;②严重的肝肾功能损伤者;③合并传染性疾病者;④合并有恶性肿瘤者;⑤研究中涉及药物过敏者。本研究应用的治疗方案通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 研究对象均给予常规抗凝、调

脂药物,并根据患者自身情况选择下肢康复训练、降糖及降压等治疗,对照组给予阿司匹林肠溶片,每天1次,每次100 mg,治疗6周。研究组患者在对照组治疗方法的基础上加用活血祛瘀方进行治疗,活血祛瘀方:党参20 g,丹参、赤芍、黄芪、川芎各15 g,茯苓12 g,瓜蒌、薤白、水蛭、降香、炙甘草、虎杖各10 g,三七(冲服)3 g,由上海市中西医结合医院代煎,煎至200 mL,每天1剂,分2次口服,治疗6周。

1.2.2 资料收集 入院后询问获取患者基本资料用于本次研究,其中包括患者年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、病程、糖尿病、心脏病、吸烟史及饮酒史等。

患者于治疗前和接受治疗2周、4周、6周时接受检查:①测定患者清晨收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。②出血时间测定器法检测患者出血时间(bleeding time, BT)。③采集患者清晨空腹血液样本3管,每管5 mL。1管血液样本离心15 min(3 000 r·min⁻¹,离心半径10 cm)分离血清,检测低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),全自动凝血分析仪测定D二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平。剩余血液样本离心处理出血浆或留取全血;样品经由二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导后通过比浊法测定血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR),其余样品采用全自动血液流变仪检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate)、全血高切黏度(high whole blood viscosity, HWBV)及全血低切黏度(low whole blood viscosity, LWBV)。④患者仰卧,利用多普勒听诊器测取患肢足背或胫前动脉、胫后动脉以及肱动脉收缩压,计算趾肱指数(toe-brachial index, TBI)和踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)。⑤患者充分休息后

按照日常步行习惯直线行走,直至感觉患肢乏力、疼痛停止测试记录距离为跛行距离。⑥采用健康状况调查简表(SF-36)^[8]评价患者生活质量,分数越高表示生活质量越好。

1.2.3 下肢 ASO 分期 Fontaine 分期^[9]: I 期,无症状、体征或仅下肢轻微不适; II 期,间歇性或严重跛行、红斑,趾温下降; III 期,患者静息痛,肢体萎缩或紫绀; IV 期缺血性溃疡或坏疽。

1.2.4 临床疗效评定 临床疗效^[10]: 显效,治疗后溃疡愈合,无跛行和静息痛,ABI > 0.9; 有效,治疗后溃疡面积减小,静息痛明显减轻,跛行大幅缓解,ABI 提高 ≥ 0.1; 无效,跛行静息痛、溃疡面积等症状和体征无明显改善(公式 1)。

$$\text{总有效率}\% = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{患者例数} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,研究中计量资料和计数资料分别用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)和例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、 t 检验。组间多个时间点采用重复测量数据的方差分析。采用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)模型分析下肢 ASO 治疗效果的影响因素,并利用 GEE 模型分析 ABI 在不同时间点、不同组别和不同分期的交互效应。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

将两组患者基线资料进行比较,两组患者中性粒细胞、心脏病、糖尿病、吸烟史、饮酒史及左侧病变的占比均无显著差异($P > 0.05$),对照组和研究组患者

年龄、BMI、病程、SBP、DBP、SCr、BUN、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血小板功能及血流动力学指标比较

将研究组和对照组患者治疗前后血小板功能及血流动力学指标进行对比,经重复性方差分析显示两组间不同时间点差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗 2 周后血小板功能和血流动力学指标均得到显著改善($P < 0.05$)。接受治疗 6 周,研究组患者 PAR、D-D、FIB、HWBV、LWBV 及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平均显著低于对照组,BT 显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 对照组、研究组患者基本资料、血压及肝肾功能对比

项目	对照组($n=68$)	研究组($n=68$)	t/χ^2	P
年龄/岁	64.72 ± 7.64	65.23 ± 8.64	0.365	0.716
男性	39(57.35)	37(54.41)	0.119	0.730
BMI/kg · m ⁻²	23.76 ± 3.29	23.94 ± 3.58	0.305	0.761
病程/年	10.24 ± 3.67	10.31 ± 3.49	0.114	0.909
心脏病	16(23.53)	15(22.06)	0.042	0.838
糖尿病	24(35.29)	22(32.35)	0.131	0.717
吸烟史	27(39.71)	30(38.24)	0.031	0.860
饮酒史	31(45.59)	32(47.06)	0.030	0.863
左侧病变	40(58.82)	38(55.88)	0.120	0.729
SBP/mmHg	127.76 ± 12.63	125.44 ± 13.42	1.038	0.301
DBP/mmHg	87.34 ± 8.26	88.63 ± 7.72	0.941	0.348
SCr/μmol · L ⁻¹	67.32 ± 9.46	66.74 ± 10.98	0.330	0.742
BUN/mmol · L ⁻¹	5.33 ± 1.25	5.37 ± 1.43	0.174	0.862
ALT/U · L ⁻¹	27.86 ± 8.62	27.58 ± 7.34	0.204	0.839
AST/U · L ⁻¹	27.42 ± 7.84	27.79 ± 7.96	0.273	0.785

注: BMI - 身体质量指数; SBP - 收缩压; DBP - 舒张压; SCr - 肌酐; BUN - 尿素氮; ALT - 丙氨酸氨基转移酶; AST - 天门冬氨酸氨基转移酶。

表 2 对照组、研究组患者各时点血小板功能及血流动力学指标水平对比

指标	组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
PAR/%	对照组	68	67.29 ± 8.62	54.63 ± 7.46 ¹⁾	48.74 ± 7.63 ¹⁾²⁾	44.76 ± 7.65 ¹⁾²⁾³⁾
	研究组	68	66.84 ± 9.36	50.26 ± 8.28 ¹⁾	45.67 ± 7.41 ¹⁾²⁾	40.27 ± 6.36 ¹⁾²⁾³⁾
	t		0.292	3.233	2.380	3.722
	P		0.771	0.002	0.019	<0.001
	组间			$F = 26.906, P < 0.001$		
	时间			$F = 19.696, P < 0.001$		
	组间 × 时间			$F = 18.368, P < 0.001$		
BT/min	对照组	68	5.73 ± 1.22	7.54 ± 1.27 ¹⁾	9.54 ± 1.78 ¹⁾²⁾	10.32 ± 2.39 ¹⁾²⁾³⁾
	研究组	68	5.69 ± 1.30	8.25 ± 1.55 ¹⁾	10.36 ± 1.61 ¹⁾²⁾	11.87 ± 2.17 ¹⁾²⁾³⁾
	t		0.185	2.922	2.817	3.959
	P		0.853	0.004	0.006	<0.001
	D-D/mg · L ⁻¹	对照组	68	13.34 ± 2.52	11.28 ± 2.42 ¹⁾	8.86 ± 1.67 ¹⁾²⁾
	研究组	68	13.17 ± 2.77	10.39 ± 2.36 ¹⁾	7.34 ± 1.58 ¹⁾²⁾	5.82 ± 1.89 ¹⁾²⁾
t			0.374	2.171	5.452	6.000

续表 2

指标	组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	
FIB/g · L ⁻¹	<i>P</i>		0.709	0.032	<0.001	<0.001	
	组间			$F = 19.770, P < 0.001$			
	时间			$F = 24.430, P < 0.001$			
	组间 × 时间			$F = 12.029, P < 0.001$			
	对照组	68	4.51 ± 0.37	4.25 ± 0.38 ¹⁾	3.99 ± 0.41 ¹⁾²⁾	3.75 ± 0.47 ¹⁾²⁾³⁾	
	研究组	68	4.47 ± 0.59	4.07 ± 0.52 ¹⁾	3.58 ± 0.50 ¹⁾²⁾	3.26 ± 0.39 ¹⁾²⁾³⁾	
	<i>t</i>		0.474	2.305	5.229	6.616	
	<i>P</i>		0.637	0.023	<0.001	<0.001	
	组间			$F = 22.073, P < 0.001$			
	时间			$F = 25.006, P < 0.001$			
组间 × 时间			$F = 11.785, P < 0.001$				
HWBV/mPa · s	对照组	68	4.72 ± 0.38	4.58 ± 0.37 ¹⁾	4.36 ± 0.34 ¹⁾²⁾	4.22 ± 0.22 ¹⁾²⁾³⁾	
	研究组	68	4.74 ± 0.37	4.33 ± 0.26 ¹⁾	4.12 ± 0.21 ¹⁾²⁾	4.04 ± 0.36 ¹⁾²⁾	
	<i>t</i>		0.311	4.559	4.952	3.518	
	<i>P</i>		0.756	<0.001	<0.001	0.001	
	组间			$F = 25.591, P < 0.001$			
	时间			$F = 12.843, P < 0.001$			
	组间 × 时间			$F = 22.974, P < 0.001$			
	LWBV/mPa · s	对照组	68	22.74 ± 2.54	21.26 ± 3.46 ¹⁾	20.78 ± 2.26 ¹⁾	20.21 ± 2.86 ¹⁾
		研究组	68	22.85 ± 3.43	20.57 ± 2.51 ¹⁾	19.63 ± 2.38 ¹⁾²⁾	18.79 ± 2.45 ¹⁾²⁾³⁾
		<i>t</i>		0.213	1.331	2.889	3.109
<i>P</i>			0.832	0.185	0.004	0.002	
组间				$F = 28.552, P < 0.001$			
时间				$F = 11.374, P < 0.001$			
组间 × 时间				$F = 17.255, P < 0.001$			
ESR/mm · h ⁻¹		对照组	68	16.74 ± 3.82	13.22 ± 2.21 ¹⁾	11.86 ± 2.64 ¹⁾²⁾	10.15 ± 2.18 ¹⁾²⁾³⁾
		研究组	68	16.86 ± 3.34	12.31 ± 3.35 ¹⁾	10.43 ± 2.29 ¹⁾²⁾	8.77 ± 1.79 ¹⁾²⁾³⁾
		<i>t</i>		0.195	1.870	3.374	4.034
	<i>P</i>		0.846	0.064	0.001	<0.001	
	组间			$F = 15.294, P < 0.001$			
	时间			$F = 23.251, P < 0.001$			
	组间 × 时间			$F = 16.577, P < 0.001$			

注:与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗 2 周相比,²⁾ $P < 0.05$;与治疗 4 周相比,³⁾ $P < 0.05$;PAR - 血小板聚集率;BT - 出血时间;D - D 二聚体;FIB - 纤维蛋白原;HWBV - 全血高切黏度;LWBV - 全血低切黏度;ESR - 红细胞沉降率。

2.3 两组患者血脂指标对比

对比两组患者血脂指标,经重复性方差分析显示两组间不同时间点差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗 2 周后研究组患者各项血脂指标均得到显著改善($P < 0.05$),研究组患者 TC 和 HDL-C 水平与治疗

前相比差异显著($P < 0.05$),TG、LDL-C 水平变化不具有统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗 6 周后,TC、TG 及 LDL-C 水平显著低于治疗前,HDL-C 水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),且研究组和对照组 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平差异显著($P < 0.05$),见表 3。

表 3 研究组、对照组患者各时间点血脂指标比较

指标	组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	
TC/mmol · L ⁻¹	对照组	68	5.79 ± 0.62	5.54 ± 0.57 ¹⁾	5.30 ± 0.68 ¹⁾²⁾	5.12 ± 0.69 ¹⁾²⁾	
	研究组	68	5.83 ± 0.52	5.56 ± 0.55 ¹⁾	5.01 ± 0.61 ¹⁾²⁾	4.57 ± 0.57 ¹⁾²⁾³⁾	
	<i>t</i>		0.408	0.208	2.618	5.068	
	<i>P</i>		0.684	0.835	0.010	<0.001	
	组间			$F = 18.716, P < 0.001$			
	时间			$F = 27.631, P < 0.001$			
	组间 × 时间			$F = 30.582, P < 0.001$			
	TG/mmol · L ⁻¹	对照组	68	1.64 ± 0.34	1.61 ± 0.42	1.57 ± 0.33	1.41 ± 0.41 ¹⁾
		研究组	68	1.66 ± 0.47	1.47 ± 0.36 ¹⁾	1.35 ± 0.38 ¹⁾	1.22 ± 0.39 ¹⁾²⁾
		<i>t</i>		0.284	2.087	3.605	4.663

指标	组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
LDL-C/mm \cdot L ⁻¹	<i>P</i>		0.777	0.039	<0.001	<0.001
	组间			$F = 26.645, P < 0.001$		
	时间			$F = 25.008, P < 0.001$		
	组间 \times 时间			$F = 25.195, P < 0.001$		
	对照组	68	2.96 \pm 0.37	2.88 \pm 0.32	2.81 \pm 0.39 ¹⁾	2.78 \pm 0.36 ¹⁾
	研究组	68	3.03 \pm 0.59	2.81 \pm 0.46 ¹⁾	2.65 \pm 0.36 ¹⁾²⁾	2.54 \pm 0.48 ¹⁾²⁾
	<i>t</i>		0.829	1.030	2.486	3.298
	<i>P</i>		0.409	0.305	0.014	0.001
	组间			$F = 13.412, P < 0.001$		
	时间			$F = 22.194, P < 0.001$		
组间 \times 时间			$F = 24.074, P < 0.001$			
HDL-C/mm \cdot L ⁻¹	对照组	68	0.84 \pm 0.32	1.04 \pm 0.37 ¹⁾	1.12 \pm 0.34 ¹⁾	1.15 \pm 0.48 ¹⁾
	研究组	68	0.86 \pm 0.34	1.13 \pm 0.31 ¹⁾	1.23 \pm 0.29 ¹⁾	1.37 \pm 0.39 ¹⁾²⁾³⁾
	<i>t</i>		0.353	1.538	2.030	2.933
	<i>P</i>		0.724	0.126	0.044	0.004
	组间			$F = 25.100, P < 0.001$		
	时间			$F = 21.391, P < 0.001$		
	组间 \times 时间			$F = 12.332, P < 0.001$		

注:与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗 2 周相比,²⁾ $P < 0.05$;与治疗 4 周相比,³⁾ $P < 0.05$;TC - 总胆固醇;TG - 三酰甘油;LDL-C - 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C - 高密度脂蛋白。

2.4 两组患者动脉硬化指标及健康状况比较

将两组患者治疗前后动脉硬化指标和健康状况进行对比,经重复性方差分析显示两组间不同时间点差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗 2 周后,两

组患者 ABI、TBI、跛行距离及 SF-36 评分均显著高于治疗前($P < 0.05$)。治疗 4、6 周时,研究组 ABI、TBI、跛行距离及 SF-36 评分均显著高于对照组($P < 0.05$),表 4。

表 4 研究组、对照组患者各时点动脉硬化指标及健康状况评分对比

指标	组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	
ABI	对照组	68	0.64 \pm 0.18	0.70 \pm 0.17 ¹⁾	0.74 \pm 0.08 ¹⁾²⁾	0.77 \pm 0.10 ¹⁾²⁾	
	研究组	68	0.66 \pm 0.21	0.76 \pm 0.15 ¹⁾	0.88 \pm 0.11 ¹⁾²⁾	0.94 \pm 0.11 ¹⁾²⁾³⁾	
	<i>t</i>		0.596	2.182	8.488	9.430	
	<i>P</i>		0.552	0.031	<0.001	<0.001	
	组间			$F = 24.007, P < 0.001$			
	时间			$F = 24.997, P < 0.001$			
	组间 \times 时间			$F = 17.409, P < 0.001$			
	TBI	对照组	68	0.33 \pm 0.05	0.39 \pm 0.07 ¹⁾	0.46 \pm 0.08 ¹⁾²⁾	0.48 \pm 0.11 ¹⁾²⁾
		研究组	68	0.32 \pm 0.07	0.44 \pm 0.06 ¹⁾	0.57 \pm 0.08 ¹⁾²⁾	0.64 \pm 0.09 ¹⁾²⁾
		<i>t</i>		0.959	4.472	8.018	9.283
<i>P</i>			0.339	<0.001	<0.001	<0.001	
组间				$F = 24.308, P < 0.001$			
时间				$F = 22.741, P < 0.001$			
组间 \times 时间				$F = 26.033, P < 0.001$			
跛行距离/m		对照组	68	862.26 \pm 76.34	915.38 \pm 79.33 ¹⁾	1 093.24 \pm 97.89 ¹⁾²⁾	1 197.72 \pm 135.74 ¹⁾²⁾³⁾
		研究组	68	882.77 \pm 85.52	986.74 \pm 88.45 ¹⁾	1 155.16 \pm 101.73 ¹⁾²⁾	1 284.52 \pm 128.36 ¹⁾²⁾³⁾
		<i>t</i>		1.475	4.953	3.617	3.831
	<i>P</i>		0.142	<0.001	<0.001	<0.001	
	组间			$F = 27.199, P < 0.001$			
	时间			$F = 25.838, P < 0.001$			
	组间 \times 时间			$F = 16.317, P < 0.001$			
	SF-36/分	对照组	68	407.52 \pm 46.32	444.17 \pm 48.85 ¹⁾	483.76 \pm 47.73 ¹⁾²⁾	514.55 \pm 47.37 ¹⁾²⁾³⁾
		研究组	68	402.79 \pm 47.48	479.62 \pm 47.43 ¹⁾	557.28 \pm 56.25 ¹⁾²⁾	588.72 \pm 54.22 ¹⁾²⁾³⁾
		<i>t</i>		0.588	4.293	8.218	8.495
<i>P</i>			0.557	<0.001	<0.001	<0.001	
组间				$F = 25.820, P < 0.001$			
时间				$F = 26.364, P < 0.001$			
组间 \times 时间				$F = 18.741, P < 0.001$			

注:与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗 2 周相比,²⁾ $P < 0.05$;与治疗 4 周相比,³⁾ $P < 0.05$;ABI - 踝肱指数;TBI - 趾肱指数;SF-36 - 健康状况调查简表。

2.5 两组患者临床疗效及不良反应对比

患者接受治疗 6 周后, 对照组显效 22 例、有效 30 例、无效 16 例, 总有效率为 76.47%, 研究组显效 36 例、有效 26 例、无效 6 例, 总有效率为 91.18%, 研究组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率均无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 5。

效率为 91.18%, 研究组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率均无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 研究组、对照组患者头痛、腹泻、恶心呕吐、瘙痒及出血发生情况对比

组别	例数	头痛(%)	腹泻(%)	恶心呕吐(%)	瘙痒(%)	出血(%)	合计(%)
对照组	50	1(1.47)	2(2.94)	0(0.00)	2(2.94)	5(7.35)	10(14.71)
研究组	50	2(2.94)	1(1.47)	1(1.47)	1(1.47)	4(5.88)	9(13.24)
χ^2		0.341	0.341	1.007	0.341	0.119	0.061
P		0.559	0.559	0.316	0.559	0.730	0.805

2.6 临床疗效影响因素 GEE 分析

通过模型的参数估计和假设检验结果(表 6)可知, 治疗方法、治疗时间及 Fontaine 分期均显著影响

下肢 ASO 的治疗效果($P < 0.05$), 而年龄、性别、BMI、病程、心脏病、糖尿病、吸烟史、饮酒史及病变侧对 ASO 的治疗效果无显著影响($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 下肢动脉硬化闭塞症(ASO)的治疗效果影响因素广义估计方程(GEE)分析

因素	估计值	标准误	95% CI		参数估计			OR 95% CI	
			上限	下限	Wald χ^2	OR	P	上限	下限
年龄	0.557	0.901	-0.189	1.016	0.383	1.746	0.077	0.828	2.763
性别									
男	-0.088	0.078	-0.435	0.291	1.265	0.916	0.432	0.647	1.338
女(参考组)									
BMI	0.323	0.796	-0.132	0.622	0.164	1.381	0.070	0.876	1.862
病程	0.457	0.563	-0.297	0.877	0.658	1.579	0.125	0.743	2.403
心脏病									
是	0.498	0.176	-0.146	0.799	7.998	1.645	0.075	0.864	2.223
否(参考组)									
糖尿病									
是	0.220	0.800	-0.644	0.602	0.076	1.246	0.243	0.525	1.826
否(参考组)									
吸烟史									
是	0.389	0.270	-0.202	0.771	2.072	1.475	0.078	0.817	2.163
否(参考组)									
饮酒史									
是	0.415	0.623	-0.286	0.825	0.443	1.514	0.098	0.751	2.283
否(参考组)									
病变侧									
左侧	-0.121	0.269	-0.973	0.373	0.202	0.886	0.241	0.378	1.452
右侧(参考组)									
治疗方法									
联合治疗	-1.155	0.658	-2.163	-0.149	3.082	0.315	0.020	0.115	0.862
阿司匹林治疗(参考组)									
治疗时间									
6 周	-0.538	0.277	-1.370	-0.167	3.770	0.584	0.008	0.254	0.818
4 周	-0.426	0.325	-1.510	-0.201	1.720	0.653	0.012	0.221	0.846
2 周(参考组)									
Fontaine 分期									
IV 期	1.215	0.546	0.638	1.512	4.951	3.370	<0.001	1.892	4.536
III 期	0.764	0.772	0.242	1.354	0.978	2.146	0.014	1.274	3.872
II 期	0.076	0.241	-0.732	0.454	0.100	1.079	0.663	0.481	1.574
I 期(参考组)									

2.7 不同时点、不同组别、不同分期对 ABI 影响的交互分析

建立 GEE 模型并分析 ABI 在不同时点、不同组别和不同分期的交互效应。结果显示,治疗 2 周、4 周,研究组和对照组中 I 期、II 期 ASO 患者 ABI 值的差异无统计学意义($P > 0.05$),而两组中 III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值差异显著($P < 0.05$)。治疗 6 周时,研究组和对照组中 I 期 ASO 患者 ABI 值无显著差异($P > 0.05$),但不同治疗方式对 II 期、III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值的影响具有统计学意义($P < 0.05$),见表 7。

表 7 踝肱指数(ABI)在不同时点、不同组别、不同分期的 GEE 分析

组合项	估计值	标准误	95% CI		Z	P
			上限	下限		
6 周 * 研究组 * IV 期	10.283	1.502	4.576	16.342	66.315	<0.001
6 周 * 研究组 * III 期	4.549	0.972	2.065	7.143	36.726	<0.001
6 周 * 研究组 * II 期	1.496	0.843	0.224	2.523	8.053	0.027
6 周 * 研究组 * I 期	0.133	1.159	-0.428	0.846	0.734	0.341
6 周 * 对照组 * IV 期	7.892	1.596	5.251	9.536	52.272	<0.001
6 周 * 对照组 * III 期	4.354	1.724	2.347	6.552	37.567	<0.001
6 周 * 对照组 * II 期	0.842	0.698	-0.124	1.866	1.876	0.133
6 周 * 对照组 * I 期	0					
4 周 * 研究组 * IV 期	9.674	1.502	4.956	12.475	60.748	<0.001
4 周 * 研究组 * III 期	3.769	0.972	1.645	5.372	28.644	<0.001
4 周 * 研究组 * II 期	0.547	0.843	-0.312	1.280	0.885	0.282
4 周 * 研究组 * I 期	-0.366	1.159	-0.653	0.765	0.357	0.700
4 周 * 对照组 * IV 期	6.742	1.596	3.542	8.964	49.865	<0.001
4 周 * 对照组 * III 期	3.289	1.724	1.787	5.243	29.373	<0.001
4 周 * 对照组 * II 期	1.174	0.698	0.372	2.021	7.263	0.034
4 周 * 对照组 * I 期	0					
2 周 * 研究组 * IV 期	8.371	1.502	4.283	11.463	55.147	<0.001
2 周 * 研究组 * III 期	2.863	0.972	1.652	3.926	22.546	0.002
2 周 * 研究组 * II 期	0.376	0.843	-0.432	1.057	0.556	0.450
2 周 * 研究组 * I 期	-0.153	1.159	-0.849	0.703	0.268	0.933
2 周 * 对照组 * IV 期	4.653	1.596	2.655	7.005	34.265	<0.001
2 周 * 对照组 * III 期	2.342	1.724	1.672	3.362	20.863	0.012
2 周 * 对照组 * II 期	1.165	0.698	0.386	1.994	5.746	0.044
2 周 * 对照组 * I 期	0					
治疗前 * 研究组 * IV 期	5.472	1.502	3.368	7.256	36.853	<0.001
治疗前 * 研究组 * III 期	0.574	0.972	-0.241	1.154	1.146	0.218
治疗前 * 研究组 * II 期	0.275	0.843	-0.494	1.036	0.769	0.325
治疗前 * 研究组 * I 期	0					
治疗前 * 对照组 * IV 期	0					
治疗前 * 对照组 * III 期	0					
治疗前 * 对照组 * II 期	0					
治疗前 * 对照组 * I 期	0					

3 讨论

下肢 ASO 是全身动脉硬化的外周血管表现,易发于中老年人群,并随着年龄的增长,发病率逐渐增

加。其主要发病机制说法不一,包括遗传学说、血流动力学说、脂质浸润学及损伤及平滑肌细胞增殖学说^[11]。ASO 早期可无临床症状或仅轻微不适,逐渐出现间歇性跛行,严重缺血者可出现静息痛,足背动脉搏动消失等,晚期常导致动脉严重狭窄或闭塞,引起下肢发绀、溃疡,甚至坏疽。若不及时治疗可能会影响患者生活质量,危害生命安全^[12-13]。

外科手术常用于治疗 ASO,但对合并高血压、高血糖、高血脂等老年患者,存在着较高的心血管疾病风险,不宜采用外科手术治疗,此类患者首选药物保守治疗^[14-15]。阿司匹林是长期以来临床医生推荐为抗血小板治疗的主流药物,其药理作用是通过乙酰化环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)活性中心丝氨酸抑制血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)的合成,从而抑制血栓形成,保护血管内皮功能^[16-17]。但单独使用阿司匹林治疗动脉硬化性疾病未能显著减少患者致死率和致残率,甚至还有患者出现阿司匹林抵抗的情况,严重影响其预后,因此,为提高疗效收益与安全性,需联合使用其他抗血小板药物进行治疗^[18-19]。实践表明,中药活血祛瘀方在治疗心血管疾病方面具有扩张动脉、调节血压、抗血小板聚集、降低血黏度的作用,其方中茯苓、黄芪、党参健脾补气;水蛭、丹参、三七、赤芍和川芎等皆为活血之品,诸活血药配伍益气药,达到气随血行;瓜蒌、薤白通阳理气,经炙甘草调和诸药共奏散结止痛、活血通络之功^[6,20]。本研究结果显示,阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢 ASO 可显著改善患者血小板功能、血流动力学指标、血脂指标、动脉硬化指标及健康状况等,且治疗 6 周后研究组总有效率显著高于对照组,此观点与既往报道结论类似,联合用药治疗下肢 ASO 的临床疗效优于单独使用阿司匹林^[21-22]。研究还发现,除不同治疗外治疗时间和 Fontaine 分期也显著影响下肢 ASO 的治疗效果,患者接受治疗 2 周和 4 周时,2 组中 III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值差异显著,而治疗 6 周时,不同治疗方式对 II 期、III 期、IV 期 ASO 患者 ABI 值的影响具显著差异。本研究尚存在一定的局限性,纳入的样本数据来自同一医疗中心,结果难免存在一定偏倚;研究对象均为中国汉族,未涉及其他民族、国家的下肢 ASO 患者,后续研究还需进一步扩大样本量;本研究观察时间为 6 周,缺少治疗 6 周后相关数据和分析,可在后续研究中加以补充。

综上所述,阿司匹林联合活血祛瘀方治疗下肢 ASO 在血小板功能、血流动力学、血脂及动脉硬

化等指标的改善方面优于单独使用阿司匹林,且治疗6周后联合用药的研究组的治疗总有效率和健康状况 SF-36 评分显著高于对照组;治疗方法、治疗时间及 Fontaine 分期均显著影响下肢 ASO 的治疗效果。

REFERENCES

- [1] SUN J, DENG Q, WANG J, *et al.* Novel insight into long-term risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 853583. DOI: 10. 3389/ fcv. 2022. 853583.
- [2] LIANG X Y, XU Y C, FENG X, *et al.* Retrospective analysis of influencing factors and clinical treatment of amputation patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Inf Tradit Chin Med*(中医药信息), 2022, 39(2): 34-40.
- [3] WANG H, JIANG Y X, TIAN Y. Arteriosclerotic obliterans of lower limbs: Advances in inflammatory mechanisms and anti-inflammatory therapy [J]. *Adv Cardiol*(心血管病学进展), 2020, 41(2): 179-182.
- [4] ZHAI L P, WANG X. Clinical study of Yiqi Huoxue Tongmai Decoction combined with conventional Western medicine therapy in the treatment of diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Int J Tradit Chin Med*(国际中医中药杂志), 2020, 42(11): 1069-1073.
- [5] LIANG X Y, FENG X, GAO Y J, *et al.* A network Meta-analysis of efficacy and safety of different drugs in the treatment of lower extremity arteriosclerotic obliterans with intermittent claudication [J]. *Chin J Evidence-Based Med*(中国循证医学杂志), 2022, 22(6): 655-666.
- [6] CHEN G, YAN Q, XIANG Y C, *et al.* Clinical observation of Yiqi Huoxue Quyu prescription combined with Reteplase intravenous thrombolysis in treatment of acute myocardial infarction [J]. *Guangming J Chin Med*(光明中医), 2022, 37(22): 4140-4143.
- [7] QI M. *Diagnosis and Treatment of Arteriosclerosis Obliterans of Lower Limbs*(下肢动脉硬化闭塞症的诊断和治疗)[M]. Changchun: Jilin University Press, 2013:10.
- [8] WANG C H, WANG W, XU X L. Clinical evaluation of aspirin combined with alprostadil in the treatment of arteriosclerosis obliterans of lower limbs [J]. *China Pharm*(中国药业), 2021, 30(22): 110-113.
- [9] Vascular Surgery Group, Surgical Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of arteriosclerotic obliterans of lower extremities [J]. *Chin J Pract Surg*(中国实用外科杂志), 2008, 28(11): 923-924.
- [10] Vascular Surgery Group, Surgical Society of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chin J Vasc Surg*(中国血管外科杂志 电子版), 2015, 95(3): 145-151.
- [11] HUO J, JIANG H J, LI W, *et al.* Risk assessment value of Hs-CRP, Hcy, β -MG and UA levels in elderly patients with hypertension complicated with lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chin J Cardiovasc Med*(中国心血管杂志), 2021, 26(2): 165-168.
- [12] ZHANG Y G, WANG Y T, SUN Y. Analysis of related factors of vascular occlusion after autologous great saphenous vein bypass in lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*(中国现代普通外科进展), 2020, 23(8): 614-617.
- [13] Guzelhan Y, Oztas D M, Conkbayir C, *et al.* Assessment of anxiety and health-related quality of life in patients with lower extremity peripheral arterial occlusive disease [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2020, 27(5): e212-e218.
- [14] LU Y, GAN H Y, YUAN Y Y, *et al.* Research status of influencing factors of exercise rehabilitation compliance in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans after interventional surgery [J]. *J Interv Radiol*(介入放射学杂志), 2023, 32(3): 288-292.
- [15] ZHENG Y H. Review on diagnosis and treatment of arteriosclerosis obliterans of lower extremity [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elder*(中华老年多器官疾病杂志), 2020, 19(1): 7-10.
- [16] ZHU X L, YU J. Clinical observation of Yiqi Huoxue Tongluo Decoction combined with aspirin for prevention of lower limb vein thrombosis in children with femoral intertrochanteric fracture [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2020, 38(6): 126-129.
- [17] AI Y X, FAN J L, SU L. Prevention of lower extremity deep vein thrombosis after cesarean section in elderly patients with aspirin and barograph [J]. *Chin J Thromb Hemost*(血栓与止血学), 2021, 27(6): 1021-1022.
- [18] XU Y Y, WANG H Y. Progress in the treatment of lower extremity arteriosclerotic obliterans [J]. *Med Recapit*(医学综述), 2020, 26(24): 4892-4895,4900.
- [19] ZHAO G, CAO Y Y. Research progress of lower extremity arteriosclerosis obliterans with traditional Chinese and Western medicine [J]. *J Med Res*(医学研究杂志), 2021, 50(3): 1-4.
- [20] SUN W. Clinical study of acupuncture at Baliao Point combined with self-prepared Huoxue Quyu Formula in treatment of lumbar disc herniation with blood stasis [J]. *Guangming J Chin Med*(光明中医), 2020, 35(1): 86-87.
- [21] WANG F. The clinical effect of low-dose rivaroxaban combined with aspirin in endovascular treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*(临床合理用药杂志), 2022, 15(19): 4-7.
- [22] ZHU Q, NIU Y. Effects of aspirin combined with clopidogrel and dipyridamole on platelet function in lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2021, 41(10): 2117-2120.

(收稿日期:2024-09-13)