文章编号:1000-5404(2013)08-0789-04

论著

下肢动脉硬化闭塞症介入治疗效果及其影响因素分析

李英莎,赵志钢,何洪波,倪银星,孙 芳,钟 健,孙倩倩,胡勤锦,闫振成,祝之明 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[**摘要**] **目的** 通过比较下肢动脉硬化闭塞症患者行介入治疗及保守治疗的截肢率、死亡率等差异,分析介入治疗效果及其影响因素。**方法** 入选2007年11月至2012年6月于我科住院的251例下肢动脉硬化闭塞症患者,分为介入治疗组($n=94$)和常规治疗组($n=157$),常规治疗组行药物治疗,介入治疗组在常规药物治疗基础上行下肢动脉球囊扩张和/或支架植入术。随访脑梗死、脑出血、急性心血管事件发生率、截肢率及病死率。于出院后1、3、6个月、1、2年检测踝肱指数(ABI)、血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐、高敏-C反应蛋白(hs-CRP)。**结果** 常规治疗组病死率、截肢率、脑梗死发生率显著高于介入治疗组(17.20% *vs* 7.45%, $P<0.05$; 9.55% *vs* 3.19%, $P<0.05$; 10.83% *vs* 3.19%, $P<0.05$)。介入治疗组术前ABI为0.62±0.25,术后3 d、1、3、6个月ABI显著高于术前(分别为0.88±0.19、0.90±0.11、0.82±0.23、0.79±0.20; $P<0.01$, $P<0.05$),而常规治疗组ABI呈现继续下降趋势。进一步对相关危险因素行Logistic回归分析,结果显示年龄是影响术后疗效的危险因素($r=1.678$, $P=0.037$),而hs-CRP是影响术后再狭窄发生率的危险因素($r=2.096$, $P=0.035$)。**结论** 下肢介入治疗能有效改善下肢动脉硬化闭塞症患者下肢血供,降低脑梗死发生率、截肢率及病死率。年龄越大,手术效果越差,术前hs-CRP越高,术后发生再狭窄的危险越大。

[**关键词**] 外周血管病;介入治疗;疗效;影响因素
[**中图法分类号**] R540.46;R543.5 [**文献标志码**] A

Long-term role of endovascular intervention in patients with peripheral arterial disease and its influencing factors

Li Yingsha, Zhao Zhigang, He Hongbo, Ni Yinxing, Sun Fang, Zhong Jian, Sun Qianqian, Hu Qinjin, Yan Zhencheng, Zhu Zhiming (Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Department of Hypertension and Endocrinology, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the incidence of major amputation and mortality in patients with peripheral arterial disease who were given interventional therapy or conservative treatment, and to evaluate the efficacy of interventional therapy and its influencing factors. **Methods** We enrolled 251 in-patients with diagnosed peripheral arterial disease from November 2007 to June 2012 in Daping Hospital, Chongqing. Ninety-four patients had a lower extremity arterial balloon dilatation and/or stent implantation, while another 157 patients referred to conservative treatment. All the patients were followed up for mortality and the incidence of cerebral infarction, coronary heart disease and amputation. Ankle-brachial index (ABI), blood pressure, blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipids, serum creatinine, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured in 3 d, 1, 3 and 6 months, and 1, 2 years after interventional therapy. **Results** The two groups showed significant differences in mortality, the incidence of amputation and cerebral infarction (17.20% *vs* 7.45%, 9.55% *vs* 3.19% and 10.83% *vs* 3.19%, $P<0.05$). The average ABI in the interventional therapy group, which was 0.62±0.25 before operation, showed significant decrease on 3 d, and 1, 3, and 6 months after operation (0.88±0.19, 0.90±0.11, 0.82±0.23 and 0.79±0.20, $P<0.01$, $P<0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that age was an independent risk factor for the validity of the interventional therapy ($r=1.678$, $P=0.037$), while hs-CRP was an independent risk factor for the rate of restenosis ($r=2.096$, $P=0.035$). **Conclusion** Lower limb interventional therapy can effectively improve

[**基金项目**] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2012CB517805);国家自然科学基金重点项目(81130006)
[**通信作者**] 闫振成,电话:(023)68757882,E-mail:zhenchengyan@sina.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130321.1057.007.html(2013-03-21)

lower limb blood supply in patients with peripheral arterial disease, and decrease the mortality and the incidence of amputation and cerebral infarction. The elder patients may have worse outcome. A high hs-CRP level indicates a high risk of restenosis.

[**Key words**] peripheral arterial disease; interventional therapy; efficacy; risk factors

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2012CB517805) and the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81130006). Corresponding author: Yan Zhencheng, Tel: 86-23-68757882, E-mail: zhenchengyan@sina.com

下肢动脉硬化闭塞症又称外周血管病(peripheral arterial disease, PAD),是下肢动脉粥样硬化斑块形成导致下肢血供不足,产生肢体缺血、坏死的病变,是全身动脉粥样硬化病变发展过程的一部分。随着生活水平的提高,寿命的延长,代谢性疾病如糖尿病等的显著增加,致下肢动脉硬化闭塞症的发病率逐年提高,国外75岁以上人群中患病率接近20%[1],我国的老年人群中患病率也高达10%以上[2]。PAD是导致下肢截肢的重要原因,占所有截肢患者的40%~60%[3],严重影响患者的生活质量,且增加患者的死亡风险。

目前治疗下肢动脉硬化闭塞症的方法包括血管介入治疗及血管搭桥手术,因外科手术创伤较大,故目前多选用微创的介入治疗,又称经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA),包括球囊扩张及支架植入。国内近年在下肢血管介入治疗方面发展迅速,但多为血管外科、影像科或心内科开展该手术,在患者的术前评估、术后代谢指标的控制方面存在一些不足,且存在随访时间短、例数少、膝下动脉成功率低等问题。我科为心血管与代谢病相结合的交叉型学科,重视对患者术前及术后代谢指标的综合控制、膝下血管的开通和术后长期随访。

目前有关PAD介入治疗后的疗效仍存在争议,尤其是介入治疗能否改善远期疗效及心血管事件发生率、死亡率。为此,本研究通过对PAD患者介入治疗后的长期随访观察,旨在探讨介入治疗后下肢动脉硬化闭塞症患者的长期疗效,并明确影响手术效果的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选2007年11月至2012年6月于我科住院患者中有明显下肢间歇性跛行、静息痛、溃疡及坏疽症状者或踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)<0.9者,进一步行下肢动脉CT造影检查,显示髂动脉、股浅动脉狭窄大于50%、膝下多支、多节段病变的下肢血管病变患者350例,对患者进行随访。随访病例入选标准:①下肢血管CT造影显示其狭窄程度≥50%;②患者及其家属同意完成随访、依从性好。随访病例排除标准:①已知合并有恶性肿瘤性疾病;②患者及其家属不愿意完成随访或家住外地无法完成随访者;③术后不能坚持使用抗血小板药物者。入选并完成3个月以上随访者共251例,按患者是否行下肢动脉介入治疗分为介入治疗组($n=94$)和常规治疗组($n=157$)。常规治疗组行常规药物降压、降糖、调脂、抗血小板等治疗,介入治疗组除常规药物治疗外,行下肢动脉球囊扩张和/或支架植入术。

1.2 主要代谢指标的控制

血压目标:控制血压<140/90 mmHg,高血压合并糖尿病或肾病患者控制血压<130/80 mmHg。血糖目标:空腹血糖<7 mmol/L,糖化血红蛋白<7%。血脂目标:TC<4.14 mmol/L(160 mg/dL)、LDL<2.6 mmol/L(100 mg/dL)。非药物治疗:控制体质量、戒烟、有规律的有氧运动。

1.3 介入治疗方法

术中先行下肢血管全程造影,造影显示狭窄大于50%,以球囊扩张狭窄部位,球囊扩张后仍狭窄>30%或有局部动脉夹层形成,予以支架植入。膝下动脉采用INVAtech公司的微球囊(直径1.5~3 mm,长度120 mm),给予压力为8~14 atm,时间为180 s的单纯PTA治疗。以治疗后造影血管腔狭窄<30%为手术成功标准。术后低分子肝素4 000 U,1/12 h抗凝治疗3 d,氯吡格雷口服75 mg/d治疗半年,阿司匹林100 mg/d终身服用。

1.4 终点事件

主要终点事件:全因死亡、截肢。次要终点事件:新发脑梗死、脑出血、冠心病。

1.5 随访

所有患者随访终点事件发生率。介入治疗组术后3 d、1、3、6个月、1、2年,回院随访ABI。介入治疗组随访时间(18.38±11.29)个月,常规治疗组随访时间(16.24±11.30)个月,最长随访时间为50个月。

1.6 观察指标

1.6.1 一般指标 术前空腹血糖、糖化血红蛋白、血压、血脂、血肌酐、hs-C反应蛋白、24 h尿微量白蛋白。

1.6.2 下肢血管通畅情况 ABI的测量:采用Huntleigh Assist Vas血管检测诊断系统,测量术前及术后3 d、1、3、6个月、1、2年ABI,所有测量均由同一人完成。双下肢ABI低于0.9者以较低侧计算。

1.7 统计学分析

符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,非正态分布计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示。计数资料组间比较用χ^2检验,计量资料比较用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验,危险因素分析采用二元Logistic回归。采用SPSS 18.0统计软件。

2 结果

2.1 介入治疗组与常规治疗组一般情况比较

比较2组患者基线资料,结果显示2组年龄、性别、吸烟史、既往代谢性疾病病史以及术前血压、血糖、血脂等代谢指标、

表 1 介入治疗组与常规治疗组基线情况比较

组别	n	年龄(岁)	男/女	吸烟(例)	高血压病程(年)	糖尿病病程(年)	冠心病(例)	脑梗死(例)
介入治疗组	94	74.19 ±7.92	56/38	36	5.0(0,11.0)	8.0(2.8,15.0)	31	32
常规治疗组	157	72.60 ±8.73	91/66	57	7.0(0.1,10.0)	8.0(3.0,13.0)	45	39
组别	n	空腹血糖(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	糖化血红蛋白(%)	LDL(mmol/L)	CRP(g/L)	ABI
介入治疗组	94	7.71 ±3.55	137.86 ±16.50	75.3 ±9.53	8.05 ±2.08	2.32 ±0.73	4.07(1.47,12.68)	0.62 ±0.25
常规治疗组	157	7.83 ±3.37	140.83 ±18.10	76.97 ±9.30	7.90 ±1.98	2.55 ±0.67	4.34(1.25,12.6)	0.65 ±0.21

炎症指标 hs-CRP 均无明显差异,下肢血管狭窄程度指标 ABI 也无统计学差异($P>0.05$,表 1)。

2.2 介入治疗组与常规治疗组治疗效果比较

介入治疗组 94 例共 120 条肢体。病变肢体中血管狭窄程度 50% ~90%,闭塞长度 2 ~40 cm,闭塞长度超过 20 cm 者 18 例(19.15%)。单纯膝下动脉狭窄、闭塞 28 例(29.80%),单纯膝上动脉狭窄、闭塞 10 例(10.64%),膝上、膝下混合性病变 56 例(59.57%)。行球囊扩张 + 支架植入术 43 例,单纯球囊扩张术 51 例。1 年内截肢 3 例,保肢率 96.8%。手术成功率达 93.6%。患者术后下肢间歇性跛行、静息痛、下肢溃疡症状明显好转,症状缓解率 92.6%。

与介入治疗组比较,常规治疗组治疗后脑梗死发生率、截肢率、全因死亡率较高,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而冠心病、脑出血发生率比较差异无统计学意义(表 2)。

介入治疗组治疗后 1、3、6 个月 ABI 值较治疗前明显提高,有统计学差异($P<0.05$,$P<0.01$),治疗后 1、2 年 ABI 虽高于治疗前 ABI 值,但尚无统计学差异($P>0.05$)。常规治疗组治疗前 ABI 与介入治疗组治疗前 ABI 比较无差异,治疗后 1、3、6 个月、1、2 年 ABI 呈下降趋势。常规治疗组 ABI 值明显低于介入治疗组治疗后各对应时期($P<0.05$,$P<0.01$),见表 3。

表 2 介入治疗组与常规治疗组治疗后终点事件比较[例(%)]

组别	n	脑梗死	脑出血	冠心病	截肢	死亡
介入治疗组	94	3(3.19)	1(1.06)	4(4.26)	3(3.19)	7(7.45)
常规治疗组	157	17(10.83)[a]	2(1.27)	8(5.10)	15(9.55)[a]	27(17.20)[a]

a: $P<0.05$,与介入治疗组比较

2.3 影响介入治疗组疗效的危险因素

根据患者术后 3 d ABI 结果及自觉症状,分为两种情况:有效($n=88$,术后 ABI 高于术前,下肢间歇性跛行、静息痛等症状持续缓解、溃疡痊愈);无效($n=6$,术后 ABI 低于术前或症状复发加重)。对 2 组患者年龄、吸烟史、糖尿病病史、高血压病史、术前血糖、血压、糖化血红蛋白、TC、TG、HDL、LDL、hs-CRP、24 h尿微量蛋白行 Logistic 回归分析,结果提示年龄是显著影响手术效果的最主要因素($OR=1.678$,$P=0.037$,95% CI: 0.488 ~3.704)。

2.4 术后再狭窄的影响因素

在 94 例患者中排除 6 例术后无效患者,其余 88 例患者按术后 ABI 随访情况分为 2 组:再狭窄组($n=8$,术后最后一次随访 ABI 低于术前 5 例,经复查下肢动脉 CTA、彩超提示下肢动脉狭窄程度大于术前 3 例)、未狭窄组($n=80$,术后 ABI 高于术前 64 例,经复查下肢动脉 CTA、彩超提示下肢动脉狭窄程度小于术前 16 例)。对 2 组患者年龄、吸烟史、糖尿病病史、高血压病史、术前血糖、血压、糖化血红蛋白、TC、TG、HDL、LDL、hs-CRP、24 h 尿微量蛋白行 Logistic 回归分析,结果显示术前 hs-CRP 与术后再狭窄发生率显著相关($OR=2.096$,$P=0.035$,95% CI:1.053 ~4.174)。

3 讨论

目前治疗下肢动脉硬化闭塞症的方法主要包括血管旁路手术、介入治疗,因下肢动脉硬化闭塞症患者以老年人居多,血管旁路手术创伤较大,故手术适应证较窄,难以广泛开展。随着血管腔内介入治疗技术逐渐成熟与推广,下肢动脉介入治疗因创伤小、术后效果好得以广泛应用。

我们既往工作证实改善患者血压、血糖、血脂等代谢指标有助于提高术后通畅率[4]。本研究在控制血压、血糖、血脂的基础上,进一步比较介入治疗组及常规治疗组终点事件的差别。本研究中所有介入治疗患者均在术前、术后进行降压、降糖、调脂、抗血小板、抗凝等的综合治疗及饮食、运动的指导,手术成功率为 93.6%,高于国内报道手术成功率 88%[5],与国外报道手术成功率 95% 相当[6]。术后 3 d ABI 为(0.88 ± 0.19),基本接近正常,术后患者下肢间歇性跛行、静息痛、缺血性溃疡明显好转,术后 1 年血管通畅率 79.8%,高于国外荟萃分析结果[7]球囊扩张术后 1 年通畅率 58%,支架植入术后 1 年通畅率 65%。

介入治疗组与常规治疗组基线一般情况、代谢指标、下肢 ABI 水平无差异,有可比性。2 组随访结果比较,介入治疗组术后死亡率、截肢率、脑梗死发生率均低于常规治疗组,提示介入治疗不仅能改善下肢血供,而且能降低终点事件发生率。本研究中介入治疗组术后 2 年截肢率 3.19%,明显低于常规治疗组截肢率 9.55%,也低于国外研究 PAD 患者 1 年截肢率 8%[8],

表 3 介入治疗组与常规治疗组治疗后 ABI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 1 年	治疗后 2 年
介入治疗组	94	0.62 ±0.25	0.90 ±0.11[b]	0.82 ±0.22[a]	0.79 ±0.20[a]	0.76 ±0.32	0.75 ±0.28
常规治疗组	157	0.65 ±0.21	0.66 ±0.16[d]	0.64 ±0.18	0.60 ±0.19	0.54 ±0.15[c]	0.50 ±0.12[c]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与治疗前比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与介入治疗组比较

可能与本研究中膝下小血管微球囊的应用有关,使小血管再通,明显改善下肢远端血供,为PAD患者足溃疡的愈合、减少术后截肢等创造了有利条件[9]。介入治疗正逐渐取代血管旁路术,成为治疗下肢动脉硬化闭塞症的主要治疗方法。目前对PAD患者行介入治疗是否能降低术后死亡率仍存在分歧[10],本研究中介入治疗组死亡率低于常规治疗组,考虑可能与介入治疗减轻患者静息痛、加速足部溃疡愈合、减少全身感染机会、增加行走距离、减少卧床时间等有关,介入治疗组术前、术后严格的代谢指标控制、抗血小板等综合治疗也可能为原因之一。介入治疗组患者术后脑梗死发生率降低,可能与介入治疗患者术后的双重抗血小板治疗有关。

目前国内外研究报道PAD患者介入治疗后的远期疗效不尽相同,Claesson等[3]对115例PAD患者平均随访17个月,结果显示常规治疗组与介入治疗组截肢率、死亡率无明显差异。而本研究结果提示介入治疗组术后截肢率、死亡率低于常规治疗组,考虑与各临床研究中患者下肢血管狭窄程度、治疗依从性及代谢指标水平差异有关。Taylor等[11]根据下肢血管狭窄程度及症状把1 732例PAD患者分为间歇性跛行、静息痛、足溃疡组,观察介入治疗后5年血管通畅率,分别为93%、80%、66%,而5年生存率分别为78%、46%、30%。

在对PAD患者术后效果的随访中,我们发现患者年龄与术后效果有关,因高龄患者往往更易聚集多重心血管代谢危险因素,使得病情更严重和复杂。本研究发现,炎症因子hs-CRP的增高也可能作为预测术后再狭窄的因素之一。hs-CRP是一种非特异性的炎症因子,hs-CRP水平增高具有诱导细胞黏附分子的产生、促进单核细胞表面的组织因子表达、促进巨噬细胞的吞噬等作用,损伤血管内皮功能、导致血管内皮增生、动脉粥样斑块形成[12]。大量研究表明,hs-CRP与冠状动脉粥样硬化的发生、发展有密切关联[13-14]。在对冠心病支架植入术后患者的研究中发现,术后早期即出现hs-CRP升高,hs-CRP水平与术后再狭窄率有关[15]。本研究发现PAD患者的hs-CRP水平增高与介入术后再狭窄有关,进一步证明炎症反应在下肢小血管硬化、狭窄过程中发挥重要作用。但本研究尚存在样本量偏少、无法随机分组等缺陷,在后续研究中应进一步扩大样本量,对比介入治疗与常规治疗组远期疗效差异、探寻影响远期疗效的因素,提高临床医师介入诊治水平。

总之,下肢介入治疗能有效改善下肢动脉硬化闭塞症患者下肢血供,缓解症状,降低截肢率、死亡率及脑梗死发生率。但手术效果受到多种因素的影响,其中年龄及hs-CRP与术后效果有关,除降糖、降压、调脂等综合治疗外,降低炎症反应也十分重要。

参考文献:

[1] Diehm C, Schuster A, Allenberg J R, *et al*. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross -sectional study[J]. Atherosclerosis, 2004, 172 (1): 95-105.

[2] 卫生部心血管病防治研究中心. 外周血管病[M]//中国心血管病报告2005. 北京: 中国大百科全书出版社, 2006: 108-109.

[3] Claesson K, Kolbel T, Acosta S. Role of endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcer and concomitant peripheral arterial disease[J]. Int Angiol, 2011, 30(4): 349-358.

[4] 闫振成, 赵志钢, 何洪波, 等. 糖尿病下肢血管病的介入治疗及危险因素的综合控制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(7): 577-578.

[5] 王富军, 王原, 杨艳辉, 等. 2型糖尿病下肢血管病变介入治疗临床疗效分析[J]. 临床荟萃, 2008, 23(19): 1377-1379.

[6] Schrijver A M, Moll F L, De-Vries J P. Hybrid procedures for peripheral obstructive disease[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2010, 51(6): 833-843.

[7] Dorrucci V. Treatment of superficial femoral artery occlusive disease [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2004, 45(3): 193-201.

[8] Prompens L, Schaper N, Apelqvist J, *et al*. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study[J]. Diabetologia, 2008, 51(5): 747-755.

[9] Faglia E, Dalla-Paola L, Clerici G, *et al*. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 29(6): 620-627.

[10] Dosluoglu H H, Lall P, Nader N, *et al*. Insulin use is associated with poor limb salvage and survival in diabetic patients with chronic limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2010, 51(5): 1178-1189.

[11] Taylor S M, Cull D L, Kalbaugh C A, *et al*. Comparison of interventional outcomes according to preoperative indication: a single center analysis of 2, 240 limb revascularizations[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(5): 770-780.

[12] Labarrere C A, Zaloga G P. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis [J]. Am J Med, 2004, 117(7): 499-507.

[13] Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, *et al*. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45907.

[14] Lai C L, Ji Y R, Liu X H, *et al*. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6 [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(16): 2452-2456.

[15] Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2003, 145(2): 248-253.

(**收稿**:2012-12-03;**修回**:2013-01-15)

(编辑 吴培红)