·临床研究·

经皮腔内血管成形术治疗糖尿病下肢动脉血管病变的临床疗效观察

张 瑞[1],童 强[1],徐 静[1],王 慧[1],周厚地[1],成 军[2] (1. 第三军医大学新桥医院内分泌科,重庆 400037;2. 重庆医科大学第一附属医院血管外科,重庆 400016)

[摘 要] **目的** 探讨介入治疗经皮腔内血管成形术(PTA)治疗糖尿病下肢动脉血管病变的临床疗效,为糖尿病下肢动脉病变选择最佳治疗方案提供参考。**方法** 将 60 例患者平均分为对照组和介入组,对照组采取传统药物治疗,介入组采取经皮腔内血管成形术(PTA)治疗。观察比较 2 组术后 12 周、24 周踝肱指数(ABI)、足背动脉平均血流速度、搏动指数(PI)、无痛最大行走距离的变化情况。**结果** 介入组在术后 12 周和 24 周的踝肱指数(ABI)、足背动脉平均血流速度、搏动指数(PI)、无痛最大行走距离均较对照组有所提高,2 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$);分别与本组治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);但组内 24 周与 12 周比较,各项指标变化均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 经皮腔内血管成形术(PTA)治疗糖尿病下肢动脉病变优于传统药物治疗,是临床可行的糖尿病下肢动脉病变的治疗方式。

[关键词] 经皮腔内血管成形术;糖尿病;下肢动脉血管病变
[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2016)01-0021-04

Clinical effect of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of diabetic lower extremity arterial disease

ZHANG Rui[1], TONG Qiang[1], XU Jing[1], WANG Hui[1], ZHOU Hou-di[1], CHENG Jun[2] (1. Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of vascular surgery, the First Affiliated Hospital Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of percutaneous endovascular angioplasty (PTA) for the treatment of diabetic lower extremity arterial disease(LEAD), so as to provide a reference for the selection of the best treatment for diabetic lower extremity arterial disease(LEAD). **Methods** In this parallel study, totally 60 patients were equally divided into the control group and the intervention group. The control group were treated by the conventional method, and the intervention group were treated by percutaneous endovascular angioplasty (PTA). The changes of ankle brachial index (ABI), average blood flow velocity of dorsalis pedis, pulsation index(PI) and the maximum walking distance were observated in 12 weeks and 24 weeks after the treatment. **Results** Compared with the control group, the ankle brachial index (ABI), average blood flow velocity of dorsalis pedis, pulsation index (PI) and the maximum walking distance in the intervention group were significantly improved 12 weeks and 24 weeks after treatment, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). And compared with thses data before treatment in the intra-group comparison, there were statistically significant difference ($P<0.05$). However, the changes in 24 weeks and 12 weeks after treatment in the same group showed no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Percutaneous endovascular angioplasty (PTA) is better than traditional drug therapy in the treatment of diabetic lower extremity arterial disease(LEAD). It is a feasible clinical treatment of lower extremity arterial disease(LEAD).

Keywords: percutaneous transluminal angioplasty; diabetes; lower extremity artery disease

糖尿病下肢动脉血管病变(lower extremity artery disease, LEAD)作为糖尿病慢性并发症之一,主要表现为下肢动脉狭窄或闭塞,随着糖尿病发病率逐年升高,其发病趋势也有所增加[1-2]。鉴于糖尿病下肢动脉血管病变是糖尿病足的高危因素[3],具有较高致残率和致死率[4]。因此,针对糖尿病下肢动脉血管病变的治疗改善其血供是关键,目前主要有传统药物治疗或新兴介入治疗。其中,传统药物治疗方法成熟,临床应用经验丰富,具有一定临床疗效;而新兴介入治疗经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)属于微创外科治疗,其临床疗效在非糖尿病外周动脉疾病中虽确切,但在糖尿病下肢动脉血管病变的临床疗效是否确实优于传统药物治疗以及潜在并发症仍需探讨。对于糖尿病下肢动脉血管病变,如何选择最佳治疗方案改善其血供成为近年来内分泌科临床医师关注的热点。本临床试验拟通过探讨 PTA 对糖尿

doi:10.11659/jjssx.11E015125
[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(2010-2-037)
[通讯作者] 成 军,E-mail:cqdcj@163.com
[收稿日期] 2015-10-29 [修回日期] 2015-11-08

病下肢动脉血管病变的临床疗效,以期为糖尿病下肢动脉血管病变患者选择最佳治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2014 年1 月至2015 年2 月符合2013 年版《中国糖尿病防治指南》[5] 诊断标准的糖尿病下肢动脉血管病变患者。所有患者通过多普勒诊断系统、下肢血管超声、下肢 CT 血管成像(CTA)了解糖尿病下肢动脉病变具体部位、狭窄程度。纳入标准:①踝肱指数(Ankle brachial index,ABI≤0.9);②伴有间歇性跛行症状;③膝部以下动脉血管病变;④依从性较好的患者。排除标准:①下肢动脉严重狭窄(ABI≤0.4)或闭塞需支架植入术介入治疗患者;②有凝血障碍、出血倾向或者出血性疾病患者;③有肝肾损害等严重慢性疾病患者。本研究共纳入 60 例糖尿病下肢动脉病变患者,所有符合纳入标准的糖尿病下肢动脉血管患者均建议行下肢血管球囊扩张介入治疗,并详细告知糖尿病下肢动脉血管病变介入治疗原理、疗效、可能并发症及处理,根据患者意愿,签署临床试验知情同意书,愿意行介入治疗患者进入介入组,不愿意行介入治疗患者进入对照组。其中对照组因患者自身原因有 2 例失访,介入组有 1 例因自身原因失访,有 1 例因腰部扭伤再次住院治疗,经研究者评定腰部扭伤与经皮腔内血管成形术治疗无关。最终对照组纳入 28 例,介入组纳入29 例进行统计学分析。2 组糖尿病下肢动脉血管病变患者的性别构成、平均年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白(Hemoglobin A_{1c},HbA_{1c})均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 入选患者一般资料特征

组别	性别(例,男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	HbA_{1c}(%)
对照组	28(15/13)	61.1±5.9	12.6±6.3	7.6±1.0
介入组	29(16/13)	62.0±5.6	13.1±5.8	7.7±0.9

1.2 方法

介入组用球囊扩张导管(美国库克公司,国食药监械(进)字 2008 第 3771303 号)对患者狭窄血管进行球囊扩张治疗。经腹股沟消毒及局麻后,在数字血管造影(digital subtraction angiography,DSA)下采用 Seldinger 穿刺技术,通过穿刺健侧股动脉置入导管鞘,在导丝引导下将造影导管逆行放至患侧下肢动脉,观察明确下肢动脉病变血管狭窄位置、狭窄上下方血压及侧支供血等情况,通过导管鞘侧壁注入肝素盐水全身肝素化后,撤出造影导管,换上球囊导管,对患者膝部以下狭窄动脉血管使用球囊(直径 3~5 mm)进行扩张,压力 6~8 atm,每次扩张 30 s,扩张不满意可重复扩张,不超过 3 次扩张。扩张结束后,要重复造影以观察球囊扩张术后对膝部以下病变血管的治疗效果。手术完成后,拔出导管鞘,用封堵器局部压迫纱布包扎穿刺点,嘱患者患肢 24 h 制动。观察组使用统一治疗方案:贝前列腺素纳(北京泰德制药有限公司,国药准字 H20083589,每次 40 μg,每天 3 次,口服)+西洛他唑(浙江大冢制药有限公司,国药准字 H10960014,每次 100 mg,每天 2 次,口服)。2 组患者血糖控制均采用统一降糖方案:诺和锐 30 笔芯(诺和诺德中国制药有限公司,具体剂量根据血糖调整)+盐酸二甲双胍肠溶片(河北天成药业股份有限公司,国药准字 H20093711,每次 0.5 g,每天 3 次,口服)。整个临床试验观察时间为 24 周。

1.3 检测方法

使用多普勒诊断系统(美国安诺有限公司,Vista AVS)测定对照组、介入组患者治疗前后上下肢动脉血压,计算踝肱指数(ABI)及搏动指数(Pulsation Index,PI);采用血管超声计算对照组、介入组患者治疗前后下肢足背动脉平均血流速度(cm/s);使用欧姆龙计步器(欧姆龙有限公司,HJ-328)计算对照组、介入组患者治疗前后最大无痛行走距离。

1.4 观察指标

主要观察指标(血流动力学指标):①12 周、24 周后对照组和介入组 ABI 变化;②12 周、24 周后对照组和介入组足背动脉平均血流速度变化;③12 周、24 周后对照组和介入组搏动指数(PI)变化。次要观察指标:①12 周、24 周后对照组和介入组无痛最大行走距离变化;②2 组治疗后不良反应发生情况。

1.5 统计分析

数据使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,组间治疗后变化采用独立样本 t 检验,组内治疗前后差异采用配对 t 检验,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标变化

治疗前对照组和介入组各血流动力学指标均无统计学差异($P>0.05$)。经过治疗后,介入组与对照组在 12 周和 24 周血流动力学指标比较均具有统计学差异($P<0.05$);且分别与本组治疗前比较也具有统计学差异($P<0.05$),但组内治疗 24 周与治疗 12 周比

较,血流动力学指标无统计学差异($P>0.05$),这提示无论传统药物治疗还是介入治疗对糖尿病下肢动脉血管病变均具有一定疗效,而介入治疗优于传统药物治疗,见表 2。

表 2 2 组患者血流动力学指标变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗 12 周			治疗 24 周		
	ABI	足背动脉平均血流速度(cm/s)	PI	ABI	足背动脉平均血流速度(cm/s)	PI	ABI	足背动脉平均血流速度(cm/s)	PI
对照组	0.65±0.14	8.13±2.43	5.34±3.45	0.75±0.12*	9.03±3.11*	7.23±3.12*	0.76±0.14*	8.90±2.59*	7.33±3.49*
介入组	0.69±0.16	8.20±2.53	5.47±3.55	0.86±0.13*#	11.08±3.42*#	8.34±3.53*#	0.84±0.12*#	10.71±3.21*#	8.12±4.01*#

*:与治疗前比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.05$

2.2 无痛最大行走距离变化

治疗前,对照组和介入组无痛最大行走距离比较,无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,介入组治疗 12 周和治疗 24 周无痛最大行走距离明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且分别较本组治疗前明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$),但组内 24 周无痛最大行走距离和 12 周相比,无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 无痛最大行走距离变化情况($\bar{x}\pm s$,m)

分组	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
对照组	486.3±274.3	674.2±234.6*	659.2±244.1*
介入组	500.7±288.9	843.3±301.4*#	834.9±298.1*#

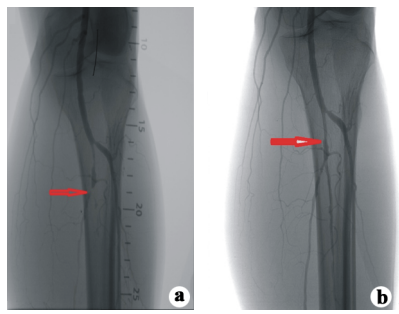
*:与治疗前比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.05$

2.3 不良反应发生情况

对照组有 3 例患者出现头痛不良反应,考虑是西洛他唑药物引起,将药物由 100 mg,口服,每天 2 次,改为 50 mg,口服,每天 2 次,上述头痛症状缓解。介入组暂未发现血管再狭窄,但有 1 例患者术后 8 h 出现穿刺部位皮下血肿,考虑由于穿刺部位压迫器未固定牢固,患者翻身导致其松动所致,这提示介入术后一定要牢固固定穿刺部位压迫器及强调患肢绝对制动。

2.4 典型病例

患者,男,58 岁,因反复烦渴、多饮 6 年,右下肢疼痛 2 周入院,诊断为 2 型糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病下肢动脉病变、糖尿病视网膜病变、高血压 2 级极高危。入院后查双下肢 CTA 示:双侧髂总动脉、髂内外动脉、双下肢动脉广泛粥样硬化改变伴胫后动脉管腔中度狭窄。完善其他术前相关检查后在 DSA 下对患者病变的膝部以下狭窄动脉血管行球囊扩张,术后患者右下肢疼痛症状逐渐缓解,且术后血流动力学指标、无痛最大行走距离均较术前有所改善。右下肢胫后动脉狭窄血管治疗前、后对比见图 1。



a:治疗前;b:治疗后

图 1 DSA 下胫后动脉球囊扩张术治疗前后情况

3 讨论

随着糖尿病发病率逐年升高,以及病程、年龄增加等因素,糖尿病下肢动脉血管病变发病率也在增高[6]。糖尿病下肢动脉血管病变主要表现在动脉狭窄或闭塞,因此恢复血管通畅,改善血供是糖尿病下肢动脉血管病变治疗的关键环节[7]。然而目前针对糖尿病下肢动脉血管病变的传统药物治疗虽然临床应用广泛,具有一定疗效,但对于某些糖尿病下肢动脉血管病变来说,临床疗效局限,甚至部分患者临床疗效差。所以介入治疗 PTA 利用球囊扩张内膜使动脉粥样硬化斑块断裂,解除糖尿病下肢动脉血管腔狭窄成为目前临床探讨热点[8],其中 PTA 的临床疗效及远期并发症如何,倍受内分泌科临床医师关注。

本临床观察发现对照组经过传统药物治疗后,与治疗前相比,糖尿病下肢动脉血管病变的 ABI、足背动脉平均血流速度、PI 及无痛最大行走距离均得到一定程度改善。Ruffolo 等[9]通过 meta 分析证实,前列腺素对于下肢动脉血管病变缺血症状的改善具有一定疗效。Soga 等[10]通过回顾性分析发现,西洛他唑通过抑制血小板及血管平滑肌内的环腺苷酸磷酸二酯酶活性,不仅可以扩张血管、改善肢体血供,还可以提高下肢动脉血管病变的保肢率。由此不难推测,传统药物对糖尿病下肢动脉血管病变的治疗具有一定临床疗效,这可能是通过扩张血管、改善局部微循环起到治疗

作用。临床观察中介入组通过PTA治疗后与治疗前相比,其下肢动脉血管病变也得到显著改善。这与Sun等[11]的临床观察结果一致,他们通过自身前后对照研究证实PTA可以明显改善糖尿病下肢动脉血管病变,显著提高下肢动脉血流速度,恢复血供。本研究同时将2种治疗方法的临床疗效也进行了对比统计学分析,发现PTA的临床疗效优于传统药物治疗。这与Kumada等[12]的研究结果一致,但Conrad等[13]研究推测,PTA对糖尿病下肢动脉血管病变严重的肢体缺血临床疗效可能有限。然而最近Arslan等[14]通过回顾性分析发现,PTA可以重建远端病变血管血供,提高血流量,降低截肢率。Ma等[15]也通过回顾性分析发现,糖尿病下肢动脉血管病变采取介入治疗,相比传统治疗方法,可提高患者下肢动脉血管病变血供及保肢率,这意味着介入治疗PTA可能是糖尿病下肢动脉血管病变不可忽视的一项重要治疗手段。然而在整个临床观察中,对照组出现了3例头痛为主的药品不良反应;介入组出现1例穿刺部位皮下血肿,但无论12周或24周均暂未发现血管再狭窄的情况,各项血流动力学指标良好。在该临床观察中,PTA较传统药物治疗能取得如此疗效,且并发症少,除了与纳入的患者膝部以下动脉血管病变未有严重狭窄或闭塞有关以外,可能还与介入围手术期的管理也有一定关系。例如,在2组患者血糖均严格控制在理想范围的同时,介入组患者术后应用了抗栓、抗凝治疗,或许是因为介入局部治疗联合全身治疗提高了临床疗效。与此同时,也有临床研究报道对血管重建以后,大量新生内皮细胞可能会增生引起血管再次狭窄[15-16],然而在本临床观察中并未出现上述研究报道的血管再狭窄情况。这是否由于样本量和观察时间原因所致引起了我们的猜想。因此,我们需要进一步增加样本量及延长临床观察时间评估PTA的远期临床疗效及并发症。此外,我们的临床观察还存在一些局限性:该临床观察由于伦理等客观原因,未采取随机、双盲进行分组,可能导致选择偏倚;我们未选取糖尿病下肢动脉严重狭窄或者闭塞的患者进行临床观察,也许PTA对这类患者的临床疗效更需引起重视。

综上,PTA治疗糖尿病下肢动脉血管病变的临床疗效优于传统药物治疗,尤其针对非严重狭窄或闭塞的糖尿病下肢动脉血管病变,PTA是一种临床可信度较高的治疗方案。但由于该临床观察仅是一项观察时间短的小样本量研究,仍需大样本量随机对照临床试验加以证实,以期为糖尿病下肢动脉血管病变患者选择临床疗效及安全性最佳治疗方案提供一些客观参考。

[参考文献]

[1] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1047-1053.

[2] Redlich U, Xiong YY, Pech M, et al. Superiority of transcutaneous oxygen tension measurements in predicting limb salvage after below the knee angioplasty: a prospective trial in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34(2): 271-279.

[3] Vouillarmet J, Bourron O, Gaudric J, et al. Lower-extremity arterial revascularization: Is there any evidence for diabetic foot ulcer-healing? [J]. Diabetes Metab, 2015. doi: 10.1016/j.diabet2015.05.004.

[4] Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl 1): 179-217.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 88(11): 1227-1245.

[6] Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: epidemiology, mechanisms, and outcomes[J]. World J Diabetes, 2015, 6(7): 961-969.

[7] Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient[J]. Semin Vasc Surg, 2012, 25(2): 89-92.

[8] Bakker K, Schaper NC. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl 1): 116-118.

[9] Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1): CD006544.

[10] Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(6): 1659-1667.

[11] Sun NF, Tian AL, Tian YL, et al. The interventional therapy for diabetic peripheral artery disease[J]. BMC Surg, 2013, 13: 32.

[12] Kumada Y, Aoyama T, Ishii H, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal angioplasty in chronic haemodialysis patients with peripheral arterial disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(12): 3996-4001.

[13] Conrad MF, Crawford RS, Hackney LA, et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2011, 53(4): 1020-1025.

[14] Arslan S, Yuksel IO, Koklu E, et al. Clinical and morphological features of patients who underwent endovascular interventions for lower extremity arterial occlusive diseases[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2015, 11(2): 114-118.

[15] Ma T, Gu Y, Guo L, et al. Trends in lower extremity peripheral arterial disease treatments and prognosis: a 10 years' experience in single center[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2015, 53(4): 305-309.

[16] Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(2): 165-167.

(编辑:周小林)