

下肢动脉硬化闭塞症合并糖尿病足的介入治疗进展

王荃荣子

(南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029)

关键词: 下肢动脉硬化闭塞症; 糖尿病足; 介入治疗

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2009)07-0482-04

下肢动脉硬化闭塞症(PAD)是糖尿病晚期的严重并发症之一,严重影响糖尿病患者的生存质量,轻者出现间歇性跛行、静息痛,重者出现糖尿病足坏疽,甚至危及生命。糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症造成的肢端缺血坏死,依靠单纯的内科药物治疗,如扩张血管、改善微循环等有一定疗效,但由于下肢大血管病变问题未能解决,许多患者因严重的肢端缺血坏死而导致截肢。在各种非外伤性截肢中,糖尿病足导致的截肢占首位,而因大血管病变如下肢动脉硬化闭塞症导致的干性坏疽又是糖尿病足截肢的主要原因。所以,如何治疗糖尿病患者下肢动脉硬化闭塞症,从而改善下肢动脉的血供,减少或避免肢端缺血坏死的发生,避免截肢或降低截肢平面,是临床亟需解决的问题,也是目前临床上治疗的难点。

1 下肢动脉硬化闭塞症与糖尿病足发病的相关性

糖尿病患者机体持续处于高血糖与蛋白质的非酶糖化状态,脂肪代谢紊乱及血液的高黏稠、高凝状态,加上下肢血管内皮细胞功能障碍等诸多因素使患者下肢动脉容易发生血管病变。糖尿病患者一旦出现下肢动脉闭塞性病变,下肢远端组织出现缺血、缺氧,白细胞的功能和细胞免疫受损,抵抗力下降,在某些诱因的作用下破溃、感染,就容易发生糖尿病足溃疡。长期高血糖因脂蛋白酯酶活性降低,易发生餐后高甘油三酯血症,极低密度脂蛋白残粒清除减少和积聚增多,中间密度脂蛋白增多,这些均可促使动脉粥样硬化形成。血压的升高可导致内皮依赖的血管舒张功能障碍和动脉内膜中层厚度增加,同样引起动脉硬化,而交感神经系统兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活又可加速大血管和微血管病变的发生、发展^[1]。因此下肢动脉闭塞性病变在糖尿病足溃疡的发生发展过程中起到了至关重要的作用。

2 介入治疗指征

2.1 临床表现

2.1.1 症状 病变多广泛累及肢体远端,特别是膝关节以下的较小动脉,主要是胫后动脉及足背动脉。典型的症状为间歇性跛行及感觉异常,起初表现呈“行走一疼痛一休息一缓解”的规律,进而出现肢体静息痛。缺血的肢体肤色变黑、麻木、刺痛、灼痛,晚间尤为严重。最终在骨凸易磨损部位出现缺血性溃疡,破溃处极易合并感染。若治疗不及时,可导致坏疽^[2]。

2.1.2 体征 下肢病变往往重于上肢。缺血的肢体皮温降低,血管狭窄远端的动脉搏动减弱或消失,狭窄部位可闻及杂音。晚期缺血肢体出现肌肉萎缩、坏疽。因大部分合并神经病变,故同时表现为肢端感觉减退或过敏^[2]。

2.1.3 踝肱指数(ankle-brachial index ABI)改变

踝部收缩压和臂部收缩压之比称为踝肱指数。ABI可反映下肢动脉硬化闭塞程度,原理是外周动脉狭窄达到临界水平并导致狭窄远端灌注压的降低程度大致与严重程度成正比。正常人踝部收缩压应 $\geq$ 臂部收缩压,ABI正常值范围为1.0~1.4。而ABI <0.9 已被确定为下肢外周动脉血管疾病的诊断标准, <0.5 表明严重狭窄, <0.3 则提示发生坏疽的可能。对于经动脉造影显示的中度至闭塞性外周动脉血管疾病,据Fowkes等^[3]报道ABI与动脉造影比较灵敏度达95%,特异性几乎100%。糖尿病患者发生的下肢动脉硬化常出现动脉中层钙化,造成ABI诊断下肢动脉疾病的假阴性,而下肢动脉钙化极少发生在趾动脉,因此趾肱指数(TBI)是ABI的补充^[4]。

2.2 影像学检查

2.2.1 彩色多普勒超声检查 血管超声和动脉造影均可用于了解下肢血管狭窄程度、斑块多少、血管硬化情况等,但其诊断“金标准”——创伤性动脉造

影检查一般患者难以接受,且价格相对昂贵。彩色多普勒是一种无创、简单易行、便于重复的检查手段,能早期发现多种性质的动脉病变,能对病变定位并判断病变严重程度。目前认为下肢血管彩色多普勒超声诊断灵敏度与金标准相近^[5]。

下肢血管彩色多普勒超声诊断内容包括检测血管壁内一中膜厚度(MT)、血管内径、回声、斑块大小和数目,以及观察血流充填情况、血管狭窄和闭塞情况。下肢闭塞性动脉硬化(ASO)的超声诊断标准如下:内膜回声增强、增厚,进而粗糙或可见管腔内粥样斑块、管腔狭窄及闭塞。

目前将超声检查发现的下肢血管病变按性质分为4种,并根据其严重程度进行评分^[5]。动脉内膜厚度:不厚($<1\text{ mm}$)计0分,轻度增厚($1\sim 1.2\text{ mm}$)计1分,中重度增厚($>1.2\text{ mm}$)计2分。硬化程度:正常计0分,轻度硬化(内膜不厚但回声强,无斑块)计1分,中重度硬化(轻度硬化伴有斑块或狭窄)计2分。斑块:正常(未发现)计0分,单发为1分,多发为2分,弥漫性为3分。狭窄:正常计0分,轻度狭窄(狭窄 $30\%\sim 50\%$)计1分,中重度狭窄(狭窄 $51\%\sim 75\%$)计2分,闭塞(无血流)计3分。用总分评定病情严重性:0分为正常, <10 分为轻度, $10\sim 20$ 分为中度, >20 分为重度。

按管腔狭窄程度分5级^[6]:0级,正常;Ⅰ级,管腔狭窄 $<50\%$,无明显血流动力学改变;Ⅱ级,管腔狭窄 $51\%\sim 75\%$,有血流动力学改变;Ⅲ级,管腔狭窄 $76\%\sim 99\%$,有明显血流动力学改变;Ⅳ级,管腔完全闭塞,内无血流信号,远端血流低平甚至呈静脉样频谱。

2.2.2 动脉造影 可直接显示动脉闭塞的部位、程度及侧支循环情况,直观可靠,但检查本身可导致血管痉挛,加重缺血,一般作为手术或介入治疗的选择依据。

2.2.3 下肢动脉磁共振血管造影(MRA) 糖尿病患者并发以组织缺血为主的糖尿病足时,最好的治疗方法是血管重建手术,而对于血管外科来讲明确显示病变血管情况对手术是至关重要的。MRA对远端动脉血管如踝及足部动脉的显示能力稍弱,诊断特异性有所下降,但是作为一种安全、无创、快速、方便的诊断手段,无疑对医生及患者均更具吸引力,并且对血管重建手术前了解动脉情况也有极大的帮助。

Cronberg等^[7]对35例有腿部动脉粥样硬化临床表现患者的下肢及足部进行了对比增强磁共振血管造影(CE-MRA)检查,将所有血管分为418个节

段进行评价,以数字减影血管造影(DSA)作为金标准,研究表明,CE-MRA对于狭窄 $\geq 50\%$ 的明显狭窄动脉的敏感性为92%,特异性为64%。可以认为MRA对于膝以下血管及足部动脉弓的显示是相对准确的,在临床上它可以用于评价因肾功能不全而无法行DSA检查的患者的远端动脉情况。但是Comberg等^[7]对足部动脉图像进行分析时发现,MRA显示38段血管明显狭窄而DSA仅为轻度或无狭窄,其中17段可认为是由于相应动脉血流速度低所致,MRA显示误差,其余21段血管则可能是由于相应动脉位于扫描野边缘因而显示能力下降或分辨率受限所致,这种MRA误判狭窄最易发生在小腿及足部。

Doweiler等^[8]对15例动脉闭塞所致糖尿病足患者的DSA及CE-MRA进行了回顾性分析,这些患者术前DSA检查均未能显示出远端目标血管,但依据MRA结果都顺利地进行了病变同侧大隐静脉与足弓动脉的旁路移植手术且预后较好。分析结果表明在DSA不能显示足部移植远端目标动脉血管的情况下,MRA却可经适当调整扫描参数及造影剂注入速度较满意地显示出狭窄远端欲嫁接的目标动脉,提高了影像诊断能力。

虽然目前在临床上MRA尚不能完全取代DSA,但是在DSA显示能力不足的情况下,MRA可以结合DSA更完善地明确血管情况,以弥补DSA的显示能力不足而可能造成的误判及截肢的危险性,为血管外科成功手术奠定基础。另外CE-MRA扫描时间显著短于DSA检查,这样在检查中也减轻了患者因下肢动脉狭窄所致的静息痛。

2.3 实验室检查

2.3.1 经皮氧分压(TcPO_2) 经皮氧分压的测定对于糖尿病足的预后有一定的指导意义,目前的判定标准为:足背 $\text{TcPO}_2 < 30\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$)提示周围血液供应不足; $< 20\text{ mmHg}$ 表明已有的溃疡难以愈合。如吸入100%氧气后, TcPO_2 提高 10 mmHg 说明溃疡预后良好^[9]。

2.3.2 空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 空腹血糖的测定只能反映抽血当时的血糖水平,况且血糖会随进食和糖代谢的变化而有所改变,不能说明前一段较长时间病情的全貌。 HbA_{1c} 是己糖(主要是葡萄糖)与血红蛋白结合形成的,在红细胞生存的120 d内,其合成速度与红细胞所处的环境中糖的浓度呈正相关。故 HbA_{1c} 不随血糖变化而变化,可以反映出患者在抽血化验前4~8周之内的血糖

水平,正好可以弥补空腹血糖检查中的不足。非糖尿病患者的 HbA_{1c}水平一般为 4%~6%。

2.3.3 高密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) LDL-C 与动脉壁内蛋白多糖结合产生不溶性沉淀,形成粥样斑块,促进动脉粥样硬化形成,因而 LDL-C 是检测糖尿病动脉粥样硬化的重要指标之一。但 LDL-C 敏感度较差,特别是糖尿病早期或控制血糖浓度时,LDL-C 仍可能表达于正常水平。

3 介入治疗的适应证与禁忌证

3.1 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗的适应证 PAD 患者出现:① Fontaine 分期 II 期以上临床症状 (Fontaine 分级法: I 期,无症状; II 期,轻至中度的间歇性缺血性疼痛和体征,如间歇性跛行、皮肤苍白和发凉等; III 期,静息性疼痛; IV 期,严重缺血,如溃疡、坏死);② DSA 证实病变狭窄程度 >70%;③ 静息状态下跨狭窄压差 >10 mmHg 或患侧动脉直接注射硝酸甘油 100~200 μ g 或罂粟碱 10~20 mg 后,跨狭窄压差 >10~20 mmHg 时被视为介入治疗的适应证^[10]。

3.2 糖尿病足介入治疗的适应证与禁忌证 适应证的选择:除患有原发性出血性疾病或近期 (一般 6 个月内)并发出血性疾病外,各级糖尿病足均为适应证。糖尿病患者早期检出下肢供血动脉内有粥样硬化斑块形成伴有下肢供血不足时,应及早行血管内抗凝溶栓治疗,以改善患肢供血,这对预防糖尿病足的发生发展至关重要。靶血管内经皮球囊扩张成形术 (PTA) 适用于抗凝溶栓后受累的动脉血管仍未达到预期治疗效果的患者。血管内抗凝溶栓前不主张 PTA,以免软斑块、血栓脱落阻碍远端供血。

患者有下列情况者不宜行动脉内溶栓治疗:有不可逆的肢体缺血的症状和体征者;近 3 周有过活动性内脏出血者;一年内有脑血管意外者;颅内肿瘤或颅内、脊髓内近 2 个月内行手术者;过去 10 天内做过大的胸腹外科手术,包括活检手术者;过去 3 周内做过心脏手术者;严重肝功能受损者;严重的无法控制的高血压患者;近期有过大的损伤和心肺复苏的患者;有心源性栓子梗塞病史;亚急性细菌性心内膜炎患者;严重的凝血障碍性疾病患者;糖尿病出血性视网膜病;哺乳期妇女、孕妇或超过预定经期 3 天或多天停经的妇女;无能力签署手术同意书者;导丝不能通过整个血栓者^[11]。

4 介入治疗的疗效评价

4.1 局部动脉内药物灌注术 适用于动脉血栓形

成或栓塞、动脉痉挛、雷诺病、血栓闭塞性脉管炎等病变的治疗。动脉血栓形成或栓塞应首选溶栓治疗。急性血栓形成经动脉溶栓后再通率可高达 90%~100%。近年临床实践亦表明病程较长的动脉阻塞并不意味着阻塞段一定机化,溶栓后仍有较高的再通率。对合并活动性出血及近期有脑血管意外等疾病者应慎重进行。

局部动脉内插管溶栓,通常选用直头多侧孔溶栓导管,将导管置于血栓近心端,最好能插入血栓内部以扩大溶栓药物与血栓的接触面积。溶栓药物有尿激酶或链激酶和组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 等,其中尿激酶临床最为常用。临床上采用尿激酶首剂 250 000 U 动脉内注射,然后采用小剂量 10 000~20 000 U/h 慢速滴注,可连续溶栓 72 h 如仍未成功则应放弃。如考虑血栓为新鲜血栓可选择大剂量尿激酶快速灌注溶栓,首剂动脉内注射尿激酶 250 000 U,然后 750 000~1 500 000 U 持续静脉滴注,60 min 内滴完。必要时在溶栓过程中可采用球囊扩张术对血栓进行挤压或对原有的血管狭窄扩张成形,可提高溶栓的速度和成功率。小剂量溶栓剂溶栓时,应注意给予肝素抗凝^[10]。

4.2 经皮球囊扩张成形术 (PTA) 和动脉血管内支架治疗 PTA 是治疗 PAD 引起闭塞的重要介入技术,亦是血管内支架置入术的预扩张。对于病变范围较长者可选用长球囊扩张;对于较硬的纤维化或钙化病变及分叉处病变,可采用切割球囊扩张,必要时可辅助使用斑块旋磨技术对钙化斑块进行旋磨^[10]。PTA 对于较大动脉如肾、髂、股动脉和腹主动脉等和局限性狭窄有较好的疗效,但对于腘动脉以下的小动脉狭窄,PTA 的疗效并不理想,可用支架置入术或其他方法治疗。deep 球囊 PTA 治疗下肢动脉流出道闭塞性硬化症入选条件:患者间歇性跛行距离 <100 m 或静息疼痛;下肢动脉 MRI 或 CTA 检查示治疗侧髂动脉、股总动脉、股浅动脉及腘动脉无狭窄或狭窄度 <50% 或腔内治疗后狭窄度 <40%;胫前动脉、胫后动脉或腓动脉 (即下肢动脉流出道) 单节段性闭塞长度 <4 cm 或单一流出道动脉多节段性闭塞总长度小于该动脉长度的 50%^[12]。血管内支架适应证包括:PTA 术后再狭窄;残留狭窄大于管腔 30% 或压力梯度在 5 mmHg 以上;血管腔内广泛性碎片、活瓣形成或假性动脉瘤和动脉闭塞等^[13]。

4.3 下肢血管的超声消融及小球囊介入治疗 血管内超声消融是应用低频高能超声波在血管内直接消融斑块和血栓,使已经狭窄和闭塞的血管再通。

超声消融的优势是可以在完全闭塞的动脉建立一条通道,重建血流,不但直接改善了肢体缺血,也为进一步进行球囊扩张和血管内支架治疗创造了条件^[14]。在下肢血管超声消融治疗中,应该注意以下几点:

对于糖尿病合并下肢动脉闭塞硬化症特别是腘动脉以下狭窄或闭塞病变,超声消融配合小球囊治疗比单纯小球囊治疗疗效更加确切,尤其是导丝或球囊不能通过狭窄的或坚硬的闭塞段时,超声消融的原理在于它可以通过其空穴作用、机械破碎以及间接助溶的生物学效应,裂解动脉硬化斑块和消融血栓,恢复大血管的血液循环,在超声消融的基础上,配合小球囊扩张或支架治疗,提高闭塞血管的近、远期通畅率。

超声消融所产生的术中动脉痉挛或急性动脉血栓形成的发生率远远低于单纯的小球囊扩张术;而且一旦术中出现动脉痉挛或机性动脉血栓形成时,除了给予前列地尔、罂粟碱、硝酸甘油、尿激酶等药物治疗外,可以采用再次超声消融的方法消除动脉痉挛或急性动脉血栓形成,而此时对于痉挛或急性动脉血栓形成的血管进行再次小球囊扩张是危险的,可能会引起更严重的后果,甚至截肢^[15]。

超声消融的缺点在于对血管的扩张程度不如球囊扩张和血管内支架显著。

4.4 下肢血管超声消融联合干细胞移植 自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病是近年来出现的一项新技术,自体骨髓干细胞移植后可促进局部的血管形成,植入的血管内皮干细胞参与新的毛细血管的生成,但是自体骨髓干细胞移植对于近端病变血管再通的效果显然不如血管内超声消融更确切^[16]。下肢血管超声消融联合干细胞移植采用经股动脉穿刺或切开显露,经股浅动脉上部向下插入超声消融导管,在动脉造影监视下进行血管内超声消融,尔后将干细胞悬浊液一次性分点注射于小腿缺血肌肉内局部^[17]。这两种治疗方法联合应用治疗下肢动脉硬化闭塞症,具有创口小、创伤轻、手术时间短、并发症少的优点。血管内超声消融为缺血的患肢小腿营造更好的血运环境,为自体骨髓干细胞移植提供了技术支持;而自体骨髓干细胞移植术为超声消融提供的远端流出道更加确切,巩固了超声消融的治疗效果,降低了超声消融的动脉再闭塞发生率。这样既弥补了血管内超声消融对于下肢远端动脉治疗不佳的缺点,又同时改善了自体骨髓干细胞对近端动脉的治疗效果。

参考文献:

- [1] 陈家伟. 糖尿病动脉粥样硬化中的炎症机制 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2004, 24(4): 附录 2-1-3.
- [2] 傅丽. 糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症的诊断与治疗 [J]. 中国厂矿医学, 2007, 20(3): 309.
- [3] Fowkes FGR, Low LP, Tuta S, et al. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: Results of the international AGATHA study [J]. European Heart Journal 2006, 27(15): 1861-1867.
- [4] 陈若飞, 罗文军, 唐博, 等. 糖尿病病人的踝肱指数和趾肱指数 [J]. 局解手术学杂志, 2006, 15(2): 87-89.
- [5] 朱翠颜, 林健才. 2型糖尿病下肢动脉病变彩超诊断 50例及相关因素分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(14): 33-34.
- [6] Arana-Conejo V, Dominguez M. Physiopathology of Vascular Complications of Diabetic Foot [J]. Gac Med Mex 2003, 139(3): 255-264.
- [7] Cronberg CN, Sjöberg S, Albrechtsson U, et al. Peripheral arterial disease: Contrast-enhanced 3D MR angiography of the lower leg and foot compared with conventional angiography [J]. Acta Radiol 2003, 44(1): 59-66.
- [8] Donweiler B, Neufang A, Kreimer KF, et al. Magnetic resonance angiography unmasks reliable target vessels for pedal bypass grafting in patients with diabetes mellitus [J]. J Vasc Surg 2002, 35(4): 766-772.
- [9] 许樟荣. 于世界糖尿病日重谈糖尿病的诊治与预防 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 491-493.
- [10] 杨庭树. 老年闭塞性外周动脉疾病的介入治疗进展 [J]. 解放军保健医学杂志, 2007, 9(1): 4-7.
- [11] Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007, 33(4): 453-460.
- [12] 张建勇, 于中丽. 经皮腔内血管成形术治疗下肢动脉流出道闭塞性硬化症的临床分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(8): 1002-1004.
- [13] 李晓强, 桑宏飞. 下肢动脉硬化闭塞症的外科手术及介入治疗 [J]. 苏州医学, 2005, 29(2): 57-59.
- [14] 姜鑫, 汪宁宁, 刘丽, 等. 超声消融结合介入治疗慢性下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. 中国医学装备, 2008, 5(12): 17-20.
- [15] 吴石白. 超声血栓消融及小球囊介入方法治疗糖尿病下肢动脉闭塞硬化症及足坏疽 [J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(10): 1208-1212.
- [16] Kawamoto A, Asahara T, Losordo DW. Transplantation of endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization [J]. Cardiovasc Radiat Med 2002, 3(3-4): 221-225.
- [17] 王寅冬, 王爱林. 超声消融联合干细胞移植治疗下肢动脉硬化性闭塞症的临床研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(12): 1164-1166.

收稿日期: 2009-05-14 修回日期: 2009-07-09

本文编辑: 李昕