

·综述 General review·

糖尿病外周血管病变介入治疗的现状及展望

吴正阳, 赵俊功

【摘要】 我国糖尿病发病率逐年增高,糖尿病外周血管病变是严重并发症之一,日益威胁着众多患者的肢体健康。糖尿病外周血管病变的治疗方法主要包括药物治疗,外科手术和介入治疗等。近年来介入技术已经成为其首选的治疗方法。本文综述了目前糖尿病外周血管病变介入治疗的现状,并对其发展做一展望。

【关键词】 糖尿病; 外周血管病变; 介入治疗

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-03-0240-05

The interventional therapy of diabetic peripheral vascular diseases: its present situation and prospects for the near future WU Zheng-yang, ZHAO Jun-gong. Department of Radiology, the Affiliated Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: ZHAO Jun-gong, E-mail: zhaojungong@yahoo.com.cn

【Abstract】 The incidence of diabetes has been increasing with each passing year and diabetic peripheral vascular disease has become one of the serious complications, which increasingly threatens numerous sufferers' health of limbs. The clinical therapies commonly employed for diabetic peripheral vascular diseases include medication, surgical procedure, interventional management, etc. With the development of interventional techniques in recent years, interventional management has become the treatment of first choice in dealing with diabetes peripheral vascular diseases. This paper aims to make a comprehensive review of the current situation concerning interventional therapy and to make a forecast about what might be developed and emerged in the near future. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 240-244)

【Key words】 diabetes mellitus; peripheral vascular disease; interventional therapy

糖尿病外周血管病变多累及膝下动脉,呈现多节段、弥漫性狭窄或闭塞。所引起的缺血症状主要为间歇性跛行、静息痛、足趾部溃疡和坏疽,患者常需要截肢,甚至是高位截肢。近年来,由于新材料和新技术的不断开发,使具有微创、安全、可重复操作的介入治疗,在糖尿病外周血管病变的治疗上发挥重要的作用,通过介入方法患者的症状缓解,感染易于控制,并可以最大限度地保全肢体或降低截肢平面。介入治疗已逐渐成为糖尿病外周血管病变的首选方案,现就其现状和发展作一综述。

1 介入治疗方法

1.1 经皮腔内血管成形术 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA)

传统的糖尿病外周血管病变的治疗是以短的冠脉球囊行 PTA 治疗,是用导丝通过狭窄或闭塞段动脉后,然后扩张球囊压迫病变部位硬化斑块,并将动脉内膜、中膜撕裂,从而使管腔扩张。专为膝下动脉设计的长球囊(如 deep 球囊),其更易通过狭窄或闭塞段血管,可减少扩张次数,且扩张时对血管壁压力均匀,从而减少内膜损伤、血管夹层及斑块脱落,可以降低急性栓塞率和再狭窄率^[1]。纪东华等^[2]对 53 例糖尿病合并外周血管病变患者进行膝下动脉 Deep 球囊扩张成形术,计 63 条下肢共 119 支动脉,其中 50 例患者 101 条分支成功开通,技术成功率达到 84.9%,所有患者症状均得到改善,足部溃疡均变小,保肢成功。但 PTA 对血管完全性阻塞、严重钙化无效,对长段、多节段动脉阻塞效果差,PTA 与多种方法的联合应用值得研究。

对于普通球囊难以扩张的严重钙化斑块,可以选择切割球囊。其由 1 枚球囊和 3、4 把沿球囊纵轴

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科
通信作者:赵俊功

排列的高度为 0.20 ~ 0.33 mm 的微型刀片组成,随着球囊的加压,附着于球囊的刀片暴露出来并切开病变部位的内、中膜,继之由于球囊的逐渐加压,血管壁以切开部位为中心被均衡地加压扩张。切割球囊操作时对血管壁施加的压力更小,造成的损失也更小,血管内膜增生的程度相对较轻^[1],但更易引起血管穿孔。Canaud 等^[3]用切割球囊治疗 128 例患者共 206 处下肢血管病变,技术成功率为 96.3%,1、2 年保肢率分别为 84.2 % 和 74.9%,认为切割球囊治疗下肢动脉原发病变安全、可行。但大部分学者认为切割球囊更适用于血管成形术后内膜增生引起的再狭窄。

为了降低了对支架的依赖,在传统 PTA 遇到的一些难题,如髂动脉分叉部病变或动脉开口处病变,腘动脉病变(需要保留重要的膝关节分支);胫腓动脉病变(管径细,易再狭窄),可以使用冷冻成形术(cryoplasty)。它是低温疗法和 PTA 的结合,在球囊扩张同时对血管壁辅以低温治疗,低温疗法的主要作用就是诱导增殖细胞特别是平滑肌细胞凋亡,减少术后再狭窄的发生;同时短暂降温使弹力纤维发生暂时的形态学改变,减少了弹性回缩^[4]。已证实冷冻成形术治疗下肢动脉硬化病变安全有效,可通过防止血管夹层、弹性回缩和再狭窄来提高 PTA 效果。但 Spiliopoulos 等^[5]分别用冷冻球囊和常规球囊治疗糖尿病下肢血管病变显示,冷冻球囊组(24 例患者,31 处病变)首次通畅率较常规球囊组(26 例患者 34 处病变)低,且 3 年随访中行再次手术概率高于常规球囊组。冷冻成形术在下肢动脉中的应用效果还需要大样本的长期随访结果以及循证医学证据证明。

1.2 经皮斑块切除术(percutaneous atherectomy, PA)

PA 是穿刺后将带有旋切刀片的导管送入病变部位管腔内,激活旋切刀片并多次推送导管通过病变部位,切除管壁斑块并储存在导管头端,切割完成后取出。该法尤其适用于硬的纤维斑块或钙化斑块,其优势在于不仅可以直接清除斑块,恢复血流,而且术后血管内不留下任何异物。McKinsey 等^[6]用 SilverHawk 定向斑块切除设备对 275 例外周血管病变患者(总共 579 处病变)进行了 PA 治疗,平均随访期 12.5 个月(0.5 ~ 48.2 个月),第 18 个月总的保肢率为 92.4%,近期效果满意。但是因旋切导管直径较大,目前在直径较细的膝下动脉病变中应用还未见报道。

1.3 支架植入(stent implantation)

糖尿病外周血管病变的介入治疗以球囊扩张成形为主,但在治疗过程中可能出现血管弹性回缩,残余狭窄 > 30 %,或出现明显的夹层,在这些情况下可考虑使用支架。裸金属支架(bare metal stent, BMS)会刺激血管平滑肌细胞增生,引起血管腔的狭窄或支架萎陷,有报道显示支架植入后 6 个月随访再狭窄率高达 50% ~ 60%^[7]。药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)可通过药物的局部释放以抑制血管平滑肌细胞的增殖,生物可降解支架(biodegradable endovascular stent, BES)则避免支架长期对血管壁的刺激,均可减少再狭窄的发生。

1.4 内膜下血管成形术(subintimal angioplasty, SA)

糖尿病外周血管病变常导致下肢血管长段闭塞,常规腔内成形术导丝难以通过闭塞段,易引起血管穿孔而失败,这是介入治疗的难点。SA 是治疗长段闭塞性病变的有效方法,其最初应用于股浅动脉,后来有学者把这一技术尝试应用于膝下动脉,也获得了成功。其基本原理是使用导丝和导管有意识的剖开闭塞段动脉内膜下腔,再用球囊全程扩张内膜下腔道,从而建立一个类似旁路的血流通路,提高动脉远端的血流灌注,改善临床症状及保肢。内膜下腔道比动脉硬化斑块中开通的管腔更为光滑,不易发生斑块脱落、血栓形成及内膜增生^[8]。而且 SA 操作失败并不导致患者临床症状加重,也不会导致原先通畅的远端动脉闭塞,不会影响后继开放性血管重建手术的治疗效果。

Fusaro 等^[9]对 1 例 84 岁高龄糖尿病患者成功地进行经右足底动脉 SA,开创了 SA 在膝下动脉长段闭塞性病变应用的先河。该患者有严重的右足部缺血症状和难愈溃疡,腘动脉、足背动脉及足底动脉搏动无法触及。血管造影显示腘动脉重度狭窄,胫后动脉多发狭窄及足底动脉完全闭塞。Fusaro 等^[9]将导丝头部成袢后穿入足底动脉内膜下,使其越过闭塞段进入足背动脉管腔内,而后进行球囊扩张。患者术后肢体疼痛减轻,足背动脉及胫后动脉搏动即时可及。术后 4 个月随访,右足溃疡愈合,多普勒超声显示足背动脉和足底动脉血流通畅。Zhu 等^[10]用相似的方法对 37 例糖尿病合并足背和(或)足底动脉狭窄及闭塞患者进行了踝关节下 SA,其中 83.3% 病变(55/66)成功进行了 SA,足背或足底动脉的平均 ABI 分别从 0.31 ± 0.19 提高到 0.80 ± 0.14 ($P < 0.01$);84.8%(28/33) 患者的静息痛减轻,12 个月后保肢率为 94.6%。

大部分 SA 失败的技术原因是导丝进入内膜下后无法再入血管真腔,新的介入器材的发展使这一难题得以解决。常规 SA 无法再入血管真腔时,换成 Outback 导管后成功进入真腔并置入支架,从而使 SA 的技术成功率可达 79% ~ 95%^[11-14]。

对于远端流出道不佳而无法进行旁路分流术的患者,足背和(或)足底动脉 SA 是一个有效的治疗方法,但同样会遇到导丝难以进入真腔的情况,而膝下动脉/踝下动脉管径细,无法使用 Outback 导管。但通过足背动脉的逆向穿刺,或经过足底足背动脉环技术,可以帮助导丝进入真腔,大大提高膝下/踝下动脉 SA 的成功率。使用 SA 时要注意尽可能避开已经形成的重要的侧支血管;肝素化必须在导丝再入真腔后、球囊扩张前进行;顺-逆结合 SA 远端穿刺可以在超声或透视引导下进行,不必切开暴露^[15]。

1.5 准分子激光内膜切除术 (excimer laser atherectomy, LA)

对于一些不太适合常规血管成形术的病变,如易导致远端栓塞的血管开口病变或者导丝可以穿过但低剖面球囊导管无法穿过的闭塞病变,可以考虑使用 LA。LA 可以破坏和消融血管开口病变,减少远端栓塞的风险。同样也可以在闭塞病变段打开通道,然后行球囊成形术,而且在 LA 术后,球囊扩张需要的压力更小,可减少血管夹层发生的概率。有研究显示 LA 辅助下血管成形术的中远期通畅率和球囊成形术相当,但前者的再通率要明显高于后者^[16]。Steinkamp 等^[17]对 94 例常规球囊成形术失败的股浅动脉慢性长闭塞病变行 LA,取得了 80.9% 的再通率,认为使用 LA 可以增加球囊成形术的技术成功率并达到满意的保肢率。

2 抑制再狭窄

腔内治疗是糖尿病外周血管病变的一种有效的方法,但术后的一个突出问题就是再狭窄,如何防治再狭窄已经成为研究的热点。

Duda 等^[18]进行了股浅动脉病变西罗莫司洗脱支架 (sirolimus eluting stent, SES) 和 BMS 的随机对比临床试验。其中 SES 组 47 例, BMS 46 例, 第 24 个月时再狭窄率分别为 22.9% 和 22.1%, 2 种支架间无明显差别。但之后 Siablis 等^[19]对 103 例膝下动脉重症缺血的患者植入支架,其中 BMS 41 例(糖尿病占 75.6%), SES 62 例(糖尿病占 87.1%)。3 年后随访显示,与 BMS 组相比, SES 组有更高的通畅率

和更低的支架内再狭窄率,并降低需再次介入治疗的概率。Rastan 等^[20]对 104 例膝下动脉植入了 SES 的重症下肢缺血患者进行了随访,6 个月和 1 年的通畅率分别是 88.5% 和 83.7%, 6 个月时 ABI 均数从开始的 0.6 ± 0.4 提高到 0.8 ± 0.2 , 1 年后 ABI 数值仍在提高。与之前公布的 BMS 和球囊成形术相比, SES 治疗膝下动脉缺血性疾病有更好的长期效果。股浅动脉和膝下动脉间 2 种支架植入后差异可能是由于局部血流动力学不同的造成,需要进一步的研究。

细胞培养及动物实验已经证实局部细胞或组织短时间(数秒到数分钟)接触紫杉醇,能持续抑制血管平滑肌细胞增生。在动物实验中,对比剂中添加紫杉醇或用其涂布球囊时均可见抑制效果^[21-26]。一些临床试验报道亦证实紫杉醇洗脱球囊在治疗冠脉支架内再狭窄时能抑制再狭窄^[27]。Werk 等^[28]把 87 例股腘动脉狭窄、闭塞或支架内狭窄的患者随机分成两组,分别用普通球囊和紫杉醇洗脱球囊 (paclitaxel eluting balloon, PEB) 进行血管成形术,6 个月后分别对常规组中的 34 例和 PEB 组中的 31 例患者进行血管造影,结果显示 PEB 组管腔狭窄程度和再次血管重建率均低于对照组 ($P < 0.05$); PEB 没有带来不良事件并可以减少股腘动脉成形术后的再狭窄。Tepe 等^[29]随机把 154 例股、腘动脉狭窄或闭塞的患者按治疗方法分成 3 组: PEB 组 48 例、标准球囊对照组 54 例、标准球囊但对比剂中添加紫杉醇组 52 例。治疗后 6 个月随访,对照组及 PEB 组平均管腔减少 (1.7 ± 1.8) mm 和 (0.4 ± 1.2) mm ($P < 0.01$), 病变血管重建率分别为 37% 和 4%, 第 24 个月时为 52% 和 15%; 对比剂中添加紫杉醇组平均管腔减少 (2.2 ± 1.6) mm, 与对照组比较差异无统计学意义。认为股、腘动脉成形术中应用 PEB 可显著减少管腔再狭窄和再次血运重建,同时对对比剂中添加紫杉醇无明显效果。

通常血管再狭窄主要发生在腔内治疗术后 3 ~ 6 个月, 1 年后再次狭窄发生概率较小。BES 由可吸收材料制成,在短期内可以支撑血管,达到血运重建的目的,最终支架可以完全降解,血管可恢复正常弹性。由于支架可以降解,不存在药物洗脱支架所出现的迟发性血栓,也就不需要延长抗血小板治疗的时间。Heublein 等^[30]用镁合金支架进行了临床前期试验,显示支架在植入后第 28 天的总体完整性以及 60 ~ 90 d 的高降解率。体内试验显示了支架在降解过程中的完整性以及与其内皮细胞、平滑肌细

胞的生物相容性。Bosiers 等^[31]对 20 例膝下动脉闭塞的患者成功植入 23 枚可降解镁合金支架,12 个月后随访支架全部降解,没有发现血液或血管方面的不良反应,2 年后血管通畅率为 72.4%, 保肢率 94.7%。但是,BES 在降解过程中仍可模拟金属支架的支撑力遭受质疑,其未来发展的主要方向应该是增加支架的支撑力,控制一定的降解速率,降低再狭窄率^[32]。

3 展望

DES 是支架的一个突破,它可以减少再狭窄和再次血运重建的概率。然而迟发血栓是当前应用 DES 的一个主要问题,需要延长抗血小板药物疗程。作为药物载体的多聚体,可能会刺激血管,引起支架部位的慢性炎症及内皮化不全,从而导致迟发血栓。可降解多聚体已经广泛应用在控制药物释放上了,并开始应用在第二代 DES 上了。可降解多聚体涂布在金属支架上以控制药物的释放,并随着药物的释放而降解,但最后血管内仍会遗留金属支架。因此下一步应是研究完全的可降解支架。

如果 BES 想取代 DES 成为腔内治疗的首选,则要研制一种生物可降解药物涂布支架。这可能需要采取辅助的药物释放方法来抑制内膜增生,如药物洗脱球囊和局部药物释放,来解决多聚体和涂布药动力学差异的问题。这需要发明一种 BES,它具有金属支架的机械性能,抑制再狭窄和血管重建方面要和 DES 相仿。由于 BES 再狭窄的主要原因是迟发血管重塑和新生内膜,接下来要改变支架的设计,减慢降解率,并在支架上涂布抗炎和抗增殖药物。尽管这种支架看起来可能是最终的理想支架,但在它取代 BMS 和 DES 前需要进一步的研究来证实^[32]。

〔参考文献〕

- [1] 郭相江, 张纪蔚. 糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的腔内治疗进展[J]. 上海医学, 2009, 32: 455 - 458.
- [2] 纪东华, 王 峰, Dierk Scheinert, 等. 缺血性糖尿病病下肢病变的膝下动脉成形术[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 328 - 331.
- [3] Canaud L, Alric P, Berthet JP, et al. Infrainguinal cutting balloon angioplasty in de novo arterial lesions [J]. J Vasc Surg, 2008, 48: 1182 - 1188.
- [4] 张 雷, 景在平. 低温血管成形术在下肢动脉阻塞病中的应用[J]. 临床外科杂志, 2007, 15: 865 - 866.
- [5] Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D, et al. Cryoplasty versus conventional balloon angioplasty of the femoropopliteal artery in diabetic patients: long-term results from a prospective randomized single-center controlled trial[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 929 - 938.
- [6] McKinsey JF, Goldstein L, Khan HU, et al. Novel treatment of patients with lower extremity ischemia: use of percutaneous atherectomy in 579 lesions[J]. Ann Surg, 2008, 248: 519 - 528.
- [7] Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working group. TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC)[J]. J Vasc Surg, 2000, 31: 1 - 296.
- [8] 李京雨, 于 建, 张 强, 等. 内膜下再通术治疗外周动脉完全闭塞性病变[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41: 1379 - 1383.
- [9] Fusaro M, Dalla Paola LD, Brigato C, et al. Plantar to dorsalis pedis artery subintimal angioplasty in a patient with critical foot ischemia: a novel technique in the armamentarium of the peripheral interventionist [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007, 8: 977 - 980.
- [10] Zhu YQ, Zhao JG, Liu F, et al. Subintimal angioplasty for below-the-ankle arterial occlusions in diabetic patients with chronic critical limb ischemia [J]. J Endovasc Ther, 2009, 16: 604 - 612.
- [11] Ramjas G, Thurley P, Habib S. The use of a re-entry catheter in recanalization of chronic inflow occlusions of the common iliac artery[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 650 - 654.
- [12] Setacci C, Chisci E, de Donato G, et al. Subintimal angioplasty with the aid of a re-entry device for TASC C and D lesions of the SFA[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 38: 76 - 87.
- [13] Husmann M, Federer J, Keo HH, et al. Bailout revascularization of chronic femoral artery occlusions with the new Outback catheter following failed conventional endovascular intervention [J]. J Endovasc Therapy, 2009, 16: 206 - 212.
- [14] Jacobs DL, Motaganahalli RL, Cox DE, et al. True lumen re-entry devices facilitate subintimal angioplasty and stenting of total chronic occlusions: initial report [J]. J Vasc Surg, 2006, 43: 1291 - 1296.
- [15] 滕皋军, 秦永林. 重视介入手段在糖尿病足综合治疗中的作用[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 305 - 308.
- [16] Steinkamp HJ, Rademaker J, Wissgott C, et al. Percutaneous transluminal laser angioplasty versus balloon dilation for treatment of popliteal artery occlusions [J]. J Endovasc Ther, 2002, 9: 882 - 888.
- [17] Steinkamp HJ, Werk M, Haufe M, et al. Laser angioplasty of peripheral arteries after unsuccessful recanalization of the superficial femoral artery [J]. Int J Cardiovasc Intervent, 2000, 3: 153 - 160.
- [18] Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial [J]. J Endovasc Ther, 2006, 13: 701 - 710.
- [19] Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for

- critical limb ischemia: analysis of longterm angiographic and clinical outcome [J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 1141 - 1150.
- [20] Rastan A, Schwarzwald U, Noory E, et al. Primary use of sirolimus-eluting stents in the infrapopliteal arteries [J]. J Endovasc Ther, 2010, 17: 480 - 487.
- [21] Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1415 - 1420.
- [22] Speck U, Scheller B, Abramjuk C, et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries [J]. Radiology, 2006, 240: 411 - 418.
- [23] Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis [J]. Circulation, 2004, 110: 810 - 814.
- [24] Scheller B, Speck U, Romeike B, et al. Contrast media as carriers for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model [J]. Eur Heart J, 2003, 24: 1462 - 1467.
- [25] Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting[J]. Invest Radiol, 2002, 37: 29 - 34.
- [26] Albrecht T, Speck U, Baier Cl, et al. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine [J]. Invest Radiol, 2007, 42: 579 - 585.
- [27] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 2113 - 2124.
- [28] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial [J]. Circulation, 2008, 118: 1358 - 1365.
- [29] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 689 - 699.
- [30] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: A new principle in cardiovascular implant technology? [J]. Heart, 2003, 89: 651 - 656.
- [31] Bosiers M, Deloose K, Verbist J, et al. First clinical application of absorbable metal stents in the treatment of critical limb ischemia: 12-month results [J]. Vasc Disease Management, 2005, 2: 86 - 91.
- [32] Waksman R. Promise and challenges of bioabsorbable stents [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70: 407 - 414.

(收稿日期:2010-12-04)