

• 血管介入 Vascular intervention •

动态增强磁共振评价糖尿病下肢血管狭窄
经皮血管腔内成形术后毛细血管内皮功能
变化的研究

田 浩, 赵金丽, 陈小华, 吴献华, 李跃华

【摘要】 目的 通过动态增强对比磁共振成像(DCE-MRI)量化经皮血管腔内成形术(PTA)术后糖尿病患者下肢内皮细胞功能变化,进而探讨预测 PTA 术后下肢血管再狭窄的可能性。**方法** 收集 2009 年 5 月—2012 年 1 月行膝下动脉 PTA 治疗的糖尿病下肢血管病变患者 51 例(77 条患肢),20 名正常志愿者作为对照组,通过 DCE-MRI 扫描获得比目鱼肌的跨膜转运常数(K-trans)值。糖尿病组以 6 个月随访结果分为再狭窄与非狭窄,比较再狭窄与非狭窄患者的 K-trans 值,同时记录糖尿病组和对照组的一般临床资料。**结果** 尽管在术后再狭窄与非狭窄患者的临床体征得到改善,但再狭窄患者的 K-trans 值无明显改善,非狭窄患者 K-trans 值明显改善,而二者在术前 K-trans 值无明显差异,再狭窄患者与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 糖尿病患者下肢 K-trans 值可以反映毛细血管内皮功能,可预测 PTA 术后再狭窄,为临床治疗提供依据。

【关键词】 糖尿病; 血管内皮功能; 磁共振成像; 跨膜转运常数

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-01-0013-05

Application of DCE-MRI in evaluating lower extremity capillary endothelial function in patients with diabetes mellitus complicated by peripheral vascular disease after PTA TIAN Hao, ZHAO Jin-li, CHEN Xiao-hua, WU Xian-hua, LI Yue-hua. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226000, China

Corresponding author: WU Xian-hua, E-mail: wuxianhua2013@163.com; LI Yue-hua, E-mail: liyuehuaxp@gmail.com

【Abstract】 Objective To quantify endothelial function of lower extremity capillary in patients with peripheral vascular disease associated with diabetes mellitus by using DCE-MRI, and to explore the feasibility of DCE-MRI in predicting vascular restenosis in lower extremity after PTA. **Methods** During the period from May 2009 to Jan. 2012, a total of 51 patients (study group) with diabetic lower extremity vascular diseases (77 diseased legs in total) were admitted to the hospital and were treated with PTA. Another 20 volunteers were used as control group. K-trans values were measured in soleus muscle using DCE-MRI. Based on the results after 6 months follow-up, the patients were classified into restenosis group and non-restenosis group. The K-trans values and others clinical data were compared between the two groups. **Results** Although clinical symptoms and signs were improved in both groups after the treatment, K-trans value of restenosis group showed no obvious changes after PTA, while K-trans value of non-restenosis group was improved significantly. Before PTA, the difference in K-trans value between the two groups was not statistically significant, while K-trans values of the two groups were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** K-trans value can

基金项目:上海市卫生局青年课题基金资助项目(2010Y004)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.01.005

作者单位:226000 江苏南通大学附属医院放射科(田浩、赵金丽、陈小华、吴献华);上海市第六人民医院放射科(李跃华)

通信作者:吴献华 E-mail: wuxianhua2013@163.com; 李跃华 E-mail: liyuehuaxp@gmail.com

reflect the endothelial function in diabetes mellitus patients with peripheral vascular disease, and it can also predict the occurrence of restenosis, providing a useful evidence for clinical therapy. (J

Intervent Radiol, 2014, 23: 13-17)

【Key words】 diabetes mellitus; endothelial function; magnetic resonance imaging; K-trans

糖尿病血管病变包括心、脑血管和外周血管病变,而外周血管病变主要为下肢动脉血管病变,是糖尿病慢性大血管并发症之一^[1],是导致下肢截肢,特别是高位截肢与再次截肢的主要原因^[2]。近年来,由于专用于膝下动脉的小口径、长球囊应用于临床,介入手术已成为治疗糖尿病足的主要方法之一,是糖尿病下肢缺血性病变的首选治疗^[3]。但经皮血管腔内成形术(PTA)面对的主要问题为治疗后再狭窄,Faranesh 等^[4]研究发现 PTA 术后的再狭窄率为 15% ~ 33%。目前认为再狭窄的相关影响因素较多,但主要因素为毛细血管内皮功能受损^[5]。目前认为,血管内皮损伤是血管病变的基础,糖尿病时多种因素可直接或间接导致血管壁受损,促使内皮功能紊乱,在尚未出现动脉粥样硬化之前已存在内皮功能受损^[6],毛细血管内皮功能与大血管狭窄的发展密切相关。

以动态磁共振增强为基础,采用量化指标 K-trans 测量对比剂(Gd-DTPA)通过毛细血管进入组织的情况,可反映毛细血管内皮功能的变化。K-trans 值代表单位时间内从毛细血管内流入组织间隙的量值,本研究以 K-trans 值为指标分别研究 PTA 术后再狭窄患者的内皮功能变化情况,探索下肢血管病变 PTA 后再狭窄的病变过程,为临床治疗提供指导。

1 材料与方法

1.1 一般材料

选择 2009 年 5 月—2012 年 1 月在我院住院并诊断为糖尿病下肢血管病变的 51 例患者(77 条患肢),其中男性 33 例,女性 18 例,年龄 42 ~ 64 岁,平均(51.5 ± 8.5)岁;糖尿病病史 15 个月 ~ 19 年,

平均(11.36 ± 7.07)年。选择 20 名体重指数(BMI)、年龄、性别相匹配的健康志愿者作为对照组。2 型糖尿病组的诊断按照美国糖尿病协会(ADA)的诊断标准^[7]。剔除心脏衰竭导致下肢水肿或任何其他严重慢性疾病需要积极治疗的患者。该研究为审查委员会/伦理委员会批准,所有患者及受试者均签署知情同意书。

1.2 评价方法

按 Fontaine 分类标准进行慢性肢体缺血的临床分类^[8]。

1.2.1 狭窄标准 符合以下 3 项条件的患者进入本研究。① 下肢动脉闭塞性病变表现为间歇性跛行或静息性疼痛,根据 Fontaine 分级法,缺血性肢体疼痛在 II 级以上;② 血管造影证实病变狭窄程度 > 50%,局限或管状弥漫病变;③ 血管病变远端流出道较好者。

1.2.2 再狭窄标准 术后 6 个月进行临床、MRA 及 DSA 检查,临床缺血症状没有缓解及 MRA、DSA 检查发现血管再狭窄程度 > 50%或狭窄程度比前次进展。

1.3 MR 检查及测量

1.3.1 MR 检查 所有受试者在 DCE-MR 检查前空腹,并在检查前 24 h 避免乙醇摄入和激烈运动。被检查者仰卧于扫描床,使用 8 通道扫描线圈覆盖双腿,采集横断面和冠状面。扫描机器为 Philips Achieva 3.0T,扫描序列包括 T₁WI 冠状面,T₂WI 横断面及动态增强序列(3D-THRIVE)(图 1),动态增强扫描分 2 个部分,第 1 部分为平扫翻转角度为 4°,第 2 部分为增强扫描,共分为 15 时相,在第 1 时相扫描后开始注射对比剂。扫描参数见表 1。

1.3.2 K-trans 值测量 采用冠状面测量感兴趣区

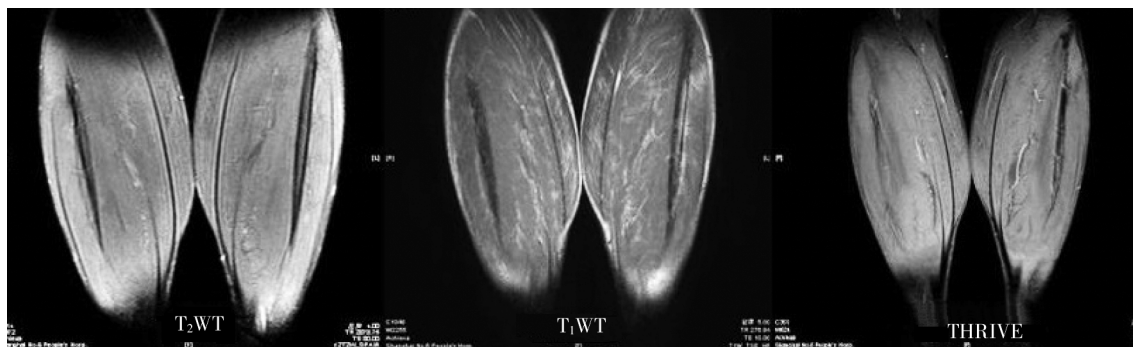


图 1 分别为 T₁WI、T₂WI、DCE-MRI 图像

表 1 MR 扫描参数

序列	FOV/cm	TR/ms	TE/ms	FA	层厚/mm	层数	动态扫描	扫描时间
T ₁ WI 冠状面	45 × 40	500	20	90	4	15	1	2 min 32 s
T ₂ WI 横断面	40 × 25	9 250	200	90	4	20	1	2 min 30 s
THRIVE	40 × 25	5.8	2.8	4	1.2	50	1	45 s
THRIVE	40 × 25	5.8	2.8	8	1.2	50	10	7 min 30 s

注:FOV = 视野,TR = 重复时间,TE = 回波时间,FA = 翻转角度

域(ROI),以比目鱼肌为测量部位,选择上、中、下三处部位,取三处数值的平均值进行统计。分析软件为 Cine tool,采用两室模型,输入动脉划定为腘动脉,输出静脉选定为腘静脉(图 2、3)。

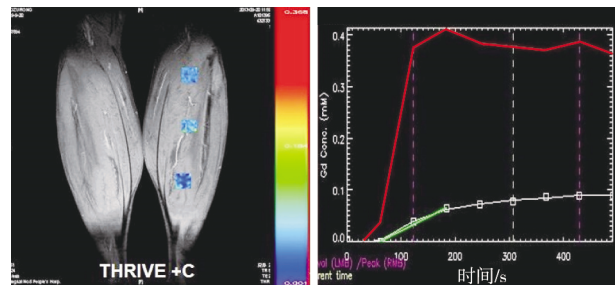


图 2 ROI 区域的选定,分别在比目鱼肌的上、中、下段,颜色不同代表 K-trans 值的不同范围,从蓝到紫色逐渐增高

1.4 DSA 下介入治疗

所有治疗由 2 名主治医师完成,主要针对闭塞的膝下动脉,完成膝下动脉成形术。借助导丝置入 4 ~ 6 F 导管鞘,全身肝素化(肝素 50 ~ 100 u/kg),分段行患肢远端血管造影。观察髂动脉(逆行穿刺者)、股动脉(股总动脉、股浅动脉、股深动脉)、腘动脉、胫前动脉、胫腓干、腓动脉、胫后动脉、踝动脉、足底动脉及足背动脉等靶血管的病变数量、范围、程度以及对比剂流速等情况。导丝超选至病变血管并跨越病变部位,选用相应的球囊导管,通过压力泵以适宜的压力自下而上逐行扩张病变血管,并通过造影观察动脉血流改善情况(图 4)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析,用 ANOVA 检验,Fisher 检验判定各组间的差异,计量



4a 术前造影 4b 球囊扩张 4c 术后造影见血管部分再通 4d 术后 6 个月随访发现血管闭塞与术前基本一致

图 4 分别为膝下动脉成形术前、球囊扩张及术后造影所见

资料以均数 ± 标准差表示,均数比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

糖尿病组 51 例术后 6 个月随访再狭窄 11 例

(17 条患肢),见表 2。PTA 术后非狭窄及再狭窄患者的年龄、性别、体重、BMI、糖化血红蛋白、血压、臂踝指数(ABI)等差异无统计学意义($P > 0.05$),但再狭窄患者与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

术后糖尿病组 51 例患者中,41 例临床症状得

到不同程度改善,改善率为 80.1%。其中显著改善 21 例(41.1%),轻度改善 20 例(39.2%),见表 2。K-trans 值及临床指标前后比较见表 3。

表 2 临床资料比较

参数	对照组 (20 例)	糖尿病组 PTA 术后	
		非狭窄(40 例)	再狭窄(11 例)
年龄/岁	60.7 ± 6.07	61.6 ± 5.96	62.3 ± 4.92
性别/男/女	15/15	14/11	15/10
BMI 指数	25.18 ± 2.209	26.59 ± 3.205	26.10 ± 2.45
糖化血红蛋白	5.36 ± 0.259	6.88 ± 1.824 ^a	7.37 ± 1.592 ^{ab}
收缩压/mmHg	126.5 ± 8.72	126.6 ± 7.03	129.3 ± 6.38
舒张压/mmHg	81.3 ± 7.42	88.0 ± 7.22 ^a	86.3 ± 10.41 ^a
ABI 指数(左)	1.07 ± 0.084	0.82 ± 0.163 ^a	0.85 ± 0.108 ^a
(右)	1.09 ± 0.071	0.78 ± 0.126 ^a	0.86 ± 0.115 ^a
总胆固醇/(mmol/L)	5.05 ± 0.281	5.35 ± 0.324 ^a	5.29 ± 0.252 ^a
低密度脂蛋白/ (mmol/L)	3.12 ± 0.218	2.74 ± 0.395 ^a	2.82 ± 0.260 ^a
高密度脂蛋白/ (mmol/L)	1.34 ± 0.234	1.50 ± 0.244	1.44 ± 0.257
术前 Fontaine 分级 (左/右)			
0	24/23	0/0	0/0
1	6/7	0/0	5/5
2	0/0	1/2	5/4
3	0/0	25/24	5/6
4	0/0	14/13	1/1

注:^a与对照组比较 $P < 0.05$;^b与非狭窄组比较 $P < 0.05$

表 3 K-trans 值及 ABI 指数变化比较

参数	对照组 (20 例)	糖尿病组	
		非狭窄(40 例)	再狭窄(11 例)
K-trans 值			
术前	0.11 ± 0.018	0.046 ± 0.009 ^a	0.033 ± 0.006 ^a
术后	—	0.074 ± 0.003 ^b	0.041 ± 0.009 ^b
ABI 指数			
术前	1.07 ± 0.084	0.82 ± 0.163	0.78 ± 0.126
术后	—	0.90 ± 0.080 ^b	0.88 ± 0.079 ^b

注:^a与对照组比较 $P < 0.001$;^b与术前比较 $P < 0.001$

3 讨论

本研究中以 PTA 术后血管再狭窄为分组依据,其意义在于针对术后狭窄的早期预测,尽管大血管的开通可以改善下肢远端缺血状态,缓解临床症状,但内皮细胞功能不能同时改善,其远期预后即再狭窄的发病概率较高^[9-11]。近年来,内皮细胞功能与糖尿病及糖尿病血管并发症的关系越来越受到重视,内皮功能紊乱不仅与糖尿病的发病有关,而且也是下肢血管病变的基础^[12]。从本研究结果看,糖尿病组下肢血管病变的 K-trans 值明显低于正常对照组,也证实了血管内皮细胞功能的减低与糖尿病血管病变的相关性。再狭窄与非狭窄患者间术前 K-trans 值差异有统计学意义($P < 0.01$),说明再狭窄患者下肢内皮细胞功能受损更为严重。PTA 术后,再狭窄与非狭窄患者的临床症状(Fontaine)与临

床指标(ABI)均得到改善,而 K-trans 值在再狭窄患者虽然有所增高,但与术前比较差异无统计学意义,而在非狭窄患者治疗前后差异有统计学意义。尽管在 PTA 术后较大血管得到再通,下肢血供得到改善,对缓解临床症状起到了作用,但在再狭窄患者,内皮细胞功能不能得到明显改善,其远期下肢血管病变亦不能得到逆转。而在非狭窄患者,术后血管内皮功能得到明显改善,远期血管病变亦得到改善。此研究结果印证了目前较为公认的结论,即内皮细胞功能紊乱是主导糖尿病下肢血管病变的基础,血管内皮功能紊乱不仅是动脉粥样硬化的早期表现,而且在糖尿病下肢血管病变的进展过程中也起到重要作用^[13]。

本研究的另一个特点即以 MR 动态增强评价毛细血管内皮功能。K-trans 值已被用于研究肿瘤及软组织的微循环状况^[14],本研究用 K-trans 值量化下肢微循环,评价血管内皮功能情况^[15]。在正常生理情况下,K-trans 值相对恒定。毛细血管基底膜增厚、管腔缩小、内膜粗糙、血管弹力和收缩力降低等,均影响微血管内的血流速度及通过基底膜的血流动力学,此时 K-trans 值下降,进入组织间隙的血流减少导致下肢缺血。另外,本研究所选定的 ROI 位于比目鱼肌,为下肢深部的肌肉组织,受环境因素影响较小,较为恒定,能反映下肢微循环变化^[16]。

目前,针对下肢微循环的检查方法包括皮肤氧分压(TcPO₂)、超声及血液等。TcPO₂ 的测定结果受环境温度、患者准备情况、测定部位皮肤厚度、水肿、炎症等因素影响^[17]。下肢血管彩色多普勒超声检查可以发现动脉内膜增厚以及粥样硬化斑块部位、大小、血管的内径、狭窄程度及闭塞部位,血流阻力指数可以间接反映血管血流动力学,但是无法了解下肢血管微循环状况^[18]。而金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子等指标可以反映内皮功能,但其代表全身的代谢水平,且个体差异较大^[19]。本研究的测量方法可以直接反映下肢微循环变化,间接定量测定内皮功能,具有实时、动态、无创等特点。

本研究的不足之处:①入组患者均存在较严重下肢缺血症状,内皮细胞功能受损较为明显,但研究中未包括缺血症状较轻患者,故没有得出 K-trans 值可以反映缺血症状较轻糖尿病患者的情况;②因为样本量较小,本研究没有针对 K-trans 值与缺血症状进行相关分析,有待进一步研究。

综上所述,本研究表明以动态磁共振增强为基础的 K-trans 值测定能间接反映下肢血管的内皮功

能;同时所得 PTA 术后 K-trans 值结果能预测远期下肢血管病变,为临床治疗提供客观依据。

参考文献

- [1] Chao CY, Cheing GL. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25: 604 - 614.
- [2] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 Suppl 1: 8 - 14.
- [3] Syeda MM, Jing X, Mirza RH, et al. Prostaglandin transporter modulates wound healing in diabetes by regulating prostaglandin-induced angiogenesis[J]. Am J Pathol, 2012, 181: 334 - 346.
- [4] Faranesh AZ, Kraitchman DL, McVeigh ER. Measurement of kinetic parameters in skeletal muscle by magnetic resonance imaging with an intravascular agent [J]. Magn Reson Med, 2006, 55: 1114 - 1123.
- [5] Karalliedde J, Vijayanathan S, Thomas S. Painful foot drop: A presentation of diabetic muscle infarction [J]. Diabet Med, 2010, 27: 958 - 959.
- [6] Murase K. Efficient method for calculating kinetic parameters using T1 - weighted dynamic contrast - enhanced magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2004, 51: 858 - 862.
- [7] Sriwijitkamol A, Mounngern Y, Vannaseang S. Attainment of American diabetes association clinical practice recommendations in 722 Thai type 2 diabetes patients [J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(Suppl 1): 159 - 167.
- [8] Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II [J]. Lancet, 2013, 381: 639 - 650.
- [9] Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, et al. Heterogeneous blood - tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16: 5664 - 5678.
- [10] Endo MY, Kobayakawa M, Kinugasa R, et al. Thigh muscle activation distribution and pulmonary VO2 kinetics during moderate, heavy, and very heavy intensity cycling exercise in humans [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293: 812 - 820.
- [11] Nocella M, Colombini B, Benelli G, et al. Force decline during fatigue is due to both a decrease in the force per individual cross - bridge and the number of cross - bridges [J]. J Physiol, 2011, 589: 3371 - 3381.
- [12] Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11: 2301 - 2309.
- [13] Quattrini C, Harris ND, Malik RA, et al. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy [J]. Diabetes Care, 2007, 30: 655 - 659.
- [14] Su MY, Mühler A, Lao X, et al. Tumor characterization with dynamic contrast - enhanced MRI using Mr contrast agents of various molecular weights[J]. Magn Reson Med, 1998, 39: 259 - 269.
- [15] Stanisz GJ, Henkelman RM. Gd - DTPA relaxivity depends on macromolecular content[J]. Magn Reson Med, 2000, 44: 665 - 667.
- [16] Schramm JC, Dinh T, Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2006, 5: 149 - 159.
- [17] 朱海云,程永德,李跃华. 跨膜转运常数评价 2 型糖尿病患者下肢肌肉微循环状况 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 547 - 550.
- [18] Newton DJ, Bennett SP, Fraser J, et al. Pilot study of the effects of local pressure on microvascular function in the diabetic foot [J]. Diabet Med, 2005, 22: 1487 - 1491.
- [19] Lefrandt JD, Bosma E, Oomen PH, et al. Sympathetic mediated vasomotion and skin capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy[J]. Diabetologia, 2003, 46: 40 - 47.

(收稿日期:2013-10-25)

(本文编辑:侯虹鲁)