

is constitutively activated in high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the human uterine cervix[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1): 50-58.

- [8] Zaman K, Driscoll R, Hahn D, et al. Monitoring multiple angiogenesis-related molecules in the blood of cancer patients shows a correlation between VEGF-A and MMP-9 levels before treatment and divergent changes after surgical vs. conservative therapy[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(3): 755-764.
- [9] Fang J, Shing Y, Wiederschain D, et al. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(8): 3884-3889.
- [10] Marcet-Palacios M, Graham K, Cass, C, et al. Nitric oxide and cyclic GMP increase the expression of matrix metalloproteinase-9 in vascular smooth muscle[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(1): 429-436.
- [11] Lin CY, Tsai PH, Kandaswami CC, et al. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(4): 815-827.
- [12] Yu W, Liu J, Xiong X, et al. Expression of MMP9 and CD147 in invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix and their implication[J]. *Pathol Res Pract*, 2009, 205(10): 709-715.
- [13] 陈廷玉, 卢春风, 张东东, 等. 宫颈癌 COX-2、MMP-9、和 CD105 表达与肿瘤血管生成及侵袭转移的关系[J]. *解剖学研究*, 2008, 30(1): 24-27.
- [14] Zhang S, Li L, Lin JY, et al. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(5): 899-904.
- [15] Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, et al. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? [J]. *Mod Pathol*, 2003, 16(6): 552-557.
- [16] Lubbe WJ, Zhou ZY, Fu W, et al. Tumor epithelial cell matrix metalloproteinase 9 is a target for antimetastatic therapy in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1876-1882.
- [17] Kang H, Jang SW, Ko J, Human leucine zipper protein sLZIP induces migration and invasion of cervical cancer cells via expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42072-42081.
- [18] Yu HC, Chen LJ, Cheng KC, et al. Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 709-715.
- [19] Sun Y, Liu JH, Sui YX, et al. Beclin1 overexpression inhibits proliferation, invasion and migration of CaSki cervical cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(5): 1269-1273.
- [20] Murakami A, Fukushima C, Yoshidomi K, et al. Suppression of carbonyl reductase expression enhances malignant behaviour in uterine cervical squamous cell carcinoma: carbonyl reductase predicts prognosis and lymph node metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2011, 311(1): 77-84.
- [21] Lin LF, Chuang CH, Li CF, et al. ZBRK1 acts as a metastatic suppressor by directly regulating MMP9 in cervical cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 192-201.
- [22] 李力. 重视 HPV 感染与筛查[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(11): 801-803.
- [23] Zheng XH, Liang PH, Guo JX, et al. Expression and clinical implications of homeobox gene Six1 in cervical cancer cell lines and cervical epithelial tissues[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9): 1587-1592.
- [24] da Silva Cardeal LB, Brohem CA, Correa TC, et al. Higher expression and activity of metalloproteinases in human cervical carcinoma cell lines is associated with HPV presence[J]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(5): 713-719.
- [25] Cardeal LB, Boccardo E, Termini L, et al. HPV16 oncoproteins induce MMPs/RECK-TIMP-2 imbalance in primary keratinocytes: possible implications in cervical carcinogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33585.

(收稿日期: 2012-05-09 修回日期: 2012-08-19)

• 综 述 •

糖尿病周围动脉疾病的诊疗进展

任 宁, 李启富 综述, 程庆丰[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 400042)

关键词: 糖尿病; 周围动脉疾病; ABI 危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3547-03

周围动脉疾病(Peripheral arterial disease, PAD)是一组由于动脉狭窄或闭塞以至肢体供血逐渐减少的疾病。PAD患者

可无症状,也可逐渐发展为间歇性跛行或严重的肢体缺血,后者主要表现为肢体静息痛、缺血所致溃疡或坏疽。糖尿病伴

[△] 通讯作者, Tel: 13628482293; E-mail: cqf19760516@163.com.

PAD 患者罹患心血管疾病的发病率和病死率明显增加。而且在全球 1.2 亿~1.4 亿的糖尿病患者中,糖尿病患者出现 PAD 的风险明显增加。由于 PAD 是全身动脉粥样硬化性疾病的一部分,其预后与同时并存的冠心病、脑血管疾病密切相关,而伴糖尿病及吸烟者预后更差,约 5% 患者需行截肢术。间歇性跛行者 5 年生存率为 70%,10 年生存率为 50%,死亡者大多为心肌梗死或猝死,直接死于 PAD 的比较少。

1 病理生理过程

糖尿病不仅影响微血管,同样也影响大血管。糖尿病患者的血管疾病主要影响到中等动脉,加上异常的代谢状态,使得 PAD 的发病率增高。最主要的代谢异常是长期的高血糖状态、胰岛素抵抗和血脂异常,使得动脉易于粥样硬化。产生机制包括:(1)通过高糖血症、过量的游离脂肪酸、增强的氧化应激和 NO 合成酶抑制剂损害内皮细胞功能^[1]。(2)内皮渗透性增加,T 淋巴细胞迁移至内膜,使细胞因子的活化和分泌增强。单核细胞摄取被氧化的 LDL 分子到达皮下间隙形成泡沫细胞,从而导致脂肪条纹的形成,这就是动脉粥样硬化形成的前兆。内侧的血管平滑肌细胞迁移至脂肪条纹病变增加,这些细胞产生细胞外基质,促进动脉粥样硬化的形成^[2]。(3)在 DM 患者血小板表达的受体蛋白血管性血友病因子(von Willebrand factor,vWF)和纤维蛋白产物增加,导致 NO 和环前列腺素的产生减少,纤维蛋白原和血小板激活因子(如凝血酶和 vWF)的产生增加。血液中促凝剂水平的升高(如组织因子和 VII 因子),抗凝剂水平的下降(如抗凝血酶-III 和蛋白 C)导致凝血倾向增加,导致纤溶系统的损害^[3]。

2 PAD 的诊断

2.1 PAD 筛查 糖尿病患者诊断 PAD 的主要目的是早期治疗,降低动脉粥样硬化血栓性事件的风险,改善生活质量,减少残疾。除了详细的病史采集和体格检查外,还需进行以下检查明确诊断。

2.1.1 踝肱指数(ABI)筛查 尽管体格检查可提供重要信息,但需要更进一步的非侵入检查明确诊断。ABI 是一种重复性和准确性都良好的无创检查手段。ABI 被定义为踝部收缩压与上臂收缩压的比值,其正常范围为 1.00~1.40。在 PAD 患者中,踝部收缩压低于上臂收缩压,即 ABI 小于 1.0;ABI 小于 0.9 可诊断为 PAD。ABI 值 0.41~0.90 时,表明血流轻至中度减少,ABI \leq 0.40 为血流严重减少,发生静息痛和缺血性坏死的可能性较高。ADA 共识推荐对于大于 50 岁的糖尿病患者均应进行 ABI 筛查。对于处在正常范围(0.9~1.4)的患者,每 5 年均应再次行 ABI 筛查。而对于任何一个已有 PAD 症状的患者均应行此筛查。ABI 的测定对于有些糖尿病患者可能存在局限性,因为胫动脉的钙化可能致使血管无法收缩,导致 ABI 的值异常性增高($>$ 1.40)。在这种情况下,ABI 则无法区分患者是否存在动脉闭塞,其测值则不具有可信性。然而,ABI 测值增高仍可提示心血管事件发生的险增加,可进一步选择其他非侵入性检查来诊断 PAD^[4]。

2.1.2 活动平板负荷试验 对怀疑有下肢动脉疾病但 ABI 值正常的患者,可考虑行标准平板运动试验,得出下肢运动功能受限的客证据。同时可进行连续心电图检测观察诱发心肌缺血的诊断信息。运动后再次测量 ABI 值,与静息 ABI 值比较,均在正常范围者,则考虑跛行由其他因素引起。

2.2 多普勒血管超声 可直接对血管进行显像,检测动脉壁

厚度、湍流程度以及血液流速的改变等信息反映血管的狭窄程度和动脉粥样斑块病变情况。

2.3 核磁共振血管显像(MRA) MRA 对于明确下肢动脉病变的狭窄程度较为精确,但可能因血流等因素高估狭窄程度,而体内有金属物质的患者(如安置起搏器、除颤器和动脉瘤金属夹等)不能安全接受扫描,可以计算机断层扫描血管成像(CTA)替代。

2.4 计算机断层扫描血管成像(CTA) CTA 对下肢动脉病变的诊断价值较高,可反映下肢动脉狭窄程度以及斑块范围等信息。

2.5 数字减影血管造影术(DSA) DSA 是诊断下肢动脉疾病的“金标准”。但其为有创性,且对肾功能不全患者具有限制性,临床上一般不作为首选。在其他检查明确存在病变后,如需要介入治疗血管重建,再行血管造影检查以明确病变位置和程度。DSA 示下肢动脉狭窄大于或等于 50% 时诊断为下肢动脉疾病。DSA 诊断动脉狭窄分级如下,1 级:正常;2 级:轻度狭窄($<$ 30%);3 级:中度狭窄(30%~49%);4 级:次重度狭窄(50%~69%);5 级:重度狭窄(70%~89%);6 级:完全闭塞(\geq 90%)。

3 治疗

一旦糖尿病患者确定有 PAD,治疗目标是积极的改善心血管疾病的高危因素,包括吸烟、糖尿病、血脂异常以及高血压^[5-8]。并开始抗血小板治疗^[9]。同时,缓解间歇性跛行症状,从而改善功能,提高生活质量也是至关重要的。尿酸酶、链激酶等溶栓药物只对急性血栓性血管闭塞有效,对慢性闭塞无效。

糖尿病伴 PAD 患者心血管疾病发病率及死亡率的风险同样与血小板的活动以及炎症有关^[10]。抗血小板药物氯吡格雷比阿司匹林可有效改善血小板的活动。治疗的目标是防止血栓形成以及复合的血管事件的发生^[11]。ADA 共识推荐 PAD 患者必须使用一种抗血小板药物,而对于 PAD 伴糖尿病患者,使用氯吡格雷比阿司匹林收获更多^[12]。

为缓解间歇性跛行,患者需要定期进行运动训练。运动治疗最佳治疗结果需要在监督下才能达到,且由反复的日常行走伴间断性休息和每周逐渐增加的行走时间及行走速度组成^[13-14]。药物治疗可作为运动治疗的辅助治疗。在美国,被批准用来对症治疗间歇性跛行的药物有两种:己酮可可碱和西洛他唑^[15],并不推荐前列腺素作为治疗跛行或缺血患足的首选药物^[16]。其他药物如维生素 E、睾酮、银杏、盐酸肌醇酯、去纤苷、维拉帕米和精氨酸治疗 PAD 得到一些肯定的结果,但缺乏大规模临床试验的评估^[17-19]。

严重的肢体缺血是截肢的前兆,需要紧急治疗。保守治疗包括局限的溃疡清创,准备舒适的鞋子,使用非粘性敷料,辅助伤口愈合技术和感染的治疗^[20]。手术引流和清创往往为了缓解感染,血运重建通常也是必要的^[15]。目前比较有效的血运重建术主要是经皮球囊血管成形术(PCTA)(伴或不伴支架植入)和外科血管成形术(通过旁路将自体静脉或人工材料移植至病灶处或是对病灶处行动脉内膜切除术)^[21]。事实上,血运重建是缺血患足患者的首选治疗,没有血运重建的清创手术往往导致较大的伤口不易愈合^[22]。缺血患足的成功管理要求不仅治疗有临床症状(溃疡和感染)的肢体,也需治疗潜在的缺血肢体。

应用生长因子以及干细胞治疗治疗显著的肢体缺血正处于临床试验阶段,该方法是通过促进侧枝血管再发育来增加血流,慢性闭塞的主干血管可不需要血管重建,其有效性有待于进一步研究,是一种值得关注的治疗新途径。

对因静息痛严重影响生活质量的患者,可考虑使用腰椎交感神经切除术和脊髓刺激法。研究表明,上述两种方法可缓解患者的疼痛症状,但在降低截至率和死亡率方面没有收益^[23-24]。

4 展 望

糖尿病患者易于发生 PAD。在糖尿病人群中,PAD 发生早,进展快,且多为无症状。对于 PAD 患者,良好的生活方式会得到很好的收益。对于通过改善生活方式仍得不到很好收益的患者则建议药物治疗。对于糖尿病患者,抗血小板治疗不仅可延迟 PAD 的发生发展,还可以减少心血管事件的发生。在早期,积极进行风险因素的管理以及血运重建可改善糖尿病伴 PAD 患者的预后。

参考文献:

- [1] Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 921-929.
- [2] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2570-2581.
- [3] Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(1): 4-14.
- [4] Rabkin SW, Chan SH, Sweeney C. Ankle-brachial index as an indicator of arterial stiffness in patients without peripheral artery disease[J]. *Angiology*, 2012, 63(2): 150-154.
- [5] Hackam DG, Goodman SG, Anand SS. Management of risk in peripheral artery disease: Recent therapeutic advances[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(1): 35-40.
- [6] Carter RE, Lackland DT, Cleary PA, et al. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2646-2648.
- [7] Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development[J]. *Cleve Clin J Med*, 2006, 73 Suppl 4: S8-14.
- [8] Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35(6): 701-708.
- [9] Poredos P, Jezovnik MK. Antiplatelet and antithrombotic treatment of patients with peripheral arterial disease[J]. *Inter Angiol*, 2010, 29(1): 20-26.
- [10] Drouet L, Bal dit Sollier C, Henry P. The basis of platelets: platelets and atherothrombosis: an understanding of the lack of efficacy of aspirin in peripheral arterial disease (PAD) and diabetic patients[J]. *Drugs*, 2010, 70 Suppl 1: 9-14.
- [11] Casillas JM, Troisgros O, Hannequin A, et al. Rehabilitation in patients with peripheral arterial disease[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2011, 54(7): 443-461.
- [12] Olusegun O, Osinbowale, Richard V, et al. Benefits of Exercise Therapy in Peripheral Arterial Disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011, 53(6): 447-453.
- [13] Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication[J]. *Vasc Med*, 2010, 15(13): 181-188.
- [14] Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD006544.
- [15] Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): CD006888.
- [16] Wilson AM, Harada R, Nair N, et al. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm[J]. *Circulation*, 2007, 116(2): 188-195.
- [17] Reiter M, Bucek R, Stumpflen A, et al. Prostanoids for intermittent claudication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1): CD000986.
- [18] Hinchliffe RJ, Andros J, Apelqvist G, 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.
- [19] Arain FA, Cooper LT. Peripheral arterial disease: Diagnosis and management[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(3): 944-950.
- [20] Burns J, Wegener C, Begg L, et al. Randomized trial of custom orthoses and footwear on foot pain and plantar pressure in diabetic peripheral arterial disease[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(9): 1464-5491.
- [21] Gian P, Fadini C, Agostini, A, et al. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease-Meta-analysis and systematic review of the literature[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 10-17.
- [22] Ruiz-AJ, Marquez CS. Effectiveness of lumbar sympathectomy in the treatment of occlusive peripheral vascular disease in lower limbs: systematic review [J]. *Med Clin(Barc)*, 2010, 134(11): 477-482.
- [23] Klomp HM, Steyerberg EW, ESES study group. What is the evidence on efficacy of spinal cord stimulation in (subgroups of) patients with critical limb ischemia? [J]. *Ann Vasc Surg*, 2009, 23(3): 355-363.
- [24] Luc GY, Claeys W, Berg S, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic critical limb ischemia[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 1): 259-265.