

· 专家论坛 ·

糖尿病下肢动脉病变的早期筛查与规范化管理

吴静 冉兴无

四川大学华西医院内分泌代谢科, 糖尿病足诊治中心, 创面修复创新中心, 成都 610041

通信作者: 冉兴无, Email: ranxingwu@163.com

【摘要】 糖尿病下肢动脉病变是糖尿病患者常见的并发症之一, 其动脉粥样硬化病理机制导致极高的心脑血管事件和下肢截肢风险, 造成残疾、死亡和严重的社会经济负担。早期筛查是改善疾病预后的重要环节, 结合全面的血管病变评估结果推定诊断。临床疑诊患者应立即完善全面的病情评估, 并给予规范化管理。本文就糖尿病下肢动脉病变诊疗策略的临床研究进展进行综述, 以加强疾病的综合管理水平。

【关键词】 糖尿病下肢动脉病变; 动脉粥样硬化; 筛查; 管理

基金项目: 四川省科学技术厅科研项目(2021JDKP0044); 四川大学华西医院学科发展 1.3.5 工程项目(ZYGD18025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210922-09064

Early screening and standardized management of artery disease in diabetic lower extremity Wu

Jing, Ran Xingwu. Innovation Center for Wound Repair, Diabetic Foot Care Center, Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Ran Xingwu, Email: ranxingwu@163.com

【Abstract】 Diabetic lower extremity arterial disease is one of the common complications of diabetic patients. Its pathological mechanism of atherosclerosis makes a high risk of cardiovascular, cerebrovascular events and lower extremity amputation, causing disability, death and severe socioeconomic burden. Early screening is an important part of improving prognosis, and the timely diagnosis is presumed based on the comprehensive assessment of vascular disease. Clinical suspected patients should do an overall condition assessment immediately, then the standardized management should be given. The review summarizes the findings of the latest researches on diagnosis and treatment of diabetic lower extremity arterial disease to strengthen the level of comprehensive disease management.

【Keywords】 Diabetic lower extremity arterial disease; Atherosclerosis; Screening; Management

Fund program: Science and Technology Bureau of Sichuan Province(2021JDKP0044); 1.3.5 Project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University(ZYGD18025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210922-09064

外周动脉疾病(peripheral arterial disease)是指冠状动脉、脑血管以外的主动脉及其分支管腔发生动脉粥样硬化引起的血管狭窄、闭塞或瘤样扩张^[1], 下肢动脉病变(lower extremity arterial disease, LEAD)为其主要表现形式。糖尿病与下肢动脉粥样硬化病变并存构成了糖尿病LEAD, 由于其与冠状动脉、脑血管疾病在危险因素、发病机制及病理改变等方面存在诸多共性, 因此并发心脑血管和肢体不良事件的风险极高且预后更差^[2]。虽然目前学界

制定的基于疾病全面评估的诊断标准及基于三级预防的多学科管理策略已相对完善, 但在近年来的临床实践过程中, 如何早期识别及权衡内科治疗的获益与风险等问题仍面临挑战。因此, 本文就糖尿病LEAD早期筛查与规范化管理的研究进展进行简要综述, 以提高对该疾病识别及防治能力, 切实改善患者生存质量及疾病现状。

1 糖尿病 LEAD 的流行病学研究

1.1 糖尿病合并 LEAD 人口老龄化, 吸烟、久坐

等不良生活方式及代谢综合征高患病率现状使外周动脉疾病成为新兴的公共卫生负担。据估计,全球范围内约有 2 亿人受其所困,其中三分之二以上居住在低收入和中等收入国家^[3]。中国 2 型糖尿病 (T2DM) LEAD 流行病学调查研究显示,50 岁以上 T2DM 患病人群 LEAD 总患病率为 21.2%,漏诊率高达近 50%^[4]。考虑到年龄范围、诊断标准界定、患者临床表现及严重程度、就诊或接受检查情况等存在的差异,糖尿病人群罹患 LEAD 的真实患病率仍不明确,可能远高于现存的流行病学调查结果。

1.2 LEAD 危险因素 糖尿病在 LEAD 发病危险因素中仅次于吸烟(特别是未戒者),其病程和严重程度[糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 水平]与 LEAD 发病风险、严重程度、并发心血管及肢体不良事件的风险相关^[2]。其他危险因素包括增龄、血糖波动、高血压(特别是收缩压)、高的低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 血症、高胰岛素血症、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、炎症标志物、合并微血管或神经并发症以及一级亲属心血管疾病家族史等^[5]。总体来看与心血管疾病发病危险因素相似,因研究对象经济条件、健康意识、医疗水平及基础疾病干预程度不同而存在差异,并与 LEAD 发病、严重程度、下肢动脉灌注恶化及心血管发病风险相关。

2 糖尿病下肢动脉粥样硬化改变

糖尿病 LEAD 是糖尿病最常见的并发症之一,是糖尿病足发生、发展最重要的病理生理机制之一,其主要发病机制为动脉粥样硬化形成。机体代谢紊乱、免疫功能障碍、血液流变学及血小板异常协同形成的“慢性炎症反应-氧化应激-血管内皮功能障碍”是糖尿病多种慢性血管并发症发病的共同通路^[5],也是动脉粥样硬化形成的病理生理基础。两种疾病结合者更易出现膝下动脉病变、血栓形成以及血管钙化^[6],导致动脉狭窄或闭塞进而诱发肢体缺血^[7]。

疾病早期或尚未出现血流动力学异常时,患者通常无症状或仅表现为步行距离或速度下降、下肢乏力、麻木、冷感或疼痛等不典型症状,体检或可发现皮温异常及肢端动脉(足背动脉和胫后动脉)搏动减弱或消失。病变累及供血骨骼肌动脉时,肌肉血流和局部氧供减少,表现为间歇性跛行^[8]。但仅 10%~20% 的患者出现此典型症状^[6],作为评估 LEAD 的重要依据,一旦发现应高度警惕。下肢动脉灌注进一步恶化为严重肢体缺血 (CLI),以肢体静息痛、远端皮肤缺血性溃疡和动脉闭塞性坏疽等

为表现。此外,动脉粥样硬化症作为全身性疾病,患者并发心源性猝死、缺血性脑卒中、心肌梗死等事件的风险较高。

3 早期筛查及重要性

糖尿病 LEAD 预后与血管受累及临床表现的严重程度密切相关。早期无症状、不典型症状的隐匿性、休息后可缓解性、典型症状的罕见性是造成疾病早期不重视、漏诊率高并逐步进展的重要原因。因此,及早识别并积极防治可延缓疾病进程,降低不良肢体事件及心血管疾病发生与死亡风险,改善疾病预后。

50 岁以上糖尿病患者应常规进行筛查,特别是具有发病高危因素的患者每年至少筛查一次,出现阳性症状、体征的糖尿病患者无论年龄大小均应立即进行全面的血管状况评估^[9],包括临床表现、血管病变与血流动力学变化等。

3.1 临床初筛 对糖尿病患者进行详尽问诊及细致的体格检查是初筛的重要办法。相关病史询问包括是否存在步行速度减慢、下肢疲乏麻木、发凉、疼痛以及特征性间歇性跛行和静息痛等症状。体格检查包括对皮肤、毛发和下肢皮肤温度的总体评估,肢端动脉搏动触诊以及颈动脉和股动脉杂音听诊等。

3.2 非侵入性仪器评估 多数患者早期症状不明显,临床检查的敏感性又受限于医师经验、个体差异、医疗机构条件及门诊时限等。此外,多种疾病可以下肢运动能力降低和肢体不适为表现,即使是典型的间歇性跛行仍可由神经、脊髓和血管等多种原因导致。因此,仅凭临床检查评估诊断 LEAD 并不充分^[2]。

美国糖尿病协会已建议将评估踝肱指数 (ABI) 作为 LEAD 筛查的一线非侵入性检测方法^[10]。多普勒双功超声 (DUS)、磁共振血管造影 (MRA) 或近红外光谱 (NIRS) 法测量 ABI 的可靠性和有效性最强^[11],但对操作者技术要求较高,临床实施困难,目前多采用相对简单的自动血压脉波检测仪。ABI ≤ 0.9 提示可能存在 LEAD,受血管钙化、功能失调或合并上肢动脉病变等因素影响出现假性增高时 (ABI > 1.4),可采用趾肱指数 (TBI) 或行 ABI 运动负荷试验作补充检测^[12]。脚趾收缩压、踝关节压力、最大步行距离 (MWD) 以及经皮氧分压 (TcPO₂) 测定可被视为诊断 LEAD 的辅助依据,TcPO₂ 还对评估下肢缺血程度以及伤口愈合或需要截肢的可能性有一定的临床价值。

3.3 影像学检查 DUS 检查发现下肢动脉粥样硬化斑块或钙化、中内膜厚度 (IMT) 增厚达 1 mm 以上、一支或多支血管节段性狭窄或闭塞等可辅助临床医生对交界性 ABI 或 ABI 假性增高的患者做出明确诊断。与 ABI 相比,超声检查能够显示血管内部结构以进行解剖学和血流动力学血管评估且较少受动脉钙化影响,多普勒波形分析中反映正常血流动力学状态的三相波形的存在还对排除 LEAD 具有最佳性能^[12]。

数字减影血管造影 (DSA) 过去常被用作下肢血管疾病诊断的金标准,同计算机体层摄影血管造影 (CTA) 及 MRA 可为动脉再血管化决策和动脉闭塞定位提供信息^[11]。但因其价格昂贵及有创性,通常并不用于早期 LEAD 筛查,仅作为介入治疗的辅助手段。

3.4 实验室检查 除血管病变评估外,肝、肾功能及血脂水平检查可为动脉粥样硬化提供病因并提示并发 LEAD 的风险^[11],常与 HbA1c、糖化血清白蛋白等作为糖尿病患者定期监测指标以及调整治疗策略的依据。

4 规范化管理与临床实践反馈

确定动脉病变存在的同时还需评估血流灌注缺损的严重程度、患者基础健康状况、是否合并其他并发症或合并症,若有皮肤病变还需评估伤口情况、是否感染等综合特征^[12],以给予个体化的规范管理。治疗目标包括改善间歇性跛行患者的功能状态、预防肢体缺血导致的溃疡和坏疽、预防截肢或降低截肢平面、预防心血管事件及全身性动脉粥样硬化疾病进展^[9]。

4.1 疾病教育与生活方式干预 提高公众对 LEAD 及其危险因素的认识可获得良好的健康效益,加强糖尿病患者自我管理教育及基层医师培训可以有效改善疾病预后。糖尿病患者需接受生活方式干预并定期进行并发症筛查,以降低各种并发症的发生。

4.2 监督下运动锻炼 运动诱发疼痛、休息后缓解的疾病特点使多数患者形成减少运动以缓解症状的错误认知。实际上包括接受血运重建的 LEAD 患者在内,若条件允许均应接受有监督的运动功能锻炼以提高下肢活动能力、改善肢体血液循环、预防足底微循环障碍和血栓形成^[13]。

4.3 药物治疗

4.3.1 血糖管理 二甲双胍、二肽基肽酶-4 抑制

剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂等多种口服降糖药的心血管安全性及对 LEAD 的益处已被证实。需要特别注意的是,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (主要是卡格列净) 或因其血容量降低机制而诱发 LEAD,临床使用时应权衡利弊并定期监测体重和血压^[14]。口服降糖药无法良好控制血糖时,强化胰岛素治疗或可预防或延缓 LEAD 的发生、发展。已证实强化血糖控制 ($HbA1c < 7\%$) 在延缓 LEAD 进展及心血管获益的优势,但考虑到低血糖风险和预期寿命内获益问题,对老年或病程长的糖尿病患者应适当放宽血糖控制标准^[15]。

4.3.2 血压控制 较低和较高的收缩压均与心血管和肢体不良事件发生风险增加相关^[16],因此,糖尿病合并高血压患者需根据个体情况合理降压。选择降压药物需考量利尿剂的降压效果与下肢并发症风险增加之间的关系,此种风险是否适用于其他降压药物仍有待评估^[14]。

4.3.3 调脂治疗 总胆固醇和 LDL-C 水平是糖尿病调脂治疗的主要目标,首选他汀类或联合其他调脂药物治疗^[17]。对于基线 LDL-C 及脂蛋白 (a) 水平较高的患者,额外使用 PCSK9 抑制剂可以降低严重 LEAD、静脉血栓及心脑血管事件的发生风险^[18]。

4.3.4 抗血小板药物 建议有症状或既往接受血管重建术的患者使用抗血小板药物,已证实阿司匹林、氯吡格雷等具有减少心血管和肢体不良事件的能力^[1]。双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 指针对血小板聚集的两种不同途径进行干预,可以降低重度 LEAD 或 CLI 患者主要不良心脑血管事件及主要不良肢体事件发生率,但这种益处可能以出血风险增加为代价^[2],是否适用于轻症患者,临床应用的安全性、有效性及使用方式仍需行更多研究证实。

4.3.5 血管扩张剂 西洛他唑、前列地尔、贝前列素钠、沙格雷酯和己酮可可碱等多种血管扩张剂可以改善 LEAD 患者下肢运动功能,特别是对于间歇性跛行患者^[17],尚无证据表明其对 CLI 及心血管的保护作用。但该类药物存在头痛、眩晕、心悸、腹泻或心血管事件等不良反应,与其他药物如抗板药和抗凝剂联用时需谨慎。

4.4 转介血管外科 采用上述治疗仍不能改善症状或 CLI 患者应尽快完善血管及创面评估,转介血管外科择期行外科或血管腔内 (球囊扩张、支架植入及旁路移植等) 血运重建手术。治疗方式选择取

决于动脉病变的解剖位置、范围和长度,患者健康状况,治疗团队经验以及医疗机构条件等,特别是球囊扩张治疗应权衡压力与损伤的关系。术后可能存在的血管再狭窄问题可以通过联合内科药物治疗等进行预防和缓解,对于改善患者肢体血流供应情况、缓解临床症状、改善患者生存质量具有一定的临床意义。

4.5 无选择 CLI 患者管理 对于不能耐受或血管条件不满足手术要求的 CLI 患者,病灶稳定者可试用包括外用生长因子、自体富血小板凝胶、干细胞移植及高压氧等糖尿病慢性创面特殊治疗。下肢疼痛无法忍耐、病灶感染扩散或恶化进展者,及时行截肢术有助于挽救患者生命。

5 小结

糖尿病 LEAD 是动脉粥样硬化症中一种普遍但未得到充分诊治的疾病。随着指南推荐的糖尿病 LEAD 筛查、评估、治疗、康复与预防全程管理模式的广泛应用,反馈出多种诊疗措施的临床获益与风险。因此,需加强糖尿病 LEAD 研究并及时更新防治策略,以实现临床获益。新型冠状病毒肺炎流行的大环境为糖尿病 LEAD 的规范化管理提供了挑战与机遇,多学科及跨学科协作融合、构建互联网+医疗管理平台、加强基层及青年医师培训、护足鞋和鞋垫研发与转化成为未来疾病防治的发展趋势。随着分子细胞水平机制研究的深入,靶向药物的研制也或成为治疗糖尿病血管并发症的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71 (2): 111. DOI: 10.1016/j.rec.2017.12.014.
- [2] Essa H, Torella F, Lip GYH. Current and emerging drug treatment strategies for peripheral arterial disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (13): 1603-1616. DOI: 10.1080/14656566.2020.1774556.
- [3] Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis [J]. Lancet, 2013, 382 (9901): 1329-1340. DOI: 10.1016/S0140-6736 (13) 61249-0.
- [4] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study [J]. J Diabetes Complications, 2018, 32 (2): 150-156. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.003.
- [5] 张梦丹, 朱凌燕, 刘玉. 糖尿病性下肢血管病变发病机制的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (6): 174-177. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.06.070
- [6] Barnes JA, Eid MA, Creager MA, et al. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2020, 40 (8): 1808-1817. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314595.
- [7] Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic disparities between peripheral artery disease and coronary artery disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40 (9): 1982-1989. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312864.
- [8] Spannbauer A, Chwała M, Ridan T, et al. Intermittent claudication in physiotherapists' practice [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2470801. DOI: 10.1155/2019/2470801.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范 [J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5 (2): 8288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.02.006
- [10] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S124-138. DOI: 10.2337/dc19-S011.
- [11] Donohue CM, Adler JV, Bolton LL. Peripheral arterial disease screening and diagnostic practice: a scoping review [J]. Int Wound J, 2020, 17 (1): 32-44. DOI: 10.1111/iwj.13223.
- [12] Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36 Suppl 1: e3277. DOI: 10.1002/dmrr.3277.
- [13] Jansen SC, Abaraogu UO, Lauret CJ, et al. Modes of exercise training for intermittent claudication [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 8 (8): CD009638. DOI: 10.1002/14651858.
- [14] Lin C, Zhu X, Cai X, et al. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20 (1): 91. DOI: 10.1186/s12933-021-01276-9.
- [15] Höbaus C, Herz CT, Wrba T, et al. Peripheral arterial disease and type 2 diabetes: older patients still exhibit a survival benefit from glucose control [J]. Diab Vasc Dis Res, 2020, 17 (2): 1479164120914845. DOI: 10.1177/1479164120914845.
- [16] Fudim M, Hopley CW, Huang Z, et al. Association of hypertension and arterial blood pressure on limb and cardiovascular outcomes in symptomatic peripheral artery disease: the EUCLID trial [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2020, 13 (9): e006512. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006512.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [18] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. Circulation, 2020, 141 (20): 1608-1617. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524.

(收稿日期: 2021-09-22)