

• 论著 •

股动脉介入置管保留尿激酶和丹参 及山莨菪碱治疗糖尿病足的临床研究

韩会民, 王树国, 蒋晓宇, 徐荣慧

(黑龙江省大庆市第四医院内分泌科, 黑龙江 大庆 163712)

【摘要】 目的:探讨股动脉介入置管保留尿激酶、丹参及山莨菪碱治疗糖尿病足的临床应用价值。方法:30例糖尿病足患者,随机分为保守治疗组(对照组,15例)和介入置管保留治疗组(治疗组,15例)。对照组在合理饮食、控制血糖、抗炎及营养神经等治疗基础上,对坏疽局部采用蚕食的方法进行清创,根据坏疽的肉芽生长情况局部应用去腐或生肌中药膏剂外敷,促进肉芽组织生长。治疗组在上述治疗基础上,采用Seldinger穿刺术对患侧下肢动脉行下肢动脉数字减影(DSA)造影,确定病变范围后介入置管保留,每日经导管动脉脉冲式给予尿激酶 50~100 kU,复方丹参 20~40 ml,山莨菪碱 20~40 mg,最后肝素 0.2 ml 封管,疗程 1~3 周。术后常规全身抗凝治疗,6 个月后复查下肢血管造影。结果:介入置管保留给药治疗组的总有效率为 86.7%,而对照组为 53.3%,差异有显著性($P < 0.05$);介入治疗可以改善糖尿病足下肢动脉的血液灌注,缩短溃疡愈合时间及住院时间。同时,通过合理饮食、控制血糖、抗炎、营养神经和改善血液循环及局部清创应用中中药膏剂外敷等综合治疗,其治疗的近期效果令人满意,无严重并发症发生。结论:股动脉介入置管保留尿激酶、丹参及山莨菪碱治疗糖尿病足可获得满意的临床效果,大大降低病残率。

【关键词】 糖尿病足;股动脉;介入治疗;置管;尿激酶;丹参;山莨菪碱

中图分类号:R242 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)04-0234-03

Clinical study on interventional therapy of urokinase, salvia miltiorrhiza injection and anisodamine via femoral artery catheter for diabetic foot ulcer HAN Hui-min, WANG Shu-guo, JIANG Xiao-yu, XU Rong-hui. Department of Endocrinology, the Fourth Hospital, Daqing 163712, Heilongjiang, China

【Abstract】 Objective: To explore the clinical value of application of interventional therapy with urokinase, salvia miltiorrhiza injection and anisodamine via femoral artery catheter for diabetic foot ulcer. **Methods:** Thirty diabetic patients with foot ulcers were examined by lower extremity digital subtraction arteriography (DSA) with simultaneous ultrasonic Doppler examination for correlative study, and were randomly divided into interventional treatment group ($n=15$) and conventional treatment group ($n=15$). The patients in conventional treatment group were treated with appropriate diet, blood sugar control, anti-infection, nervous nutrition, etc. Additionally, the ulcer tissues were cleaned, and a traditional Chinese medical ointment that has the action of removing necrotic tissues and promoting granulation was used for external application to promote granulation. In the patients of intervention treatment group, on the basis of the therapy of conventional treatment group, DSA was performed at the artery of abnormal lower extremity by seldinger technique to ensure the site of illness, and then a catheter was implanted in the artery for administration of urokinase (50-100 kU), salvia miltiorrhiza (20-40 ml) and anisodamine (20-40 mg), then 0.2 ml of heparin was used to seal the catheter. The therapeutic course was 1-3 weeks. Anti-coagulative treatment was used conventionally after operation, and DSA was re-performed after 6 months. **Results:** The total effective rate of interventional treatment group was 86.7%, and it was 53.3% in conventional treatment group. Interventional therapy by implanting catheter in femoral artery for diabetic foot ulcer could improve the blood circulation of lower extremity, decrease the times of healing and hospitalization, and the effects of conventional treatment group were markedly satisfactory. No serious complications were observed. **Conclusion:** Use of interventional therapy of urokinase, salvia miltiorrhiza injection and anisodamine via femoral artery catheter for diabetic foot ulcer may result in satisfactory clinical effects and reduce disability.

【Key words】 diabetic foot; femoral artery; interventional therapy; catheter implantation; urokinase; salvia miltiorrhiza; anisodamine

糖尿病足(diabetic foot, DF)坏疽是糖尿病严重的慢性并发症之一,为下肢血管病变、神经病变和感染共同作用的结果。引起 DF 坏疽最常见的病因是溃疡,按照病变的性质溃疡可以分为神经性溃疡、缺血性溃疡和混合性溃疡,大多数是混合性溃疡,单纯缺血性溃疡或神经性溃疡很少见^[1]。因此,糖尿病下肢血管病变的发生率高,下肢截肢率要比正常人高 5~10 倍^[2]。糖尿病合并肢端坏疽很难愈合,传统的 DF 治疗效果不理想。本研究中采用股动脉介入置管保留尿激酶、丹参及山莨菪碱治疗 DF,效果显著,值得临床推广。

1 资料与方法

1.1 临床资料:2003 年 1 月—2004 年 12 月住院的 DF 溃疡患者 30 例,按入院顺序随机分为保守治疗组(对照组)15 例和介入置管保留治疗组(治疗组)15 例。男 24 例,女 6 例;年龄 45~74 岁,平均为 68.5 岁;糖尿病病程 5~18 年。下肢溃疡按 Wagner 法^[3]分级:Ⅰ级 6 例,Ⅱ级 8 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 4 例。合并症:高血压 23 例,高血脂 14 例,心肌病变(冠心病)19 例,视网膜病变(白内障)23 例,周围神经病变 28 例,合并感染 27 例。

1.2 治疗方法:入院后对两组患者进行血常规、凝血及肝、肾功能检查,同时行双下肢动、静脉多普勒检查,对两组 DF 患者均予合理饮食、控制血糖、抗炎及营养神经等基础治疗,坏疽局部采用蚕食方法进行清创,根据坏疽的肉芽生长情况局部应用去腐或生肌中药膏剂外敷,促进肉芽组织生长。治疗组在此基础上应用德国西门子 850 mA 数字减影(DSA)机,采用 Seldinger 穿刺术对患侧下肢动脉行 DSA 造影,确定病变范围后介入置管保留,进行溶栓、扩血管及改善微循环治疗,每日经导管动脉脉冲式给药,注入尿激酶 50~100 kU、复方丹参 20~40 ml、山莨菪碱 20~40 mg,最后用 0.2 ml 肝素封管。根据出、凝血检测指标调整肝素及尿激酶用量,疗程为 1~3 周,6 个月后复查血管造影。

1.3 疗效判定标准^[4]:主要依据病变 Wagner 法分级下降情况及自觉症状改善情况进行判断。显效:病变下降 2 级,创面愈合 80%以上,自觉症状消失或已不明显;有效:病变下降 1 级,创面愈合 40%以上,自觉症状明显减轻;无效:治疗前后病变无改善或上升 1 级。

1.4 统计学处理:各项数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间差异的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较:本组 30 例患者中性别构成差异有显著性,以男性较多,占 80.0%(24/30 例)。治疗组显效 8 例,有效 5 例,无效 2 例,总有效率为 86.7%;对照组显效 5 例,有效 3 例,无效 7 例,总有效率为 53.3%。两组总有效率比较差异有显著性($P < 0.05$)。提示性别因素与股动脉介入置管保留尿激酶、丹参及山莨菪碱治疗的疗效无相关性。两组治疗前后 Wagner 分级见表 1。

表 1 两组治疗前后 Wagner 分级比较
Table 1 Comparison of Wagner grade before and after treatment between two groups

组别	例数	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	
治疗组	治疗前	15	3	4	6	2
	治疗后	13	6*	2*	4*	1
对照组	治疗前	15	3	4	6	2
	治疗后	15	3	5	5	2

注:与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$

2.2 血管造影的表现(表 2):15 例行介入治疗的患者治疗前血管造影显示,7 例有多部位狭窄,8 例单个部位狭窄者以胫动脉多见。

表 2 治疗组 15 例患者治疗前血管狭窄情况
Table 2 Vascular stenosis of 15 patients in treatment group before treatment

动脉名称	例数(例)	狭窄节段数(处)	狭窄程度评分(分)
股动脉	1	1	0
腘动脉	3	2	1
胫动脉	4	2~4	1
混合多动脉	7	2~5	1~2

注:血管狭窄程度评分:狭窄程度 $< 50\%$ 为 0 分;狭窄程度在 50%~75%为 1 分;狭窄程度在 75%~100%为 3 分^[5]

2.3 介入治疗的近期疗效(表 3):15 例接受介入治疗患者中 8 例临床疗效明显,与住院前相比术后足部皮肤温度升高,血供明显改善,足背动脉搏动增强,且通过控制血糖、血压、血脂及局部换药等治疗措施,肉芽组织生长快,DF 溃疡愈合较快,患肢麻木、疼痛明显改善,近期疗效较满意;2 例行双下肢动脉造影显示下肢动脉堵塞,临床疗效不明显,后采用下肢截肢治疗。8 例有效者半年后复查双下肢动脉血管造影检查血管狭窄情况明显好转,管腔直径大于 50%,血管内血流通畅,未见再狭窄及闭塞情况,其中 5 例原准备截肢的患者经过介入治疗,患肢血供恢复,创面修复而避免截肢。治疗组患者溃疡愈合时间及住院时间均明显缩短(P 均 < 0.05),但直接住院费用差异无显著性($P > 0.05$)。

2.4 介入治疗的成功率及并发症:介入治疗总有效

率为 86.7%。所有患者术中及术后未发生血肿、血管破裂及远端血管栓塞等并发症。

表 3 两组治疗预后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Prognostic parameters in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	溃疡愈合时间(d)	住院时间(d)	住院费用(元)
治疗组	15	65.2±9.5	30.2±2.7	17 636±4 586
对照组	15	89.6±17.1	40.8±18.5	16 291±6 145
t 值		2.276	2.209	0.706
P 值		<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

DF 是因糖尿病血管病变和(或)神经病变和感染等因素,导致糖尿病患者或下肢组织破坏的一种病变。流行病学研究表明,约 85% 的糖尿病患者下肢截肢前有足部溃疡,而且存在周围神经病变、血管病变和感染的共同作用,引起溃疡的发生与发展,从而导致坏疽和截肢。据报道,在所有住院的糖尿病患者中,DF 占 47%,足溃疡和感染是美国和英国糖尿病患者住院的首位原因,由此带来的沉重经济负担,使美国每年的此项住院费用超过 3.5 亿美元,非创伤性截肢中一半是由糖尿病引起的^[5]。

感觉神经病变是 DF 的重要原因。60%~70% 的糖尿病患者有神经病变,多呈袜套样分布的感觉异常,甚至感觉缺失。据文献报道,美国每年有 3% 的糖尿病患者发生足溃疡,足溃疡是截肢的主要原因,约占 40%^[6]。研究表明,DF 溃疡患者在初次就诊时约 50% 为神经性溃疡,约 50% 为神经-缺血性溃疡^[7]。国内 DF 溃疡以神经-缺血性溃疡为主,神经性溃疡较少见^[8]。英国的一项研究随访了 469 例(连续 4 年)以往无足溃疡的糖尿病患者,结果发现,4 年内有 10.2% 的患者发生足溃疡^[9]。

DF 的发病机制是代谢紊乱、高血糖、高血脂、高糖化血红蛋白等及其他致病因子,使血管腔狭窄和阻塞,毛细血管内皮细胞损伤与增生,基底膜增厚,微循环障碍,动脉粥样硬化,进而使神经细胞变性及功能障碍,导致肌肉萎缩,肌腱、韧带失去张力平衡而产生足变形及夏科关节,在损伤和感染基础上发生足坏疽。血管栓塞可引起糖尿病患者溃疡和坏疽,糖尿病患者外周血管动脉硬化的发生率增加,其血管病变的发生年龄和发生率也比非糖尿病患者早且高,病变较弥漫^[10]。从本研究中发现,DF 合并血管病变者较单纯由神经病变所致的 DF 预后差。

本研究对 15 例 DF 患者施行了介入留置导管保留给药进行溶栓、扩血管及改善微循环等综合治疗,且我们主张在全身使用抗凝剂基础上,局部使用溶栓药物,宜少量多次给药,可增加治疗过程中的安

全性。目前国内多采用尿激酶 2 000~4 000 U/min 持续灌注^[11],我们采用小剂量、短时间推注也达到理想效果。丹参具有抑制血液凝固、促进纤溶、降低血黏度、抑制血小板聚集的作用,同时具有活血化瘀作用。山莨菪碱的解痉作用选择性相对较高,大剂量时也能解除小血管痉挛,扩张外周血管,增加组织灌流量,改善微循环。山莨菪碱还具有细胞保护作用,提高细胞对缺氧、缺血的耐受性,从而稳定溶酶体膜和线粒体等亚细胞结构,减少溶酶的释放和休克因子的产生,且不良反应较阿托品少,已被广泛应用于临床。治疗后临床疗效明显,足部皮肤温度升高,血供明显改善,足背动脉搏动增强。通过控制血糖、血压、血脂及局部换药等治疗措施,肉芽组织生长快,DF 溃疡愈合较快,患肢麻木疼痛明显改善。与对照组比较,明显缩短住院时间和溃疡愈合时间,减轻患者家属负担,提高患者生活质量,具有良好的社会效益。DF 血管病变范围广,病变可累及单侧及双侧数支动脉,并呈节段性分布,外科手术难以处理较大范围的病变,而介入治疗更适合于患者,在一般情况下可施行股动脉留置导管保留局部用药治疗 DF,以保持下肢血管的通畅性,促进 DF 溃疡较快愈合。

参考文献:

- [1] 许樟荣. 糖尿病足病变诊断和治疗[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9: 180-183.
- [2] 潘长云, 高研, 袁申元, 等. 2 型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9: 323-326.
- [3] New J P, McDowell D, Burns E, et al. Problem of amputations in patients with newly diagnosed diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 1998, 15: 760-764.
- [4] Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers[J]. Diabetes Care, 1998, 21: 625-630.
- [5] Pedowitz W J. Diagnosis and treatment of infections of the diabetic foot[J]. Foot Ankle Clin, 1997, 2: 89-98.
- [6] Boulton A I M, Gries F A, Jervell J A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab[J]. Diabet Medtab, 1998, 24 Suppl 13: 33-65.
- [7] Laughlin R T, Callhoun J H, Mader T T. The diabetic foot[J]. Am Acad Orthop Surg, 1995, 3: 218-225.
- [8] Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, et al. Report of the Diabetic Foot and Amputation Group[J]. Diabet Med, 1996, 13(9 Suppl 4): S27-42.
- [9] Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19: 174-177.
- [10] 蒋世良, 戴汝平, 徐仲英, 等. 动脉内溶栓治疗外周动脉性病变(附 10 例报告)[J]. 中华放射学杂志, 1994, 28: 161.
- [11] 李彦豪. 实用介入诊疗技术图解[M]. 北京: 科技出版社, 2002: 357-359.

(收稿日期: 2006-01-02 修回日期: 2006-05-10)

(本文编辑: 李银平)