

## · 老年人糖尿病专栏 ·

## 糖尿病合并下肢动脉性病变的药物治疗

王爱红, 许樟荣

(解放军第306医院内分泌科, 全军糖尿病诊治中心, 北京 100101)

**【摘要】**糖尿病患者合并下肢动脉病变(PAD)较非糖尿病患者患病率更高、进展速度更快、病变更严重。PAD的内科治疗一方面强调心血管危险因素的全面干预,另一方面是针对间歇性跛行症状的药物治

**【关键词】**糖尿病; 下肢动脉病变; 治疗; 药物

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00134

## Pharmacological treatment of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus

WANG Aihong, XU Zhangrong

(Department of Endocrinology, Chinese PLA Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment Center, Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

**【Abstract】** Peripheral artery disease (PAD) is more common, severe and more aggravated in the patients with diabetes mellitus. The conservative treatment of PAD should take into consideration two aspects: control of cardiovascular risk factors, and symptomatic treatment of intermittent claudication. Pentoxifylline, cilostazo, Sarpogrelate, and prostaglandins E can alleviate the peripheral ischemic symptoms, increase walking distance and improve the quality of life.

**【Key words】** diabetes mellitus; peripheral arterial disease; therapy; drugs

下肢动脉性病变(peripheral artery disease, PAD)又称为下肢动脉闭塞性病变,是指下肢血管的动脉粥样硬化而导致的动脉狭窄、闭塞、下肢远端组织缺血坏死。糖尿病患者是PAD的高危人群,糖尿病患者中PAD发生率为8.0%~38.0%,远高于普通人群的3.0%<sup>[1]</sup>。管珩等<sup>[2]</sup>以踝肱指数(ankle brachial index, ABI)小于0.9为诊断标准,报告中国大陆7个城市15家医院对年龄50岁及其以上且有一个或多个危险因素的2型糖尿病患者的PAD患病率19.5%。我们以同样的诊断标准(ABI<0.9)检测,显示老年糖尿病患者发病率更高,达33.3%<sup>[3]</sup>。糖尿病合并PAD是导致糖尿病足部溃疡和下肢截肢、特别是高位截肢和再次截肢的主要原因,同时PAD作为全身动脉硬化的一个标志,常与其它大血管并发症共存,PAD并发心脑血管疾病的危险是普通人群的3~4倍<sup>[4]</sup>。

PAD患者的临床表现可以划分为4个阶段:无临床症状的阻塞性动脉病变;间歇性跛行

(intermittent claudication, IC)是PAD的最早的和最常见的临床表现;缺血性静止性疼痛,是PAD最严重的临床表现;溃疡/坏疽期,典型溃疡的发病部位是肢体远端溃疡,尤其在创伤后,常不能愈合。2007年跨大西洋周围动脉诊疗的多学会专家共识及2010年中国2型糖尿病防治指南均指出:PAD的治疗目的包括改善患者下肢缺血症状以及降低患者发生心血管事件的风险。由此而言,PAD的药物治

一方面要针对心、脑血管疾病危险因素进行全面干预:戒烟,控制血糖,使HbA1c<7.0%;控制血压<130/80mmHg;调节血脂紊乱,使LDL-C<100mg/dl及抗血小板治疗等。另一方面,对于体力活动明显受限的患者,治疗的主要目标是缓解症状,改善运动耐量,可以采用改善下肢缺血的药物治疗。现将目前临床常用的治疗PAD药物作一介绍。

### 1 己酮可可碱

1982年第一个被美国食品与药物管理局(Food

and Drug Administration, FDA) 认可用于治疗间歇性跛行 (intermittent claudication, IC) 的药物是己酮可可碱, 它是甲基黄嘌呤的衍生物。早期研究显示, 服用己酮可可碱 24 周, 能改善无痛行走距离 45%, 最大行走距离 32%<sup>[5]</sup>, 但近期大量试验的结果显示, 己酮可可碱改善 IC 的效果很小<sup>[6]</sup>。

## 2 西洛他唑

于 1999 年被美国 FDA 认可用于治疗 IC 的药物, 是选择性磷酸二酯酶 III 抑制剂, 可抑制环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的降解, 从而提高体内 cAMP 的浓度。cAMP 一方面能够抑制血小板聚集、扩张血管的功能, 另一方面还可抑制血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等物质的释放。荟萃分析研究显示, 服用西洛他唑 12~14 周, 患者无痛行走距离和最大行走距离分别增加了 50% 和 67%<sup>[7]</sup>。袁戈恒等<sup>[8]</sup>研究证实, 用西洛他唑治疗糖尿病合并 PAD 患者 12 周, 与双嘧达莫对照组相比, 前组 IC 改善率和夜间痛均减轻了 80% 以上, 明显优于对照药物。还有研究显示, 西洛他唑除了可增加行走距离外, 还能改善血脂, 增加高密度脂蛋白-胆固醇约 10%, 减低甘油三酯水平约 15%, 对于基础甘油三酯水平高的患者效果更明显<sup>[9]</sup>。

## 3 沙格雷酯

5-HT 为一种单胺类神经递质, 可促进腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP)、TXA<sub>2</sub> 等物质对血小板的聚集, 也可作用于血管平滑肌, 引起血管收缩。欧洲的 IC 治疗指南中推荐使用沙格雷酯, 它是一种 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂, 通过选择性地抑制血小板及血管平滑肌上的 5-HT<sub>2A</sub> 受体, 抑制血小板的聚集及平滑肌收缩。荟萃分析显示, 沙格雷酯组最大行走距离增加 71.0 米, 而已酮可可碱组最大行走距离增加 43.8 米<sup>[10]</sup>。王玉珍等<sup>[11]</sup>报道, 应用沙格雷酯治疗 12 周, 与阿司匹林对照组相比, 最大行走距离及无痛行走距离均显著增加。

## 4 前列腺素 E<sub>1</sub>

前列腺素 E<sub>1</sub> 是目前最强的内源性扩张血管药物, 其基本结构为前列腺酸, 具有强烈扩张血管、使部分僵硬红细胞易于通过毛细血管、抑制血小板聚集以及改善末梢血循环作用, 但由于一个肺循环灭活 80% 的前列腺素 E<sub>1</sub>, 因此, 以往该药难以应用于临床。脂微球包裹的前列腺素 E<sub>1</sub> 的半衰期明显延

长, 能选择性的聚集在损伤的血管和炎性反应部位缓慢释放。应用这种脂微球包裹的前列腺素 E<sub>1</sub> 治疗 3~4 周, 麻木感和无知觉症状改善最为明显, 症状改善至少持续 6 个月<sup>[12]</sup>, 激光多普勒成像显示, 患肢的血流量显著增加<sup>[13]</sup>。我们的研究显示, 前列地尔除了改善 IC 患者麻木疼痛等症状, 增加无痛行走距离 (67.7%) 和最大行走距离 (56.7%) 外, 还可降低胆固醇水平<sup>[14]</sup>。荟萃分析显示, III~IV 期的 PAD 患者应用前列腺素 E<sub>1</sub> 后疼痛缓解率及溃疡愈合率 (47.8%) 与安慰剂 (25.2%) 比较显著增加, 随访 6 个月后, 大截肢或死亡的联合终点 (22.6%) 较安慰剂 (36.2%) 明显降低<sup>[15]</sup>。

## 5 贝前列素钠

1992 年, 日本药学专家改变了前列环素的化学基团, 发明了贝前列素钠, 成为世界上首个口服的前列环素衍生物。贝前列素钠化学性质很稳定, 口服进入体内后, 其药理作用和前列环素完全相同, 同时避免了静脉应用时降低血压的不良反应。我们的研究证实, 贝前列素钠治疗组中 90% 的患者下肢麻木、冷感、下肢疼痛等症状好转, 无痛行走距离增加 31.7%, 最大行走距离增加 55.9%, 较传统的抗血小板药物阿司匹林组 (分别增加 7.1% 和 6.4%) 均显著提高。停药后 12 周再次随访, 与阿司匹林组比较, 贝前列素钠组患者无痛及最大行走距离增加值亦均显著增加<sup>[16]</sup>。荟萃分析结果显示, 贝前列素钠组的无痛步行距离的加权均数差为 69 米, 最大步行距离的加权均数差为 119 米, 而西洛他唑组无痛步行距离的加权均数差仅为 39.75 米, 最大步行距离的加权均数差仅为 52.19 米。可见, 贝前列素钠对无痛及最大步行距离的改善均显著优于西洛他唑<sup>[17]</sup>。此外还有研究显示, 长期服用贝前列素钠可以有效的预防患者心脑血管事件的发生, 安慰剂组的严重心血管疾病发生率为 8.9%, 而贝前列素钠组仅为 4.8%, 同时可显著改善患者生活质量<sup>[18]</sup>。

## 6 其他

目前用于 PAD 治疗的药物还包括左旋-肉毒碱, 在欧洲研究中显示其可以改善 PAD 患者骨骼肌的异常, 使最大行走距离增加 73%<sup>[19]</sup>。另一药物为左旋-精氨酸, 它通过诱导一氧化氮形成, 改善内皮依赖性的血管扩张, 小样本的研究显示了良好的疗效, 使 IC 患者的最大行走距离增加 155%<sup>[20]</sup>, 但上述药物未获得批准用于 PAD 临床治疗。此外, 抗衣原体治疗已用于 PAD 合并肺炎衣原体阳性的患者, 研究

显示,应用罗红霉素 300mg/d,连续应用 30d,随访 2.7 年发现,罗红霉素组仅 20%患者进行了血管重建治疗,而对照组高达 45%; PAD 进展度在罗红霉素组为 20%,而对照组为 65%<sup>[21]</sup>,这种感染与动脉硬化间的关系正在进一步研究中。

我国糖尿病合并 PAD 总体上处于发病率高、认知率低、规范化治疗率低的现状,迫切需要普及 PAD 防治知识,提高总体治疗水平。目前 PAD 的内科药物治疗一方面强调心脑血管危险因素的全面干预,另一方面,对于轻中度病变的 PAD 患者以及无法行下肢血管重建的患者,可使用缓解跛行症状的药物,前列腺素 E<sub>1</sub>、贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱和盐酸沙格雷酯均被我国糖尿病学会推荐用于糖尿病合并 PAD 治疗。

#### 【参考文献】

- [1] Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(1): 4-14.
- [2] 管 珩, 刘志民, 李光伟, 等. 50 岁以上糖尿病人群周围动脉闭塞性疾病相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(1): 23-27.
- [3] 王爱红, 许樟荣, 王玉珍, 等. 有心血管危险因素的老年糖尿病患者有更高的下肢动脉病变患病率[J]. *老年医学与保健*, 2005, 11(3): 147-149.
- [4] Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, *et al.* Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction[J]. *Circulation*, 2008, 118(9): 961-967.
- [5] Lindgarde F, Labs KH, Rossner M. The pentoxifylline experience: exercise testing reconsidered[J]. *Vasc Med*, 1996, 1(2): 145-154.
- [6] Huisinga JM, Pipinos II, Stergiou N, *et al.* Treatment with pharmacological agents in peripheral arterial disease patients does not result in biomechanical gait changes[J]. *J Appl Biomech*, 2010, 26(3): 341-348.
- [7] Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, *et al.* Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trails on the effect of Cilostazol on patients with intermittent claudication[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(12): 1314-1319.
- [8] 袁戈恒, 高 妍, 冯 琦, 等. 西洛他唑治疗糖尿病合并下肢血管病变的临床观察[J]. *中国临床药理学杂志*, 1999, 15(6): 421-424.
- [9] Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication[J]. *J Am Board Fam Pract*, 2001, 14(6): 443-450.
- [10] Girolami B, Bernardi E, Prins MH, *et al.* Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, ornafronyl: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(4): 337-345.
- [11] 王玉珍, 李 翔, 许樟荣, 等. 沙格雷酯与阿司匹林治疗糖尿病下肢血管病变的随机对照临床研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(6): 595-597.
- [12] Akahori H, Takamura T, Hayakawa T, *et al.* Prostaglandin E<sub>1</sub> in lipid microspheres ameliorates diabetic peripheral neuropathy: clinical usefulness of Semmes-Weinstein monofilaments for evaluating diabetic sensory abnormality[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 64(3): 153-159.
- [13] Makino H, Aoki M, Hashiya N, *et al.* Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E<sub>1</sub> in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor[J]. *Hypertens Res*, 2004, 27(2): 85-91.
- [14] 王爱红, 许樟荣, 许永杰, 等. 前列腺素 E 脂微球载体剂治疗糖尿病下肢动脉病变的临床观察[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2005, 4(1): 22-25.
- [15] Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E<sub>1</sub> studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV [J]. *Vasa*, 2004, 33(3): 137-144.
- [16] 王爱红, 程玉霞, 牛文芳, 等. 贝前列素钠治疗 2 型糖尿病下肢动脉病变的随机对照研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(4): 301-304.
- [17] Hashiguchi M, Ohno K, Saito R. Studies on the effectiveness and safety of cilostazol, beraprost sodium, prostaglandin E<sub>1</sub> for the treatment of intermittent claudication[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(6): 321-332.
- [18] Lièvre M, Morand S, Besse B, *et al.* Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group[J]. *Circulation*, 2000, 102(4): 426-431.
- [19] Brevetti G, Perna S, Sabba C, *et al.* Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dosetitrated, multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(6): 1411-1416.
- [20] Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, *et al.* Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(5): 1336-1344.
- [21] Wiesli P, Czerwenka W, Meniconi A, *et al.* Roxithromycin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in Chlamydia pneumoniae seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Circulation*, 2002, 105(22): 2646-2652.

(编辑: 王雪萍)