

· 述 评 ·



郑月宏,主任医师,教授,博士生导师,北京协和医院血管外科主任。协和临床科研博士后导师,临床博士后导师。

兼任中国微循环学会副秘书长,中国微循环学会周围血管疾病专业委员会主任委员,亚太血管学术联盟(APA)理事长,白求恩公益基金会血管分会主任委员,欧美同学会血管医师分会主任委员,澳门医学专科学院教授等。*Translational Surgery* 杂志主编。

从医多年始终在临床工作一线。师从我国著名学者管珩教授。曾于美国 CCF 医学中心、Eppworth Healthcare 等研修。擅长周围血管外科疾病的开放手术和介入治疗、对血管疑难杂症治疗有独到见解和创新。对颈部、胸部大血管病变和腹主动脉瘤腔内介入和手术诊治有较多研究。创立了布加综合征根治术及胸腹主动脉瘤的多种手术新入路,改进了几种术式,成果在行业顶级杂志发表。致力于微循环血管基层推展活动,提倡碎步快跑,扶助中青年血管医护人员领跑亚太血管学术圈。主持包括国家自然科学基金、北京自然科学基金、医学科学院重大专项课题在内等多项科研基金课题。在中文核心期刊发表论著 100 余篇,发表 SCI 文章 50 余篇。主编《腔静脉外科》等书籍 10 余部。获中华、华夏等科技进步奖 4 项,并多次获得北京协和医院医疗成果奖。已培养博士后、博士生 30 余人。获得北京协和医院优秀教师、外科最佳主任医师、北京市优秀医师等称号。

下肢动脉硬化闭塞症诊治进展概述

郑月宏

(中国医学科学院北京协和医院血管外科,北京 100730)

【摘 要】 我国正步入人口老龄化社会,以下肢动脉硬化闭塞症为代表的周围动脉疾病发病率逐年升高,其诊治是一项迫切的系统工程。本文拟结合最新文献和单中心经验,对下肢动脉硬化闭塞症的诊治进展做一概述。在筛查诊断方面,流行病学资料提示国内在诊断和认识方面还存在明显不足。在基础用药方面,要重视阿司匹林和他汀类药物的基础治疗作用。在血管重建方面,我们要熟练掌握和合理运用开放、介入及杂交手术。在开放血管手术方面,我们仍需重视手术质量控制;在介入治疗方面,要及时关注减容技术、药物球囊技术、新型支架技术等治疗进展。杂交手术可综合前两者的优点,解决复杂临床情况,应用比例逐年增加。及时诊断,综合治疗,合理应用腔内、开放或杂交等血管重建技术,是下肢动脉硬化闭塞症治疗效果的重要保障。

【关键词】 动脉硬化闭塞症;药物治疗;搭桥手术;球囊;支架;血管成形术

【中图分类号】 R654.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.01.002

Progress in diagnosis and treatment of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities

ZHENG Yue-Hong

(Department of Vascular Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 The peripheral arterial disease is increasing in prevalence as population aging in China. The diagnosis and treatment of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities is a complex project. Based on latest literatures and our own experience, we presented a brief review of the progress in diagnosis and treatment for the disease. Aspirin and statins are important basic medical therapy recommended by latest guidelines. Vascular surgeons should be skillful enough in surgical, endovascular and hybrid techniques. We

收稿日期: 2019-11-22

通信作者: 郑月宏, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

must constantly be concerned about the latest development of new endovascular techniques, such as debulking techniques, drug coated balloons and new types of stents, etc. We also need to attach importance to quality control of open surgeries as always. Hybrid techniques might have advantages in treating complex multifocal lesions and were increasingly used nowadays. Timely diagnosis, comprehensive treatment and appropriate vascular reconstruction were very important for successful management of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities.

【Key words】 arteriosclerosis obliterans; medical therapy; bypass; balloon; stent; angioplasty

Corresponding author: ZHENG Yue-Hong, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

我国正步入人口老龄化社会,老年人口目前约占总人口的13%,到2030年,该比例预计将达到25%^[1]。随着人口老龄化的进展,周围动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)发病率亦逐年攀升。从2000年至2020年,中国PAD患病人口预计将从2 944万增加至4 113万^[2]。随着老龄化社会的到来,PAD的诊治将成为一项复杂繁重的工程。下肢动脉硬化闭塞症是PAD的代表性疾病,本文通过回顾国内外最新的文献与指南,结合本中心诊治经验,对这一问题做一重点述评。

1 国内下肢动脉疾病诊断问题现状

截止目前,国内尚无确切的下肢动脉疾病的流行病学统计资料,关于下肢动脉疾病的发病率报道差异较大。最近,一项针对56 000例 ≥ 35 岁人群的流行病学调查发现,该人群PAD的患病率为6.6%,其中知晓自己病情的仅有4.9%^[3]。在PAD的诊治过程中,合并症及其他血管病变的筛查亦非常重要。本中心研究发现,在下肢动脉硬化闭塞症患者中,合并颈动脉狭窄的患者比例高达22.1%^[4]。及时发现并全面筛查合并疾病,可有效降低PAD治疗的并发症,改善总体预后。

2 下肢动脉疾病患者的基础药物治疗

2017年欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)指南进一步强调了阿司匹林和他汀类药物作为基础治疗的重要性,对无相关禁忌的PAD患者,建议常规应用。介入治疗后需进行至少1个月的双联抗血小板治疗,之后改为单药抗血小板治疗;血管转流手术后一般建议单药抗血小板治疗,部分情况可能需抗凝治疗^[5]。2018年最新的一项研究发现,联合应用低剂量利伐沙班抗凝(2.5 mg Bid)与阿司匹林抗血小板治疗和单用阿司匹林相比,对已发生严重肢体不良事件的PAD患者,可明显降低再次发生严重肢体不良事件(43%, $P=0.01$)、血管性截肢(58%, $P=0.01$)及周围血管干预(24%, $P=0.03$)的发生率,这提示该方案已成

为PAD患者治疗的重要选择;但另一方面,加用抗凝药物可能会增加出血的风险^[6]。应用泮托拉唑可能会降低上述方案因胃十二指肠病变所致的出血风险,因此,对高危患者,这可能是预防出血的一个选择^[7]。

3 下肢动脉疾病血管开通方法选择

周围动脉疾病闭塞血管的重建方法,主要分为开放手术与腔内重建两大类,部分情况下可采用杂交手术方法。10年前,BASIL研究指出了腔内治疗与开放手术在腹股沟以下动脉血管重建中的地位^[8]。随着腔内技术的发展及材料的进步,它们在下肢动脉血管重建中的地位已经或正在发生改变,新形势下的治疗选择需要与时俱进的证据作为支撑。一些新的RCT研究,如对比“最佳腔内技术”与“最佳开放手术”在重症肢体缺血患者中疗效的BEST-CLI研究^[9],及对比“首先行静脉搭桥”与“首先行最佳腔内治疗”在膝下动脉病变所致重症肢体缺血患者中疗效的BASIL-2研究,均正在进行中^[10]。这两项研究可能会为我们治疗决策的选择提供重要依据。综合现有证据,2017年ESC指南将介入治疗的指征进一步放宽,以往诸多腔内治疗的“禁区”得以突破。笔者下文将对下肢动脉闭塞性疾病的血管重建相关进展进行概述。

3.1 开放手术重建

对于主髂动脉闭塞,因血管口径粗,人工血管转流是目前主流的开放血管重建方法。对腹股沟以下动脉病变,血管重建的金标准仍是自体大隐静脉搭桥^[8]。然而,并非所有患者都有合适的自体静脉材料,替代材料的选择仍为研究的重要方向,但截止目前仍无重大进展。随机临床试验发现肝素涂层聚四氟乙烯人工血管与普通人工血管相比,5年的一期通畅率无明显差异,仅在重症肢体缺血患者中可能有较高的远期通畅率^[11]。另外,开放血管重建手术与腔内重建相比,对术者的整体经验和技术要求可能更高。随着腔内治疗的广泛开展,能够熟练开展开放手术的医师或中心的数量正在下降。另据报

道,对于股-腘搭桥手术的远期效果,BASIL研究后的临床实际数据(2009~2014年)要明显逊色于之前BASIL研究中的数据(1999~2004年),提示其研究结论在普通中心的推广可能存在困难^[12]。这也提示血管外科医师不能降低对开放手术的重视,对手术和介入技术要全面掌握,进而为患者提供最合理、有效、安全的选择。

3.2 腔内重建

3.2.1 药物涂层球囊 对于血管重建,“再狭窄”是腔内治疗的“阿喀琉斯之踵”,预防再狭窄是腔内治疗领域的难题。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)相比普通球囊,可将抑制血管内皮细胞增生的药物在病变部位集中释放,降低再狭窄的发生率。一项纳入13项随机临床对照研究和9项注册研究的荟萃分析提示,紫杉醇涂层球囊与普通球囊相比,在靶病变再开通、一期通畅率、管腔丢失、卢瑟福分期等方面均具有明显优势^[13]。但由于紫杉醇潜在的生物毒性,对其使用的安全性仍有一些争议。有研究发现,使用紫杉醇球囊或支架治疗下肢动脉疾病可显著增加患者的远期死亡率,并且紫杉醇药物剂量与患者远期死亡率之间有明显相关性^[14]。然而2019年最新的一项研究资料显示,紫杉醇球囊与普通球囊相比,患者术后的死亡率并无明显差别^[15]。理论上,DCB的载药量很低,且以局部释放为主,对全身的影响有限。总之,在DCB的使用安全性得到证实之前,对接受DCB治疗的患者进行密切的监测和随访是必要的。

3.2.2 减容技术 减容治疗已成为下肢动脉硬化闭塞症治疗的研究热点。减容技术通过机械或激光等装置,清除血管内动脉粥样硬化斑块,增加病变动脉的有效管径,对预防管腔的远期再狭窄提供了重要的理论依据。然而也有学者提出了不同结论,他们发现,针对股腘动脉病变,单纯性斑块旋切与普通球囊扩张相比,一期通畅率并没有显著差异^[16]。斑块旋切联合抑制再狭窄治疗,与单纯使用DCB相比,在通畅率等方面也无明显优势^[17]。对于跨关节部位血管病变,如腘动脉病变,由于局部生物力学因素,减容技术联合DCB可能具有明显优势^[18,19]。另外,对于支架内再狭窄病变,由于管腔内的内膜组织严重增生,减容技术配合DCB治疗可能会取得更好的效果^[20]。总之,关于减容技术的研究资料较为有限,减容技术的理论优势仍待进一步阐明;目前情况下,减容技术主要作为抑制再狭窄治疗(DCB等)的一项辅助措施在应用。

3.2.3 新型支架技术 尽管下肢动脉腔内治疗在

一定意义上已经进入了“后支架时代”,“leaving nothing behind”的理念已被广泛接受。但对一些长段病变、严重钙化病变以及球囊扩张术后限流性夹层、弹性回缩等特殊情况下,支架植入仍是重要的治疗选择。另外,新型支架的出现也在一定程度上弥补了传统支架植入的缺点。可见支架植入在目前PAD的治疗中仍不可替代。研究发现,对于股浅动脉复杂病变,肝素涂层覆膜支架(Viabahn)可获得较高的一期通畅率,1年的一期通畅率可达88%~92%^[21]。对单纯腘动脉病变,新型镍钛合金编织支架(Supera支架)可获得高达89.6%的一期通畅率,与普通支架相比具有明显的优势^[22]。生物可降解支架既能解决球囊扩张术后的夹层和弹性回缩问题,又能最终降解,进而避免支架的永久存留,理论上可降低再狭窄的发生。然而也有学者发现,可降解支架(REMEDY支架)与普通支架相比并未提高远期通畅率,因此,可降解支架的临床应用仍需进一步探索^[23]。

3.3 杂交技术

杂交技术是血管外科医师的优势,可以将腔内和开放技术的优点相结合,解决单纯通过一种方法无法解决的复杂情况。来自美国的统计资料提示,在接受开放或杂交手术的PAD患者中,杂交手术的比例,已从2005年的4%增加到2015年的14%,股动脉内膜剥脱联合逆行主髂动脉介入治疗是最常见的术式^[24]。另外,与传统主-双股动脉搭桥相比,单侧逆行主髂动脉介入治疗联合股-股搭桥治疗主髂动脉病变,可有效降低部分特殊患者围术期及术后30d的并发症,促进病情的恢复^[25]。

4 展望

下肢动脉硬化闭塞症是老年患者的常见疾病,其治疗是一项复杂的系统工程。同时血管外科技术发展日新月异,血管外科医师应密切关注最新研究进展,及时更新知识和技术储备,以便更好地为患者服务。总体而言,及时诊断,综合治疗,合理应用腔内、开放或杂交血管重建技术,可在一定程度上降低致残率和死亡率,提高疗效。

【参考文献】

- [1] 陶军. 重视外周动脉疾病的临床诊治[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(12): 1233-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2012.12.001.
- Tao J. Pay attention to the clinical diagnosis and treatment of peripheral artery disease[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2012, 14(12): 1233-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1009-

0126. 2012. 12. 001.
- [2] Song P, Rudan D, Wang M, *et al.* National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2019, 9(1): 010601. DOI: 10.7189/jogh.09.010601.
- [3] Wang Z, Wang X, Hao G, *et al.* A national study of the prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease from China: the China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. Int J Cardiol, 2019, 275: 165–170. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.047.
- [4] 宋希涛, 刘暴, 刘昌伟, 等. 下肢动脉硬化闭塞症合并无症状颈动脉狭窄发生率及危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2): 126–128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.02.011.
Song XT, Liu B, Liu CW, *et al.* Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with arteriosclerosis obliterans of lower extremities and risk factor analysis[J]. Natl Med J China, 2016, 96(2): 126–128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.02.011.
- [5] 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): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries[J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [6] Eikelboom JW, Bosch JJ, Connolly SJ, *et al.* Major bleeding in patients with coronary or peripheral artery disease treated with rivaroxaban plus aspirin[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1519–1528. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.065.
- [7] Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, *et al.* Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2306–2315. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.008.
- [8] Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, *et al.* Bypass *versus* angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9501): 1925–1934. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
- [9] Menard MT, Farber A, Assmann SF, *et al.* Design and rationale of the best endovascular *versus* best surgical therapy for patients with critical limb ischemia (BEST-CLI) trial[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7). pii: e003219. DOI: 10.1161/JAHA.116.003219.
- [10] Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, *et al.* Bypass *versus* angioplasty in severe ischaemia of the leg-2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2016, 17: 11. DOI: 10.1186/s13063-015-1114-2.
- [11] Lindholt JS, Houliand K, Gottschalksen B, *et al.* Five-year outcomes following a randomized trial of femorofemoral and femoropopliteal bypass grafting with heparin-bonded or standard polytetrafluoroethylene grafts[J]. Br J Surg, 2016, 103(10): 1300–1305. DOI: 10.1002/bjs.10246.
- [12] Meecham L, Popplewell M, Bate G, *et al.* Contemporary (2009–2014) clinical outcomes after femoropopliteal bypass surgery for chronic limb threatening ischemia are inferior to those reported in the UK Bypass *versus* Angioplasty for Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial (1999-2004) [J]. J Vasc Surg, 2019, 69(6): 1840–1847. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.08.197.
- [13] Caradu C, Lakhli E, Colacchio EC, *et al.* Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty *versus* plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease[J]. J Vasc Surg, 2019, 70(3): 981–995. e10. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.01.080.
- [14] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, *et al.* Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(24): e011245. DOI: 10.1161/JAHA.118.011245.
- [15] Gray WA, Jaff MR, Parikh SA, *et al.* Mortality assessment of paclitaxel-coated balloons: patient-level meta-analysis of the ILLUMENATE clinical program at 3 years[J]. Circulation, 2019, 140(14): 1145–1155. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040518.
- [16] Diamantopoulos A, Katsanos K. Atherectomy of the femoropopliteal artery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2014, 55(5): 655–665.
- [17] Zhen Y, Chang Z, Wang C, *et al.* Directional atherectomy with antirestenotic therapy for femoropopliteal artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(10): 1586–1592. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.06.012.
- [18] Poulson W, Kamenskiy A, Seas A, *et al.* Limb flexion-induced axial compression and bending in human femoropopliteal artery segments[J]. J Vasc Surg, 2018, 67(2): 607–613. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.01.071.
- [19] Stavroulakis K, Bisdas T, Torsello G, *et al.* Combined directional atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty for isolated popliteal artery lesions in patients with peripheral artery disease[J]. J Endovasc Ther, 2015, 22(6): 847–852. DOI: 10.1177/1526-6028-15608194.
- [20] Kokkinidis DG, Hossain P, Jawaid O, *et al.* Laser atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty is associated with improved 1-year outcomes for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(1): 81–88. DOI: 10.1177/1526602817745668.
- [21] Ohki T, Kichikawa K, Yokoi H, *et al.* Outcomes of the Japanese multicenter Viabahn trial of endovascular stent grafting for superficial femoral artery lesions [J]. J Vasc Surg, 2017, 66(1): 130–142 e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.01.065.
- [22] San Norberto EM, Fuente R, Flota CM, *et al.* Impact of implantation defects on intermediate outcome of supra stent for popliteal artery stenosis[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 41: 186–195. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.09.021.
- [23] Bontinck J, Goverde P, Schroe H, *et al.* Treatment of the femoropopliteal artery with the bioresorbable REMEDY stent[J]. J Vasc Surg, 2016, 64(5): 1311–1319. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.05.066.
- [24] Fereydooni A, Zhou B, Jorshery SD, *et al.* National trends of hybrid lower extremity revascularization in the ACS-NSQIP database [J]. Vascular, 2019, 27(6): 653–662. DOI: 10.1177/1708538119852019.
- [25] Jorshery SD, Luo J, Zhang Y, *et al.* Hybrid surgery for bilateral lower extremity inflow revascularization [J]. J Vasc Surg, 2019, 70(3): 768–775. e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.11.037.