

## • 血管介入 Vascular intervention •

## 跨膜转运常数评价 2 型糖尿病患者下肢肌肉微循环状况

朱海云, 程永德, 李跃华

**【摘要】 目的** 通过动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)量化正常人和糖尿病患者经皮血管成形术(PTA)治疗前和治疗后的肌肉微循环状况。**方法** 收集 25 例 2 型糖尿病下肢血管闭塞患者,并选择体重指数相匹配的 30 名健康志愿者作为对照组,通过 DCE-MRI 扫描获得比目鱼肌(SOL)和胫前肌(TA)的跨膜转运常数(K-trans)值,比较两组间的差异,并记录糖尿病患者在股动脉 PTA 治疗前、后 SOL、TA 的 K-trans 值变化。**结果** 对照组 TA 和 SOL 的 K-trans 值均高于糖尿病组,分别为 0.018/0.018 比 0.009/0.006 和 0.026/0.021 比 0.012/0.011,组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。糖尿病患者的 K-trans 值在 PTA 治疗后增加,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论** 糖尿病患者的 K-trans 值下降,在 PTA 治疗后有所改善。K-trans 可以量化下肢肌肉微循环变化,并可用于检测正常人 SOL 和 TA 的差异。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 磁共振成像; 微循环; 糖尿病足

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-07-0547-04

**Evaluation of microcirculatory status of lower limb muscles by using K-trans in patients with type 2 diabetes** ZHU Hai-yun, CHENG Yong-de, LI Yue-hua. *Department of Radiology, No.85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China*

Corresponding author: LI Yue-hua, E-mail: [liyuehuaxp@gmail.com](mailto:liyuehuaxp@gmail.com)

**【Abstract】 Objective** To quantify microcirculatory status in muscles of normal subjects and diabetic patients before and after receiving percutaneous angioplasty (PTA) by using dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) technique. **Methods** A total of 25 type 2 diabetic patients with lower limb obliterative arterial diseases were collected and used as the study group, and 30 healthy volunteers with matched body weight index were selected and used as the control group. The K-trans values of soleus muscle (SOL) and anterior tibial muscle (TA) were determined by DCE-MRI scanning. The results were compared between the two groups. For the patients in the study group, K-trans values of both SOL and TA were measured before and after PTA of femoral artery. **Results** The K-trans values of TA and SOL in the control group were significantly higher than those in the study group ( $P < 0.001$ ). After PTA treatment, the K-trans values in patients of study group were markedly increased, and the changes in K-trans values were statistically significant when compared with those determined before PTA ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** The K-trans values in diabetic patients are decreased, which can be markedly improved after PTA. K-trans can quantify the microcirculation changes in lower limb muscle, and it can also detect the difference between SOL and TA in normal subjects. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 547-550)

**【Key words】** type 2 diabetes; magnetic resonance imaging; microcirculation; diabetic foot

了解糖尿病足微血管血流量的变化和微循环血管通透性特点的变化十分重要<sup>[1]</sup>。然而,微血管

变在糖尿病中的作用仍存在争议,其作用机制尚不完全清楚<sup>[2]</sup>,对下肢肌肉微循环血流量的变化和血管通透性变化的影响则了解更少。目前,对糖尿病患者下肢微循环状况的研究主要通过医疗光谱成像(MHSI)和激光多普勒血流测量评估<sup>[3]</sup>。<sup>31</sup>P-磁共振成像(MRI)扫描也可用于研究脚部肌肉细胞的新陈代

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.07.004

作者单位: 200052 上海 解放军第八五医院放射科(朱海云、程永德);上海交通大学附属第六人民医院放射科(李跃华)

通信作者: 李跃华 E-mail: [liyuehuaxp@gmail.com](mailto:liyuehuaxp@gmail.com)

谢<sup>[4]</sup>。但没有直接量化下肢肌肉微循环状况的指标。

动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)可以观察静脉注射钆(GD-PA)对比剂通过毛细血管进入组织的情况,该技术已应用于临床<sup>[5]</sup>。鉴于对比剂从毛细血管腔到组织间隙的通过速率是可以衡量和量化的,故可用跨膜转运常数(K-trans)值表示这种绝对的量化值<sup>[6]</sup>。

本研究采用 K-trans 值量化正常人和 2 型糖尿病患者的下肢微循环状况,同时记录其他指标进行比较,现将结果报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

收集 25 例 2 型糖尿病下肢血管闭塞患者,闭塞血管均以膝下动脉为主,同时选择 30 名身体质量指数(BMI)、年龄、性别相匹配的健康志愿者作为对照组。2 型糖尿病的诊断按美国糖尿病协会(ADA)的诊断标准<sup>[7]</sup>。剔除心脏衰竭导致下肢水肿,或任何其他严重慢性疾病需积极治疗的患者。该研究获审查委员会/伦理委员会批准,并按照赫尔辛基宣言规定执行。所有患者均签署知情同意书。

评估两组年龄、性别、体重、BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)值、血压、踝臂指数(ABI)。以修改后的 Fontaine 分类标准进行慢性肢体缺血临床分类(表 1)<sup>[8]</sup>。

表 1 慢性缺血的临床类别

分类	临床描述	客观标准
0	无症状,而不是血流动力学显著	正常的跑步机/压力测试
1	运动后轻度跛行	完整的跑步机上锻炼 AP < 50 mmHg > 25mmHg 少于 BP
2	中度跛行	介于 1 和 3 之间
3	严重跛行	无法完成的跑步机锻炼和后锻炼 AP < 50 mmHg
4	缺血性静息痛	静息 AP < 40 mmHg, TP < 30 mmHg
5	较小的组织损失-未愈合的溃疡,局部的坏疽合并弥漫踏板样缺血	静息 AP < 60 mmHg, TP < 40 mmHg
6	大面积的组织损失,延长超过 TM 水平,已无法挽救,需截肢	与 5 相同

AP = 脚踝压力; BP = 血压; TP = 脚趾压力; TM = 跨跖骨

### 1.2 MR 检查及图像分析

首先进行 MRA 检查,然后进行 DCE~MR 检查,两种检查之间的间隔时间为 3 d ~ 1 周。股动脉经皮血管成形术(PTA)在 MR 检查 1 ~ 2 周后进行。所有受试者在 DCE-MR 检查前空腹,并在检查前 24 h 避免乙醇和激烈运动。受试者仰卧于扫描

床,扫描室的温度为 18℃,MRI 图像在 Philips Achieva 3T 磁共振扫描仪上采集,使用 8 通道线圈覆盖双腿,采集横断面和冠状面。DCE-MR 扫描主要序列包括 T<sub>1</sub>WI 冠状面,T<sub>2</sub>WI 横断面及动态增强序列(3D-THRIVE)。MR 对比剂为钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA,广州康臣药业有限公司)。随访 MR 检查在 PTA 治疗后 3 个月 ~ 4.5 个月进行。

### 1.4 治疗方法

所有治疗由 2 名工作经验 3 ~ 5 年的介入医师完成,主要针对闭塞的膝下动脉,完成膝下动脉成形术。通常情况下,在 PTA 治疗前动脉注射 3 000 ~ 5 000 u 普通肝素,保证积极凝血时间 ≥ 250 s,从同侧股动脉顺行程序进行插管,在整个病变范围内反复扩张几次,如果扩张不充分,用较大的球囊扩张(图 1)。手术成功患者在术后 3 d 内持续接受低分子量肝素治疗。在治疗过程中进行一系列血管造影,定量血管造影用于测量血管直径和确定球囊大小,经过反复造影证实所得数据。

### 1.5 统计分析

采用 SPSS11.0 统计学软件进行分析,用 ANOVA 检验,然后用 Fisher 检验判定各组间的差异,应用 Pearson 相关性分析变量之间的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

从表 2 可见,TA 的 K-trans 值在对照组和糖尿病组分别为 0.018/0.018 比 0.009/0.006,组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),SOL 的 K-trans 值分别为 0.026/0.021 比 0.012/0.011,组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。Fontaine 分类和 ABI 在对照组和糖尿病组间差异亦有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组患者间的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

糖尿病组患者在 PTA 治疗前、后的 K-trans 值间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ,表 3)。PTA 术后,糖尿病组患者的 Fontaine 分类和 ABI 均有增加( $P < 0.001$ ,图 2)

对照组 TA 和 SOL 的 K-trans 值分别为 0.091 和 0.134,这两块肌肉的 K-trans 值间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表 2);糖尿病组的 TA 和 SOL 的 K-trans 值间差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ ,表 3),但在 PTA 治疗后两块肌肉的 K-trans 值间则差异无统计学意义( $P = 0.052$ ,表 3)。



图 1 股动脉经皮血管成形术治疗过程

表 2 受试者临床资料

参数	对照组 (n = 30)	糖尿病组 (n = 25)	P 值
年龄/岁	60.7(6.07)	61.6(5.96)	0.597
性别 (男/女)	15/15	14/11	0.657
ABI 指数	25.18(2.209)	26.59(3.205)	0.059
血红蛋白 A1c	5.36(0.259)	6.88(1.824)	< 0.001
收缩压(mmHg)	126.5(8.72)	126.6(7.03)	0.963
舒张压(mmHg)	81.3(7.42)	85.0(7.22)	0.070
臂踝指数(L/R)	1.07/1.09 (0.084/0.071)	0.82/0.78 (0.163/0.126)	< 0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.05(0.281)	5.35(0.324)	< 0.001
LDL(mmol/L)	3.12(0.218)	2.74(0.395)	< 0.001
HDL(mmol/L)	1.34(0.234)	1.50(0.244)	0.014
Fontaine 分级(L/R)			< 0.001
0	24/23	0/0	
1	6/7	0/0	
2	0/0	2/2	
3	0/0	12/12	
4	0/0	9/9	
5	0/0	2/2	
K-trans 值			
TA(L/R)(min <sup>-1</sup> )	0.10/0.10 (0.018/0.018)	0.03/0.03 (0.009/0.006)	< 0.001
SOL(L/R)(min <sup>-1</sup> )	0.13/0.13 (0.026/0.021)	0.05/0.05 (0.012/0.011)	< 0.001

LDL= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL= 高密度脂蛋白胆固醇

### 3 讨论

研究表明, 2 型糖尿病患者和正常人的胫骨前肌的 K-trans 有显著性差异, PTA 治疗后患者的 K-trans 值发生变化。本研究使用慢性肢体缺血 Fontaine 测量法验证, 糖尿病患者的缺血评分明显高于对照组, 治疗后 Fontaine 分级和 ABI 指数都反映出 PTA 治疗后下肢缺血性情况有改善。

在本研究中, 对照组的 K-rans 值高于糖尿病组, 提示糖尿病组肢体缺血, 这与患者下肢缺血性症状与肢体肌肉微循环下降有关。以往研究表明用激

表 3 糖尿病组患者 PTA 治疗前、后比较 (25 例)

参数	PTA 治疗前	PTA 治疗后	P 值
K-trans 值			
TA(L/R)(min <sup>-1</sup> )	0.03/0.03 (0.009/0.006)	0.06/0.06 (0.009/0.010)	< 0.001
SOL(L/R)(min <sup>-1</sup> )	0.05/0.05 (0.012/0.011)	0.07/0.07 (0.009/0.009)	< 0.001
Fontaine 分级			
0	0/0	0/0	
1	0/0	4/10	
2	2/2	17/13	
3	12/12	4/2	
4	9/9	0/0	
5	2/2	0/0	
臂踝指数	0.82/0.78 (0.163/0.126)	0.90/0.90 (0.080/0.079)	< 0.001

光多普勒血流测量皮肤血流量的变化与糖尿病微血管病变没有关联<sup>[9]</sup>, MHSI 测量可以反映糖尿病患者的氧合血红蛋白减少, 然而 MHSI 记录的变化不能区分耗氧量的减少或增加<sup>[4,9]</sup>。PTA 治疗后糖尿病患者的 K-trans 值变化显著, 原因可能为闭塞的血管再通后, 肌肉的微循环状况改善导致缺血性症状缓解, 提示糖尿病足的微循环可以通过 K-trans 值检测。

K-trans 已被用于研究肿瘤及软组织的微循环状况<sup>[10-12]</sup>, 本研究用 K-trans 研究肌肉的微循环状况, 包括血管容量和血管通透性。本研究的特点是选择的 MR 扫描序列和选择的肌肉均一致, 对照组和糖尿病组的体重指数、年龄和性别相互匹配, 因此, 得出的结果稳定和可重复性。

本研究发现, SOL 肌肉的 K-trans 值高于 TA 肌肉, 可能因两块肌肉之间存在的生理差异所致, 因为 SOL 肌肉比 TA 肌肉含有更多的吻合血管纤维, SOL 肌肉可能比 TA 肌肉有更大面积的毛细血管网。K-trans 值能反映肌肉内毛细血管的通透性, 因

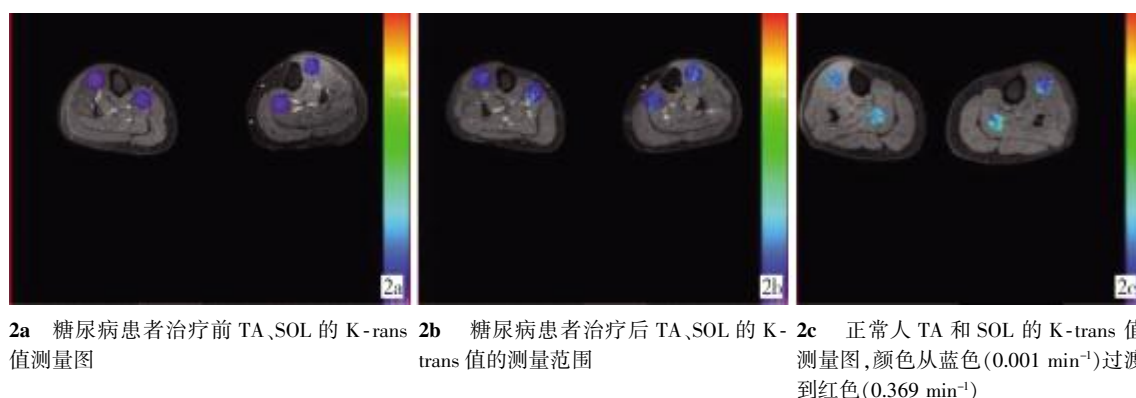


图 2 两组 TA 和 SOL 的 K-trans 值的测量图

此 SOL 肌肉的 K-trans 值较高。Vincensini 等<sup>[13]</sup>亦有类似报道,他们使用 1 个二室模型及 Gd-DTPA 增强研究兔骨骼肌毛细血管通透性,发现慢收缩半膜固有肌的通透性是快收缩半膜肌的 2 倍,这可能是由于肌肉之间固有的生理差异所致。本研究还发现 SOL 和 TA 肌肉的 K-trans 值在 PTA 治疗前有差异,但在治疗后这种差异消失,推测是糖尿病患者不同纤维组成的肌肉对微循环变化敏感性不大,这一现象尚需进一步研究。

本研究的不足之处是有 2 个潜在的局限性:(1)糖尿病患者的缺血症状严重,ABI 和 Fontaine 分级较高,K-trans 值的变化显而易见,但本研究中没有包括缺血症状较轻的患者,故没有得出 K-trans 值可以反映缺血性症状较轻的糖尿病患者的情况的结论。(2)因为样本量较小没有进行相关分析,未得出微循环降低可以通过 K-trans 值变化来反映的结论,这将是我们的下一步需要研究的方向。

总之,本研究结果表明,糖尿病有下肢缺血性症状患者的 K-trans 值降低,下肢肌肉 PTA 治疗后 K-trans 值增加,表明 K-trans 可以反应微循环的改善情况。此外,本研究证明使用 DCE-MR 技术进行骨骼肌肉组织动力学参数测量的可行性,这种方法能够测量不同的肌肉血管之间的差异。

#### [参考文献]

- [1] Chao CY, Cheing GL. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25: 604 - 614.
- [2] Henderson EA. Role of diabetic microvascular disease in the development of foot wounds[J]. J Wound Care, 2007, 16: 275 - 278.
- [3] Khaothiar L, Dinh T, Schomacker KT, et al. The use of medical hyperspectral technology to evaluate microcirculatory changes in

diabetic foot ulcers and to predict clinical outcomes[J]. Diabetes Care, 2007, 30: 903 - 910.

- [4] Greenman RL, Panasyuk S, Wang X, et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot[J]. Lancet, 2005, 366: 1711 - 1717.
- [5] Faranesh AZ, Kraitchman DL, Mcveigh ER. Measurement of kinetic parameters in skeletal muscle by magnetic resonance imaging with an intravascular agent [J]. Magn Reson Med, 2006, 55: 1114 - 1123.
- [6] Murase K. Efficient method for calculating kinetic parameters using T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2004, 51: 858 - 862.
- [7] Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, et al. Achievement of American diabetes association clinical practice recommendations among U.S adults with diabetes, 1999 - 2002: the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Diabetes Care, 2006, 29: 531 - 537.
- [8] Pentecost MJ, Michael HC, Dorros G, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels [J]. Circulation, 2003, 14: S495 - S515.
- [9] Hile C, Veves A. Diabetic neuropathy and microcirculation[J]. Curr Diab Rep, 2003, 3: 446 - 451.
- [10] Endo MY, Kobayakawa M, Kinugasa R, et al. Thigh muscle activation distribution and pulmonary VO<sub>2</sub> kinetics during moderate, heavy, and very heavy intensity cycling exercise in humans [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293: R812 - R820.
- [11] Stanisz GJ, Henkelman RM. Gd-DTPA relaxivity depends on macromolecular content[J]. Magn Reson Med, 2000, 44: 665 - 667.
- [12] Su MY, Mühler A, Lao X, et al. Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using Mr contrast agents of various molecular weights[J]. Magn Reson Med, 1998, 39: 259 - 269.
- [13] Vincensini D, Dedieu V, Renou JP, et al. Measurements of extracellular volume fraction and capillary permeability in tissues using dynamic spin-lattice relaxometry: studies in rabbit muscles [J]. Magn Reson Imaging, 2003, 21: 85 - 93.

(收稿日期:2012-03-02)

(本文编辑:侯虹鲁)