

• 血管介入 Vascular intervention •

糖尿病足介入治疗的荟萃分析

朱海云, 柏挺, 张永秋, 朱艳清, 程永德

【摘要】目的 评价介入治疗糖尿病足的临床疗效及改善血管狭窄的有效性。方法 联机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验库、Medline、Embase、中国知网、万方数据库 1995 年 1 月至 2011 年 12 月发表的有关介入治疗糖尿病足的随机对照研究, 并进行荟萃分析。结果 共纳入 11 项研究 686 例患者, 近期疗效包括血供明显改善、踝肱指数 (ABI) 升高、感染愈合、间歇性跛行改善等。7 项研究报道可以改善远期疗效, 主要包括截肢率的减低 ($OR = 0.19, 95\%CI: 0.14, 0.26$), 溃疡及感染好转 ($OR = 0.19, 95\%CI: 0.12, 0.29$) 等, 4 项研究报道远期疗效结果不确定, 主要包括血管再狭窄率 ($OR = 0.28, 95\%CI: 0.10, 0.78$)。结论 介入治疗能改善下肢血供, 具有明显的近期疗效和一定的远期疗效; 受纳入文献质量的限制, 所得结论论证强度有待加强, 期待大样本、多中心、高质量和针对性强的前瞻性随机对照研究进一步证实。

【关键词】2 型糖尿病; 糖尿病足; 介入治疗; 荟萃分析

中图分类号: R578.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-09-0718-04

Interventional therapies for diabetic foot: a meta-analysis ZHU Hai-yun, BAI Ting, ZHANG Yong-qiu, ZHU Yan-qing, CHENG Yong-de. Department of Radiology, No.85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

Corresponding author: CHENG Yong-de, E-mail: yongdech@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical effect and the improvement of angiostenosis of interventional therapy in treating diabetic foot. Methods The authors collected academic papers about randomized controlled trials concerning interventional treatment for diabetic foot, that were published between January 1995 and December 2011, from Medline, EMBASE, CBMdisc, CNKI, the Cochrane Library and other databases, and the data were analyzed by using Meta-analysis with software RevMan 4.2. Results A total of 11 trials with 686 patients were enrolled in the study. The short-term effect parameters of interventional therapy for diabetic foot included: significant increase in blood flow, increase of ankle-brachial index (ABI) value, healing of infection, improvement of intermittent claudication, etc. Seven trails showed that long-term effects could be obtained, including mainly decrease in diabetes-related lower limb amputation rate ($OR = 0.19, 95\%CI: 0.14, 0.26$) and improvement of ulcer and infection ($OR = 0.19, 95\%CI: 0.12, 0.29$), while other four studies indicated that the long-term effect was uncertain, mainly in respect of vascular restenosis rate ($OR = 0.28, 95\%CI: 0.10, 0.78$). Conclusion Interventional treatment can improve the blood flow of lower extremities and this therapy carries significant short-term effects as well as some certain long-term effects for diabetic foot. Considering the limitations of the data used in this study, the conclusions presented in this paper need to be further verified through multi-center, high-quality, prospective randomized controlled trials with large sample size. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 718-721)

【Key words】type II diabetes mellitus; diabetic foot; interventional therapy; Meta-analysis

糖尿病足是糖尿病的主要慢性并发症之一^[1],其发病机制涉及广泛, 主要包括神经病变、血管病变以及感染^[2-3]。最常见的表现为下肢皮肤溃疡合并感染, 严重者可因发生下肢坏疽而被截肢甚至死亡。传统的保守治疗方法是控制血糖、抗感染、改善血液循环、局部换药等对症支持治疗, 伤口愈合慢,

治疗效果不理想,已经闭塞的大血管无法再通^[4]。虽然,外科手术治疗下肢动脉缺血得到认可,但膝下动脉的处理一直是外科临床治疗的难题^[5]。近年来,下肢介入技术在糖尿病下肢血管病变的治疗中得到广泛应用。新型球囊及支架的发明,尤其是专用于下肢动脉的小口径、长球囊等的应用,使处理下肢动脉的技术成功率、临床疗效均有显著提高^[6]。

本文旨在对下肢介入治疗后的各项指标包括近期疗效、远期预后、再狭窄时间等进行评估,以期指导临床治疗。

1 材料与方法

1.1 纳入和排除标准及临床干预措施

1.1.1 研究设计 检索国内外 1995 年 1 月至 2011 年 12 月已发表的随机及半随机对照研究,比较介入治疗糖尿病足的疗效,无论是否使用盲法。剔除综述性文献,重复性文献采用最近更新的文献。

1.1.2 研究对象 符合 1999 年世界卫生组织诊断标准^[7],相关生化指标支持糖尿病诊断,下肢血管超声检查均有不同程度的节段性狭窄、闭塞及足部病变。

1.1.3 干预措施 对比研究中,治疗组和对照组均采用控制血糖、抗感染、抗凝、活血化淤、营养神经药物及局部换药等治疗。治疗组在此基础上行下肢血管造影联合球囊扩张术或球囊扩张联合支架治疗。

1.1.4 观察指标及疗效判定 观察并评价治疗后近期(1~12 周)和远期(≥ 12 周)的临床症状、足部溃疡愈合情况及糖尿病足预后。评估指标:愈合为临床症状明显改善,溃疡愈合,下肢血管再通,足部血运丰富。有效为临床症状改善,下肢血管超声显示治疗后的下肢血管内径改善,足部皮肤颜色好转,溃疡处血运丰富,有肉芽组织生长,溃疡面缩小。无效为临床症状无改善,下肢血管超声显示治疗后的下肢血管内径同治疗前,足部皮肤颜色无改变,溃疡处血运、溃疡面大小基本同前。恶化为临床症状加重,下肢血管超声显示治疗后的下肢血管内径减小,足部皮肤颜色加深,溃疡面扩大。评价血管再狭窄的影像学技术包括多普勒超声、下肢 CT 血管造影(CTA)及磁共振血管造影(MRA)。临床评估指标包括踝肱指数(ABI)、神经系统检查(感觉、运动及自主神经异常)、肌电图、皮温及微循环测试等。

1.2 检索策略

1.2.1 资料来源 ① 联机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验库、Medline、Embase、中国知网、万方数

据库。② 根据检索文献的引文进行联机检索。③ 手工检索相关会议报道资料。

1.2.2 检索关键词 ① 中文:2 型糖尿病,糖尿病足,介入治疗;② 英文:type 2 diabetes mellitus, diabetic foot, interventional therapy。

1.3 文献质量评价

纳入文献根据 Cochrane Reviewer Handbook 5.01 的质量评价方法进行评价。主要包括随机方法、分配隐藏、盲法、失访和退出、基线情况;若基本满足以上 5 条,则认为发生偏倚概率较小,为 A 级;部分满足以上质量评价标准者(有 1 项或 1 项以上未详细描述),发生偏倚可能性为中度,为 B 级;几乎完全不满足者(有 1 项或 1 项以上描述不正确),发生偏倚的可能性为高度,为 C 级。

1.4 数据提取及分析

数据先由 1 位评价员按预定的数据提取表完成,然后由另 1 位评价员检查核对,提取的数据包括试验设计、研究对象基线情况(一般情况、合并疾病及病变分级等)、干预措施细节、试验终点指标。

1.5 数据合成及统计分析

数据分析采用 Cochrane 协作网提供的 review manager (RevMan 4.2) 软件进行荟萃分析,按 intention to treat 方法处理资料。对介入有效性及安全性指标进行荟萃分析,分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为效应量表示结果,连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference)分析。两者均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。同时分析异质性产生原因,按异质性来源不同进行分层处理,不能进行数据合并及荟萃分析的单个研究,则进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入文献情况

本研究初步入选符合标准的研究共 23 项,其中 A 级文献 5 篇,完全满足随机、分配隐藏、盲法、失访和退出、基线情况;B 级文献 6 篇,以上条件中有 1~2 项无描述;C 级文献 12 篇,对上述问题基本没有阐述。为保证文章质量,剔除 C 级文献,最终共纳入 11 篇(表 1)。

11 项研究涉及的治疗包括球囊扩张联合支架治疗,其中 30 例以下文献 3 项,100 例以上 3 项,30~100 例 5 项,共计 686 例,其中介入治疗组 311 例,对照组 375 例,两组临床资料具可比性。

2.2 纳入文献分析

表 1 纳入研究文章的一般特征

| 作者 | 纳入例数 | | 随访时间(周) | 治疗方法 | | 远期随访结果 | 疗效判定 | 文献质量 | 基线是否可比 |
|---------------------------|------|-----|---------|---------|---------|--------|------|------|--------|
| | 介入组 | 对照组 | | 介入组 | 对照组 | | | | |
| Lupatte ^[8] | 51 | 117 | 15 | 介入 + 药物 | 药物 | 有效 | 症状改善 | A | 可比 |
| Holstein ^[9] | 14 | 16 | 20 | 介入 + 支架 | 药物 | 有效 | 溃疡愈合 | A | 可比 |
| Robbins ^[10] | 21 | 22 | 16 | 介入 + 药物 | 药物 + 理疗 | 不确定 | 症状改善 | A | 可比 |
| Lazaridie ^[4] | 41 | 31 | 25 | 介入 + 支架 | 药物 + 理疗 | 有效 | 症状改善 | B | 未提及 |
| Clerici ^[11] | 24 | 22 | 20 | 介入 + 药物 | 药物 | 不确定 | 症状改善 | B | 可比 |
| O'Brien ^[12] | 13 | 21 | 15 | 介入 + 药物 | 药物 + 理疗 | 有效 | 溃疡愈合 | A | 可比 |
| Dyet ^[13] | 11 | 16 | 12 | 介入 + 支架 | 药物 | 有效 | 症状改善 | B | 未提及 |
| Hanna ^[14] | 17 | 15 | 15 | 介入 + 药物 | 药物 | 不确定 | 症状改善 | B | 可比 |
| Armstrong ^[15] | 53 | 48 | 20 | 介入 + 理疗 | 药物 + 理疗 | 有效 | 溃疡愈合 | A | 可比 |
| Sumpio ^[16] | 55 | 50 | 12 | 介入 + 支架 | 药物 | 不确定 | 症状改善 | B | 未提及 |
| Norgen ^[17] | 11 | 17 | 30 | 介入 + 支架 | 药物 + 理疗 | 有效 | 症状改善 | B | 可比 |

9 项研究报道 419 例患者介入治疗 3 ~ 6 个月后临床病变改善情况。研究间无异质性($\chi^2 = 6.35$, $P = 0.27$)。荟萃分析提示基础治疗联合介入治疗后, 临床疗效明显高于单纯基础治疗组 ($OR = 0.17$, $95\%CI: 0.13, 0.24$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。介入治疗后患肢血供明显改善, 足背动脉或胫后动脉搏动增强, 治疗后 ABI 比值升高 ($OR = 0.05$, $95\%CI: 0.04, 0.08$), 至术后 12 周仍维持较高水平。患肢麻木、疼痛明显改善, 步行距离明显增加, 间歇性跛行平均距离较术前明显延长 ($OR = 1.13$, $95\%CI: 0.83, 1.53$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在报道远期疗效的研究中, 有 7 项提及截肢率减低 ($OR = 0.19$, $95\%CI: 0.14, 0.26$), 溃疡及感染好转 ($OR = 0.19$, $95\%CI: 0.12, 0.29$); 4 项报道远期疗效不确定, 主要包括血管再狭窄率 ($OR = 0.28$, $95\%CI: 0.10, 0.78$)。在肯定远期疗效的研究中, 入组患者的病变血管一般位于膝上(5 项研究), 使用扩张的球囊多为专用长球囊(6 项研究, 其中 2 项采用药物涂布长球囊)。纳入文献中涉及膝下动脉治疗患者共 51 例, 远期疗效评价有效 43 例, 有效率为 84%, 治疗方法主要包括球囊及支架治疗, 有效组中 21 例使用药物涂布球囊, 并且在治疗后采用常规治疗手段。在远期无效病例中, 6 例最后截肢, 3 例再行手术。本荟萃分析中, 涉及支架治疗文献共 3 篇, 2 篇 37 例采用药物洗脱支架, 均为膝上动脉, 因样本量偏小未对其进行进一步分析。

2.3 术后并发症

术后主要并发症为穿刺部位出血和血肿、远端动脉栓塞、血管穿孔与破裂、动脉夹层形成、球囊破裂等, 并发症总发生率为 0.008 9%。穿刺处血肿形成 3 例, 自行吸收。远端动脉栓塞 1 例, 患者出现患肢足趾末端发黑, 予尿激酶溶栓治疗后好转。1 例动脉夹层形成, 采取较大球囊较长时间扩张压迫后夹

层消失。血管破裂 1 例, 手术治疗后治愈。

3 讨论

从 11 项研究中可见下肢介入治疗效果优于传统治疗方法, 11 项研究全部显示介入治疗对糖尿病足具有明显近期疗效, 其中 7 项具有一定远期疗效, 4 项的远期疗效不明确; 9 项研究中的治疗组与对照组的基线具可比性, 分别进行了描述。纳入研究所使用的治疗方案不尽相同, 但患者的纳入标准、手术治疗程度及治疗所达到的标准及病理学判定标准基本一致。主要差异在于早期所使用的球囊并非专用球囊, 而后期采用的多为专用长球囊。部分研究所应用的支架有所不同^[11], 2 项研究中采用药物洗脱支架, 都取得了较好的疗效。除 Armstrong 等^[15]进行了 2.5 年的远期随访外, 其余均在 1 ~ 1.5 年。各项研究对临床好转的定义虽然不尽相同且指标之间存在细微差异, 但在反映临床转归的评价方面基本一致, 差异无统计学意义。目前对于腘动脉以下动脉介入治疗效果存在争议, 由于膝关节以下动脉病变的腔内成形治疗操作较复杂, 易发生血管痉挛、栓子脱落导致血管闭塞等并发症, 而且再狭窄率高。本研究发现相对于保守治疗, 介入治疗尤其是药物涂布球囊及药物洗脱支架的应用使疗效相应提高, 但限于例数较少, 尚需进一步研究。由于针对糖尿病疗效判别的标准不同, 本研究采用的标准均为与治疗前对照, 这样相对于基线设定的可比性扩大, 利于文献研究的纳入。

本研究对远期疗效的评价有以下特点: ① 在有明显疗效的 7 项研究中, 入组患者的病变血管一般位于膝上(5 项研究), 使用扩张的球囊多为专用长球囊(6 项研究), 并且在评价狭窄时采用的标准主要为多普勒超声(5 项研究)。② 在远期疗效不明显的 4 项研究中, 入组患者血管的位置偏低, 其评价

再狭窄的手段为 CTA 或 MRA(3 项)^[4,13-14]。评价介入治疗疗效应该观察血管扩张、狭窄恢复情况以及有无再狭窄。由于糖尿病足累及小动脉,影响血液循环,因此疗效评价要注意临床症状缓解情况。糖尿病足是长期慢性病理过程,治疗较难,如果能避免截肢,或降低截肢平面,或能使截肢后伤口加速愈合,这都可列为糖尿病足介入治疗疗效评价标准。尽管在介入治疗中存在一定的并发症,如出血、血肿、远端血管破裂等,但其发生率较低,无统计学意义。

本荟萃分析汇总多项同类研究结果,并对研究结果进行定量合并分析研究。在考虑研究结果一致性的前提下,采用不同的模型对研究结果进行统计合并,扩大了样本量,增加了统计学检验功效,对有争议甚至是相互矛盾的研究结果可以得出一个较为明确的结论。改善了统计学参数估计的准确性,对介入治疗后的评价更为稳健,从而弥补了单项研究可能会出现统计效能不佳和偏倚的不足,其结论与单项研究相比更全面、可靠。

在控制血糖、抗感染、抗凝、活血化淤及营养神经药物等内科综合治疗的前提下,采用长球囊行经皮血管腔内成形术(PTA)或 PTA 联合支架治疗糖尿病足疗效可靠、并发症少,具有较高的可行性和安全性,能挽救糖尿病患者肢体,可以改善远期疗效,与传统的药物治疗比较有显著优点,值得临床进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Reekers JA, Lammer J. Diabetic foot and PAD: the endovascular approach[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(suppl 1): 36 - 39.
- [2] Lupattelli T. Evaluation of a dedicated balloon catheter for infrapopliteal difficult calcified lesions in diabetic patients with critical limb ischemia [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 170 - 173.
- [3] Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems[J]. J Vasc Surg, 2010, 51: 476 - 486.
- [4] Lazarides MK. The impact of interventional management on healing of ischemic foot lesions [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2009, 8: 64 - 66.
- [5] Eckstein HH, Niedermeier HP, Noppeney T, et al. Certification of vascular centers-a project of the German Society for Vascular Surgery[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32: 279 - 285.
- [6] Faglia E, Clerici G, Losa S, et al. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95: 364 - 371.
- [7] Cardaioli P, Rigatelli G, Dell'avvocata F, et al. Endovascular treatment of diabetic foot syndrome: results from a single center prospective registry using mixed coronary and peripheral techniques and equipment[J]. J Interv Cardiol, 2011, 24: 562 - 568.
- [8] Lupattelli T, Tannouri F, Garaci FG, et al. Efficacy and safety of antegrade common femoral artery access closure using the Angio-Seal device: experience with 1889 interventions for critical limb ischemia in diabetic patients [J]. J Endovasc Ther, 2010, 17: 366 - 375.
- [9] Holstein PE, Sorensen S. Limb salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit[J]. Diabetes Care, 1999, 22 (suppl 2): B97 - 103.
- [10] Robbins JM, Ober S, Strauss G, et al. Long-term aftercare and prevention of further amputation [J]. Clin Podiatr Med Surg, 1997, 14: 785 - 800.
- [11] Lupattelli T, Clerissi J, Clerici G, et al. The efficacy and safety of closure of brachial access using the AngioSeal closure device: experience with 161 interventions in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2008, 47: 782 - 788.
- [12] O'Brien KE, Chandramohan V, Nelson DA, et al. Effect of a physician-directed educational campaign on performance of proper diabetic foot exams in an outpatient setting [J]. J Gen Intern Med, 2003, 18: 258 - 265.
- [13] Dyet JF, Nicholson AA, Ettles DF. Vascular imaging and intervention in peripheral arteries in the diabetic patient [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16(suppl 1): S16 - S22.
- [14] Hanna GP, Fujise K, Kjellgren O, et al. Infrapopliteal trans-catheter interventions for limb salvage in diabetic patients: importance of aggressive interventional approach and role of transcutaneous oximetry[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30: 664 - 669.
- [15] Armstrong DG, Sangalang MB, Jolley D, et al. Cooling the foot to prevent diabetic foot wounds: a proof-of-concept trial [J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2005, 95: 103 - 107.
- [16] Sumpio BE, Lee T, Blume PA. Vascular evaluation and arterial Reconstruction of the diabetic foot [J]. Clin Podiatr Med Surg, 2003, 20: 689 - 708.
- [17] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(suppl 1): S1 - 75.

(收稿日期:2013-06-14)

(本文编辑:侯虹鲁)