

· 临床研究 ·

前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂治疗糖尿病下肢动脉病变的临床观察

王爱红 许樟荣 许永杰 陈平 王玉珍 杨乐冰

【摘要】 目的 观察前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂治疗糖尿病下肢动脉病变的疗效及其不良反应。方法 给予糖尿病下肢动脉病变的 32 例患者静脉用前列腺素 E₁ 治疗 14~28 d。治疗前后分别检测了下肢疼痛分数、无痛行走距离和最大行走距离、下肢动脉超声、踝肱动脉指数和血液生化指标等。结果 前列腺素 E₁ 治疗后,下肢疼痛明显好转,无痛行走距离和最大行走距离显著增加,双下肢各动脉血流量明显增加,血管搏动指数增加,阻力指数下降,血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显下降,踝肱动脉指数无明显变化。结论 前列腺素 E₁ 能改善糖尿病下肢动脉病变的缺血状态,并能降低血胆固醇水平,无明显副作用。

【关键词】 前列腺素 E₁; 糖尿病; 外周血管疾病

The treatment of diabetic arterial disease of lower limbs with Lipo PGE₁

WANG Aihong, XU Zhangrong, XU Yongjie, et al

Department of Endocrinology, Tangdu Hospital, Forth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 Objective To study the efficacy and tolerability of Lipo PGE₁ in the treatment of diabetic peripheral artery disease. Methods Thirty-two patients (age 70 ± 6 yrs; diabetes duration 144 ± 108 mons) with diabetic peripheral arterial disease of lower limbs (ankle brachial index < 0.9) were treated with Lipo PGE₁ for 14–28 days. Results Both painless walking distance and maximal walking distance were increased by 66.7% and 56.7% respectively, the pain score decreased from 6.13 to 4.16, and the blood flowing to the arteries in the lower limbs was increased significantly after treatment. No obvious side effect of Lipo PGE₁ was observed. Conclusion Lipo PGE₁ can be effectively and safely used in treating the patients with diabetic peripheral artery diseases.

【Key words】 prostaglandins E₁; diabetes mellitus; peripheral vascular diseases

糖尿病下肢动脉病变发病率高,是引起糖尿病足坏疽乃至截肢的重要因素,但在临床上还没有得到足够的重视^[1]。糖尿病合并下肢动脉闭塞性病变的诊断和治疗方面的研究较少。笔者采用前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂治疗糖尿病下肢动脉病变,取得

了良好的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象 2 型糖尿病病例 32 例(男 24 例,女 8 例);年龄 61~85 岁,平均(70 ± 6)岁;糖尿病病程 1~364 个月,平均(144 ± 108)个月;下肢血管病变病史 1~365 个月;平均(43 ± 75)个月。吸烟者 21 例(占 65.6%),饮酒者 9 例(占 28.1%),高中以下文化程度者 21 例(占 65.6%),高中及高中以上文化程度者 11 例(占 34.4%)。这些患者的踝肱动脉指数(ankle brachial index, ABI) < 0.9,且伴有间歇性跛行或下肢静息痛。糖尿病诊断符合 1997 年 ADA 诊断标准。下列情况之一者不入选:①合并有严重心、肝、

收稿日期:2004-08-06

基金项目:首都医学发展科研基金(项目编号 2002-1013)

作者单位:710038 西安市,第四军医大学唐都医院内分泌科(王爱红);100101 北京市,解放军第 306 医院糖尿病中心(许樟荣、陈平、王玉珍、杨乐冰),特诊科(许永杰)

作者简介:王爱红,女,1974 年 2 月生,北京市人,在读硕士研究生,主治医师

通讯作者:许樟荣, Tel:010-66356106

肾及血液系统疾病;②糖尿病足坏疽不能行走;③给药前 1 周内,已用其他药物治疗慢性动脉闭塞症。

1.2 方法 (1)检测方法:应用欧姆龙计步器对患者行走距离计数,观察患者用药前后的无痛行走距离及最大行走距离。应用视觉模拟评分法对患者下肢疼痛进行评分^[2]。用美国 ATL 公司生产的 HDI3500 彩色超声诊断仪(探头频率 5~10 MHz)于治疗前后测定双下肢动脉血流量、阻力指数、搏动指数。由专一的技术熟练的技师操作,固定患者的检测体位、血管部位和角度,重复性良好。ABI 测定采用日本生产的 ES-1000SPM 多普勒听诊器,取足背动脉、胫后动脉的收缩压,除以肱动脉收缩压,正常值应>1.0。(2)治疗方法:对患者采取饮食控制及降糖药控制血糖。每天静脉给予前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂 10 μg(前列腺素 E₁,商品名为凯时,北京泰德制药有限公司生产),溶解在 10 ml 生理盐水中,由小壶给入或溶入 100 ml 生理盐水中静脉滴注,14~21 d 为 1 个疗程,其中 2 名患者治疗 28 d,4 名患者治疗 14 d,余 26 名治疗 21 d。凡影响本药效评价的药物均被禁用。

1.3 统计学方法 使用 SPSS11.0 统计程序对数据进行分析处理。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表达。使用配对 *t* 检验比较治疗前后情况。

2 结果

2.1 行走距离及疼痛评分结果 患者经应用前列

腺素 E₁ 治疗后下肢疼痛明显好转,无痛行走距离和最大行走距离显著增加,差异达到统计学意义(表 1)。

表 1 治疗前后行走距离、疼痛评分情况($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前	治疗后	P 值
无痛行走距离(m)	568.16±770.32	952.64±995.92	0.000
最大行走距离(m)	924.20±1053.97	1448.81±1305.87	0.000
疼痛评分	6.13±1.22	4.16±1.11	0.000

2.2 超声检测结果 下肢动脉超声提示,双下肢各动脉血流量明显增加,除左腘动脉外所有被检测的动脉血流速度均达统计学显著性差异;血管搏动指数增加,阻力指数下降,部分动脉达到统计学显著性差异(表 2,3)。

治疗前后 ABI 无明显改变,左侧足背动脉、胫后动脉治疗前后分别为 0.83±0.26 对 0.87±0.24, 0.79±0.24 对 0.85±0.30;右侧分别 0.71±0.34 对 0.79±0.25;0.82±0.24 对 0.87±0.28, *P* 值均>0.05。

2.3 实验室检查 治疗前后空腹及餐后血糖、白细胞、血小板计数、血红蛋白、红细胞比积、收缩压及舒张压均无统计学差异,治疗后总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇明显降低(见表 4)。

2.4 副作用 3 例患者出现局部皮肤发红,均未发生严重静脉炎、头痛、腹泻等副作用。

表 2 治疗前后超声各动脉血流速度及阻力指数情况比较($\bar{x} \pm s$)

动脉血管	血流速度(cm/s)			阻力指数		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
右股总动脉	88.57±21.43	104.65±26.08	0.001	1.28±0.15	1.26±0.14	0.222
左股总动脉	81.45±29.27	95.05±33.11	0.000	1.26±0.17	1.25±0.19	0.855
右股浅动脉	69.12±25.16	81.41±23.79	0.005	1.24±0.29	1.23±0.29	0.585
左股浅动脉	59.28±26.97	75.93±31.24	0.000	1.23±0.31	1.20±0.28	0.037
右股深动脉	71.78±39.05	82.46±34.22	0.037	1.22±0.39	1.13±0.21	0.217
左股深动脉	68.94±21.30	82.12±35.54	0.006	1.24±0.19	1.18±0.18	0.004
右腘动脉	55.53±24.22	63.86±28.36	0.033	1.22±0.26	1.17±0.31	0.142
左腘动脉	51.71±23.61	59.42±24.60	0.070	1.20±0.29	1.16±0.29	0.498
右足背动脉近心段	29.61±22.26	36.26±24.01	0.002	0.98±0.36	0.95±0.35	0.335
左足背动脉近心段	16.01±15.40	21.45±20.55	0.001	0.84±0.34	0.83±0.38	0.919
右足背动脉弓背段	28.88±24.52	38.97±23.98	0.001	0.94±0.35	0.88±0.33	0.198
左足背动脉弓背段	20.33±19.24	26.66±24.73	0.000	0.88±0.41	0.80±0.34	0.382
右足背动脉远心段	15.81±11.49	24.43±16.66	0.000	0.81±0.39	0.78±0.41	0.322
左足背动脉远心段	15.11±15.42	20.34±15.92	0.006	0.77±0.33	0.74±0.29	0.479

表 3 治疗前后超声各动脉情况搏动指数情况($\bar{x} \pm s$)

动脉血管	搏动指数		P 值
	治疗前	治疗后	
右股总动脉	17.87 ± 20.85	21.68 ± 23.86	0.054
左股总动脉	10.25 ± 5.76	18.47 ± 17.11	0.003
右股浅动脉	11.62 ± 11.32	18.76 ± 20.06	0.077
左股浅动脉	13.77 ± 12.60	14.26 ± 13.83	0.812
右股深动脉	11.81 ± 9.32	21.59 ± 20.80	0.007
左股深动脉	13.33 ± 11.51	17.32 ± 19.68	0.196
右腘动脉	12.75 ± 13.89	16.40 ± 17.54	0.321
左腘动脉	9.73 ± 10.23	11.28 ± 11.00	0.148

表 4 治疗前后有关血液生化指标和血液细胞学计数以及血压水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前	治疗后	P 值
空腹血糖(mmol/L)	7.45 ± 1.74	6.73 ± 1.77	0.080
餐后血糖(mmol/L)	11.48 ± 4.14	9.98 ± 2.60	0.074
白细胞(10^9 /L)	6.98 ± 1.35	6.71 ± 1.48	0.309
血红蛋白(g/L)	122.30 ± 38.60	130.10 ± 19.01	0.352
血小板(10^{12} /L)	192.12 ± 42.59	210.62 ± 75.88	0.094
红细胞比积	0.392 ± 0.04	0.397 ± 0.05	0.271
总胆固醇(mmol/L)	5.12 ± 1.06	4.27 ± 0.87	0.000
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.20 ± 0.74	2.81 ± 0.62	0.001
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.34 ± 0.23	1.32 ± 0.21	0.543
甘油三酯(mmol/L)	1.65 ± 0.91	1.26 ± 0.67	0.063
收缩压(mmHg)	139.16 ± 22.41	138.87 ± 20.75	0.778
舒张压(mmHg)	71.35 ± 9.38	70.38 ± 8.30	0.055

3 讨 论

在 2 型糖尿病确诊时,8%~10% 的患者已有明显的下肢动脉硬化性病变。糖尿病较非糖尿病患者下肢动脉病变的发病率增加 5 倍,截肢风险增加 15 倍^[3]。合并周围动脉病变的糖尿病患者和非糖尿病患者相比,死亡时的年龄要年轻 7 岁^[4]。潘长玉等^[5]报道,90% 的病程 5 年以上的 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变,约有一半的患者合并重度的下肢动脉病变。尽管如此,糖尿病合并下肢动脉病变还没有得到应有的重视。

糖尿病下肢动脉病变具有病变更远端、更广泛、累积的周围动脉往往是膝以下的周围中小动脉^[6]。轻度的下肢动脉病变往往为医生和糖尿病患者本人所忽视,严重的下肢动脉病变往往需要外科手术或介入治疗,医疗费用高,长期疗效则较差。前列腺素 E_1 基本结构是前列腺酸,具有强烈扩张血管、抑制血小板凝集,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_1 , 因此以往该药难以应用于临床。脂微球包裹的前列腺素 E_1 的半衰期明显延长,药物在动脉内膜病变处聚集,缓慢地释放而延长药效^[7]。

本研究结果显示,应用前列腺素 E_1 治疗后,患者下肢疼痛明显好转,最大行走距离及能耐受疼痛的最大行走距离显著增加,分别增加了 67.7% 和 56.7%。超声检查提示,双下肢各动脉血流量明显增加,均达统计学显著差异;搏动指数增加,阻力指数下降,部分动脉达到统计学差异。这表明前列腺素 E_1 治疗降低周围动脉阻力指数,增加搏动指数,迅速改善周围血管血流量,从而减轻下肢疼痛等相关症状。新近的研究也证实前列腺素 E_1 改善周围血液循环和周围小动脉的顺应性^[8,9]。糖尿病合并的周围动脉病变和神经病变均可使患者下肢疼痛。但增加周围血液循环可改善血管与神经病变,减轻疼痛。

前列腺素 E_1 治疗后血总胆固醇、低密度脂蛋白

胆固醇水平明显下降。为了排除调脂药物的影响,笔者按照是否服用调脂药进行分组分析,结果发现无论是正在服用调脂药物的17例,还是未服用调脂药物的15例,两组患者的总胆固醇下降了1.06 mmol/L、0.61 mmol/L, LDL-胆固醇则下降了0.51 mmol/L、0.26 mmol/L。这说明前列腺素 E_1 确实能使血胆固醇水平下降。

本研究表明,糖尿病下肢动脉病变多发生在老龄患者,男性(占75%)、吸烟者(占65.6%)及文化程度低者多见,多数合并多种器官损害,预后较差。本组患者中合并肾病、眼底病、冠心病、高血压、脑血管病者分别高达31.3%、46.8%、53.1%、68.8%、53.2%。但是,只有3例患者在静脉推注前列腺素后出现局部皮肤发红,其中1例出现延着注射静脉出现线条状发红,约2 h消失。这说明该药物应用于这类患者是安全的。

糖尿病下肢动脉病变是全身动脉硬化的局部表现,在临床治疗方面仍然要强调综合治疗。许多老年糖尿病患者忽视下肢动脉病变的表现。实践证明,及早发现和治疗糖尿病下肢动脉病变可以提高患者生活质量,预防截肢,这不仅有着重要的临床意义,而且还有着重要的社会价值并能降低医疗费用。

参考文献

- 1 Ouriel K. Peripheral artery disease. Lancet, 2001, 358: 1257-1264.
- 2 李远贵. 临床测量. 见: 李良寿, 主编. 临床医学研究原理与方法. 第2版. 西安: 陕西科学技术出版社, 2000. 57-78.
- 3 Diabeted drafting group. Prevalence of small and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. The WTO multinational study of vascular disease in diabetics. Diabetologia, 1985, 28(Suppl): 615-640.
- 4 Jude EB, Chalmers NC, Oyibo SO, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients - a comparison of severity and outcome. Diabetes Care, 2001, 24: 1433-1437.
- 5 潘长玉, 高妍, 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. 中国糖尿病杂志, 2001, 9: 323-328, 354.
- 6 畅坚, 许樟荣, 王志强, 等. 糖尿病与非糖尿病性外周动脉病变血管造影对比研究. 中华糖尿病杂志, 2004, 12: 324-327.
- 7 Toyota T, Hirata Y. Lipo-PGE $_1$, a new lipidencapsulated preparation of prostaglandin E_1 placebo and prostaglandin E_1 -controlled multi center trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers. Prostaglandins, 1993, 46: 453.
- 8 Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al. Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E_1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor. Hypertens Res, 2004, 27: 85-91.
- 9 Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S, et al. Effects of intravenous prostaglandin E_1 on arterial compliance: a randomized controlled trial. Vasa, 2004, 33: 131-136.

· 消 息 ·

《感染、炎症、修复》杂志征稿及征订启示

经国家新闻出版总署批准,由解放军总医院304临床部主办的《感染、炎症、修复》杂志(CN11-5225/R),已于2004年第2季度正式公开出版发行。本刊为综合性高级医学学术刊物,内容涉及各有关学科疾病所致的全身/局限性感染、炎症反应与组织修复再生的发病机制、诊断技术和临床防治经验。主要读者对象为各学科、各专业从事感染、炎症、修复与再生方面的临床、教学和科研人员,欢迎来稿。本刊现为季刊,大16开,64页,每季末月20日出版。现征订2005年度《感染、炎症、修复》杂志,欲订者可直接汇款至杂志编辑部,10.00元/期,全年40.00元。

联系地址:北京市阜成路51号《感染、炎症、修复》杂志编辑部,邮政编码:100037;电话:010-66867399;传真:010-68480755; E-mail: gryzxf@vip.sina.com