

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.11.017

文章编号: 1005-8982(2020)11-0079-05

外周动脉疾病患者下肢动脉钙化 与下肢缺血程度的关系*

颜汉坤, 畅智慧, 刘兆玉

(中国医科大学附属盛京医院 放射科, 辽宁 沈阳 110004)

摘要:目的 探讨外周动脉疾病(PAD)患者下肢动脉钙化(LEAC)对下肢缺血程度的影响。**方法** 收集2017年9月—2018年3月在中国医科大学附属盛京医院放射科接受下肢计算机体层血管成像(CTA)扫描检查并符合纳入标准的103例PAD患者。根据Rutherford分级分为跛行组56例和严重肢体缺血(CLI)组47例,记录患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、高脂血症、CKD等基线资料,且在CT平扫图像上测量得到下肢动脉钙化积分(LEACS)。用Logistic回归分析筛选下肢缺血程度的危险因素。**结果** CLI组的LEACS高于跛行组。多因素分析显示LEACS [$\hat{OR}=3.252$ (95% CI: 1.405, 7.523)]是下肢缺血程度增加的危险因素。**结论** LEACS是PAD患者下肢缺血程度增加的危险因素,但LEAC在下肢缺血的具体作用还需要进一步研究。

关键词: 外周血管疾病; CT; 钙化积分; 下肢动脉钙化

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Relationship between lower extremity arterial calcification and degree of lower extremity ischemia in patients with peripheral arterial disease*

Han-kun Yan, Zhi-hui Chang, Zhao-yu Liu

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: Objective To determine the effect of lower extremity arterial calcification (LEAC) on the degree of lower limb ischemia in patients with peripheral arterial disease (PAD). **Methods** Totally 103 with PAD who had underwent CTA scan of the lower extremity in our hospital from September 2017 to March 2018 were retrospectively collected. The patients were divided into the claudication group ($n = 56$) and the critical limb ischemia group (CLI) ($n = 47$) according to the patient's Rutherford classification, and the baseline data of patient were recorded, such as age, gender, smoking history, drinking history, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, CKD, etc. LEACS were measured on noncontrast computed tomography scans. Univariate and multivariable logistic regression was used to identify factors associated with the increasing degree of lower extremity ischemia. **Results** The LEACS of the CLI group is higher than that of the claudication group. In multivariable analysis, LEACS [$\hat{OR} = 3.252$ (95% CI: 1.405, 7.523)] maintained an association with the increasing degree of lower extremity ischemia after adjusting for relevant cardiovascular risk factors. **Conclusion** LEACS is an independent risk factor for increased degree of lower extremity

收稿日期: 2019-12-14

* 基金项目: 中国医科大学青年骨干支持计划(自然科学类)项目(No: QGZ2018053)

[通信作者] 刘兆玉, E-mail: liuzy@sj-hospital.org

ischemia in patients with PAD. Further research aimed at understanding the relationship between arterial calcification and worsening limb ischemia is warranted.

Keywords: peripheral vascular diseases; computed tomography; calcification score; lower extremity arterial calcification

外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 指除脑和冠状动脉循环之外的外周动脉管腔受限, 血流动力学改变所引起的外周疾病, 且最常发生在下肢动脉。下肢动脉钙化 (lower extremity arterial calcification, LEAC) 在 PAD 患者中普遍存在, 与心血管事件发生率及病死率的增加有关^[1-2], 并可预测如截肢等肢体不良事件^[3]。钙化积分指通过特定软件对 CT 平扫图像的钙化灶进行量化并相加得到的数值。众所周知, LEAC 会加重动脉硬化, 这可能会影响下肢动脉的灌注, 因此, LEAC 的钙化程度可能会影响 PAD 患者下肢缺血症状的严重程度。然而, 对探讨 LEAC 与 PAD 患者下肢缺血症状关系的研究鲜有报道。因此, 本研究旨在利用钙化积分量化 LEAC, 并探讨 LEAC 与 Rutherford 分级所定义的下肢缺血严重程度是否相关及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2017 年 9 月—2018 年 3 月于中国医科大学附属盛京医院就诊接受下肢计算机断层血管成像 (CTA) 检查的 PAD 患者 251 例。纳入标准: ①年龄 18 岁以上的男性或非孕期女性; ②存在下肢慢性缺血症状; ③经临床或影像诊断为 PAD。排除标准: ①严重心肺疾病或恶性肿瘤可能导致预期生存期小于 1 年; ②严重心功能、肝肾功能不全; ③下肢动脉急性血栓形成; ④既往接受下肢动脉血管支架置入术或外科旁路手术; ⑤既往已发生下肢截肢; ⑥临床资料不完整。90 例患者因既往接受下肢动脉血管支架置入术和/或已下肢截肢被排除, 58 例患者因临床资料不完整被排除, 最终 103 例符合条件的患者被纳入本研究, 根据 Rutherford 分级的下肢缺血类型, 分为跛行组 (Rutherford 1~3 级) 56 例和严重肢体缺血 (critical limb ischemia, CLI) 组 (Rutherford 4~6 级) 47 例 (见图 1)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 收集患者基线资料, 包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 史、吸烟史、饮酒史、Rutherford 分级及生化检查等资料。生化检查指标包括总胆固醇 (TC)、

甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。高脂血症常定义为 TC、TG 及 LDL-C 中 1 个或多个指标高于正常上限。

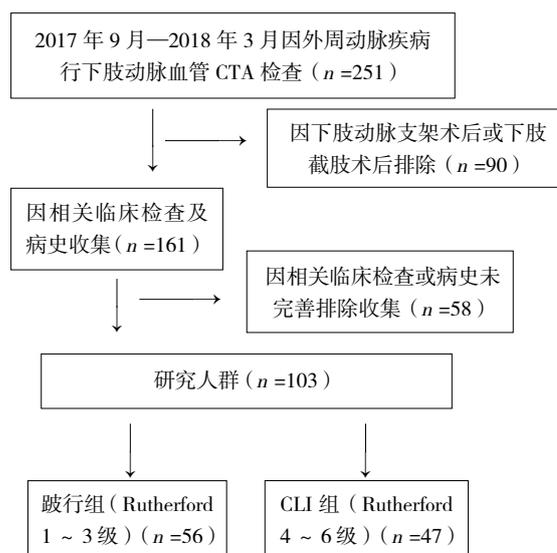


图 1 病例收集流程图

1.2.2 钙化积分的测量 在下肢 CTA 检查的平扫图像上 (层厚 3 mm), 通过 Apple Mac 系统的 OsiriX Lite 标准化评分软件自动识别钙化面积 >1 mm × 1 mm, 并且密度 >130 Hu 的钙化区域 (见图 2)。手动选择目标动脉节段, 避开腹主动脉到脚踝部动脉周围的骨组织, 沿腹主动脉 (末端 3 cm)、髂动脉、股腘动脉及膝下动脉手动选择感兴趣区域并标记, 得到患者的下肢动脉钙化值, 上述步骤由 1 位对患者下肢缺血程度不知情的研究生负责执行。为便于统计, 对上述钙化值进行对数转换 [$\text{Log}_{10}(\text{钙化值} + 1)$] 后获得的数值定义为下肢动脉钙化积分 (lower extremity arterial calcification score, LEACS), 后者用于本研究所有统计分析。



图 2 66 岁女性 PAD 患者下肢 CTA 平扫图像
A: 箭头所指为股浅动脉钙化; B: 箭头所指为标准化评分软件自动识别钙化区域。

图 2 66 岁女性 PAD 患者下肢 CTA 平扫图像

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件, 计量资料符合正态分布的以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 计数资料以频数或构成比表示, 比较用 χ^2 检验, 采用多因素 Logistic 回归评估影响下肢缺血程度的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者的平均年龄 (67.4 ± 9.9) 岁, 82 例 (79.6%) 为男性, 72 例 (69.9%) 有吸烟史, 47 例 (45.6%) 有饮酒史, 57 例 (55.3%) 有糖尿病, 60 例 (58.3%) 有高血压, 42 例 (40.8%) 有高脂血症, 37 例 (35.9%) 为 CKD 患者, LEACS 中位数为 3.7 分。其中, 56 例

(54.4%) 表现为跛行, 47 例 (45.6%) 表现为 CLI (见表 1)。本研究还发现在跛行组中有 4 例患者有严重的下肢钙化 (LEACS ≥ 4), 但仅表现为轻度跛行 (Rutherford 1 级)。

2.2 Rutherford 分级的危险因素分析

CLI 组患者 LEACS 均高于跛行组。LEACS 与下肢缺血程度增加有关 ($P < 0.05$)。而年龄、性别及吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症、CKD 等病史对下肢缺血无影响 (见表 2)。用多因素 Logistic 回归分析下肢缺血程度增加的危险因子 (见表 3), 用前进法筛选变量, $\alpha_{\text{入}} = 0.5$, $\alpha_{\text{出}} = 0.05$, 结果显示 LEACS [$\hat{OR} = 3.252$ (95% CI: 1.405, 7.523)] 是下肢缺血程度增加的危险因素。

表 1 两组基线资料比较

组别	<i>n</i>	男性 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟 例 (%)	饮酒 例 (%)	糖尿病 例 (%)
跛行组	56	45 (80.4)	66.0 \pm 10.9	39 (69.6)	23 (41.1)	34 (60.7)
严重肢体缺血组	47	37 (78.7)	68.9 \pm 8.4	33 (70.2)	24 (51.1)	23 (48.9)
χ^2/t 值		0.042	-1.536	0.004	1.028	1.434
<i>P</i> 值		0.838	0.128	0.950	0.311	0.231

表 2 影响下肢缺血程度增加的单因素分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.031	0.021	2.308	0.129	1.032	0.991	1.074
男性	-0.100	0.490	0.042	0.838	0.904	0.346	2.363
吸烟史	0.027	0.432	0.004	0.950	1.027	0.441	2.394
饮酒史	0.404	0.399	1.025	0.311	1.497	0.685	3.270
糖尿病	-0.478	0.400	1.427	0.232	0.620	0.283	1.358
高血压	0.425	0.405	1.101	0.294	1.529	0.692	3.382
高脂血症	-0.189	0.404	0.220	0.639	0.828	0.375	1.826
CKD	0.530	0.414	1.639	0.200	1.699	0.755	3.826
LEACS	1.102	0.385	8.193	0.002	3.227	1.514	6.877

表 3 影响下肢缺血程度增加的多因素分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.016	0.026	0.369	0.451	1.019	0.970	1.072
饮酒史	0.387	0.477	0.658	0.353	1.551	0.614	3.919
糖尿病	-0.854	0.454	3.546	0.069	0.439	0.180	1.066

续表 3

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
高血压	0.166	0.450	0.137	0.668	1.213	0.502	2.929
CKD	0.594	0.455	1.704	0.204	1.777	0.732	4.315
LEACS	1.132	0.420	7.266	0.006	3.252	1.405	7.523

3 讨论

随着人们生活水平的提高、饮食习惯的转变及平均寿命的延长, PAD 的发病率也逐年升高, 在严重影响人们的生活质量的同时, 还增加患者的死亡及发生肢体缺血事件的风险。人体动脉系统是骨外钙盐沉积最常发生的部位, 过量的钙盐沉积从而导致动脉钙化的形成^[4-5], 类型主要包括内膜钙化和中膜钙化, 而中膜钙化又称为 Monckeberg 硬化, 与年龄、糖尿病及尿毒症关系密切。下肢动脉粥样硬化在 PAD 患者中十分常见, 虽然钙化在动脉粥样硬化的早期阶段对血管狭窄不起主要作用, 但既往研究发现, 动脉硬化会加重血管的钙化, 并且随后会在动脉粥样硬化的后期出现血管狭窄^[6]。因此动脉钙化可能通过加重动脉硬化, 从而影响血管的血流灌注。但到目前为止, 关于 LEAC 与下肢缺血症状的相关关系研究鲜有报道。

本研究发现, LEACS 是下肢缺血程度的危险因素, 并在校正包括年龄等心血管危险因素后, 该关联得以维持, 提示 LEACS 可协助临床预测 Rutherford 分级, 与既往研究^[7-8]结果相符。LEAC 对下肢缺血程度的影响可通过其对动脉硬化的影响来解释。既往研究发现透析患者的动脉顺应性降低与股动脉钙化相关^[9]。Framingham 心脏研究中心的一项研究发现胸主动脉、腹主动脉的波动频率与动脉钙化明显相关^[10]。此外, 一项在 2 型糖尿病患者中的研究发现, 臂踝动脉脉搏较快患者的膝下动脉血流量减少^[11]。AHIMASTOS 等^[12]也在跛行患者的研究中发现, 动脉僵硬指数低与步行距离增加相关。因此, 猜测 LEAC 通过加重下肢动脉硬化, 从而加重闭塞段远端的肢体缺血。

本研究发现, 下肢慢性缺血类别与年龄等传统心血管危险因素无关, 与 ZETTERVALL 等^[8]研究不符, 可能是由样本量较少和抽样误差所致。既往研究发现超过一半的 CLI 患者在 6 个月前无症状^[13], 提示 CLI 患者下肢缺血症状的进展是迅速且不连续的。本研究

中 4 例严重钙化患者仅表现为轻度的跛行, GUZMAN 等^[14]在研究中也发现类似情况, 未来需要进一步随访研究证实该部分跛行患者未来是否会快速发展为 CLI。

本研究的局限性: ①为单中心研究, 样本量有限, 不可避免存在抽样误差, 比如大部分患者为严重下肢缺血。②针对高血压、高脂血症等危险因素, 部分患者可能已经接受干预治疗, 对本研究的结论可能也会有所影响。③可能还存在影响下肢缺血症状的因素未被纳入研究, 比如遗传因素、结缔组织病等。

综上所述, LEAC 在 PAD 患者中普遍存在, 本研究发现 LEACS 是 PAD 患者下肢缺血程度的危险因素, 提示通过检测 PAD 患者的 LEACS 可能预测患者的 Rutherford 分级, 为临床诊治 PAD 提供新思路。但 LEAC 在下肢缺血中的具体作用还需要进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] HUANG C L, WU I H, WU Y W, et al. Association of lower extremity arterial calcification with amputation and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90201.
- [2] LIU Y C, SUN Z, TSAY P K, et al. Significance of coronary calcification for prediction of coronary artery disease and cardiac events based on 64-slice coronary computed tomography angiography[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 472347.
- [3] ARAGON-SANCHEZ J, LAZARO-MARTINEZ J L. Factors associated with calcification in the pedal arteries in patients with diabetes and neuropathy admitted for foot disease and its clinical significance[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2013, 12(4): 252-255.
- [4] THOMPSON B, TOWLER D A. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(9): 529-543.
- [5] DEMER L L, TINTUT Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 715-723.
- [6] MACKEY R H, VENKITACHALAM L, SUTTON-TYRRELL K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis[J]. Adv Cardiol, 2007, 44: 234-244.
- [7] DEAS D S, MARSHALL A P, BIAN A, et al. Association of

- cardiovascular and biochemical risk factors with tibial artery calcification[J]. *Vase Med*, 2015, 20(4): 326-331.
- [8] ZETTERVALL S L, MARSHALL A P, FLESER P, et al. Association of arterial calcification with chronic limb ischemia in patients with peripheral artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(2): 507-513.
- [9] SIGRIST M K, MCINTYRE C W. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic haemodialysis patients[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(2): c121-126.
- [10] TSAO C W, PENCINA K M, MASSARO J M, et al. Cross-Sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11): 2495-2500.
- [11] YOSHIMURA T, SUZUKI E, ITO I, et al. Impaired peripheral circulation in lower-leg arteries caused by higher arterial stiffness and greater vascular resistance associates with nephropathy in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial indices[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80(3): 416-423.
- [12] AHIMASTOS A A, DART A M, LAWLER A, et al. Reduced arterial stiffness may contribute to angiotensin-converting enzyme inhibitor induced improvements in walking time in peripheral arterial disease patients[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(5): 1037-1042.
- [13] DORMANDY J, BELCHER G, BROOS P, et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing[J]. *Br J Surg*, 1994, 81(1): 33-37.
- [14] GUZMAN R J, BRINKLEY D M, SCHUMACHER P M, et al. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with PAD[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(20): 1967-1974.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 颜汉坤, 畅智慧, 刘兆玉. 外周动脉疾病患者下肢动脉钙化与下肢缺血程度的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(11): 79-83.