

糖尿病下肢动脉病变辅助诊断方法研究进展

夏 浩, 李生兵*

重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科, 重庆

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月17日

摘 要

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种由多病因引起的以慢性高血糖为主要特征的代谢综合征, 多数是由胰岛素分泌不足和(或)利用障碍导致。其长期的代谢紊乱引起了多器官损伤, 包括眼、肾脏、神经、心脏、血管等, 从而引发一系列的并发症。在糖尿病中, 比较常见的并发症为下肢动脉病变(lower extremity arterial disease, LEAD), 若病人病情严重, 将会伴有肢体溃疡以及坏疽等症状, 采取早期识别LEAD可以评估是否需要血运重建手术或血管成形术来改善血流状况, 从而降低肢体溃疡、坏疽甚至截肢的风险, 因此对于下肢血管病变的早期筛查或提前预警就尤为重要, 目前已有多种早期筛查LEAD的检查方式, 部分检查方法已在临床上广泛应用, 现就对已有的糖尿病下肢血管病变检查方法做出综述。

关键词

糖尿病, 下肢动脉病变, 诊断

Research Progress of Auxiliary Diagnostic Methods for Diabetic Lower Extremity Arterial Disease

Hao Xia, Shengbing Li*

Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 17th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome characterized by chronic hyperglycemia caused by multiple etiologies, most of which are caused by insufficient insulin secretion and/or dysfunction of insulin utilization. Its long-term metabolic disorder causes multiple organ damage, including eyes, kidneys, nerves, heart, blood vessels, etc., which leads to a series of complications. In diabetes, the most common complication is lower extremity arterial disease (LEAD). If the patient's condition is severe, it will be accompanied by limb ulcer and gangrene and other symptoms. Early identification of LEAD can assess whether revascularization or angioplasty is needed to improve blood flow, thereby reducing the risk of limb ulcer, gangrene and even amputation. Therefore, early screening or early warning of lower extremity vascular disease is particularly important. At present, there are a variety of early screening methods for LEAD, and some methods have been widely used in clinical practice. This article reviews the existing detection methods of diabetic lower extremity vascular disease.

Keywords

Diabetes Mellitus (DM), Lower-Extremity Arterial Disease (LEAD), Diagnosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种动态复杂的疾病,可累及多个器官,并可导致多种并发症发生。在糖尿病中,比较常见的并发症为下肢动脉病变(lower extremity arterial disease, LEAD),糖尿病性 LEAD 有其独特的特点,病变广泛,可累及大动脉、中动脉,更多的涉及膝下中、小动脉,主要表现为血管中膜钙化、节段性狭窄或闭塞,使下肢血供障碍,缺少充足的营养成分供给,再加上组织缺氧,会引起下肢疼痛、发凉等症状,若是病情严重,甚至会导致溃疡、坏疽等症状,严重降低了病人的生活质量。有研究表明,糖尿病会使患下肢血管疾病的风险加倍[1],下肢动脉病变在国内广泛存在,根据 Yang 等人的研究结果表明,国内年龄超过 20 岁患有糖尿病的几率为 9.7%,在众多 LEAD 病人中,患有糖尿病的占比约为 20% [2]。Hiatt 等人提出,糖尿病病情的愈加重及病程延长会严重增加病人 LEAD 的患病率 [3]。与非糖尿病人相比,DM 病人具有更高的下肢截肢率,甚至能达到 7~15 倍[4]。这类患者长期住院,经历了复杂的外科干预手段以及存着过早的残疾[5],对于医疗资源及整个社会都是重大的负担。另外有文献指出,超过 60%的 LEAD 患者可能没有症状,使得其在早期往往容易被忽视,延误了诊断和治疗,最终导致足部溃疡的发生甚至截肢[6]。因此对于糖尿病患者,早期对下肢血管情况进行筛查尤为必要,目前对于糖尿病下肢血管病变,主流的在临床常用评估方式包括症状和体征、踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)、趾肱指数(toe-brachial index, TBI)、彩色多普勒超声(color doppler ultrasound, CDU)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、CT 血管造影(computed tomography angiography, CTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、经皮氧分压(transcutaneous partial pressure of oxygen, TcPO₂)测定等,还有例如激光散斑微循环血流成像技术(laser speckle contrast imaging, LSCI)、脉搏波速度(pulsed-wave velocity, PWV)等比较新兴的检查方式,现就对已有的检查方法做出如下报道。

1.1. 症状和体征

在临床治疗中, 根据病人的体征与症状表现, 可对高危 LEAD 病人初步进行评估。若病人表示在行走过程中出现无力感以及间歇性跛行等症状, 则可说明患有 LEAD 的风险, 可进一步进行评估筛查。对病人进行体格检查时, 若触及下肢皮温低, 观察到趾甲增厚、体位性皮肤发红、皮下脂肪萎缩以及毛发脱落等症状, 则可评估为病人合并 LEAD [7]。肢体缺血时常伴有相应部位的营养供应不足及组织缺氧, 当这些部位皮肤、肌肉、神经和骨骼的最低营养需求得不到满足时, 就会发生缺血性静息痛、皮肤瘀点、溃疡和坏疽等表现, 因此这些表现可作为评估肢体严重缺血的症状及体征[8]。

1.2. 下肢动脉触诊

此种方法便于操作, 在临床上具有重要的应用价值。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)提出, 对 DM 病人采用脉搏触诊, 可作为评估 DM 患者是否合并 LEAD 的初步筛查手段[9]。相关资料显示, 脉搏异常与足部缺血症状有着显著的相关性[10]。但是因为会产生假阳性反应, 该方法也引起了许多人质疑[11]; 除此之外, 这种方法对于医生的检查环境与临床经验也有较高的要求[12]。

1.3. 踝肱指数和趾肱指数

这两项指标均与动脉的粥样硬化程度具有相关性。ABI 可用于疾病的早期诊断, 操作简单, 具有无创性以及有效性的特点[13]。在 2012 年时, 美国心脏协会(American Heart Association, AHA)指出, ABI 正常值在 1.0~1.4 这一范围内, 如果数值 ≤ 0.9 , 则可判定为 LEAD, ABI 在低值时拥有较高的可信度[14], 0.91~0.99 为临界值, >1.4 时临床上怀疑下肢动脉硬化, 此时的 ABI 并不能准确地判断是否存在闭塞性疾病, 但与糖尿病患者心血管疾病发生密切相关。Xu 等[15]荟萃分析得到 ABI 检测的汇总灵敏度为 75%, 特异性为 86%。但 ABI 存在一定的误差, 如一些下肢动脉钙化程度较轻的患者其 ABI 可能在正常范围内, 当下肢动脉明显硬化或存在侧支循环时, ABI 可出现假阴性而降低其诊断价值, 特别是 ABI 较高的患者, 若考虑 LEAD, 则应进一步行运动试验后 ABI 检查或其他影像学检查, 另外其局限性是不能确定血管病变的具体部位。TBI 降低 <0.6 反映了足趾动脉的狭窄或硬化程度, 是足趾部小血管病变的指标, 相比 ABI 更能反映远端的足部血管病变情况, 但 TBI 缺乏大规模的诊断性研究[16]。王莉等[17]研究表明, TBI < 0.7 诊断 LEAD 的敏感度为 81.8%, 特异度为 71.5%。TBI 与 ABI 之间有一定的相关性, 但不能完全代替, 糖尿病患者中应常规检查 TBI 来辅助诊断早期 PAD, 而不是当 TBI 异常增高时而做的补充检查[18]。

1.4. 经皮氧分压(TcPO₂)测定

该方法指的是利用电极对皮肤加热之后, 促使血管中氧气由皮下组织向皮肤扩散, 这时可以发挥出电极的监测作用, 将下肢微循环状态反应出来, 帮助了解其实际氧供状况, 间接地体现出大血管的病变特征[19] [20] [21]。该方法作为一种微循环无创检查手段, 已较广泛应用于临床。正常人足背 TcPO₂ > 40 mmHg; 当 TcPO₂ < 30 mmHg 时, 提示下肢血运差, 溃疡发生机会大, 溃疡愈合的可能性很小; 当 TcPO₂ ≤ 20 mmHg 时, 溃疡愈合无望, 截肢风险很大[22]。TcPO₂ 测定对于评估严重肢体缺血最有帮助, 但是由于皮肤氧供远远高于氧耗, 对于轻中度 LEAD 来说, 该方法的敏感性较差, 表明其并不适用于早期诊断 LEAD [23]。且有许多研究结果表示, 在诊断 LEAD 的过程中, TcPO₂ 所得检测结果与 ABI 并不相同[24]。此外 TcPO₂ 检查需要较为先进的设备, 检测费用较昂贵。因此单纯依靠 TcPO₂ 来评估下肢血供情况也存在一定的局限性。

1.5. 彩色多普勒超声

彩色多普勒超声(color doppler ultrasound, CDU)作为一种非侵入性检测方式, 是一种灵敏度高、重复

性好、无禁忌证的早期检测手段, 它通过测定血管内-中膜厚度, 能尽早地观察到动脉管壁硬化相关数据, 可以有效的展现出动脉构造的早期病理学变化[25]。相关研究证实, 该种诊断方式能够对 LEAD 进行诊断, 其敏感程度以及特异程度可以达到 98% 以及 100%, 阳性预测指标可以达到 94.6%, 阴性预测指标可以达到 97.8%, 总体准确率可以达到 96% [26], 所以该种类型仪器在 LEAD 的诊断过程中起到了不可忽视的重要意义。但是 CDU 对 LEAD 的诊断也有一定局限存在: 一是对针对一些特殊的受检群体, 例如肥胖、肢体坏疽人群等, 其检测效果和动脉造影比较差; 二是由于不同操作人员的技术水平、操作习惯以及经验方面存着差异, 会导致超声探头压力、声束与血流夹角、彩色增益的调节等出现差异化, 对于最终结果会产生不可忽视的影响; 三是 CDU 在测定下肢血管狭窄状态时, 股动脉到腘动脉间由于管腔宽度较大, 其狭窄率能够利用腔缩小的面积对其进行计算, 而小腿下的血管由于其直径宽度比较小, 里面的内膜不规则增厚以及斑块出现导致了管腔平整性不高, 这种情况下用管腔缩小面积对狭窄或闭塞状态进行评估, 其数据作用具有争议性。这个时候可以考虑使用彩色多普勒血流成像(color Doppler flowimaging, CDFI)评估血管腔内血液机体状态, 如充盈和缺损程度, 能够明确其狭窄情况[26]。从总体来讲, CDU 以及 CDFI 两种检测方法已成为目前最常用的确诊大血管狭窄或闭塞等病理改变的方法, 但上述两种方式并不能对 LEAD 特早期的微血管病理改变和及其导致的肌肉缺血、营养不良等病理改变进行诊断。

1.6. 数字减影血管造影

这一技术是血管形态测定各地的“金标准”, 它在临床上往往作为一种治疗方法被广泛应用, 比如冠心病、脑梗死、下肢动脉闭塞症的介入治疗。DSA 经过使用计算机以及血管造影两种技术的有机结合, 能够观察到血液在血管流动的过程中的全部时期, 可以有效的清楚的表现血管狭窄程度、栓塞具体的位置和斑块的具体解剖结构、大小、形态, 针对侧支细小血管有着很强的分辨力, 能够有效的观察到下肢动脉全部的血管构造, 所以它对下肢血管病理改变的测定更为直观[27]。虽然 DSA 是检测血管情况的金标准, 但仍有它的缺陷: 1) DSA 检查对于机体会造成一定的创伤, 因其有一定的辐射性。2) 在检查过程中使用的造影剂对于正常人心肾具有一定的毒性作用, 对心肾功能不好的患者机体造成更大负担, 甚至会出现造影剂肾病、造影剂过敏乃至过敏性休克。3) 该种检测作为二维成像, 要经常调整角度才能看到立体的血管结构, 操作比较费时。对于糖尿病合并 LEAD 使用该项技术进行测定时, 由于包含的血管是膝关节腘动脉下面的位置, 其血管走向十分的繁琐, 形状细长, 需要不断调整机器角度, 另外在血管加入对比剂后, 远端动脉血流速度更慢, 阻力会出现明显的上升, 所以远端血管的造影并不理想, 在这个情况下需要提升剂量从而达到预期效果, 这样就增加了操作难度和并发症的出现率。该种方式的诊断价值高, 但在临床的使用过程中需要对其成本、创伤、辐射和对心肾毒性损伤的影响进行考虑, 该方法不能当作 LEAD 的首选诊断方法[28]。

1.7. CT 血管造影

CT 血管造影(computed tomography angiography, CTA)是一种微创血管检测手段, 它在 CT 平扫结合在添加了造影增强和三维成像方法, 能够选取扫描层面和重建手段, 可以更加迅速了解血管结构, 病理改变的位置以及范围, 血管与周围组织的解剖关系, 对大血管病变如髂动脉、股动脉等判断评估准确, 特异性高。其优势在于: 仅需从肘静脉注射对比造影剂, 安全性高, 扫描时间短, 空间分辨率高, 与 DSA 类似, 可显示血管化的“路线图”, 提供关于血管狭窄的特征信息, 如闭塞病变的位置、数量和长度、钙化程度和钙成分的排列、远端径流的质量等, 在诊断 LEAD 中显示出巨大价值。据报道 CTA 的分辨率可达 1.5 mm, 测评 LEAD 的敏感性为 91.6%, 准确程度为 73.3%, 阳性率为 78.5% [29]。CTA 的缺点是:

1) 不能给予病例改变部位的血流动力学相关信息; 2) 血管在显著钙化状态诊断力不高; 3) 测评侧支血管的敏感程度是 62.7%, 显著小于 DSA 的检测水平; 4) 要应用静脉碘造影剂, 受试人员会发生过敏风险; 5) 检测相关花销比较高[30]。

1.8. 磁共振血管造影

磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)是随着科技不断发展所以出现一种测定血管的方法, 它使用造影剂对血管以及附近组织弛豫时间差异的特性成像, 可有效减少伪影、噪声、静脉显影的干扰。和 CDU 以及 CTA 相比, MRA 不受动脉钙化相关影响, 所以 MRA 对下肢动脉钙化的糖尿病性 LEAD 病人的诊断有着明显的优势, 且对膝下血管狭窄程度评估的敏感性要优于 CTA [31]。MRA 也有其不足之处: 一是因为涡流、边缘放大效应、膝以下静脉污染等因素, 有时会高估病变程度; 二是有较多禁忌症, 如严重肾功能不全、体内支架置入、心脏瓣膜置换术的病人不允许行 MRA 检查; 三是核磁共振检查对医院来说成本昂贵, 对患者来说检查费用也高, 临床上只有针对脑血管检查时行 MRA 居多, 其余部位的血管评估并未见到广泛使用该手段[32]。

1.9. 激光多普勒血流成像仪

激光多普勒血流成像仪(laser doppler flowmetry imaging, LDFI)作为一种对机体没有创伤、能够迅速的测定组织血流灌注的重要手段, 其工作原理是激光多普勒血流仪与激光装置进行共同作用, 经过氦氛激光管发出的激光束, 在照射后出现散射, 使散射光的强度和运动血细胞数目出现明显的正比例关系, 波长更改和血流运动之间产生正比例关系, 波长的大小血流速度以及运动红细胞浓度能够有效的提供上述信息, 最终经过监测仪转换能够彩色的编码图像, 表现机体的微循环灌注情况[33]。刘亮等[34]利用激光多普勒血流仪对老年下肢动脉硬化闭塞患者用药前后进行临床检测并且对其进行评价, 测定 48 位老年 LEAD 患者应用前列腺脂球载体剂治疗前后足背动脉的激光多普勒血流灌注量, 治疗前后结果进行统计学分析, $P < 0.01$ 差异具有明显统计学意义, 并且其血流图谱的变化和临床症状的改善呈现一致性, 与 ABI 存在直线正相关($P < 0.01$)。有关研究结果显示, 进行激光多普勒光多普勒血流图像仪测定局部组织微循环血流灌注量, 对老年 LEAD 患者的临床治疗效果判断具有比较高的实用价值。LDFI 对糖尿病性下肢动脉病变、糖尿病足等下肢缺血性病理改变所引起的微循环障碍的研究以及评估具有一定的临床价值, 并且该种类型的图像可以连续、实时测定组织微循环的血流量[35] [36]。由于 LDFI 在临床中使用的频率不高, 有关文献对该仪器的研究也比较少, 其次监测过程中局部皮肤厚度之间的差异以及仪器测量不稳定等情况, 使得该方法辅助检查量化病情的过程中有一定的限制[37]。但这是一种全新的无创检查手段, 其应用前景有待探究。

1.10. 激光散斑对比成像

激光散斑对比成像(laser speckle contrast imaging, LSCI), 指的是一类将红细胞与相干激光产生作用, 并构成散斑图样, 运动的血细胞与散斑数据存在一定关系, 在构建计算模型之后, 所构成的动态微循环血流分布图。它呈现为二维状态[38], 能够对多项指标进行测量, 主要包括血管密度、血液灌注量以及血流速度等[39]。临床上许多研究结果显示, 该技术常用于以下疾病的早期评估, 即糖尿病足溃疡、微循环变化等。Katsui 等[40]在进行研究时, 利用该技术, 通过对足背近端与远端加热, 造成微循环灌注波动, 进而提出该方法针对足部严重缺血具有重要的诊断意义; Mennes 等[41]在研究过程中, 选择患有糖尿病足溃疡的 330 例病人作为研究对象, 通过采用 LSCI 检测后发现, 该技术具有一定的可重复性与稳定性, 对于病人微循环状态的评估会产生有利影响。LSCI 的优势较多, 可总结为以下几点, 包括时空分辨率比

较高、能够迅速实现非接触成像以及不需要使用造影剂等, 所需成本低, 可以进行动态化以及长期的监测[42], 也可以评估微循环障碍[43], 相比 LDFI 重复性更好[37], 也是一种临床上比较常用的设备[44]。但同时也存在许多缺点, 可体现在以下几个方面: 1) 与 LDFI 相比, 具有更浅的测量深度, 大约可达到 300 μm 左右, 对于运动伪影表现出一定的敏感性[45]; 2) 最后得出的是非定量结果, 表示为光通量强度的形式, 通过进行转换以形成研究区域的灌注图像[38] [43]; 3) 测量结果为相对流速, 难以测量绝对流量[42]。

1.11. 分段肢体血压测量法

分段肢体血压测量法(segmental limb pressure, SLP)指的是对肢体不同点位(肱动脉和下肢多个部位)的血压梯度值进行对比后, 可以对严重肢体缺血部位进行直接定位, 能够对 LEAD 严重程度进行评估[46]。在对下肢不同部位的血压进行检测时, 主要采用以下几种设备, 包括多普勒仪器、血压袖带以及电子脉搏传感器等, 若是相邻节段之间的血压梯度超过 20 mmHg, 则可说明血管闭塞的程度十分明显[47]。从理论上来看, 对比下肢测量部位, 测量的袖带宽度应具有更大的直径, 一般应超过下肢测量部位的 20%, 如果私用窄袖带, 则很难对病变部位进行精确定位[48]。在 SLP 技术的作用下, 对于不同水平病变的病人来说, 它可以提供相应的临床数据信息, 判断肢体血供情况如何, 并决定是否应该进行血运重建[49]。但该技术也有许多不足之处, 可以总结为: 1) 若是血压梯度比较小, 将会漏诊单个轻度狭窄的情况; 2) 在钙化动脉的影响下, 容易造成踝动脉压出现假性增高的状态; 3) 如果病人处于多水平病变的状态, 随着近端血压下降, 会导致远端梯度变化被掩盖; 4) 不适用于短段与长段病变之间; 5) 大腿动脉血压下降一般会表明存在主-髂动脉段闭塞的问题, 然而股动脉或股浅动脉和股深动脉的闭塞也会出现相似的现象[50]。

1.12. 脉搏波速度法

脉搏波速度(pulsewave velocity, PWV)是目前应用最广泛的动脉硬化测量方法, 它是指心脏泵血后引起的动脉搏动从心脏传到目标动脉的速度。以两个脉搏检出点之间的距离, 与两点间的传播时间差相除, 则可得出这一结果, 是经典的大动脉病变无创检测指标[51]。根据 PWV 的速度, 可以使血管壁结构得以体现, 若是具有较慢的速度, 反应动脉血管也会产生更低的僵硬程度, 同时血管壁具有更好的顺应性;若是速度太快, 则可说明动脉血管具有更高的僵硬程度, 那么其顺应性也会变差。根据相关研究结果显示, 在该技术的作用下, 可以及时察觉出早期动脉硬化[52]。对于糖尿病人来说, 使用 PWV 的可靠性更高[12]。目前最常用的 PWV 参数是颈-股动脉脉搏波速度(carotid-femoral PWV, cfPWV)与肱-踝动脉脉搏波速度(brachial-ankle PWV, baPWV), 分别可以反映出主动脉硬度以及大中动脉硬度。在测量 cfPWV 的过程中, 需要患者暴露腹股沟部位而且对操作人员的技术水平要求非常高[53]。baPWV 的最大优点是测量方法比 cfPWV 更简单, 可重复性好[54]。日本高血压治疗指南建议将 baPWV 的测量纳入亚临床靶器官损害的评估[55]。当前, 临床上的研究结果显示, 颈动脉斑块的构成与 baPWV 之间存在一定的联系[51], 因此可以表明, 在早期诊断 AS 时, 该方法的优势比较明显。但是关于早期诊断糖尿病 LEAD 则并不完善, 仍存在许多不足之处, 例如: 1) PWV 会受到诸多因素的影响, 包括病人的年龄、血压、动脉僵硬程度以及病程等[56] [57]; 2) 本段提到的两项指标仅可以用来宏观评价大血管动脉的变化, 不能使动脉局段的病变特征反映出来[58]。

2. 小结

糖尿病患者作为下肢血管病变的高危人群, 更容易发生糖尿病足, 应该提倡早期对下肢血管病变的发病风险进行预测和评估, 在当今时代, 由于医疗水平的不断进步, 无创检查类型也越来越多, 对于 LEAD

的临床诊断创造了许多条件, 通过将多种方法联合使用, 能够更有效的评估微循环改变以及下肢缺血程度, 具有一定的诊断意义, 同时也可以避免在筛查过程中出现漏诊以及误诊等问题。联合使用无创检查方法进行评估, 对于疾病的诊断非常有利的, 因此具有十分广阔的发展前景, 在未来的研究工作中, 需要收集更多的信息与实验数据, 设定科学规范的临床诊断标准, 只有做到这一点, 方可为治疗工作的开展提供更准确的参考依据。

参考文献

- [1] Criqui, M.H., *et al.* (1997) The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease: Importance of Identifying the Population at Risk. *Vascular Medicine*, **2**, 221-226. <https://doi.org/10.1177/1358863X9700200310>
- [2] Yang, W.Y., *et al.* (2010) Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1090-1101.
- [3] Hiatt, W., Hoag, S. and Hamman, R.F. (1995) Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*, **91**, 1472-1479. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1472>
- [4] Most, R.S. and Sinnock, P. (1983) The Epidemiology of Lower Extremity Amputations in Diabetic Individuals. *Diabetes Care*, **6**, 87-91. <https://doi.org/10.2337/diacare.6.1.87>
- [5] Berghéanu, S.C., Bodde, M.C. and Jukema, J.W. (2017) Pathophysiology and Treatment of Atherosclerosis: Current View and Future Perspective on Lipoprotein Modification Treatment. *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, **25**, 231-242. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
- [6] Gao, Q., He, B., Zhu, C., Xiao, Y., Wei, L. and Jia, W. (2016) Factors Associated with Lower Extremity Atherosclerotic Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e5230. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005230>
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 2型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(2): 82-88.
- [8] Halperin, J.L. (2002) Evaluation of Patients with Peripheral Vascular Disease. *Thrombosis Research*, **106**, V303-V311. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00366-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00366-8)
- [9] American Diabetes Association (ADA) (2018) Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, **41**, S105-S118. <https://doi.org/10.2337/dc18-S010>
- [10] Agarwal, A.K., Singh, M., Arya, V., *et al.* (2012) Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Coronary Artery Disease and Its Risk Factors. *Journal of the Association of Physicians of India*, **60**, 28-32.
- [11] Buso, G., Victor, A. and Lucia, M. (2019) Lower Extremity Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 114-124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
- [12] Nativel, M., Potier, L., Alexandre, L., *et al.* (2018) Lower Extremity Arterial Disease in Patients with Diabetes: A Contemporary Narrative Review. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0781-1>
- [13] Aboyans, V., Criqui, M.H., Abraham, P., *et al.* (2012) Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **126**, 2890-2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbc6>
- [14] Brownrigg, J.R., Schaper, N.C. and Hinchliffe, R.J. (2015) Diagnosis and Assessment of Peripheral Arterial Disease in the Diabetic Foot. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, **32**, 738-747. <https://doi.org/10.1111/dme.12749>
- [15] Xu, D., Zou, L., Xing, Y., *et al.* (2013) Diagnostic Value of Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, **29**, 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.014>
- [16] Tehan, P.E., Santos, D. and Chuter, V.H. (2016) A Systematic Review of the Sensitivity and Specificity of the Toe-Brachial Index for Detecting Peripheral Artery Disease. *Vascular Medicine*, **21**, 382-389. <https://doi.org/10.1177/1358863X16645854>
- [17] 王莉, 杨彩哲, 王良宸, 等. 趾臂指数诊断早期糖尿病下肢血管病变的价值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(17): 1950-1954.
- [18] 闫航, 王玉环, 张春虹, 等. 比较趾肱指数与踝肱指数对 2 型糖尿病下肢动脉硬化病变的诊断意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 708-711.

- [19] Stoberock, K., Kaschwich, M., Nicolay, S.S., *et al.* (2021) The Interrelationship between Diabetes Mellitus and Peripheral Arterial Disease—A Systematic Review. *Vasa*, **50**, 323-330. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000925>
- [20] Wang, L., Gao, P., Zhang, M., *et al.* (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*, **317**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [21] Zhang, X., Ran, X., Xu, Z., *et al.* (2018) Epidemiological Characteristics of Lower Extremity Arterial Disease in Chinese Diabetes Patients at High Risk: A Prospective, Multicenter, Cross-Sectional Study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **32**, 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.10.003>
- [22] Schaper, N.C. andros, G., Apelqvist, J., *et al.* (2012) Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Patients with a Foot Ulcer. A Progress Report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **28**, 218-224. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2255>
- [23] Abou-Zamzam Jr., A.M., Gomez, N.R., Molkara, A., *et al.* (2007) A Prospective Analysis of Critical Limb Ischemia: Factors Leading to Major Primary Amputation versus Revascularization. *Annals of Vascular Surgery*, **21**, 458-463. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2006.12.006>
- [24] Mahé, G., Catillon, F., Tollenaere, Q., *et al.* (2020) Discordance of Peripheral Artery Disease Diagnosis Using Exercise Transcutaneous Oxygen Pressure Measurement and Post-Exercise Ankle-Brachial Index. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 7419. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64276-x>
- [25] 蒲蔚荣, 温智峰, 刘晓宇, 等. 超声测定肱动脉内皮舒张功能诊断初诊 2 型糖尿病患者下肢动脉早期病变的价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(23): 2585-2589.
- [26] 张庆梅, 周宇, 王薇. 踝臂指数与下肢动脉彩超对糖尿病下肢血管病变的诊断价值[J]. 中国医学工程, 2017, 25(2): 1-3.
- [27] 蒋莉莉, 许冰华. DSA 步进技术在下肢动脉病变检查中的应用[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(6): 679-680.
- [28] 何伟红, 方挺松, 柯祺, 等. 不同 Fontaine 分期糖尿病下肢动脉病变的 CTA 特点[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(5): 302-305.
- [29] Mishra, A., Jain, N. and Bhagwat, A. (2017) CT Angiography of Peripheral Arterial Disease by 256-Slice Scanner: Accuracy, Advantages and Disadvantages Compared to Digital Subtraction Angiography. *Vascular and Endovascular Surgery*, **51**, 247-254. <https://doi.org/10.1177/1538574417698906>
- [30] Marques, C., Dias-Neto, M. and Sampaio, S. (2018) Clinical Outcomes after Digital Subtraction Angiography versus Computed Tomography Angiography in the Preoperative Evaluation of Lower Limb Peripheral Artery Disease. *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular*, **25**, 133-140.
- [31] Meyersohn, N.M., Walker, T.G. and Oliveira, G.R. (2015) Advances in Axial Imaging of Peripheral Vascular Disease. *Current Cardiology Reports*, **17**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0644-2>
- [32] 蒋春雨, 王建波, 程永德, 等. 糖尿病足患者下肢血管 MRA 与 CTA 诊断对比研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 24(3): 220-224.
- [33] Chen, D., Ren, J., Wang, Y., *et al.* (2016) Intraoperative Monitoring of Blood Perfusion in Port Wine Stains by Laser Doppler Imaging during Vascular Targeted Photodynamic Therapy: A Preliminary Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **14**, 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.04.002>
- [34] 刘亮, 李小鹰, 赵秀梅, 等. 激光多普勒血流图像仪检测老年下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5(6): 368-370.
- [35] 刘亮, 李小鹰, 李铁岭, 等. 微循环检测方法在老年下肢动脉硬化闭塞症的临床应用[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(11): 998-1001.
- [36] Abay, T.Y. and Kyriacou, P.A. (2016) Comparison of NIRS, Laser Doppler Flowmetry, Photoplethysmography, and Pulse Oximetry during Vascular Occlusion Challenges. *Physiological Measurement*, **37**, 503-514. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/4/503>
- [37] 古妮娜, 张丹. 微循环监测技术的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(5): 873-875.
- [38] Heeman, W., Steenbergen, W., Van Dam, G.M., *et al.* (2019) Clinical Applications of Laser Speckle Contrast Imaging: A Review. *Journal of Biomedical Optics*, **24**, Article ID: 080901. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.8.080901>
- [39] Omar jee, L., Larralde, A., Jaquinandi, V., *et al.* (2018) Performance of Noninvasive Laser Doppler Flowmetry and Laser Speckle Contrast Imaging Methods in Diagnosis of Buerger Disease. *Medicine*, **97**, e12979. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012979>
- [40] Katsui, S., Inoue, Y., Igari, K., *et al.* (2017) Novel Assessment Tool Based on Laser Speckle Contrast Imaging to Diagnose Severe Ischemia in the Lower Limb for Patients with Peripheral Arterial Disease. *Lasers in Surgery and Medicine*, **49**, 645-651. <https://doi.org/10.1002/lsm.22669>
- [41] Mennes, O.A., Van Netten, J.J., Van Baal, J.G., *et al.* (2019) Assessment of Microcirculation in the Diabetic Foot with

- Laser Speckle Contrast Imaging. *Physiological Measurement*, **40**, Article ID: 065002.
<https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab2058>
- [42] 王淼, 洪嘉驰, 周非凡, 等. 激光散斑成像技术在脑科学研究中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(8): 922-937.
- [43] Potapova, E., Seryogina, E., Dremin, V., *et al.* (2020) Laser Speckle Contrast Imaging of Blood Microcirculation in Pancreatic Tissues during Laparoscopic Interventions. *Quantum Electronics*, **50**, 33-40.
<https://doi.org/10.1070/QEL17207>
- [44] Xu, X., Wang, W., Wang, Z., *et al.* (2020) DW14006 as a Direct AMPK α Activator Ameliorates Diabetic Peripheral Neuropathy in Mice. *Diabetes*, **69**, 1974-1988. <https://doi.org/10.2337/db19-1084>
- [45] Roustit, M. and Cracowski, J.L. (2012) Non-Invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight into Methods. *Microcirculation*, **19**, 47-64. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>
- [46] Mittleider, D. (2018) Noninvasive Arterial Testing: What and When to Use. *Seminars in Interventional Radiology*, **35**, 384-392. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676328>
- [47] Mccann, T.E., Scoult, L.M. and Gunabushanam, G. (2014) A Practical Approach to Interpreting Lower Extremity Noninvasive Physiologic Studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, **52**, 1343-1357.
<https://doi.org/10.1016/j.jrcl.2014.07.006>
- [48] Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., *et al.* (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **45**, S5-S67.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- [49] Lewis, J.E. and Owens, D.R. (2010) The Pulse Volume Recorder as a Measure of Peripheral Vascular Status in People with Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **12**, 75-80. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0061>
- [50] 王莉. 趾臂指数在早期糖尿病下肢血管病变中的诊断价值及下肢血管病变危险因素的研究[D]: [硕士学位论文]. 张家口: 河北北方学院, 2014.
- [51] Kim, H.L. and Kim, S.H. (2019) Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **6**, Article No. 41. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00041>
- [52] Milan, A., Zocaro, G., Leone, D., *et al.* (2019) Current Assessment of Pulse Wave Velocity: Comprehensive Review of Validation Studies. *Journal of Hypertension*, **37**, 1547-1557. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002081>
- [53] Aboyans, V., Ricco, J.B., Bartelink, M.L., *et al.* (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **55**, 305-368.
- [54] Kim, J.M., Kim, S.S., Kim, I.J., *et al.* (2020) Arterial Stiffness Is an Independent Predictor for Risk of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Rebound Study. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 143.
<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01120-6>
- [55] Sugawara, J. and Tanaka, H. (2015) Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Myths, Misconceptions, and Realities. *Pulse*, **3**, 106-113. <https://doi.org/10.1159/000430771>
- [56] Isabella, T., Mark, B., Bart, S., *et al.* (2018) Effect of Heart Rate on Arterial Stiffness as Assessed by Pulse Wave Velocity. *Current Hypertension Reviews*, **14**, 107-122. <https://doi.org/10.2174/1573402113666170724100418>
- [57] Varaki, E.S., Gargiulo, G., Penkala, S., *et al.* (2018) Peripheral Vascular Disease Assessment in the Lower Limb: A Review of Current and Emerging Non-Invasive Diagnostic Methods. *BioMedical Engineering OnLine*, **17**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0494-4>
- [58] Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., *et al.* (2006) Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *European Heart Journal*, **27**, 2588-2605.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>