



# 周邊動脈阻塞疾病

陳美如<sup>1</sup> 蔡世傑<sup>2</sup> 陳宣志<sup>3</sup>

## 前言

周邊動脈阻塞疾病(Peripheral arterial occlusion disease, PAOD)，是全身動脈粥狀硬化的主要表現，它常與其他動脈粥狀硬化疾病，如冠狀動脈疾病及腦血管疾病有關。這三種動脈粥狀硬化疾病，是造成50歲以上患者死亡及行動不便的主因。研究顯示，沒有心肌梗塞或缺血性中風的周邊動脈阻塞病患，和心、腦血管疾病患者的心血管疾病死亡率近似；周邊動脈阻塞的嚴重程度，和心肌梗塞、缺血性中風、死於血管疾病的危

險，有密切的關連。然而，周邊動脈阻塞疾病常常被家庭醫師忽略或誤診為其他有類似症狀的疾病(表1)，也因此忽略隱藏其背後的危險因子及合併的血管疾病。

在美國，將近有1千2百萬人口患有周邊動脈阻塞疾病。在台灣，由於速食普及、生活緊張忙碌，飲食多高油脂、高糖、高熱量，抽菸人口日漸增加且年輕化，再加上糖尿病、高血壓、高血脂等危險因子，因而造成周邊動脈血管阻塞疾病的發生率逐漸攀升。

表1：常見下肢疼痛的鑑別診斷

神經性疾病 (Neurologic)	肌肉骨骼性疾病(Musculoskeletal)	血管性疾病 (Vascular)
1. 腰椎管狹窄/假性跛行 (Lumbar canal stenosis/ pseudoclaudication)	1. 貝克氏囊腫 (Baker's cyst)	1. 間歇性跛行 (Intermittent claudication)
2. 神經根/神經叢病變 (Radiculopathy/plexopathy)	2. 肌肉拉傷 (Muscle strain)	2. 動脈血栓性栓塞症 (Arterial thromboembolism)
3. 周邊神經病變 (Peripheral neuropathy)	3. 韌帶肌腱損傷 (Ligament/tendon injury)	3. 膽固醇栓塞 (Cholesterol embolism)
	4. 關節炎/結締組織疾病 (Arthritis/connective tissue disorder)	4. 深部靜脈血栓/血管炎 (Deep venous thrombosis/ vasculitis)

(資料來源: Carman TL, Fernandez BB: A primary care approach to the patient with claudication. Am Fam Physician 2000; 61: 1027-36.)

1 中山醫學大學附設醫院家庭醫學科住院醫師

2 中山醫學大學附設醫院神經內科主治醫師

3 中山醫學大學附設醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵字：Peripheral arterial occlusion disease、intermittent claudication、ankle brachial index



## 症狀與病徵

一般而言，周邊動脈疾病引起的組織缺血多好發於下肢。常見的症狀為缺血性疼痛，尤其是小腿肚附近的區域。症狀依缺血程度不同，有不同表現。最常抱怨的症狀包括：間歇性跛行(intermittent claudication)和休息疼痛(rest pain)，更嚴重時會發生皮膚潰瘍與壞疽。在理學檢查中，常見的病徵包括：毛髮掉落，指甲脆弱，皮膚萎縮，壓迫受力部發紅，皮膚潰瘍，壞疽；當肢端抬高至60度，約1分鐘左右後回復其位置，膚色應在10~15秒內恢復，若40秒內未恢復，則表示缺血嚴重；脈搏減弱，尤其在運動後更為明顯；動脈雜音等。

## 診斷

除了完整的病史、危險因子記錄及理學檢查外，有許多檢查可輔助診

斷：上下肢血壓比(ankle brachial index, ABI)、節段血壓(segmental arterial pressures)、搏動容積紀錄(pulse volume record)、最大步行距離(maximal treadmill walking distance)、無痛步行距離(pain-free walking distance)和下肢血管超音波(duplex ultrasonography)(圖1)。

目前，被認為最有效的篩檢、診斷工具是ABI上下肢血壓比。一般認為，ABI $\leq$ 0.9即可診斷，其對血管攝影診斷的周邊動脈阻塞疾病，有高達95%的敏感度(sensitivity)和特異度(specificity)。最近的一項研究顯示，ABI上下肢血壓比和患者實際運動能力的關聯性，比症狀加上理學檢查更為強烈。許多周邊動脈阻塞疾病的患者，不會有典型的間歇性跛行或甚至沒有症狀。在一項大型的研究中顯示，家庭醫師中只有49%警覺到相關症狀，超過半數的患者其ABI上下肢血壓

表2：周邊動脈阻塞程度評估：Fontaine stage classification

Stage	症狀
Stage I	無症狀的，脈搏減弱，ABI $<$ 0.9
Stage II	間歇性跛行
Stage III	休息疼痛
Stage IV	皮膚潰瘍，組織壞死，壞疽

資料來源：Carman TL, Fernandez BB: A primary care approach to the patient with claudication. Am Fam Physician 2000; 61: 1027-36.

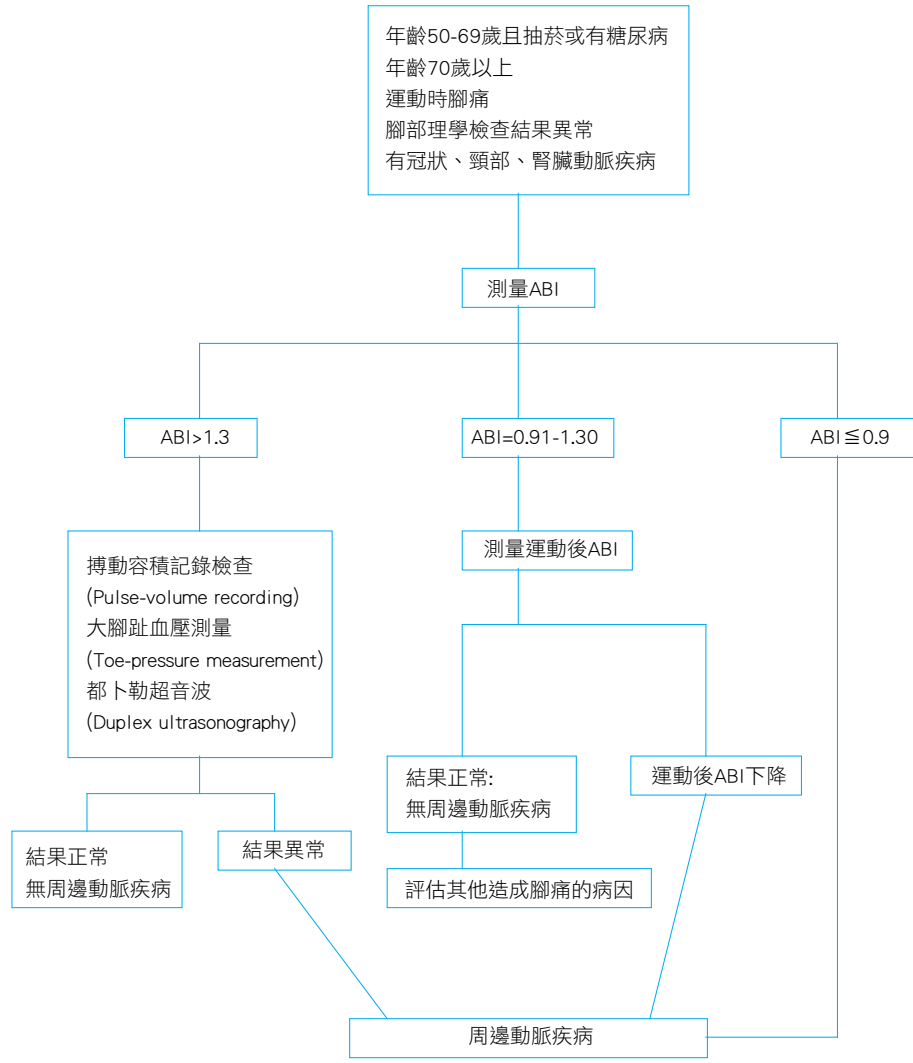
表3：周邊動脈阻塞程度評估：上下肢血壓比 (Ankle brachial index, ABI)

ABI	阻塞程度
$>$ 1.30	無法壓縮的血管 (Noncompressible)
0.91–1.30	正常 (Normal)
0.41–0.90	輕度-中度阻塞 (Mild-to-moderate disease)
0.00–0.40	嚴重阻塞 (Severe disease)

資料來源：Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001; 344: 1608-21.



圖1：周邊動脈阻塞疾病的診斷流程



(資料來源:Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001; 344: 1608-21.)

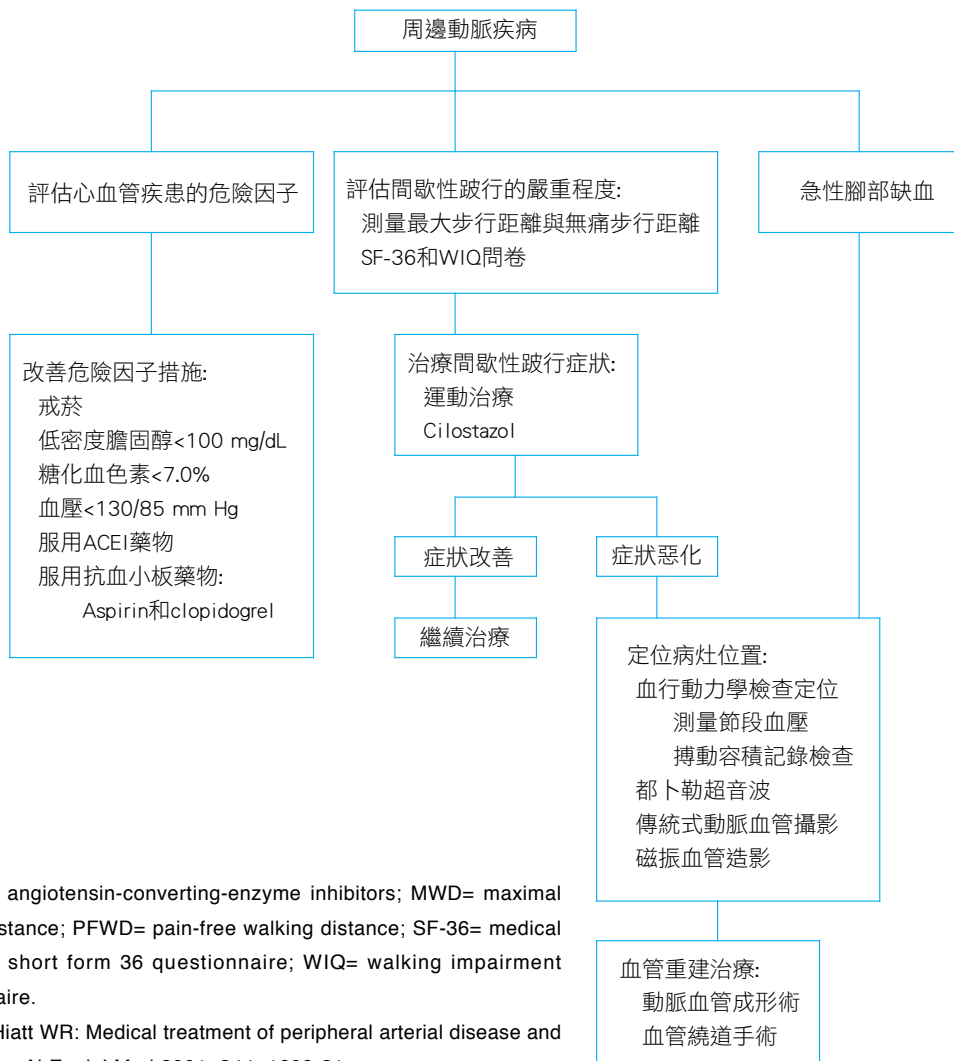
比異常，卻沒有典型的間歇性跛行，而是有其他型態運動時腳部疼痛，且症狀足以影響患者的日常生活。典型間歇性跛行症狀的敏感度和陽性預測值(positive predictive value)，分別只有54%和9%。另外，ABI越低，罹患心血管疾病的危險性越高。

常用來評估周邊動脈阻塞程度的方

法有：Fontaine stage classification(表2)，ABI 上下肢血壓比(表3)以及下肢血管超音波檢查；另外，傳統式動脈血管攝影(conventional angiography)和磁振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)，多用於術前評估病灶的位置，而非用於篩檢或診斷。



圖2：周邊動脈阻塞疾病的治療模式



註：ACEI= angiotensin-converting-enzyme inhibitors; MWD= maximal walking distance; PFWD= pain-free walking distance; SF-36= medical outcomes short form 36 questionnaire; WIQ= walking impairment questionnaire.

資料來源:Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001; 344: 1608-21.

## 治療

內科治療包括改善危險因子、運動訓練、藥物治療和外科治療(圖2)。

### 改善危險因子

最重要的危險因子是抽菸、糖尿病及年齡大於40歲；其他如高血壓、高血

脂和高胱胺酸血症也都是重要的因素。對周邊動脈阻塞疾病的患者，無論何種阻塞程度，改善危險因子是最根本且必需的。

### 抽菸

抽菸是所有危險因子當中最重要的一環，也是和周邊動脈阻塞疾病的進程



最有關聯性的一個。戒菸對減低間歇性跛行的嚴重程度有幫助，但是對增加最大步行距離是沒有助益的。戒菸可降低休息時缺血的發生率，減緩疾病惡化，減少截肢，心肌梗塞和其他血管疾患引起的死亡。

目前已知，戒菸諮詢和藥物輔助併用的戒菸方式，比兩者取其一的方式有較高成功率。在輔助藥物方面，美國食物藥物管理署(The U.S. Food and Drug Administration, FDA)有六種建議藥物，包括兩大類：抗憂鬱藥物，如sustained-release bupropion(Zyban)；尼古丁置換治療(nicotine-replacement therapy)產品，有口香糖、口嚼錠、皮膚貼片、鼻噴劑和吸入劑等劑型。

### 糖尿病

目前無證據顯示，使用降血糖藥物或嚴格控制血糖，對周邊動脈阻塞疾病、間歇性跛行或肢端缺血有直接的助益。然而，一項英國的研究顯示，減少高血糖的發生，不但可降低心血管疾患和心肌梗塞的發生率，也可減少周邊動脈阻塞疾病和其併發症的發生，進而改善其預後。積極的血糖控制，可降低糖尿病患者微小血管併發症的發生，對周邊動脈阻塞疾病患者，應有所助益。

### 高血壓

高血壓是周邊動脈阻塞疾病重要的危險因子之一。雖然，目前降血壓藥物對其影響尚不清楚，仍需更大型、更具專一性的試驗來證明。但是，高血壓在

周邊動脈阻塞疾病患者，仍需被嚴格控制，以降低心血管與腦血管的併發症發生。血管收縮素轉化酵素抑制劑(angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEI)，對周邊動脈阻塞疾病，其預防心血管疾病及降低缺血性疾病發生率的意義，大於控制高血壓。乙型拮抗劑(Beta-adrenergic antagonist)，會減少肢端血流而惡化間歇性跛行，於阻塞嚴重的患者，使用上須謹慎。

### 高血脂症

許多大型臨床研究已證實，降血脂治療對周邊動脈阻塞疾病合併心血管或腦血管疾病的患者，有很大的助益。即便周邊動脈阻塞疾病患者有較低的血中低密度膽固醇(low-density lipoprotein, LDL)濃度，Simvastatin (Zocor) 仍可大幅降低其心血管缺血疾病的發生率。正常的血脂值，可減緩間歇性跛行的進程，並降低其嚴重程度。目前，對周邊動脈阻塞疾病患者的高血脂症，建議治療目標為：血中低密度膽固醇濃度低於100mg/dL，血中三酸甘油脂濃度低於150mg/dL。降血脂藥物中，一般建議以statin類做為首選；niacin類因為併有升高血中高密度膽固醇(high-density lipoprotein, HDL)濃度、降低血中三酸甘油脂濃度的作用，而且不會影響糖類代謝，故也被建議使用。

### 高胱胺酸血症

胱胺酸因增加低密度膽固醇氧化、自由基形成，使血管內皮細胞功能



受損、平滑肌增生，進而導致動脈粥狀硬化，和心血管疾病死亡率的增加有直接的關聯。高胱胺酸血症的病因包括：胱胺酸代謝相關的基因缺損、維他命B<sub>12</sub>的代謝改變、葉酸缺乏。雖然補充維他命B<sub>12</sub>和葉酸，可降低血中胱胺酸的濃度，但目前無研究證實其對周邊動脈阻塞疾病有益處。

### 間歇性跛行的非藥物治療

#### 步行運動訓練(walking-based exercise program)

運動訓練在症狀和步行距離上的改善，其機制並非增加側枝循環的血流供應，而是改善血管內皮細胞擴張血管的功能、發炎反應，改善骨骼肌的代謝、血液黏度以增加氧氣利用率，減少缺血的情況發生。運動訓練在以下條件時，可達其最大效益：整個計畫持續大於6個月，每週至少三次，每次多於30分鐘，每次病人運動持續至其疼痛接近最大程度(near-maximal pain)為止。在接下來的12個月中，若運動訓練不中斷，此效益可持續。嚴謹且持續的步行運動訓練計畫，在多達20個以上的研究中被證實，是所有治療中最具效果的。在一個對21個研究的統合分析(meta-analysis)中顯示，運動訓練可增加179%的無痛步行距離。另一個統合分析則顯示，運動訓練比抗血小板治療或動脈血管成形術(angioplasty)都來得有效果。

### 藥物治療(表4)

#### Aspirin

在心血管疾病患者，aspirin已被證實具降低心肌梗塞、缺血性中風及死亡的效果。但在周邊動脈疾病患者，目前尚無法證實可降低罹患缺血疾病的危險。對於增加無痛步行距離、休息時肢端血流，改善凝血功能、ABI上下肢血壓比的異常檢驗值，減少外科手術治療的需要，避免移植的血管再阻塞，aspirin所扮演的角色已被證實。

#### Ticlopidine(Ticlid)

儘管在一個統合分析中顯示，有最有利證據證明，ticlopidine在增加無痛步行距離與減少血栓形成的效果，但由於其致命的血液副作用，如血栓性血小板低下性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)，再加上副作用較低的新藥clopidogrel的發明，目前ticlopidine已不建議使用。

#### Clopidogrel(Plavix)

Clopidogrel和ticlopidine同屬thienopyridine類藥物，但較無血液副作用。在一個比較clopidogrel和aspirin的研究中顯示，對缺血性疾病高危險族群，包括周邊動脈阻塞疾病患者，其預防中風、心肌梗塞及其他血管疾病的效果，75mg的clopidogrel顯著地優於325mg的aspirin。這使得美國FDA將clopidogrel，列為周邊動脈阻塞疾病患者在預防動脈粥狀硬化的首選用藥。



表4 常用周邊動脈阻塞疾病用藥

藥物	用法劑量	評註
Aspirin	口服, 每日81-325mg	American College of Chest Physicians建議用於PAD, 但FDA認為證據不足以支持。
Clopidogrel (Plavix)	口服, 每日75mg	在CAPRIE的研究證實其副作用較aspirin少;發生TTP的危險比ticlopidine少。
Pentoxifylline (Trental)	口服, 每日1.2g	可能有些許增加步行能力的效果,但證據不足以支持其廣泛的使用。
Cilostazol (Pletal)	口服, 每日100mg, Bid	在劑量的調整上要注意;避免用於心衰竭的病人;病人合併使用CCB時要降低劑量至每日50mg, Bid;可能會有腹瀉和噁心的副作用。
Ticlopidine (Ticlid)	口服, 每日500mg	要嚴格監測血液動力學的狀態, 防止TTP發生。

註:PAD=peripheral arterial disease; FDA=The U.S. Food and Drug Administration; CAPRIE = Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; CCB=calcium channel blockers; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura.

資料來源: Gey DC, Lesho EP, Manngold J: Management of peripheral arterial disease. Am Fam Physician 2004; 69: 525-32.

在周邊動脈阻塞疾病，目前 ACCP(American College of Chest Physicians) 建議的抗血小板治療藥物：單獨使用 aspirin或併用dipyridamole (Persantin)；另外，clopidogrel可作為aspirin的替代藥物。

#### Pentoxifylline (Trental)

血流改善劑 pentoxifylline (Trental)，因具有抗血小板功能，於1984年被用來治療間歇性跛行。在最近的一項研究顯示，pentoxifylline顯著地比安慰劑更能增加最大步行距離。然而，無足夠證據支持其廣泛使用的效益。

#### Cilostazol(Pletal)

Cilostazol(Pletal)是可逆性 phosphodiesterase III 抑制劑。在1999年，被美國FDA列為周邊動脈阻塞疾病用藥。它具有增加末梢脂蛋白脂酶活性、抗血小板凝集及血管擴張的作用。在一項研究中顯示，它比安慰劑和

pentoxifylline在增加無痛步行距離和最大步行距離，有更好的效果。在用法上，一般建議為一天口服100mg 2次。另外，要注意的是避免使用於鬱血性心衰竭的病人，雖然沒有確定的研究報告指出會惡化此疾病，但被發現會增加鬱血性心衰竭Class III或 IV病人的發生率與死亡率；鈣離子阻斷劑會提高cilostazol血中濃度，故併用時劑量要減半。Cilostazol常見的副作用包括頭痛和腹瀉。

目前尚在實驗階段的藥物包括：naftidrofuryl(nafrotyl)、levocarnitine、propionyl levocarnitine、prostaglandin E1、用於治療披衣菌感染的巨環類抗生素(macrolide antibiotics)、defibrotide、銀杏(ginkgo biloba)、高壓氧治療、和血管新生因子(angiogenic growth factors)。其中，naftidrofuryl在歐洲已被證實，血管新生因子則被認為具有發展性。另



外，雌激素治療對停經婦女，可降低罹患心血管疾病的危險，但無證據顯示對其周邊動脈阻塞疾病有助益。

## 外科治療

### 經皮穿刺動脈腔內整形術(Percutaneous Transluminal Angioplasty)

目前經皮穿刺動脈腔內整形術的效果，在長期的預後上，沒有證據顯示有助益。其優點包括較短的復原時間、住院天數、不需全身麻醉、在診斷的同時做治療、保留大隱靜脈以備不時之需；缺點包括有再阻塞的機會、不適用於有多處狹窄或阻塞的病患、對嚴重病患的經濟效益有爭議。

### 血管繞道手術(Bypass Surgery)

對有症狀、嚴重的周邊動脈阻塞疾病，是治療上的首選。其優點包括再阻塞率較低、可用於有多處狹窄或阻塞的病患；缺點為手術時需要全身麻醉、較高的危險性、可能無法保留大隱靜脈。

## 總結

周邊動脈阻塞疾病和同為粥狀動脈硬化疾病的冠狀動脈疾病、腦血管疾病息息相關，往往造成患者行動不便，甚至死亡。然而，此疾病卻常為家庭醫師所忽略。在某些程度的周邊動脈阻塞疾病，因為阻塞過程緩慢或有足夠側肢循環提供血流，而不一定會有間歇性跛行。因此，提高醫師的警覺性，在疾病早期作出診斷，以減緩病程進展，減少

侵襲性治療的需要，預防其他缺血性疾病，是非常重要的。

對周邊動脈阻塞疾病的篩檢應包括：病史與危險因子的評估，缺血性疾病相關的理學檢查，測量高危險族群的ABI，評估疾病的嚴重度。治療：目標為減輕症狀與預防其他缺血性疾病，應該包括步行運動訓練、治療間歇性跛行的藥物(cilostazol, pentoxifylline)、改善危險因子、抗血小板藥物(aspirin, clopidogrel)；外科治療僅用於內科治療無效或嚴重的阻塞疾病。

## 參考資料

- 1.Carman TL, Fernandez BB: A primary care approach to the patient with claudication. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1027-36.
- 2.Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344: 1608-21.
- 3.Gaylis H, Merenstein JH: Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287:313-4.
- 4.Regensteiner JG, Hiatt WR: Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;112:49-57.
- 5.McDermott MM, Greenland P, Liu K et al: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity-the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
- 6.Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG et al: Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002;347:1941-51.
- 7.Gey DC, Lesho EP, Manngold J: Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician* 2004; 69: 525-32.