

末期腎病變患者的下肢周邊動脈血管疾病：文獻回顧

顏正杰¹ 邱怡文^{2,3} 陳鴻鈞^{2,3}

¹ 戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院 內科部腎臟內科

² 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部腎臟內科

³ 高雄醫學大學 腎臟照護學系

摘要

末期腎病變患者由於兼具心血管傳統危險因子和非傳統危險因子，故罹患周邊血管疾病的比例高於一般族群。臨床表現主要可以分為非危急缺血現象和危急缺血現象兩大類，且糖尿病患者的症狀通常較為嚴重。周邊血管疾病的診斷，在末期腎病變患者較一般族群更具挑戰性。非侵入性診斷工具中，踝肱指數操作容易，但受到血管鈣化影響故特異度不高，趾肱指數則較不影響。肱踝脈波傳導速率的測量，則可以用來篩檢疑似踝肱指數偽陰性的患者。侵入性診斷工具中，血管攝影是周邊血管疾病的標準診斷工具，其他如血管內超音波、多偵測器電腦斷層血管攝影、磁振周邊血管攝影或二氧化碳血管攝影的診斷率皆不錯，但也有各自的限制且缺乏末期腎病變患者的相關研究。非危急缺血現象的周邊血管疾病的患者其治療包括危險因子控制、運動、足部照護、藥物和低密度脂蛋白分離術等；危急缺血現象的治療包括血栓溶解、經皮動脈血管擴張術、外科血管重建和截肢等。末期腎病變患者一旦確診罹患周邊血管疾病，無論經由何種治療方式預後都相當不好。未來可以朝向基因或病理機轉等層面，重新探討解決的方法。

關鍵詞： 周邊血管疾病 (Peripheral artery disease)
末期腎病變 (End stage renal disease)
危急缺血現象 (Critical ischemia)

前言

周邊血管疾病 (Peripheral artery disease, PAD) 或是周邊血管阻塞性疾病 (peripheral artery occlusive disease, PAOD)，是指非冠狀之周邊動脈血管發生之血管硬化疾病 (arteriosclerotic disease)。血管硬化疾病一詞原為來自組織解剖學的分類，顧名思義主要指動脈管壁變厚與喪

失彈性 (loss of elasticity)。血管硬化疾病其病理機轉主要有粥狀動脈硬化 (atherosclerosis) 與 Monckeberg's medial calcific sclerosis 兩者；前者為血管內皮層形成粥樣斑塊造成血管內狹窄或阻塞；後者則為血管肌肉層產生鈣化沉積¹，好發於糖尿病與慢性腎臟病患者身上²。早期研究發現在一般族群中，即使是沒有症狀的 PAD 患者存活率也較低，且存活率和疾病嚴重程度成

反比³。近年來研究發現，ESRD 患者之血管循環系統不管在巨觀或微觀下皆有損傷的證據⁴。台灣末期腎病變 (End stage renal disease ESRD) 患者數目、透析年齡與透析年資皆與日俱增⁵，周邊血管疾病之發生率也逐年爬升。不管血液透析、腹膜透析或是腎臟移植的患者，一旦被診斷為 PAD 其預後都不佳⁶⁻⁸。故本文針對 ESRD 患者 PAD 的臨床議題來進行文獻回顧與整理，而病理相關機轉之論述則不在此文討論範圍。

流行病學

一、盛行率

美國的觀察性文獻回顧發現年紀大於 55 歲的一般受試者，以臨床出現間歇性跛足 (intermittent claudication) 視為 PAD 表現進行篩檢，約有 1-4% 出現此現象⁹。PAD 除了以臨床表現篩檢，踝肱指數 (ankle brachial index, ABI) 是最常見用來診斷 PAD 的非侵入性工具。以 ABI 小於 0.9 當作 PAD 的診斷，美國的文獻回顧發現約有 5-23% 的一般受試者符合此診斷¹⁰。Hemodialysis study (HEMO) 分析 1995 年以來美國參與的 1000 位血液透析患者，估計

此族群之 PAD 的盛行率約為 23%¹¹。另一個由 12 個國家，29873 位血液透析患者所組成的研究 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) 則估計 ESRD 患者 PAD 盛行率為 25.3%¹²。2014 年美國腎臟疾病登錄系統 (United States Renal Disease System, USRDS) 則估計約 13.7% 的 ESRD 患者罹患 PAD¹³。進一步分析，PAD 的盛行率隨著受試者年紀越大而越高¹⁴，診斷 PAD 的工具 (非侵入性或侵入性) 不同也會得到不同的結果¹⁵，且血液透析患者的盛行率較腹膜透析患者為高¹⁶。表一為近二十年 ESRD 患者，下肢 PAD 以不同診斷方法所得盛行率之整理。總結來說，ESRD 患者 PAD 的盛行率遠高於一般族群，除了尿毒使然，年長者和糖尿病患者，在透析族群所佔比例較高皆為要因。

二、危險因子

一般族群中 PAD 的危險因子包括年紀、男性、吸菸、高血壓、糖尿病、心血管疾病 (例如冠狀動脈疾病、鬱血性心衰竭或左心室肥大等)、腦血管疾病及高血脂等，這些危險因子又稱為“傳統”危險因子；另外，許多研究從 ESRD 患者血管鈣化機轉所觀察到的高血磷、高

表一：ESRD 患者 PAD 的盛行率和診斷方式

研究	年代	患者數目	族群	PAD 診斷方式	盛行率 (%)
Bethesda et al. ¹³	2014	45922	ESRD	Mixed test(s)	14
Liu et al. ⁸¹	2013	421	HD/PD	Noninvasive test(s)	22
Lee et al. ¹⁶	2012	484	HD/PD	Noninvasive test(s)	18
Ishii et al. ³⁶	2012	1513	HD	Noninvasive test(s)	16
Rajagopalan et al. ¹²	2006	29873	HD	Mixed test(s)	25
Böger et al. ⁸¹	2005	445	HD	Noninvasive test(s)	67
Ishimura et al. ⁸⁴	2002	421	HD	Noninvasive test(s)	21
Longenecker et al. ⁸⁵	2000	1005	HD/PD	Mixed test(s)	12
Cheung et al. ¹¹	2000	936	HD	Mixed test(s)	23
Aakhus et al. ⁸⁶	1999	406	KTR	Noninvasive test(s)	4
Foley et al. ⁸⁷	1995	433	ESRD	NR	8

非侵入性診斷工具 (noninvasive tests) 包括病史詢問、病歷紀錄、跛行、皮膚傷口、脈搏、影像、ABI、TBI、PWV 和 PVR。侵入性診斷工具 (invasive tests) 包括血管攝影、血管重建和截肢。混合性診斷工具 (mixed tests) 則包括上述兩者。ESRD：end stage renal disease；HD：hemodialysis；KTR：kidney transplant recipient；NR：not reported；PD：peritoneal dialysis。

副甲狀腺血症、高維生素 D 血症、高脂蛋白血症、高胱氨酸血症和 C 反應蛋白則被稱為“非傳統”危險因子¹⁷⁻²²。各種危險因子和 PAD 的相關性在不同的研究對象中所得到的結果也不同，之前提及的 HEMO study 證實了年紀、糖尿病、吸菸和 PAD 的相關性¹¹，USRDS 中透析發病率及死亡率研究證實年紀、種族、男性、吸菸、酗酒、糖尿病、冠狀動脈疾病、左心室肥大、腦血管疾病和 PAD 的相關性²³。DOPPS I+II 則證實年紀、男性、吸菸、酗酒、高血壓、脈壓差 (pulse pressure)、糖尿病、冠狀動脈疾病、鬱血性心衰竭、腦血管疾病、肺部疾病、胃腸道出血、精神疾病和 PAD 有顯著相關¹²。總結來說，同為 arteriosclerotic disease，PAD 受到危險因子的影響程度似乎沒有冠狀動脈疾患來的清楚，其中傳統危險因子的角色比較確定，而非傳統危險因子則需要更大型的研究加以確認。

臨床表現

PAD 有許多不同的臨床表現，最早的分類即是 Fontaine 在 1954 年沿用臨床表現來定義的 Fontaine stage classification：stage 1 為無明顯臨床症狀；stage 2 為輕微跛行；stage 3 為靜止時肢體疼痛；stage 4 為肢體出現壞死或壞疽²⁴。2005 年 American College of Cardiology and American Heart Association 發表的 PAD 病患照護指引進一步統計出各種臨床表現的比率：無明顯臨床症狀 (佔 20-50%)、非典型肢體疼痛 (佔 40-50%)、跛行 (佔 10-35%) 和危急肢體缺血現象 (佔 1-2%)²⁵。本文將以肢體缺血狀態把 PAD 分為兩大類來介紹：一類為非危急缺血現象 (noncritical ischemia) 包括活動時肢體疼痛、跛行等，此類疼痛和關節炎、肌肉痛、纖維肌痛症或神經壓迫有時候很難分辨；另一類為危急缺血現象 (critical ischemia) 則包括靜止時肢體疼痛、瀰漫性疼痛、傷口久不癒合、皮膚脫色或壞疽等。ESRD 患者由於糖尿病的高共病率，末梢常呈現瀰漫性的疼痛表現，如果在已發生 PAD 的患側建立永久性血管通路則會使症狀加劇。總結來說，ESRD 患者罹患 PAD 之臨床表

現變異極大，如果患者合併糖尿病，病程進展較其他族群迅速且嚴重。

診斷

PAD 有許多診斷方式，早期的研究最常使用病史詢問和理學檢查，然而，如前文提及約有 20-50% 的患者沒有明顯的臨床症狀，故病史詢問和理學檢查對於診斷 PAD 不夠敏感。目前眾多診斷工具可分為非侵入性和侵入性兩大類，以下即針對各種診斷工具逐一介紹：

非侵入性診斷工具

一、踝肱指數 (Ankle-Brachial index, ABI)

測量同側腳踝和肱動脈的收縮壓，前者除以後者即可得到 ABI。其特點為簡單、容易操作且敏感度佳，正常值介於 0.9 至 1.4 之間。ABI 小於 0.9 常用來作為 PAD 的診斷準則，介於 0.4 至 0.9 之間代表中度 PAD，小於 0.4 代表重度 PAD。ESRD 患者因為 Monckeberg's medial calcific sclerosis 的機轉¹造成血管鈣化嚴重和血管彈性缺乏，導致 ABI 容易出現偽陰性 (即患者符合其他 PAD 診斷但是 ABI 仍大於 0.9)，也有研究顯示 ABI 大於 1.4 的患者其肢體疼痛比例和心血管疾病風險較 ABI 介於 0.9 至 1.4 的患者為高^{26,27}。故以 ABI 偵測 ESRD 患者 PAD 有其临床上之限制。目前 ABI 仍是疑似病患與高風險族群篩檢 PAD 的首要工具²⁸⁻³⁰，然而在 ESRD 患者如何有效使用這利器仍無共識。

二、節段血壓測量 (Segmental limb pressures)

和 ABI 的測量方式相同，將壓脈帶綁在肢體的不同區域以測量其收縮壓，當測得的收縮壓小於足背動脈收縮壓 20mmHg 以上時，即可判定該區域有血管狹窄³¹。然而因長期主要血管狹窄所形成的側枝循環 (collateral circulation) 可能會影響判讀結果，如果同一肢體的不同部分都出現收縮壓下降的現象即暗示 PAD 非由單一狹窄所造成。故節段血壓測量可用以判斷 PAD 的位置和範圍，但目前尚無針對 ESRD 患者進行節段血壓測量的研究。

三、極度踏車試驗 (Exercise treadmill test)

ABI 是在患者靜止狀態進行測量，極度踏車試驗的原理為患者在運動狀態下收縮壓會上升，周邊血管阻力會下降，其血管狹窄處的壓力梯度會因此上升。試驗結果若踝動脈收縮壓下降大於 20% 或 60 mmHg 為異常。另外若試驗後需要 3-6 分鐘恢復可能有單一阻塞的問題，需要大於 6 分鐘才能恢復可能有多重阻塞的問題³²。如果患者無法進行極度踏車試驗，主動式足底屈曲 (active pedal plantar flexion) 也可以用來評估運動時的血管狀態，操作方式為連續性足底屈曲 30 至 50 次，完成後馬上平躺進行收縮壓測量，已有研究證實和接受極度踏車試驗的效度相同³³。故極度踏車試驗和主動式足底屈曲可以用來評估患者在運動狀態下是否有血管阻塞的現象。目前尚無針對 ESRD 患者進行極度踏車試驗的研究。

四、肱踝脈波傳導速率 (Brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)

當懷疑患者為 PAD 但是 ABI 大於 0.9 時，可以佐以 baPWV 來提供更進一步的資訊。利用光學容積描記法 (photoplethysmography)，心臟頂端傳導至脛動脈和肱動脈的長度差除以兩者脈波時間差即可得到 baPWV，當 baPWV 大於 17m/s 代表血管硬化。雖然對於 ESRD 患者死亡率的預測不如 ABI，但是 baPWV 可以用來篩檢 ABI 大於 0.9 的 ESRD 患者是否有血管硬化³⁴，進而以其他方式證實是否有 PAD。

五、趾肱指數 (Toe brachial index, TBI)、脈搏體積紀錄 (Pulse volume recording, PVR)

ESRD 患者因血管鈣化嚴重而造成 ABI 的偽陰性，相對來說趾動脈的管壁較不會受到鈣化的影響，測量 baPWV 的光學容積描記法也可以用來測量 TBI 和 PVR，當血管狹窄越嚴重時 PVR 的波形起伏越小。TBI 小於 0.7 也被作為 PAD 的診斷準則之一，針對各種 ESRD 患者的研究皆顯示利用 TBI 可以更正確的診斷出 PAD³⁵⁻³⁷。

六、經皮氧氣分壓 (Transcutaneous partial pressure of oxygen, TcPO₂)

利用貼在胸壁和肢體的電極片測量組織的 TcPO₂，當肢體的 TcPO₂ 小於 60mmHg 或是肢體和胸壁的經皮氧氣分壓分率小於 0.9 時代表組織循環異常。有針對血液透析患者進行的研究顯示 TcPO₂ 小於 40mmHg 時，患者的死亡率和心血管事件都會上升³⁸。系統性的回顧也證實當 TcPO₂ 大於 20-30mmHg 時傷口比較容易癒合³⁹。TcPO₂ 無法直接診斷 PAD，但是可以代表組織的循環良好與否，進而評估患者傷口和截肢處癒合的能力。

七、超音波 (Ultrasonography)

超音波可以評估血管病灶的位置、程度、血行動力和形態。常用的模式為 B mode 和 Doppler mode，尤其後者提供了精準的解剖位置和嚴重程度⁴⁰。超音波還能提供量化的血管阻塞的比例：例如阻塞和正常部分的血流比值如果大於 4 代表阻塞大於 75%，如果大於 7 代表阻塞大於 90%。有研究顯示超音波對於髂動脈到膝關節動脈之間的病灶之早期診斷很有幫助⁴¹。以超音波診斷 PAD 目前尚無定論，且缺乏針對 ESRD 患者進行超音波檢查的研究。

侵入性診斷工具

一、血管攝影 (Contrast arteriography)

血管攝影仍是當今 PAD 的標準診斷工具，在疑似阻塞的血管內注入顯影劑，觀察其嚴重程度並可同時給予適當的介入治療，像氣球擴張術和支架置入。然而高侵入性、血管壁震動造成的假影、操作者的經驗和高劑量輻射限制了其應用性，另外目前對 ESRD 患者，血管攝影之適應症仍不明確，有待更多研究來建立準則。

二、血管內超音波 (Intravascular ultrasound)

血管內超音波提供了精確的血管內解剖位置和高解析度的血管內細微構造。有研究顯示血管內超音波對於血管內狹窄範圍的評估與血管攝影相近，不過對於斑塊型態的評估則不及

血管攝影⁴²。縱使血管內超音波有減少顯影劑曝露的優點，其高價位也限制了其臨床的普及性。

三、多偵測器電腦斷層血管攝影 (Multi-detector computed tomography angiography)

提供快速、精細及高解析度影像的電腦斷層，近年來使用頻率隨著科技進步越來越多，相較於血管攝影，多偵測器電腦斷層血管攝影使用較少的顯影劑即可得到完整血管構造影像，綜合分析的結果(敏感度為95-98%，特異度為91-98%)證實其為值得信賴的診斷工具，然而其限制為對於血管鈣化的過度診斷、昂貴的醫療成本和腎毒性⁴³。

四、磁振周邊血管攝影 (Peripheral magnetic resonance angiography)

磁振血管攝影類似於電腦斷層血管攝影，皆可於短時間內提供高解析度的影像。比較ABI和磁振血管攝影的研究發現後者針對ESRD患者的診斷較為準確⁴⁴。其缺點為價格昂貴、曾經有置放金屬支架的患者禁用和發生系統性腎臟纖維化病變(nephrogenic systemic fibrosis)的風險。

五、二氧化碳血管攝影 (Carbon dioxide angiography)

近來有研究開始使用二氧化碳以取代顯影劑進行血管攝影，優點為容易取得、價格便宜、可溶於血液中且從肺部排出、沒有腎毒性和過敏反應等，比較二氧化碳血管攝影和傳統血管攝影的研究發現前者的準確度達92.5至100%，敏感度達92.3至100%和特異度達90至100%⁴⁵，但複雜昂貴的器材設備限制了其應用性。

治療

ESRD患者PAD的治療和一般族群類似，肢體缺血現象的緊急與否決定了治療的方向，本文二分相關治療為非危急缺血現象和危急缺血現象進行介紹。

一、非危急缺血現象 (noncritical ischemia)

(一) 危險因子控制

積極地控制危險因子如高血壓、高血糖、抽菸和鈣磷異常等理論上可以延遲PAD病程，系統性文獻回顧也證實透過戒菸和運動能延遲PAD的進展⁴⁶。缺點為其成效不容易評估，目前也沒有文獻證實單靠危險因子控制足以遏止PAD的進展。

(二) 運動

近年來，針對運動對於透析患者PAD併發症(如血管硬化等)之影響進行的研究證實，其對於併發症的預防有正向的效果⁴⁷。針對間歇性跛行患者的綜合分析研究顯示運動可以改善患者行走的時間和距離，不過對於截肢率和死亡率並沒有影響⁴⁸。正如前述有關危險因子的控制，由於對運動種類和時間沒有定論和缺乏對於PAD致病機轉的改變，故運動對於PAD的成效不易評估。

(三) 足部照護

足部照護包括病人衛教、血管和神經學評估和足部醫學等，一旦發現足部傷口，傷口護理、抗生素使用、穿著更換、血管攝影或介入治療等層面都要處理。目前相關研究已經證實針對各種類型的ESRD患者，足部照護都能降低PAD發生率和因截肢住院的比例⁴⁹⁻⁵¹。

(四) 藥物

許多藥物如抗血小板藥物、降血脂藥物、pentoxifylline、L-carnitine或銀杏(ginkgo biloba)都曾嘗試用於治療或緩解PAD，但是大部分藥物成效不彰，目前只有cilostazol和Naftidrofuryl被證實有療效。

Cilostazol是一種存在於血小板和血管平滑肌細胞中的第三型磷酸二酯酶抑制劑(type III phosphodiesterase inhibitor)，它被證實同時具有抗血小板、血管擴張和抗增生的效果⁵²。綜合分析研究已經證實cilostazol針對間歇性跛行的患者能有顯著地改善患者的行走距離和生活品質⁵³，另外日本的研究顯示，血液透析病患下肢PAD接受經皮動脈血管擴張術後，cilostazol可以延長病灶再狹窄的時間⁵⁴。

目前僅用於歐洲的Naftidrofuryl為一種

第二型血清素受體拮抗劑 (5-HT₂ receptor antagonist)，它被證實能增進細胞內的氧化能力進而治療 PAD。綜合分析研究證實經過六個月的治療之後，naftidrofuryl 可以顯著改善間歇性跛行患者行走距離⁵⁵。針對 cilostazol 和 naftidrofuryl 比較的研究則證實後者效果較好且副作用較少⁵⁶。另一種第二型血清素受體拮抗劑 Sarpogrelate hydrochloride 則被證實能改善血液透析患者皮膚的循環⁵⁷，盼未來有關於第二型血清素受體拮抗劑的研究，能找出治療 PAD 的新契機。

(五) 低密度脂蛋白分離術 (Low-density lipoprotein apheresis)

低密度脂蛋白分離術可以藉由快速降低血脂濃度而達到改善血管內皮環境的成效，日本的研究觀察到血液透析患者在低密度脂蛋白分離術後能改善肢體疼痛和增加末梢血流^{58,59}，不過上述的研究樣本數較少，目前也缺乏其他 ESRD 族群進行低密度脂蛋白分離術相關的研究。

(六) 血管攝影和重建 (Angiography and/or revascularization)

由於 ESRD 患者手術風險較高，血管重建很少應用於非危急缺血現象的患者身上，故較難評估其成效。

一、危急缺血現象 (critical ischemia)

(一) 保守療法

當 PAD 患者進展至危急缺血現象後，保守療法如危險因子控制、運動、足部照護或藥物仍有其重要性，有研究顯示少數 ESRD 患者藉由保守療法仍可避免截肢或死亡⁶⁰，然而此類研究樣本數較少，大部分進展至危急缺血現象的 ESRD 患者截肢率和死亡率皆大為增加。

(二) 前列腺素 (Prostaglandins) 脊髓刺激療法 (Spinal cord stimulation)

這兩者治療方式主要以歐洲使用為主：早期利用前列腺素的血管擴張和抗血小板作用來治療肢體缺血現象⁶¹，但研究已證實對於改善患者行走距離沒有幫助⁶²；脊髓刺激療法則應用於危急缺血現象患者的疼痛和傷口處理，

小規模研究觀察到脊髓刺激療法可以改善疼痛和生活品質、甚至可以延緩傷口形成和截肢時機⁶³，然而樣本數過小和效果無法持續 (六個月以內) 限制了它的應用性，兩者目前已無常規使用。

(三) 血栓溶解 (Thrombolysis)

PAD 為血管硬化疾病的一種，若發生血管急性阻塞現象時，使用血栓溶解劑打通血管阻塞部分理論上是可行的，從外科血管重建的研究觀察到血栓溶解劑對於 ESRD 患者是有效的，不過相關研究不多且需要更多研究來證實成效⁶⁴。倘若 PAD 的成因僅是血管狹窄而非阻塞，或是病灶為慢性變化時，血栓溶解的角色則無法評估。另外增加出血風險也限制了其使用時機。

(四) 經皮動脈血管擴張術 (Percutaneous transluminal angioplasty)

經皮動脈血管擴張術是以導線穿過血管狹窄的部位，再利用氣球或支架撐開狹窄處，進而增加血流量以改善循環的術式。其特性為成功率高和併發症少⁶⁵，不過因血管再狹窄而造成治療失敗為其最大的限制⁶⁶。針對透析患者的跛行和危急缺血現象，經皮動脈血管擴張術是一種沒有特別限制的治療方式，尤其 PAD 病灶診斷小於 10cm 時可發現更顯著的效果^{67,68}，如果合併使用 cilostazol 則可以延長擴張術的效果⁵⁴。然而研究結果發現 ESRD 患者的病灶通常為瀰漫性分布，因而降低了經皮動脈血管擴張術的成效⁶⁹。近年來經皮動脈血管擴張術發展迅速，不論是血管擴張的技術、氣球或支架的材質均有新的進展，針對一般族群的治療指引仍建議氣球擴張術為主要治療方式，金屬支架置放可用於氣球擴張術治療失敗或病灶再狹窄比例大於 50% 的患者，塗藥氣球或塗藥支架在相關研究的短期成效優於傳統氣球擴張術和金屬支架，不過仍須更多長期的觀察以證實⁷⁰。未來也需要更多研究來觀察 ESRD 患者使用塗藥裝置的成效。

(五) 外科血管重建 (Surgical revascularization)

外科血管重建即是以自體或人工血管，在病灶區域建立血管繞道以提供末端肢體血液循

環的治療方式。然而 ESRD 患者的高共病率、瀰漫性血管鈣化、傷口不易癒合和高感染率皆是外科血管重建成效不佳的原因。目前重建時間尚無定論，一般以沒有壞疽或壞疽未延伸到足部以上為較好的重建時機¹⁵。然而手術後大部分的患者（特別是糖尿病患者）之後仍可能需要再進行截肢手術⁷¹，對於外科血管重建是否能預防併發症目前仍存疑。

(六) 截肢 (Amputation)

危急缺血現象的治療可二分為上述的肢體保留術式 (limb-sparing procedures) 和截肢。研究觀察到慢性腎臟病患者截肢後的患者死亡率和殘餘腎臟功能成反比⁷²，針對於 ESRD 族群，一個為期 56 個月的觀察性研究顯示患者接受單側截肢後的死亡率高達 38%，若接受雙側截肢後的死亡率更達 43%⁷³，所以一般來說截肢都是 PAD 患者最不得已的選擇。截肢的時機點目前也無定論，有學者因糖尿病患者外科重建的併發症和預後不佳而建議早期截肢 (primary amputation)，也有學者認為當壞疽延伸至足部中段時才是截肢的時機點^{74,75}。

預 後

ESRD 患者診斷 PAD 的預後整理於表二。可以發現 ESRD 患者一旦 PAD 確診，無論經由何種治療方式預後都相當不好⁷⁶。雖然近年來進行經皮動脈血管擴張術的患者增加，但是似乎無助於提升肢體保留⁷⁷。更有甚者，由於 PAD 病程的持續進展，當 ESRD 患者接受單側

截肢後，再次接受另一側截肢的比例較非 ESRD 患者高出 3.2 至 4.4 倍^{78,79}，接受過外科重建或是截肢的患者，其心血管風險、感染住院率和死亡率也較高⁸⁰。總結來說，ESRD 患者的 PAD 目前仍無有效預防和治療的方式，早期診斷的價值亦不高。

結 論

PAD 是 ESRD 患者的重要課題之一，藉由本篇文獻回顧，我們得知 ESRD 患者 PAD 的盛行率隨著近年來診斷方式的進步而增加，但是患者的預後卻沒有因為治療方式的演進而改善。目前發現早期診斷出 PAD 進而治療，似乎可以減緩進展至危急缺血現象。若不幸進展至危急缺血現象時，肢體保留術式和截肢的時間點也有待更一步研究確認。或許我們應該從 PAD 更早期的變化如基因或病理機轉等層面重新探討，更有甚者，站在預防醫學的立場評估慢性腎臟病階段早期診斷治療 PAD 之效益，以尋求解決之道。

參考文獻

1. O'Neill WC, Han KH, Schneider TM, Hennigar RA. Prevalence of nonatheromatous lesions in peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 439-47.
2. Karwowski W, Naumnik B, Szczepanski M, Mysliwiec M. The mechanism of vascular calcification - a systematic review. *Med Sci Monit* 2012; 18: RA1-11.
3. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 445-9.

表二：ESRD 患者經診斷 PAD 的預後

研究	年代	患者數目	族群	追蹤時間	死亡率 (%)
Al-Thani et al. ⁸⁸	2015	252	HD	60 months	48.4
Liu et al. ⁸²	2013	91	HD/PD	74 months	55
Ishii et al. ³⁶	2012	1513	HD	87 months	NR
Graziani et al. ⁶⁷	2009	107	HD/PD	22 months	49
Knight et al. ⁸³	2004	124	KTR	45 months	NR
Lemmers et al. ⁸	1991	101	KTR	47 months	30

HD: hemodialysis; KTR: kidney transplant recipient; NR: not reported; PD: peritoneal dialysis.

4. Santesson P, Danielsson A, Iseda I, Adamson U, Lins PE, Jorneskog G. Impaired peripheral micro- and macrocirculation during hemodialysis in uremic patients. *Int Angiol* 2010; 29: 362-70.
5. 2014 Annual Report on Kidney Disease in Taiwan. Hsu CC, et al, 2015.
6. Rocco MV, Soucie JM, Reboussin DM, McClellan WM. Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. Southeastern Kidney Council (Network 6). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 889-96.
7. Liu JH, Lin HH, Yang YF, et al. Subclinical peripheral artery disease in patients undergoing peritoneal dialysis: risk factors and outcome. *Perit Dial Int* 2009; 29: 64-71.
8. Lemmers MJ, Barry JM. Major role for arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Care* 1991; 14: 295-301.
9. McDermott MM, McCarthy W. Intermittent claudication. The natural history. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 581-91.
10. McDermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 33-40.
11. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.
12. Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss AL, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation* 2006; 114: 1914-22.
13. United States Renal Data System, 2014 annual data report: An overview of the epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
14. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1543-50.
15. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2838-47.
16. Lee CC, Wu CJ, Chou LH, et al. Peripheral artery disease in peritoneal dialysis and hemodialysis patients: single-center retrospective study in Taiwan. *BMC Nephrol* 2012; 13: 100.
17. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: E212-20.
18. Kronenberg F, Mundle M, Langle M, Neyer U. Prevalence and progression of peripheral arterial calcifications in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 140-8.
19. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 304-13.
20. Tian SL, Murphy M, Han QF, Lu XH, Wang T. Prevalence and risk factors for peripheral artery disease among patients on maintenance peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 30: 50-5.
21. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NW. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 669-77.
22. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
23. O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 497-503.
24. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* 1954; 21: 499-533.
25. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-654.
26. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005; 112: 3501-8.
27. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733-9.
28. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med* 2011; 16: 452-76.
29. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-906.
30. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Lower Limb Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. London: Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre; 2012.
31. McCann TE, Scoutt LM, Gunabushanam G. A practical approach to interpreting lower extremity noninvasive physiologic studies. *Radiol Clin North Am* 2014; 52: 1343-57.
32. Audat G, Harbonnier M, Ouedraogo N, Leftheriotis G, Abraham P. Comparison of reported symptoms to those produced by treadmill testing in patients with claudication sus-

- pected of arterial origin. *Int Angiol* 2014; 33: 379-83.
33. Mohler ER, 3rd. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2306-14.
 34. Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, et al. Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 688-96.
 35. Huang WH, Chen YC, Hung CC, Huang JY, Lin JL, Yang CW. Atherosclerotic risk factors among ankle-brachial index and toe-brachial index in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 835-41.
 36. Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, et al. Impact of diabetes and glycaemic control on peripheral artery disease in Japanese patients with end-stage renal disease: long-term follow-up study from the beginning of haemodialysis. *Diabetologia* 2012; 55: 1304-9.
 37. Makisalo H, Lepantalo M, Halme L, et al. Peripheral arterial disease as a predictor of outcome after renal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): S140-3.
 38. Benhamou Y, Edet S, Begarin L, et al. Transcutaneous oxymetry as predictive test of peripheral vascular revascularization in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2066-9.
 39. Arsenaault KA, McDonald J, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2011; 19: 657-63.
 40. AbuRahma AF, Khan S, Robinson PA. Selective use of segmental Doppler pressures and color duplex imaging in the localization of arterial occlusive disease of the lower extremity. *Surgery* 1995; 118: 496-503.
 41. Kitaura K, Kida M, Harima K. Assessment of peripheral arterial disease of lower limbs with ultrasonography and ankle brachial index at the initiation of hemodialysis. *Ren Fail* 2009; 31: 785-90.
 42. Arthurs ZM, Bishop PD, Feiten LE, Eagleton MJ, Clair DG, Kashyap VS. Evaluation of peripheral atherosclerosis: a comparative analysis of angiography and intravascular ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2010; 51: 933-8.
 43. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 415-24.
 44. Perriss R, Lokkegaard H, Logager V, Chabanova E, Thomsen HS. Preliminary experience with contrast-enhanced MR angiography in patients with end-stage renal failure. *Acad Radiol* 2005; 12: 652-7.
 45. Scalise F, Novelli E, Auguadro C, Casali V, Manfredi M, Zannoli R. Automated carbon dioxide digital angiography for lower-limb arterial disease evaluation: safety assessment and comparison with standard iodinated contrast media angiography. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 20-6.
 46. Bellmunt S, Roque M, Osorio D, Pardo H, Escudero JR, Bonfill X. Healthcare quality indicators of peripheral artery disease based on systematic reviews. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 60-9.
 47. Mihaescu A, Avram C, Bob F, Gaita D, Schiller O, Schiller A. Benefits of exercise training during hemodialysis sessions: a prospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2013; 124: 72-8.
 48. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD000990.
 49. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-75.
 50. Pliakogiannis T, Bailey S, Cherukuri S, et al. Vascular complications of the lower extremities in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2008; 69: 361-7.
 51. Foster AV, Snowden S, Grenfell A, Watkins PJ, Edmonds ME. Reduction of gangrene and amputations in diabetic renal transplant patients: the role of a special foot clinic. *Diabet Med* 1995; 12: 632-5.
 52. Reilly MP, Mohler ER, 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 48-56.
 53. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314-9.
 54. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. *Clin Ther* 2010; 32: 24-33.
 55. de Backer TL, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Nafidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD001368.
 56. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99: 1630-8.
 57. Hidaka S, Kobayashi S, Iwagami M, et al. Sarpogrelate hydrochloride, a selective 5-HT(2A) receptor antagonist, improves skin perfusion pressure of the lower extremities in hemodialysis patients with peripheral arterial disease. *Ren Fail* 2013; 35: 43-8.
 58. Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K, Iwasaka T. Efficacy of low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2007; 27: 643-8.
 59. Ebihara I, Sato T, Hirayama K, et al. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 325-30.
 60. Chiriano J, Bianchi C, Teruya TH, Mills B, Bishop V, Abou-Zamzam AM, Jr. Management of lower extremity wounds in patients with peripheral arterial disease: a stratified conservative approach. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 1110-6.
 61. Moncada S, Higgs EA. Prostaglandins in the pathogenesis and prevention of vascular disease. *Blood Rev* 1987; 1: 141-5.
 62. Ruggenenti P, Vigano G, Mecca G, Cassina G, Remuzzi G. Failure of prostacyclin to improve peripheral arterial disease in dialysis patients. *Nephron* 1990; 54: 93-4.

63. Brummer U, Conдини V, Cappelli P, et al. Spinal cord stimulation in hemodialysis patients with critical lower-limb ischemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 842-7.
64. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014; 59: 988-95.
65. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med* 2015; 20: 465-78.
66. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992; 183: 767-71.
67. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1144-9.
68. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 687-97.
69. Kumada Y, Aoyama T, Ishii H, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal angioplasty in chronic haemodialysis patients with peripheral arterial disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3996-4001.
70. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation* 2012; 126: 2433-40.
71. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 613-20.
72. O'Hare AM, Feinglass J, Reiber GE, et al. Postoperative mortality after nontraumatic lower extremity amputation in patients with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 427-34.
73. Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, et al. Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1994; 20: 14-9.
74. Edwards JM, Taylor LM, Jr., Porter JM. Limb salvage in end-stage renal disease (ESRD). Comparison of modern results in patients with and without ESRD. *Arch Surg* 1988; 123: 1164-8.
75. Isiklar MH, Kulbaski M, MacDonald MJ, Lumsden AB. Infrainguinal bypass in end-stage renal disease: when is it justified? *Semin Vasc Surg* 1997; 10: 42-8.
76. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, et al. Critical analysis of clinical success after surgical bypass for lower-extremity ischemic tissue loss using a standardized definition combining multiple parameters: a new paradigm of outcomes assessment. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 831-8.
77. Silverberg D, Yalon T, Rimon U, et al. Endovascular treatment of lower extremity ischemia in chronic renal failure patients on dialysis: early and intermediate term results. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 734-8.
78. Jones WS, Patel MR, Dai D, et al. Temporal trends and geographic variation of lower-extremity amputation in patients with peripheral artery disease: results from U.S. Medicare 2000-2008. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2230-6.
79. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, et al. Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1571-77 e1.
80. Plantinga LC, Fink NE, Coresh J, et al. Peripheral vascular disease-related procedures in dialysis patients: predictors and prognosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1637-45.
81. Boger CA, Gotz A, Stubanus M, et al. C-reactive protein as predictor of death in end-stage diabetic nephropathy: role of peripheral arterial disease. *Kidney Int* 2005; 68: 217-27.
82. Liu JH, Chen JY, Lin SY, et al. Comparing Survival between peritoneal dialysis and hemodialysis patients with subclinical peripheral artery disease: a 6-year follow-up. *Int J Med Sci* 2013; 10: 434-40.

Lower Extremity Peripheral Artery Disease in End-stage Renal Disease: A Literature Review

Cheng-Chieh Yen¹, Yi-Wen Chiu^{2,3}, and Hung-Chun Chen^{2,3}

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chia-Yi Christian Hospital, Chia-Yi, Taiwan;

²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;

³Faculty of Renal Care, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

Peripheral artery disease are more prevalent in end stage renal disease patients than the general due to suffering from both traditional and nontraditional cardiovascular risk factors. Clinical manifestations can be divided into noncritical ischemia(such as intermittent claudication) and critical ischemia(such as resting pain or gangrene). It is a challenge to diagnose peripheral artery disease among end stage renal disease patients. In noninvasive diagnostic tools, ankle brachial index is easy to perform but has poor specificity, toe brachial index is not affected by vessel calcification and brachial ankle pulse wave velocity can screen those with normal ankle brachial index; as to invasive diagnostic tools, contrast arteriography is the gold standard of diagnosis of peripheral artery disease, other tools such as intravascular ultrasonography, multi-detector computed tomography angiography, peripheral magnetic resonance angiography and Carbon dioxide angiography are practical but have its own limitations and lack of evidence among this population. Therapy of noncritical ischemia includes risk factor reduction, exercise, foot care, medication and low-density lipoprotein apheresis; therapy of critical ischemia includes thrombolysis, percutaneous transluminal angioplasty, surgical revascularization and amputation. The prognosis of end stage renal disease patients is still poor nowadays regardless of contemporary therapeutic modalities. Further investigation is needed for risk factors identification, diagnostic tool selection, preventive strategies and therapeutic algorithms establishment in earlier stages of chronic kidney disease. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 68-78)