

•血管介入 Vascular intervention•

自体干细胞介入治疗糖尿病足临床效果观察

田红岸, 余开湖, 林凤平, 杜希剑, 郑小宁, 余炫颀

【摘要】目的 探讨经皮腔内血管成形术(PTA)联合自体骨髓干细胞(AMSC)移植治疗糖尿病足的临床效果。方法 选取接受介入治疗的 61 例糖尿病足患者作为研究对象。根据手术方式分组,单纯 PTA 组 26 例,单纯 AMSC 组 12 例,PTA 联合 AMSC 组 23 例。对比 3 组患者术后 1、3、9 个月疗效。结果 术后 9 个月随访显示,联合组治疗总有效率优于 PTA 组和 AMSC 组($P<0.05$),下肢血管狭窄复发率低于 PTA 组和 AMSC 组($P<0.05$)。结论 PTA 术联合 AMSC 治疗糖尿病足安全、有效,疗效优于单纯 PTA 术及单纯 AMSC 移植治疗。

【关键词】糖尿病足;自体骨髓干细胞;经皮腔内血管成形术;介入治疗

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-12-1040-04

PTA combined with transplantation of autologous bone marrow stem cells for diabetic foot: observation of clinical effect TIAN Hong-an, YU Kai-hu, LIN Feng-ping, DU Xi-jian, ZHEN Xiao-ning, YU Xuan-jie. Interventional Radiology Center, Xianning Central Hospital, Affiliated First Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei Province 437100, China
Corresponding author: YU Kai-hu, E-mail: yukaih2003@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical effect of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) combined with transplantation of autologous marrow stem cells (AMSC) for diabetic foot. Methods A total of 61 patients with diabetic foot (83 diseased feet in total) were included in this study. According to the therapeutic methods, the patients were divided into pure PTA group ($n=26$), pure AMSC group ($n=12$) and combination group (PTA+AMSC, $n=23$). The one-month, 3-month and 9-month curative effects of the three groups were compared. Results Follow-up examination at 9 months after treatment showed that the total effective rate of the combination group was significantly better than that of both PTA group and AMSC group ($P<0.05$). The recurrence rate of lower extremity vascular stenosis in the combination group was strikingly lower than that in both PTA group and AMSC group ($P<0.05$). Conclusion For the treatment of diabetic foot, combination use of PTA and transplantation of AMSC is safe and effective, its curative effect is superior to pure PTA as well as to pure AMSC. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1040-1043)

【Key words】diabetic foot; autologous marrow stem cell; percutaneous transluminal angioplasty; interventional therapy

糖尿病足是糖尿病患者并发神经病变及各种不同程度末梢血管病变导致的下肢感染、溃疡或深部组织破坏,也是其致残致死的严重并发症之一^[1-3]。糖尿病足治疗关键是改善足部供血^[4]。经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,

PTA)^[5]及自体骨髓干细胞(autologous marrow stem cells,AMSC)移植治疗^[6-7]具有创伤小、风险低、成功率高、改善供血快等优点。为此,我们自 2011 年 12 月至 2015 年 8 月通过 PTA 术开通闭塞血管联合经导管靶向灌注及局部肌肉注射 AMSC 治疗糖尿病足患者,取得了很好疗效。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2011 年 12 月至 2015 年 8 月收治入院并确诊

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.12.004

基金项目:湖北省自然科学基金(2012FFB06201)

作者单位:437100 湖北省咸宁市中心医院(湖北科技学院附属医院第一医院)放射科介入中心

通信作者:余开湖 E-mail: yukaih2003@aliyun.com

糖尿病足患者 61 例,其中男 37 例,女 24 例;年龄 48~78 岁,平均 67 岁。所有患者术前下肢动脉 CTA 或 MRA 均提示下肢动脉狭窄。随机将 61 例患者 83 条患肢分为 3 组:PTA 术联合 AMSC 移植组(联合组,23 例 30 条),PTA 术开通血管后经导管动脉靶向灌注及局部肌内注射 AMSC;PTA 组(26 例 36 条),给予单纯 PTA 术;AMSC 移植组(12 例 17 条),给予单纯 AMSC 移植术。3 组患者临床表现、性别、年龄等一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法及疗效评价

全部患者术前均接受抗炎、控制血糖、扩血管及局部清创等治疗。PTA 术治疗动脉狭窄主要采用球囊扩张或支架植入方式,旨在保持下肢主干血管畅通,最大可能缩小患肢缺血范围;AMSC 移植治疗主要采取经导管靶向灌注及局部肌内注射 2 种方式。PTA 术中对腘动脉以上血管狭窄一般采用球囊扩张后植入支架,对腘动脉以下血管狭窄仅采用球囊扩张成形^[4]。AMSC 移植术采集干细胞前 3~5 d 予以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)150~300 $\mu\text{g}/\text{d}$,外周血白细胞总数达 $(18.2\sim33.7)\times 10^9/\text{L}$ 时在局部麻醉下于髂后上棘处抽取 AMSC 血 200~300 ml,分离并培养单个核细胞,流式细胞仪检测 CD34⁺及 CD133⁺细胞总量^[8-9]。将 AMSC 配制浓度为 $1\times 10^8/\text{ml}$ 的细胞悬浊液 100 ml,取 50 ml 经导管动脉内靶向灌注移植,另 50 ml 经多点式肌内注射移植(注射部位沿下肢动脉走行,两点之间距离为 2~3 cm,每点注射剂量为 0.5~1 ml,尤其是要重视刚开通狭窄血管周围的多点注射,以便建立侧支循环)。

术后 1、3、9 个月随访治疗效果。疗效评价标

准:患者截肢平面无明显变化或上移为无效;患者术后症状缓解,足部结构坏疽及溃烂情况得到控制,且截肢平面发生下移,患者保肢成功为有效;患者术后病症表现基本消失,足部血液循环明显改善,溃疡面积缩小 50%以上为显效。临床疗效以病变血管血流恢复、截肢率和截肢平面降低以及溃疡愈合情况为标准。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对所有数据进行分析。计数资料用 χ^2 检验,计量数据用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

介入治疗术后疗效对比结果显示,联合组治疗总有效率与 PTA 组比较, $P<0.05$;与 AMSC 组比较, $P<0.05$ 。联合组治疗总有效率均优于 PTA 组和 AMSC 组(表 1、图 1)。术后 1、3、9 个月随访显示,联合组患者下肢血管狭窄复发率均较 PTA 组和 AMSC 组低,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 1 3 组治疗效果比较

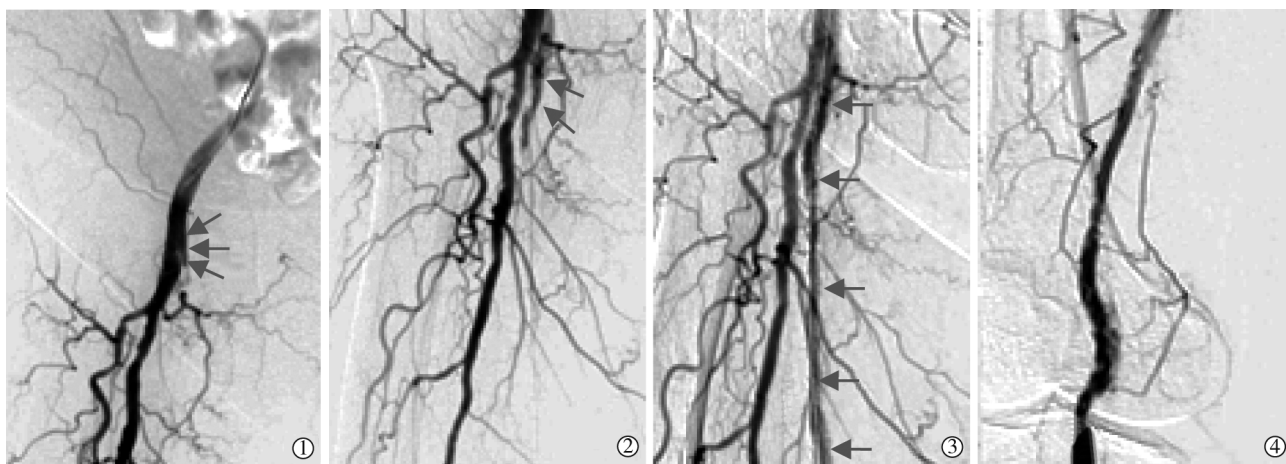
组别	无效	有效	显效	总有效率/%
PTA 组($n=36$ 条)	7	10	19	80.6
AMSC 组($n=17$ 条)	8	8	1	52.9
联合组($n=30$ 条)	1	7	22	96.7*

注:*与 PTA 组比较, $P<0.05$;与 AMSC 组比较, $P<0.05$

表 2 不同时间段复发率比较

组别	术后 1 个月	1~3 个月	3~9 个月	合计
PTA 组($n=36$ 条)	2	5	12	19
AMSC 组($n=17$ 条)	7	2	1	10
联合组($n=30$ 条)	0	1	1	2*

注:*与 PTA 组比较, $P<0.05$;与 AMSC 组比较, $P<0.05$



①术前 DSA 示右侧股浅动脉起始部完全闭塞;②术中经导管辅助成功将导丝顺利通过股浅动脉起始部进入远端;③用球囊预扩张后植入血管内支架 1 枚;④复查造影示右侧股浅动脉通畅,经导管动脉内靶向灌注 AMSC 悬浊液并肌内注射 AMSC

图 1 联合组介入治疗过程影像

3 讨论

糖尿病足是糖尿病患者严重并发症之一,是糖尿病全身血管并发症在下肢的具体表现,对患者生活质量及生命危害极大。糖尿病患者供应小腿和足部的动脉血管狭窄、闭塞,导致足部因缺血出现疼痛、无法愈合的溃疡乃至坏疽时形成糖尿病足。目前糖尿病足治疗方法主要包括内科药物治疗、外科血流重建及介入治疗。然而对动脉闭塞所致下肢缺血,药物治疗效果差,而外科动脉旁路移植术创伤大,术后复发率、再截肢率高,受到严重制约。PTA 术有助于打通下肢狭窄或闭塞动脉,恢复血流灌注,是目前下肢缺血性疾病的首选治疗^[10]。近年国内外学者认识到缺血所致不良后果可通过建立侧支循环和血管新生得到代偿,治疗性血管新生概念随即提出^[3]。

干细胞是一类具备自我更新和多向分化潜能的细胞,可在一定条件下向特定类型细胞分化。干细胞包括胚胎干细胞和自体干细胞,胚胎干细胞是一种全能干细胞,增殖能力强,分化成熟度低,适合混合型病变引起的糖尿病足,但伦理、法律及免疫排斥问题使其临床应用受限;自体干细胞是一种多能干细胞,其不受伦理、法律限制,且免疫排斥低,肿瘤风险小,具有广泛临床应用价值^[11]。本研究采用的 AMSC 为骨髓间充质干细胞。多项大鼠下肢缺血模型研究表明,骨髓间充质干细胞移植治疗的血管再生效果最好^[12-13]。移植到患肢的干细胞可分化为血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,并分泌大量促血管生成因子,促进新生血管形成,改善和恢复下肢血流,达到治疗下肢缺血的目的^[14-15]。

干细胞移植到患肢后需要一定时间才能形成新生血管,故自体干细胞移植对下肢缺血的早期疗效明显好于缺血失代偿后组织坏疽期^[16-17]。本研究中 AMSC 组患者治疗总有效率低、复发率高可能与主干血管闭塞所致干细胞缺乏分化所必需营养有关。吴雁翔等^[18]报道观察 61 例糖尿病足患者接受自体外周血干细胞移植治疗效果,随访结果显示 11 例无效,分析发现患者均存在股动脉段血管闭塞。这与本研究结果相符。

本研究中联合组患者各项观察指标均优于 AMSC 组,说明 PTA 术能有效解决动脉狭窄,是干细胞移植成功与否的重要影响因素。研究表明,对腘动脉以上动脉闭塞性病变,PTA 术治疗效果最好,而对膝下小血管分支,小球囊扩张后能在一定时间内、一定程度上恢复组织灌注,有助于缩小缺

血范围,降低缺血平面,从而为干细胞移植后存活、分化及再生提供营养支持,有效提高干细胞移植成功率^[19]。

糖尿病足血管病变多为多节段性狭窄,PTA 术对急性缺血期疗效显著,但术后再狭窄率高。再狭窄是影响 PTA 术远期疗效的主要因素。本研究中 PTA 组患者 1~9 个月再狭窄率高,这与文献报道一致^[20-21]。分析 PTA 术后再狭窄原因,主要与血管回缩与重塑、凝血激活与血栓形成、新生内膜增生等相关。因此,再狭窄严重影响 PTA 术后疗效。

PTA 术联合 AMSC 移植治疗糖尿病足,是在 PTA 术打通主要血管之后,经动脉靶向灌注及局部肌肉内注射 AMSC。研究认为,PTA 术后再狭窄期内干细胞已分化增殖形成侧支循环,可有效防止 PTA 术再狭窄造成的患肢再缺血,而 PTA 术同时也为干细胞移植后存活、分化、增殖提供了必要的营养支持,两者发挥协同作用^[22-23]。本研究结果显示,联合组患者治疗总有效率明显高于两对照组,且总复发率明显低于两对照组,进一步证实 PTA 术联合 AMSC 治疗糖尿病足的优势。

综上,PTA 术联合 AMSC 治疗糖尿病足方法简单安全,具有良好的临床疗效,是糖尿病足治疗的可靠方法之一。但 AMSC 移植最优剂量、时机及致瘤性等,仍需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Wang S, Li Y, Zhao J, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19: 538-546.
- [2] Drela E, Stankowska K, Kulwas A, et al. Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome[J]. Adv Clin Exp Med, 2012, 21: 249-254.
- [3] 单 鸿, 王皓帆. 糖尿病足与膝下血管病变介入治疗的新时代[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49: 3-5.
- [4] 马 旭, 李跃华, 王建波. 糖尿病下肢血管病的血管内治疗进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 1011-1015.
- [5] 李 城, 王 峰, 纪东华. 糖尿病足血管内介入治疗临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2008, 30: 141-142, 151.
- [6] 王广宇, 朱旅云, 马利成, 等. 干细胞移植治疗糖尿病足[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17: 173-180.
- [7] 秦汉林, 高 斌. 自体干细胞移植治疗糖尿病足的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 753-756.
- [8] Blumberg SN, Berger A, Hwang L, et al. The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 96: 1-9.
- [9] Elsharawy MA, Naim M, Greish S. Human CD34⁺ stem cells

- promote healing of diabetic foot ulcers in rats[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 14: 288-293.
- [10] 王 珏, 吴正阳, 朱悦琦, 等. 使用长球囊行膝下血管成形术治疗糖尿病严重下肢缺血的回溯性分析[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 191-195.
- [11] Zhang M, Yu G. Research progress of stem cells transplantation for treating diabetic foot[J]. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2009, 23: 358-361.
- [12] 于江苏, 王颜刚. 糖尿病足的发病机制及干细胞移植治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15: 7560-7564.
- [13] Zhao QS, Xia N, Zhao N, et al. Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats[J]. Int J Biol Sci, 2013, 10: 80-89.
- [14] Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Treatment of critical limb ischemia and diabetic foot disease by the use of autologous stem cells[J]. Vnitr Lek, 2011, 57: 451-455.
- [15] Sener LT, Albeniz I. Challenge of mesenchymal stem cells against diabetic foot ulcer[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2015, 10: 530-534.
- [16] Bartsch T, Brehm M, Falke T, et al. Rapid healing of a therapy-refractory diabetic foot after transplantation of autologous bone marrow stem cells[J]. Med Klin (Munich), 2005, 100: 676-680.
- [17] Wan J, Cai Q, Liu Y. Effect of different transplantations with bone-marrow derived mesenchymal stem cells on diabetic foot ulcers in rats[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 38: 347-355.
- [18] 吴雁翔, 杨晓凤, 王红梅, 等. 自体外周血干细胞治疗糖尿病下肢血管病疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16: 557-559.
- [19] Piaggese A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as adjunctive therapy in diabetic foot patients with critical limb ischemia treated with percutaneous transluminal angioplasty[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2014, 13: 103-109.
- [20] Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia[J]. Cytotherapy, 2014, 16: 1733-1738.
- [21] Matsuzaki K, Miyamoto A, Hakamata N, et al. Diabetic foot wounds in haemodialysis patients: 2-year outcome after percutaneous transluminal angioplasty and minor amputation[J]. Int Wound J, 2012, 9: 693-700.
- [22] Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy[J]. J Vasc Surg, 2011, 53: 445-453.
- [23] Dash SN, Dash NR, Guru B, et al. Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers[J]. Rejuvenation Res, 2014, 17: 40-53.

(收稿日期:2016-03-21)

(本文编辑:边 皓)

•病例报告 Case report•

经 T 管应用介入技术封堵外科术后胆管瘘 2 例

王文亮, 魏 宁, 徐 浩, 祖茂衡, 王 洵

【关键词】胆管瘘; 支架; 胆汁瘤; 弹簧圈; 介入

中图分类号: R657.42 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2016)-12-1043-03

Interventional obstruction treatment via T-tube for postoperative biliary fistula: report of two cases

WANG Wen-liang, WEI Ning, XU Hao, ZU Mao-heng, WANG Xun. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu Province 221002, China

Corresponding author: WEI Ning, E-mail: weiningjieru2006@163.com (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1043-1045)

【Key words】biliary fistula; stent; biloma; spring coil; intervention

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.12.005

基金项目: 徐州医学院“振兴计划”项目(XZMC2012-2015)

作者单位: 221006 江苏 徐州医科大学附属医院介入放射科

通信作者: 魏 宁 E-mail: weiningjieru2006@163.com