

# 自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎：5年随访

白超<sup>1</sup>，郭晨明<sup>2</sup>，罗军<sup>1</sup>(新疆医科大学第一附属医院，<sup>1</sup>血管甲状腺外科，<sup>2</sup>乳腺外科，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054)

## 文章亮点：

自体骨髓干细胞移植是近年来逐渐兴起的一种用于治疗下肢慢性缺血性疾病的方法，该研究历时5年观察随访自体骨髓干细胞移植治疗的血栓闭塞性脉管炎患者，从疼痛、冷感、间歇性跛行距离、患肢静脉血氧分压、静脉血氧饱和度和患肢患处溃疡变化情况，证实了自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的长期疗效稳定。

## 关键词：

干细胞；移植；血栓闭塞性脉管炎；自体骨髓干细胞；疼痛；冷感；间歇性跛行；长期疗效；新疆维吾尔自治区自然科学基金

## 主题词：

骨髓祖代细胞；移植，自体；血栓性脉管炎，闭塞性；治疗结果

## 基金资助：

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2010211A48)

## 摘要

**背景：**慢性缺血性疾病的长期疗效评估较短期疗效评估更为重要，关系患者远期生活质量及长期生存率。

**目的：**分析自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的5年随访结果。

**方法：**收集新疆医科大学第一附属医院血管甲状腺外科自2007年8月至2010年1月行自体骨髓干细胞移植的血栓闭塞性脉管炎患者43例。移植后1, 2, 3, 4, 5年电话定期随访疼痛、冷感、间歇性跛行距离，并观察患肢溃疡的变化情况。移植后1年复查患肢静脉血氧分压和血氧饱和度。

**结果与结论：**有完整随访资料的血栓闭塞性脉管炎患者38例进入结果分析。38例患者的疼痛、冷感、间歇性跛行情况较移植前明显好转，差异有显著性意义( $Z$ 值分别为-4.277、-5.086、-3.574,  $P < 0.001$ )。移植后1-5年间相比，患者的疼痛、冷感情况差异无显著性意义( $P > 0.05$ )，间歇性跛行距离逐渐增加，差异有显著性意义( $Z=43.898$ ,  $P < 0.001$ )。患肢静脉血氧分压和血氧饱和度移植前与移植后1年对比差异有显著性意义( $t$ 值分别为36.790、43.964,  $P$ 值分别为0.040、0.037)。以上结果表明自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管长期效果稳定。

白超，郭晨明，罗军. 自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎：5年随访[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(23):3692-3697.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.23.015

## Autologous bone marrow stem cell transplantation for thromboangiitis obliterans: 5-year follow-up

Bai Chao<sup>1</sup>, Guo Chen-ming<sup>2</sup>, Luo Jun<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Thyroid Vascular Surgery, <sup>2</sup>Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** The assessment for long-term efficacy of chronic ischemic disease is more important than the short-term efficacy assessment, which associates with patient's long-term quality of life and long-term survival rate.

**OBJECTIVE:** To observe the 5-year follow-up outcomes of autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of thromboangiitis obliterans.

**METHODS:** This study enrolled 43 patients of thromboangiitis obliterans who underwent autologous bone marrow stem cell transplantation from August 2007 to January 2010 in the Department of Thyroid Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. At 1, 2, 3, 4 and 5 years after transplantation, pain, cold sensation, and intermittent claudication distance were followed up by telephone; changes in limb ulcers were observed. At 1 year after transplantation, venous oxygen partial pressure and oxygen saturation of limbs were reviewed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** A total of 38 thromboangiitis obliterans patients with complete follow-up data were included in the final analysis. Compared to the preoperation, pain, cold sensation, and intermittent claudication significantly improved. The difference was statistically significant ( $Z$  values: -4.277, -5.086, -3.574,  $P < 0.001$ ). Compared with 1-5 years after operation, pain and cold sensation had no statistically difference ( $P >$

白超，男，1981年生，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人，汉族，2009年新疆医科大学毕业，硕士，主治医师，主要从事血管及甲状腺相关疾病方向的研究。

通讯作者：罗军，博士，主任医师，新疆医科大学第一附属医院血管甲状腺外科，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)23-03692-06

稿件接受: 2015-05-14

http://www.crter.org

Bai Chao, Master, Attending physician, Department of Thyroid Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Luo Jun, M.D., Chief physician, Department of Thyroid Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Accepted: 2015-05-14

0.05). Intermittent claudication distance had increased. Differences in terms of intermittent claudication distance was statistically significant ( $Z=43.898$ ,  $P < 0.001$ ). Significant differences in venous oxygen partial pressure and oxygen saturation were detected between preoperation and 1-year posttransplantation ( $t$  values: 36.790, 43.964,  $P$  values: 0.040, 0.037). Above results suggest that autologous bone marrow stem cell transplantation for thromboangiitis obliterans obtained stable long-term outcomes.

**Subject headings:** Myeloid Progenitor Cells; Transplantation, Autologous; Thromboangiitis, Obliterans; Treatment Outcome

**Funding:** the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2010211A48

Bai C, Guo CM, Luo J. Autologous bone marrow stem cell transplantation for thromboangiitis obliterans: 5-year follow-up. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(23):3692-3697.

## 0 引言 Introduction

目前, 下肢慢性缺血性疾病已成为现代社会的常见病、多发病, 此类情况的出现可能与人群生活方式改变有关, 严重威胁人类健康、降低人群生活质量。下肢慢性缺血性疾病主要包括血栓闭塞性脉管炎、动脉硬化闭塞症和糖尿病足慢性缺血改变, 其表现为血管病变弥漫、呈多阶段病变、远端流出道闭塞等特点, 使得约40%慢性下肢缺血患者经过传统治疗后, 缺血患肢的病变情况未得到缓解, 最终可能走向截肢, 然后患者在截肢后的死亡率可高达20%–50%。20世纪90年代后期, 有大量动物实验和基础研究证实了血管再生是可行的。Tateishi-Yuyama等在临床上首次应用自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病, 并得到了较满意的结果, 此举开创了血管新生在临床应用的先河。中国在2003年成功开展了第1例应用自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病, 随后全国各地逐渐兴起自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病, 其疗效报道各家不一。

自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病是一种简单、安全、有效的方法, 但慢性缺血性疾病的长期疗效评估较短期疗效评估更为重要, 关系患者远期生活质量及长期生存率, 本科2007年8月至2010年1月行自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎患者43例, 并进行为期5年的随访观察, 从疼痛、冷感、间歇性跛行距离、患肢静脉血氧分压、静脉血氧饱和度和患肢患处溃疡变化情况, 观察自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的长期疗效。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 自身前后对照研究。

**时间及地点:** 资料收集于2007年8月至2015年1月新疆医科大学第一附属医院血管甲状腺外科。

**对象:**

**诊断标准:** ①有血栓闭塞性脉管炎临床表现, 并有10年以上长期吸烟史(平均每日吸纸烟10支以上)。②下肢动脉造影提示动脉节段性闭塞, 两段闭塞动脉之间基本正常, 侧支动脉形态似树根样。③排除动脉硬化闭塞症等其他硬化闭塞性疾病<sup>[1]</sup>。

**纳入标准:** ①临床表现处于三期分类法的I期(局部缺血期)者。②经传统药物(如疏血通、前列地尔、罂粟碱等)治疗效果不理想者。③病变血管情况不适合行血管介入治疗和血管转流术。④单侧下肢病变者。

**排除标准:** ①合并血液系统疾病者或血液处于高凝状态者。②合并风湿免疫系统疾病者。③诊断为下肢急性缺血性疾病者。④经传统药物(如疏血通、前列地尔、罂粟碱等)治疗效果尚佳者。⑤一、二级亲属患血栓闭塞性脉管炎者。⑥治疗后未严格戒烟者。⑦治疗后行第二次下肢缺血疾病相关手术者。⑧合并糖尿病者。

纳入自体骨髓干细胞移植治疗的血栓闭塞性脉管炎患者43例, 均为男性, 其中汉族患者32例, 少数民族患者11例。在随访期间, 1例40岁汉族患者在治疗后2年因意外死亡; 3例汉族患者患肢因疾病进展, 分别于2008年、2010年和2011年行缺血患肢截肢术; 1例72岁维族患者因未戒烟, 于2010年行患肢截肢术。将上述5例患者视为失访对象, 剩余38例血栓闭塞性脉管炎患者纳入研究。对上述38例研究纳入者进行为期5年的随访观察, 5年期间38例患者均严格戒烟。

**方法:**

**骨髓单个核细胞的分离培养:** 于患者右侧髂后上棘, 多点抽取骨髓血, 每个穿刺点抽取3次后换穿刺点, 每点抽取骨髓血50.0–60.0 mL, 最终抽取患者自体骨髓血量147.6–340.3 mL, 经过梯度密度离心法, 由经过培训的专业人员分离出单个核细胞 $1.04 \times 10^8$ – $17.4 \times 10^8$ 个, 将单个核细胞与注射生理盐水调配成40 mL溶液, 2 h左右进行移植。

**骨髓单个核细胞移植:** 根据术前辅助检查明确患者患肢缺血范围, 选取缺血肢体肌群做深部肌肉注射, 每2个穿刺点之间间隔1.50 cm, 每个穿刺点注射1.0 mL骨髓单个核细胞溶液, 共注射12–15个点。

**主要观察指标:** 移植后密切观察患者一般情况, 移植后3–5 d出院。出院后6个月, 1, 2, 3, 4, 5年整随访患者一般情况。随访内容包括患肢疼痛、冷感情况, 间歇性跛行距离, 患肢静脉血氧分压、静脉血氧饱和度和患肢溃疡变化情况。

**主观指标评级标准<sup>[2]</sup>:** ①疼痛: 根据患肢有无疼痛及疼痛程度分为5级。0级为无疼痛; 1级为偶有疼痛, 被问

及能回忆起; 2级为疼痛经常出现但能耐受, 不需或偶用一般止痛剂; 3级为经常用一般止痛剂; 4级为因疼痛影响睡眠, 一般止痛药难以缓解。②冷感: 根据患肢有无冷感及冷感程度分为5级。0级为无冷感; 1级为患者偶述受累肢体有发凉、怕冷的感觉; 2级为受累肢体经常有发凉、怕冷的感觉; 3级为受累肢体有明显的冷、凉感觉, 需要采用局部保温措施, 症状才能取得一定程度的缓解; 4级为受累肢体有明显的冷、凉感觉, 采用局部保温措施, 症状也无明显改善。

**客观指标评级标准<sup>[2]</sup>:** ①间歇性跛行距离: 根据患者正常行走速度(60-70 m/min)步行的距离分为5级。0级为行走 $\geq 500$  m, 无疼痛; 1级为行走400-499 m, 有疼痛; 2级为行走300-399 m, 有疼痛; 3级为行走100-299 m, 有疼痛; 4级为静息痛, 无法行走或行走 $< 100$  m, 有疼痛。②静脉血气分析: 采集患肢膝关节以下腓肠肌处浅静脉血2.0-3.0 mL, 于真空采血管中静置, 20 min内送至新疆医科大学第一附属医院检验科, 并完成静脉血气分析。

**统计学分析:** 采用SPSS统计软件包进行统计学分析。将计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 统计分析采用 $t$ 检验, 不符合正态分布的资料以中位数和四分位数间距表示, 统计分析采用秩和检验。等级资料以绝对例数和构成比表示, 统计分析采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 一般资料** 38例纳入研究者, 均为男性, 平均年龄41(35-44)岁, 其中汉族患者28例, 少数民族患者10例。

### 2.2 主观指标

**2.2.1 疼痛** 移植后1年患者疼痛较移植前明显好转, 移植前和移植后1年相比, 患肢疼痛情况差异有显著性意义( $Z=-4.277, P < 0.001$ ), 移植后1, 2, 3, 4, 5年患者疼痛情况比较差异无显著性意义( $Z=1.816, P=0.770$ ), 见表1。

表1 骨髓单个核细胞移植后患者患肢疼痛情况 (n/%, n=38)  
Table 1 Pain sensation after bone marrow mononuclear cell transplantation in patients

随访时间	0级	1级	2级	3级	4级
移植前	5/13	6/16	4/11	10/26	13/34
移植后1年	12/32	18/47	4/11	2/5	2/5
移植后2年	13/34	19/50	3/8	2/5	1/3
移植后3年	13/34	20/53	3/8	1/2	1/3
移植后4年	13/34	21/55	2/5	1/2	1/3
移植后5年	14/37	21/55	2/5	1/2	0/0

表注: 移植后1年患者疼痛较移植前明显好转, 移植前和移植后1年相比, 患肢疼痛情况差异有显著性意义( $Z=-4.277, P < 0.001$ ), 移植后1, 2, 3, 4, 5年患者疼痛情况比较差异无显著性意义( $Z=1.816, P=0.770$ )。

**2.2.2 冷感** 在患肢冷感方面, 移植前和移植后1年相比, 差异有显著性意义( $Z=-5.086, P < 0.001$ ), 移植后1, 2,

3, 4, 5年间患者患肢冷感情况差异无显著性意义( $Z=2.274, P=0.686$ ), 见表2。

表2 骨髓单个核细胞移植后患者患肢冷感情况 (n/%, n=38)  
Table 2 Cold sensation after bone marrow mononuclear cell transplantation in patients

随访时间	0级	1级	2级	3级	4级
移植前	2/5	2/5	2/5	22/58	10/26
移植后1年	17/45	11/29	3/8	3/8	4/11
移植后2年	17/45	12/32	3/8	2/5	4/11
移植后3年	20/53	11/29	2/5	2/5	3/8
移植后4年	20/53	13/34	1/3	2/5	2/5
移植后5年	20/53	13/34	1/3	4/11	0/0

表注: 在患肢冷感方面, 移植前和移植后1年相比, 差异有显著性意义( $Z=-5.086, P < 0.001$ ), 移植后1, 2, 3, 4, 5年间患者患肢冷感情况差异无显著性意义( $Z=2.274, P=0.686$ )。

### 2.3 客观指标

**2.3.1 间歇性跛行距离** 移植前患者间歇性跛行距离明显短于移植后1年, 差异有显著性意义( $Z=-3.574, P < 0.001$ )。移植后1-5年患者间歇性跛行距离逐渐好转, 差异有显著性意义( $Z=43.898, P < 0.001$ ), 移植后1年和移植后2年相比, 差异无显著性意义( $Z=-0.572, P=0.567$ ), 移植后1年和移植后3年相比, 差异有显著性意义( $Z=-2.837, P=0.005$ ), 移植后1年和移植后4年相比, 差异有显著性意义( $Z=-4.036, P < 0.001$ ), 移植后1年和移植后5年相比, 差异有显著性意义( $Z=-5.383, P < 0.001$ ), 见表3。

表3 骨髓单个核细胞移植后患者间歇性跛行距离 (n/%, n=38)  
Table 3 Intermittent claudication distance after bone marrow mononuclear cell transplantation in patients

随访时间	0级	1级	2级	3级	4级
移植前	0	6/16	4/11	14/37	14/37
移植后1年	2/5	12/32	14/37	5/13	5/13
移植后2年	5/13	10/26	16/42	7/18	0
移植后3年	10/26	12/32	14/37	2/5	0
移植后4年	17/45	10/26	9/24	2/5	0
移植后5年	24/63	8/21	5/13	1/3	0

表注: 移植前患者间歇性跛行距离明显短于移植后1年, 差异有显著性意义( $Z=-3.574, P < 0.001$ )。移植后1年和移植后3年相比, 差异有显著性意义( $Z=-2.837, P=0.005$ ), 移植后1年和移植后4年相比, 差异有显著性意义( $Z=-4.036, P < 0.001$ ), 移植后1年和移植后5年相比, 差异有显著性意义( $Z=-5.383, P < 0.001$ )。

**2.3.2 静脉血气分析** 移植前患者患肢静脉血氧分压为(49.09 $\pm$ 17.39) mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 移植后1年为(52.13 $\pm$ 14.83) mm Hg, 差异有显著性意义( $t=36.790, P=0.040$ ); 移植前静脉血氧饱和度为(71.97 $\pm$ 18.63)%, 移植后1年为(79.01 $\pm$ 12.77)%, 差异有显著性意义( $t=43.964, P=0.037$ )。

**2.3.3 溃疡变化情况** 移植前22条患肢有溃疡, 移植后12条患肢愈合, 7条患肢溃疡面积减小, 3条患肢无变化。下肢溃疡的治愈率为55%(12/22), 缓解率为86%(19/22)。

**2.4 移植后并发症发生情况** 移植后1-3 d除局部注射处胀痛外, 均未出现视网膜增生、恶性肿瘤、心肌梗死、脑梗死、血管瘤形成等严重并发症, 亦无其他异常症状和体征出现, 心电图和肝肾功能无特殊改变。

## 2.5 典型病例分析

**病例1:** 患者男, 45岁, 以“右下肢小腿疼痛6个月, 加重3个月余”收住入院, 患者自诉6个月前无明显诱因出现右下肢小腿疼痛, 性质为烧灼样胀痛, 行走时疼痛加剧, 静坐、休息时疼痛可缓解, 患者自行服用中药(具体药物及剂量不详)10 d, 疼痛未见缓解后就诊于当地医院, 行右下肢血管超声和CTA检查未见明显异常(患者口述, 未见检查报告单), 未予特殊处理。3个月前, 患者自觉上述症状加重, 表现为疼痛程度加剧, 于本院行下肢血管CTA示右侧股动脉下段、腘动脉及右侧胫前动脉局部管腔内见低密度充盈缺损区, 考虑血栓形成, 右侧胫腓骨周围肌间隙内见多发迂曲走行侧支循环建立, 远端足背动脉显影欠佳, 后行“右下肢动脉造影”(图1A), 诊断“右下肢血栓闭塞性脉管炎”明确, 予以“前列地尔10 μg/次, 1次/d”和“疏血通8 mL/次, 1次/d”治疗, 患者右下肢膝关节以下至踝关节皮温改善, 右踝关节以下仍发凉。出院后患者坚持口服“复方丹参滴丸10粒/次, 3次/d”治疗, 偶有右下肢足背疼痛, 口服止痛药物可缓解, 但拄拐行走5 m后即出现右足部胀痛, 故再次住院治疗。患者既往无高血压、糖尿病、心脑血管病史, 吸烟20年, 平均30支/d, 未戒烟, 饮酒20年, 平均500 mL/周, 白酒, 未戒酒。家族中无类似患者。查体: 生命体征平稳, 心肺腹未见阳性体征, 四肢无畸形, 关节无红肿、无强直, 右下肢轻度静脉曲张, 下肢无溃疡、无水肿, 未见杵状指(趾), 肌肉无压痛、无萎缩。右下肢膝关节以下皮温较左侧凉, 右侧足背动脉搏动未触及, 左侧足背动脉搏动有力。入院后完善相关检查, 无手术绝对禁忌证, 故行自体骨髓干细胞移植治疗(图1B)。

**病例2:** 患者, 男性, 40岁, 哈萨克族, 以“右侧下肢麻木伴右下肢脚趾不适2年余”为主诉入院, 患者自诉2年前无明显诱因出现右侧下肢麻木, 跛行距离50 m感右下肢疼痛, 于当地医院行血管造影, 诊断为“血栓闭塞性脉管炎”, 予以抗炎和疏通血管治疗后, 患者自觉上述症状好转后出院。出院后上述症状反复发作并逐渐加重, 且伴右下肢脚趾发凉, 为进一步治疗, 患者于本院行下肢血管超声示右下肢股总、股浅、股深和腘胫后动脉慢性血栓形成, 左下肢动脉未见明显异常。下肢动脉造影示右侧腘动脉以下显影不佳(图2A)。患者既往无高血压、糖尿病、心脑血管病史, 吸烟24年, 平均25支/d, 未戒烟, 无嗜酒史。父母均患“高血压”, 家族中无类似患者。查体: 生命体征平稳, 心肺腹未见阳性体征, 右下肢皮肤粗糙、变厚, 有色素沉着, 小腿下1/3胫前可见一皮肤溃疡面, 肉芽苍白, 不新鲜, 周围稍有红肿, 右侧胫前趾趾甲增厚, 内侧红肿疼痛、局部胀痛, 右下肢胫前水肿, 右下肢感觉迟

钝, 皮温稍高, 足背动脉未触及明显搏动, 左下肢皮肤无色素沉着及破溃, 皮温正常。完善术前相关检查, 未见手术绝对禁忌证, 行自体骨髓干细胞移植治疗, 移植后1年, 患者右下肢麻木症状明显好转, 跛行距离增加至200 m, 并复查下肢动脉造影(图2B)。



图1 右下肢血栓闭塞性脉管炎患者行自体骨髓干细胞移植治疗前后右下肢动脉造影

Figure 1 Right lower extremity artery angiography in patients with thromboangiitis obliterans before and after autologous bone marrow stem cell transplantation

图注: 图中A为治疗前右下肢动脉造影; B为自体骨髓干细胞移植治疗1年右下肢动脉造影。



图2 血栓闭塞性脉管炎患者行自体骨髓干细胞移植治疗前后右下肢动脉造影

Figure 2 Right lower extremity artery angiography in patients with thromboangiitis obliterans before and after autologous bone marrow stem cell transplantation

图注: 图中A为治疗前右下肢动脉造影; B为自体骨髓干细胞移植治疗1年右下肢动脉造影。

## 3 讨论 Discussion

血栓闭塞性脉管炎是一种以肢体中、小动脉为主, 常累及静脉的炎症性闭塞性疾病, 绝大多数发生于下肢, 内脏血管也偶见发病。Buerger于1904至1924年以500多例患者和11条肢体血管标本为基础进行20年潜心研究, 提出了此种不同于动脉硬化的闭塞性疾病, 表现为先有炎症, 后有血栓, 多见于男性中、青年, 与吸烟的关系极为密切<sup>[1]</sup>。

目前治疗血栓闭塞性脉管炎的方法主要有传统药物治疗<sup>[3-5]</sup>、动脉转流术<sup>[6-7]</sup>、血管腔内介入术<sup>[8-9]</sup>、血管重建术<sup>[10]</sup>、牵拉骨成形技术<sup>[11]</sup>、化学性交感神经灭活术<sup>[12-14]</sup>、大网膜

移植<sup>[15]</sup>、自体骨髓干细胞移植<sup>[16-18]</sup>, 上述各种治疗血栓闭塞性脉管炎的方法都有其自身优势, 但也有一定的局限性。20世纪90年代后期, 有人提出了血管再生的设想, 并通过大量基础研究和动物实验证实了该治疗方法是可行的<sup>[19-20]</sup>。在临床实践中, Tateishi-Yuyama等<sup>[21]</sup>首次报道应用自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病, 开创了血管新生这项技术在临床应用的先例。世界上首次应用这种治疗性血管新生的方法治疗下肢慢性缺血性疾病已有12余年历史, 中国在2003年成功开展了第1例应用自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病<sup>[22]</sup>, 此后全国各地都有病例报道, 但骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的效果各家报道不一<sup>[23-25]</sup>。就目前来说, 自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎是一种简单、安全、有效的方法。本研究随访自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的长期(5年)治疗效果, 评估自体骨髓干细胞移植的远期疗效, 为临床工作中血栓闭塞性脉管炎的治疗提供依据。

本研究纳入者均为男性, 平均年龄41(35-44)岁, 既往均有长期、大量吸烟史, 与血栓闭塞性脉管炎的临床特征相符。在患肢疼痛、冷感、间歇性跛行距离这3个方面, 移植前和移植后1年的差异有显著性意义( $Z$ 值分别为-4.277、-5.086、-3.574,  $P$ 均 $< 0.001$ ), 表明自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎有明显效果, 与文献<sup>[26-28]</sup>报道一致。且移植后1-5年间, 间歇性跛行距离逐年延长, 差异有显著性意义( $Z=43.898$ ,  $P < 0.001$ ), 表明自体骨髓干细胞移植的远期疗效比较理想, 其短期疗效和长期疗效基本一致, 甚至在间歇性跛行距离方面, 自体骨髓干细胞移植长期疗效较短期疗效更为优越。骨髓干细胞具有向多种组织细胞分化的潜能, 且具有高度的自我复制性, 行自体骨髓干细胞移植后1年随访下肢动脉造影, 结果均显示病变血管区域毛细血管条数增加, 明显地改善了病变区域的血流供应, 其原因可能是, 第一, 骨髓干细胞促进病变区域毛细血管新生, 增加毛细血管数量; 第二, 骨髓干细胞可能分化为参与毛细血管壁形成的细胞<sup>[29]</sup>; 第三, 骨髓干细胞分泌细胞因子, 改善病变区域的损伤环境, 促进血管修复<sup>[30]</sup>; 第四, 在旁分泌功能的帮助下, 骨髓干细胞有优势归巢的特点, 能归巢到病变组织区域<sup>[31]</sup>; 第五, 骨髓干细胞分泌与血管内皮细胞有关的生长因子, 促进血管内皮细胞增殖<sup>[32-33]</sup>。

在患肢静脉血氧分压、静脉血氧饱和度方面, 移植前和移植后1年比较, 差异有显著性意义( $t$ 值分别为36.790、43.964,  $P$ 值分别为0.040、0.037), 表明自体骨髓干细胞移植治疗后, 患者下肢血供情况较前好转, 静脉血中含氧量上升, 这可能帮助患者疼痛和冷感情况好转。

38例血栓闭塞性脉管炎患者下肢溃疡的治愈率为55%, 缓解率为86%, 大部分患者下肢溃疡好转, 甚至治愈, 表明自体骨髓干细胞移植可增加患肢血流供应增加, 改善缺血肢体的血供, 提高移植后患者远期保肢率。

在随访期间, 有3例患者因患肢缺血情况进展导致截

肢, 这3例患者年龄分别为35、37和39岁, 均为自体骨髓干细胞移植前出现肢体坏疽, 对于此类患者, 自体骨髓干细胞移植治疗效果不明显, 表明自体骨髓干细胞移植尚不是一项无缺陷的治疗方法, 在临床工作中仍需提高理论和技术; 1例72岁男性患者因未戒烟导致截肢, 提示戒烟对于血栓闭塞性脉管炎的治疗有极大的帮助。截止到2015年2月, 38例行自体骨髓干细胞移植的血栓闭塞性脉管炎患者均未发现视网膜增生、恶性肿瘤、心肌梗死、脑梗死、血管瘤形成等并发症, 自体骨髓干细胞移植5年的远期安全性较好, 本研究暂无法评价自体骨髓干细胞移植治疗更长期的安全性, 需要更大样本、更长时间的多中心研究来证实。

血栓闭塞性脉管炎病因目前尚不清楚, 可能与烟草过敏、性激素、寒冷刺激、营养不良、血管损伤、遗传因素和血液高凝状态有关, 其中吸烟是发生血栓闭塞性脉管炎的最主要原因, 不吸烟者很少发生血栓闭塞性脉管炎。目前报道干细胞移植治疗下肢动脉缺血有效性的文章较多, Kobayashi等<sup>[34]</sup>认为自体骨髓干细胞移植具有非剂量依赖性, 也有研究提示单个核细胞数的高低影响自体骨髓干细胞的疗效<sup>[35]</sup>, 有动物实验证实在大鼠缺血下肢治疗前期完善骨髓动员, 其治疗效果更好<sup>[36]</sup>, 在临床工作中, 自体骨髓干细胞移植前是否应行骨髓动员, 还有待研究。血栓闭塞性脉管炎患者合并症少, 病死率低, 选择自体骨髓干细胞移植治疗较为理想。该类患者较年轻, 提取单个核细胞数多, 很少合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病和血液系统疾病, 且患者基本为男性, 极少合并自身免疫性疾病, 相对于动脉硬化闭塞症患者而言, 自体骨髓干细胞移植对血栓闭塞性脉管炎治疗效果可能更佳。

本院尚未开展经皮氧分压(TCPO<sub>2</sub>)、静息状态下趾趾指数(TBI)和激光多普勒血流量等相关检查, 且由于患者自身原因, 仅部分研究对象完善静息状态下踝趾指数检查, 导致此研究的主观指标(疼痛、冷感)较多, 客观指标较少, 在今后的研究中应予以完善。

综上所述, 自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎是一种简单、安全、有效的方法。自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎长期效果稳定, 是临床工作中可以选择的治疗方法。

**作者贡献:** 试验设计为白超、罗军, 资料收集、试验评估为白超、郭晨明。白超成文, 罗军审校, 白超对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** ①严格按国务院《医院管理条例》规定对患者的治疗及风险进行如实告知, 签署骨髓穿刺同意书、骨髓干细胞移植知情同意书。治疗方案经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准。②治疗医生均为血管外科高年资主治医师及以上职称, 为同一组医生操作完成。③该组患者治疗较早, 随后国家出台相应政策法规, 本院即停止再行干细胞移植。

**学术术语:** 干细胞移植-干细胞是指还没有开始发育成其他细胞的原始细胞、万能细胞,它能在培养液中不断分裂,并可发育成各种功能特异的细胞,通过微创介入手术将干细胞植入目标区域,既能解决移植器官不足问题,又可避免患者身体排异反应。自体骨髓干细胞移植就是将自体骨髓干细胞植入体内,激活目标细胞再生的技术。

**作者声明:** 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 吴孟超,吴在德.黄家骊外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:1811-1186.
- [2] 谷涌泉,张建,郭连瑞,等.自体骨髓干细胞移植治疗下肢严重缺血32例报告[J].中国临床康复,2004,8(35):7970-7972.
- [3] 李瑞林,张葆现,赵尚清,等.溶栓通络胶囊治疗血栓闭塞性脉管炎[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(10):346-348.
- [4] 洪芬芳,贺长生,刘晓军,等.参附注射液减轻血栓闭塞性脉管炎模型大鼠损伤的作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):222-225.
- [5] 李彦州,温志国,杜丽苹,等.中药联合导管药物灌注术治疗血栓闭塞性脉管炎11例[J].中国中西医结合杂志,2013,33(10):1429-1430.
- [6] 康昭,文建峰,张阁,等.静脉动脉化手术治疗血栓闭塞性脉管炎32例[J].陕西医学杂志,2012,41(1):61-63.
- [7] 邱结华,周为民,张永梅,等.自体大隐静脉倒置旁路转流术治疗下肢血栓闭塞性脉管炎[J].中国普通外科杂志,2013,22(6):689-692.
- [8] 王铭义,王峰,纪东华,等.下肢血栓闭塞性脉管炎的介入治疗体会[J].介入放射学杂志,2012,21(10):850-854.
- [9] 刘学强,郭平凡,张金池,等.逆行开通技术治疗下肢动脉闭塞性病变[J].中华放射学杂志,2012,46(6):557-560.
- [10] 曾嵘,叶炜,李拥军,等.下肢血栓闭塞性脉管炎血管重建术近中期结果[J].中华外科杂志,2013,51(8):719-722.
- [11] 刘焱喆,王勤运,王海涛,等.血栓闭塞性脉管炎治疗进展[J].现代生物医学进展,2014,14(27):5397-5400.
- [12] Tomlinson L. Case study to illustrate a multidisciplinary approach to a case of critical limb ischaemia and the role of chemical lumbar sympathectomy. J Tissue Viability. 2000; 10(4):140-143.
- [13] Nickel J, Brinckmann W, Andresen R. Ambulatory, CT-assisted lumbar sympathectomy in patients with severe peripheral artery disease: influence on peripheral blood flow and clinical outcome. Zentralbl Chir. 2008;133(4):349-354.
- [14] Tay VK, Fitridge R, Tie ML. Computed tomography fluoroscopy-guided chemical lumbar sympathectomy: simple, safe and effective. Australas Radiol. 2002;46(2):163-166.
- [15] Agarwal VK. Long-term results of omental transplantation in chronic occlusive arterial disease (Buerger's disease) and retinal avascular diseases (retinitis pigmentosa). Int Surg. 2007;92(3):174-183.
- [16] 李国剑,杨镛,杨国凯,等.自体外周血单个核细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎的临床应用[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(11):1187-1190.
- [17] 王茂华,孙岩,吴学君,等.自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎效果观察[J].解放军医药杂志,2014,26(3):104-106.
- [18] 李学锋,沈振亚,谷涌泉,等.自体骨髓干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎[J].中国普外基础与临床杂志,2010,17(7):656-659.
- [19] Isner JM, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. J Clin Invest. 1999;103(9):1231-1236.
- [20] 赵阳,丁丽娜,苗俊英.内皮祖细胞的研究进展[J].中国现代普通外科进展,2006,9(5):257-258.
- [21] Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9331):427-435.
- [22] 谷涌泉,张建,郭连瑞,等.自体骨髓干细胞移植治疗下肢严重缺血32例报告[J].中国临床康复,2004,8(35):7970-7972.
- [23] Jonsson TB, Larzon T, Arfvidsson B, et al. Adverse events during treatment of critical limb ischemia with autologous peripheral blood mononuclear cell implant. Int Angiol. 2012; 31(1):77-84.
- [24] Subrammanian R, Amalorpavanathan J, Shankar R, et al. Application of autologous bone marrow mononuclear cells in six patients with advanced chronic critical limb ischemia as a result of diabetes: our experience. Cytotherapy. 2011;13(8):993-999.
- [25] Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2011;53(6):1565-1574.
- [26] 李茂,黄文.自体干细胞移植治疗严重下肢缺血[J].中国组织工程研究,2013,17(49):8602-8607.
- [27] 陈明卫,李燕萍,唐益忠,等.不同来源和移植途径的自体干细胞治疗糖尿病缺血性下肢血管病变的随机对照研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(14):6418-6423.
- [28] 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业委员会,中华医学会外科学分会血管外科学组.自体干细胞移植规范化治疗下肢慢性缺血性疾病的专家共识[J].中华细胞与干细胞杂志:电子版,2012,2(1):1-4.
- [29] Traver D, Zon LI. Walking the walk: migration and other common themes in blood and vascular development. Cell. 2002;108(6):731-734.
- [30] 王勃,佟文妹,李雯娜,等.动员大鼠自体骨髓干细胞修复损伤心肌[J].中国医科大学学报,2014,43(7):621-624,630.
- [31] 虞桂平,刘长建,陈国强,等.自体骨髓单个核细胞移植治疗下肢动脉闭塞症[J].中国组织工程研究,2013,17(10):1773-1779.
- [32] 刘军朋,姜文学.骨髓间充质干细胞旁分泌促血管生成的研究进展[J].天津医科大学学报,2011,17(1):130-133.
- [33] Zhang D, Zhang F, Zhang Y, et al. Erythropoietin enhances the angiogenic potency of autologous bone marrow stromal cells in a rat model of myocardial infarction. Cardiology. 2007; 108(4):228-236.
- [34] Kobayashi T, Hamano K, Li TS, et al. Enhancement of angiogenesis by the implantation of self bone marrow cells in a rat ischemic heart model. J Surg Res. 2000;89(2):189-195.
- [35] 吴立华,张彦,黄平平,等.自体外周血单个核细胞移植治疗下肢动脉缺血性疾病的研究[J].中华血液学杂志,2011,32(2):112-114.
- [36] Meng J, Yao X, Kang S, et al. Treatment of ischemic limbs by transplantation of G-CSF stimulated bone marrow cells in diabetic rabbits. Clin Invest Med. 2010;33(3):E174-180.