

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.15.011

文章编号: 1005-8982(2017)15-0053-05

新进展研究·论著

对血栓闭塞性脉管炎患者截肢平面的研究*

孙英伦, 马振桓, 杨镛, 杨国凯, 万嘉, 李国剑

[昆明医科大学第四附属医院(云南省第二人民医院)血管外科中心, 云南 昆明 650021]

摘要:目的 探讨自体外周血干细胞移植联合置管溶栓术重建血栓闭塞性脉管炎(TAO)患者的下肢血供并降低截肢平面的效果。**方法** 回顾性分析 2013 年 10 月-2016 年 6 月该中心收治的 36 例拟截肢 TAO 患者(36 条患肢), 采用自体外周血干细胞移植联合置管溶栓术治疗。**结果** 干细胞移植 4 周后 27 例患者下肢疼痛、冷感评分、皮温及踝肱指数(ABI)均优于移植前($P < 0.05$), 肢体溃疡、坏死处得到控制, 呈干性坏疽; 9 例患者无明显好转行截肢手术, 移植前 9 例截肢患者拟截肢平面: 大腿下段 2 例, 膝关节 4 例, 小腿中上段 3 例; 实际截肢平面: 膝关节 4 例, 小腿中上段 2 例, 小腿中段 3 例。截肢率 25%(9/36), 降低截肢率 75%, 降低截肢平面率 77.8%(7/9)。术后 3 个月 36 例患者行下肢 DSA 检查, 均形成不同程度的新生侧支血管, 27 例保肢患者坏死范围局限, 且呈干性坏疽; 9 例截肢患者截肢处已愈合。36 例患者随访 6~20 个月(平均 12.2 个月)病情平稳; 其中 3 例保肢患者移植 6 个月后因患肢疼痛、溃疡坏死加重, 再次行自体外周血干细胞移植术, 术后 3 个月患肢症状好转。**结论** 自体外周血干细胞移植联合置管溶栓术治疗 TAO 患者可促进新生侧支血管形成并降低截肢平面。

关键词: 外周血干细胞; 自体移植; 血栓闭塞性脉管炎; 缺血; 截肢

中图分类号: R654.4

文献标识码: A

Research of amputation plane in patients with thromboangiitis obliterans*

Ying-lun Sun, Zhen-huan Ma, Yong Yang, Guo-kai Yang, Jia Wan, Guo-jian Li

[Department of Vascular Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University (The Second People's Hospital of Yunnan Province),
Kunming, Yunnan 650021, China]

Abstract: Objective To investigate the efficiency of autologous peripheral blood stem cells transplantation (ABSCT) combined with catheter-directed thrombolysis to rebuild the blood flow of patients with thromboangiitis obliterans (TAO) and reduce the amputation plane. **Methods** A retrospective analysis of 36 patients (36 limbs) with TAO who were prepared to amputate in the vascular surgery center of Yunnan province from Oct 2013 to June 2016 taking the treatment of ABSCT combined with Catheter-directed thrombolysis. **Results** Four weeks after the ABSCT, the scores of the legs pain and cold sensation, skin temperature, and ABI of 27 patients were better than before ($P < 0.05$). Limb ulcer and necrosis were under control, which was dry gangrene. The other 9 patients had no obvious improvement and took amputation afterwards. Before ABSCT, the amputation planes of 9 patients were as followed: 2 cases in lower thighs, 4 cases in knee joints, and 3 cases in upper middle section of legs. While actual amputation planes were as followed: 4 cases in knee joints, 2 cases in upper middle section of legs, and 3 cases in middle section of legs. The amputation rate was 25% (9/36), reducing the amputation rate was 75%, and reducing the amputation plane rate was 77.8% (7/9). Three months after the ABSCT, 36 patients took limb DSA, which showed that all had formed different levels of new collateral vessels. The necrosis of 27 patients with limb salvage was under

收稿日期: 2016-12-21

* 基金项目: 云南省自然科学基金(No. 2013FB183, 2014FZ041)

[通信作者] 杨镛, E-mail: yncvs126@126.com

control and dry gangrene. The wounds of 9 amputation patients were healed. 36 patients were followed up for 6 to 20 months (mean 12.2 months) and the symptoms were stable. Due to aggravated leg pain, foot ulcers and necrosis after 6 months, 3 patients with limb salvage had ABSCT again. Three months after the operation, the symptoms were improved. **Conclusions** Autologous peripheral blood stem cells transplantation combined with catheter-directed thrombolysis in patients with thromboangiitis obliterans can promote the reconstruction of blood flow and reduce the amputation plane.

Keywords: peripheral blood stem cell; autologous transplantation; TAO; ischemia; amputation

血栓闭塞性脉管炎(thrombosis angiitis obliterans, TAO)的病变主要累及下肢远端的中、小动静脉及神经,使动脉管腔狭窄、闭塞导致下肢缺血,严重时致肢体坏死、截肢^[1-2]。笔直所在科室前期的研究结果已证实应用自体外周血干细胞联合置管溶栓治疗 TAO 是一种简单、安全及有效的方法^[3]。但是对于严重的、需要截肢的 TAO 患者,该方法对患者截肢平面及其预后有何影响,本文回顾性分析血管外科中心从 2013 年 10 月 -2016 年 6 月收治的 36 例 TAO 患者(36 条患肢)资料报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:根据文献报道的诊断标准确诊为 TAO^[4-5]。排除标准:一般状况很差或脏器功能衰竭不能耐受干细胞移植手术者;近 5 年内明确有肿瘤或其他恶性疾病者;拒绝戒烟者等。回顾性收集 36 例 TAO 患者(36 条患肢)的临床资料。其中,男性 35 例,女性 1 例;右下肢 20 例,左下肢 16 例,共计 36 条患肢;年龄 26 ~ 44 岁,平均 33.4 岁;有吸烟病史者 34 例,烟龄 6 ~ 32 年,平均 18.2 年;病程 4 ~ 25 个月,平均 13.4 个月。36 例患者均有患肢皮肤发凉、疼痛,足部均有不同程度的溃疡和坏死。行下肢数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查显示 36 例患者下肢血管有不同程度闭塞,均拟行截肢手术而入院。全部患者入院后经过解痉、扩血管、抗血小板聚集和活血化瘀等药物治疗效果不佳,选择采用自体外周血干细胞移植联合置管溶栓术治疗。采用公认的 Fontaine 分期法评估肢体缺血程度,36 例均为 IV 期患者。

1.2 方法

1.2.1 置管溶栓 患者采用改良 Seldinger 术,顺行穿刺患肢股动脉,置入 6F 动脉鞘,从鞘内注入造影剂明确病变部位。置入(泥鳅导丝 + 单弯造影管),尝试用(泥鳅导丝 + 单弯造影管)配合通过闭塞段,其中 27 例可向下通过 1 ~ 4 cm,将溶栓导管置于闭塞段内;9 例无法通过闭塞段,将溶栓导管置于闭塞段近端。36 例患者造影显示血管情况及溶栓管放置位置(见表 1)。术后溶栓 5 d,每天监测凝血机制变化,根据纤维蛋白原结果调整微量泵泵入溶栓导管或动脉鞘管内的尿激酶量,控制纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) ≥ 1 g/L,每日尿激酶量在 $1.0 \times 10^7 \sim 1.5 \times 10^7$ u。

1.2.2 外周血干细胞的动员和采集 经患者及其家属知情同意并签字,并获医学伦理委员会批准后使用重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor rhG-CSF) $150 \mu\text{g/d}$,皮下注射 5 d,流式细胞仪检测外周血中 CD34⁺ 细胞 $\geq 0.8\%$ ($0.8\% \sim 1.4\%$)时,用血细胞分离机作连续单个核细胞采集,循环总量为 10 ~ 13 L,采集终体积 0.18 ~ 0.30 L,CD34⁺ 细胞总量 $2.3 \times 10^{10} \sim 3.6 \times 10^{10}$ 个。动员过程中常规应用抗凝药物。

1.2.3 外周血干细胞移植 将 20 ml 采集液从溶栓导管或动脉鞘管内注入,同时在腰硬联合麻醉下沿患肢小腿及足部主要动脉血管分布区行多点肌肉注射(深度 1.0 ~ 1.5 cm),每个点注如 $5 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^{-3}$ L 干细胞液,点距 2 cm \times 2 cm。术后注意预防感染。

1.2.4 围移植期处理 ①局部溃疡创面定期换药,注意患者保暖、止痛和预防感染等;②常规药物治疗(包括解痉、祛聚、扩血管及活血化瘀等对症治疗);③高压氧治疗(压力大小 0.2 MPa);④移植后要求口

表 1 36 例患者造影显示血管情况及溶栓管放置位置 例

患者数量	造影显示血管情况	溶栓管放置位置
2	腘动脉及其以下未见显影,周围可见少量侧支血管	腘动脉闭塞段近端
4	腘动脉下段未见显影,周围可见少量侧支血管	腘动脉下段闭塞段近端
3	小腿中段及以下胫前、胫后、腓动脉均未见显影	胫前动脉闭塞段近端
27	小腿下段胫前、胫后、腓动脉不同程度节段性闭塞	胫前动脉闭塞段内

服沙格雷酯片≥3个月。

1.3 观察指标

分别通过主观评估指标(疼痛及冷感)和客观评估指标 [皮温、间歇性跛行距离、踝肱指数(ankle brachial index,ABI)及下肢动脉多层螺旋 CT 血管成像(computered-tomography angiography,CTA)]进行疗效评价。

1.3.1 主观评估指标 ①疼痛评分:采用语言评价量表(a:“无痛”0分;b:“轻微痛”1分;c:“中度痛”2分;d:“重度痛”3分;e:“极重度痛”4分)。②冷感评分(a:“没有冷感”0分;b:“偶有冷感”1分;c:“经常有冷感”2分;d:“明显冷感”3分;e:“冰冷”4分)。

1.3.2 客观评估指标 ①皮温:用雷泰牌红外测温仪检测患肢皮温变化;②ABI测定:测量踝部胫后动脉及肱动脉收缩压,得到两者的比值;③DSA检查:根据新生侧支血管形成情况分为4级(0级:无新生侧支血管;+1级:可见少量新生侧支血管;+2级:可见中量新生侧支血管;+3级:可见丰富的新生侧支血管)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,对移植前、后“疼痛”和“冷感”评分进行 χ^2 检验;对干细胞移植前后皮温、ABI 两项指标进行配对 *t* 检验比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

27 例患者(27 条患肢)干细胞移植 4 周后下肢疼痛、冷感评分均优于移植前($P < 0.05$),肢体溃疡、坏死处得到控制(见表 2);9 例患者疼痛、冷感评分较前无变化,行截肢手术,截肢平面变化:2 例膝关节处截肢平面较前无变化,2 例大腿下段截肢平面降为膝关节,2 例膝关节截肢平面降为小腿中上段,3 例小腿中上段截肢平面降为小腿中段。27 例保肢患者患肢皮温由 $(26.68 \pm 0.51)^\circ\text{C}$ 增加到 $(31.45 \pm 0.49)^\circ\text{C}$,ABI 由 (0.42 ± 0.02) 增加到 (0.78 ± 0.04) ,两项指标移植后均优于移植前 ($P < 0.05$)(见表 3)。由此总结:36 例患者截肢率 25%(9/36),降低截肢率 75%。

36 例患者(36 条患肢)于干细胞移植 3 个月后进行下肢 DSA 检查,形成不同程度的新生侧支血管,溃疡均较前好转(见图 1,2)。36 例患者中,+1 级 9 例,+2 级 17 例,+3 级 10 例。

2.2 随访结果

36 例患者随访 6~20 个月(平均 12.2 个月),病情平稳;其中 3 例患者移植 6 个月后因患肢疼痛、溃疡、坏死加重,再次行自体外周血干细胞移植术,术后 3 个月患肢症状好转。

表 2 27 例保肢患者干细胞移植 4 周前、后足部疼痛评分和冷感评分 例

评分	0	1	2	3	4
足部疼痛					
移植前	0	0	0	20	16
移植后	0	9	19	8	0
足部冷感					
移植前	0	0	0	19	17
移植后	0	11	18	7	0

表 3 27 例保肢患者干细胞移植前后皮温及 ABI 比较 ($n=27, \bar{x} \pm s$)

指标	皮温/ $^\circ\text{C}$	ABI
移植前	26.68 ± 0.51	0.42 ± 0.02
移植后	31.45 ± 0.49	0.78 ± 0.04
<i>t</i> 值	28.260	25.120
<i>P</i> 值	0.001	0.001

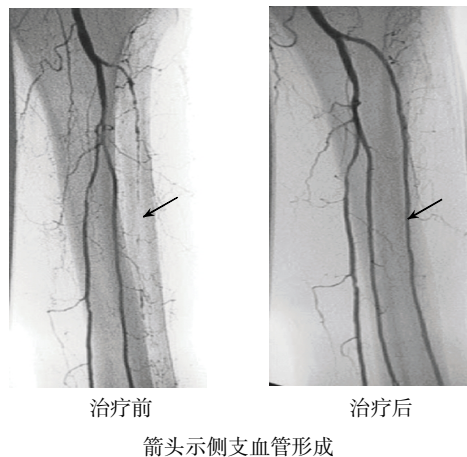


图 1 治疗前后 DSA 检查比较



图 2 治疗前后溃疡愈合情况比较

3 讨论

TAO 是一种复杂的血管炎症病变,目前其病因尚不明确,因而给治疗带来很大困难。其最大的危害是下肢动脉缺血坏死,最终导致截肢。该病好发于中青年男性,但近年来有研究表明女性的发病率较前升高^[6-7]。针对该病的发病特点,早期国外 TATEISHI-YUYAMA 等人应用自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病取得一定的疗效^[8]。国内谷涌泉等人也先后应用自体干细胞缓解下肢缺血症状^[9-11]。通过 Meta 分析也证实,干细胞在缺血性疾病中应用的安全性和可行性^[12]。笔者科室结合自身多年经验证实,提取人自体外周血干细胞在治疗血栓闭塞性脉管炎等动脉疾病方面具有对患者损伤小、术前准备时间短及手术花费低等优点。同时,自体外周血干细胞移植联合置管溶栓治疗比单纯干细胞移植更有效^[9]。并总结出临床上应用干细胞移植治疗的几种情况:①患者肢体远端血管流出道不佳,且不具备血管搭桥条件;②患者安全条件差不能耐受搭桥手术,即使肢体远端血管流出道佳,具备搭桥可能也无法实行;③患者接受内科药物、康复理疗等多种保守治疗均无效的情况^[13]。

本组 36 例患者入院前即有不同程度的足部溃疡、坏死,行下肢动脉 CTA 显示肢体有不同程度的血管闭塞,均拟行截肢手术。与患者及家属沟通后行干细胞移植术联合置管溶栓术,术后 4 周 27 例患者皮温、皮色、疼痛及 ABI 等指标均较前升高,溃疡、坏死部位局限于足踝区以下,呈干性坏疽,可继续观察暂不予截肢;9 例患者较前无明显改善,再次行 CTA 确定截肢平面均显示有不同程度侧支血管形成,其中 2 例腘动脉下段闭塞患者仅有少量侧支血管形成,主干血管仍为闭塞,故截肢平面较前无明显变化。其余 7 例闭塞段血管可见少量再通,截肢平面较前有一定下降,根据截肢平面确定标准行局部截肢手术^[14]。干细胞移植治疗 3 个月后,36 例患者行下肢动脉 CTA 均形成不同程度的新生侧支血管,27 例保肢患者坏死范围局限,且呈干性坏疽;9 例截肢患者截肢处已愈合。

通过干细胞移植联合置管溶栓治疗取得以上疗效,考虑与使用尿激酶使部分血栓溶解,增加闭塞段供血量,且使闭塞平面以下可能存在的未完全闭塞的“空虚”血管得到复流,促进远端侧支循环的开放有关。同时从溶栓导管直接注入干细胞液,使动脉闭

塞处有较高浓度的干细胞,再联合肌肉组织内注射,分别从血管腔内和肌肉组织中诱导血管新生,进而建立丰富的侧支循环乃至“自体旁路血管”,恢复闭塞段的血供^[3,15]。同时发现,截肢的 9 例患者入院时的拟截肢平面在大腿下段至小腿中上段且血管闭塞严重;保肢的 27 例患者入院时拟截肢平面在小腿中下段且血管呈节段性闭塞,故推测干细胞移植治疗对于拟截肢平面较高、血管闭塞严重的患者疗效欠佳、保肢困难,但对于拟低位截肢的患者保肢效果较好[截肢率 25%(9/36),降低截肢率 75%]。同时本组 7 例截肢患者的截肢平面较前有不同程度降低,可推测干细胞移植治疗对于血管闭塞严重、拟较高位截肢患者的截肢平面有一定的降低作用[降低截肢平面率 77.8%(7/9)]。

综上所述,自体外周血干细胞移植联合置管溶栓术可不同程度地促进 TAO 患者患肢新生侧支血管形成,增加患者下肢血流,使患肢皮温升高、疼痛改善、溃疡愈合,使大多数患者避免截肢或降低截肢平面,该结果与国内外学者的研究结果相符^[16-17]。但是由于本研究的患者数量有限,实际截肢患者只有 9 例,对于降低截肢平面的探讨需要进一步收集临床数据并深入研究,才能更好为临床治疗提供依据。

参 考 文 献:

- [1] KLEIN-WEIGEL P, VOLZ T S, ZANGE L, et al. Buerger's disease: providing integrated care[J]. J Multidiscip Healthc, 2016, 12(9): 511-518.
- [2] TERAA M, CONTE M S, MOLL F L, et al. Critical limb ischemia: current trends and future directions[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(2): e002938.
- [3] 李国剑,杨镛,杨国凯,等.置管溶栓联合自体外周血干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎[J].中华细胞与干细胞杂志:电子版,2014,4(3): 147-152.
- [4] FAZELI B, RAVARI H. Mechanisms of thrombosis, available treatments and management challenges presented by thromboangiitis obliterans[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(16): 1992-2001.
- [5] CACIONE D G, MACEDO C R, BAPTISTA-SILVA J C. Pharmacological treatment for Buerger's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3(3): CD011033.
- [6] ELFARRA M, RĂDULESCU D, PERIDE I, et al. Thromboangiitis obliterans-case report[J]. Chirurgia (Bucur), 2015, 110(2): 183-187.
- [7] ZHENG J F, CHEN Y M, CHEN D Y, et al. The incidence and prevalence of thromboangiitis obliterans in Taiwan: a nationwide, population-based analysis of data collected from 2002 to 2011[J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(7): 399-403.

- [8] 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[J]. *Lancet*, 2002, 360(9331): 427-435.
- [9] 谷涌泉, 张建, 冀冰心, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗严重下肢缺血 1 例[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(11): 670.
- [10] 闫波, 苏少飞, 田玉峰, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗严重下肢缺血性疾病疗效的影响因素分析[J]. *中国血管外科杂志: 电子版*, 2016, 8(2): 146-149.
- [11] 于靖宜, 李尚珠, 吴立华, 等. 自体外周血单个核细胞治疗血栓闭塞性脉管炎重度下肢缺血的初步疗效评价[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3): 892-896.
- [12] PEETERS W S M, TERA M, de BORST G J, et al. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(6): 775-783.
- [13] 杨镛, 王深明, 徐克. 微创血管外科学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 487-493.
- [14] GU Y Q. Determination of amputation level in ischaemic lower limbs[J]. *ANZ J Surg*, 2004, 74(1/2): 31-33.
- [15] 尹孝亮, 高涌, 陈世远, 等. 下肢缺血性疾病 228 例治疗分析[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(10): 1635-1637, 1650.
- [16] 缪健航, 张明光, 师天雄, 等. 自体外周血干细胞移植治疗下肢动脉缺血性疾病的 10 年随访分析[J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2016, 6(1): 64-66.
- [17] JIANG X, ZHANG H, TENG M. Effectiveness of autologous stem cell therapy for the treatment of lower extremity ulcers: a systematic review and meta-Analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e2716.