

外周血干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎

杨国凯, 杨镛, 何晓明, 万嘉, 杨光, 李国剑, 马震寰, 陆平
(云南省第二人民医院 云南省血管外科中心, 昆明市 650021)

随着对血管疾病发病机制的进一步了解, 干细胞移植已经作为一种新方法用来治疗某些血管病变^[1]。我院于 2005 年 4 月至 2007 年 12 月, 采用自体外周血干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎所致下肢严重缺血 9 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2005 年 4 月至 2007 年 12 月收治慢性下肢缺血患者 67 例, 其中血栓闭塞性脉管炎引起的严重下肢缺血患者 9 例, 男 8 例, 女 1 例; 年龄 32~49 岁, 平均 37.1 岁。共 12 条肢体, 左下肢 7 条, 右下肢 5 条; 病变分别为右下肢 3 例, 左下肢 4 例, 双下肢 2 例。2 例病人下肢动脉造影, 7 例病人下肢动脉磁共振检查, 全组病例股动脉有不同程度狭窄, 均为腘动脉闭塞, 膝关节以下没有流出道。

1.2 方法

外周血干细胞的动员和采集: 使用重组人集落刺激因子(rhG-CSF, 惠尔血)300 $\mu\text{g/d}$, 皮下注射 5~7 天, 流式细胞仪检测外周血中 CD34⁺细胞 $\geq 0.8\%$ (0.8~1.4%)时, 用血细胞分离机作连续单个核细胞采集, 循环总量为 10000~13000ml, 采集终体积 120~160ml/次。CD34⁺细胞总量 $1\sim 1.6 \times 10^6/\text{L}$ 。外周血干细胞移植: 硬膜外麻醉下小腿肌肉点状注射, 每个点 0.4~0.6ml 干细胞液, CD34⁺细胞 $0.5\sim 0.7 \times 10^6/\text{L}$, 点距 2cm \times 2cm, 下肢动脉腔内注射 20ml。移植前后常规应用抗凝和抗血小板药物。

2 结果

小腿疼痛缓解 100%, 足部疼痛改善为 77.77% (7/9); 1 例病人截肢, 保肢率 88.88% (8/9)。缓解患者下肢冷、凉感觉总有效率为 100%。3 月后间歇性跛行距离由术前 85.7 ± 48.7 米延长到 249.2 ± 138.2 米。5 例患者 7 条下肢动脉造影, 均有不同程度的新生侧支血管形成。下肢皮温均升高 (27.7 ± 0.5 到 33.5 ± 0.6), 踝肱指数 (ABI) 均增加 (1 例 0.3 升到 0.4, 3 例 0.4 升到 0.7, 3 例 0.5 升到 0.8, 2 例 0.5 升到 0.9)。随访: 1 例术后 3 周因下肢坏死行截肢; 6 例术后 9~12 月症状改善后无加重; 2 例 6 月后行第二次外周血干细胞移植, 再次术后 1 年, 病人情况稳定, 仅有下肢乏力, 其余症状消失, 无间歇性跛行。

3 讨论

慢性下肢缺血是一种由不同原因造成的下肢动脉狭窄或闭塞, 远端组织发生缺氧、组织变性或坏死等病理改变。治疗下肢缺血性疾病目前常用的方法有: 动脉旁路移植术, 血栓内膜切除术, 静脉动脉化, 血管腔内治疗等。对腘动脉以下的动脉闭塞性疾病的治疗, 应该采用多种有效方法综合治疗。

远端流出道重建也可以采用血管腔内治疗技术,但只适合于一些较为局限,且容易扩张的病变;由于血栓闭塞性脉管炎所致下肢动脉闭塞症病变多较为弥散,因而腔内治疗应用比较局限。特别是无流出道的患者,干细胞移植是一种有用、安全的方法^[1]。本组病例均无流出道,行自体外周血干细胞移植后,近期效果好。

治疗性血管新生是目前针对严重下肢缺血性疾病如血栓闭塞性脉管炎,动脉粥样硬化性闭塞症以及糖尿病足等疾病的一种新的治疗思路,主要是利用促血管生长因子或干细胞通过血管再生的方法在组织缺血区域生长新生血管,改善血供。研究证实骨髓间充质干细胞和外周血干细胞移植治疗肢体缺血性疾病,有效、安全和容易操作等优点^[2-3]。

本组病例采用自体外周血干细胞移植,小腿疼痛缓解 100%,足部疼痛改善为 77.77%,保肢为 88.88%,下肢冷、凉感觉缓解总有效率为 100%;3 月后间歇性跛行距离延长,皮肤温度升高,踝肱指数增加;5 例患者 7 条下肢动脉造影,均有不同程度的新生侧支血管形成。说明,外周血干细胞移植治疗肢体缺血性疾病有效。有研究采用改良外周血干细胞深低温冷冻保存方法能有效地保存干细胞,降低冷冻经费,使输注更加安全,冷冻保存时间最长达 111 天^[1]。这样,可以为再次行自体外周血干细胞移植治疗提供方便,减少费用。行第二、三次干细胞移植可以巩固疗效,降低截肢的风险。本组病人治疗 2 年 6 月后,病情稳定,疗效较好。

总而言之,自体外周血干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎所致下肢缺血性疾病是一种简单、安全、有效的方法,尤其是下肢远端动脉流出道差无法进行搭桥的患者。

参考文献

5. Tatalshi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. therapeutic angiogenesis for patients with limbs ischaemic by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360: 427-435
6. Ishida A, Ohya Y, Sakuda H, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia[J]. Circ J. 2005, 69(10): 1260-5.
7. 杨镛, 罗开元, 段志泉, 等. 自体外周血干细胞移植重建缺血肢体血管功能的策略与问题[J]. 云南医药, 2005, 26(3B): 7-8.
8. 孟文彤, 刘霆, 周静, 等. 一种改良的外周血干细胞深低温冷冻保存方法应用研究[J]. 中国输血杂志, 2002, 15(5): 316-317.

[摘要] 目的: 观察自体外周血干细胞移植治疗血栓闭塞性脉管炎所致下肢严重缺血的疗效。方法: 应用自体外周血干细胞移植治疗 9 例血栓闭塞性脉管炎所致下肢严重缺血。结果: 小腿疼痛缓解 100%, 足部疼痛改善为 77.77% (7/9), 保肢为 88.88% (8/9)。缓解患者下肢冷、凉感觉总有效率为 100%。3 月后间歇性跛行距离由术前 85.7 ± 48.7 米延长到 249.2 ± 168.2 米, 皮肤温度升高, 踝肱指数 (ABI) 增加。5 例患者 7 条下肢动脉造影, 均有不同程度的新生侧支血管形成。结论: 自体外周血干细胞移植治疗下肢缺血性疾病是一种简单、安全、有效的方法, 尤其是下肢远端动脉流出道差无法进行搭桥的患者。

[关键词] 自体移植; 外周血干细胞; 局部缺血