

骨髓移植治疗下肢缺血

董国祥 赵 军 栾景源 克晓燕^① 景红梅^① 王继军^①

北京大学第三医院血管外科(北京,100083)

【内容提要】 本文报道3例下肢严重缺血患者,取自体骨髓100ml~120ml多点注射到患肢小腿肌肉内。3例于注射后当天小腿转暖,足背静脉充盈,静息痛减轻或消失。随访8周以上,其中1例术前踝肱比为0,术后6周增至0.55。另2例术后2周足趾坏死范围扩大。

【关键词】 骨髓移植;下肢缺血

中图分类号 R654.35

文献标识 B

文章编号:1009-6604(2003)03-0202-02

我院近来采用骨髓移植(bone marrow implantation, BMI)方法治疗3例下肢缺血患者,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

病例1,女性,66岁。双下肢动脉硬化性闭塞症。动脉造影示左髂外动脉狭窄,左股浅动脉狭窄,流出道不良;右股浅动脉以下闭塞,流出道不良(图1)。行左髂外动脉扩张支架置入术后,双小腿皮肤温度明显降低,右下肢静息痛,右第2至第5趾间皮肤浅表糜烂。踝肱比0。

病例2,男性,22岁。右下肢血栓闭塞性脉管炎2年,加重1个月,第5趾坏死感染,小腿皮肤温度明显降低,剧烈静息痛。动脉造影示右髂总动脉以下完全闭塞,无流出道。踝肱比0。经左髂外动脉内膜剥脱术及化学性腰交感神经切除术等治疗后,均无明显改善。

病例3,男性,84岁。双下肢动脉硬化性闭塞症3年,右小腿青紫,皮肤温度明显降低,静息痛,右第2趾坏死。动脉造影示双股浅动脉以下闭塞,无流出道。踝肱比左0.45,右0.27。

二、方法

连续硬膜麻醉下,患者俯卧位,穿刺髂骨,抽取骨髓(bone marrow, BM)100ml~120ml,静置30min;改为仰卧位,弃去上层的脂肪,患肢小腿多点穿刺将BM注入肌肉组织内。每点注射0.5ml~1ml。术前术后均口服丹参片3片 Tid,肠溶阿司匹林0.1 Qd。

结 果

病例1,右小腿BM移植的骨髓单核细胞(bone

marrow mononuclear cells, BM-MNC)含量 $1.7 \times 10^7/\text{ml}$,于移植术后2小时小腿皮肤温度明显增高,高于上肢皮温,右足红,足背静脉充盈,静息痛消失。以后皮肤温度略有下降,与上肢皮温相同。术后14天右足红润,足背静脉充盈,踝肱比0.45,术后第27天踝肱比0.39。术后第40天踝肱比0.55。术后50天动脉造影证明患肢侧枝增多(图2)。



图1 术前动脉造影示:右股浅动脉以下闭塞,流出道不良。



图2 术后50天动脉造影示:右小腿侧枝增加,可见不规则毛细血管团(箭头所示)。

病例2, BM-MNC 含量 $2.4 \times 10^7/\text{ml}$,术后小腿转暖,患足疼痛减轻,术后2周静息痛加重,足趾坏死波及第3、4趾,但小腿皮肤温度仍与健侧相同,踝

肱比 0 ,术后 4 周无变化。术后 45 天行右膝下截肢。

病例 3 ,BM - MNC 含量 $0.6 \times 10^6/\text{ml}$,术后第 1 天患肢由青紫转红 ,皮温略增高 ,术后 2 周足趾坏死波及邻近足趾 ,踝肱比 0。

讨 论

虽然动脉搭桥及各种介入方法可治愈多数下肢缺血性疾病 ,但对于流出道不良的患者 ,上述的方法则无能为力。虽有动脉静脉化、交感神经切除术等方法对部分患者有效 ,但仍有部分患者难免截肢的厄运。Hamano 等^[1]在肢体缺血的鼠动物模型的缺血肢体注射自体骨髓细胞后 ,缺血表现明显改善 ,激光 Doppler 图像分析显示血流明显增加。Kamihata 等^[2]认为 BM - MNC 中存在 CD_{34}^{+} 和成熟的 CD_{34}^{-} 细胞 ,在这些细胞的分化过程中由于血管内皮前体细胞的加入 ,可释放出某些血管再生因子。BM - MNC 可提供内皮和血管再生因子 ,促进血管再生。因未找到人用细胞分离液 ,我院则将采取的自体 BM 直接注射到缺血的肢体 ,也取得一定的效果 ,其中病例 1 的效果最为明显 ,甚至接近动脉搭桥的效果。实际上 BMI 早已应用 ,只不过未意识是 BMI 而已。如小腿或头颅大面积皮肤缺损时 ,将骨皮质或颅外板多点钻孔 ,使 BM 外露即可生长肉芽 ,待肉芽布满覆盖外露的骨面时 ,即可在肉芽表面植皮 ,达到消灭创面的目的。所生长肉芽的主要成分就是毛细血管。曲龙等^[3]的胫骨横向搬移实际上也是在骨片搬移后 BM 外露起的作用 ,而不是骨片搬移的效果。这些都可称之为原位 BMI。

根据仅有的 3 例 BMI 结果可认为 ,BMI 的效果可分两个阶段 ,第一阶段属 BMI 后的组织反应 ,即

血管扩张 ,组织充血 ,这就达到了改善患肢血液循环的作用 ,因此可看到立杆见影的效果 ,并非血管再生的功效。2 周后组织反应逐渐减弱 ,毛细血管再生则接踵而来 ,待血管再生到一定程度即可达到改善患肢血液供应的目的 ,使症状减轻或消失。病例 1 的结果即表现了这一过程 ,术后 2 周时踝肱比达 0.45 ,到第 3 ~ 4 周时反而下降至 0.39 ,术后第 40 天时踝肱比增至 5.5。病例 2 和病例 3 在 BMI 后曾一度出现皮温增高 ,症状改善 ,但在 BMI 后 2 周左右 ,BMI 后的组织反应结束 ,血管再生还刚刚开始 ,血运尚未建立过程中 ,终因肢端缺血严重发生缺血性坏死范围扩大。病例 3 的结果可能也与其 BM - MNC 含量过少有关。本工作刚刚开始 ,其临床效果还有待进一步观察和病例积累。

根据有限的病例资料 ,对于流出道不良无法行诸如动脉搭桥或介入治疗的患者来说 ,BMI 不需特殊设备 ,操作简单 ,费用低廉并有一定的疗效 ,BM 来自患者本身 ,没有排斥反应 ,为这类患者提供了一种可选择的疗法。

参 考 文 献

- 1 Hamano K , Li TS , Kobayashi T , et al. The induction of angiogenesis by the implantation of autologous bone marrow cell : a novel and simple therapeutic method. *Surgery* , 2001 , 130 : 44 - 54.
- 2 Kamihata H , Matsubara H , Nishiue T , et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts , angiogenic ligands , and cytokines. *Circulation* , 2001 , 104 : 1046 - 1052.
3. 曲龙 ,王爱林 ,汤福刚. 胫骨横向搬移血管再生术治疗血栓闭塞性脉管炎. *中华医学杂志* , 2001 , 81 : 622 - 624.

(收稿日期 2003 - 03 - 06)

(修回日期 2003 - 04 - 21)

· 消 息 ·

“ 首届国际腔内血管学大会 ” 征文通知

由上海长海医院血管外科、心内科和脑外科联合举办的首届国际腔内血管学大会(Endovascology - I)将于 2003 年 11 月 21 ~ 24 日在上海召开。会议将针对全身血管系统疾病的腔内诊治进行专题讨论和手术演示。特邀请来自美、英、韩、意、澳、日等相关领域的国际领军人物就该专业的热点和前沿问题进行专题演讲 , 同时结合典型和特殊病例进行现场手术演示。凡是有关血管腔内诊治的文章均欢迎投稿。有关血管腔内治疗的术前评估、术中操作技巧、术中术后并发症的发现和将处理将是研讨的重点。

来稿请寄 : 上海市长海路 174 号 , 长海医院血管外科 , 曲乐丰医师收 , 邮编 200433。信封左下角请注明“ 会议征文 ” 字样。大会交流语言可用中文或英文 , 会议论文摘要必须为英语 , 并附软盘。投稿截止日期为 2003 年 10 月 15 日。

上海长海医院血管学研究所
首届国际腔内血管学大会组委会

2003 年 5 月 15 日