

## 干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变的效果及对细胞因子与血管新生的影响

于 琪

吉林大学第一医院, 吉林 长春 130000

**【摘要】** **目的** 探讨糖尿病下肢血管病变患者采用干细胞移植治疗的效果及对细胞因子和血管新生的影响。**方法** 选择 2020 年 4 月—2021 年 12 月我院糖尿病下肢血管病变患者 74 例, 信封随机法分为观察组与对照组。两组均给予常规治疗, 对照组 37 例给予药物治疗, 观察组 37 例在药物治疗基础上联合干细胞移植治疗, 比较两组细胞因子、血管新生、临床症状评分及安全性。**结果** 治疗 4 周后, 两组细胞因子显著降低, 血管新生显著提高, 观察组 VEGF 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 观察组 bFGF 及细胞炎性因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 4 周后, 两组临床症状评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组疼痛、冷感及间歇性跛行评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗过程中感染、肢体红肿、疼痛、血压波动及肝肾异常等不良反应发生率比较无统计差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** 糖尿病下肢血管病变患者采用干细胞移植治疗有助于降低细胞因子水平, 促进血管新生, 快速缓解患者疼痛、跛行等症状, 且未增加不良反应发生率, 值得推广应用。

**【关键词】** 干细胞移植治疗; 糖尿病下肢血管病变; 细胞因子; 血管新生; 临床症状; 安全性

糖尿病属于一种全身性疾病, 持续的高血糖将会引起糖尿病足和血栓闭塞性脉管炎等下肢缺血性疾病<sup>[1]</sup>。糖尿病下肢血管病变的发生与发展是一个多因素过程, 其发病多与血糖水平、血脂水平及胰岛素抵抗等有关。多数患者发病早期临床症状缺乏典型性, 但随着病程的延长, 可引起下肢病变并累及小腿动脉, 影响居民生活与健康<sup>[2]</sup>。干细胞移植是一种新型的治疗方法, 能在不同的条件下分化为目的细胞, 可帮助患肢建立侧枝循环, 但是该治疗方法的远期效果研究较少<sup>[3]</sup>。本研究以糖尿病下肢血管病变患者为对象, 探讨糖尿病下肢血管病变患者采用干细胞移植治疗的效果, 报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2020 年 4 月—2021 年 12 月我院糖尿病下肢血管病变患者 74 例, 信封随机法分为观察组与对照组。对照组 37 例, 男 23 例, 女 14 例, 年龄 39 ~ 74 岁, 平均年龄 ( $58.84 \pm 4.42$ ) 岁; 糖尿病病程 3 ~ 12 年, 平均病程 ( $5.65 \pm 0.98$ ) 年; 体重指数 (BMI) 18 ~ 29 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI ( $22.15 \pm 2.41$ ) kg/m<sup>2</sup>。观察组 37 例, 男 24 例, 女 13 例, 年龄 41 ~ 75 岁, 平均年龄 ( $59.63 \pm 4.52$ ) 岁; 糖尿病

病程 4 ~ 15 年, 平均病程 ( $5.68 \pm 0.96$ ) 年; BMI 19 ~ 30 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI ( $22.41 \pm 2.48$ ) kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较差异不大 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准: ①符合糖尿病下肢血管病变相关标准<sup>[4]</sup>; ②年龄在 34 ~ 75 岁, 踝指数  $< 0.9$ ; ③病情尚稳定, 能进行沟通与交流。排除标准: ①中途放弃治疗或中转上一级医院者; ②伴有严重肝肾功能异常或其他疾病引起的下肢病变者。

### 1.3 方法

**1.3.1 对照组** 采用常规治疗 + 药物治疗。入院后完善有关检查, 积极控制患者血脂、血糖及血压等常规治疗, 常规给予低盐、低脂饮食。每次取甲钴胺注射液 (国药准字: H20050332, 规格: 0.5mg, 生产厂家: 哈尔滨三联药业股份有限公司) 500  $\mu$ g 与 0.9% 生理盐水 100mL 混合, 静脉滴注, 每天 12h 用药 1 次; 西洛他唑 (生产厂家: 浙江永宁药业股份有限公司, 国药准字: H20057506, 规格: 50mg) 50mg, 口服, 每天 2 次, 连续治疗 4 周 (1 个疗程)。

**1.3.2 观察组** 在对照组基础上联合干细胞移植治疗。①干细胞动员。每次取重组人粒细胞集落因子 (生产厂商: Bio Sidus S. A., 批准文号: S20010004, 规格: 300  $\mu$ g/支) 500 ~ 600  $\mu$ g/d,

皮下注射,连续注射 5d,每天加强外周血白细胞总数监测,并加强心电图观察;于动员第 5d 常规采用血细胞分离机完成单个核细胞采集,借助流式细胞仪完成 CD3+ 水平测定;②移植。于手术室完善有关检查,并完成外周血干细胞移植,常规行静脉麻醉,并将上述获得外周干细胞悬液以 3cm×3cm 间隔对病灶部位进行分层注射。两组均完成 4 周治疗。

**1.4 观察指标** ①细胞因子及血管新生。两组治疗前、治疗 4 周后采用流式细胞仪检测患者碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及血管内皮生长因子(VEGF)水平;借助酶联免疫吸附试验测定白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ );免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平<sup>[5]</sup>;②临床症状评分。两组治疗前、治疗 4 周后分别从疼痛、冷感及间歇性跛行对患者进行评估,每个维度均采用 4 级评分法评

估,得分越低,预后越好<sup>[6]</sup>;③安全性。记录两组治疗过程中感染、肢体红肿、疼痛、血压波动及肝肾异常等不良反应发生率。

**1.5 统计分析** 采用 SPSS24.0 软件处理,计数资料行  $\chi^2$  检验,采用 n(%)表示,计量资料行 t 检验,采用 ( $\bar{x} \pm s$ )表示, P<0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组细胞因子及血管新生比较** 治疗前,两组细胞因子及血管新生比较差异无统计意义(P>0.05);治疗 4 周后,两组细胞因子显著降低,血管新生显著提高(P<0.05),观察组 VEGF 水平高于对照组(P<0.05),观察组 bFGF、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平低于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 两组细胞因子及血管新生比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		bFGF( $\mu\text{g/L}$ )	VEGF( $\text{ng/mL}$ )	IL-6( $\text{mg/L}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ )	hs-CRP( $\text{mg/L}$ )
观察组 (n=37)	治疗前	3.45±0.51 <sup>~</sup>	62.19±5.36 <sup>~</sup>	123.29±22.53 <sup>~</sup>	22.59±3.25 <sup>~</sup>	6.59±1.04 <sup>~</sup>
	治疗 4 周后	1.23±0.39 <sup>#*</sup>	90.69±8.63 <sup>#*</sup>	94.37±16.32 <sup>#*</sup>	16.22±2.19 <sup>#*</sup>	4.12±0.78 <sup>#*</sup>
对照组 (n=37)	治疗前	3.40±0.49	62.21±5.38	123.52±22.55	22.61±3.31	6.61±1.06
	治疗 4 周后	2.69±0.43 <sup>*</sup>	73.47±7.13 <sup>*</sup>	112.15±18.59 <sup>*</sup>	20.15±2.63 <sup>*</sup>	5.79±1.01 <sup>*</sup>

注:与对照组治疗前比较,<sup>~</sup>P>0.05;与对照组治疗 4 周后比较,<sup>#</sup>P<0.05;与组内治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05。

表 2 两组临床症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	疼痛		冷感		间歇性跛行	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	37	2.13±0.49	0.82±0.15 <sup>*</sup>	2.20±0.53	0.71±0.18 <sup>*</sup>	2.24±0.53	0.85±0.18 <sup>*</sup>
对照组	37	2.15±0.52	1.69±0.34 <sup>*</sup>	2.23±0.55	1.62±0.31 <sup>*</sup>	2.26±0.55	1.58±0.32 <sup>*</sup>
t		1.683	5.481	0.983	6.671	1.215	6.326
P		0.791	0.000	0.349	0.000	0.552	0.000

注:与组内治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05。

表 3 两组安全性比较[n(%)]

组别	例数	感染	肢体红肿	疼痛	血压波动	肝肾异常	不良反应发生率
观察组	37	0(0.00)	1(2.70)	0(0.00)	1(2.70)	0(0.00)	2(5.41)
对照组	37	1(2.70)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)
$\chi^2$							0.214
P							0.643

**2.2 两组临床症状评分比较** 治疗前,两组临床症状评分比较无统计差异(P>0.05);治疗 4 周后,两组临床症状评分显著降低,且观察

组疼痛、冷感及间歇性跛行评分低于对照组(P<0.05),见表 2。

**2.3 两组安全性比较** 两组治疗过程中感染、

肢体红肿、疼痛、血压波动及肝肾异常等不良反应发生率比较无统计差异 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

### 3 讨 论

糖尿病下肢血管病变是由于持续的动脉粥样硬化引起, 其发病机制多与氧化应激反应、微循环障碍等有关, 且患者发病后常伴有细胞因子及血管新生的异常。郭瑞卿研究表明<sup>[7]</sup>: 糖尿病下肢血管病变常伴有免疫异常, 导致患者体内产生炎症瀑布级联反应, 导致血栓形成, 能直接参与 2 型糖尿病外周动脉疾病的发生。

血管新生在疾病的发生中发挥了重要作用, 可分为血管生成与血管形成两种, 前者是在现存血管基础上形成新的血管<sup>[8]</sup>; 血管形成是在原来缺乏系统基础上, 在血管干细胞的持续作用下在之前没有血管基础上形成的新的血管。本研究中, 治疗 4 周后, 两组细胞因子显著降低, 血管新生显著提高, 观察组 VEGF 水平高于对照组 ( $P<0.05$ ), 观察组 bFGF、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。从本研究结果看出, 干细胞移植治疗能降低糖尿病下肢血管病变患者细胞因子水平, 可促进血管新生, 利于患者恢复。干细胞移植治疗属于一种新型的干预方法, 一方面该方法能整合于受损的血管丛, 能直接分化、成熟为新的血管, 达到改善下肢组织血供的目的。另一方面, 干细胞抑制后能以直接分泌或旁分泌细胞因子的方式, 促进局部缺血组织血管的新生, 能快速改善患者症状<sup>[9]</sup>。本研究中, 治疗 4 周后, 两组临床症状评分显著降低, 且观察组疼痛、冷感及间歇性跛行评分低于对照组 ( $P<0.05$ ), 从本研究结果看出, 干细胞移植能快速减轻患者症状, 缓解患者的不适感。王依柔研究表明<sup>[10]</sup>: 外周血干细胞移植能通过化学驱动因子增加外周造血干细胞、祖细胞数量, 促进髓干细胞动员到外周血循环中, 且该治疗方法安全性较高。本研究中, 两组治疗过程中感染、肢体红肿、疼痛、血压波动及肝肾异常等不良反应发生率比较无统计差异 ( $P>0.05$ ), 从本研究结果看出, 干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变安全性较高, 未增加并发症发生率。但是, 糖尿病下肢血管病变患者采用干细胞移植治疗时, 应加强基础疾病控制, 避免不同疾病对患者治疗效果产生影响。同时, 治疗期间应加强患者生命体征监测, 对可能出现的不良反应进行预防。

综上所述, 糖尿病下肢血管病变患者采用干细胞移植治疗有助于降低细胞因子水平, 促进血管新生, 快速缓解患者疼痛、跛行等症状, 且未增加不良反应发生率, 值得推广应用。

### 参考文献

- [1] 夏稳伸, 何仁姣, 艾金伟, 等. 干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(19): 3110-3116.
- [2] 刘鹏, 刘延云, 张晖, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病足溃疡创面效果观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(9): 916-919.
- [3] LEE Z H, DAAR D A, STRANIX J T, et al. Free-Flap Reconstruction for Diabetic Lower Extremity Limb Salvage [J]. Journal of Surgical Research, 2020(248): 165-170.
- [4] 高珊, 黄东静, 洪海漫, 等. 人胎盘间充质干细胞及诱导的胰岛样细胞移植治疗妊娠期糖尿病大鼠效果比较 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25): 3981-3987.
- [5] 王坤, 张凤云, 刘晓虹, 等. 白藜芦醇下调 microRNA-34a 改善骨髓间充质干细胞治疗大鼠糖尿病合并心肌梗死的研究 [J]. 徐州医学院学报, 2020, 40(8): 547-553.
- [6] 陈云霞, 苏俊平, 刘海勇, 等. 血清 miR-27 与老年 2 型糖尿病下肢血管病变及 25(OH)D3 水平的关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 30-35.
- [7] 郭瑞卿, 王猛, 苏秀海, 等. 复荣通脉胶囊联合针刺治疗糖尿病下肢血管病变疗效观察 [J]. 四川中医, 2020, 38(5): 162-164.
- [8] 李文波, 刁春鹏, 于洋, 等. 阿托伐他汀和前列地尔脂微球载体联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变 102 例疗效观察 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(5): 547-552.
- [9] MALHOTRA N, GREENLEE T, IYER A, et al. Racial, Ethnic, and Insurance-Based Disparities Upon Initiation of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema in the US [J]. Ophthalmology, 2021, 128(10): 1438-1447.
- [10] 王依柔, 张倩文, 丁宇, 等. 造血干细胞移植治疗以新生儿糖尿病起病的 IPEX 综合征: 临床随访及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 288-292.