

- 学与生物工程, 2006, 1: 1-3
- 8 McCullen SD, Gittard SD, Miller PR, *et al.* Laser ablation imparts controlled micro - scale pores in electrospun scaffolds for tissue engineering applications [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2011, 39 (12): 3021-3030
- 9 Sin DC, Miao XG, Liu G, *et al.* Polyurethane (PU) scaffolds prepared by solvent casting/particulate leaching (SCPL) combined with centrifugation [J]. *Materials Science and Engineering*, 2010, 30(1): 78-85
- 10 Verdonk R, Verdonk P, Huyse W, *et al.* Ingrowth after implantation of a novel, biodegradable polyurethane scaffold for treatment of partial meniscal lesions [J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39 (4): 774-782
- 11 Kim JK, Lee JI, Lee DH. Self - assembled block copolymers: Bulk to thin film [J]. *Macromolecular Research*, 2008, 16(4): 267-292
- 12 Molladavoodi S, Gorbet M, Medley J, *et al.* Investigation of micro-structure, mechanical properties and cellular viability of poly(L - lactic acid) tissue engineering scaffolds prepared by different thermally induced phase separation protocols [J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2013, 17: 197-286
- 13 邓茂盛, 周彩元, 吴晓青, 等. 医用聚氨酯材料的研究进展 [J]. *聚氨酯工业*, 2010, 25(2): 1-4
- 14 孙春惠, 王凤英. 环保型水性聚氨酯的改性研究 [J]. *精细石油化工进展*, 2010, 11(6): 50-52
- 15 Wang WS, Ping P, Jing XB, *et al.* Biodegradable polyurethane based on random copolymer of L - lactide and L - caprolactone and its shape - memory property [J]. *Appl Polym Sci*, 2007, 104 (6): 4182-4187
- 16 Friedland JC, Lee MH, Boettiger D. Mechanically activated integrin switch controls alpha5 beta1 function [J]. *Science*, 2009, 323: 642-644
- 17 Martino MM, Mochizuki M, Rothenfluh DA, *et al.* Controlling integrin specificity and stem cell differentiation in 2D and 3D environments through regulation of fibronectin domain stability [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 1089-1097
- 18 Chiarini A, Petrini P, Bozzini S, *et al.* Silk fibroin/poly (carbonate) - urethane as substrate for cell growth: in vitro interactions with human cells [J]. *Biomaterials*, 2003, 24: 789-99
- 19 Guan JJ, Gao CY, Feng LX, *et al.* Surface photo - grafting of polyurethane with 2 - hydroxyethyl acrylate for promotion of human endothelial cell adhesion and growth [J]. *Biomaterials Science*, 2000, 11(5): 523-536
- 20 Gao CY, Guan JJ, Zhu YB, *et al.* Surface immobilization of bioactive molecules on polyurethane for promotion of cytocompatibility to human endothelial cells [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2003, 3 (3-4): 157-162
- (收稿日期: 2012-11-22)
(修回日期: 2012-12-12)

应用骨科方法治疗血栓闭塞性脉管炎的研究进展及展望

边振宇 李茂强 王雪鹏 朱六龙

血栓闭塞性脉管炎 (thromboangiitis obliterans, TAO) 是一种非粥样硬化血管节段性炎性疾病, 常累及上肢及下肢的多个中、小型动静脉, 原因不明。其病理特点为动脉及静脉内均可见炎性血栓, 而血管壁的炎症反应较轻, 包括内弹力膜在内的血管壁的正常结构通常完整, 这与动脉硬化不同。血栓闭塞性脉管炎在欧美国家发生率低, 而在地中海、中东及包括我国在内的远东地区发生率较高, 患者绝大多数为青壮年男性^[1]。有研究表明本病是一种自身免疫性疾病^[2]。

一、TAO 的治疗概况

近年来不断有新的技术和方法应用到 TAO 的治疗中去, TAO 的截肢率也有所下降, 但迄今为止 TAO 的治疗并没有突破性的进展, 但不少学者仍然认为它

是一种难治性疾病, 高位截肢占 17.5%, 指趾足切除占 23.9%^[3,4]。目前临床常用的保守治疗方法包括戒烟 (尤其避免间接吸烟)、防寒保暖、步行锻炼和高压氧治疗以及扩血管、抗凝和抗血小板药物治疗, 但对于终末期病人药物治疗效果差^[5]。

TAO 引起缺血的原因主要是肢体的中小血管的节段性炎症, 管腔内形成炎性血栓, 导致血流障碍, 肢体缺血, 从而引发症状。如能够增加肢体的循环, 改善血供必将极大改善症状, 甚至完全缓解。目前有多种手术治疗方法, 但这些手术方法都有相应的局限性和缺点。血管重建术仅局限在 5%~10% 的病人, 因为该病常常累及中小动脉, 大部分病人就诊时已无手术指征、手术难度大、远期通畅率不高^[6]。动静脉转流术主要适用于闭塞动脉的远端没有满意的流出道, 而不能施行其他血管重建手术和其他治疗方法效果不佳的病人。但此术式不符合正统 (动脉-动脉) 的

作者单位: 310006 杭州市第一人民医院

通讯作者: 边振宇, 电子信箱: abe-august@163.com

血管重建原则,经静脉逆向灌注仅会使人工动静脉瘘周围或略远的静脉血氧饱和度增加,难以实现对缺血肢端进行有效灌注^[5]。腰交感神经切除术有一定的手术病死率,且手术后症状缓解不确切^[3]。大网膜移植术利用大网膜丰富的血管来改善肢体的血液循环,但网膜血管多为终末血管、供血量少,手术效果有限^[5]。血管腔内介入治疗术中导丝通过的成功率不高,术后动脉易形成血栓,导致手术失败^[6]。由于已有的治疗方法效果不佳,有学者认为目前没有能够有效治疗 TAO 的药物及手术方法,因此国内外学者不断探索新的治疗方法,如缺血肢体肌肉内间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)移植,取得了一定的疗效^[7]。但这些方法治疗的病例较少,疗效有待于进一步验证。

二、TAO 的骨科治疗方法

目前有一些学者采用骨科手术方法治疗 TAO,促进缺血肢体的血运重建,取得了较满意的疗效。

1. 髓内置入克氏针:Inan 等^[8]对 Rutherford II 级或 III 级的 TAO 患者采用髓内置入克氏针的技术进行治疗。具体方法为在胫骨结节两侧采用 3.2mm 钻头钻孔后置入 2 根 $\phi 1.8\text{mm}$ 的克氏针,克氏针的一端位于胫骨干中部,另一端固定在外固定架上,术后患者可以在保护下行走,术后第 5 天开始逐渐向外牵拉髓内的克氏针(每日向外牵拉 4 次,每次 0.25mm,每日共向外牵拉 1mm),这一过程持续 4 周,术后 6 周去除外固定架及克氏针。经本方法干预 6 周内所有患者的症状即获得有效缓解,临床表现为休息痛减少,跛行距离增加,足部溃疡完全愈合。Inan 推测此技术干预可使原来存在的小动脉转化为较大的供血动脉。

2. 骨钻孔:Zusmanovich^[9]采用骨钻孔的方法治疗 TAO 取得了较满意的疗效,他在缺血的肢体上行骨钻孔术治疗严重缺血的 TAO 患者,术后缺血肢体的循环改善率为 88%,术后 5 年为 58%。Zusmanovich^[10]认为骨钻孔术可以在不能恢复主要动脉血供的情况下激活侧支循环,可由储备侧支开放或形成新的侧支而明显增加侧支循环血流。

3. 骨皮质截骨:Kelkar 等^[11]采用骨皮质截骨术治疗 TAO,手术方法为在膝关节平面下 10cm 处行骨皮质截骨术,截骨块长 5cm,宽为全部胫骨前外侧面,将截骨块向前外侧掀起,形成一个骨皮质窗,并通过 3~4 个小切口将胫骨内侧及外侧骨皮质截骨部位以外的骨膜剥离。44 例下肢 TAO 患者经治疗后,37 例患者症状较治疗前缓解。术前及术后 7 周进行数字

减影血管造影检查,二者对比表明术后骨皮质截骨部位及骨膜剥离处的侧支血管数量增加,远端血运亦有改善。此研究表明骨皮质截骨术可以通过促进血管再生改善患肢血循环,进而改善症状。

4. 牵拉成骨:曲龙等^[12]应用胫骨横向牵拉成骨(distraction osteogenesis, DO)治疗 TAO,在胫骨截骨的皮质骨牵拉开始时患者下肢的冷感消失,足部的麻木、痛感也逐渐消失,经过 25 天的骨牵拉后,与治疗前相比血管造影显示血管网数量有显著的增加,初步说明牵拉成骨治疗 TAO 的有效性和可行性。Patwa 等^[13]采用胫骨横向 DO 治疗 60 例 TAO 患者,术后 7 天后以每 6h 0.25mm 的速率向外侧牵拉截骨块,持续 20 天,最终横向牵拉 2cm。术后 58 例患者的静息痛在 4 周内消失,术后第 10 天时患者的皮温、甲床的颜色均改善。原来伴有溃疡或坏疽的患者在术后 2 周时均有愈合的表现。所有患者的患肢血氧饱和度均有改善。对部分患者的血管造影检查证明在截骨部位可见广泛的侧支血管形成。术后 6 个月时 42 例患者的疗效为优,14 例为良,2 例可,2 例差。最终随访时(最短随访时间为 2 年,平均 5.4 年)34 例疗效为优,14 例为良,6 例可,6 例差。仅有 2 例患者因进行性感染及坏疽而截肢。这二项研究均表明在牵拉成骨过程中,骨和肢体有新血管生成^[12,13]。因此,对 TAO 患者的缺血肢体的骨组织进行横向 DO 治疗,实质是人为地制造一处骨折,利用骨组织创伤后引起血管再生以成骨这一特点,达到血运重建并改善肢体缺血状态的治疗目的,而 DO 在截骨部位不断造成创伤刺激,持续刺激血管再生,增加整个患肢的血液供应。

三、MSC 在应用 DO 治疗 TAO 中的作用

有研究表明骨折后 MSC 可以被募集至骨折部位,并参与骨折的愈合^[14]。因此可以推测在 DO 的过程中机体内的 MSC 可以被募集至截骨部位。MSC 具有多向分化的潜能,可以分化为内皮细胞,并参与小动脉的重建,能够在体内促进血管生成^[7,15]。MSC 能够分泌血管内皮生长因子(VEGF),而 VEGF 是促进血管形成的重要因子^[16]。对小鼠后肢缺血的动物模型的实验研究表明在缺血肢体局部注射的 MSC 能够促进血管生成并改善缺血肢体的灌流^[17]。因此可以推测缺血肢体行 DO 后,MSC 可以被募集至截骨部位,并促进血管生成,进而改善肢体血液循环。此外,研究表明 TAO 是一种自身免疫性疾病,TAO 患者存在细胞介导的对血管结构的自体免疫反应,暴露于血

(转第 2 页)

少交感神经驱动,从而实现血压水平的显著下降。该射频消融导管系统不同于心脏,最大消融能量为8W,温度为50~75℃。多项临床研究证实,肾动脉去交感神经治疗不仅降压获益明显,而且还可能伴随血糖、血脂等代谢状态的显著改善。

五、磁导航/遥控设备:实现远程控制

随着近年介入手术量的不断攀升,放射、辐射已成为困扰医患健康的重要障碍,磁导航、遥控设备的问世使该问题迎刃而解。该技术能应对新型和复杂冠脉介入术,能缩短操作时间,避免放射辐射,实现远

程控制。但由于费用昂贵,目前多用于电生理射频消融治疗。

六、循环辅助装置:创造危重患者新生机

主动脉内气囊反搏技术(IABP)是目前临床常用的机械辅助循环方法,但其临床应用也具有明显的局限性,如患者血压较低时IABP将无法发挥作用。近期心脏辅助循环装置领域呈现很大进展,例如更纤细的IMPELLA导管即可起到较理想的左心辅助作用,为心源性休克或等待心脏移植患者带来生机。

(转载自2012年4月19日《医师报》)

(上接第205页)

管壁成分后,TAO患者的淋巴细胞可被激活并增殖^[18]。而既往的研究表明MSC具有免疫调节作用,其在体内具有免疫抑制作用,并被证明对多种自身免疫性疾病具有治疗作用^[19]。因此,在牵拉成骨后被募集至病变肢体的MSC可在由TAO造成的缺血肢体局部通过其免疫调节作用,抑制免疫细胞对血管结构的自体反应,减轻血管炎症从而缓解症状。如在行DO的同时,经静脉输注MSC,可增加被募集至截骨部位的MSC的数量,一方面通过其促血管生成作用增强牵拉成骨刺激血管再生的效应,进一步增加缺血肢体的血供,另一方面MSC可通过其免疫调节作用抑制自体免疫引起的血管炎症,阻止疾病的进展并缓解症状。

四、展 望

尽管目前应用骨科方法治疗TAO的研究较少且无对照研究,这些治疗TAO骨科手术方法的疗效需进一步研究及验证,但这些骨科手术方法为治疗TAO提供了新的思路,可在保守治疗及其他手术方法失败后实施,对减轻患者的疼痛并降低截肢率带来希望。DO由于能够持续刺激血管再生,具有较大的前景,如能将其与静脉输注MSC联合实施,有望进一步提高疗效。

参考文献

- 1 Puechal X, Fiessinger JN. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(2):192-199
- 2 Joviliano EE, Dellalibera - Joviliano R, Dalio M, *et al.* Etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of thromboangiitis obliterans - current practices [J]. *Int J Angiol*, 2009, 18(3):119-125
- 3 Paraskevas KI, Liapis CD, Briana DD, *et al.* Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): searching for a therapeutic strategy [J]. *Angiology*, 2007, 58(1):75-84
- 4 Wysokinski WE, Kwiatkowska W, Sapien - Raczowska B, *et al.* Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) [J]. *Angiology*, 2000, 51(2):141-150

- 5 张鸿坤,李鸣. 下肢血栓闭塞性脉管炎治疗策略[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(10):835-837
- 6 Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, *et al.* Clinical and social consequences of Buerger disease [J]. *J Vasc Surg*, 2004, 39(1):176-180
- 7 Kim SW, Han H, Chae GT, *et al.* Successful stem cell therapy using umbilical cord blood - derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(6):1620-1626
- 8 Inan M, Alat I, Kutlu R, *et al.* Successful treatment of Buerger's disease with intramedullary K - wire: the results of the first 11 extremities [J]. *Eur J Vasc Endovase Surg*, 2005, 29(3):277-280
- 9 Zusmanovich FN. Revascularising osteoterepanation in treatment of lower limbs critical ischemia[J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 1999, (4):10-12
- 10 Zusmanovich FN. Osteoterepanation - an alternative to amputation of an ischemic extremity[J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 1992, (1):93-94
- 11 Kelkar BR. Induced angiogenesis for limb ischemia [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (412):234-240
- 12 曲龙,王爱林,汤福刚. 胫骨横沟搬移血管再生术治疗血栓闭塞性脉管炎[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(10):622-624
- 13 Patwa JJ, Krishnan A. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) - management by Ilizarov's technique of horizontal distraction. a retrospective study of 60 cases [J]. *Indian J Surg*, 2011, 73(1):40-47
- 14 Li S, Tu Q, Zhang J, *et al.* Systemically transplanted bone marrow stromal cells contributing to bone tissue regeneration [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1):204-209
- 15 Al - Khaldi A, Eliopoulos N, Martineau D, *et al.* Postnatal bone marrow stromal cells elicit a potent VEGF - dependent neoangiogenic response in vivo [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(8):621-629
- 16 Kagiwada H, Yashiki T, Ohshima A, *et al.* Human mesenchymal stem cells as a stable source of VEGF - producing cells [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2008, 2(4):184-189
- 17 Kang Y, Park C, Kim D, *et al.* Unsorted human adipose tissue - derived stem cells promote angiogenesis and myogenesis in murine ischemic hindlimb model [J]. *Microvasc Res*, 2010, 80(3):310-316
- 18 Hada M, Sakihama T, Kamiya K, *et al.* Cellular and humoral immune responses to vascular components in thromboangiitis obliterans [J]. *Angiology*, 1993, 44(7):533-540
- 19 Ben - Ami E, Berrih - Akin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(7):410-415

(收稿日期:2012-10-23)

(修回日期:2012-11-13)