



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.013
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.013
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(12):1589-1598.

· 临床研究 ·

自体干细胞移植联合血管成形术治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的系统评价

谢保城¹, 王清辉¹, 许周媚¹, 周晨慧², 徐道华^{1,3}

(广东医科大学 1. 药理学教研室 2. 护理学院 3. 中药与新药研究所, 广东 东莞 523808)

摘要

目的: 系统评价自体干细胞移植联合血管成形术(PTA)治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的疗效和安全性。

方法: 计算机检索多个国内外数据库, 搜集自体干细胞移植联合 PTA 治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的临床对照试验。检索时限均为从建库至 2017 年 11 月。由 2 位评价员按照文献质量评价方法、纳入与排除标准, 筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 12 个临床对照试验, 共 630 例糖尿病足或肢体缺血患者。Meta 分析结果显示, 与单纯 PTA 治疗组患者比较, 自体干细胞移植联合 PTA 治疗组患者踝肱指数 ($MD=0.07$, $95\% CI=0.02\sim0.13$, $P=0.01$)、经皮血氧分压 ($MD=4.03$, $95\% CI=2.94\sim5.12$, $P<0.00001$)、患肢冷感 ($RR=1.29$, $95\% CI=1.14\sim1.45$, $P<0.0001$)、跛行距离 ($MD=372.89$, $95\% CI=108.97\sim636.81$, $P=0.006$)、疗效评定 ($RR=1.18$, $95\% CI=1.08\sim1.29$, $P=0.0004$) 均明显改善。

结论: 自体干细胞移植联合 PTA 治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的疗效优于单纯 PTA、安全性好, 但该结论仍需大型多中心临床随机试验支持。

关键词

缺血; 下肢; 干细胞移植; 血管成形术; 临床对照试验; Meta 分析
中图分类号: R654.3

Systematical evaluation of autologous stem cell transplantation combined with angioplasty therapy in treatment of diabetic foot or limb ischemia

XIE Baocheng¹, WANG Qinghui¹, XU Zhoumei¹, ZHOU Chenhui², XU Daohua^{1,3}

(1. Department of Pharmacology 2. School of Nursing 3. Institute of Traditional Chinese Medicine and New Pharmacy Development, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of autologous stem cell transplantation combined with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in treatment of diabetic foot or limb ischemia.

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(2014A030313534), 广东省东莞市社会发展基金资助项目(2014108101052); 广东省中医药局建设中医药强省立项基金资助项目(20151263)。

收稿日期: 2017-11-02; **修订日期:** 2017-12-01。

作者简介: 谢保城, 广东医科大学药理学教研室硕士研究生, 主要从事干细胞生物学方面的研究。

通信作者: 徐道华, Email: daohuax108@163.com

Methods: The literature of clinical controlled trials (CCTs) concerning autologous stem cell transplantation combined with PTA in treatment of diabetic foot or limb ischemia was collected by searching several national and international databases. The search included all articles from the inception of the databases until November 2017. After literature screening by two reviewers according to the quality assessment methods and inclusion/exclusion criteria, and then data extraction and assessment of risk of the included studies, Meta-analysis was performed by using Revman 5.3 software.

Results: Twelve CCTs were finally included involving 630 patients with diabetic foot or limb ischemia. Meta-analysis showed that in patients undergoing autologous stem cell transplantation combined with PTA compared with those undergoing PTA alone, the ankle brachial index ($MD=0.07$, 95% $CI=0.02-0.13$, $P=0.01$), transcutaneous oxygen tension ($MD=4.03$, 95% $CI=2.94-5.12$, $P<0.00001$), cold sensation of the diseased limb ($RR=1.29$, 95% $CI=1.14-1.45$, $P<0.0001$), claudication distance ($MD=372.89$, 95% $CI=108.97-636.81$, $P=0.006$) and effectiveness evaluation ($RR=1.18$, 95% $CI=1.08-1.29$, $P=0.0004$) were all significantly improved.

Conclusion: Autologous stem cell transplantation combined with PTA is superior in efficacy to PTA alone in treatment of diabetic foot or limb ischemia, with better safety. However, the conclusions still need to be supported by large multicenter randomized clinical trials.

Key words Ischemia; Lower Extremity; Stem Cell Transplantation; Angioplasty; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis
CLC number: R654.3

糖尿病足部病变主要是由于糖尿病患者会并发血管神经病变及末梢血管病变导致的肢体长期感染、溃疡，最终会导致截肢和致死^[1-2]。目前，血管成形术（PTA）已经成为治疗糖尿病下肢病变引起的狭窄或闭塞动脉，恢复肢体血流灌注，首选外科治疗方式^[2-3]。手术后可以明显改善糖尿病足肢体缺血的症状、促进其足部溃疡部位愈合、显著降低患者截肢率^[4]。但是在血管成形术的手术过程中，外科手术操作难以避免会造成血管内皮的损伤，这一损伤会引起血管新生内膜的增生，从而引起血管的再狭窄^[5]。因此，采取合适的治疗手段实现治疗性血管新生越来越受到人们关注。Lu等^[6]研究发现造血干细胞移植后可以通过暴露于缺血和缺氧环境诱导分化为血管内皮细胞，其促进缺血肢体的新血管形成并改善血液供应，从而治疗患者肢体缺血病变和预防血管狭窄^[7-8]。提示干细胞移植治疗的新疗法，在促进新生血管形成，缓解下肢缺血的发生显的越来越有价值^[9-10]。自2002年Tateishi-Yuyama等^[11]首次报道利用骨髓和外周血单个核细胞移植治疗严重肢体缺血患者的前瞻性临床随机对照研究，发现其具有促进溃疡愈合，减少截肢率的效果，且疗效和安全性得到初步肯定。过去10年，已经有大量的基础研究以及临床治疗一直专注于干细胞移植治疗重症下

肢缺血，改善肢体血流灌注^[6, 12-13]。最近几年，研究^[14-15]表明自体干细胞联合血管成形术治疗在糖尿病足或肢体缺血性疾病患者取得了较好的效果。但是研究纳入的患者数量太少，多是个案进行报道或缺乏设立对照组进行比较。自2014年后，检索发现已有9项临床对照试验关于自体干细胞移植联合血管成形术治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病结果已经公布。患者数量的显著增加，并且可以提供较强的证据说明自体干细胞移植联合血管成形术治疗效果。因此，为探讨其临床疗效和安全性，为临床治疗糖尿病足决策提供高质量证据。本研究对已发表12个自体干细胞移植联合血管成形术治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的临床对照试验进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究类型：临床对照试验包括随机或非随机。干预措施：试验组用自体干细胞移植联合血管成形术进行治疗，经动脉或肌肉注射；对照组采用PTA治疗。观察对象：诊断为外周血管疾病、重度下肢缺血或者糖尿病足的患者。

1.2 文献检索

由2名作者在PubMed数据库、EMBASE数据库, Cochrane Library数据库Cochrane Controlled Trial Register上检索2017年11月之前发表的英文相关文献, 包括全文和会议摘要, 检索词包括: stem cells、mononuclear cells、granulocyte colony stimulating factor、G-CSF、peripheral blood、bone marrow、percutaneous transluminal angioplasty、angioplasty、PTA、critical limb ischemia、peripheral arterial disease、peripheral vascular disease、diabetic foot。在中国生物医学文献服务系统(Sinomed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库上检索2017年11月之前发表的中文相关文献, 包括全文和会议文献, 检索词包括: 干细胞、单个核细胞、骨髓干细胞、外周血干细胞、粒细胞集落刺激因子、血管成形术、经皮腔内血管成形术、球囊血管成形术、PTA、外周动脉疾病、外周血管疾病、重度下肢缺血、糖尿病并发症、糖尿病足。

1.3 文献质量评价

临床对照试验采用法国外科医师Slim等^[16]在2007年全面回顾文献及专家共识的基础上制定的临床干预研究的质量评价工具。特别适用于非随机对照干预性研究(non-randomized surgical studies)质量的评价。该评价指标共12条, 每1条分为0~2分。前8条针对无对照组的研究, 最高分为16分; 后4条与前8条一起针对有对照组的研究, 最高分共24分。0分表示未报道; 1分表示报道了但信息不充分; 2分表示报道了且提供了充分的信息。

1.4 观察指标

(1) 客观指标: 踝肱指数(ABI)、经皮血氧分压(TcO₂); (2) 主观指标: 冷感、跛行距离、疗效评定; (3) 不良反应发生事件。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网上提供的Revman 5.3统计软件进行分析。二分类变量采用相对危险度(RR)

及其95% CI为合并效应量; 连续变量用均数差(MD)或标准均数差(SMD)及其95% CI表示。异质性检验采用 χ^2 检验, 根据可能出现异质性的因素进行分析, 当各研究之间无异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)时, 用固定效应模型进行Meta分析; 当各研究之间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)时, 用随机效应模型进行Meta分析, 不完整数据的处理采用描述性分析。如果发表偏倚则采用软件提供的“漏斗图”图示分析, 并对纳入文献发表偏倚进行检测。

2 结果

2.1 检索结果分析

共检索出329篇文献, 其中Pubmed 23篇、Embase 43篇、Sinomed 139篇、CNKI 49篇、万方75篇, 根据纳入标准, 最终纳入12篇文献, 共630例糖尿病足或肢体缺血患者。文献检索流程见图1。

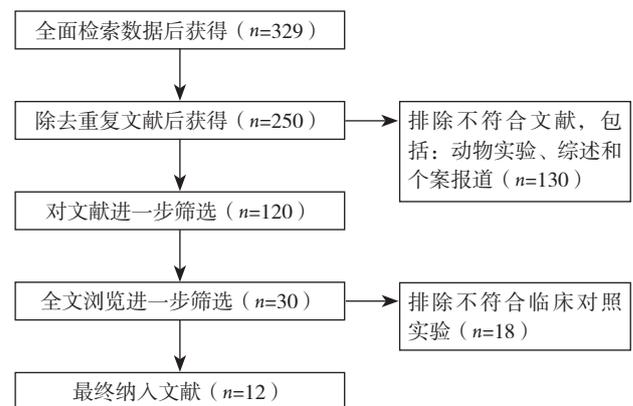


图1 文献检索流程图

Figure 1 Literature searching and screening process

2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入研究均报道了研究对象的年龄、性别及疾病严重程度, 且均进行基线一致性分析, 纳入研究的基本特征见表1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 General features of the included studies

纳入研究	时间	例数 (n)		年龄 (岁)		男性		干预措施		移植途径	治疗时间 (月)	判定指标	MINORS
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组				
顾露, 等 ^[14]	2016	25	25	64.2	63.5	19	17	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	12	1), 2), 3), 5)	15
孙铭良, 等 ^[15]	2016	20	20	74.6	74.7	14	15	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	6	1), 2), 3), 5)	14
Qin, 等 ^[17]	2016	28	25	75	73	17	15	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	3	1), 2), 3)	16
余宏建, 等 ^[18]	2015	45	45	65.68	65.27	29	30	自体干细胞移植+PTA	PTA	动脉灌注	1	1), 4)	18
孟凡辉, 等 ^[19]	2014	15	18	62.5		不清楚		自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	6	5)	14
于凤泉, 等 ^[20]	2014	27	19	69.3	68.9	15	11	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	12	1), 2)	14
赵立峰, 等 ^[21]	2011	14	21	61.23	62.54	不清楚		自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	6	1), 5)	14
李春梅, 等 ^[22]	2009	28	23	71.3	71	15	11	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	3	2), 3), 4)	12
Dubský, 等 ^[23]	2014	31	30	62.7	63.4	不清楚		自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	12	1)	16
田红岸, 等 ^[24]	2016	23	26	67		不清楚		自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	9	5)	15
王敏, 等 ^[25]	2015	20	20	74.57		15	14	自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	6	1), 2), 4)	14
林晨, 等 ^[26]	2009	42	40	65		不清楚		自体干细胞移植+PTA	PTA	肌肉注射	6	1), 2), 4)	16

注: 1) ABI; 2) TcO₂; 3) 跛行距离; 4) 患肢冷感; 5) 疗效评定

Note: 1) ABI; 2) TcO₂; 3) Claudication distance; 4) Cold sensation of the diseased limb; 5) Effective ness evaluation

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 客观指标结果 ABI 有 7 篇文献^[14-15, 17, 20, 22, 25-26]

纳入研究, 其中试验组 201 例, 对照组 193 例, 各亚组内和汇总后检测到异质性 ($I^2=65%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 试验组 ABI 与对照组比较, 提高 0.07, 自体干细胞移植联合血管成形术治疗对提升肢体缺血患者 ABI 效果明显, 差异具有统计学意义 ($MD=0.07$, $95\% CI=0.02\sim 0.13$, $P=0.01$) (图 2)。TcO₂ 有 8 篇文献^[14-15, 17, 20, 22-23, 25-26] 纳入研究, 试验组 232 例, 对照组 223 例, 纳入研究之间有异质性 ($I^2=54%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 试验组 TcO₂ 指标与对照组相比升高 4.03 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 试验组治疗对提高患者 TcO₂ 较好, 差异有统计学意义 ($MD=4.03$, $95\% CI=2.94\sim 5.12$, $P<0.00001$) (图 3)。

2.3.2 主观指标结果 患肢冷感有 5 篇文献^[15, 18, 22, 25-26]

纳入研究, 试验组 150 例, 对照组 143 例, 各研究汇总后没有检测到明显异质性 ($I^2=0%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 试验

组与对照组相比, 患者的肢体冷感明显改善, 差异有统计学意义 ($RR=1.29$, $95\% CI=1.14\sim 1.45$, $P<0.0001$) (图 4)。跛行距离有 4 篇文献^[14-15, 17, 25] 纳入研究, 试验组 93 例, 对照组 90 例, 纳入研究之间异质性较大 ($I^2=99%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 与对照组相比, 试验组治疗后跛行距离明显增加, 差异有统计学意义 ($MD=372.89$, $95\% CI=108.97\sim 636.81$, $P=0.006$) (图 5)。疗效评定有 4 篇文献^[14, 19, 21, 24] 纳入研究, 试验组 182 例, 对照组 228 例, 各研究汇总后没有检测到明显异质性 ($I^2=23%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 与对照组相比, 患者疗效评定差异有统计学意义 ($RR=1.18$, $95\% CI=1.08\sim 1.29$, $P=0.0004$)。同时根据显效和总有效进行亚组分析, 结果显示: 显效、总有效差异均有统计学意义 ($RR=1.30$, $95\% CI=1.09\sim 1.56$, $P=0.004$; $RR=1.09$, $95\% CI=1.00\sim 1.19$, $P=0.04$)。表明自体干细胞移植联合血管成形术对糖尿病足或肢体缺血治疗是有效 (图 6)。

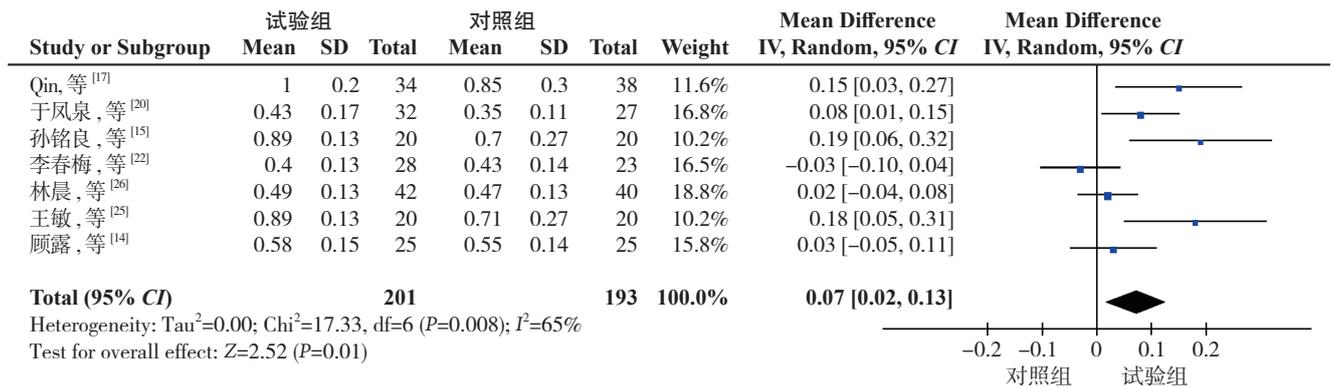


图 2 试验组与对照组 ABI 比较

Figure 2 Comparison of ABI between study group and control group

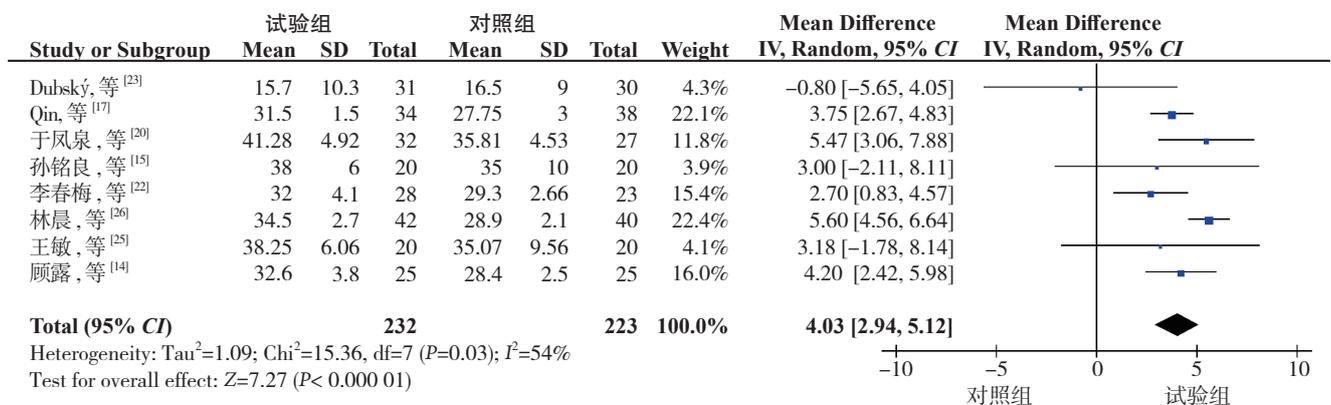


图 3 试验组与对照组 TcO₂ 比较

Figure 3 Comparison of TcO₂ between study group and control group

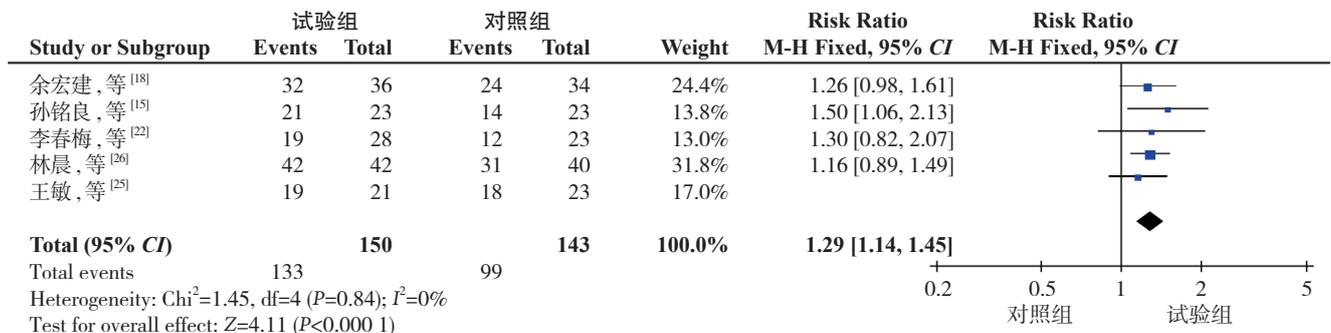


图 4 试验组与对照组患肢冷感比较

Figure 4 Comparison of cold sensation of the diseased limb between study group and control group

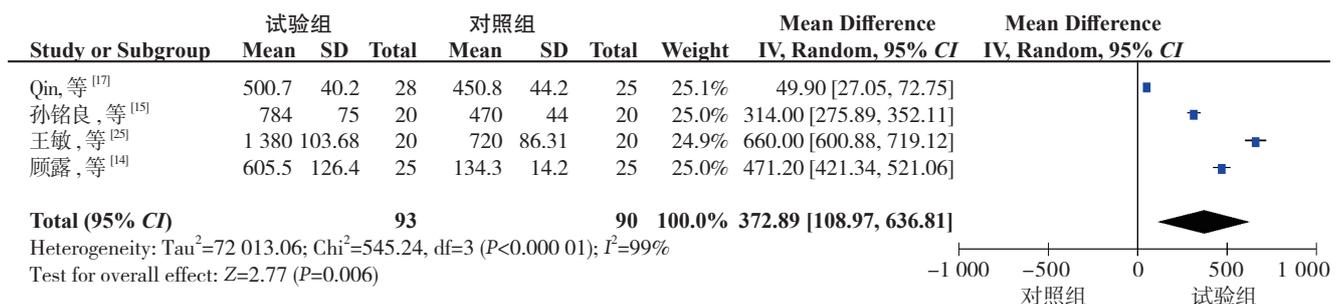


图 5 试验组与对照组跛行距离比较

Figure 5 Comparison of claudication distance between study group and control group

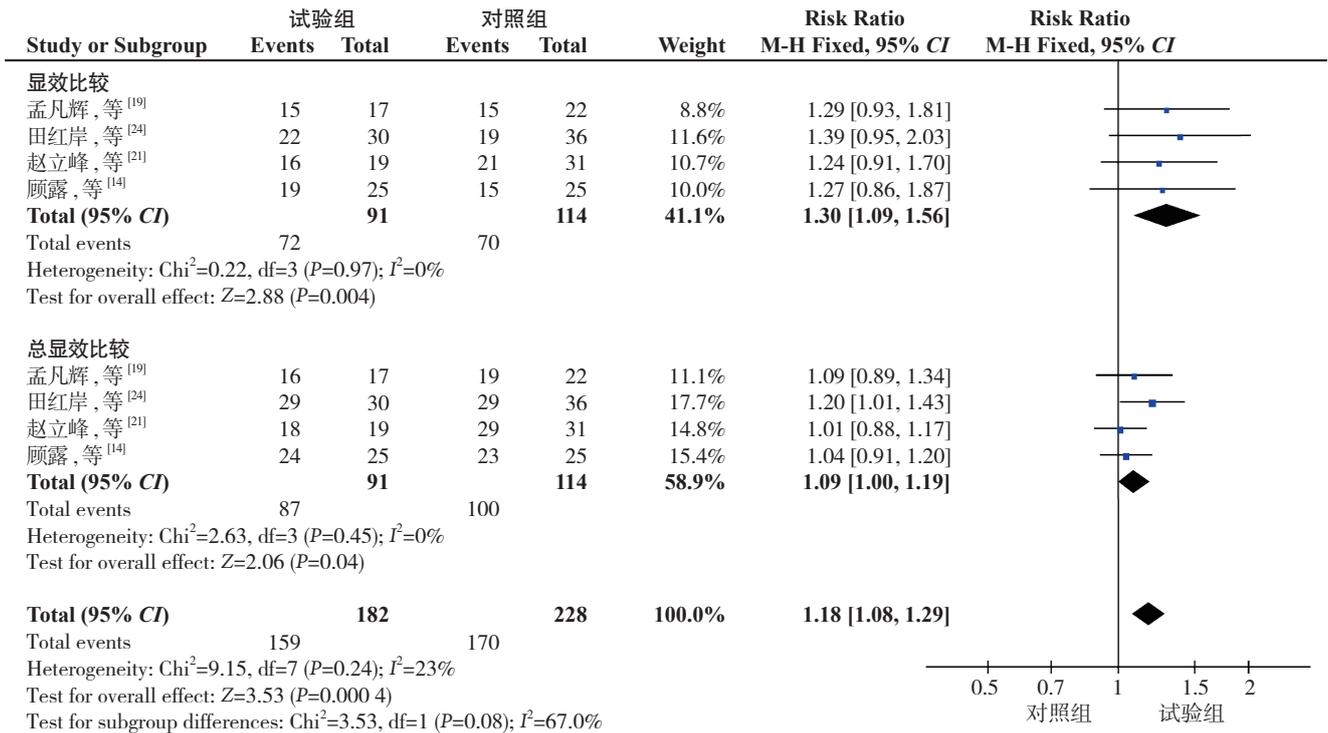


图 6 试验组与对照组疗效评定比较

Figure 6 Comparison of efficacy evaluation between study group and control group

2.4 发表偏倚

Meta分析发表偏倚使用漏斗图的方式进行评价, 并使用Stata 12对指标进行Begg、Egger检验, 从而对本Meta分析的发表偏倚进行更准确的定性及定量的评价。采用客观指标ABI进行漏斗

图, Begg和Egger检验。主观分析漏斗图基本对称, 定量Egger检验结果发现, 截距>0.05且可信区间包含零 (P>0.327, 95% CI=-5.48~13.51), 表明纳入的文献无明显发表偏倚 (图7)。

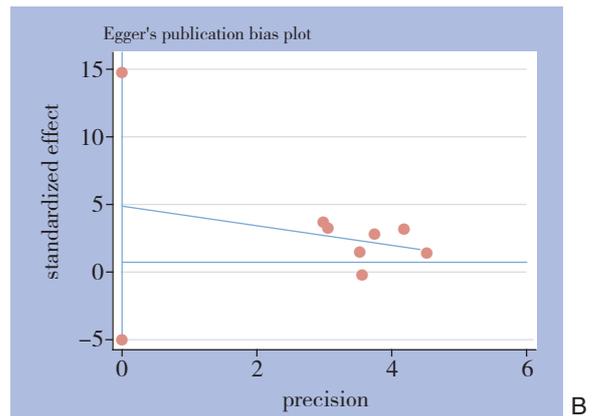
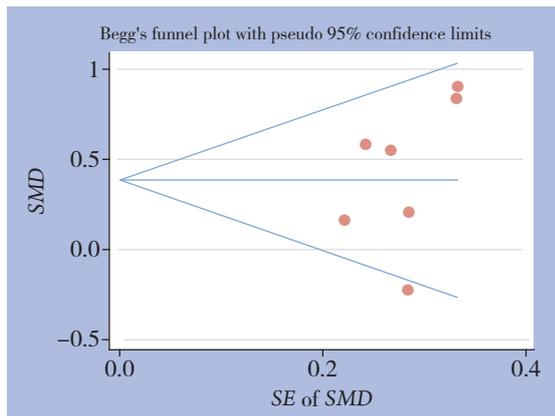


图 7 发表偏倚分析 A: Begg 漏斗图; B: Egger 漏斗图

Figure 7 The publication bias analyses A: Begg's funnel plot; B: Egger's funnel plot

2.5 敏感性分析

Meta分析采用考察单项研究对总合并效应量的影响来进行敏感性分析, 如果敏感性分析前后结果没有本质改变, 说明Meta分析结果较为

可信, 若敏感性分析得到明显不同结果, 提示存在与干预措施有关的潜在的重要因素, 影响结果的可信度。本研究对所有指标使用Galbraith plot进行敏感性分析, 结果显示除TeO₂和跛行距离,

其他指标合并效应量后与之前结果相比无实质改变。而TcO₂研究中在去掉异质性大的研究后,再合并效应量由(MD=4.03, 95% CI=2.94~5.12, P<0.00001)变为(MD=3.85, 95% CI=2.76~4.93, P<0.00001)结果无明显改变,表明

TcO₂的Meta分析结果是可靠。除跛行距离Meta分析的异质性大(I²=99%),异质性过大,其他的重要指标ABI, TcO₂, 患肢冷感和疗效评定敏感性分析都是可信的(图8)。

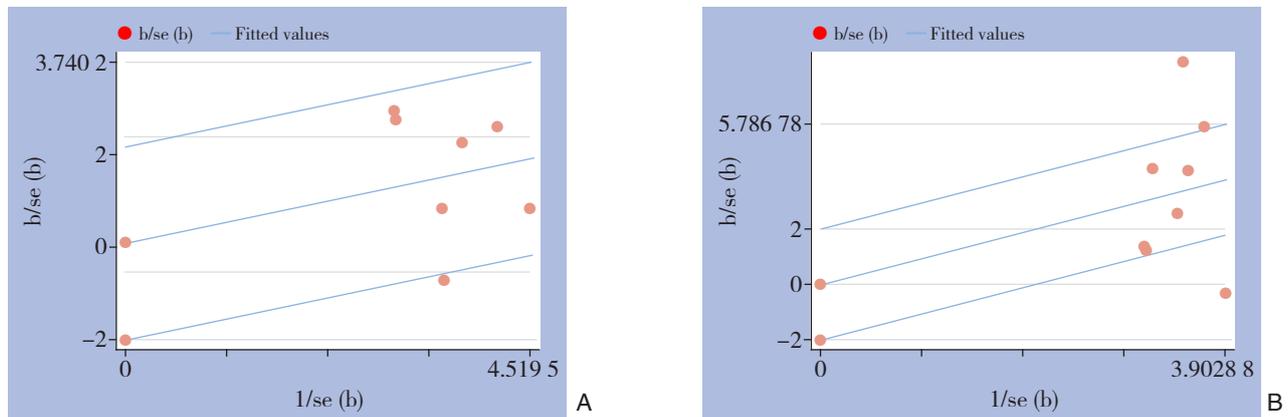


图8 敏感性分析 A: ABI的加尔布雷斯图; B: TcO₂的加尔布雷斯图

Figure 8 The sensitivity analyses A: Galbraith plot of ABI; B: Galbraith plot of TcO₂

2.6 不良反应发生事件

纳入的12个研究中均未发现严重的不良反应事件, Qin等^[36]研究中有一个患者血管造影有血流外渗的情况,怀疑是导丝穿刺血管导致,治疗后,造影显示出血已停止。Qin等^[36]发现有3例患者在联合治疗后出现足部疼痛症状,镇痛治疗后好转。Dubský等^[23]研究有1例严重急性出血在PTA组中被注意到,需要治疗。顾露等^[14]在外周血干细胞移植过程中移植后出现发热2例,局部渗血3例,对症治疗后好转。李春梅^[22]移植组3例在APBSC采集中出现低钙血症,局部渗血5例,对照组3例出现穿刺点渗血,不良反应及并发症在给予对症处理后均消除。其他组研究中没有报道不良反应事件的发生。

3 讨论

临床实践中,治疗糖尿病足的主要思路是恢复肢体动脉血流灌注、保证肢体充足的血供。血管腔内成形术则是最常规有效的治疗手段,PTA手术可在局部麻醉条件下进行,具有减少出血、不损伤血管周围组织、可重复操作等优点,在临床中应用广泛具有微创性和可重复性操作的优势^[2]。但据统计,血管腔内成形术后再狭窄的发生率达30%~50%^[27],这严重影响治疗效果。因此,采取

合适的治疗手段实现治疗性血管新生具有积极的价值。大型的临床随机对照试验已经表明自体干细胞移植后,肢体缺血患者的疼痛、冷感、截肢率和溃疡的症状显著改善^[28-29]。Li等^[30]表明骨髓单个核细胞(BMMNC)移植6个月后,静息疼痛和皮肤溃疡逐渐缓解,ABI也增加。Rigato等^[31]对随机对照试验837例和非随机对照试验388例干细胞移植治疗肢体缺血患者进行了系统评价,表明自体干细胞移植可以促进溃疡愈合,减少截肢率,提高患者ABI和TcO₂作用。这些数据表明自体干细胞移植对治疗严重肢体缺血性疾病是有效的。邓琳等^[32]将糖尿病足患者分为PTA治疗,自体干细胞治疗组以及常规治疗的患者作为对照组,研究发现干细胞移植组的溃疡愈合率明显高于PTA组。顾露等^[14]将患者分为自体干细胞加PTA试验组和单纯PTA对照组,结果发现患者ABI明显增加,尤其是治疗后1个月时增加显著,与对照组比较,治疗后1、6、12个月时试验组TcO₂、跛行距离增加明显,差异有显著性意义。但是其他指标没有看出差异性,同时样本量也比较少,缺乏说服力。为了探究自体干细胞联合PTA对治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的临床疗效。本研究对12个临床对照试验进行了系统评价。结果显示,客观指标:ABI与对照组相比,联合治疗组提高0.07, TcO₂与对照组相比,升高4.03 mmHg,跛行距离也有显著增加,

客观指标均有统计学意义。主观指标：与单纯PTA治疗相比，试验组患肢冷感明显提高，对疗效评定进行亚组分析显示，试验组治疗显效和总有效指标，都具有统计学意义。这表明自体干细胞移植联合血管成形术比单纯PTA治疗糖尿病足或肢体缺血治疗更有效。韩雪立等^[33]在探讨自体骨髓干细胞移植与经皮腔内血管成形术相结合方法治疗糖尿病足的临床疗效。将糖尿病足患者分为自体骨髓干细胞移植联合经皮腔内血管成形术治疗组和单纯自体骨髓干细胞移植组。结果表明联合治疗组和单独干细胞移植组患者治疗后临床疗效明显改善。与移植组比较，联合治疗组患者肢体溃疡愈合，冷感明显好转。杨辉等^[34]研究也表明联合治疗组与单纯干细胞治疗相比，ABI有显著性提高。这就验证了，自体干细胞联合PTA治疗糖尿病足或肢体缺血具有协同效应，其原因可能是注射的干细胞和血管生长因子共同作用的结果。自体干细胞能分化为血管内皮细胞形成新生血管，改善血供。血管内皮生长因子（VEGF）是反映血管内皮功能主要指标之一，是目前已知功能最为明确的促血管新生因子，其含量可以反映局部血管新生情况^[18]。

糖尿病下肢血管病变或外周动脉疾病患者体内VEGF具有相关性。但VEGF含量的升高会增加血管通透性，对巨细胞与单核细胞有化学趋化作用，可能促进肿瘤的血管新生，是糖尿病下肢血管病变的危险因子^[35]。本研究纳入的12个研究中均没发现严重的不良反应事件，Qin等^[17]研究中有1例患者血管造影有血流外渗的情况，怀疑是导丝穿刺血管导致，治疗后，造影显示出血已停止。发现有3例患者在联合治疗后出现足部疼痛症状，镇痛治疗后好转，没有观测到有穿刺部位血肿，假性动脉瘤或心血管或脑血管事件等严重不良反应。Dubský等^[23]研究在联合治疗组没有发现严重不良事件，有1例严重急性出血在PTA组中被注意到，需要治疗。其他轻微不良事件，短暂性水肿，臀部血肿，治疗后都消退。这个初步表明自体干细胞移植联合PTA治疗糖尿病足或缺血肢体病变的治疗是安全的。

本研究根据文献纳入标准、排除标准及文献质量评分标准，对文献的数据进行了仔细的核查，同时使用漏斗图的方式对文章发表偏倚进行评价，所有指标进行Begg、Egger检验，从而对发表偏倚进行更准确的定性及定量的评价。结果没有发现发表偏倚情况。本研究对所有指标使用

Galbraith plot进行敏感性分析，结果显示跛行距离，其他指标合并效应量后与之前结果相比无实质改变。所以Meta分析处理后得到的结果可信度较高。但是本研究也有一定的局限性，所收集并纳入的文献多为临床对照试验，缺乏随机对照，患者例数还是相对较少，研究质量受病历记载资料完整性的制约，使研究的科学性及准确性有所不足。综上所述，自体干细胞移植联合PTA治疗糖尿病足或缺血肢体病变的治疗是有效的且安全性较好，不良反应少，具有较好的应用前景。但目前干细胞联合血管成形术的大型的随机对照试验少，结果缺乏高质量的研究证据支持。

参考文献

- [1] Wang S, Li Y, Zhao J, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4):538–546. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.001.
- [2] 章森苗. 经腘动脉入路逆行内膜下血管成形术治疗股浅动脉长段硬化性闭塞症的临床研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(6):818–822. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.010. Zhang SM. Subintimal angioplasty through retrograde popliteal approach for long superficial femoral artery sclerotic occlusion[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(6):818–822. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.010.
- [3] 马红芳, 王富军. 脐血干细胞移植及血管成形治疗糖尿病下肢缺血性疾病[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(23):3755–3760. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.23.025. Ma HF, Wang FJ. Umbilical cord blood stem cell transplantation and endovascular treatment of diabetic lower limb ischemic disease[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2015, 19(23):3755–3760. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.23.025.
- [4] Meloni M, Giurato L, Izzo V, et al. Risk of contrast induced nephropathy in diabetic patients affected by critical limb ischemia and diabetic foot ulcers treated by percutaneous transluminal angioplasty of lower limbs[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016.
- [5] 黄奎. 劳力型心绞痛血管成形术治疗致内皮损伤程度对循环内皮祖细胞动员的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2015:1–75. Huang K. Influence of degrees of endothelial injury caused by angioplasty for exertional angina on circulating endothelial progenitor cell mobilization[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015:1–75.
- [6] Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer:

- a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(1):26–36. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.010
- [7] Hart CA, Tsui J, Khanna A, et al. Stem cells of the lower limb: their role and potential in management of critical limb ischemia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(10):1118–1126. doi: 10.1177/1535370213503275.
- [8] Pankajakshan D, Kansal V, Agrawal DK. In vitro differentiation of bone marrow derived porcine mesenchymal stem cells to endothelial cells[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2013, 7(11):911–920. doi: 10.1002/term.1483.
- [9] Lehalle B. Stem cells as a new treatment for peripheral artery disease: hype or hope? The point of view of a vascular surgeon[J]. *Biomed Mater Eng*, 2015, 25(1 Suppl):73–78. doi: 10.3233/BME-141229.
- [10] Dubsy M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5):369–376. doi: 10.1002/dmrr.2399.
- [11] 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.
- [12] Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(10):851–860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913.
- [13] Skóra J, Pupka A, Janczak D, et al. Combined autologous bone marrow mononuclear cell and gene therapy as the last resort for patients with critical limb ischemia[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2):325–331. doi: 10.5114/aoms.2013.39935.
- [14] 顾露, 张姝梅, 于翔, 等. 自体外周血干细胞局部注射联合腔内介入治疗糖尿病下肢血管病变[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(14):2086–2091. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.14.016.
- Gu L, Zhang SM, Yu X, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation combined with percutaneous transluminal angioplasty for diabetic lower extremity vascular disease[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2016, 20(14):2086–2091. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.14.016.
- [15] 孙铭良, 王默, 王敏, 等. 自体骨髓干细胞移植联合长球囊血管成形术治疗糖尿病足下肢血管病变[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(7):396–400. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.07.004.
- Sun ML, Wang M, Wang M, et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation combined with long balloon angioplasty improve lower extremity ischaemia in patients with diabetic foot[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2016, 8(7):396–400. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.07.004.
- [16] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9):712–716.
- [17] Qin HL, Zhu XH, Zhang B, et al. Clinical Evaluation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation After Angioplasty for Diabetic Foot[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(8):497–503.
- [18] 余宏建, 阮继银, 赵正平, 等. 血管腔内成形术联合自体外周血干细胞移植对老年糖尿病足患者血管内皮生长因子水平及治疗效果的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(23):6772–6774. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.23.055.
- Yu HJ, Ruan JY, Zhao ZP, et al. Influence of percutaneous transluminal angioplasty combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation on vascular endothelial growth factor and efficacy in old patients with diabetic foot[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(23):6772–6774. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.23.055.
- [19] 孟凡辉. 血管腔内成形术联合干细胞移植治疗糖尿病足的临床效果分析[J]. *中国医疗美容*, 2014, 4(6):111.
- Meng FH. Efficacy analysis of percutaneous transluminal angioplasty combined with autologous blood stem cell transplantation in treatment of diabetic foot[J]. *China Medical Cosmetology*, 2014, 4(6):111.
- [20] 于凤泉, 李群, 李富元, 等. 血管重建治疗糖尿病缺血性血管病变对血管内皮生长因子及内皮素的影响[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(1):48–50.
- Yu FQ, Li Q, Li FY, et al. Effect of vascular reconstruction on VEGF and ET-1 in the treatment of diabetic lower extremity vascular disease[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2014, 16(1):48–50.
- [21] 赵立峰, 时利平, 黄志勇, 等. 血管腔内成形术联合干细胞移植治疗糖尿病足的临床观察[J]. *当代医学*, 2011, 17(26):86–88. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2011.26.061.
- Zhao LF, Shi LP, Huang ZY, et al. Clinical observation of percutaneous transluminal angioplasty combined with autologous blood stem cell transplantation in treatment of diabetic foot[J]. *Contemporary Medicine*, 2011, 17(26):86–88. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2011.26.061.
- [22] 李春梅, 徐向进, 林晨, 等. 血管腔内成形术术后行自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究[J]. *临床内科杂志*, 2009, 26(5):327–329. doi:10.3969/j.issn.1001-9057.2009.05.013.
- Li CM, Xu XJ, Lin C, et al. Clinical study of autologous peripheral blood stem cells transplantation after percutaneous transluminal angioplasty in treatment for diabetic foot[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2009, 26(5):327–329. doi:10.3969/j.issn.1001-9057.2009.05.013.

- [23] Dubský M, Jirkovská A, Bem R, et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(12):1733–1738. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.08.010.
- [24] 田红岸, 余开湖, 林凤平, 等. 自体干细胞介入治疗糖尿病足临床效果观察[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(12):1040–1043. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.12.004.
- Tian HA, Yu KH, Lin FP, et al. PTA combined with transplantation of autologous bone marrow stem cells for diabetic foot: observation of clinical effect[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2016, 25(12):1040–1043. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.12.004.
- [25] 王敏. 自体骨髓干细胞移植联合下肢血管介入治疗糖尿病足的临床疗效[D]. 泰安: 泰山医学院, 2015:1–53.
- Wang M. Autologous bone marrow stem cell transplantation combined lower extremity arterisalintervention operation for diabetic foot: a therapeutic observation[D]. Tianan: Taishan Medical University, 2015:1–53.
- [26] 林晨, 王烈, 包俊敏, 等. 血管腔内成形术联合自体外周血干细胞注射治疗下肢缺血性疾病[J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 24(10):820–823. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2009.10.013.
- Lin C, Wang L, Bao JM, et al. Percutaneous transluminal angioplasty combined with autologous peripheral blood stem cells for lower extremity ischemia[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Kew Za Zhi*, 2009, 24(10):820–823. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2009.10.013.
- [27] 陈世伟, 张英男. 药物涂层球囊治疗下肢动脉疾病的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(5):419–421. doi:10.3969/j.issn.1007-5062.2016.05.020.
- Chen SW, Zhang YN. Research progress of drug-coated balloon in treatment of lower limb arterial diseases[J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2016, 35(5):419–421. doi:10.3969/j.issn.1007-5062.2016.05.020.
- [28] Raval AN, Schmuck EG, Tefera G, et al. Bilateral administration of autologous CD133+ cells in ambulatory patients with refractory critical limb ischemia: lessons learned from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(12):1720–1732. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.07.011.
- [29] 曾昭凡, 唐新华, 熊吉信, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗下肢慢性缺血性疾病的疗效观察[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(6):646–650.
- Zeng ZF, Tang XH, Xiong JX, et al. Observations on the clinical efficiency of autologous bone marrow stem cell transplantation on chronic ischemic disease of lower limb[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2010, 19(6):646–650.
- [30] Li M, Zhou H, Jin X, et al. Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplant in Patients With Critical Leg Ischemia: Preliminary Clinical Results[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11(5):435–439. doi: 10.6002/ect.2012.0129.
- [31] Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies[J]. *Circ Res*, 2017, 120(8):1326–1340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309045.
- [32] 邓琳, 赵滢, 毛红. 自体干细胞治疗在缺血性糖尿病足病中的应用[J]. *糖尿病临床*, 2015, 9(8):416–419. doi:10.3969/j.issn.1672-7851(1).2015.08.011.
- Deng L, Zhao S, Mao H, et al. Application of autologous stem cell therapy in ischemic diabetic foot [J]. *Diabetes world*, 2015, 9(8):416–419. doi:10.3969/j.issn.1672-7851(1).2015.08.011.
- [33] 韩雪立, 刘东, 张秀娟, 等. 自体骨髓干细胞移植联合经皮腔内血管成形术治疗糖尿病足的效果评价[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2016, 42(1):125–129. doi:10.13481/j.1671-587x.20160125.
- Han XL, Liu D, Zhang XJ, et al. Evaluation of the effect of autologous bone marrow stem cell transplantation combined with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of diabetic foot[J]. *Journal of Jilin University: Medicine Edition*, 2016, 42(1):125–129. doi:10.13481/j.1671-587x.20160125.
- [34] 杨辉, 邓显, 施森, 等. 自体外周血干细胞移植联合血管腔内成形术治疗下肢缺血性疾病的疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(5):96–98. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2012.05.032.
- Yang H, Deng X, Shi S, et al. Peripheral blood stem cells transplantation combined with percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of lower extremity ischemia[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2012, 09(5):96–98. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2012.05.032.
- [35] 常向云, 朱余蓉, 孙侃, 等. 2型糖尿病早期下肢血管病变与血清基质金属蛋白酶9、血管内皮生长因子水平相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(8):590–592. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.08.009.
- Chang XY, Zhu YR, Xun K, et al. Relationship of the levels of serum MMP-9 and VEGF with the early peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2012, 20(8):590–592. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.08.009.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 谢保城, 王清辉, 许周媚, 等. 自体干细胞移植联合血管成形术治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的系统评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(12):1589–1598. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.013

Cite this article as: Xie BC, Wang QH, Xu ZM, et al. Systematical evaluation of autologous stem cell transplantation combined with angioplasty therapy in treatment of diabetic foot or limb ischemia[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(12):1589–1598. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.013