

[2] 李晨曦,周敬滨,李方祥. 股骨髁间窝和前交叉韧带止点解剖学研究及其在解剖重建中的应用[J]. 中国运动医学杂志,2013,32(10):921-928.

[3] 郭韵,杜良杰,李建军,等. 前交叉韧带重建术后膝关节的神经肌肉功能重塑[J]. 中国康复理论与实践,2016(1):65-68.

[4] 贺忱,李方祥. 胫骨平台倾斜角及其与前交叉韧带损伤相关性研究进展[J]. 中国运动医学杂志,2013,32(6):549-554.

[5] Osternig LR, Ferber R, Mercer J, et al. Human hip and knee torque accommodations to anterior cruciate ligament dysfunction[J]. Eur J Appl Physiol,2000,83(1):71-76.

[6] Hall M, Stevermer CA, Gillette JC. Gait analysis post anterior cruciate ligament reconstruction:Knee osteoarthritis perspective[J]. Gait Posture,2012,36(1):56-60.

[7] Kai DO, Brüggemann GP, Höher J, et al. Reduced knee joint moment in ACL deficient patients at a cost of dynamic stability during landing [J]. J Biomech, 2012, 45 (8):1387-1392.

[8] Kai DO, Brüggemann GP, Höher J, et al. Knee mechanics during landing in anterior cruciate ligament patients: A longitudinal study from pre-to 12 months post-reconstruction[J]. Clin Biomech 2014,29(5):512-517.

[9] Sanford BA, Zucker-Levin AR, Williams JL, et al. Principal component analysis of knee kinematics and kinetics after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Gait Posture,2012,36(3):609-613

[10] Julien F, Matthieu H, Erhart-Hledik JC, et al. A neural network model to predict knee adduction moment during walking based on ground reaction force and anthropometric measurements[J]. J Biomech,2012,45(4):692-698.

[11] Ernst GP, Saliba E, Diduch DR, et al. Lower extremity compensations following anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Phys Ther,2000,80(3):415-418.

[12] de Fontenay BP, Argaud S, Blache Y, et al. Motion alterations after anterior cruciate ligament reconstruction: comparison of the injured and uninjured lower limbs during a single-legged jump[J]. J Athl Train,2014,49(3):311-316.

[13] Webster KE, Santamaria LJ, McClelland JA, et al. Effect of fatigue on landing biomechanics after anterior cruciate ligament reconstruction surgery[J]. Med Sci Sports Exerc,2012,44(5):910-916.

[14] Thomas AC, Lepley LK, Wojtys EM, et al. Effects of neuromuscular fatigue on quadriceps strength and activation and knee biomechanics in individuals post-anterior cruciate ligament reconstruction and healthy adults[J]. J Orthop Sports Phys Ther,2015,45(12):1-32.

[15] Cordeiro N, Cortes N, Fernandes O, et al. Dynamic knee stability and ballistic knee movement after ACL reconstruction: an application on instep soccer kick[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2014,23(4):1-7.

[16] Thomas AC, Villwock M, Wojtys EM, et al. Lower extremity muscle strength after anterior cruciate ligament injury and reconstruction[J]. J Athl Train,2013,48(5):610-620.

[17] Krishnan C, Theuerkauf P. Effect of knee angle on quadriceps strength and activation after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. J Appl Physiol(1985),2015,119(3):223-231.

[18] Knezevic OM, Mirkov DM, Marko K, et al. Asymmetries in explosive strength following anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Knee,2014,21(6):1039-1045.

(收稿日期:2017-08-28 修回日期:2017-09-29)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.039

子宫内膜增生的治疗进展

任王静¹, 刘 娟², 万晓丽¹, 闵爱萍¹, 夏秀英¹综述, 罗 晓^{1△}审校
(四川省乐山市人民医院:1. 妇产科;2. 肿瘤科 614000)

[关键词] 子宫内膜增生; 治疗; 孕激素类
[中图法分类号] R711.74 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)34-4862-04

子宫内膜增生(endometrial hyperplasia,EH)是妇科常见疾病之一,常由孕激素不足以拮抗雌激素的作用而导致子宫内膜腺体的不规则增殖,伴腺体/间质比例的增加。它的常见临床表现为异常子宫出血,因其降低患者的生活质量、易并存或进展为子宫内膜癌而引起人们的广泛重视。近年来,随着基础及临床研究的深入,部分证据已有更新,本文就 EH 的治疗进展作一综述。

1 EH 的分类

目前国内使用最为广泛的 EH 分类系统是世界卫生组织

(World Health Organization,WHO)1994 年发布的 EH 分类系统,该系统根据子宫内膜腺体/间质的结构改变及核异型性的有无,将 EH 分为四类,即:单纯性增生、复杂性增生、单纯性非典型增生、复杂性非典型增生。该分类系统能较好地预测 EH 进展为子宫内膜癌的风险,但诊断的主观性大,同一病理切片在不同的病理学家之间的诊断一致性差,尤其是非典型增生,有报道其诊断再现性仅为 38%^[1]。考虑到 WHO 1994 年分类系统的局限性,国际子宫内膜协作组在 2000 年提出了一新的 EH 分类系统,即子宫内膜上皮内瘤变(endometrial intraepi-

作者简介:任王静(1988—),住院医师,硕士,主要从事妇科肿瘤及盆底功能障碍性疾病的诊治研究。 △ 通信作者,E-mail:1450822254@qq.com。

thelial neoplasia, EIN) 分类系统, 将内膜改变分为良性增生、EIN 及内膜癌, 该分类系统在临床上尚未得到普遍推广。考虑到非典型增生与 EIN 的形态学诊断标准基本相同, 其再现性及癌变风险也相似, 2014 年修订版的 WHO 女性生殖器官肿瘤学分类把两种命名系统进行整合, 将 EH 分为两类, 即 EH 不伴非典型性、非典型 EH/EIN^[2]。

2 EH 的治疗

2.1 EH 不伴非典型性的治疗

2.1.1 EH 不伴非典型性的药物治疗 EH 不伴非典型性包括了传统分类法中的单纯性增生及复杂性增生, 由于其癌变的风险低于 5%^[3], 首选激素疗法治疗。来自华盛顿大学的大样本回顾性研究显示, 孕激素治疗可使复杂性增生患者的癌变率降低至 1/3, 其子宫切除率也明显降低^[4]。目前研究较多及常用的口服孕激素制剂为醋酸甲羟孕酮片 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 及炔诺酮片 (norethisterone acetate, NET)^[5-6], 可选择的用药方案有持续性或周期性用药, 持续性用药方案多为 MPA 10 mg/d (NET 15 mg/d), 连续用药 3~6 个月; 周期性用药方案为 MPA 10 mg/d (NET 15 mg/d), 连续用药 3~6 个月。持续性用药方案与周期性用药方案相比谁优谁劣, 目前尚无绝对定论。近期 1 项小样本量随机对照试验表明, EH 不伴非典型性的患者, 持续性用药 (MPA 15 mg/d, 共 6 个月) 的内膜增生逆转率为 82.5% (33/40), 周期性用药 (MPA 15 mg/d, 每月用药 12 d, 共 6 个月) 的内膜增生逆转率为 90.0% (36/40), 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但持续性用药方案的恶心、痤疮及月经改变发生率更高, 周期性用药方案更易被患者接受^[7]。若将 MPA 的剂量均换为 10 mg/d, 其不良反应是否有差异尚需进一步研究。另 1 项多中心随机对照试验提示, 对于 EH 患者, 服用 MPA 10 mg/d, 连续用药 6 个月后的内膜增生逆转率为 96% (46/48), 相比于周期性用药方案 (MPA 10 mg/d, 每个月连用 10 d) 6 个月后的内膜增生逆转率仅 69% (36/52), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但两者的不良反应率差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[8]。近期出版的英国 EH 管理指南则推荐使用持续性用药方案, 以达到更高的缓解率^[9]。对于周期性用药方案, 已有研究表明, 每月使用孕激素 13、10、7 d, 其内膜增生逆转率分别为 100%、98.4%、80.6%, 因此, 若选择周期性用药方案, 孕激素的推荐用药天数为每月 12~14 d^[10]。

左炔诺孕酮宫内节育系统 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS) 作为第二代孕激素制剂, 在宫腔内能恒定量的释放左炔诺孕酮 (levonorgestrel, LNG) 以拮抗雌激素作用。已有大量研究表明, 相对于口服孕激素, LNG-IUS 能获得更高的缓解率, 患者满意度亦更高^[5,11]。因此, 近年来 LNG-IUS 在部分欧美国家已作为 EH 不伴非典型性患者的一线推荐用药。考虑到 LNG-IUS 在我国的费用相对较高, 而国内子宫内膜的评估多以诊断性刮宫为主, 子宫内膜取样器的应用较少 (后者可不必取出 LNG-IUS 而对子宫内膜进行评估), 从而让使用 LNG-IUS 患者的随访评估处于尴尬境地。是否将 LNG-IUS 作为我国 EH 不伴非典型性患者的一线推荐用药尚需进一步探讨。

促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 可下调子宫内膜的 GnRH 受体, 抑制下丘脑-垂体-卵巢轴功能, 从而达到抗 EH 的作用。已有小样本量研究表明, GnRH-a 具有抗 EH 的作用, 但停药 16 个月其复发率高达 25%^[12], 考虑到 GnRH-a 的成本高, 使用后可能

产生围绝经期症状及长期应用会导致骨质疏松等不良反应, 使其临床推广受到一定限制。

二甲双胍作为临床广泛使用的一种治疗 2 型糖尿病的药物, 已有基于人群的研究表明它可降低糖尿病患者的癌症发生率^[13]。小样本量的动物研究及临床研究均表明: 二甲双胍抗 EH 效应与孕激素 MPA 相当^[14], 甚至优于孕激素甲地孕酮^[15]。近期 1 项来自伊朗的随机对照试验亦表明, 二甲双胍与甲地孕酮在治疗子宫内膜单纯性增生中的疗效相当^[16]。因此, 二甲双胍在治疗 EH 的作用尚需大样本量的临床验证。

染料木黄酮是从豆科植物中提取出的一种具有多种生物活性的异黄酮, 属于植物雌激素一类, 在过去的数十年间, 其功能得到广泛研究。动物研究表明, 它可能通过抑制雌激素诱导基因的表达, 如 c-fos、c-jun 基因等, 从而抑制雌激素相关的子宫内膜癌形成^[17]。然而, Unfer 等^[18]的临床研究却提示: 绝经后女性每日补充异黄酮 150 mg, 持续 5 年其 EH 发病率为 3.37%, 而安慰剂组的发病率为 0, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。之后有大量的临床研究报道了异黄酮对人类子宫内膜的影响。根据欧盟食品安全局的最新研究意见: 每日补充大豆异黄酮 150 mg, 持续 30 个月, 对人类子宫内膜并不会造成不利影响^[19]。由于 Unfer 等^[18]的研究存在部分方法学缺陷, 异黄酮对人类子宫内膜远期的影响尚需进一步探讨。Granese 等^[20]的研究结果提示, 针对 EH 不伴非典型性的患者, 周期性使用染料木黄酮 (54 mg/d, 每个月用药 16~25 d), 其疗效与炔诺酮 (10 mg/d, 每个月用药 16~25 d) 相当。因此, 染料木黄酮在治疗 EH 中的作用尚需进一步验证。

治疗及随访周期推荐: 目前尚无一致标准。已有随机对照试验研究表明, EH 不伴非典型性患者的内膜增生逆转率与用药时间呈正相关, 用药时间由 3 个月增加为 6 个月, 周期性口服孕激素的内膜增生逆转率由 50% 提高至 64%, 使用 LNG-IUS 的内膜增生逆转率由 84% 提高至 100%, 两者差异均有统计学意义 ($P<0.05$)^[21]。Orbo 等^[21]的研究结果也支持 EH 不伴非典型性患者的孕激素用药时间为 6 个月。鉴于上述研究, 英国的 EH 管理指南则推荐 EH 不伴非典型性患者的孕激素用药时间至少应达 6 个月, 而是否常规应用更长时间则尚无高质量证据支持^[9]。1 项来自挪威的多中心随机对照研究提示, EH 不伴非典型性的患者, 经孕激素治疗 6 个月, 内膜增生逆转的患者未再接受孕激素治疗, 在随后 24 个月的随访中, 其内膜增生复发率高达 41%^[22]。因此, 内膜增生逆转后的随访及诊治策略尚需进一步探讨。根据 Gallos 等^[23]的研究结果, 若孕激素用药时间超过 12 个月, 而内膜增生无逆转, 其癌变的风险较高, 应建议行子宫切除治疗。若患者存在排卵功能障碍 (如多囊卵巢综合征), 则推荐规律性服用孕激素类药物以防止复发^[24-25]。对于 BMI 大于 35 kg/m² 或口服孕激素治疗的患者, 考虑到其复发率相对较高, 推荐每隔 6 个月对其内膜进行评估, 连续 2 次阴性后转为每年评估 1 次^[9]。

2.1.2 EH 不伴非典型性的手术治疗 虽然绝大部分 EH 不伴非典型性的患者通过药物治疗即可达到目的, 但对于存在用药禁忌、依从性差、不良反应大、无效等类型的患者常需通过手术方式达到治疗目的, 传统的手术方式为子宫切除术, 其效果确切, 但手术创伤相对较大, 尤其是年轻患者心理接受度较差。近年来, 热球或微波子宫内膜去除术、宫腔镜下子宫内膜电切术等微创方式用于 EH 患者的治疗得到大量研究。来自 Vilos 等^[25]的大样本量、长期研究结果提示, EH 不伴非典型性的患

者经宫腔镜下子宫内膜去除术可达到较高的患者满意度及临床有效率。然而,子宫内膜去除术后易导致宫腔粘连的形成,对 EH 患者治疗后的准确评估带来一定影响。子宫内膜去除术在 EH 不伴非典型性患者中的应用尚需进一步探讨。

2.2 非典型 EH/EIN 的治疗 基于非典型 EH/EIN 患者并发或进展为子宫内膜癌的概率较高,对于无生育要求的患者,首选筋膜外全子宫切除术。若为绝经后患者,推荐子宫全切的同时一并行双侧附件切除术,以避免术后病检为早期内膜癌而再次行双侧附件切除术。若为绝经前期患者,术中是否一并切除双侧附件应进行个体化选择,需告知患方双附件切除术后可能发生绝经期症状及对健康的影响,而保留附件存在需再次手术的可能,在充分征得患方理解的基础上选择相应的治疗方案。

对于有生育要求、不适宜外科手术或强烈要求保留子宫的患者,可以接受孕激素治疗。在治疗前应进行充分的评估以排除并发子宫内膜癌。英国的 EH 指南推荐首选的孕激素药物为 LNG-IUS,其次为口服孕激素制剂^[9]。对于不同的口服孕激素方案,目前尚缺乏高质量的循证数据以支持哪一种方案更优,已有的研究报道多支持使用大剂量的孕激素,如醋酸甲地孕酮的使用剂量波动于 80~160 mg/d,醋酸甲羟孕酮的使用剂量波动于 40~120 mg/d^[26-27]。使用大剂量的孕激素需充分衡量并告知患方其肝功受损及血栓形成等风险。来自系统评价的研究结果提示,对于复杂性非典型 EH 患者,使用孕激素疗法的中位随访时间波动于 11~77 个月, EH 逆转率为 85.6%,复发率为 26%^[28]。鉴于较高的复发率,英国的 EH 指南推荐:存在复发高危因素的患者(如肥胖患者),当完成生育需求时应行子宫切除术^[9]。

总之, EH 的治疗应根据其分类、患者意愿及患者条件综合决定,由于我国尚缺乏该疾病的诊治指南,治疗前需充分告知患方病情、治疗方案选择及相应利弊,在充分知情的基础上选择相应治疗方案。同时,针对国人治疗方案有关的高质量临床研究较少,在今后的研究工作中尚需进一步开展,以利于适宜我国国情的诊治指南制订。随着 EH 分子基础的研究深入, EH 的靶向治疗亦作为一种富有潜力的研究方向。

参考文献

- [1] Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Cancer*, 2006, 106(4):804-811.
- [2] Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015, 75(2):135-136.
- [3] Lacey JJ, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):788-792.
- [4] Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(3):655-662.
- [5] Abu HH, Ghayaty E, El RM. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4):469-478.
- [6] Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(6):541-547.
- [7] Emarh M. Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2-year observational study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(6):1339-1343.
- [8] Orbo A, Vereide A, Arnes M, et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial[J]. *BJOG*, 2014, 121(4):477-486.
- [9] Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Endometrial Hyperplasia, Management of (Green-top Guideline No. 67) [EB/OL]. [2016-05-26]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67>.
- [10] Gambrell RJ. Progestogens in estrogen-replacement therapy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1995, 38(4):890-901.
- [11] El BM, Saleh HS, Ibrahim MA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(3):329-334.
- [12] Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, et al. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data[J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 65(1):102-114.
- [13] Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(11):1451-1461.
- [14] Tas M, Kutuk MS, Serin IS, et al. Comparison of antiproliferative effects of metformin and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(4):311-314.
- [15] Tabrizi AD, Melli MS, Foroughi M, et al. Antiproliferative effect of metformin on the endometrium—a clinical trial[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23):10067-10070.
- [16] Sharifzadeh F, Aminimoghaddam S, Kashanian M, et al. A comparison between the effects of metformin and megestrol on simple endometrial hyperplasia[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(2):152-155.
- [17] Lian Z, Niwa K, Tagami K, et al. Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(7):726-734.
- [18] Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(1):145-148, 265.
- [19] Aguilar F, Crebelli R, Di DA, et al. Risk assessment for

- peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones [J]. *Efsa J*, 2016, 13 (10):4246.
- [20] Granese R, Bitto A, Polito F, et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia[J]. *Botanics*, 2015, 5:27-32.
- [21] Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013, 40 (1): 122-126.
- [22] Orbo A, Arnes M, Vereide A B, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens[J]. *BJOG*, 2016, 123(9):1512-1519.
- [23] Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(11):2966-2971.
- [24] Robert L, Giuntoli II, Howard AZ. Management of endometrial hyperplasia [EB/OL]. [2016-03-07]. <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/management-of>
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.040
- endometrial-hyperplasia.
- [25] Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(1):66-77.
- [26] Baek JS, Lee WH, Kang WD, et al. Fertility-preserving treatment in complex atypical hyperplasia and early endometrial cancer in young women with oral progestin: Is it effective? [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(1):24-31.
- [27] Shan W, Wang C, Zhang Z, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia[J]. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25 (3): 214-220.
- [28] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(4):261-266.

(收稿日期:2017-08-22 修回日期:2017-09-21)

生物治疗在下肢缺血性疾病中的应用

龙 刚 综述, 黄 文[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院血管外科 400016)

[关键词] 下肢缺血性疾病;生物治疗;细胞治疗;生长因子

[中图法分类号] R543

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)34-4865-03

下肢缺血性疾病是可以导致患者截肢甚至死亡的严重疾病,主要包括下肢动脉硬化性闭塞症、血栓闭塞性脉管炎(Buerger's 病)、糖尿病肢体动脉闭塞症等,大多是继发于动脉粥样硬化、动静脉栓塞或血栓形成、糖尿病等,具有发病率、致死率和致死率高等特点^[1]。其病因可能与饮食的摄入、吸烟、血液的高凝状态、血糖异常波动等相关,而发病机制目前尚未明确,可能与非特异性炎症介质介导的血管炎症有关^[2]。目前的主要治疗手段有扩血管药物治疗、手术和微创介入重建血管等^[3]。但上述传统治疗手段对严重血管病变尤其是无流出道的膝下病变治疗效果欠佳,以“血管新生”为基础的生物治疗为下肢缺血性疾病的临床研究提供了新的方向^[4]。目前对于下肢缺血性疾病的生物治疗大致分为细胞治疗和生长因子治疗。

1 细胞治疗

1.1 脐血干细胞治疗 脐血干细胞是一类以分化潜能为特点的祖细胞,具有形成集落、增殖、分化的能力,由于脐血免疫原性较弱,使其不易被免疫排斥、能够在体内长期存活。脐血干细胞可诱导分化成内皮祖细胞并分泌多种细胞因子对缺血肢体内的新生血管形成有促进作用,可改善肢体血流。对患有 Buerger's 病的下肢进行脐血干细胞移植治疗,效果显示疼痛症状明显缓解,皮肤溃疡愈合,远端血管造影显示大量毛细血

管形成^[5]。有人将脐血干细胞应用于有缺血、溃疡的模型,证实来源于脐血的内皮前体细胞参与新生血管形成^[6]。有研究将人脐血干细胞注射在下肢缺血患者肌肉的多个部位,发现其可改善冰凉、疼痛等症状^[7]。但脐血干细胞移植技术仍存在一些问题:(1)无统一的标准以便于提取更高纯度内皮祖细胞;(2)其相应纳入标准及剂量和疗程需量化及规范;(3)其祖细胞向目的细胞的转化、增殖与分化机制尚不明确,且增殖的程度和速度无法控制^[8]。

1.2 外周血干细胞治疗 外周血干细胞是指游离在循环血中的干细胞,其不但能多向分化还能不断更新。存在于其中的祖细胞被定向诱导后可以分化为内皮细胞^[9]。将其注射于缺血组织后,内皮祖细胞局部的高浓度有利于其存活,而低氧的组织环境有助于提高内皮祖细胞的增殖分化能力促进血管新生效应^[10]。有学者将外周血干细胞移植于有下肢缺血性溃疡形成的肢体中,观察疗效显示大部分患肢症状好转^[11]。黄平等^[12]将该细胞移植技术应用于下肢动脉硬化闭塞症患者,结果患肢相应缺血症状好转,踝肱指数上升且影像学提示有新生血管形成。有研究使用此法治疗缺血性下肢血管病明确了该移植技术可明显改善缺血患肢的微循环情况^[13]。但外周血干细胞移植具体机制尚未明确,未分化干细胞可能在该部位非定