

# 糖尿病及其血管并发症的介入治疗

朱悦琦, 程英升

背景资料

朱悦琦, 程英升,

200233

, No. 044119721

通讯作者: 程英升, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民  
医院放射科, 上海交通大学影像医学研究所.

cjr.chengyush@vip.163.com

电话: 021-64823392 传真: 021-64368920

收稿日期: 2006-04-27 接受日期: 2006-05-22

## 摘要

(diabetes mellitus, DM)

1 DM  $\beta$

DM . DM

(percutaneous transluminal angioplasty,  
PTA)

**关键词:** 糖尿病; 经皮经腔血管成形术; 干细胞; 糖  
尿病足

朱悦琦, 程英升. 糖尿病及其血管并发症的介入治疗. 世界华人  
消化杂志 2006;14(21):2112-2115

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2112.asp>

## 0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)根据发病机制的不同可分为1型和2型, 其中1型DM主要是由于胰岛 $\beta$ 细胞的破坏引起胰岛素分泌的绝对缺乏, 其发病机制与自身免疫反应性损伤有关, 好发于儿童和青少年, 酮症酸中毒倾向明显. 2型DM的发病机制主要是由于遗传引起的胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足引起的, 患者的胰岛素水平通常不低, 有时甚至还可以高于正常水平. 糖尿病介入治疗主要是针对1型DM, 由于胰岛 $\beta$ 细胞缺乏造成胰岛素分泌绝对不足进行胰岛 $\beta$ 细胞或者干细胞移植, 从而增加胰岛素分泌的绝对量达到治疗DM的目的. DM的血管并发症同样是一个令人头痛的问题, 尤其是对于糖尿病足的治疗, 经皮经腔血管成形术(percutaneous

transluminal angioplasty, PTA)和血管内支架为糖尿病足及其他周围血管病变提供了一个新的治疗途径.

## 1 糖尿病的介入治疗

1.1 与传统的胰腺移植相比, 本法由于具有创伤小, 效果好以及排斥反应低等优点而具有广阔的应用前景. 方法: 通常是将供体胰腺经分离纯化后提取胰岛细胞, 获得足量纯净的活性胰岛细胞是决定胰岛移植成功与否的关键, 而这中间胰腺的消化又是关键中的关键<sup>[1]</sup>. 分离纯化完成后, 患者取仰卧位, 在超声引导下用22G的Chiba针穿刺肝脏门脉成功后引入导丝和导管鞘至门脉主干, 造影证实后手工缓慢推入胰岛 $\beta$ 细胞悬液<sup>[2]</sup>, 或者也可经右下腹作一2 cm的小切口, 分离肠系膜静脉的二级分支, 然后用21G的微穿刺针穿刺后引入导管导丝, 插管到门静脉, 移去导丝, 造影确定位于门静脉后, 缓慢注入胰岛细胞悬液, 注射完毕后行CO<sub>2</sub>造影, 然后移去导管, 结扎肠系膜静脉<sup>[3]</sup>. 胰岛细胞移植过程中, 应当非常强调缓慢注入胰岛细胞, 因为过快注入一方面可引起门静脉阻塞, 另一方面可能破坏胰岛细胞团(胰岛细胞团移植效果要优于单个细胞). 或者也可常规经股动脉插管, 引入导丝和导管后, 插管到肝固有动脉或者相应的肝动脉及其分支, 然后依照上述方法注入胰岛细胞, 可达到相同效果. 术后联合应用非类固醇激素进行免疫抑制, 使患者脱离或者降低胰岛素的使用量, 从而达到治疗糖尿病的目的. 穿刺可导致肝包膜损伤引起出血、血胸、气胸和皮下淤血等并发症, 但都非严重并发症, 通过超声引导和仔细操作均可予以避免. 有文献报道胰岛细胞移植后, 71%的患者可有轻度的腹痛, 59%的患者可有恶心反应, 但都是自限性的<sup>[4]</sup>. 胰岛细胞的移植效果可由外周血中C肽浓度来间接反应, 这是因为胰岛 $\beta$ 细胞在分泌胰岛素的同时也以等分子量分泌C肽, C肽清除速率慢于胰岛素, C肽/胰岛素浓度通常>5. 有文献报道通过 $\beta$ 细胞的移植, 1 h后C肽水

平可由平均0.09  $\mu\text{g/L}$ 上升到1.99  $\mu\text{g/L}$ , 再次移植后平均C肽水平也可达到1.65  $\mu\text{g/L}$ . 2 wk后C肽水平首次移植和再次移植则分别为0.88  $\mu\text{g/L}$ 和0.74  $\mu\text{g/L}$ , 6 mo后86%的患者C肽水平超过0.5  $\mu\text{g/L}$ , 而这一水平充分表示移植 $\beta$ 细胞能够很好的起作用.  $\beta$ 细胞的来源问题: 首先, 胰岛细胞不具有很强的分化活性, 不适宜于细胞培养增殖; 其次, 从每个供体中获得的胰岛数量通常小于总量的50%<sup>[5]</sup>, 这些都从某些方面限制了胰岛移植的广泛开展. 免疫抑制问题一直以来都是影响胰岛细胞成活和临床疗效的瓶颈. 尽管胰岛细胞的排斥反应较全胰腺移植要低, 并且通过生物技术方法减低胰岛细胞的免疫原性等研究都取得了很好的效果, 但是该问题始终未能得到解决, 药物抑制移植免疫反应仍然需要. 目前, 非激素免疫抑制方案是胰岛细胞移植研究的方向之一. Edmnton *et al*<sup>[6-7]</sup>联合应用雷帕霉素, FK506及塞呢哌后, 80%的患者脱离胰岛素治疗达1 a以上. 现在, 免疫调节和诱导耐受以及胰岛细胞微囊化处理等方法正处于实验室研究阶段, 其避免服用免疫抑制剂的前景越来越受到人们的关注. 有实验证明将海藻酸钠-聚赖氨酸-海藻酸钠包埋的猪胰岛细胞移植到糖尿病大鼠后, 与非包埋对照组相比, 可以取得显著的效果<sup>[8]</sup>.

1.2 干细胞(stem cell, SC)是一种具有自我更新和多向分化能力的一类细胞. 干细胞移植相对于胰岛细胞移植而言具有两个潜在的优点: 一是可以解决胰岛细胞供体来源不足的问题, 因为平均每例患者胰岛移植大概需要2个或以上供体胰腺, 即使在器官捐献非常发达的美国, 每年也只有6000左右捐献的胰腺可供使用, 而同时却有30 000例新的糖尿病患者等待治疗<sup>[9]</sup>. 干细胞由于具有多向分化的能力, 一旦建立可以诱导分化成胰岛细胞的细胞系, 那么就能解决胰岛细胞的来源问题<sup>[10]</sup>. 二是可以解决胰岛移植所带来的免疫排斥反应, 排斥反应不光是可以造成终生服用免疫抑制剂的麻烦, 同时免疫抑制药物也会不同程度的损伤胰岛细胞. 取自身的干细胞完全没有免疫排斥反应是较好的选择, 但是也有文献报道经诱导产生的胰岛样细胞, 其分泌胰岛素的能力较正常胰岛细胞要低. 干细胞可以分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和成体干细胞(adult stem cell, ASC), 前者又可以分为胚胎来源干细胞和生殖细胞来源干细胞(embryonic germ cell,

EGC), 后者则可分为来源于脐血、骨髓和肝胰的成体干细胞等. 细胞在有白血病抑制因子存在的情况下, 在无分裂活性的鼠胚胎成纤维细胞组成的滋养层上生长, 可以保持未分化状态, 并且胰岛细胞谱系通常以集落形式生长, 而非杂乱散在生长<sup>[11-13]</sup>. 去除白血病抑制因子和滋养层细胞后, ESC开始分化, 产生拟胚体, 拟胚体在无血清、存在碱性成纤维生长因子、含有葡萄糖的培养基中生长, 可以最终分化为胰岛素分泌细胞. 胰岛素分泌细胞还必须在生长因子的作用之下才能成熟, 并产生较强的分泌胰岛素的能力. 但是胰岛细胞最终的成熟还必须在较高浓度的葡萄糖刺激下才能完成, 此时的胰岛素分泌细胞可能具有很强的胰岛素分泌能力, 但是也有文献报道<sup>[14]</sup>, 这种高糖也可能会诱导细胞的凋亡、脱颗粒或者抑制细胞的完全成熟. 干细胞标志主要用来在细胞的诱导和培养过程中对能够分泌胰岛素的细胞进行筛选, 随着理论和实验技术的发展, 很多新的分子标志可能会出现, 同样许多以前所采用的分子标记也会被弃用. 目前所用较多的分子标记(大部分基于动物实验)主要有: (1)胰岛素促进因子是 $\beta$ 细胞表达的一种调节胰岛素和抑生长素表达的转录因子, 是 $\beta$ 细胞成熟的标志物. 内分泌细胞几乎都存在于胰岛素促进因子阳性细胞集落当中<sup>[15]</sup>. (2)Nestin是胰岛干细胞的分子标志之一, 可以起到促进胰腺内分泌干细胞分化的作用. (3)胰腺特定转录因子1a, 该因子在早期胰腺胚芽形成过程中表达, 并且和胰岛素促进因子联合表达, 他负责胰腺上皮的形成. (4)神经原素Neurogenin3 (ngn3)在形成胰腺上皮过程中, ngn3对于内分泌谱系细胞的特定分化是必须的. 胰腺上皮细胞的亚系可以表达ngn3, ngn3与生长因子共同作用可使肝脏内胰岛素分泌水平明显提高<sup>[16]</sup>. 其他有ck-19、胰岛素、端粒酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶等都可作为具有胰岛素分泌功能细胞的参考标记, 对于研究胰腺干细胞的发育以及信号传导机制均有重要的作用. 干细胞移植治疗糖尿病在理论上和动物实验阶段都被证明是可行的. Soria *et al*<sup>[17]</sup>通过选择特定鼠类胚胎干细胞诱导产生的胰岛素分泌细胞, 移植到糖尿病小鼠体内后, 发现这些细胞不但能增殖数倍, 而且能保持其分泌胰岛素的功能. Ramiya *et al*<sup>[18]</sup>将鼠胰导管内细胞分化得到的可分泌胰岛素的细胞, 移植到糖尿病小鼠体内后, 也起到了纠正高血糖的作用. 但是干细胞移植仍然存在不少的问题, 其中干细胞的诱导是关键, 尽管这些增殖细胞被

应用要点

## 名词解释

- 1 (PTA):
- 2 (diabetic foot, DF):

认为可以取代胰岛细胞,能够诱导这些类型的特定的细胞表面标记和信号仍然不为人们所知.充分了解信号分子在成熟干细胞分化成熟过程中的作用将是一项艰苦的工作.其次,干细胞具有多向分化的能力,可以向各个胚层分化,所以干细胞诱导产生的细胞可能具有潜在的肿瘤形成风险以及形成畸胎瘤的可能.充分诱导干细胞形成成熟的内分泌细胞,以及提高成熟细胞的纯度可能是避免这一风险的有效途径之一.再次,来源于异体的干细胞诱导产物仍然面临免疫排斥反应的问题,免疫抑制剂的选用肯定将是干细胞移植临床应用过程中需要解决的重要问题.最后,干细胞还将面临伦理学上的一系列的问题.干细胞移植无疑还处于起步阶段,只有上述问题都能得到很好的解决之后,其临床应用才能广泛开展.

## 2 糖尿病血管并发症的介入治疗

2.1 糖尿病患者因周围血管病变引起肢体坏死的几率是非糖尿病患者的50多倍<sup>[19]</sup>.尽管外科旁路手术仍然是治疗严重下肢缺血的金标准,血管内治疗技术正在越来越多被临床所接受.经皮血管成形术及血管内支架已经成为治疗严重下肢缺血尤其是局部动脉狭窄和阻塞伴末端引流血管通畅的有效治疗措施<sup>[20]</sup>.经皮血管成形术对于越来越多的患者成为首选,但是对于胫腓动脉却不提倡<sup>[21]</sup>.Dougherty *et al*<sup>[20]</sup>报道了大样本的肢体远端经血管和开放手术,结果血管成形术相对于开放手术不仅安全,而且非常简便,但是病变越靠近远端,血管内治疗的效果则相应减低.PTA适用于大多数伴缺血性溃疡的糖尿病患者,其对足血管重建是完全有效的.Staffa *et al*<sup>[21]</sup>用PTA治疗了18例患者,随访6 mo后,其有效率达到78%.尽管有文献报道PTA对糖尿病患者的作用差于其他患者,但是这种方法避免了手术治疗甚至于截肢,同时也减少了溃疡的发生<sup>[22]</sup>.Faglia *et al*<sup>[23]</sup>对221例大样本糖尿病足病例做了报道,不论是股部动脉的狭窄或是膝以下部分抑或两者都有,经PTA治疗后,都取得了很好的效果.经股动脉常规插管进行动脉造影,明确狭窄部位后,选择性插管到动脉狭窄部位,交换导管引入球囊导管,充盈球囊扩张动脉,扩张完毕后进行造影观察管腔扩张程度,如有必要可进行再次扩张.注意一次扩张不宜过度,以防撕裂动脉,引起再狭窄.PTA的长期效果一般差于支架植入,支架植入可以较好的

预防再狭窄的发生.如果管腔内伴血栓形成,则可通过导管注入尿激酶等溶栓药物,进行局部溶栓使血管再通.穿刺部位血肿形成,少数患者可以形成假性动脉瘤,通常小心操作可以避免.狭窄血管球囊扩张时破裂是严重的并发症,可以通过重复扩张达到所需的效果,单次扩张压力不宜过大可避免此类并发症的发生.

2.2 糖尿病患者动脉粥样硬化发生的概率约为正常人的4倍,主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉等,其与糖尿病足治疗的基本方法相似,都可以通过PTA,支架植入以及局部溶栓等方法来改善临床症状,促进血运的重建.

总之,介入治疗不管是在糖尿病的病因治疗方面还是在其并发症对症治疗方面都有其独特应用前景.糖尿病作为一种古老的疾病,随着社会老龄化的发展,患者数量将大量增长,对治疗水平也将有更高的要求.在传统的治疗基础上,介入治疗作为一门新兴的学科,借助于不断发展的生命科学和材料科学,以及影像设备的飞速发展,在糖尿病治疗领域中必将发挥越来越大的作用.

## 3 参考文献

- 1 谢平,穆会君,徐卓群,徐汇义,张滨,张樱,诸明,阮钧,蔡兵,吴鸣宇.成人胰岛细胞的分离纯化及初步的临床应用.中华器官移植杂志 2005; 26: 350-352
- 2 Maleux G, Gillard P, Keymeulen B, Pipeleers D, Ling Z, Heye S, Thijs M, Mathieu C, Marchal G. Feasibility, safety, and efficacy of percutaneous transhepatic injection of beta-cell grafts. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1693-1697
- 3 Osama Gaber A, Chamsuddin A, Fraga D, Fisher J, Lo A. Insulin independence achieved using the transmesenteric approach to the portal vein for islet transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 309-311
- 4 Antonello P, Rodoifo A, Camillo R. Islet transplantation: steady progress and current challenges. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2006; 11: 7-13
- 5 李永翔,谭建明.胰腺移植及胰岛移植的现状.国外医学移植与血液净化分册 2005; 3: 29-31
- 6 胡礼炳,徐卓群.胰岛细胞移植的临床免疫问题.国外医学移植与血液净化分册 2005; 3: 32-35
- 7 Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238
- 8 李涛,杜智,孙铭,周道标,孙以鲁,宋继昌,孙绵方. APA微囊猪胰岛的实验研究.中国生物医学工程学报 2005; 24: 507-509
- 9 Zwillich T. Diabetes research. Islet transplants not yet ready for prime time. *Science* 2000; 289: 531-533
- 10 金建,郑景晨.胰腺干细胞移植研究进展.医学综述

- 2005; 11: 1012-1013
- 11 孙超, 金晓龙, 肖家诚. 干细胞移植治疗糖尿病. 上海第二医科大学学报 2005; 25: 431-433
- 12 Kahan BW, Jacobson LM, Hullett DA, Ochoada JM, Oberley TD, Lang KM, Odorico JS. Pancreatic precursors and differentiated islet cell types from murine embryonic stem cells: an *in vitro* model to study islet differentiation. *Diabetes* 2003; 52: 2016-2024
- 13 Brolen GK, Heins N, Edsbacke J, Semb H. Signals from the embryonic mouse pancreas induce differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing beta-cell-like cells. *Diabetes* 2005; 54: 2867-2874
- 14 Magliocca JF, Odorico JS. Embryonic stem cell-based therapy for the treatment of diabetes mellitus: a work in progress. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2006; 11: 88-93
- 15 Oh SK, Choo AB. Human embryonic stem cells: technological challenges towards therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 489-495
- 16 Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Younan P, Imaeda H, Maeda M, Chan L. NeuroD-beta-cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* 2003; 9: 596-603
- 17 Soria B, Roche E, Berna G, Leon-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 157-162
- 18 Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated *in vitro* from pancreatic stem cells. *Nat Med* 2000; 6: 278-282
- 19 李超英, 任智, 姜健. 糖尿病足的诊治进展. 心肺血管病杂志 2005; 24: 63-64
- 20 Dougherty MJ, Young LP, Calligaro KD. One hundred twenty-five concomitant endovascular and open procedures for lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg* 2003; 37: 316-322
- 21 Staffa R, Leypold J, Vojtisek B. Pedal bypass versus PTA (percutaneous transluminal angioplasty) of the crural arteries. *Rozhl Chir* 2003; 82: 516-521
- 22 Gibbons GW, Locke CM. Assessing and treating peripheral vascular disease in diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2003; 10: 256-258
- 23 Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252: 225-232
- 同行评价

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### 专家门诊

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》特设“专家门诊”固定专栏为广大消化病患者搭建一个信息平台, 欢迎副主任医师以上的消化内科、普通外科专家为专栏撰稿(附单位介绍信), 免收出版费, 写作格式如下:

胃溃疡诊断和治疗

个人简介(附3.5 cm × 5 cm照片一张)

通信作者(包括邮政编码、工作单位、部门、科室、机构全称、地址、所在省市、E-mail)

0 引言

1 诊断

2 治疗

3 特色

4 门诊时间