doi:10.11659/jjssx.10E016007

·病例报道·

骨髓间充质干细胞移植治疗反复发作性糖尿病水疱病1例

陈 燕[1],陆德宾[2],吴绮楠[2],梁自文[2],陈 兵[2],邓武权[1,2] (1.重庆市急救医疗中心内分泌肾内科,糖尿病足诊治中心,重庆 400014;2.第三军医大学西南医院内分泌科,重庆 400038)

Application of bone marrow mesenchymal stem cells in treatment of refractory bullosis diabeticorum:a case report

CHEN Yan[1],LU De-bin[1],WU Qi-nan[2],LIANG Zi-wen[2],CHEN Bing[2],DENG Wu-quan[1,2] (1.Department of Endocrinology and Nephrology,Chongqing Emergency Medical Centre,Multidisciplinary Diabetic Foot Medical Center,Chongqing 400014,China;2.Department of Endocrinology,Southwest Hospital,Third Military Medical University,Chongqing 400038,China)

[关键词] 糖尿病水疱病;间充质干细胞;移植
[中图分类号] R587.1 [文献标识码] B [收稿日期] 2016-10-17

糖尿病水疱病是一种自发性非炎性皮肤并发症,其发生与患者合并血管、神经并发症以及血糖波动等关系密切[1-2]。糖尿病水疱大小可以从几毫米到数厘米,常分布于肢端,特别是足部,也可累及全身,通常大多数患者可在2~6周自行或经治疗愈合。若因治疗不当或不及时,糖尿病水疱病可引起糖尿病慢性溃疡,甚至导致截肢[1]。临床中常采用内科保守疗法,比如用无菌注射器抽尽疱液,红外线局部照射促进修复,或中药局部外敷等方法,部分严重者需外科清创[2]。但上述方法疗效欠佳,且易反复,因此针对病因采用临床新技术治疗是治愈该病的关键。在既往的基础和临床研究中,我们使用单个核和间充质干细胞用于糖尿病下肢缺血性病变的治疗,取得了良好的基础和临床疗效[3-5]。鉴于外周血管受累是糖尿病水疱病的重要发病原因之一,干细胞移植治疗在改善下肢缺血性病变中的疗效显著,我们尝试运用骨髓间充质干细胞移植治疗1例反复发作性糖尿病水疱病,术后连续随访9年,迄今未见复发。故现将该病例报告如下。

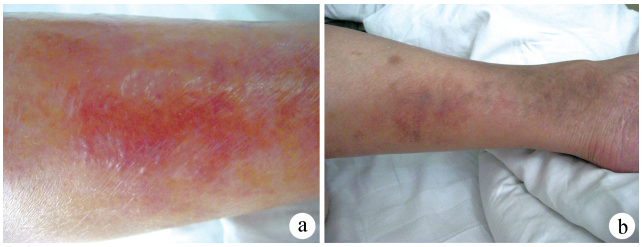
1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,男,55岁,汉族,退休教师,因"反复发作性左下肢红肿热痛伴水疱3年,再发1 d"于2007年4月到西南医院就诊。既往患者于2005年3月出现左下肢红肿热痛,伴水疱形成,经抗感染、抽液等治疗后好转消退;2005年5月上述症状再发,并经检查诊断为"2型糖尿病";2005年7月上述表现复发。辅助检查显示,踝臂指数(ABI)左侧0.72,右侧0.85;双下肢超声显示,左侧股动脉、腘动脉内膜毛糙伴粥样斑块形成,且左侧股总动脉前壁有粥样硬斑形成;双下肢MRA提示,左侧股动脉至穿动脉增粗,左小腿(内侧)胫后动脉内侧见片状增粗迂曲的动脉血管网,左侧小腿静脉回流较对侧延迟,显影纤细。2007年4月患者受凉后出现畏寒发热,上述症状再发。入院查体:左下肢膝关节以下皮肤红肿,皮温高,压痛,后方可见少数水疱,未破溃,可见多处皮肤色素沉着(图1a),右下肢未见类似异常。辅助检查显示,血常规白细胞为17.1×10^9/L,中性粒细胞百分比为15.8×10^9/L;左下肢X射线未见骨髓炎。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 先对患者行抗感染、改善微循环、局部水疱抽放液后保留表皮包扎等常规治疗。待感染得到控制,局部水疱消退(图1b),复查感染指标后行进一步治疗。



a:糖尿病水疱病治疗前;b:糖尿病水疱消退后

图1 常规治疗前后

1.2.2 自体骨髓间充质干细胞制备 患者髂后上嵴常规消毒局部麻醉,穿刺抽骨髓10 mL,采用Ficoll密度梯度离心法分离,留取分离血清培养用。分离骨髓细胞接种于10%的胎牛血清DMEM细胞培养液中,置于37 ℃、5%的CO_2孵箱培养,待贴壁细胞密度达85%时进行传代。培养2周后,弃胎牛血清培养基,生理盐水洗涤2次,加入10%自体血清DMEM培养基,继续培养7 d后收集细胞(于培养结束前5 d进行病原学培养检测),悬浮于10 mL含肝素生理盐水中,光镜下细胞计数板计数后备用。取上述细胞悬液1 mL上流式细胞仪鉴定,同时对细胞进行染色体检测。检测鉴定结果无异常后,取上述细胞悬液按常规给患者进行皮试,结果阴性后进入以下移植程序。移植前30 min给予曲马多100 mg肌肉注射。无菌条件下患肢小腿1 cm间距肌间多点注射,分20~30点注射[3-4]。

2 结果

患者移植治疗48 h后未出现皮肤瘙痒、过敏、溃烂等并发症。复查血、尿、便常规,心电图和肝肾功能无特殊改变,出凝

[基金项目] 重庆市社会民生科技创新专项(cstc2016shmszx130072)
[通信作者] 邓武权,E-mail:dengwuquan@163.com

血时间正常。移植术后连续随访9年,迄今患者未再出现左下肢蜂窝织炎及糖尿病水疱病。

3 讨论

糖尿病水疱病是糖尿病的一种罕见、自发、非炎症性并发症,1930年首次被报道,发病率为0.5% ~2%[6-7]。糖尿病水疱病多发生在合并神经或者血管病变的糖尿病患者,同时在糖尿病前期及新发糖尿病患者中也有报道[8-9]。其发病机制尚不明确,多数学者认为糖尿病病程长、血糖控制差是造成该病的基础[10],感染和手术等是常见诱因[11]。微血管病变及周围神经受损导致皮肤营养障碍,使皮肤脆弱并分离组织液外渗而形成水疱。有患者曾行病理检查发现微血管壁玻璃样变及微血管壁增厚[8],本例报道患者的超声多普勒和磁共振血管成像均提示下肢血管狭窄,与前述文献报道一致,考虑反复发作性糖尿病水疱病系下肢缺血所致。

糖尿病患者抵抗力差,合并下肢缺血易致患肢反复出现感染、水疱甚至溃疡,是导致截肢等高危因素。目前国内外尚未见报道同一患者同一部位反复出现蜂窝织炎合并糖尿病水疱病的病例,这两种病变均考虑与肢体缺血有关[12]。结合既往的研究报道和我们的临床干细胞临床实践,为干细胞移植治愈该病提供了可能。传统治疗严重缺血性下肢血管病变的方式主要依靠药物、手术和介入等治疗,但远期疗效均不理想,容易反复发作[13]。自体干细胞移植是近年来国内外兴起的一项治疗严重糖尿病缺血性下肢血管病变的新技术。干细胞具有多向分化的潜能,在诱导作用下可以分化为血管内皮细胞,形成新生血管。本例报道患者反复发作性糖尿病水疱病在传统治疗无效的情况下,给予自体骨髓间充质干细胞移植治疗后,近、远期均体现出良好的疗效,这可能与改善了下肢供血有关。既往动物实验及临床应用均证实,该治疗技术有确切的促进下肢缺血区域侧支循环建立、改善下肢组织血供的作用[3,14]。彭嘉睿等[15]将成人骨髓干细胞分离后和血管内皮生长因子(VEGF)共同在体外进行培养,得到具有胎儿肝脏激酶(+)、CD34(+)、钙黏蛋白(+)等细胞表面标志物阳性的血管母细胞,随后进一步分化、增殖,在体外得到了具有成熟内皮细胞功能的血管样结构。上述研究进一步证实,骨髓干细胞进行移植后,在局部缺血组织可以形成丰富的毛细血管网,建立侧支循环,增加血液灌流量,改善组织缺血状态。

本例患者自体骨髓间充质干细胞分离培养移植到缺血的下肢后,通过连续9年随访观察,上述蜂窝织炎和水疱病未再复发。结合前述的文献报道,推测移植的干细胞逐渐分化并形成新的毛细血管,随着下肢缺血的纠正,其反复发生的糖尿病水疱病和蜂窝织炎得以治愈。在未来需要进一步设计完成基础试验和临床对照研究,用于证实骨髓干细胞治疗糖尿病水疱病的可能机制。

总之,对于糖尿病下肢狭窄而反复导致蜂窝织炎和水疱病的患者,在其不能或不愿意接受其他改善血供治疗方式时,骨髓间充质干细胞移植治疗的疗效肯定,安全可靠,值得关注和使用。

[参考文献]

[1] Larsen K, Jensen T, Karlsmark T, et al. Incidence of bullosis diabeticorum--a controversial cause of chronic foot ulceration [J]. Int Wound J, 2008, 5(4): 591 - 596. doi: 10.1111/j.1742 - 481X.2008.00476.x.

[2] Shahi N, Bradley S, Vowden K, et al. Diabetic bullae: a case series and a new model of surgical management [J]. J Wound Care, 2014, 23(6): 326, 328 - 330. doi: 10.12968/jowc.2014.23.6.326.

[3] 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.

[4] 陈 兵,陆德宾,梁自文,等.自体骨髓间充质干细胞体外扩增后移植治疗糖尿病足[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(32):6227 - 6230. doi: 10.3969/j.issn.1673 - 8225.2009.32.004.

[5] Lu D, Zhang L, Wang H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α (PGC-1α) enhances engraftment and angiogenesis of mesenchymal stem cells in diabetic hindlimb ischemia[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1153 - 1159. doi: 10.2337/db11 - 1271.

[6] Anand KP, Kashyap AS. Bullosis diabeticorum[J]. Postgrad Med J, 2004, 80(944): 354.

[7] Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2003, 69(2): 105 - 108.

[8] Lopez PR, Leicht S, Sigmon JR, et al. Bullosis diabeticorum associated with a prediabetic state[J]. South Med J, 2009, 102(6): 643 - 644. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181a506d6.

[9] Derighetti M, Hohl D, Krayenbühl BH, et al. Bullosis diabeticorum in a newly discovered type 2 diabetes mellitus[J]. Dermatology, 2000, 200(4): 366 - 367. doi: 18413.

[10] Wilson TC, Snyder RJ, Southerland CC. Bullosis diabeticorum: is there a correlation between hyperglycemia and this symptomatology? [J] Wounds, 2012, 24(12): 350 - 355.

[11] Weerasuriya T, Parupalli N, Chan F. Bullosis diabeticorum following carpal tunnel decompression[J]. BMJ Case Rep, 2012, 2012. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4745.

[12] 于江苏,王颜刚.糖尿病足的发病机制及干细胞移植治疗[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(40):7560 - 7564. doi: 10.3969/j.issn.1673 - 8225.2011.40.035.

[13] 陈明卫,李燕萍,唐益忠,等.不同来源和移植途径的自体干细胞治疗糖尿病缺血性下肢血管病变的随机对照研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(14):6418 - 6423. doi: 10.3969/cma.j.issn.1674 - 0785.2013.14.048.

[14] 宋明显.不同来源干细胞移植治疗糖尿病足分析[J].中国组织工程研究,2012,16(27):5118 - 5125. doi: 10.3969/j.issn.2095 - 4344.2012.27.034.

[15] 彭嘉睿,柯亭羽,车永哲,等.糖尿病足的干细胞治疗[J].生物医学工程与临床,2011,15(4):385 - 389.

(编辑:魏 源)