

局部注射脐带间充质干细胞治疗糖尿病足的效果及潜在机制^{*}

随萍¹ 宋丽娟² 卢颖² 王海滨³

(1. 济宁医学院诊断学教研室, 山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院东院区内分泌科, 山东 济宁 272104;

3. 济宁医学院附属医院创伤骨科, 山东 济宁 272006)

【摘要】 **目的** 研究脐带间充质干细胞(UCMSC)治疗糖尿病足的效果及潜在机制。**方法** 选取 2017 年 2 月~2019 年 6 月济宁市第一人民医院东院区接受诊治的 86 例糖尿病足患者作为观察对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 43 例。对照组患者采用常规疗法治疗,观察组患者接受静脉联合局部注射 UCMSC 治疗。对比两组治疗前后的足部体征评分、Wagner 分级、血清炎症指标、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)水平及总有效率。**结果** 观察组患者治疗后的足部皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、踝肱指数和间歇性跛行评分较对照组明显增加($P < 0.05$),Wagner 分级和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平较对照组明显降低($P < 0.05$),VEGF、bFGF 和 SDF-1 α 水平较对照组明显升高($P < 0.05$)。观察组治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 静脉联合局部注射脐带间充质干细胞治疗糖尿病足能明显减轻患者足部症状,降低患者 Wagner 分级,提高疗效,其机制可能与抗炎和促进血管新生作用相关。

【关键词】 糖尿病;糖尿病足;脐带间充质干细胞;机制

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.11.024

Effect and potential mechanism of local injection of umbilical cord mesenchymal stem cells in treatment of diabetic foot

SUI Ping¹, SONG Lijuan², LU Ying², WANG Haibing³

(1. Department of Diagnostics, Jining Medical College, Jining 272067, Shandong, China;

2. Department of Endocrinology, East Hospital District, Jining First People's Hospital, Jining 272104, Shandong, China;

3. Department of Traumatology and Orthopaedics, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272006, Shandong, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect and potential mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSC) in the treatment of diabetic foot. **Methods** 86 patients with diabetic foot diagnosed and treated from February 2017 to June 2019 were selected as the study objects. According to the random number table method, they were divided into control group and observation group, 43 cases in each group. Patients in the control group were treated with conventional therapy, while patients in the observation group were treated with intravenous injection and local injection of UCMSC. The foot sign score, Wagner grade, serum inflammation index, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and stromal cell derived factor-1 α (SDF-1 α) levels and total effective rate of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The skin temperature, pain degree, skin color, ankle brachial index and intermittent lameness score of the foot in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Wagner grade and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high sensitivity-C reactive protein (hs-CRP) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF, bFGF and SDF-1 α in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group. **Conclusion** Intravenous injection combined with local injection of umbilical cord mesenchymal stem cells has a significant effect on diabetic foot, and the mechanism of action is related to anti-inflammatory and promoting

angiogenesis.

【Key words】 Diabetes; Diabetic Foot; Umbilical cord mesenchymal stem cells; Angiogenesis

糖尿病是一种胰岛功能障碍或胰岛素分泌缺陷导致的以高血糖为特征的代谢性疾病^[1]。在中国成年人中,糖尿病的总体患病率约为 10.9%,而糖尿病前期的患病率高达 35.7%,情形非常严重^[2]。目前,糖尿病的外科疗法有胰岛移植等组织器官移植法,但存在供体不足、免疫排斥风险大以及抗排斥药物昂贵等问题,难以在临床上普及^[3-4];内科疗法有注射胰岛素、口服药物等,虽可不同程度地控制病情,但难以根治糖尿病^[5]。随着医学生物学的发展以及干细胞研究的深入,越来越多的研究者开始关注将干细胞用于糖尿病治疗的可能性及方式。间充质干细胞是一类临床上常见的具有多向分化潜能的组织干细胞,尤其是来源于脐带的间充质干细胞(Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells,UCMSC)具有诸多优点,如来源广、易获取、抗原性低等,且 UCMSC 与胚胎细胞更接近,促创面愈合效果明显优于成体细胞^[6-7]。随着分离培养技术的日趋成熟,UCMSC 成为各种疾病细胞疗法的选择之一^[8-9]。Sun 等^[10]报道,UCMSC 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路而促进糖尿病伤口愈合。Yin 等^[11]通过动物实验证实,UCMSC 可能通过调节免疫器官中的巨噬细胞改善 2 型糖尿病小鼠的病情。但目前有关 UCMSC 治疗糖尿病足的临床研究偏少,尤其是机制研究欠透彻。因此,本研究拟探讨静脉联合局部注射 UCMSC 对糖尿病足患者的影响及可能机制,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月~2019 年 6 月在济宁市第一人民医院东院区接受诊治的 86 例糖尿病足患者随机分为对照组和观察组,每组各 43 例。纳入标准:年龄 18~70 岁;符合《中国糖尿病足诊疗指南》诊断标准^[12];Wagner 分级 II~IV 级;签署知情同意书。排除标准:患有可能影响糖代谢及脂代谢疾病者;合并有严重心脏、脑、肝脏、肾脏、内分泌系统疾病者;患有急性并发症、感染、自身免疫性疾病和恶性肿瘤者;发生酮症酸中毒者;妊娠或哺乳期妇女;对青霉素、链霉素、间充质干细胞及其保存液有过敏或禁忌者。脱落标准:因发生严重不良反应停止治疗者;更换治疗方案者;转院者;失访者。

1.2 治疗方法 对照组患者接受常规治疗,包括采用胰岛素或口服降糖药物控制血糖,降压,降脂,改善循环,营养神经;严格消毒创面后进行清创,取创面分泌物进行细菌培养,根据药敏结果选择抗生素抗感

染;饮食控制;健康教育。观察组患者在常规治疗的基础上静脉和局部注射 UCMSC。UCMSC 的制备:在无菌条件下,取健康正常孕妇产的脐带,用生理盐水冲洗血液。将脐带剪成 1.0~2.0 cm 长脐带段,剔除血管,避免内皮细胞污染。再将脐带剪碎,大小约 1 mm³,将脐带组织块置于培养瓶中,加入无血清培养基,按 1×10³/cm²密度将细胞接种到 75 cm²培养瓶中。置于 37℃、5%CO₂ 培养箱中培养。7 d 后换液,此后 3~4 d 换液 1 次,至 2 周后可见成纤维细胞生长。再用 0.05% 胰蛋白酶消化和收集细胞,传代到新培养瓶中,继续培养。所制备干细胞数>1×10⁷ 个,于无菌条件下分离、培养和传代细胞。收集第 3~5 代细胞,对干细胞形态学、细胞表面标记、分化能力、细菌、支原体、内毒素等病原微生物进行鉴定和检测后再局部注射^[13]。静脉注射方法:剂量为 0.5~1×10⁶/kg。局部注射方法:患者行硬膜外麻醉后,于无菌条件下将干细胞悬液按 3 cm×3 cm 间距于患肢网状多点肌内注射,溃疡严重的患者足部按 1 cm×1 cm 间距注射,尤其是溃疡周围重点注射,注射完毕后用碘伏消毒,敷料覆盖包扎^[14]。静脉注射和局部注射均为 2 次,每次间隔 2 周。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情并同意接受治疗。

1.3 观察指标 ①足部体征:观察和测定患者患足治疗前和治疗后的皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、间歇性跛行以及踝肱指数,每项满分 4 分^[15-16]。②Wagner 分级评估^[17]。0 级:足部无溃疡,但存在溃疡危险因素;I 级:足部表面溃疡,但无感染;II 级:溃疡较深,累及肌肉,但无骨感染或脓肿;III 级:深度感染,伴有骨组织病变或脓肿;IV 级:局限性坏疽,累及趾、足跟或前足背;V 级:全足坏疽。③生化指标:分别在治疗前和治疗结束后采集清晨空腹静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)水平,采用免疫比浊法检测患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。④疗效评估^[18]。痊愈:患者足部溃疡创面完全愈合,血液循环通畅且无明显的不适感;显效:患者足部溃疡创面愈合面积>50%,血液循环明显改善且不适感减轻;有效:患者足部溃疡创面出现愈合,血液循环有好转;无效:患者足部溃疡症状无明显改善,甚至恶化。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以百分率表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组足部体征比较 两组患者治疗前的足部皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、踝肱指数和间歇性跛行评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者治疗后的足部皮肤温度、疼痛程度、皮

表 1 两组患者一般资料比较 [$n/(x \pm s)$]

Table 1 Comparison of general information between the two groups

一般资料	对照组($n=43$)	观察组($n=43$)
性别(男/女)	26/17	25/18
年龄(岁)	57.56±5.47	57.31±5.62
病程(年)	8.34±2.56	8.42±2.61
Wagner 分级		
Ⅱ级	18	17
Ⅲ级	16	16
Ⅳ级	9	10

肤色泽、踝肱指数和间歇性跛行评分明显增加($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组足部体征比较($x \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of foot signs between the two groups

组别	<i>n</i>	时间点	皮肤温度	疼痛程度	皮肤色泽	间歇性跛行	踝肱指数
对照组	43	治疗前	2.29±0.42	1.35±0.22	1.25±0.22	1.49±0.31	1.02±0.24
		治疗后	2.46±0.45 ^①	1.60±0.29 ^①	1.68±0.27 ^①	1.97±0.35	1.65±0.33 ^①
观察组	43	治疗前	2.31±0.40	1.37±0.23	1.24±0.24	1.51±0.30	1.05±0.23
		治疗后	2.85±0.51 ^②	2.05±0.36 ^②	2.17±0.32 ^②	2.39±0.38 ^②	2.17±0.37 ^②

注: 与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

2.3 两组 Wagner 分级比较 两组患者治疗前 Wagner 分级比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.081, P = 0.960$), 观察组患者治疗后 Wagner 分级明显低于对照组($\chi^2 = 9.444, P = 0.024$), 见表 3。

表 3 两组 Wagner 分级比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Comparison of Wagner grading between the two groups

组别	<i>n</i>	时间点	I级	II级	III级	IV级
对照组	43	治疗前	0(0.00)	18(41.86)	16(37.21)	9(20.93)
		治疗后	12(27.91)	18(41.86)	10(23.26)	3(6.97)
观察组	43	治疗前	0(0.00)	17(39.53)	16(37.21)	10(23.26)
		治疗后	26(60.46)	10(23.26)	6(13.95)	1(2.33)

2.4 两组血清炎症因子水平比较 两组患者治疗前的血清 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组比较, 观察组治疗后的血清

TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 水平明显降低($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组血清炎症因子水平比较($x \pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups

组别	<i>n</i>	时间点	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)
对照组	43	治疗前	25.98±4.60	14.81±2.45	13.35±3.17
		治疗后	19.74±4.22 ^①	11.59±2.23 ^①	10.82±2.96 ^①
观察组	43	治疗前	26.05±4.63	14.76±2.42	13.39±3.22
		治疗后	16.57±4.19 ^②	9.57±2.01 ^②	8.61±2.85 ^②

注: 与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

2.5 两组血清 VEGF、bFGF、SDF-1 α 水平比较 两组患者治疗前的血清 VEGF、bFGF、SDF-1 α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者治疗后的血清 VEGF、bFGF、SDF-1 α 水平明显升高($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组血清 VEGF、bFGF、SDF-1 α 水平比较($x \pm s$)

Table 5 Comparison of serum VEGF, bFGF, SDF-1 α levels between the two groups

组别	<i>n</i>	时间点	VEGF (ng/L)	bFGF (ng/L)	SDF-1 α (ng/L)
对照组	43	治疗前	196.37±41.93	299.28±19.02	443.93±44.74
		治疗后	218.82±45.27 ^①	347.10±22.83 ^①	513.26±48.83 ^①
观察组	43	治疗前	195.96±41.80	297.56±19.34	450.38±43.91
		治疗后	260.23±49.05 ^②	385.22±24.46 ^②	612.35±50.25 ^②

注: 与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

2.6 两组临床疗效比较 观察组的总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 8.807, P = 0.032$), 见表 6。

3 讨论

研究显示, 50 岁以上糖尿病患者中糖尿病足发病率高达 8.1%^[19]。糖尿病足可引起局部神经、血管或皮肤损伤, 甚至累及骨骼, 导致患侧足进行性坏死^[20]。

表 6 两组临床疗效比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 6 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	43	8(18.60)	12(27.91)	18(41.86)	5(11.63)	88.37
观察组	43	19(44.19)	13(30.23)	9(20.93)	2(4.65)	95.35

据空军总医院研究者报道,2001 年~2015 年,该院的糖尿病足患者总截肢率达到 18.24%,截肢患者的血糖明显较难控制,炎症指标明显较高,营养学指标明显较差,下肢血管并发症风险明显增加^[21]。

间充质干细胞是一类具有自我更新和增殖分化能力的成体干细胞,在相应的条件下可以分化为神经细胞、肌细胞、脂肪等^[22-23]。虽然骨髓是间充质干细胞的主要来源,研究也较为透彻,但存在取材有创、细胞含量和增殖分化能力偏低以及易受年龄影响等缺点,限制了骨髓间充质干细胞的应用^[24]。近年来 UCMSC 取代骨髓间充质干细胞成为干细胞领域研究热点^[25]。李翰宇等^[26]通过动物研究发现,腹腔注射 UCMSC 能够有效治疗 2 型糖尿病,尤其是高剂量 UCMSC 能够修复胰腺组织,增加 β 细胞数量,改善 β 细胞功能,减轻胰岛素抵抗。李晓玲等^[13]采用 UCMSC 移植治疗中老年 2 型糖尿病下肢血管病变,能够明显改善患者下肢缺血临床症状,升高皮温、经皮氧分压和踝肱指数值,减轻患者肢体疼痛。何晏清^[27]证实,UCMSC 移植较常规治疗能够更有效地促进 2 型糖尿病皮肤溃疡创面愈合,降低创面感染风险,进而改善患者生活质量。本研究结果显示,治疗后观察组患者足部皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、踝肱指数和间歇性跛行评分明显高于对照组,Wagner 分级 I~II 级的患者比例明显低于对照组,且总有效率高于对照组,说明在常规治疗基础上,采用静脉注射联合局部注射 UCMSC 治疗糖尿病足能够取得更好的治疗效果。

炎症反应不仅会促使大量的炎症细胞在创面局部浸润以及炎症细胞因子分泌的增加,抑制血管新生和肉芽增生,还会增强蛋白酶活性和促进肉芽的水解,进而干扰创面的修复。TNF- α 在炎症反应激活早期异常分泌,介导炎症级联反应,损伤内皮细胞和成纤维细胞,影响创面修复^[28]。邹译娴等^[29]研究结果显示,糖尿病足患者局部注射自体脂肪干细胞可以减少炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、VCAM-1 的分泌,有助于减轻糖尿病足创面的炎症反应以及创面的修复。蔡德南等^[30]采用 UCMSC 治疗 II 度烧伤患者,能够明显抑制患者血清 TNF- α 和 IL-1 水平的升高,明显促进肉芽组织新生。Girdlestone 等^[31]报道,在皮肤烧伤和烫伤中,UCMSC 能够抑制炎症细胞因子分

泌,有利于血管新生,促进皮肤的重建与修复。

VEGF、bFGF 和 SDF-1 α 是与糖尿病足溃疡创面修复密切相关的指标,均可促进肉芽组织生长以及瘢痕形成。VEGF 具有增加血管通透性,促血管生成和伤口修复作用,其表达减少是导致糖尿病足久久不愈的原因之一^[32]。梁清月等^[33]报道,VEGF 在糖尿病足患者下肢组织中呈低表达,如补充外源性 VEGF 能够促进血管新生以及溃疡组织愈合。bFGF 能够诱导血管内皮细胞、成纤维细胞增殖和迁移,促进上皮和肉芽组织增生,进而启动和加速创面修复进程^[34]。SDF-1 α 可通过诱导内皮祖细胞迁移而促进血管新生和创面愈合,而 SDF-1 α 表达受到抑制后,糖尿病患者伤口新生血管明显减少,炎症反应却加剧,提示 SDF-1 α 是糖尿病足的治疗靶点之一^[35-36]。在本研究中,观察组患者治疗后的血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 水平明显低于对照组,而血清 VEGF、bFGF、SDF-1 α 水平明显高于对照组,说明抗炎和促进血管新生可能是静脉注射联合局部注射 UCMSC 治疗糖尿病足的潜在机制。

4 结论

静脉联合局部注射脐带间充质干细胞治疗糖尿病足,能明显减轻患者足部症状,降低患者 Wagner 分级,提高临床疗效,其机制可能与脐带间充质干细胞的抗炎和促血管新生作用相关。

【参考文献】

- CHEN C, COHRS C M, Stertmann J, *et al.* Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(9): 943-957.
- WANG L, GAO P, ZHANG M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- JIN S M, KIM K W. Is islet transplantation a realistic approach to curing diabetes[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(1): 62-66.
- GAMBLE A, PEPPER A R, BRUNI A, *et al.* The journey of islet cell transplantation and future development[J]. *Islets*, 2018, 10(2): 80-94.
- FARZAEI F, MOROVATI M R, FARJADMAND F, *et al.* A mechanistic review on medicinal plants used for diabetes mellitus in traditional persian medicine[J]. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2017, 22(4): 944-955.
- SALEM H K, THIEMERMANN C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(3): 585-596.
- VAN PHAM P, TRUONG N C, LE P T, *et al.* Isolation and proliferation of umbilical cord tissue derived mesenchymal stem cells for clinical applications[J]. *Cell Tissue Bank*, 2016, 17(2): 289-302.

- [8] PÁTH G, PERAKAKIS N, MANTZOROS C S, *et al.* Stem cells in the treatment of diabetes mellitus - Focus on mesenchymal stem cells[J]. *Metabolism*, 2019, 90: 1-15.
- [9] SUN X, HAO H, HAN Q, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 241.
- [10] SUN T J, TAO R, HAN Y Q, *et al.* Therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells with Wnt/ β -catenin signaling pathway pre-activated for the treatment of diabetic wounds[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2460-2464.
- [11] YIN Y, HAO H, CHENG Y, *et al.* The homing of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and the subsequent modulation of macrophage polarization in type 2 diabetic mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 235-245.
- [12] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(4): 251-258.
- [13] 李晓玲, 朱旅云, 宋光耀, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗糖尿病下肢血管病变[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(23): 3670-3675.
- [14] 郭剑, 李晓燕, 李辉, 等. 人脐带间充质干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(2): 191-192.
- [15] 胡景胜, 尹士男. 糖尿病足诊断与防治[M]. 北京: 金盾出版社, 2010: 42.
- [16] 于崇岗, 崔中平, 刘长江. 脐血干细胞移植治疗糖尿病足 11 例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(23): 4593-4596.
- [17] 王晓军, 郝凤杰. 不同 Wagner 分级糖尿病足患者的临床及治疗特点[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11): 2383-2388.
- [18] 侯小丽, 徐俊, 王鹏华, 等. 复方黄柏液辅助治疗糖尿病足溃疡的临床疗效分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22: 159-163.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅲ)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 92-108.
- [20] 张广颖, 罗文英, 祖永刚, 等. 高压氧联合西洛他唑对糖尿病足患者微血管病变的影响[J]. *西部医学*, 2017, 29(10): 1397-1400, 1405.
- [21] 徐波, 杨彩哲, 吴石白, 等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(1): 24-28.
- [22] MORTADA I, MORTADA R. Epigenetic changes in mesenchymal stem cells differentiation[J]. *Eur J Med Genet*, 2018, 61(2): 114-118.
- [23] 李得志, 于欣欣, 吴福玲, 等. hp-MSCs 对 RSV 引起小儿毛细支气管炎的保护作用及机制研究[J]. *西部医学*, 2018, 30(3): 341-346.
- [24] BAKSH D, YAO R, TUAN R S. Comparison of proliferative and multiline age differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(6): 1384-1392.
- [25] KARAHUSEYINOGLU S, CINAR O, KILIC E, *et al.* Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 319-331.
- [26] 李翰宇, 连晓芬, 孙天慧, 等. 不同剂量下腹腔注射人脐带间充质干细胞对治疗 2 型糖尿病大鼠的有效性研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(24): 191-194.
- [27] 何晏清. 脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病足皮肤溃疡的临床研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(4): 532-534.
- [28] VASEGHI H, PORNOUR M, DJAVID G E, *et al.* Association of the gene expression variation of tumor necrosis factor α and expressions changes of dopamine receptor genes in progression of diabetic severe foot ulcers[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(11): 1213-1219.
- [29] 邹译娴, 邹晓玲, 吴源陶. 自体脂肪干细胞局部注射对糖尿病足创面愈合及细胞因子、Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(9): 985-988.
- [30] 蔡德南, 陈斐, 王木盛. 脐带间充质干细胞移植对烧伤患者新生肉芽组织 EGF 及 VEGF 表达的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(5): 740-744.
- [31] GIRDLESTONE J. Mesenchymal stromal cells with enhanced therapeutic properties[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(12): 1405-1416.
- [32] ANGUIANO-HERNANDEZ Y M, CONTRERAS-MENDEZ L, DE LOS ANGELES HERNANDEZ-CUETO M, *et al.* Modification of HIF-1 α , NF- κ B, IGFBP-3, VEGF and adiponectin in diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2019, 46(1): 35-44.
- [33] 梁清月, 卢建文, 黄水庆, 等. 血管内皮生长因子在糖尿病足溃疡患者下肢组织中的表达及意义[J]. *解剖学研究*, 2014, 36(3): 200-203.
- [34] HONNEGOWDA T M, KUMAR P, KUMAR S, *et al.* Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing[J]. *Plast Aesthet Res*, 2015, 2(5): 239-242.
- [35] SHEN L, GAO Y, QIAN J, *et al.* The role of SDF-1 α /Rac pathway in the regulation of endothelial progenitor cell polarity: homing and expression of Rac1, Rac2 during endothelial repair[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365(1/2): 1-7.
- [36] BERMUDEZ D M, XU J, HERDRICH B J, *et al.* Inhibition of stromal cell-derived factor-1 α further impairs diabetic wound healing[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(3): 774-784.

(收稿日期: 2020-02-24; 修回日期: 2020-08-07; 编辑: 黎仕娟)