

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.052

糖尿病足治疗新进展*

赵青松 赵楠 夏楠 李明 毕长龙 成志锋[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:糖尿病足溃疡是糖尿病的常见慢性并发症,以高发生率、高致残率、经济负担重,治疗时间长及高死亡率严重影响病人的生活质量甚至威胁生命,我国糖尿病协会于2010年11月14日公布我国糖尿病的患病者已达9240万,除此之外糖尿病前期患者已达1.482亿。而在糖尿病患者中糖尿病足的发病率达到1.7%-11.9%;糖尿病患者中有15%的患者一生中有患糖尿病足的倾向,因此对于糖尿病足的治疗显得尤为重要,本文从糖尿病足的病因、机制,微环境变化着手,重点阐述糖尿病足传统的中西医疗法及目前的手术、介入及干细胞治疗方法的近况,旨在探讨各种方法的优点和不足及可开拓的空间,为进一步治疗糖尿病足提供一定的理论依据,为糖尿病足新方法的研究提供一些新的思维方式。

关键词:糖尿病足;病因机制;治疗方法;干细胞

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5595-04

New Progress on Treatment of Diabetic Foot*

ZHAO Qing-song, ZHAO Nan, XIA Nan, LI Ming, BI Chang-long, CHENG Zhi-feng[△]

(The Fourth Hospital of Harbin Medical University Endocrinology Branch, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Diabetic foot ulceration is a common chronic complications of diabetes. With high incidence, high morbidity, economic burden, the long duration of treatment and high mortality seriously, it influences patients' quality of life and even threatens their lives, our Diabetes Association in November 2010, announced that the prevalence of diabetes in China has reached 92.4 million, in addition to patients with pre-diabetes has reached 148.2 million. In the incidence of diabetes in patients with diabetic foot reach 1.7% -11.9%; 15% of the patients with diabetes suffer from diabetic foot, so it is particularly important to treat diabetic foot. This article is based on the change of diabetic foot mechanisms, micro-environment, focuses on recent therapy of traditional Chinese and Western medicine and surgery, intervene and stem cell treatment of diabetic foot, aims to explore the advantages and disadvantages of the various methods and to open up the space for further treatment of diabetes, which provide a certain theoretical basis for the study of new methods and some new ways of thinking.

Key words: Diabetic foot; Cause of mechanism; Treatment; Stem cells

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5595-04

糖尿病是当今世界上公认的医学难题,我国糖尿病协会于2010年11月14日公布我国糖尿病的患病者已达9240万,除此之外糖尿病前期患者已达1.482亿^[1]。而糖尿病足溃疡是糖尿病的常见的慢性并发症之一,以高发生率、高致残率和高死亡率严重影响病人的生活质量甚至威胁生命^[2]据文献报道在糖尿病患者中糖尿病足的发病率达到1.7%-11.9%^[3]。有15%的糖尿病患者一生中有患糖尿病足的倾向^[4]。因此对于糖尿病足的治疗显得尤为重要。

1 糖尿病足的病因机制

对于糖尿病足的病因机制现在目前比较认可的是足三元机制

1.1 血管病变

有研究表明由血管病变引起的糖尿病足约占糖尿病足病因的20%。血管病变可分为大血管病变和微血管病变,微血管

病变以动脉粥样硬化弥漫性病变为主^[5]其中微血管病变是糖尿病并发症最早出现的并发症,同时也是其它并发症的基础。有研究表明糖尿病足患者的微血管内部基底膜增厚导致血管狭窄、甚至闭塞,血管通透性增高、顺应性降低,血细胞聚集、血小板粘附^[6],血管病变、血流减慢、血液理化性质改变,这些因素相互作用加重微循环恶化。而大血管的病变主要指的是大中动脉的改变,其因素主要包括氧化应激、胰岛素抵抗、细胞因子刺激等^[7],这些病理变化又加重了糖尿病足部的溃烂。

1.2 神经病变

有学者称神经病变为微血管神经病变,原因是认为糖尿病神经病变主要是由微循环障碍导致神经养分不足从而表现为感觉减退,甚至消失。文献表明糖尿病足的患者有90%患者出现糖尿病周围神经病变^[8]临床特点表现为对称性的和非对称性的神经病变表现。对称性的表现为麻、凉、疼。病变晚期由于神经损伤严重,部分患者可出现疼痛减轻的症状。发作时间多表

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金重点项目(ZD201108)

作者简介:赵青松(1985-),男,硕士研究生,研究方向:人脐带间充质干细胞治疗糖尿病,E-mail:zqsjxw@126.com

[△] 通讯作者:成志锋(1963-),女,硕士研究生导师,Email:wgcgczf@vip.sina.com

(收稿日期:2014-02-19 接受日期:2014-03-15)

现为午夜痛、遇寒冷加重等。而非对称性神经病变多表现为下肢肌肉萎缩,导致足部畸形,甚至形成 Charcot 关节^[8]而关节的畸形又导致足底部的受压力不平衡,从而加重足部的溃疡。

1.3 糖尿病足感染

感染是糖尿病足发生的诱导因素和加重因素,糖尿病足患者感染率达到 58%。包括革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌在内的多种需氧细菌和真菌的混合感染。以上感染在严重的糖尿病足溃疡中占绝对的比例,其中又以革兰阳性表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌为主^[9]。

1.4 有学者研究了糖尿病足的微环境

发现与对照组相比较糖尿病足患者的表皮、溃疡面、及成纤维细胞中缺乏 IGFβ₁,而 IGF-I 有促进伤口愈合的作用^[10]。有研究表明 IGF-2 在皮肤和溃疡面上高度表达并且 IGF-2 受体结合共同阻断 TGFβ₁ 从而对伤口的愈合产生一定的影响,但在糖尿病足溃疡面及上皮组织中 TGFβ₂ 和 TGFβ₃ 因子表达上调而 TGFβ₁ 因子表达下降,是否对糖尿病足的溃烂的创面产生一定的影响^[11]。同时有人也发现在糖尿病足溃烂的创面血小板来源的生长因子(PDGF)及 NO 表达均减少,也可能是影响愈合的因素。

正常创面的愈合主要是由于组织的收缩减少疤痕的面积从而促进愈合的,而糖尿病足溃疡的愈合主要靠糖尿病足上皮的增生和皮下胶原蛋白及细胞角蛋白的增生而形成的^[12]。有研究表明,糖尿病足患者溃烂组织中的成纤维细胞的功能受损,细胞角蛋白的分泌下降。同时与炎症有关的白细胞、中性粒细胞、巨噬细胞的含量均下降,这些因素都影响着糖尿病足组织的愈合。同时组织的修复和金属蛋白酶有关,而糖尿病足患者的细胞外的微环境与对照组相比金属蛋白酶的含量上调而金属蛋白酶的阻碍物的含量下调^[13]也对愈合产生一定的影响。同时高糖毒性也引起下肢血管受损,影响着血管内皮细胞的再生,阻碍细胞的分化,减少酪氨酸受体的粘附,阻断细胞信号的传导^[14]这些微环境的变化均影响着糖尿病足溃疡组织的愈合。

2 目前的主要治疗方法

2.1 西医内科治疗

内科主要应用药物改善循环、防止感染上,有以下几方面:1、控制血压,血糖,血脂;2、应用改善循环的药物,抗凝、抗血栓的药物;3、如有神经病变,还应加入营养神经的药物,如:甲钴胺等;4、消炎、解痉、对症,药敏实验确定细菌敏感的抗生素,应用山莨菪碱、生长因子、胰岛素敷料等^[15];5、清创换药治疗,对于局部波动处、内有脓液者。低位切开减压、张力。再次清除隔膜,充分引流脓液,分次清除坏死的组织,去除有的失活组织和胼胝以全面暴露伤口。

2.2 中医内科治疗

中药治疗在中医治法中占有重要地位,尤其在糖尿病足溃疡的治疗中起着举足轻重的作用。有以下方法:用金银花、芒硝、花粉、蒲公英、白芷,防风、血竭,当归、乳香,儿茶,水煎灭茵泡脚加碘伏涂抹,明显加快愈合时间^[16]。有研究表明外用芒硝治疗糖尿病足患者的有效率高达 95.8%,而普通护理对照组为 87.8%^[17]。另外京万红软膏在治疗糖尿病足方面也有明显的效果,中医是我国的传统医学,在研究糖尿病足治疗方面有重大的贡献,临床上治疗糖尿病足辅以中医治疗也取得了较佳的效

果,但是也存在着诸多局限性,大样本的临床观察也较少,在某些机理方面还不是很清楚,需要进一步论证和继续研究。

2.3 手术治疗

人工血管旁路移植术:主股动脉转流已得到了广泛应用,其疗效确切,远期 10 a 通畅率为 75%~80%^[18],最新表明在旁路移植术中加入“the radial forearm flap”可以使得血流速度加快,2a 通畅率为 89%^[19],但是血管旁路移植术的关键因素在于年龄、血管、糖代谢、终末肾病、血管的长度及质量,在这些因素控制好的前提下再进行血管旁路移植可以提高复发概率^[20]。周围神经松解术自 1982 年行第一例糖尿病周围神经病变神经松解术以来,其研究结果表明周围神经松解术可以使大约 88% 的患者的疼痛缓解,85% 的患者感觉恢复。最新研究表明对于小腿的神经阻滞侧面阻滞的效果要远远优于在腘窝处的神经阻滞,此研究结论认为神经松解术及神经阻滞可以改善糖尿病周围神经病的症状^[21]。

2.4 介入治疗

介入疗法来自于介入放射学,是用放射仪器做导向,将特质的导管经人体的血管治疗疾病,介入疗法早已在心脏、肿瘤方面得到广泛的应用。应用介入治疗糖尿病足也有一定的局限性,对于狭窄长度比较短的血管效果较好,目前的介入方法主要有:腔内支架介入治疗、Deep 球囊介入治疗。有研究表明在 Deep 球囊治疗后留置溶栓的药物效果更好,是救肢率远大于血管通畅率的关键点^[22]。有人对 267 位患者进行回顾性研究,其中有效率的可达 82%,但死亡率可达 16%,但这些死亡的患者大多具有全身的动脉粥样硬化、心脑血管疾病,而不是球囊介入法所导致的死亡,但是治疗后的再次闭合则是介入治疗的难点^[23]。

生长因子治疗:在糖尿病足溃疡的微环境中我们已经探讨了生长因子对糖尿病足溃疡的影响,因此在治疗中有学者采用 PDGF 治疗糖尿病足,通过 PDGF 增加成纤维细胞的数量,促进细胞的迁移及平滑肌的增生取得了好的效果^[24]。有学者也用表皮生长因子(EGF),及成纤维细胞生长因子(FGF)作为增生因子也取得了很好的效果。对于生长因子的研究最多的是血管内皮生长因子(VEGF),研究表明 VEGF 可以动员干细胞的增生,动员细胞在血管内皮的微环境内扎根从而加速伤口愈合^[25]。

2.5 基因治疗

也有学者把上述的控制生长因子产生的基因转染到质粒当中再转染到糖尿病足模型中取得了良好的效果^[26]。

2.6 皮肤替代治疗

有学者对于创面过大的糖尿病足患者进行同体植皮治疗取得了良好的效果。在治疗 12 周后植皮患者的愈合率达到 56%,而未植皮患者愈合率仅为 38%。随着科技的发展越来越多的皮肤替代物起到作用。例如来源于病人头皮根部细胞分化的产物 EpiDex,来源于自愿者捐赠的去免疫性的皮肤 GrafJaket,及人成纤维细胞来源的皮肤替代物 Dermagraft 越来越受到人们的重视,就目前来说价格较高是皮肤替代疗法的一个缺点^[27]。

高压氧疗法:糖尿病足溃疡周围组织严重缺氧,而我们利用高压氧疗法可以有效改善溃疡组织的缺氧环境,有研究表明高压氧疗法可以有效地改善坏死部分的缺氧环境,促进血管内皮细胞动员并修复血管,从而促进溃疡的愈合、同时还可以改善主要并发症的发生率,但是其治疗价格昂贵是其缺点之一,如何明确高压氧疗在糖尿病足治疗中的地位是治疗的关键^[28]。

激光治疗:糖尿病足患者比较喜欢选择激光治疗方法,早期的研究显示激光治疗能够促进伤口愈合。现在已经尝试用氨、CO₂、KTP 组合成的激光束来治疗糖尿病足溃疡,从而促进其愈合,有人把 23 个糖尿病足患者分为实验组和对照组,进行激光治疗,在跟踪 20 周后结果发现实验组中 8 位患者痊愈而对照组中仅仅 3 人痊愈,激光治疗的患者收到了良好的效果^[29]。

足部预防治疗方法:最好的治疗方法就是预防。足部溃疡的预防需要协调好以下方面:对糖尿病足患者进行足部护理的教育、预防性的足部皮肤和指甲部治疗、穿防护鞋等。其它的还包括适当缓解脚部压力、避免脚部浸泡等。同时加强糖尿病足治疗队伍的配比,最好治疗团队里有一位内科医生、一位外科医生、一位足病医生、一位护士、一位教育者、一位矫形师及一位管理者,在治疗过程中相互配合达到最好的效果^[30]。

2.7 干细胞治疗糖尿病足

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞,随着生物科技的发展,干细胞以其独特的分化潜能以及增殖能力受到越来越多的关注。分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞因为涉及伦理问题很少应用到临床上,而应用成体干细胞不存在伦理问题。

而脐带血造血干细胞大多为异体提取,进行治疗可能会产生免疫排斥反应,并且能提取的间充质干细胞数量很少,故至今很少有人使用。间充质干细胞的主要来源包括脐带和骨髓。

间充质干细胞在治疗疾病方面已有一定得研究。1997 年研究表明心肌细胞可由 MSC 诱导,而且可以表达肌钙蛋白 I 和肌间蛋白为心肌梗死的治疗开辟了方向^[31]。2004 年做了关于 MSC 促进肾小管上皮细胞增生的研究,证实了 MSC 在急性肾衰竭中修复肾实质细胞及恢复肾功能中的意义^[32]。美国人发现体外传代大鼠及人的 MSC,一定条件下可分化为神经元等。因此对于糖尿病足的治疗已经进入细胞治疗的时代^[33]。

最早使用自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病这一技术的是日本 2001 年进行的。日本关西医科大学的医生用自体骨髓干细胞移植(直接腓肠肌内注)取得了一定的效果^[34]。在国内最早开展了这一技术的是首都医科大学宣武医院谷涌泉自 2003 年开展自体骨髓干细胞移植,采用下肢缺血肌肉局部注射同时经下肢动脉导管注射的方法,目前该院已经治疗了 200 余例,取得了一定疗效^[35]。而国内首次用外周血干细胞治疗下肢缺血疾病的是黄平用腓肠肌注射的办法治疗下肢缺血^[36]。国外于 2004 年用自体外周血干细胞通过腓肠肌注射的办法治疗下肢缺血有明显的效果。

国内有人将 52 例有糖尿病下肢血管病的患者采用骨髓干细胞移植和外周血干细胞移植治疗,结果发现在主观和客观疗效评价方面均无明显差异($P > 0.05$)^[37],提示二种不同来源干细胞治疗下肢缺血在血管新生方面疗效相当。自体干细胞移植治疗糖尿病虽然避免了免疫排斥的发生,但是仍有不少问题,如:采用外周血需要用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)动员,对于贫血较重的患者会有一定的影响。而骨髓自体干细胞移植不适用于遗传性疾病,受到临床应用的限制。

脐带中富含造血、间充质、神经及内皮等多种干/祖细胞,其中间充质干细胞来源分四种:(1)、来源于 Wharton's jelly(wJ);(2)、来源于脐血管周围;(3)、来源于脐血;(4)、来源于脐静脉血管内皮。有研究表明来源于 Wharton's jelly(wJ)的间充质干

细胞能分化为心肌细胞、脂肪细胞、肌肉细胞、软骨细胞等;同时还包括胰岛素分泌因子 IGF-I 和 IGF-I 联合蛋白,表皮生长因子。神经细胞、胰岛素分泌细胞^[38],并于 2010 年发现能分化成血管内皮细胞^[39]。而且可能是骨髓和外周血分离的间充质干细胞的前体。虽然与外周血和脐带血培养生成干细胞的能力相比骨髓生成干细胞的能力强,但随着时间的延长骨髓的间充质干细胞的增殖和分化能力降低,相比之下脐带间充质干细胞在体外培养体系中能快速增殖,传代后 3~5 d 能增殖 4 倍,十代后速度无减慢,增殖能力很强^[38]。间充质干细胞来源丰富,便于采集、可以大规模复制并且应用于临床^[40]脐带间充质干细胞 MHC—II 可以使得 NK 细胞的杀伤力降低,由于从脐带分离出的间充质干细胞不表达 MHC—II,并且增加 NK 细胞数目,因此更容易使得形成免疫耐受,证明免疫排斥反应极低^[40]脐带间充质干细胞的优势明显,但是临床应用并不多,必将为糖尿病足的治疗提供了一个新方法。

糖尿病足是糖尿病的严重并发症,其高截肢率高死亡率加重了患者、家庭乃至社会的经济负担,对于糖尿病足的治疗不应该只是以上几种治疗方法,对于不同的患者采取一种或者几种方法同时治疗效果可能会更明显,同时还要控制血糖血脂等可能影响糖尿病足愈合的因素,全面考虑,综合治疗才是正确的选择,对于糖尿病足的治疗相信还有很多方法值得我们去探索。

参考文献(References)

- [1] Yang W, Lu J Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- [2] 胡善联, 刘国恩, 许樟荣, 等. 我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状[J]. 中国卫生报, 2008, 27(8): 5-8
Hu Shan-lian, Liu Guo-en, Xu Zhang-rong, et al. Diabetes epidemiology and disease economic burden Research [J]. Chinese Health Economics, 2008, 27, 8 (306): 5-8
- [3] Fritschi C, Preventive care of the diabetic foot[J]. Nuts clin NoAh Am, 2001, 36(2): 303-304
- [4] J. -L. Besse, T. Leemrijse, P. -A. Deleu, Diabetic foot: The orthopedic surgery angle[J]. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2011, 97(3): 314-329
- [5] Dalla Paola, L. E. Faglia. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach [J]. Curr Diabetes Rev, 2006, 2(4): 431-447
- [6] 谭莹. 糖尿病足综合治疗的体会. 中国医学创新, 2009, 6(15): 85
Tan Ying. Comprehensive treatment of diabetic foot experience [J]. Chinese medical innovation, 2009, 6(15): 85
- [7] Lengua, Francisco Madrid. Temporal venous arterialization of the diabetic foot[J]. Jornal Vascular Brasileiro, 2010, 9(1): 14-20
- [8] Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers[J]. N Eng J Med, 2004, 351: 48-55
- [9] Lipsky BA, Berndt AR, Deery HG, et al. High Diabetic foot infections [J]. Plast Reconstr Sur, 2006, 117: 212-238
- [10] Blakytyn R, Jude EB. Lack of insulin-like growth factor 1 in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers [J]. J. Patbol, 2000, 190(5): 589-594
- [11] Jude EB, Blakeytyn R. Transforming growth factor-beta 1,2,3 and receptor Type I and II in diabetic foot ulcers [J]. Diabet Med, 2002, 19(6): 440-447
- [12] Shaun R, Brown, Lora Melman, Eric Jenkins. Collagen type I: III

- ratio of the gastroesophageal junction in patients with paraesophageal hernias[J]. *Surg Endosc*, 2011, 25: 1390-1394
- [13] Lobmann R, Schulta G. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28:461-471
- [14] Spravchikov N, Sizyakov G. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications [J]. *Diabetes*, 2001, 50 (7):1627-1635
- [15] 刘善达,李俊权,林玉亮,等. 山莨菪碱软膏在糖尿病足溃疡治疗中的应用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(3):236
Shan-Da, Li Jun-quan, Lin Yu-liang, et al. The Anisodamine ointment in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Chinese Endocrinology and Metabolism*, 2002, 18 (3): 236
- [16] 赵美玲,徐玉云,张日欣,等. 碘伏与中药煎剂合用治疗糖尿病足的临床研究. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(11):1428
Zhao Mei-Ling, Xu Yu-yun, Zhang Ri-xin, et al. Iodophor combined with traditional Chinese medicine decoction clinical studies for the treatment of diabetic foot[J]. *Traditional Chinese Medicine*, 2005, 14 (11): 1428
- [17] 陆晔. 芒硝外敷及护理干预在糖尿病足治疗中的应用研究[J]. *临床医学实践杂志*, 2010, 14 (8):38
Lu Ye. mirabilite and nursing intervention in the treatment of diabetic foot[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2010, 14(8): 38
- [18] Mamode N, Scott RN. Graft type for femoropopliteal by pass surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 35(2): 1487
- [19] Tukiainen E; Laurila, K. Internal arteriovenous fistula within a radial forearm flap--a novel technique to increase femorodistal bypass graft flow to the diabetic foot and flap covering ischaemic tissue loss[J]. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2006, 31(4): 423-430
- [20] Fichelle JM. How can we improve the prognosis of infrapopliteal bypasses. Comment améliorer mirabilite des pontages infrapopliteaux [J]. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 2011, 36(4): 228
- [21] Dr. Palaniappan T, Dr. Vani S. Comparison of Lateral Versus Posterior Approach of Popliteal Nerve Block for Diabetic Foot Surgeries[J]. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2006, 50(4): 1
- [22] Faqlia E, Cl erici G, Clerissi J, et al. Early and five2year amputation and survival rate of diabetic patient s with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients [J]. *Eur J Vasc Endo vasc Surg*, 2006, 32(5): 484-490
- [23] Liistro F, Grotti S. Clinical outcome of percutaneous revascularization by stent-assisted balloon angioplasty of femoro-popliteal and tibial vessels in diabetic patients with critical limb ischemia [J]. *Giornale Italiano Di Cardiologia*, 2009, 10(11): 127-13
- [24] Senet P. Becaplermin gel Ann. *Dermatol* [J]. *Venereol*, 2004, 131: 351-358
- [25] Véronique Lavoie, Anne-Elen Kernaeguen. Functional Effects of Adipone ctin on Endothelial Progenitor Cells [J]. *Integrative Physiology*, 2011, 19(4): 722-728
- [26] Man LX, Parkjc, Teerry MJ Lentiviral. Gene therapy with plateler-derived growth factor B sustains accelerated healing of diabetic wounds over time[J]. *Ann Plastic Surgery*, 2005, 55: 81-86
- [27] Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers [J]. *BMC Health Services Research*, 2009, 9(1): 115
- [28] Davenport C, Carmody D. Hyperbaric oxygen in the treatment of a diabetic foot ulcer[J]. Higgins S; Hickey DP; Smith D, *Foot & Ankle Specialist*, 2011, 4(1): 45
- [29] Kaviani A, Djavid GE. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011, 29(2): 109
- [30] Foltynski, Piotr; Wojcicki. Monitoring of Diabetic Foot Syndrome Treatment: Some New Perspectives [J]. *Artificial Organs*, 2011, 35 (2): 176-182
- [31] Donnelly, J. J. J. B. Ulmer, et al. DNA vaccines." *Annu Rev Immunol* [J]. 1997, 15: 617-648
- [32] Morigi, M. B. Imberti, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(7): 1794-1804
- [33] Black, I. B. D. Woodbury. Adult rat and human bone marrow stromal stem cells differentiate into neurons [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2001, 27(3): 632-636
- [34] Tateishi-Yuyama, E. H. Matsubara, 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
- [35] 谷涌泉,郭连瑞,张建,等. 自体骨髓干细胞移植治疗严重下肢缺血 1 例[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(11):670-671
Gu Yong-quan, Guo Lian-rui, Zhang Jian, et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation for severe lower limb ischemia 1 cases[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2003, 23 (11) : 670-671
- [36] 黄平平,李尚珠.自体外周血干细胞移植治疗下肢动脉硬化性闭塞症[J]*中华血液学杂志*, 2003, 6:308-312
Huang Ping-ping, Li Shang-zhu. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of lower limb arteriosclerosis obliterans[J]. *Hematology*, 2003, 6: 308-312
- [37] 张会峰,赵志刚.自体外周血干细胞和骨髓干细胞移植治疗糖尿病下肢动脉闭塞症 52 例效果比较 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(6): 1109-1112
Zhang Hui-feng, Zhao Zhi-gang. Comparison of autologous peripheral blood stem cell and bone marrow stem cell transplantation in the treatment of 52 cases of diabetic peripheral arterial occlusive disease [J]. *The Chinese tissue engineering research and clinical rehabilitation*, 2009, 13 (6) :1109-1112
- [38] Wexler, S. A. C. Donaldson. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal stem cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(2): 368-374
- [39] Miguel Alaminos, Bárbara Pérez-Khler. Transdifferentiation Potentiality of Human Wharton's Jelly Stem Cells Towards Vascular Endothelial Cells[J]. *Cellular physiology*, 2010, 223: 640-647
- [40] Wu, L. F. N. Wang. Differentiation of Wharton's jelly primitive stromal cells into insulin-producing cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15 (10): 2865-2873