

# 外周血干细胞移植治疗糖尿病足的研究进展

李晓琳<sup>1,2</sup> 高怀林<sup>2,3\*</sup> 庞洁<sup>4,5</sup>

(<sup>1</sup>河北医科大学, 石家庄 050017; <sup>2</sup>河北医科大学附属以岭医院, 河北省中医络病理论指导糖尿病足防治重点研究室, 石家庄 050091; <sup>3</sup>河北省络病重点实验室, 石家庄 050035; <sup>4</sup>河北以岭医药研究院, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 石家庄 050035; <sup>5</sup>国家中医药管理局中医络病学重点学科, 石家庄 050035)

**摘要** 近年来, 糖尿病患病率在全球呈现快速增长的趋势, 2008年流行病学调查显示我国城市人口糖尿病患病率为11%, 糖尿病已经成为患者和社会的巨大负担。随着分子生物学、分子免疫学及细胞生物学的发展, 干细胞逐渐成为治疗糖尿病及其并发症重要的治疗方法。糖尿病足是糖尿病的慢性并发症之一, 是一种危害健康、降低患者生活质量、致残率较高的疾病, 传统的药物、血管搭桥、介入手术和截肢术等治疗方法均有局限性。干细胞移植是近年出现的新方法, 发展迅速并已应用于临床, 其理论基础是干细胞具有分化潜能, 可分化成各种机体组织细胞, 包括成血管细胞和血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC), 并进一步分化形成新生毛细血管。自体干细胞移植治疗糖尿病足即利用此原理, 将干细胞移植到缺血的足部, 使其分化形成新生毛细血管, 改善局部血流, 且无短期不良反应。

**关键词** 糖尿病足; 自体; 外周血; 干细胞移植

## Advances in Studies on Autologous PBSCT for Treating Diabetic Foot

Li Xiaolin<sup>1,2</sup>, Gao Huailin<sup>2,3\*</sup>, Pang Jie<sup>4,5</sup>

(<sup>1</sup>Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>2</sup>Yiling Hospital of Hebei Medical University, Key Laboratory of Prevention and Treatment of Diabetic Foot Under the Guide of Collateral Disease Theory, Shijiazhuang 050091, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Disease of collateral Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China; <sup>4</sup>Yiling Medical Research Institute of Hebei Province, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine (Cardio-cerebral Vascular Network Disease), Shijiazhuang 050035, China; <sup>5</sup>Collateral Disease Theory Key Discipline of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050035, China)

**Abstract** In recent years, the prevalence of diabetes shows a rapid growth in the world. In 2008, an epidemiological survey showed that the prevalence of Chinese urban population diabetes was 11%. For patients and society diabetes has become a huge burden. With the development of molecular biology, molecular immunology and cell biology, the stem cells transplantation gradually becomes an important treatment for diabetes and diabetes complications. With a high morbidity, diabetic foot is one of the chronic complications of diabetes, and is a great threat to health and reduces the quality of life. The traditional drugs, surgery, interventional procedures, and amputation treatment all have limitations. As a new method, stem cell transplantation has emerged, which rapidly developed and been used in clinical treatments. The theory behind this is the differentiation potential of stem cells, which can differentiate into a variety of body cells, including vascular cells and endothelial progenitor cells, and further stem cells can form new capillaries. By this principle, autologous stem cell transplantation was used in the treatment for diabetic foot, the stem cells were transplanted into the ischemic foot. In one hand it can improve the

收稿日期: 2012-11-01 接受日期: 2013-05-30

国家高技术研究发展计划(863计划)项目(批准号: 2011AA020115)和国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(批准号: 2012CB518606)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0311-85901553, E-mail: gaohuailin@126.com

Received: 2012-11-01 Accepted: 2013-05-30

This work was supported by the National High-Tech Research and Development Program of China (863 Program) (Grant No.2011AA020115) and the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2012CB518606)

\*Corresponding author. Tel:+86-311-85901553, E-mail:gaohuailin@126.com

网络出版时间: 2013-07-31 16:41

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130731.1641.006.html>

regional blood flow, in the other hand, it has no short-term adverse reaction.

**Key words** diabetic foot; autologous; peripheral; stem cell transplantation

2009年, 流行病学调查发现, 我国20岁以上人群的糖尿病患病率已达9.7%, 约为9 200万人<sup>[1]</sup>。随着糖尿病病程的延长, 糖尿病下肢缺血发病率将达到50%, 足坏疽的发生率约为0.9%~1.7%, 老年糖尿病坏疽者约占2.8%~14.5%, 有47%的糖尿病患者因糖尿病足而住院<sup>[2]</sup>。WHO定义: 糖尿病足是与局部神经异常和下肢远端外周血管病变相关的足部感染、溃疡和/或深层组织破坏。Schramm等<sup>[3]</sup>提出糖尿病足患者的微循环变化主要是功能性的, 而不是结构性的。功能障碍性血管内皮细胞和血管平滑肌细胞导致血管舒张功能减弱, 同时神经轴突反射有关的微血管扩张作用也受到损伤, 两者共同作用导致了糖尿病患者伤口愈合缓慢。罗广波等<sup>[4]</sup>的研究表明, 糖尿病足患者存在血管内皮功能下降及足背动脉硬化。对于下肢动脉严重狭窄的患者, 近年外科采用血管重建术及放射介入治疗, 主要包括: 血管搭桥术、血管内膜切除术、经皮血管腔内成形术、血管内激光治疗等。而临床中, 至少有30%~40%糖尿病足患者因下肢微循环差、小血管完全闭塞, 无法行外科血管重建手术而不得不接受截肢手术。此外, 由于糖尿病足患者多因年老体弱, 或心肺功能差、基础疾病多而不能接受手术治疗。因此, 开辟新的治疗途径是必然趋势。近年来, 干细胞移植治疗糖尿病足的研究已日趋广泛, 通过干细胞移植可促进缺血肢体的新生血管形成, 改善和恢复肢体血流, 达到治疗肢体缺血的目的。目前, 应用于临床的主要包括自体骨髓干细胞移植和自体外周血干细胞移植。骨髓干细胞移植是较早开展的方法, 但由于采髓量大, 对于年老体弱的患者来说, 可能无法耐受而放弃治疗。自体外周血干细胞移植有采集的干细胞数量多、患者痛苦小、移植后恢复快的优点。

## 1 干细胞移植治疗糖尿病足的应用

成人外周血中的内皮祖细胞(endothelial progenitors cell, EPC)来源于单个核细胞, 一定条件下可以诱导分化为内皮细胞<sup>[5-6]</sup>。越来越多的证据表明, EPC存在于胚胎、骨髓和外周血中, 具有强大的分化增殖潜能<sup>[7]</sup>。将EPC植入2型糖尿病大鼠模型的后肢, 观察到这些细胞可以使受损的周围神经的传导速度、

血流、毛细血管密度恢复正常<sup>[8]</sup>。糖尿病患者外周血中EPC数量较非糖尿病者明显减少<sup>[9]</sup>, 可能与糖尿病各种代谢状态(高血糖、高血脂)有关。干细胞移植血管再生技术又称为细胞性血管搭桥术<sup>[10]</sup>。主要根据干细胞在一定条件下, 可在体内分化为血管内皮细胞和平滑肌细胞, 分泌大量的促血管生成因子, 形成新生血管的原理, 将其移植到缺血下肢, 使其逐渐分化并形成新生毛细血管, 和恢复下肢血流, 具有高增殖分化潜能的细胞以血管生成方式参与缺血局部的代偿性血管重建。2002年, Tateishi-Yuyama等<sup>[11]</sup>首次报道了应用骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病的临床研究, 结果显示, 侧支循环显著改善, 并且未发现任何明显的移植相关副作用。近几年来, 外周血干细胞移植发展很快, 超过了骨髓干细胞移植。Kawamura等<sup>[12]</sup>采用自体外周血单个核细胞移植治疗30例因糖尿病或闭塞性动脉硬化所致的下肢溃疡患者, 其中21例症状明显改善。

## 2 外周血干细胞移植

正常状态下, 干细胞主要存在于骨髓中, 外周血的干细胞数量仅为骨髓中的0.1%~1%, CD34<sup>+</sup>细胞仅占外周血单个核细胞的0.01%~0.1%<sup>[13]</sup>。由于外周血干细胞在正常生理情况下含量稀少, 需要应用外周血干细胞动员剂并进行分离和纯化。许多生长因子能够动员外周血干细胞, 研究表明, G-CSF(重组人粒细胞集落刺激因子)是最有效的。它是通过化学驱动因子增加外周造血干细胞数量来实现的<sup>[14]</sup>。一般给予G-CSF四到五天后, 其外周血中CD34<sup>+</sup>细胞数可达到动员前40~80倍, 停用1周后外周血中CD34<sup>+</sup>细胞数可逐步恢复至用药前水平<sup>[15]</sup>。李华等<sup>[16]</sup>研究发现, 外周血白细胞和单个核细胞、CD34<sup>+</sup>细胞随着动员天数的增加而增加, 同时随G-CSF动员剂量增加而增加。Gehling等<sup>[17]</sup>和Quirici等<sup>[18]</sup>发现, 动员外周血来源的CD34<sup>+</sup>细胞体外诱导分化为内皮细胞, 能够促进缺血肢体血流恢复。梁雪梅等<sup>[19]</sup>对12只实验性股动脉闭塞的大鼠进行自体外周血单个核细胞的移植, 发现缺血部位血流量和毛细血管的密度显著增加, 证明单个核细胞在缺血环境中有分化为血管内皮细胞的潜能。Peichve等<sup>[20]</sup>通过一系列动物实验, 复制

了家兔和小鼠后肢缺血模型,局部注射体外扩增的EPCs证实使用EPCs有助于新生血管形成。Rauscher等<sup>[21]</sup>延续此模型,并做了对照实验,将患有明显肢体缺血病变小鼠的骨髓间充质干细胞和未患病的小鼠的间充质干细胞(MSCs)都注射到患有高胆固醇血症的小鼠体内,发现后者更能阻止肢体缺血的发生。Barcelos等<sup>[22]</sup>用混合了CD133<sup>+</sup>祖细胞的胶原治疗糖尿病大鼠下肢缺血损伤,与对照组相比,伤口愈合时间缩短,血管生成增加。将自体外周血里的干细胞移植到缺血的下肢内,使其逐渐分化并形成新的毛细血管,改善和恢复下肢血流,达到治疗下肢血管病变与糖尿病足的目的。这可能与增加血管内皮细胞生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等血管生成因子含量和血管内皮细胞数量有关<sup>[23]</sup>。

干细胞移植方法不一,有的采用肌内注射法,有的采用经血管输注法。由于接受治疗的大多是一些老年患者,给全麻下肌内注射法加大了麻醉风险,而且多点肌内注射会增加感染机会。经导管动脉腔内移植法是局部麻醉后在数字减影血管造影(DSA)引导下将导管插至患侧股动脉内行选择性血管造影,将采集的干细胞经导管输注。动脉腔内干细胞移植更符合干细胞的归巢、趋化作用原理。于华峰等<sup>[24]</sup>根据下肢血管造影检查结果,视缺血范围来定移植方式,采用下肢缺血肌内局部注射联合下肢动脉腔内移植,取得满意疗效。李春梅等<sup>[25]</sup>先采用经皮血管腔内血管成形术(PTA)技术开通相对较大的狭窄或闭塞下肢血管,然后紧跟着肌注移植自体外周血造血干细胞(APBSC),术后不同时期随访疗效,并与单纯PTA治疗进行了比较,结果发现PTA术后行APBSC移植效果优于单纯PTA术。还有采用自体骨髓干细胞移植联合下肢血管超声消融治疗下肢缺血性疾病的报道<sup>[26]</sup>。其机制是植入的血管内皮干细胞参与新的毛细血管的生成,而血管内超声消融能够再通近端病变的血管。田荣华等<sup>[27]</sup>对12例糖尿病足患者采用BOLUS(团注)步进减影技术结合干细胞治疗,对于远端小血管、微循环,采用球囊封堵,缓慢注入干细胞,延长干细胞在远端血管内的停留时间,保证了干细胞移植治疗糖尿病足的疗效。

### 3 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的临床应用

杨晓凤<sup>[28]</sup>认为经动员后采用血细胞分离机采集

的外周血单核干细胞,CD34<sup>+</sup>、CD133<sup>+</sup>细胞总数明显高于骨髓间充质干细胞(BMSCs),疼痛和冷感改善较BMSCs迅速,但干细胞移植前后临床症状及检查指标两组未见明显差异。谷涌泉等<sup>[29]</sup>临床研究也得出相似结论,并指出对同时伴心脑血管病变的患者行自体干细胞移植,尤其是采用外周血单核干细胞移植需特别慎重。由于糖尿病足多发于老年人,常合并心脑血管疾患,血液呈高凝状态,干细胞动员使白细胞(WBC)迅速增长约10倍,在白细胞黏附因子作用下增加心脑血管阻塞的几率,虽然应用了低分子量肝素钙进行抗凝处理,但仍有风险。蒋锐等<sup>[30]</sup>对12例重度糖尿病足患者进行外周血造血干细胞移植治疗,对照组采用一般治疗,3个月后治疗组患者疼痛缓解率、冷感缓解率、间歇性跛行缓解率、溃疡愈合率均大于对照组,差异有统计学意义。治疗组3个月后踝肱指数(ABI)与治疗前比较有显著差异,对照组则无统计学差异。侧支血管形成数量:治疗组分别可见1、2、3级新生血管形成,对照组无明显新生血管形成。胡国平等<sup>[31]</sup>观察进行自体外周血干细胞移植的糖尿病足患者移植前后均未出现不良反应,并且随着时间延长患者症状改善明显,足部溃疡面逐渐愈合,RBP4(视黄醇结合蛋白4)水平也逐渐下降( $P<0.01$ )。姚秀宇等<sup>[32]</sup>在对糖尿病足患者进行干细胞移植后,患者症状明显好转的同时,其胰岛素用量明显降低,说明干细胞在糖尿病患者体内可以部分分化为胰岛 $\beta$ 细胞,分化的程度可能与移植前全天血糖水平有关。高怀林等<sup>[33]</sup>应用通络中药联合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足,患者的疼痛、冷感、麻木和间歇性跛行等症状治疗后较治疗前明显缓解。葛胜洁等<sup>[34]</sup>对4例糖尿病足患者进行干细胞动员后行患侧肢体移植术。移植后7~14 d,4例患者疼痛明显缓解;12-16周4例溃疡或足趾坏疽明显好转或愈合。黄平等<sup>[35]</sup>报道,将28例糖尿病足患者随机分成两组,移植组进行外周血干细胞移植治疗,对照组采用前列腺素E治疗。移植组侧支循环建立率76.9%,对照组18.2%。黄永翠等<sup>[36]</sup>研究发现,PTA联合经导管APBSC)治疗糖尿病足,创伤小、可重复性强,适合高龄、合并症较多、手术风险大或存在手术禁忌的患者。PTA开通了狭窄或闭塞的血管使患肢恢复血供,同时移植入的干细胞或内皮祖细胞分泌多种血管生成因子促进局部血液循环改善,适合重症DF和远端足背动脉或胫后动脉病变的患者。陶

雄飞等<sup>[37]</sup>在移植的过程中发现,相当一部分病人移植数小时后疼痛即开始缓解,2天后皮肤温度升高,皮肤颜色开始转红,5天左右溃疡面新生肉芽组织开始出现,有人认为可能与移植后局部组织刺激反应有关。有研究认为可能由于干细胞或EPC分泌多种血管生成因子如VEGF、bFGF、肝细胞生长因子(HGF)及白细胞介素等,或者目前还未认识的机制,促进局部血液循环改善<sup>[38]</sup>。干细胞移植后症状的改善可分为3个阶段,第一阶段发生在1个月以内,静息痛、皮温低、间歇性跛行等症状迅速改善,主要与造血干细胞(HSC)刺激分泌多种血管因子有关,而新生血管尚未形成。第二阶段大约3个月,症状有轻度反复,可能是由于新生血管尚未有效建立而血管因子的分泌量趋于减少,然后症状再缓慢改善。第三阶段在6个月左右症状趋于稳定,这时新生血管网已基本形成,组织供血量稳定恢复。

#### 4 小结

自体外周血干细胞移植作为治疗糖尿病足的一项新技术,在国内外广泛应用并取得了成功,可使一部分患者免除截肢或降低截肢平面,可改善患者的生活质量,说明这一技术具有可行性,但其具体机制尚未明确,远期是否有致癌性等副作用,需进一步研究。在动物实验和临床试验中,自体干细胞移植短期内均未出现明显不良反应和严重后果。由于干细胞是未分化细胞,移植干细胞是否会在移植部位分化为其他组织,如骨组织,或出现肿瘤样生长,这些安全方面的问题均得到密切关注。干细胞移植疗效的评价,其中包含有干细胞存活量、增殖转化率、转化细胞的特性测定等问题都有待今后加以研究解决。总之,干细胞移植为糖尿病足提供了新的治疗策略,但如何达到临床所期望的效果,有待进一步深入研究探索。

#### 参考文献 (References)

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362(12): 1090-101.
- 2 张斌, 向红丁, 毛微波, 郭晓蕙, 王家驰, 贾伟平, 等. 北京、上海、天津、重庆四城市住院2型糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变流行病学分析. *中国医学科学院学报(Zhang Bin, Xiang Hongding, Mao Weibo, Guo Xiaohui, Wang Jiachi, Jia Weiping, et al. Epidemiological survey of chronic vascular complications of type 2 diabetic in-patients in four municipalities, Acta Academiae Medicinae Sinicae)* 2002, 24(5): 452-6.
- 3 Schramm JC, Dinh T, Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5(3): 149-59.
- 4 罗广波, 李双蕾, 范冠杰, 覃灿彬. 糖尿病足患者血管内皮相关因子与足背动脉血流动力学相关性研究. *广西中医学院学报(Luo Guangbo, Li Shuanglei, Fan Guanjie, Tan Canbin. Links between vascular endothelial factors and hemodynamics of dorsal artery of diabetic foot. Journal of Guangxi Traditional Chinese Medical University)* 2007; 10(3): 1-3.
- 5 Pasquet S, Sovalat H, Hénon P. Long-term benefit of intracardiac delivery of autologous granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized blood CD34<sup>+</sup> cells containing cardiac progenitors on regional heart structure and function after myocardial infarct. *Cytotherapy* 2009; 11(8): 1002-15.
- 6 Lucchinetti E, Zeisberger SM, Baruscotti I, Wacker J, Feng J, Zauqq K, *et al.* Stem cell-like human endothelial progenitors show enhanced colony-forming capacity after brief sevoflurane exposure: Preconditioning of angiogenic cells by volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2009; 109(4): 1117-26.
- 7 方志成, 周昌娥, 王玮, 刘志祥. 单克隆抗体CD133在内皮祖细胞表达的实验研究. *中国现代医学杂志(Fang Zhicheng, Zhou Chang, Wang Wei, Liu Zhixiang. Experimental study on expression of CD133 in endothelial progenitor cell in vitro, China Journal of Modern Medicine)* 2006; 16(16): 2461-3.
- 8 Jeong JO, Kim MO, Kim H, Lee MY, Kim SW, Li M, *et al.* Dual Angiogenic and neurotrophic effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells on diabetic neuropathy. *Circulation* 2009; 119(5): 699-708.
- 9 王爱民, 雷闽湘, 刘泽灏, 汤叁娥, 唐国华. 2型糖尿病外周血内皮祖细胞的诱导分化及影响因素的研究. *中国糖尿病杂志(Wang Aimin, Lei Minxiang, Liu Zehao, Tang Sane, Tang Guohua. The induction and differentiation of endothelial progenitor cell from human peripheral blood of type 2 diabetics and its influential factors. Chinese Journal of Diabetes)* 2006; 14(3): 188-91.
- 10 Subramaniyam V, Waller EK, Murrow JR, Manatunga A, Lonial S, Kasirajan K, *et al.* Bone marrow mobilization with granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves endothelial dysfunction and exercise capacity in patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2009; 158(1): 53-60.
- 11 Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, *et al.* Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemic by autologous transplantation of bone-marrow cells: A pilot study and a randomized controlled trail. *Lancet* 2002; 360(9331): 427-35.
- 12 Kawamura A, Horie T, Tsuda I, Ikeda A, Egawa H, Imamura E, *et al.* Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. *Ther Apher Dial* 2005; 9(1): 59-63.
- 13 To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997; 89(7): 2233-58.
- 14 Pelus LM, Horowitz D, Cooper SC, King AG. Peripheral blood stem cell mobilization. A role for Cx<sub>2</sub>C chemokines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43(3): 257-75.
- 15 Martino M, Callea I, Condemi A, Dattola A, Irrera G, Marcuccio D, *et al.* Predictive factors that affect the mobilization of CD34<sup>(+)</sup> cells in healthy donors treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Clin Apher* 2006; 21(3): 169-75.
- 16 李华, 陈旭艳, 周斌, 冯亮华, 肖萍萍, 吴婷婷. 自体干细胞移植治疗糖尿病足的干细胞动员和采集. *中国组织工程研究与临床康复(Li Hua, Chen Xuyan, Zhou Bin, Feng Lianghua, Xiao Pingping, Wu Wanting. Stem cell mobilization and collection*

- for autologous peripheral blood stem cells transplantation in diabetic foot treatment. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15(45): 8508-12.
- 17 Gehling UM, Ergün S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, *et al.* *In vitro* differentiation of endothelial cells from AC133<sup>+</sup> positive progenitor cells. *Blood* 2000; 95(10): 3106-12.
  - 18 Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Delilieri GL, *et al.* Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133<sup>+</sup> cells. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 186-94.
  - 19 梁雪梅, 马学毅. 自体外周血单个核细胞移植治疗实验性大鼠股动脉闭塞症. 感染、炎症、修复(Liang Xuemei, Ma Xueyi. Treatment of experimental femoral artery obliteration with transplantation of autologous peripheral blood mononuclear cells in rat. *Infection Inflammation Repair* 2004; 5(1): 22-4.
  - 20 Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, *et al.* Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34<sup>+</sup> cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95(3): 952-8.
  - 21 Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, *et al.* Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108(4): 457-63.
  - 22 Barcelos LS, Duplax C, Kränkel N, Graiani G, Invernici G, Katare R, *et al.* Human CD133<sup>+</sup> progenitor cells promote the healing of diabetic ischemic ulcers by paracrine stimulation of angiogenesis activation of Wnt signaling. *CircRes* 2009; 104(9): 1095-102.
  - 23 Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, *et al.* Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res* 2005; 66(3): 543-51.
  - 24 于华峰, 赵荣, 马云辉, 何亚男, 刘璟琰. 自体外周血干细胞移植(介入)治疗糖尿病足临床观察. *中国冶金工业医学杂志* (Yu Huafeng, Zhao Rong, Ma Yunhui, He Yanan, Liu Jingyan. Autologous peripheral blood stem cell transplantation (interventional) treatment of diabetic foot clinical observation. *Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry* 2009; 26(4): 416-7.
  - 25 李春梅, 徐向进, 林晨, 包俊敏, 陈频. 血管腔内成形术术后自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究. *临床内科杂志* (Li Chunmei, Xu Xiangjin, Lin Chen, Bao Junmin, Chen Pin. Clinical study of autologous peripheral blood stem cells transplantation after percutaneous transluminal angioplasty in treatment for diabetic foot. *Journal of Clinical Internal Medicine* 2009; 26(5): 327-9.
  - 26 王寅冬, 王爱林. 超声消融联合干细胞移植治疗下肢动脉硬化性闭塞症的临床研究. *中国普通外科杂志* (Wang Yindong, Wang Ailin. Ultrasound ablation combined with autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells for treatment of arteriosclerosis obliterans. *Chinese Journal of General Surgery* 2008; 17(12): 1164-6.
  - 27 田荣华, 刘志刚, 肖刚, 章娟, 马芬. BOLUS步进减影技术结合干细胞治疗糖尿病足. *中华全科医学* (Tian Ronghua, Liu Zhigang, Xiao Gang, Zhang Juan, Ma Fen. Application of bolus-chase magnetic resonance angiography complicated with stem cells therapy on diabetic foot. *Chinese Journal of General Practice* 2012; 10(3): 461-3.
  - 28 杨晓凤. 干细胞血管新生与糖尿病足. *中国实用内科杂志* (Yang Xiaofeng. Stem cell angiogenesis and diabetic foot. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine* 2006; 26(9): 1319-21.
  - 29 谷涌泉, 张建, 齐立行, 郭连瑞, 苏力, 张淑文, 等. 自体骨髓干细胞和外周血干细胞移植治疗下肢缺血的对比研究. *中国修复重建外科杂志* (Gu Yongquan, Zhang Jian, Qi Lixing, Guo Lirui, Su Li, Zhang Shuwen, *et al.* Comparative study on autologous implantation between bone marrow stem cells and peripheral blood stem cells for treatment of lower limb ischemia. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery* 2007; 21(7): 675-8.
  - 30 蒋锐, 谢明, 张秋萍. 自体外周血造血干细胞移植治疗糖尿病足的临床观察. *中国现代医学杂志* (Jiang Rui, Xie Ming, Zhang Qiuping. Clinical observations on autologous transplantation of peripheral blood stem cells for treating patients with diabetic feet. *China Journal of Modern Medicine* 2012; 22(4): 97-9.
  - 31 胡国平, 吕芳, 王国娟, 高瑛, 吴德云, 汪沪光, 等. 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足及视黄醇结合蛋白4的变化. *临床荟萃* (Hu Guoping, Lu Fang, Wang Guojuan, Gao Ying, Wu Deyun, Wang Huguang, *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of diabetic foot and changes the of retinol binding protein 4. *Clinical Focus* 2012; 27(11): 958-60.
  - 32 姚秀宇, 姚秀松, 王巍, 刘艳杰. 自体干细胞移植治疗糖尿病足胰岛功能变化研究. *中国全科医学* (Yao Xiuyu, Yao Xiusong, Wang Wei, Liu Yanjie. The research of islets function change before and after transplantation of autologous stem cell in the treatment of diabetic foot. *Chinese General Practice* 2011; 14(15): 1640-2.
  - 33 高怀林, 丁来标, 曹月香, 李会玉, 孔青, 王立业, 等. 通络中药结合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的疗效及其对血清VEGF、bFGF的影响. *疑难病杂志* (Gao Huailin, Ding Laibiao, Cao Yuexiang, Li Huiyu, Kong Qing, Wang Liye, *et al.* Therapeutic effect of Tongluo herbal drugs combined with PBSCT for treating diabetic foot and the effect on serum VEGF, bFGF level. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases* 2012; 11(1): 26-8.
  - 34 葛胜洁, 沈飞霞, 吴文俊, 陈雷, 郑乐群, 朱虹, 等. 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病下肢缺血性血管病. *温州医学院学报* (Ge Shengjie, Shen Feixia, Wu Wenjun, Chen Lei, Zheng Lequn, Zhu Hong, *et al.* Autologous peripheral blood stem cells transplantation for the treatment of diabetic lower extremity ischemic disorder. *Journal Of Wenzhou Medical College* 2006; 36(5): 458-61.
  - 35 Pingping Huang, Shangzhu Li, Mingzhe Han, Zhijian Xiao, Renchi Yang, Zhong Chao Han. Autologous Transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells Improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2155-60.
  - 36 黄永翠, 高斌, 秦汉林, 贺克武, 徐圣德, 李华. PTA联合自体外周血干细胞治疗糖尿病足的初步探讨. *中华全科医学* (Huang Yongcui, Gao Bin, Qin Hanlin, He Kewu, Xu Shengde, Li Hua. Curative effect of percutaneous transluminal angioplasty combined with transplantation of autologous peripheral blood stem cell for diabetic foot. *Chinese Journal of General Practice* 2010; 8(8): 947-8.
  - 37 陶雄飞, 李婉萍, 李心忠, 申传厚, 詹必红, 杜文凯, 等. 自体外周造血干细胞移植治疗糖尿病足和血管闭塞缺血性病足. *安徽医学* (Tao Xiongfei, Li Wanping, Li Xinzhong, Shen Chuanhou, Zhan Bihong, Du Wenkai, *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of diabetic foot and vascular occlusive ischemic VD foot (report of 21 cases). *Anhui Medical Journal* 2008; 29(1): 52-4.
  - 38 Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, Fujiyama S, Amano K, Mori Y, *et al.* Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation* 2002; 106(15): 2019-25.