

干细胞对糖尿病足的治疗研究进展

高弘烨 黄平平

【摘要】 糖尿病足患者大部分伴有下肢缺血,而缺血是导致糖尿病足溃疡不愈和截肢的最主要原因。传统的治疗方法并不能很好的降低其截肢率,糖尿病足溃疡已经成为世界范围内临床医学的难题。因此,深入研究糖尿病足的发病机制及下肢血管病变特点,探索新的治疗策略及推广应用,具有重要的社会意义。干细胞已经广泛应用于多个领域,其分泌细胞因子促进新生血管生成等机制为治疗糖尿病足提供了可能。本文就近年来干细胞治疗糖尿病足的研究进展作一综述。

【关键词】 糖尿病足; 截肢; 干细胞移植

Actuality of stem cell therapy on diabetic foot Gao Hongye, Huang Pingping. Institute of hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Huang Pingping, Email: Huangpp66@aliyun.com

【Abstract】 The patients with diabetic foot were mostly associated with lower extremity ischemia. It is the most important reason leading to diabetic foot ulcer, which is hard to be cured so as to be amputated. Traditional therapies could not reduce its high level amputation rate, which has been the clinical problem worldwide. Therefore, it is of important social significance to further explore the pathogenesis of diabetic foot, lower extremity vascular disease characteristics and new remedies strategies, and to promote the application. Stem cells has been already widely used in many fields. The functions such as the secretion cytokines can promote the angiogenesis and make the remedies on diabetic foot possible. This paper summarizes the research progress on actuality of stem cell therapy on diabetic foot further.

【Key words】 Diabetic foot; Amputation; Stem cell transplantation

糖尿病足是糖尿病患者因下肢远端神经异常和不同程度的血管病变导致的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏。国外资料显示所有的非外伤性低位截肢手术中,糖尿病患者占40%~60%,糖尿病患者中足部溃疡的患病率为4%~10%^[1]。此外,也有数据表明糖尿病患者有终身发生足部风险高达25%^[2],我国一项回顾性研究表明糖尿病足住院患者截肢率为11.4%,小截肢和重大截肢的发生率分别为5.4%和6.0%,17.9%经过2次截肢^[3]。糖尿病足患者由于住院天数长,花费大,预后差,给患者带来巨大的经济负担和生活压力。传统的降糖治疗、抗炎治疗及局部护理等对于严重病变的患者往往是不够的。因此,亟需探索新的治疗方式来降低糖尿病足截肢率,改善糖尿病足患者的生存质量。医学工作者和科研人员着眼于减少糖尿病眼和肾并发症作出

了不懈努力,但因为不同国家和地区之间存在着较大差异,观察截肢率的趋势的变化仍需要二十多年^[4]。一些新的治疗方式如生长因子,自体血小板富集血浆凝胶,臭氧治疗,胎盘膜的使用不断涌现^[5-8],但这些治疗方式还需要进一步评估和改进。造血干细胞移植治疗糖尿病足研究的较为广泛。研究表明,干细胞移植可以促进新生血管形成,改善及恢复下肢血流,以及可以改善下肢缺血症状^[9]。

一、糖尿病足发病机制与糖尿病足溃疡伤口愈合的病理生理学

糖尿病足的研究已经超过20年,发病机制仍未完全阐明。糖尿病会引起神经和血管损伤,持续高血糖水平可导致以周围神经病变为主的全身多部位神经损伤。最新提出长期的高血糖状态使得多元醇葡萄糖代谢途径被激活,增加了毒性物质在血管损伤的神经组织细胞中的积累^[10]。持续的高血糖导致上皮细胞功能障碍,导致促血管生成信号和一氧化氮(NO)的产生减少^[11]。此外,由于高血糖中的白细胞功能缺陷使免疫功能受损,相关部位的免疫应答不足,糖尿病足更加难以愈合^[12]。最新的研究证据表明,成体干细胞的功能障碍和衰竭与衰老和伤口愈合障碍有关:表皮干细胞功

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.05.010

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-016); 天津市科技计划项目(13ZCZDSY02200)

作者单位: 300020 天津,中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所

通信作者: 黄平平, Email: Huangpp66@aliyun.com

能受损伤影响伤口愈合,且与年龄相关,这也为后来的表皮干细胞移植等治疗糖尿病足提供理论依据^[13-14]。其中糖尿病足溃疡的发生较其他病变更为常见。在过去的二十年中,糖尿病足溃疡的群体已经显示出从神经性溃疡到神经缺血性溃疡的明显转变^[4]。在糖尿病患者中,也有证据表明慢性难愈合性伤口与血管生成紊乱和淋巴管生成有关^[15]。由于糖尿病引起的下肢血管疾病通常涉及大量血管,尤其以远端血管病变更为严重,并且伴随侧支循环受损,可以直接影响足部的血供,从而表现为糖尿病足溃疡、坏疽等。

二、干细胞移植治疗糖尿病足的机制与治疗现状

近年来,干细胞移植治疗糖尿病足这一领域取得了较快的发展。早先 Pittenger 等人揭示了骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSC)可以分化成许多类型的细胞,并且可以重建微循环^[16]。这种治疗的机制一直以来被认为是干细胞分化成血管内皮细胞和平滑肌细胞,并且分泌很多促血管生成因子,促进新生血管形成,改善及恢复下肢血流,以及可以改善下肢缺血症状^[17-18]。

1. 不同来源的间充质干细胞:目前应用于治疗糖尿病足的干细胞的来源有 CD34⁺ 的单个核细胞(mononuclear cells, MNCs), 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs), 和间充质细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。其中,有关间充质干细胞的研究的最为广泛。间充质干细胞主要存在于结缔组织和器官间质中,可以来自于骨髓,脂肪组织,脐带和羊水,以骨髓组织含量最为丰富,具有强大的增殖能力和多向分化潜能。尤其是在组织损伤和修复的研究中。MSCs 第一次被 Friedenstein^[9] 提出,最近的研究发现 MSCs 在免疫调节中可以起到抗炎的作用,因此它们可以抑制免疫细胞的增殖^[19]。BM-MSC 和脂肪来源的间充质干细胞(adipose tissue derived mesenchymal stem cells, AT-MSC) 或局部使用种植在胶原支架中的同种异体非糖尿病 BM-MSC 在动物模型中已显示出可以促进伤口愈合以及加速血管生成^[20-21]。不断有报道显示 BM-MSC 的应用有效地实现了伤口愈合^[22-23]。

Kuo 等^[21] 人使用 MSCs 治疗的糖尿病大鼠与对照组大鼠相比伤口范围明显减少,伤口完全愈合时间更短,间充质干细胞局部炎症反应和 CD45 表达抑制显著减少。实验也表明间充质干细胞增强糖尿病伤口愈合可能与组织再生中增加的生物标志物有关。适当的措施可以提高 BM-MSC 移植效果。Kim 等^[24] 使用含有 MSCs 的三维(3D) 胶原凝胶支架治疗 Sprague-Dawley 大鼠的全层皮肤缺损的实验结果表明 MSCs 联合 3D 胶原可以促进新生血管形成, MSCs 上调基质金属蛋白酶-9 的早期表达和 VEGF 的早期活化,明显加速伤口愈合。对于皮下和肌内两种注射干细胞方式, Wan 等^[20] 研究骨髓 MSCs 移植促进糖尿病大鼠延迟的伤口愈合的实验表明两种方式均对伤口愈合有积极作用,肌内注射疗效优于皮下注射, BM-MSC 可以优先移动到缺血及损伤组织以参与伤口愈合过程,支持了先前的研究^[25]。

MSCs 对改善 2 型糖尿病高血糖的作用可能涉及多种作用和机制,包括促进 细胞功能和改善胰岛素抵抗。Si 等^[26] 人的研究表明:在糖尿病早期阶段, MSCs 的输注不仅可以促进 细胞功能,而且可以改善胰岛素抵抗,而晚期的 MSC 输注则只能改善胰岛素抵抗。其他临床试验支持了自体 MB-MSC 在人类糖尿病足溃疡治疗中的安全性与有效性^[27]。

羊膜间充质干细胞和脐带血间充质干细胞:值得考虑的是,大多数糖尿病足的患者是老年人,因干细胞数目较低所以增殖减低、黏附和血管发生潜力相应减退。因此,人羊膜间充质干细胞和脐带间充质干细胞可以用作同种异体细胞移植的方便的细胞来源。有证据表明来自成体体细胞的胚胎干细胞和诱导的多能干细胞有益于伤口再生^[28]。其中,人脐带血是间充质干细胞和造血干细胞的丰富来源,与从骨髓或自体外周血获取的干细胞相比由更大的分化潜力和扩增能力,具有低免疫原性,并且容易大量获得,还可参与新的毛细血管的产生,因此它们适合于治疗患有糖尿病下肢血管疾病的患者。Qin 等^[19] 评估了脐带间充质干细胞对进行过血管成形术后的糖尿病足的影响。在 3 个月的随访期间,相对于对照组的患者,实验组中的患者在皮肤温度,踝肱压力指数,经皮氧压力和跛行距离方面经历着更大和更稳定的改善,截肢的面积显著减小。刘璠等^[29] 的研究表明骨髓和脐带血单个核细胞采用小腿肌间注射的方法治疗 2 型糖尿病下肢血管病变均安全、有效,脐带血单个核细胞的疗效不劣于自体骨髓单个核细胞。

羊膜间充质干细胞也被认为是有潜力的干细胞资源。羊水中含有胎儿生长发育过程中胚胎组织来源的多种细胞,是胎儿间充质干细胞的丰富来源。但伤口愈合的治疗潜力尚未得到广泛的研究。Kim 等^[24] 人进行的动物实验表明了羊膜间充质干细胞通过血管生成因子的分泌和增强的移植分化能力对慢性伤口具有相当的治疗潜力,与脂肪来源的间充质干细胞和真皮成纤维细胞相比,血管生成因子, IGF-1, EGF 和 IL-8 在羊膜间充质干细中显着上调,还表现出较高的植入率,并且在伤口区域中表达角质形成细胞特异性蛋白质和细胞角蛋白,表明对皮肤闭合的直接作用。

2. 不同来源的单个核细胞:骨髓原始单个核细胞是具有自我更新和分化增殖能力的原始骨髓细胞,在合适的体内外环境中可分化为平滑肌细胞,成纤维细胞,血管内皮细胞等。外周血单个核细胞(PBMNCs) 中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞血管内皮祖细胞(EPC),并分泌多种生长因子。我国的 Huang 等^[30] 国际上首次报告了动员后的自体外周血干细胞移植治疗肢体缺血性疾病的临床研究。许多国家相继在临床上开展了应用骨髓和外周血 MNCs 治疗糖尿病足的项目,并且取得了一系列成果。虽然 Peeters 等^[31] 人通过进行生存质量评分等方式对照研究表明 BMMNC 和安慰剂组之间的长期生存质量没有差异,但他们的研究也表明正在生存质量评分可以成为一个重要的指标来评价长期

干细胞移植效果,也强调了安慰剂对照研究在细胞治疗试验治疗肢体缺血疾病中的重要性。

最近, Dubsy 等^[32] 通过比较自体干细胞治疗和经皮腔内血管成形术的治疗效果表明这两种方式均可以降低糖尿病足患者主要截肢率,且自体干细胞治疗有促进伤口愈合的作用。这个团队的另一项研究表明,自体骨髓单个核细胞和外周血单个核细胞可以增强糖尿病足病和严重肢体缺血的治疗效果,并且这两种来源的治疗效果并没有差异性^[33]。

3. 诱导多能干细胞: 自身来源诱导多能干细胞(induced pluripotent stem, IPS) 与其他类型的干细胞相比的优势在于可以最大限度地避免免疫排斥反应的发生。Narazaki 等^[34] 在研究 IPS 向心血管内皮细胞的分化的实验中发现动脉、静脉、淋巴内皮细胞也能被成功诱导。近期研究发现,通过移植 hiPSCs 衍生的这些细胞可以促进血管和肌肉的再生^[35-37]。Tateishi 等^[38] 成功的使用成纤维细胞诱导的 IPS 培养出分泌胰岛素的胰岛细胞,为其治疗糖尿病带来了新的希望。我国研究人员也尝试了利用 IPS 对小鼠下肢缺血再灌注损伤的保护作用研究^[39],研究证实, IPS 细胞随血流进入损伤部位,尾静脉注射入急性下肢缺血再灌注损伤小鼠体内后,它很快进入被损伤的肌肉组织中,由此可见,尾静脉注射 IPS 可选择性地聚集至损伤部位,对急性下肢缺血再灌注损伤有一定的治疗效果。但目前利用 IPS 的治疗糖尿病足的实验数据并不多,还需要进一步研究 IPS 治疗糖尿病足的可能性^[17,38]。

4. 其他类型干细胞: 内皮祖细胞是骨髓产生的原始细胞,具有自我增殖,定向归巢的特性,能向缺血和血管损伤部位趋化,促进损伤部位的血管重新内皮化、血管的再生、内皮功能的正常化和血流的恢复,从而改善肢体缺血。动物试验已经证明了治疗对糖尿病性伤口愈合的效果。基于这些临床前研究, Tanaka 等^[40] 进行了前瞻性临床试验研究自体 G-CSF 动员的外周血 CD34 (+) 内皮祖细胞移植治疗难愈性糖尿病足患者。平均 18 周观察到所有患者伤口闭合,血管灌注增加,表明 CD34 (+) 细胞治疗糖尿病非愈合伤口患者是安全和可行的。但脂肪间充质干细胞是否分化为内皮祖细胞有待确定^[41-42]。

已经报道了表皮干细胞可以作为治疗糖尿病创伤的干细胞来源^[43],除了其多谱系分化能力外,还具有固有的宿主相容性、免疫抑制能力以及对基因修饰的易感性和广泛的体外扩增能力。然而,表皮干细胞在糖尿病伤口愈合中的治疗性质的作用和机制在很大程度上是未知的。皮肤衍生的前体细胞是具有分化成神经元的趋势的多能成体干细胞。Sato 等^[43] 通过动物模型的研究表明皮肤衍生的前体细胞通过早期血管发生促进糖尿病性伤口愈合。

三、存在的问题和展望

细胞治疗已被全世界公认为是 21 世纪新的临床医疗治疗技术,临床治疗探索在逐步推进。干细胞及干细胞治疗正

式列入“十三五”《医药工业发展规划指南》,国家政策支持干细胞行业发展倾向愈加明朗。据目前资料表明,我国在干细胞治疗糖尿病足这一领域中位于国际先进水平,研究的较为成熟的是间充质干细胞和单个核细胞,但是脐带间充质干细胞及 IPS 也在动物实验中显示出了巨大的治疗潜力。随着糖尿病足神经功能受损,糖尿病足发生等机制的进一步阐明,新型干细胞基因修饰、干细胞联合载体技术进一步提高移植效果,干细胞移植治疗必定会为糖尿病患者带来新的希望。

参 考 文 献

- 1 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4):251-258.
- 2 Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(10):606-616.
- 3 Fei Y F, Wang C, Chen DW, et al. [Incidence and risk factors of amputation among inpatients with diabetic foot][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(24):1686-1689.
- 4 Peter-Riesch B. The diabetic foot: the Never-Ending challenge[J]. Endocr Dev, 2016, 31:108-134.
- 5 Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, et al. Platelet-Rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 38(1):206-211.
- 6 Liu J, Zhang P, Tian J, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in People with diabetes[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(10):D8474.
- 7 Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola SA, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015 (10):D8548.
- 8 Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, et al. The efficacy and safety of Grafix (R) for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial[J]. Int Wound J, 2014, 11(5):554-560.
- 9 Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, 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.
- 10 Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5):1219-1222.
- 11 Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease-From marvel to menace[J]. Circulation, 2006, 113(13):1708-1714.
- 12 Sibbald RG, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2008, 24(1):S25-S30.
- 13 Kalan L, Loesche M, Hodkinson BP, et al. Redefining the Chronic-Wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing[J]. MBio, 2016, 7(5):e01016-e01058.
- 14 Kretzschmar K, Cottle DL, Donati G, et al. Blimp1 is required for postnatal epidermal homeostasis but does not define a sebaceous gland progenitor under steady-state conditions[J]. Stem Cell Reports, 2014, 3(4):620-633.
- 15 Wicks K, Torbica T, Mace KA. Myeloid cell dysfunction and the pathogenesis of the diabetic chronic wound[J]. Semin Immunol, 2014,

- 26(4):341-353.
- 16 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411):143-147.
- 17 Cerqueira MT, Pirraco RP, Marques AP. Stem cells in skin wound healing: are we there yet?[J]. *Advances in wound care*, 2016, 5(4):164-175.
- 18 Qi Y, Jiang D, Sindrilaru A, et al. TSG-6 released from intradermally injected mesenchymal stem cells accelerates wound healing and reduces tissue fibrosis in murine Full-Thickness skin wounds[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(2):526-537.
- 19 Qin HL, Zhu XH, Zhang B, et al. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(8):497-503.
- 20 Wan JB, Xia LL, Liang WJ, et al. Transplantation of bone Marrow-Derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats[J]. *J Diabetes Res*, 2013 (2013):647107.
- 21 Kuo YR, Wang CT, Cheng JT, et al. Bone Marrow-Derived mesenchymal stem cells enhanced diabetic wound healing through recruitment of tissue regeneration in a rat model of Streptozotocin-Induced diabetes[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128(4):872-880.
- 22 Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds[J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(6):1299-1312.
- 23 Han SK, Yoon TH, Lee DG, et al. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound healing *in vitro*[J]. *Ann Plast Surg*, 2005, 55(4):414-419.
- 24 Kim CH, Lee JH, Won JH, et al. Mesenchymal stem cells improve wound healing *in vivo* via early activation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(6):726-733.
- 25 Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11):2896-2902.
- 26 Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6):1616-1625.
- 27 Dash NR, Dash SN, Routray PA, et al. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone Marrow-Derived mesenchymal stem cells[J]. *Rejuvenation Res*, 2009, 12(5):359-366.
- 28 Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017, 15(3):255-275.
- 29 刘璠, 周慧敏, 杨爱格, 等. 不同来源单个核细胞移植对2型糖尿病下肢血管病变的疗效比较[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(6):351-355.
- 30 黄平平, 李尚珠, 韩明哲, 等. 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, 24(6):308-311.
- 31 Peeters Weem SM, Teraa M, Den Ruijter HM, et al. Quality of Life after treatment with autologous bone marrow derived cells in no option severe limb ischemia[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016, 51(1):83-89.
- 32 Dubský M, Jirkovská A, Bem R, et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(12):1733-1738.
- 33 Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5):369-376.
- 34 Narazaki G, Uosaki H, Teranishi M, et al. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells[J]. *Circulation*, 2008, 118(5):498-506.
- 35 Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons[J]. *Science*, 2008, 321(5893):1218-1221.
- 36 Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2007, 448(7151):313-317.
- 37 Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin[J]. *Science*, 2007, 318(5858):1920-1923.
- 38 Tateishi K, He J, Taranova O, et al. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(46):31601-31607.
- 39 王荣. 诱导多功能干细胞(iPS)对小鼠下肢缺血再灌注损伤的保护作用研究[D]. [宁夏]: 宁夏医科大学, 2013 .
- 40 Tanaka R, Masuda H, Kato S, et al. Autologous G-CSF-Mobilized peripheral blood CD34(+) cell therapy for diabetic patients with chronic nonhealing ulcer[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(2):167-179.
- 41 Zannettino A, Paton S, Arthur A, et al. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(2):413-421.
- 42 Sumi M, Sata M, Taya N, et al. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2007, 80(6):559-565.
- 43 Sato H, Ebisawa K, Takanari K, et al. Skin-derived precursor cells promote wound healing in diabetic mice[J]. *Ann Plast Surg*, 2015, 74(1):114-120.

(收稿日期: 2017-05-10)

(本文编辑: 陈媛媛)

高弘焯, 黄平平. 干细胞对糖尿病足的治疗研究进展 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2017, 7 (5): 309-312.