

·综述·

干细胞治疗糖尿病足创面的研究进展

林志琥 王君 梁尊鸿 潘云川

海南省人民医院海南医学院附属海南医院烧伤与皮肤修复外科,海口 570311

通信作者:潘云川,Email:pychuan@qq.com

【摘要】 糖尿病足创面修复是临床棘手问题,由于机体局部组织损毁且再生障碍,通过血管、神经营养修复创面的途径受损,多种细胞因子紊乱等多因素影响,传统治疗方法往往难以取得良好治疗效果。干细胞是一类具有多向分化潜能的细胞,且具有免疫调节、旁分泌等功能,有助于全方位修复创面,目前在糖尿病足创面中极具应用前景。但由于干细胞治疗相关参数仍然处于探索阶段,尚无标准化数据。本文综述了近 6 年来干细胞在糖尿病足创面治疗研究中的应用,重点对研究中的干细胞类型和来源,供体年龄、性别对干细胞的影响,给药方式,移植存活率,安全性等内容进行总结和分析,为干细胞进一步应用于临床上糖尿病足创面的治疗提供参考。

【关键词】 干细胞; 糖尿病足; 给药途径; 干细胞剂量; 安全性

基金项目: 海南省院士创新平台科研专项(ysptzx202028); 海南省基础与应用基础研究计划(821RC676)

Research advances on stem cell therapy for diabetic foot wounds

Lin Zhihu, Wang Jun, Liang Zunhong, Pan Yunchuan
Department of Burn and Skin Repair, Hainan General Hospital,
Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou
570311, China

Corresponding author: Pan Yunchuan, Email: pychuan@qq.com

【Abstract】 Diabetic foot wound repair is a challenging issue in clinical practice. Due to the influence of multiple factors including the damage and regeneration failure of local tissue, the impaired pathways of wound repairing through blood vessels and nerve nutrition, and disorders of a variety of cellular factors, traditional treatment methods are often difficult to achieve good therapeutic effects. Stem cells are a type of cells with potentials of multidirectional differentiation, which also possess functions such as regulating immunity and paracrine to facilitate the comprehensive wound repair, so they have promising application prospect at present for the treatment

of diabetic foot wounds. Because the relevant parameters of stem cell treatment are in the exploratory phase, there were no standardized data. This paper reviews the application of stem cells in the research of diabetic foot wound treatment over the past 6 years, analyzing and summarizing the contents in focused aspects including the types and sources of stem cells, effects of donor age and gender on stem cells, mode of administration, transplantation survival rate and safety, which may provide a reference for further application of stem cells in the clinical treatment of diabetic foot wound.

【Key words】 Stem cells; Diabetic foot; Route of administration; Stem cell dose; Safety

Fund program: The Specific Research Fund of the Innovation Platform for Academicians of Hainan Province (ysptzx202028); Basic and Applied Basic Research Programs of Hainan Province of China (821RC676)

糖尿病发病率逐年递增,其中 19%~34% 患者最终将并发糖尿病足溃疡(DFU)^[1]。分子和细胞机制研究表明,有超过 100 种已知因素会导致糖尿病创面愈合缺陷^[2]。目前已知的干细胞治疗 DFU 的作用机制主要为干细胞可改善患肢血液循环,其通过直接转化为血管内皮细胞及分泌血管生成因子^[3]促进创面血管肉芽组织生长,通过诱导生成肌 Fb^[4]收缩创面及促进上皮迁移,改善糖尿病性周围神经病变,促进 DFU 愈合。干细胞可直接分化成神经细胞,并且通过旁分泌功能营养神经及促进髓鞘形成以改善神经病变。多个临床研究已证实了干细胞治疗 DFU 的良好效果,经干细胞干预后患者皮温、经皮氧分压、踝肱指数明显改善,疼痛、冷感及间歇性跛行的评分显著降低^[5-8]。以上研究证实了干细胞治疗糖尿病足创面的积极疗效,但这些研究中使用干细胞的种类和给药方式各不相同,仍属于摸索阶段。本文综述近 6 年来关于干细胞治疗糖尿病足创面的文献,分析研究干细胞的类型和来源,供体年龄、性别对干细胞的影响及干细胞给药方式(途径、频次、剂量及联合给药),移植存活率,安全性等,为干细胞治疗 DFU 提供参考。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210828-00292

本文引用格式:林志琥,王君,梁尊鸿,等.干细胞治疗糖尿病足创面的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(3):281-286. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210828-00292.

Lin ZH, Wang J, Liang ZH, et al. Research advances on stem cell therapy for diabetic foot wounds[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(3): 281-286. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210828-00292.



1 治疗 DFU 的干细胞来源和类型

1.1 自体或异体来源干细胞

选择自体或异体来源干细胞是一个重要的考虑因素,前者不涉及伦理问题且免受免疫排斥影响,但可能受到本身疾病引起的细胞功能障碍的限制。体外研究表明,与健康人来源脂肪间充质干细胞(ADSC)比较,DFU 患者的 ADSC 性能低下^[9],研究中观察到高血糖环境及糖尿病代谢紊乱对内源性干细胞特性产生负性影响,VEGFA 和趋化因子受体 4 的表达显著降低,成骨分化减少和趋化因子 12 下调,说明该干细胞表型和功能上的效力较低。不仅如此,高葡萄糖环境下小鼠胚胎干细胞 Y 染色体性别决定区相关高迁移率组蛋白 1 (sex determining region Y-box 1, SOX1) 和巢蛋白表达减少^[10],而 SOX1 及巢蛋白是胚胎干细胞转化为神经干细胞的早期标志物,说明高血糖抑制干细胞向神经谱系细胞的分化。故 DFU 患者自身并非干细胞提取的最佳供体。因此,对于 DFU 患者来讲,除非出生后即保存脐带血干细胞,否则同种异体干细胞还是最佳选择类型。

1.2 干细胞类型选择

治疗 DFU 的干细胞主要分为不同来源的间充质干细胞(MSC)、单个核细胞(MNC)、诱导多能干细胞(iPSC)及其他类型干细胞等。

MSC 广泛分布于结缔组织和器官间质中,可从骨髓、脂肪、胎盘、脐带和羊水提取而来。因机体蕴藏量大、容易获取、经济等优点,是研究中最常用的干细胞类型。而其中骨髓 MSC(BMSC)及 ADSC 是最常用的 2 种类型。有学者采用体外研究比较人 BMSC 和 ADSC 性能时观察到,BMSC 可形成更多的成熟骨细胞及骨岛,分化成骨和矿化方面表现更好;BMSC 的碱性磷酸酶活性(成骨分化的标志)比 ADSC 更高^[11]。而 ADSC 则在微血管形成方面表现更佳。研究显示,人 BMSC 及 ADSC 诱导微血管形成 3 周中稳定性无明显差异,但 ADSC 微血管结构同一时间范围内形成了更多的连接点和更高的网络密度^[12]。同时,人 ADSC 还能更好地刺激抗炎巨噬细胞 M2 表型^[13],通过上调抗炎 CD206、趋化因子 18 和 IL-1 受体 A 表面标志物表达,产生更好的抗炎作用。故由于这 2 种干细胞在成骨及微血管化方面的差异,可能对治疗不同程度的 DFU(尤其为伴或不伴有骨损害)有不同的效果。另,BMSC 及 ADSC 治疗不足在于需侵入性手段从供体获得细胞,由此可能引起疼痛不适及供体切口感染。

脐带血 MSC(UCMSC)与胎盘 MSC 类似,都有较强增殖能力及低免疫原性,也被认为是治疗 DFU 的极具潜力的干细胞类型。研究者使用人 UCMSC 治疗糖尿病大鼠创面,相对于注射生理盐水对照组,注射干细胞组大鼠创面 VEGF、碱性 FGF 和肝细胞生长因子的水平明显升高,创面愈合时间缩短,上皮厚度及新生血管数目明显更优($P < 0.05$)^[14]。和 BMSC 相比,UCMSC 还被证明具有更强的增殖与抗衰老能力。有学者在体外实验中观察到人 UCMSC 在培养增殖过程中细胞群体倍增的时间比 BMSC 更短^[15]。一项比较马的 UCMSC、BMSC 及 ADSC 抗衰老性能的实验研究显示,BMSC

在进行 30 次群体倍增后出现疲劳态而停止,而 UCMSC 和 ADSC 的群体倍增率是 BMSC 的 2 倍多^[16],说明了 UCMSC 的抗衰老能力明显强于 BMSC。此外,UCMSC 及胎盘 MSC 还有比 ADSC 及 BMSC 易于获得、减少供体侵入性损害及切口感染风险的优点。尽管如此,UCMSC 治疗同样有些不足不容忽视,如从脐带组织中提取 MSC 成功率偏低,且人 UCMSC 成脂能力明显弱于人 BMSC 和 ADSC^[17],这个结论似乎与 UCMSC 的原始性有矛盾,有些学者认为这是由 UCMSC 分离过程中混入了血管内皮细胞所致^[18]。随着分离技术的提高,UCMSC 和胎盘 MSC 可能比 BMSC 和 ADSC 更具应用潜力。

MNC 根据来源可分为骨髓 MNC(BMMNC)及外周血 MNC,都具有自我更新及分化增殖能力,在一定条件下可分化为平滑肌细胞、Fb、血管内皮细胞等,并能分泌细胞因子。一项临床研究采用自体外周血 MNC 治疗 DFU,有效地促进了创面愈合,随访 2 年中,与标准治疗相比,自体外周血 MNC 显著降低了患者的截肢率($P < 0.05$)^[19]。但也有动物实验及临床研究观察到移植 BMMNC 对下肢缺血的改善不如 BMSC 显著,无论是毛细血管密度还是分化成内皮细胞数量或是分泌 VEGF 数量上,BMMNC 表现均不如 BMSC^[7]。可见对于 MNC 和 MSC 治疗 DFU 的效果上仍存在争议。

iPSC 是将与胚胎干细胞多潜能性相关基因的转录因子导入体细胞,诱导体细胞重编程从而得到的,于 2006 年由 Shinya Yamanaka 首先报道。与胚胎干细胞相比,iPSC 为非胚胎细胞或卵细胞,因此没有伦理学的问题;与其他类型干细胞相比,iPSC 因来源于自身而免受免疫排斥反应。研究人员使用人 iPSC 衍生的平滑肌细胞治疗糖尿病小鼠创面,证实了 iPSC 可促进血管生成并加速糖尿病创面的愈合^[20]。这提示了 iPSC 在 DFU 治疗中的潜力。其他类型的干细胞偶见个别报道,一项研究报告了使用糖尿病小鼠皮肤来源的前体细胞促进其创面愈合^[21],证实了表皮来源干细胞也可用于 DFU 的治疗,但关于这类干细胞的研究甚少。

总之,从现有的临床前和临床研究报告分析,治疗 DFU 的干细胞研究多采用 BMSC、ADSC、UCMSC 或胎盘 MSC。iPSC 治疗 DFU 效果可期,但在临床转化方面仍存在较多挑战,如诱导效率低、成本高、操作难度大,安全性存在未知风险。

2 供体年龄、性别对干细胞的影响

高龄被认为与生物体的修复和再生潜力呈负相关,而 DFU 患者大多数为高龄患者。研究者比较年轻(<30 岁)、成人(35~50 岁)和老年(>60 岁)健康个体的 MSC 扩增和体外分化潜能,结果显示各个年龄段人体干细胞的形态及表现无差异,但老年人的 MSC 显示出衰老特征,表现为成骨分化能力减弱,同时伴随着抗氧化酶活性、细胞活力和增殖性能的降低^[22]。有学者在比较不同年龄段兔的干细胞性能表现时也观察到,衰老兔 BMSC 增殖能力和软骨形成反应受损,年龄老化降低了 MSC 群体的整体细胞产量和成脂潜力^[23]。衰老个体不适合作为干细胞供体是多数学者的共识。相对于年

龄,性别因素对干细胞供体的影响要小得多。从男性和女性供体中获得的 MSC 具有相当的脂肪生成、成骨和软骨生成体外分化能力,且营养因子分泌方面无明显区别,但女性供体的 MSC 对同种异体的 T 淋巴细胞增殖的抑制显著增加^[24]。这可能有利于减轻来自于受体的免疫排斥作用,更利于干细胞存活。

3 干细胞给药方式

3.1 给药途径

用干细胞治疗 DFU 最常见的给药途径是局部注射(包括皮下注射及肌肉注射),相对于静脉给药,局部注射减少了干细胞经过趋化归巢至靶器官的环节,有效提高了靶器官干细胞浓度,且避免了受体血管内形成微血栓的风险。有研究报告采用同种异体 BMSC 通过静脉注射给药方式治疗糖尿病大鼠,结果显示该给药方式促进糖尿病大鼠创面生长的同时也改善了高血糖症^[25]。从这一个角度来看,血管内给药对患者也许有更多好处,因为糖尿病是多器官受累疾病,干细胞归巢、趋化作用可使多种并发症的治疗受益。然而,通过静脉给药的干细胞在人体内分布也是不均匀的。有学者将人 MSC 静脉输注至健康小鼠中,观察到大多数 MSC 首先出现在肺中,然后出现在肝、脾和肾中,很少有 MSC 重新分布到其他器官^[26]。这种不均匀分布的 MSC 甚至会导致组织器官中血管栓塞,有学者已经观测到静脉注射人 BMSC 后心肌梗死小鼠形成了肺栓塞,且剂量越高、肺栓塞发生率越高^[27]。因此,通过加大剂量来提高糖尿病患者足部干细胞的浓度受到了限制,是否可以通过重复给药来弥补静脉给药的不足,需要进一步研究阐明。

对比局部注射和静脉注射治疗,创面外敷用药安全性更好,更直接、便利。将干细胞制剂与新兴生物载体联合外敷于创面是目前治疗 DFU 的新方向。对比常用的生理盐水作为细胞载体,使用天然低黏度生物材料(凝胶等)作为细胞载体时,载体中干细胞的活性更高^[28]。研究者将大鼠 ADSC 培养形成 ADSC 片,并结合人工皮肤应用于糖尿病大鼠创面,最终加速了创面愈合^[29]。更深入的实验研究将三维打印结合明胶和海藻酸钠的复合水凝胶形成的 ECM 模拟物与小鼠上皮祖细胞融合,进而提高了小鼠上皮祖细胞特异性分化能力^[30]。这些研究为提高干细胞效能提供了一种新的思路及方法。

3.2 给药频次

大多数用干细胞治疗 DFU 的临床研究及动物实验均采用单次给药方式,一项临床研究在治疗糖尿病合并严重下肢缺血患者时,采用了间断肌肉注射胎盘 MSC 3 次,每次间隔 4 周的给药频次,治疗完成 24 周后患者静息痛和肢体冷感评分显著降低,无痛步行距离、静息踝肱指数增加^[31]。一项使用人 MSC-真皮基质支架复合物外敷治疗糖尿病小鼠创面的研究采用了每 3 天更换创面敷料的方式,最终观察到小鼠创面内毛细血管增生增多,创面愈合时间缩短^[32]。尽管这 2 项研究说明了多次给药对研究结果的积极作用,但作者均没有

解释设置给药频次的理由。

3.3 给药剂量

近 6 年来多篇临床研究^[5-8]及糖尿病动物模型研究^[14,20,33-39]中干细胞给药剂量各有不同,未见比较不同剂量干细胞治疗 DFU 的报道。在其他疾病动物模型中,干细胞治疗的给药剂量有一定参考意义。一项比较 1×10^6 、 4×10^6 、 8×10^6 个人胎盘 MSC 治疗大鼠中风后神经功能恢复情况的研究中观察到,用 4×10^6 个细胞剂量治疗较其余 2 种剂量可显著改善大鼠中风后的神经功能^[40]。说明干细胞并非剂量越高,治疗效果越好,存在一个最佳治疗剂量,剂量过高或过低治疗效果均不佳。人 MSC 在给药剂量较低时,细胞增殖能力较高,而给药剂量更高时,反而降低 MSC 增殖能力^[28]。干细胞给药剂量不同,其分化产物亦不同。在人 MSC 治疗帕金森疾病大鼠的实验中,注射人 MSC 剂量较小时分化细胞中含巢蛋白标志物者居多,而注射人 MSC 剂量较大时分化细胞含星形胶质标志物者较多^[41]。此外,高剂量意味着花费更高,制备成本及难度更高,还可能致靶器官内微栓塞形成。

总之,干细胞治疗 DFU 剂量的有效区间可能因受体体重、体表面积、作用靶位器官及给药方式不同而存在差异,在有效区间内存在一个最佳剂量。根据现有研究报告的给药剂量,在动物(小鼠及大鼠)实验中,干细胞治疗有效剂量范围在 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 个;而相对于小鼠及大鼠,人的体重及体表面积更大,干细胞治疗有效剂量在 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^9$ 个。

3.4 联合给药

目前一些研究表明,相对于单纯给予干细胞治疗,干细胞联合其他药物的给药方式治疗效果更佳。研究者在治疗下肢缺血性疾病患者中比较了人 UCMSC 和 BMSC 联合皮下注射给药方式及单纯 BMSC 给药方式的治疗结果,结果显示联合组患者在下肢血管形成,改善下肢血运及下肢皮温、经皮氧分压、踝肱指数、患者肢体疼痛、患肢冷感和间歇性跛行等评价指标上明显优于单纯应用 BMSC 组^[6]。不仅如此,富血小板凝胶联合自体 BMSC 也较单纯使用 BMSC 明显改善了 DFU 患者创面愈合效果^[8]。干细胞联合水凝胶比单纯干细胞局部用药更高效也得到了证实^[35],这些水凝胶起到细胞支架作用及模拟正常肢体微环境进而促进干细胞传递及增殖分化。此外,二甲双胍也被证实和干细胞联合使用有协同促进作用^[37]。

现有研究报告显示,多种干细胞联合使用可起到互补增强作用,而不同药物或载体促使干细胞发挥全能性作用及增强自我更新能力,联合给药可弥补单纯给药剂效弱的不足。对于干细胞联合给药这种新兴的且具有前景的治疗方法,还有相当大的研究空间。

4 干细胞移植存活率

干细胞能否在宿主体内长时间存活与治疗效果密切相关。干细胞从生产到应用经历了供体分离、培养、增殖、植入、归巢、分化及分泌细胞因子、免疫排斥等过程,在任何环

节施加作用因素均会影响干细胞性能及其在宿主体内的命运。在多种因素影响下,仅少数干细胞会在宿主体内存活。研究显示将人胚胎 MSC 注射到糖尿病小鼠体内后,1 周内细胞存活率为 55%,2 周后细胞存活率仅为 2%^[42]。而在人 ADSC 治疗小鼠心肌梗死模型实验中,研究者追踪 10 周观察到干细胞数量呈先下降后上升再下降表现,在第 10 周仅 3.5% 人 ADSC 分化为靶细胞^[43],说明干细胞尽管在宿主体内有增殖表现,但绝大部分依然会凋亡,这主要是因为细胞移植期间,细胞之间和细胞与 ECM 间的相互作用被干扰破坏。此外干细胞暴露在缺血和炎症环境中凋亡和纤维化,以及注射部位的细胞悬液泄漏,可能也降低了外源性细胞存活率。机械损伤、缺氧、炎症、营养缺乏、免疫排斥等因素被认为是影响干细胞成活的主要原因^[44]。为提高干细胞的体内存活率,通过改进干细胞分离方法,减少离心力造成的机械损伤从而减少细胞凋亡是一种可行的方案。另外,在干细胞体外培养增殖过程中进行干预,包括缺氧预处理,使用唑来膦酸、来那度胺、维生素 E、七氟醚及一些生长因子等药物及化学制剂预处理,均可提高干细胞性能及有限度地防止各种因素导致的细胞凋亡^[45]。此外,使用生物材料也被认为是提高干细胞生存率的有效方法^[44],生物材料可模拟体内微环境,提供干细胞依附、增殖分化环境,保护细胞免受炎症和缺血等有害损伤,可以有效提高靶器官的干细胞存活率。

至于如何解释干细胞存活率低却有明显治疗效果,有研究者认为,人胎盘 MSC 通过直接初始分化和旁分泌机制来改善糖尿病大鼠下肢的缺血,但旁分泌机制比直接分化更重要^[42]。其中的可能机制包括:大部分 MSC 植入后在局部缺氧等环境改变下分泌大量促血管生成细胞因子,这些细胞因子促进血液循环中的内皮细胞归巢新生血管;少数成活 MSC 通过直接分化成靶细胞而发挥作用;此外,MSC 的免疫调节作用及释放的外泌体也在血管新生和抗炎方面起作用。

5 安全性

安全性是干细胞由实验室转到临床应用所必须要面对的问题,在未得到足够实验数据证明之前,有必要持谨慎态度。目前已经报道的多篇临床研究都证实了干细胞对 DFU 的积极作用,未见不良反应报告^[5-8],但相关不良反应报告仍值得关注。在一项采用同种异体骨髓来源的间充质前体细胞静脉输注治疗 2 型糖尿病的临床随机对照研究中,多例患者出现轻中度的不良反应,主要包括腹痛、上呼吸道感染及低血糖,未见严重不良反应^[46]。尽管此项研究针对的是 2 型糖尿病本身,但对于采用干细胞治疗 DFU 有一定的参考价值。此外,致瘤性也是干细胞研究关注的焦点。干细胞的增殖调节失控及免疫调节作用有利于肿瘤形成,有学者在神经母细胞瘤模型小鼠中注射人 MSC 后观察到,神经母细胞有加速生长和转移表现^[47]。MSC 很可能通过构成肿瘤形成微环境,分泌多种生长因子促进血管新生及免疫调节等方式促进了肿瘤的发生。

6 总结及展望

虽然在动物身上,干细胞治疗已经显示了巨大潜力,但临床干细胞治疗 DFU 仍属于探索阶段,且应用效果存在差异。用于 DFU 治疗的干细胞类型繁多,其性能受干细胞来源、种类及供体年龄、性别等因素影响,当前大多数研究在干细胞种类选择、给药方式上均差异较大。因此,有必要在干细胞类型、给药方式和剂量等方面开展比较研究,寻找标准化的治疗方案,以加速干细胞治疗向临床的转化。目前在美国临床实验数据库显示,关于采用干细胞治疗 DFU 的临床试验共有 38 项,其中 I 期临床试验 19 项、II 期临床试验 16 项、III 期临床试验 3 项。随着更多研究的不断深入,干细胞在临床应用于治疗 DFU 有望取得突破性进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reardon R, Simring D, Kim B, et al. The diabetic foot ulcer[J]. Aust J Gen Pract, 2020, 49(5):250-255. DOI: 10.31128/AJGP-11-19-5161.
- [2] Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds[J]. Drug Discov Today, 2015, 20(6): 703-717. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.01.005.
- [3] Yan JX, Liang JJ, Cao YX, et al. Efficacy of topical and systemic transplantation of mesenchymal stem cells in a rat model of diabetic ischemic wounds[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 220. DOI: 10.1186/s13287-021-02288-8.
- [4] Wang P, Theodoridis G, Vlachos IS, et al. Exosomes derived from epidermal stem cells improve diabetic wound healing[J]. J Invest Dermatol, 2022: S0022-202X(22)00119-1(2022-02-15) [2022-02-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181300/>. DOI: 10.1016/j.jid.2022.01.030. [published online ahead of print].
- [5] Zhao LL, Guo Z, Chen K, et al. Combined transplantation of mesenchymal stem cells and endothelial colony-forming cells accelerates refractory diabetic foot ulcer healing[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020:8863649. DOI:10.1155/2020/8863649.
- [6] 杜俊文, 吴韬, 张坤, 等. 脐带间充质干细胞联合骨髓干细胞治疗下肢缺血[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(1):82-86. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.01.015.
- [7] Lu DB, Jiang YZ, Deng WQ, et al. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes[J]. Cell Transplant, 2019, 28(5): 645-652. DOI: 10.1177/0963689719835177.
- [8] Wu QN, Lei XT, Chen L, et al. Autologous platelet-rich gel combined with in vitro amplification of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat the diabetic foot ulcer: a case report[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(15):307. DOI: 10.21037/atm.2018.07.12.
- [9] Kočí Z, Turnovcová K, Dubský M, et al. Characterization of human adipose tissue-derived stromal cells isolated from diabetic patient's distal limbs with critical ischemia[J]. Cell Biochem Funct, 2014, 32(7):597-604. DOI: 10.1002/cbf.3056.
- [10] Yang PH, Shen WB, Reece EA, et al. High glucose suppresses embryonic stem cell differentiation into neural lineage cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(2): 306-312. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.117.

- [11] Mohamed-Ahmed S, Yassin MA, Rashad A, et al. Comparison of bone regenerative capacity of donor-matched human adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Cell Tissue Res*,2021,383(3):1061-1075. DOI: 10.1007/s00441-020-03315-5.
- [12] Pill K, Melke J, Mühleder S, et al. Microvascular networks from endothelial cells and mesenchymal stromal cells from adipose tissue and bone marrow: a comparison[J]. *Front Bioeng Biotechnol*,2018,6:156. DOI:10.3389/fbioe.2018.00156.
- [13] Sukho P, Hesselink JW, Kops N, et al. Human mesenchymal stromal cell sheets induce macrophages predominantly to an anti-inflammatory phenotype[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(13): 922-934. DOI: 10.1089/scd.2017.0275.
- [14] Shi RF, Lian WS, Jin YP, et al. Role and effect of vein-transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells in the repair of diabetic foot ulcers in rats[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2020,52(6):620-630. DOI: 10.1093/abbs/gmaa039.
- [15] Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(6): 1384-1392. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0709.
- [16] Vidal MA, Walker NJ, Napoli E, et al. Evaluation of senescence in mesenchymal stem cells isolated from equine bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue[J]. *Stem Cells Dev*, 2012,21(2):273-283. DOI: 10.1089/scd.2010.0589.
- [17] Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(5): 1294-1301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342.
- [18] Zeddou M, Relic B, Malaise MG. Umbilical cord fibroblasts: could they be considered as mesenchymal stem cells? [J]. *World J Stem Cells*,2014,6(3):367-370. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342.
- [19] Scatena A, Petruzzi P, Maioli F, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cells for limb salvage in diabetic foot patients with no-option critical limb ischemia[J]. *J Clin Med*,2021,10(10): 2213. DOI: 10.3390/jcm10102213.
- [20] Gorecka J, Gao XX, Fereydooni A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived smooth muscle cells increase angiogenesis and accelerate diabetic wound healing[J]. *Regen Med*, 2020, 15(2): 1277-1293. DOI: 10.2217/rme-2019-0086.
- [21] 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. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000342.
- [22] Choudhery MS, Badowski M, Muise A, et al. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 8. DOI:10.1186/1479-5876-12-8.
- [23] Beane OS, Fonseca VC, Cooper LL, et al. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells[J]. *PLoS One*, 2014,9(12):e115963. DOI: 10.1371/journal.pone.0115963.
- [24] Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, et al. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 146. DOI: 10.1186/1741-7015-11-146.
- [25] Yan JX, Liang JJ, Cao YX, et al. Efficacy of topical and systemic transplantation of mesenchymal stem cells in a rat model of diabetic ischemic wounds[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 220. DOI: 10.1186/s13287-021-02288-8.
- [26] Sanchez-Diaz M, Quiñones-Vico MI, Sanabria de la Torre R, et al. Biodistribution of mesenchymal stromal cells after administration in animal models and humans: a systematic review [J]. *J Clin Med*,2021,10(13):2925. DOI: 10.3390/jcm10132925.
- [27] Lee RH, Seo MJ, Pulin AA, et al. The CD34-like protein PODXL and alpha6-integrin (CD49f) identify early progenitor MSCs with increased clonogenicity and migration to infarcted heart in mice[J]. *Blood*, 2009, 113(4): 816-826. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128702.
- [28] Amer MH, Rose FRAJ, Shakesheff KM, et al. A biomaterials approach to influence stem cell fate in injectable cell-based therapies[J]. *Stem Cell Res Ther*,2018,9(1):39. DOI: 10.1186/s13287-018-0789-1.
- [29] Kato Y, Iwata T, Morikawa S, et al. Allogeneic transplantation of an adipose-derived stem cell sheet combined with artificial skin accelerates wound healing in a rat wound model of type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2723-2734. DOI: 10.2337/db14-1133.
- [30] Huang S, Yao B, Xie JF, et al. 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration[J]. *Acta Biomater*,2016,32:170-177. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.12.039.
- [31] Wang J, Zeng XX, Cai W, et al. Safety and efficacy of placenta-derived mesenchymal stem cell treatment for diabetic patients with critical limb ischemia: a pilot study[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(7): 542-548. DOI: 10.1055/a-0978-4972.
- [32] Yang HY, Fierro F, So M, et al. Combination product of dermal matrix, human mesenchymal stem cells, and timolol promotes diabetic wound healing in mice[J]. *Stem Cells Transl Med*,2020, 9(11):1353-1364. DOI:10.1002/sctm.19-0380.
- [33] Seo E, Lim JS, Jun JB, et al. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing[J]. *J Transl Med*,2017,15(1):35. DOI:10.1186/s12967-017-1145-4.
- [34] De Gregorio C, Contador D, Díaz D, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium ameliorates polyneuropathy and foot ulceration in diabetic BKS db/db mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 168. DOI: 10.1186/s13287-020-01680-0.
- [35] Chokesuwattanaskul S, Sukpat S, Duangpatra J, et al. High dose oral vitamin C and mesenchymal stem cells aid wound healing in a diabetic mouse model[J]. *J Wound Care*,2018,27(5):334-339. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.5.334.
- [36] Zhu LY, Wang GX, Fischbach S, et al. Suppression of microRNA-205-5p in human mesenchymal stem cells improves their therapeutic potential in treating diabetic foot disease[J]. *Oncotarget*,2017,8(32):52294-52303. DOI: 10.18632/oncotarget.17012.
- [37] Shawky LM, El Bana EA, Morsi AA. Stem cells and metformin synergistically promote healing in experimentally induced cutaneous wound injury in diabetic rats[J]. *Folia Histochem Cytobiol*,2019,57(3):127-138. DOI: 10.5603/FHC.a2019.0014.
- [38] Ariyanti AD, Zhang JQ, Marcelina O, et al. Salidroside-pretreated mesenchymal stem cells enhance diabetic wound healing by promoting paracrine function and survival of mesenchymal stem cells under hyperglycemia[J]. *Stem Cells Transl Med*,2019,8(4):404-414. DOI: 10.1002/sctm.18-0143.
- [39] Moradi A, Zare F, Mostafavinia A, et al. Photobiomodulation plus adipose-derived stem cells improve healing of ischemic

- infected wounds in type 2 diabetic rats[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1206. DOI: 10.1038/s41598-020-58099-z.
- [40] Shehadah A, Chen JL, Pal A, et al. Human placenta-derived adherent cell treatment of experimental stroke promotes functional recovery after stroke in young adult and older rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86621. DOI: 10.1371/journal.pone.0086621.
- [41] Cova L, Armentero MT, Zennaro E, et al. Multiple neurogenic and neurorescue effects of human mesenchymal stem cell after transplantation in an experimental model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2010, 1311: 12-27. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.11.041.
- [42] Liang L, Li ZJ, Ma T, et al. Transplantation of human placenta-derived mesenchymal stem cells alleviates critical limb ischemia in diabetic nude rats[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(1): 45-61. DOI: 10.3727/096368916X692726.
- [43] Bai XW, Yan YS, Coleman M, et al. Tracking long-term survival of intramyocardially delivered human adipose tissue-derived stem cells using bioluminescence imaging[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(4): 633-645. DOI: 10.1007/s11307-010-0392-z.
- [44] Shafiq M, Jung Y, Kim SH. Insight on stem cell preconditioning and instructive biomaterials to enhance cell adhesion, retention, and engraftment for tissue repair[J]. *Biomaterials*, 2016, 90: 85-115. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.020.
- [45] Hu CX, Li LJ. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1428-1442. DOI: 10.1111/jcmm.13492.
- [46] Skyler JS, Fonseca VA, Segal KR, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): 1742-1749. DOI: 10.2337/dc14-2830.
- [47] Yu JL, Chan S, Fung MK, et al. Mesenchymal stem cells accelerated growth and metastasis of neuroblastoma and preferentially homed towards both primary and metastatic loci in orthotopic neuroblastoma model[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 393. DOI: 10.1186/s12885-021-08090-2.
- (收稿日期: 2021-08-28)

· 科技快讯 ·

严重烧伤早期中性粒细胞功能障碍的观察与评估

引用格式: Yang Y, Liu L, Guo Z, et al. Investigation and assessment of neutrophil dysfunction early after severe burn injury[J]. *Burns*, 2021, 47(8): 1851-1862. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.004.

大面积烧伤可诱发复杂的免疫反应,严重影响患者预后。中性粒细胞作为天然免疫的重要效应细胞,其在患者烧伤休克阶段的功能作用尚不十分清楚。该研究观察到,烧伤休克患者血液循环中的中性粒细胞计数和百分比(中性粒细胞占白细胞总数的比值)明显增加,进一步采用免疫荧光成像技术在烧伤患者或动物模型中观察到中性粒细胞的细胞核存在左移现象。通过琼脂糖迁移模型评估中性粒细胞的趋化功能,显示其趋化能力在烧伤患者早期即出现明显下降,这种下降与细菌内毒素激活 P2RX1 介导中性粒细胞趋化停止信号有关。进一步研究观察到,从烧伤休克患者血液中分离出来的中性粒细胞释放了更多的抗菌蛋白,但抗菌蛋白并非是通过中性粒细胞胞外诱捕网(NET)途径产生的,而主要是通过中性粒细胞脱颗粒的胞吐作用来实现的。同时,烧伤患者中性粒细胞通过产生活性氧自由基和 NET 进行抗菌的能力明显减弱。此外,中性粒细胞释放肝素结合蛋白及中性粒细胞表面 P2RX1 表达增加促进了血管渗漏的发生。因此,针对以中性粒细胞为代表的免疫系统早期干预和调节将有利于重度烧伤患者的治疗。

刘双庆, 编译自《Burns》, 2021, 47(8): 1851-1862; 姚咏明, 审校

· 撤稿声明 ·

撤稿: 严重爆炸致烧伤患者感染病原微生物的特征及宏基因组学第二代测序技术在病原微生物检测中的应用(中华烧伤杂志, 2021, 37(10): 946-952)

《中华烧伤与创面修复杂志》(原《中华烧伤杂志》)编辑部:

我们在原《中华烧伤杂志》2021 年第 37 卷第 10 期刊发的“严重爆炸致烧伤患者感染病原微生物的特征及宏基因组学第二代测序技术在病原微生物检测中的应用”^[1]一文在发表过程中未经其中某一作者同意却将其进行署名,造成异议,特申请从贵刊撤稿,并就此带来的不便向编辑部致歉。

罗汝斌 黄曼 胡行 张嵘 韩春茂

2021 年 12 月 10 日

[1] 罗汝斌, 黄曼, 胡行, 等. 严重爆炸致烧伤患者感染病原微生物的特征及宏基因组学第二代测序技术在病原微生物检测中的应用[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(10): 946-952. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210107-00440.