

· 学术前沿 ·

# 糖尿病足溃疡的细胞治疗现状

支黎明, 王晶, 王爱萍

东部战区空军医院糖尿病足中心, 江苏 南京 210016



王爱萍教授, 东部战区空军医院内分泌科主任、糖尿病足中心主任, 主任医师, 医学博士, 哈佛大学附属 BIDMC 医学中心访问学者, 南京中医药大学与安徽医科大学教授, 中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病变学组副组长, 江苏省医学会糖尿病分会常委、糖尿病足学组组长, 长三角一体化糖尿病足联盟主任委员, 江苏省卫健委糖尿病足专病联盟主任委员。主持国家自然科学基金面上项目及多项省级重大和重点课题, 在糖尿病足的研究领域发表了超过 40 篇的 SCI 论文, 其中单篇最高被引次数超过 600 次。2020 年, 牵头发布国内首部英文版糖尿病足指南《Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot》; 2023 年, 牵头制定了《中国糖尿病足诊治临床路径(2023 版)》, 进一步规范了国内糖尿病足的诊疗标准。

**摘要:** 糖尿病足溃疡涉及高血糖、氧化应激、炎症及血管生成受损等多种病理机制。细胞治疗在糖尿病足溃疡中展现显著潜力, 包括间充质干细胞(MSCs)、内皮祖细胞(EPCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)及混合细胞群[如骨髓单个核细胞(BM-MNCs)、外周血单个核细胞(PB-MNCs)和脂肪来源基质血管成分(AD-SVF)]。MSCs 通过旁分泌促进血管生成和组织修复; EPCs 分化为内皮细胞并分泌促血管生成因子改善血流; iPSCs 经基因重编程可分化为多种细胞类型促进愈合。混合细胞群因其异质性和协同效应在临床治疗中表现出色。尽管这些疗法疗效显著, 其标准化制备、长期安全性和最佳方案仍需深入研究。未来应优化细胞疗法组合及其与其他治疗方法的联合应用以推动临床广泛应用。

**关键词:** 糖尿病足溃疡; 细胞治疗; 间充质干细胞; 内皮祖细胞; 诱导多能干细胞; 混合细胞群; 创面愈合

**中图分类号:** R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2025)04-0497-05

## Current status of cell therapy for diabetic foot ulcer

ZHI Liming, WANG Jing, WANG Aiping

Diabetic Foot Center, Air Force Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing, Jiangsu 210016, China

Corresponding author: WANG Aiping, E-mail: wap454hospital@163.com

**Abstract:** Diabetic foot ulcer (DFU) involves multiple pathological mechanisms, including hyperglycemia, oxidative stress, inflammation, and impaired angiogenesis. Cell therapy has shown significant potential in the treatment of DFU, involving mesenchymal stem cells (MSCs), endothelial progenitor cells (EPCs), induced pluripotent stem cells (iPSCs), and mixed cell populations such as bone marrow mononuclear cells (BM-MNCs), peripheral blood mononuclear cells (PB-MNCs), and adipose derived stromal vascular components (AD-SVF). MSCs promote angiogenesis and tissue repair through paracrine effects; EPCs differentiate into endothelial cells and secrete pro-angiogenic factors to improve blood flow; iPSCs can differentiate into various cell types to facilitate wound healing via genetic reprogramming. Mixed cell populations exhibit remarkable clinical outcomes due to their heterogeneity and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2025.04.001

通信作者: 王爱萍, E-mail: wap454hospital@163.com

出版日期: 2025-04-20



QR code for English version

synergistic effects. Despite the notable efficacy of these therapies, further investigation is required for standardized preparation, long-term safety, and optimal treatment protocols. Future research should focus on optimizing combinations of cell therapies and integrating them with other treatments to enhance their widespread clinical application.

**Keywords:** Diabetic foot ulcers; Cell therapy; Mesenchymal stem cells; Endothelial progenitor cells; Induced pluripotent stem cells; Mixed cell populations; Wound healing

糖尿病足溃疡 (DFU) 是糖尿病的一种严重并发症,常因外周动脉疾病和神经病变引起,最终可能导致截肢或死亡<sup>[1]</sup>。DFU 的病理生理机制包括感染、活性氧 (ROS) 失衡、组织灌注不良及晚期糖基化终末产物 (AGEs) 积累。高血糖显著抑制创面愈合,通过增加氧化应激和炎症反应,降低内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞的增殖与迁移,并促进细胞凋亡和衰老。此外,在高血糖条件下,干细胞数量减少且迁移能力受损,这是由于生长因子糖基化导致功能障碍和降解加速。同时,巨噬细胞倾向于保持促炎症 M<sub>1</sub> 表型而非向抗炎 M<sub>2</sub> 表型转变,进一步阻碍了创面愈合<sup>[2]</sup>。这些因素共同作用,显著延缓了 2 型糖尿病患者的创面愈合进程。DFU 治疗的标准方案包括清创、减压、抗感染治疗、血管外科手术、局部换药等。然而,对于合并慢性肢体威胁性缺血 (CLTI) 的患者,即合并下肢静息痛、坏疽或溃疡至少持续 2 周以上的临床综合征的患者,尤其是那些不符合血运重建标准的“无选择的 CLTI”患者,传统治疗的疗效有限。

自体细胞治疗 (ACT) 作为一种新型的治疗策略,能够改善缺血参数、降低大截肢率,并促进 DFU 愈合<sup>[3]</sup>,已成为治疗无选择的 CLTI 患者以及 DFU 患者的一种有吸引力的替代方法。ACT 能够通过多种机制纠正导致创面愈合延长的不利因素<sup>[4-7]</sup>,主要目标是诱导治疗性血管生成和新生血管形成,从而促进非愈合性皮损中的侧支血管形成和组织再生<sup>[8]</sup>。

在 DFU 临床试验中,治疗用细胞包括间充质干细胞 (MSCs)、内皮祖细胞 (EPCs)、诱导多能干细胞 (iPSCs) 及混合细胞群,混合细胞群通过协同作用促进血管生成和组织修复。纯化细胞如单一类型的 MSCs 或 EPCs 具有明确的功能和作用机制,便于研究<sup>[2]</sup>。根据供体不同,细胞分为自体细胞和同种异体细胞。自体细胞从患者骨髓、脂肪组织或外周血提取,免疫排斥风险低但制备耗时;同种异体细胞来自健康供体的脐带血、胎盘或骨髓库,即时可用但需考虑免疫抑制治疗以应对潜在排斥风险。

## 1 干细胞/祖细胞

MSCs 能够分化为多种细胞类型,如成骨细胞、软

骨细胞和脂肪细胞,因而在细胞治疗和组织修复领域具有重要的应用价值。MSCs 的作用机制从细胞替代到旁分泌效应。最初的假设是, MSCs 在给药后迁移到损伤部位,植入并分化为受损细胞;然而,大量的动物和人体试验结果表明, MSCs 在损伤部位的定植比例和时间不足以完全解释其显著的组织修复效果<sup>[9-10]</sup>。这一发现促使研究者提出了新的假说,即 MSCs 主要通过旁分泌机制调节免疫反应来修复损伤组织<sup>[11]</sup>。具体而言, MSCs 通过分泌生长因子、细胞因子、激素、外泌体、信使 RNAs 和小 RNAs 等生物活性分子,调节局部微环境,从而促进组织修复<sup>[11]</sup>。

### 1.1 自体干细胞/祖细胞

1.1.1 骨髓来源 MSCs (BM-MSCs) BM-MSCs 仅占骨髓有核细胞的一小部分,但具有强大的体外扩增能力。研究表明, BM-MSCs 在培养数周内可以扩增 100 到 10 000 倍,使其成为细胞治疗中极具潜力的细胞类型<sup>[12]</sup>。BM-MSCs 的多向分化潜能和旁分泌活性使其在组织修复和再生医学中具有广泛的应用前景。然而,其临床应用面临挑战:首先,体外扩增耗时长且成本高;其次,获取 BM-MSCs 需骨髓穿刺和两步手术,具有侵入性;此外,体外扩增可能引发遗传不稳定性、污染风险及残留培养基成分 (如胎牛血清中的异种蛋白) 导致的免疫反应。为确保安全性和有效性,扩增的 BM-MSCs 需满足严格的质控标准,包括遗传稳定性、无菌性及细胞因子的完全去除。未来,优化培养条件 (如无血清培养基),利用基因编辑技术增强遗传稳定性,引入自动化培养系统提高效率,以及开发其他来源的 MSCs (如脂肪组织或脐带来源) 等策略可能有助于 BM-MSCs 的临床应用。

1.1.2 脂肪来源 MSCs (AMSCs) AMSCs 位于皮下组织,来源丰富且易于获取,具有显著的增殖和多向分化能力。与 BM-MSCs 相比, AMSCs 的获取过程更为简便,通常通过吸脂术即可获得,且 AMSCs 的浓度约为等量骨髓抽吸物中 BM-MSCs 的 500 倍<sup>[13]</sup>。然而, AMSCs 的分离和扩增过程需要复杂的操作,包括胶原酶消化脂肪组织、体外筛选和扩增,这限制了其在临床实践中的即时应用<sup>[2]</sup>。AMSCs 在治疗 DFU 和慢性伤口方面表现出显著优势。与常规治疗相比,

接受 AMSCs 治疗的患者显示出更高的总愈合率和更短的愈合时间<sup>[14]</sup>。AMSCs 的治疗效果可能归因于其强大的旁分泌活性,包括分泌多种生长因子以及调节免疫反应,从而促进血管生成、减少炎症并加速组织修复。此外,AMSCs 的获取过程微创且可重复,使其在临床应用中的可行性和接受度高于 BM-MSCs。

1.1.3 EPCs EPCs 是血管内皮细胞的前体细胞,参与缺血组织的血管发生和损伤血管的修复。EPCs 在稳定状态下以低浓度循环于外周血中,但其数量可通过粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等外源性刺激而显著增加。G-CSF 能够刺激骨髓动员 EPCs 进入外周循环,促进血管生成和组织修复,如促进 DFU 患者的创面愈合和减少手术干预<sup>[15]</sup>。EPCs 通过多种机制促进 DFU 的愈合,包括直接分化为内皮细胞参与新生血管的形成、分泌促血管生成因子以及调节局部炎症反应,从而改善缺血组织的血流灌注并加速组织修复。尽管 EPCs 和 G-CSF 在 DFU 治疗中显示出显著潜力,但其临床应用仍需进一步优化,如剂量优化及与其他疗法联合应用,以提高疗效并降低副作用。

1.2 同种异体干细胞 由于糖尿病患者干细胞的增殖、迁移和分化能力显著降低,使用自体干细胞治疗 DFU 等并发症的效果可能不理想。且寻找健康的组织相容性抗原匹配供体十分困难,这进一步限制了自体干细胞治疗的广泛应用。因此,研究者将目光转向了同种异体干细胞,这些细胞来源于胎盘、羊膜、胚胎、脐带和脐带血等组织,具有低免疫原性和强大的再生潜能。同种异体干细胞具有低免疫原性、易于获取和扩增、多向分化潜能等优势,在治疗 DFU 和其他糖尿病并发症中显示出显著疗效。例如,脐带来源的 MSCs 通过分泌生长因子和细胞因子,促进血管生成、减少炎症并加速伤口愈合。此外,胎盘和羊膜来源的 MSCs 也被证明能够改善缺血组织的血流灌注并促进组织再生。尽管该类细胞展现出巨大潜力,但其长期安全性和有效性仍需进一步验证。

1.2.1 脐带来源 MSCs(UC-MSCs) UC-MSCs 是一种具有多向分化潜能的原代细胞,可分化为神经、肌肉和血管等多种细胞类型。近年来,UCMSCs 已被用于不同临床领域的损伤修复。有研究表明,UCMSCs 可以增强新生血管的形成,加强组织再生<sup>[16]</sup>。血管成形术后,移植 UC-MSCs 可改善晚期糖尿病患者的血供,降低截肢率、促进溃疡愈合,提示这两种治疗方法联合可用于严重 DFU 的治疗<sup>[17]</sup>。UC-MSCs 作用机制主要体现在:分泌多种促血管生成因子,直接参与新生血管的形成,从而改善缺血组织的血流灌注;

通过旁分泌作用促进成纤维细胞和角质形成细胞的增殖与迁移,加速伤口愈合;抑制促炎细胞因子的释放,促进抗炎细胞因子的表达,从而减轻局部炎症反应并促进组织修复等。

1.2.2 胎盘来源 MSCs(PD-MSCs) PD-MSCs 是一种具有多向分化潜能的干细胞,能够分化为多种细胞类型,且具有强大的旁分泌能力。与 BM-MSCs 相比,PD-MSCs 具有显著优势:首先,胎盘来源丰富且易于获取,不涉及伦理问题;其次,从胎盘中可分离出更多的细胞;最后,PD-MSCs 具有较低的免疫原性,类似于 UC-MSCs,使其在临床应用中更具潜力。PD-MSCs 不仅能够分化为多种细胞类型,还通过分泌多种生长因子和细胞因子促进 DFU 创面愈合。有研究应用 PD-MSCs 水凝胶 3 周后 DFU 面积减小、愈合时间缩短、肉芽组织形成,促进了创面愈合<sup>[18]</sup>。具体机制可能如下:分泌促血管生成因子,改善缺血组织的血流灌注;通过旁分泌作用促进成纤维细胞和角质形成细胞的增殖与迁移,加速伤口愈合;抑制促炎细胞因子的释放,促进抗炎细胞因子的表达,从而减轻局部炎症反应并促进组织修复。

1.2.3 iPSCs iPSCs 是通过基因重编程技术将成体细胞(如皮肤成纤维细胞或血细胞)转化为具有胚胎干细胞特性的多能干细胞。iPSCs 具有自我更新和多向分化潜能,能够分化为多种细胞类型,包括内皮细胞、神经细胞、心肌细胞等。在 DFU 的治疗中,iPSCs 通过分化为内皮细胞和神经细胞,促进创面血管新生和神经修复,从而加速伤口愈合<sup>[19]</sup>。iPSCs 在 DFU 治疗中的作用机制可能如下:可分化为内皮细胞,直接参与新生血管的形成,从而改善缺血组织的血流灌注;可分化为神经细胞,促进受损神经的再生和功能恢复,从而改善 DFU 患者的神经功能;通过分泌多种生长因子,进一步促进血管生成、神经修复和组织再生。但基因重编程的安全性、分化效率的优化以及移植后的长期效果评估都限制了 iPSCs 在临床的广泛应用。

## 2 混合细胞群

混合细胞群,如骨髓单个核细胞(BM-MNCs)、外周血单个核细胞(PB-MNCs)和脂肪来源基质血管成分(AD-SVF),因其包含多种细胞类型(如祖细胞、干细胞和免疫细胞)而受到广泛关注。这些细胞群无需体外扩增,易于生产,并通过不同细胞类型之间的协同作用增强治疗效果<sup>[20]</sup>。

这些自体细胞经肌肉或动脉内注射后,通过旁分

泌机制作用于内皮细胞、角质形成细胞、成纤维细胞和单核细胞等组织细胞,改善创面愈合;释放细胞因子和趋化因子,增强 EPCs 和单核细胞的募集,促进角质形成细胞、成纤维细胞增殖和血管生成<sup>[2]</sup>。此外,外泌体在细胞间通信中发挥重要作用,进一步加速创面愈合<sup>[21]</sup>。

**2.1 BM-MNCs** BM-MNCs 是包含 EPCs、MSC 和造血干细胞(HSCs)等的异质性群体。BM-MNCs 可通过简单的骨髓抽吸和离心获得,无需复杂的体外扩增,适合直接用于临床移植。研究表明,BM-MNCs 通过促进血管生成和调节炎症反应,显著改善 DFU 和慢性缺血性疾病的治疗效果。

**2.2 PB-MNCs** PB-MNCs 是由 CD34<sup>-</sup>(淋巴细胞和单核细胞)和 CD34<sup>+</sup>的 HSCs 和 EPCs 组成的异质性群体。一般认为 CD34<sup>+</sup>细胞的治疗益处主要归因于 EPCs 的血管生成能力。尽管 EPCs 仅占有单个核细胞的 1%,但其促血管生成作用主要依赖于旁分泌机制而非直接分化为内皮细胞<sup>[21]</sup>。研究发现,CD34<sup>+</sup>与 CD34<sup>-</sup>细胞共培养可显著增强新生血管形成,表明 PB-MNCs 的异质性群体比纯化的 CD34<sup>+</sup>细胞更具治疗潜力<sup>[22]</sup>。临床试验也证实,PB-MNCs 在治疗 DFU 和 CLTI 中表现出比 CD34<sup>+</sup>细胞诱导更好的疗效,也被国际血管联盟列为最有前途的细胞治疗方法之一<sup>[23]</sup>。

**2.3 AD-SVF** AD-SVF 是一种包含红细胞、血小板、内皮细胞、EPCs、AMSCs 以及有核细胞(如白细胞和单核/巨噬细胞)的异质性细胞群。与 AMSCs 相比,AD-SVF 代表了一种无需体外扩增、可以立即使用的最低限度处理的细胞群,已作为一种新的治疗方法被尝试用于受损组织的再生和修复。研究表明,AD-SVF 通过促进血管生成和组织再生来修复创面;且同种异体 AD-SVF 移植的安全性已得到验证,未有重大副作用报告,为其广泛应用提供了支持<sup>[24]</sup>。

### 3 其他体细胞

**3.1 角质形成细胞** 角质形成细胞移植已被广泛用于治疗各种慢性和急性创面,包括 DFU。它们通过表达生长因子(如血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和血小板源性生长因子)和细胞外基质蛋白(纤维蛋白原和胶原蛋白等)促进创面愈合<sup>[6]</sup>。Bayram 等<sup>[25]</sup>研究发现,与对照组相比,接种在微载体上的异体角质形成细胞加速了 DFU 的愈合。值得注意的是,细胞敷料以一定的时间间隔进行更换,以减少创面微环境对细胞存活和功能的不利影响。在

Hwang 等<sup>[26]</sup>的研究中,角质形成细胞的应用促进 DFU 愈合。

**3.2 成纤维细胞** 成纤维细胞是具有高度可塑性和异质性的细胞,具有多方面的功能,包括调节血管生成、炎症以及其固有的干细胞性特征,在创面愈合的精细调节过程中起着核心作用<sup>[25]</sup>。成纤维细胞可以通过不同的机制促进创面愈合。一项随机多中心研究显示,与对照组相比,网片上培养的异体成纤维细胞组的 DFU 愈合率更高<sup>[27]</sup>。成纤维细胞通过分泌细胞外基质成分和生长因子,为创面修复提供了必要的微环境支持。

**3.3 周细胞** 周细胞是位于毛细血管周围的细胞,对血管结构的稳定性和功能至关重要。除了支持血管功能外,周细胞还具有促进血管新生和组织修复的能力,因此在治疗慢性创面(如 DFU)方面显示出显著潜力<sup>[28]</sup>。研究表明,周细胞通过分泌促血管生成因子和调节炎症反应,促进缺血组织的血流灌注和创面愈合。

## 4 总结

除了常用的临床试验细胞之外,多种细胞对 DFU 治疗展现出潜力,当前研究热点在于探索作用机制明确的 MSCs 或其他细胞衍生物用于 DFU 治疗。相关研究涵盖外泌体、条件培养基、分泌组和血小板浓缩物等<sup>[29]</sup>。在糖尿病患者合并无选择性的 CLTI 的治疗中,ACT 占据重要位置,并已成为综合治疗的一部分。根据全球血管指南,该疗法被评为 1B 级推荐(强等级,中等证据),建议限制其用于参与临床试验的 CLTI 患者<sup>[30]</sup>。细胞疗法作为一种新型 DFU 治疗方法,已被证明有效,并通常与富血小板血浆、纤维蛋白、透明质酸和胶原蛋白等生物活性物质以及血管成形术联合使用。然而,对于哪种细胞类型最适合 DFU 治疗尚无定论。

总之,DFU 的细胞治疗是一种有效的治疗方式,未来可能涉及推广此疗法用于晚期缺血患者,或将其作为标准血运重建技术的首选<sup>[31]</sup>。但鉴于部分细胞的生物学特性尚未完全明了,安全性方面仍存争议,因此需要进一步研究以确定理想的细胞类型、安全性和剂量及其最佳给药途径。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Doğruel H, Aydemir M, Balci MK. Management of diabetic foot ulcers and the challenging points: an endocrine view[J]. World J Diabetes, 2022, 13(1): 27-36.

- [2] Magenta A, Florio MC, Ruggeri M, et al. Autologous cell therapy in diabetes-associated critical limb ischemia: From basic studies to clinical outcomes (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3): 173.
- [3] Sojakova D, Husakova J, Fejfarova V, et al. The use of autologous cell therapy in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 10184.
- [4] Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 196.
- [5] Mahmoudvand G, Karimi Rouzbahani A, Razavi ZS, et al. Mesenchymal stem cell therapy for non-healing diabetic foot ulcer infection: New insight [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1158484.
- [6] Krasilnikova OA, Baranovskii DS, Lyundup AV, et al. Stem and somatic cell monotherapy for the treatment of diabetic foot ulcers: review of clinical studies and mechanisms of action [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6): 1974-1985.
- [7] Sun YM, Zhao JH, Zhang LF, et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 416.
- [8] Parikh PP, Liu ZJ, Velazquez OC. A molecular and clinical review of stem cell therapy in critical limb ischemia [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 3750829.
- [9] D'Souza N, Rossignoli F, Golinelli G, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 186.
- [10] Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 125.
- [11] Liew A, O'Brien T. Therapeutic potential for mesenchymal stem cell transplantation in critical limb ischemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(4): 28.
- [12] Xiang Y, Zheng Q, Jia BB, et al. *Ex vivo* expansion and pluripotential differentiation of cryopreserved human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(2): 136-146.
- [13] Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(6): 567-578.
- [14] Elainein MAA, Whdan MM, Samir M, et al. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1): 9.
- [15] Lopes L, Setia O, Aurshina A, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 188.
- [16] Yan CC, Xu Y, Lin Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate diabetic wound healing *via* ameliorating oxidative stress and promoting angiogenesis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 829868.
- [17] 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.
- [18] Zeng XX, Tang YL, Hu KX, et al. Three-week topical treatment with placenta-derived mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9212.
- [19] Santarella F, do Amaral RJFC, Lemoine M, et al. Personalized scaffolds for diabetic foot ulcer healing using extracellular matrix from induced pluripotent stem-reprogrammed patient cells [J]. *Adv Nanobiomed Res*, 2022, 2(10): 2200052.
- [20] Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4): 1743-1802.
- [21] Rehman J, Li JL, Orschell CM, et al. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors [J]. *Circulation*, 2003, 107(8): 1164-1169.
- [22] Rookmaaker MB, Verhaar MC, Loomans CJM, et al. CD34<sup>+</sup> cells home, proliferate, and participate in capillary formation, and in combination with CD34<sup>-</sup> cells enhance tube formation in a 3-dimensional matrix [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9): 1843-1850.
- [23] Troisi N, D'Oria M, Fernandes E, Fernandes J, et al. International Union of Angiology Position Statement on no-option chronic limb threatening ischemia [J]. *Int Angiol*, 2022, 41(5): 382-404.
- [24] Mustafa A, Simay A, Hamdullah Y, et al. Autologous adipose-derived tissue stromal vascular fraction and intralesional epidermal growth factor combined application in patients with diabetic foot [J]. *J Wound Care*, 2025, 34(Suppl3): xxx-xxxviii.
- [25] Bayram Y, Deveci M, Imirzalioglu N, et al. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study [J]. *Br J Plast Surg*, 2005, 58(7): 988-996.
- [26] Hwang YG, Lee JW, Park KH, et al. Allogeneic keratinocyte for intractable chronic diabetic foot ulcers: a prospective observational study [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(2): 486-491.
- [27] Voza FA, Huerta CT, Le N, et al. Fibroblasts in diabetic foot ulcers [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2172.
- [28] Marston WA, Hanft J, Norwood P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1701-1705.
- [29] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(6S): 3S-125S.e40.
- [30] Kim KM, An HJ, Kim SH, et al. Therapeutic effect of pericytes for diabetic wound healing [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 868600.
- [31] Dubský M, Husáková J, Sojáková D, et al. Cell therapy of severe ischemia in people with diabetic foot ulcers—do we have enough evidence? [J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27(6): 673-683.