

人体自体成分治疗糖尿病足创面的研究进展

张峥林, 李生兵*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月2日

摘要

糖尿病足是糖尿病最严重的慢性并发症之一, 具有较高的致残率和致死率, 其发病机制十分复杂, 与外周神经病变和下肢动脉缺血有关, 也与外伤、感染、营养不良和肾功能不全等局部和全身情况有关。针对病因的去除或是改善是糖尿病足创面治疗的关键部分, 但是采取方法促进糖尿病足创面的愈合以改善糖尿病患者的预后也是当前医学界关注的焦点。以自体植皮为代表的人体自体成分在创面治疗中发挥重要作用。近年来, 人体自体成分在糖尿病足创面的应用及研究不断涌现, 在促进糖尿病足创面愈合等方面取得了良好的疗效。

关键词

糖尿病足, 创面愈合, 自体成分

Research Progress on the Treatment of Diabetic Foot Wounds with Human Autologous Components

Zhenglin Zhang, Shengbing Li*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Sep. 2nd, 2024

Abstract

Diabetic foot is one of the most serious chronic complications of diabetes, with high disability and mortality rates. Its pathogenesis is very complex and is related to peripheral neuropathy and lower extremity arterial ischemia, as well as local and systemic conditions such as trauma, infection, malnutrition and renal insufficiency. Removing or improving the cause is the key part of diabetic foot

*通讯作者。

wound treatment, but taking methods to promote the healing of diabetic foot wounds to improve the prognosis of diabetic patients is also the focus of current medical attention. Human autologous components represented by autologous skin grafts play an important role in wound treatment. In recent years, the application and research of human autologous components in diabetic foot wounds have continued to emerge, and have achieved good therapeutic effects in promoting the healing of diabetic foot wounds.

Keywords

Diabetic Foot Ulcer (DFU), Wound Healing, Autologous Components

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

国际糖尿病联盟(The International Diabetes Federation, IDF)第 10 版 IDF 糖尿病地图显示, 2021 年全球糖尿病患者人数约为 5.37 亿, 占世界人口的 10.5%。大约五分之一的糖尿病患者在其一生中遭受过慢性不愈合创面, 如糖尿病足溃疡 (Diabetic foot ulcer, DFU)。糖尿病足是糖尿病的一种严重并发症, 具有很高的截肢和死亡风险。根据全球糖尿病足流行病学研究, 2016 年全球 DFU 患病率为 6.3% [1]。但遗憾的是目前糖尿病足创面的治疗效果并不令人满意。研究表明, 经过 12 周的标准治疗后, 糖尿病足溃疡的恢复率在 24%至 82%之间, 而其复发率达到 60% [2]。由于糖尿病足创面发病率高、愈合时间长、愈合率较低、复发率高, 已成为全球健康的重大负担。糖尿病足创面作为慢性创面的代表之一, 表现为皮肤上皮完整性的破坏, 也可延伸到更深层次, 导致皮下组织和其他结构(如肌肉、筋膜、脂肪组织、神经、血管和骨骼)受损[3]。糖尿病足创面的发生和恶化与高血糖、神经病变、血供减少、生长因子降低、营养不良、免疫系统缺陷、肾功能不全以及患者的心理障碍等危险因素密切相关。在这些风险因素的影响下, 糖尿病足创面的愈合遭到延迟或破坏, 使得其愈合不完全[4]。针对导致糖尿病足创面出现和慢性迁延病因和成因的治疗措施是创面转化治疗的关键部分, 但是及时闭合创面也是非常重要的环节。促进糖尿病足创面愈合的方法有很多, 目前临床采取的辅助治疗措施主要有负压封闭引流、应用生长因子、血小板凝胶、高压氧治疗、植皮、骨水泥等。临床实践发现糖尿病足创面在经过上述标准治疗后愈合情况得到很大程度的改善, 其中, 人体自体成分的应用在促进糖尿病足创面愈合方面也发挥了积极的治疗作用, 并受到重视并广泛运用于临床。现就目前采用不同的人体自体成分促进糖尿病足创面愈合的治疗作用及相关研究进展进行综述。

2. 自体植皮

皮肤是人体抵抗外部损伤因数的重要防线, 当糖尿病足患者的皮肤受损后, 暴露的创面非常容易受到各种细菌的感染。因此, 重建糖尿病足患者创面的皮肤屏障对改善其预后有着重要的价值。自体植皮是将患者自身相对健康的皮肤移植到糖尿病足创面的伤口内, 为皮肤生长提供良好的基础, 促进创面的愈合的方法。在目前的自体植皮应用中, 不同厚度的分层皮片移植具有不同的表皮和真皮组成, 使其功能不同, 可以针对不同的创面选择不同厚度的皮片。其中, 中厚皮片, 即包含表皮全层及部分真皮组织的移植皮片是目前应用最广的移植皮片。一项纳入 11 项研究的 meta 分析研究结果提示中厚皮片可以有效加速糖尿病足创面的愈合过程, 减少感染的发生, 并降低溃疡的复发率[5]。

植皮治疗能有效促进糖尿病足创面的修复,但同时也存在一些问题需要引起重视。第一,皮肤移植需要供者能够提供健康的皮肤,但长期高血糖患者皮肤质量较差,可供选择的皮肤面积较少,特别是需要大面积的皮肤时问题尤为明显[6]。为了解决大面积植皮所需皮肤不足的问题,一些研究者进行了一系列相关试验。Puttirutvong 的研究表明,在减少供皮面积、扩大创面覆盖面积的基础上,扩张比例为 1:3 的网状植皮法在促进糖尿病足溃疡愈合的治疗效果方面与普通分层植皮法无统计学差异[7]。第二,糖尿病足患者血糖控制不佳不仅损伤皮片质量,其对皮片移植术后的存活、伤口感染和创面愈合时间延长的也存在影响。但根据 Sanniec 等人的研究发现,糖化血红蛋白水平升高并不是植皮的禁忌症,对于糖化血红蛋白控制不佳的糖尿病足患者,早期伤口闭合的好处仍然超过了植皮所导致的风险[8]。综上所述,植皮治疗是促进糖尿病足创面愈合的一种有效手段。尽管糖尿病足创面患者的皮肤移植存在着取材困难、移植皮肤存活率较低、术后并发症风险较高等问题,但植皮带给患者的好处仍超过了其所导致的风险。

此外,对于下肢严重供血不足、皮下组织严重缺失的高危糖尿病足创面患者,单纯皮片移植的治疗效果并不令人满意。针对高危不愈糖尿病足溃疡患者采取皮肤和肌肉瓣移植联合动脉血运重建是促进该类创面愈合的有效方案之一,是截肢治疗的替代方案,在生存和保肢方面提供了良好的长期结果[9]。但这些方法存在着手术过程相对复杂、破坏供皮瓣区域原有组织结构等诸多缺点,其安全性和有效性有待进一步研究证实。

3. 自体血液成分

创面愈合是一个复杂的多细胞、因子、成分参与的过程。作为协调整个创面愈合过程的信号分子,生长因子通过调节靶细胞的生长、分化和代谢功能,在促进创面愈合方面发挥着关键作用。然而,有相关研究表明,慢性创面中的血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 、血小板源性生长因子等主要生长因子的水平显著低于急性创面[10]。因此,对于糖尿病足创面这种典型的慢性难愈创面,补充生长因子及其他必要的生物活性物质对促进糖尿病足创面的愈合有着重要的意义。目前,生长因子的补充在临床上的主要有外源性生长因子凝胶与自体血液成分应用两种方法。其中,自体血液成分由于其易于获取、生物相容性好、促修复效果明显等特点,受到了研究者的青睐。

3.1. 自体全血

自体全血主要由血浆和各种活细胞组成,其中各种细胞的生物功能和代谢产物、生长因子的信号传递和纤维蛋白原等物质在创面愈合的过程中都有着重要的作用[11]。根据胡凤丹[12]等人的研究报告,在糖尿病足患者中,对比标准蚕食清创换药组与标准蚕食清创换药联合自体静脉全血敷盖创面组,结果显示自体全血覆盖创面能够有效的促进创面中新生血管的形成并加快创面的愈合。此外,蔡秋妮[13]等人在促进糖尿病足创面愈合研究中,对比了湿性换药组与湿性换药联合自体静脉全血外敷组,结果表明自体全血外敷组的创面愈合率明显优于对照组。目前自体全血在糖尿病足创面的应用研究较少,仍需更多的有关临床研究提供相应的证据支持。

3.2. 自体富血小板血浆凝胶

自体富血小板血浆是一种通过提取和浓缩过程后,血小板含量高于正常基础水平的自体血浆[14]。Marx [15]研究发现富血小板血浆的有效剂量至少应为 1×10^6 血小板/ μL ,更低浓度的血小板不能起到明显的治愈效果,但是更高浓度的富血小板血浆也尚未被证明有更明显的治疗效果。相关研究表明,自体富血小板血浆凝胶可释放大量参与创面愈合的生长因子,作为促进糖尿病足创面愈合的重要机制[16]。此外,自体富血小板血浆凝胶中应用的血小板激活剂可以通过控制生长因子释放的时间和水平,显著的影响创面愈合的效果[17]。目前,制备自体富血小板血浆凝胶的最常用的方法是使用富血小板血浆、凝血酶

和葡萄糖酸钙的组合[18]。

根据一项对多个国家自体富血小板血浆凝胶治疗的研究荟萃分析表明, 与标准清创治疗的糖尿病足创面相比, 标准清创联合自体富血小板血浆凝胶治疗糖尿病足创面的效果明显更优。自体富血小板血浆凝胶治疗在不增加不良事件发生率的基础上, 显著提高了下肢糖尿病足创面的伤口闭合率, 缩短了创面愈合时间, 缩小了创面面积和深度, 并降低了感染的发生率[19]。但同时需要注意的是, 尽管自体富血小板血浆治疗的安全性和有效性都得到了试验数据的支持, 但在临床进行相应治疗前, 必须确保患者的血小板浓度正常、创面血供和感染情况得到改善和控制。

3.3. 自体缺氧预处理的血液成分

缺氧是组织损伤和创面愈合中最重要的微环境因素之一。缺氧诱导的自体血成分(缺氧预处理血浆/缺氧预处理血清), 其已被证明有助于促进组织修复和再生。根据 Moog P 等人的研究发现, 缺氧预处理后血液成分中促血管生成和抗血管生成因子的浓度发生了显著的变化, 其血管生成潜力明显高于未处理的血液, 使其可以促进微血管的萌芽和形成[20]。这可能与缺氧条件下缺氧诱导因子的激活及其控制的信号通路有关[21]。此外, 缺氧预处理血清的生物相容性也已得到初步评估, 这些结果表明缺氧预处理血清可以被认为对皮肤无刺激性。因此, 在慢性创面溃疡中局部施用缺氧预处理血清已被证明是安全有效的, 可在开始治疗后三个月内帮助创面完全闭合和上皮化[22]。结合目前已有的研究数据推测缺氧预处理血液成分对于糖尿病足创面有积极的治疗作用, 但有效性及安全性需要进一步证实。笔者所在研究团队进行了初步的基础及临床研究, 获得项目基金资助, 研究结果提示在糖尿病足标准治疗的基础上, 缺氧预处理血浆可以作为一种补充治疗措施, 可帮助缩短糖尿病足创面的愈合时间。

4. 自体干细胞移植

在 2002 年的首次人体试验中, 自体骨髓单个核细胞移植作为一种安全且有效的治疗性血管生成方法, 完全治愈了严重肢体缺血患者的创面, 显著降低截肢率[23]。目前自体干细胞移植已成为备受关注的研究课题, 对于糖尿病足创面具有良好的治疗前景。一项综合了多国临床和临床前研究的综述分析结果表明了自体干细胞移植治疗在糖尿病足创面治疗中较标准治疗具有更好的愈合率和更低的截肢率[24]。在自体干细胞治疗中, 目前研究较为焦点的细胞有骨髓干细胞、外周血干细胞和脂肪间充质干细胞细胞。

4.1. 自体骨髓干细胞

由于骨髓富含具有自我更新、增殖、分化能力的细胞, 其治疗效果前景一直都是相关研究的重点。骨髓间充质干细胞作为干细胞的早期来源, 其相关的研究已经取得了很大进展。目前骨髓中含有的已知干细胞有间充质干细胞、炎症细胞祖细胞和多能干细胞。根据 Racha El Hage 等人的研究报道, 自体骨髓间充质干细胞治疗目前已经成为了治疗伴有严重肢体缺血的糖尿病足创伤的有效且安全的方法[25]。自体骨髓间充质干细胞治疗在提高糖尿病足溃疡愈合率, 增加患者无痛行走时间, 并改善肢体灌注、踝臂指数和经皮氧分压的优点明显[26]。但骨髓干细胞制取相对复杂、技术要求较高、费用、患者接受度等因素也影响了此治疗方法的应用与推广。

4.2. 自体外周血干细胞

外周血干细胞是由骨髓产生并释放到血液中的少量干细胞。与骨髓干细胞相比, 外周血干细胞因其获取方便、来源广泛、对患者损伤较小等特点, 而成为了当前干细胞治疗研究的一项热点。Ozturk A 等人研究发现, 在糖尿病足严重肢体缺血患者的治疗中, 多次肌肉注射自体外周血单个核细胞于缺血肢体中, 可以安全有效地改善患者的血流灌注, 从而减轻糖尿病足严重肢体缺血患者的病情严重程度, 改善

创面预后, 并提升患者的生活质量[27]。

4.3. 自体脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞是一种具有归巢、免疫调节、促进组织修复和再生等特性的成体多功能干细胞。与骨髓间充质干细胞相比, 脂肪间充质干细胞因其易于获取、伦理接受度高及较高的细胞分裂能力等特点。有研究表明脂肪间充质干细胞能够通过增加上皮肉芽组织形成、抗炎、抗凋亡以及释放血管生成细胞因子等方式促进糖尿病足溃疡的愈合[28]。因此, 研究者们对脂肪间充质干细胞在慢性糖尿病足创面的再生治疗方面的应用有着很高的期待[29]。但同时也存在着部分研究者对这种期待保有怀疑态度。Cianfarani 与 Rennert 等人通过对糖尿病小鼠脂肪间干细胞的研究表明, 糖尿病会破坏脂肪间充质干细胞及其固有特性, 减少生长因子的释放, 从而降低其的新血管的形成和创面愈合能力[30][31]。因此, 在对糖尿病足创面病人进行自体脂肪间充质干细胞治疗前, 采取干预措施来改善糖尿病足患者的细胞功能是非常必要的。

5. 结语

综上, 糖尿病足创面因其高发病率、致残率和死亡率目前已经成为影响糖尿病患者生命健康的关键问题之一。因此, 促进糖尿病足慢性创面愈合方法的研究也引起了越来越多的关注。人体自体成分作为促进创面愈合方法中的特殊组成部分, 其疗效和安全性得到大量的研究与临床实践证实。自体皮肤移植技术已经较为成熟, 早期重建皮肤屏障降低糖尿病足创面的感染风险。自体富血小板凝胶对于创面愈合很有价值, 在临床治疗中已经广泛开展。自体全血和缺氧诱导的自体血液成分在糖尿病足创面的应用研究数量目前仍然较少, 但其促进创面修复的潜力非常值得关注。自体干细胞疗法治疗糖尿病足创面的有效性是明确的, 但因其制取复杂和技术要求高等各种因素, 仍需进一步研究以增强实用性。随着人体自体成分在糖尿病足创面治疗领域相关研究与应用的不断深入, 各种治疗方法的有效性及其安全性会进一步明确, 在未来的临床实践中会作为重要的治疗措施缓解糖尿病足创面难治困境, 提高患者的生活质量。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(编号: 81700758); 重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号: 2021MSXM205 和 2024MSXM129)。

参考文献

- [1] Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D. and Bi, Y. (2016) Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **49**, 106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- [2] Armstrong, D.G., Boulton, A.J.M. and Bus, S.A. (2017) Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/nejmra1615439>
- [3] Alonso, J.E., Lee, J., Burgess, A.R. and Browner, B.D. (1996) The Management of Complex Orthopedic Injuries. *Surgical Clinics of North America*, **76**, 879-903. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70486-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70486-2)
- [4] Velnar, T., Bailey, T. and Smrkolj, V. (2009) The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, **37**, 1528-1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- [5] Yammine, K. and Assi, C. (2019) A Meta-Analysis of the Outcomes of Split-Thickness Skin Graft on Diabetic Leg and Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **18**, 23-30. <https://doi.org/10.1177/1534734619832123>
- [6] Yang, Q.Y., Xue, Y.M., Cao, Y., et al. (2012) Clinical Characteristics and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer. *Chinese Journal of Diabetes*, **20**, 189-191.
- [7] Puttirutvong, P. (2004) Meshed Skin Graft versus Split Thickness Skin Graft in Diabetic Ulcer Coverage. *The Journal of the Medical Association of Thailand*, **87**, 66-72.

- [8] Sanniec, K., Nguyen, T., van Asten, S., Fontaine, J.L. and Lavery, L.A. (2017) Split-thickness Skin Grafts to the Foot and Ankle of Diabetic Patients. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **107**, 365-368. <https://doi.org/10.7547/15-200>
- [9] Shyamsundar, S., Mahmud, A.A. and Khalasi, V. (2021) The Gracilis Muscle Flap: A “Work Horse” Free Flap in Diabetic Foot Reconstruction. *World Journal of Plastic Surgery*, **10**, 33-39. <https://doi.org/10.52547/wjps.10.2.33>
- [10] Robson, M.C. (1997) The Role of Growth Factors in the Healing of Chronic Wounds. *Wound Repair and Regeneration*, **5**, 12-17. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1997.50106.x>
- [11] 胡凤丹. 自体全血外敷治疗糖尿病足慢性创面的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学 2022.
- [12] 胡凤丹, 江丛元, 黄靓, 等. 自体全血外敷治疗糖尿病足慢性创面的临床研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(7): 669-674.
- [13] 蔡秋妮, 卢伟锋, 黄小进, 等. 自体全血外敷治疗糖尿病足创面的效果研究[J]. 护理管理杂志, 2015, 15(4): 271-272.
- [14] De Pascale, M.R., Sommese, L., Casamassimi, A. and Napoli, C. (2015) Platelet Derivatives in Regenerative Medicine: An Update. *Transfusion Medicine Reviews*, **29**, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.11.001>
- [15] Marx, R.E. (2001) Platelet-rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dentistry*, **10**, 225-228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
- [16] Schär, M.O., Diaz-Romero, J., Kohl, S., Zumstein, M.A. and Nesic, D. (2015) Platelet-Rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration in Vitro. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, **473**, 1635-1643. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4192-2>
- [17] Harrison, S., Vavken, P., Kevy, S., Jacobson, M., Zurakowski, D. and Murray, M.M. (2011) Platelet Activation by Collagen Provides Sustained Release of Anabolic Cytokines. *The American Journal of Sports Medicine*, **39**, 729-734. <https://doi.org/10.1177/0363546511401576>
- [18] Piccin, A., Di Pierro, A.M., Canzian, L., et al. (2017) Platelet Gel: A New Therapeutic Tool with Great Potential. *Blood transfusion*, **15**, 333-340.
- [19] Li, Y., Gao, Y., Gao, Y., Chen, D., Wang, C., Liu, G., et al. (2018) Autologous Platelet-Rich Gel Treatment for Diabetic Chronic Cutaneous Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Diabetes*, **11**, 359-369. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12850>
- [20] Moog, P., Kirchhoff, K., Bekeran, S., Bauer, A., von Isenburg, S., Dornseifer, U., et al. (2020) Comparative Evaluation of the Angiogenic Potential of Hypoxia Preconditioned Blood-Derived Secretomes and Platelet-Rich Plasma: An in Vitro Analysis. *Biomedicines*, **8**, Article 16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010016>
- [21] Ruthenborg, R.J., Ban, J., Wazir, A., Takeda, N. and Kim, J. (2014) Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1. *Molecules and Cells*, **37**, 637-643. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0150>
- [22] Hadjipanayi, E., Moog, P., Bekeran, S., Kirchhoff, K., Bereznoi, A., Aguirre, J., et al. (2019) In Vitro Characterization of Hypoxia Preconditioned Serum (HPS)—Fibrin Hydrogels: Basis for an Injectable Biomimetic Tissue Regeneration Therapy. *Journal of Functional Biomaterials*, **10**, Article 22. <https://doi.org/10.3390/jfb10020022>
- [23] Tateishi-Yuyama, E., Matsubara, H., Murohara, T., Ikeda, U., Shintani, S., Masaki, H., et al. (2002) Therapeutic Angiogenesis for Patients with Limb Ischaemia by Autologous Transplantation of Bone-Marrow Cells: A Pilot Study and a Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **360**, 427-435. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09670-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09670-8)
- [24] Lopes, L., Setia, O., Aurshina, A., Liu, S., Hu, H., Isaji, T., et al. (2018) Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0938-6>
- [25] El Hage, R., Knippschild, U., Arnold, T. and Hinterseher, I. (2022) Stem Cell-Based Therapy: A Promising Treatment for Diabetic Foot Ulcer. *Biomedicines*, **10**, Article 1507. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071507>
- [26] Lu, D., Chen, B., Liang, Z., Deng, W., Jiang, Y., Li, S., et al. (2011) Comparison of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells for Treatment of Diabetic Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **92**, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.010>
- [27] Ozturk, A., Kucukardali, Y., Tangi, F., Erikci, A., Uzun, G., Bashekim, C., et al. (2012) Therapeutical Potential of Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cell Transplantation in Patients with Type 2 Diabetic Critical Limb Ischemia. *Journal of Diabetes and its Complications*, **26**, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.11.007>
- [28] Álvaro-Afonso, F.J., Sanz-Corbalán, I., Lázaro-Martínez, J.L., Kakagia, D. and Papanas, N. (2020) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Angiology*, **71**, 853-863. <https://doi.org/10.1177/0003319720939467>

-
- [29] Gadelkarim, M., Abushouk, A.I., Ghanem, E., Hamaad, A.M., Saad, A.M. and Abdel-Daim, M.M. (2018) Adipose-derived Stem Cells: Effectiveness and Advances in Delivery in Diabetic Wound Healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 625-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.013>
- [30] Cianfarani, F., Toietta, G., Di Rocco, G., Cesareo, E., Zambruno, G. and Odorisio, T. (2013) Diabetes Impairs Adipose Tissue-Derived Stem Cell Function and Efficiency in Promoting Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*, **21**, 545-553. <https://doi.org/10.1111/wrr.12051>
- [31] Rennert, R.C., Sorkin, M., Januszyk, M., Duscher, D., Kosaraju, R., Chung, M.T., *et al.* (2014) Diabetes Impairs the Angiogenic Potential of Adipose-Derived Stem Cells by Selectively Depleting Cellular Subpopulations. *Stem Cell Research & Therapy*, **5**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/scrt468>