

干细胞治疗下肢重度缺血性疾病的研究进展

刘 康¹, 巩瀚中¹, 鉴 涛^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院血管外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年8月1日; 发布日期: 2025年8月12日

摘 要

下肢缺血性疾病是因动脉狭窄或闭塞而引起的一系列疾病, 严重影响患者生活质量甚至危及生命。对外周血干细胞治疗下肢重度缺血性疾病的现状、影响因素及治疗效果进行综述, 以期为国内临床实践和科研工作的开展提供参考, 有效地为下肢重度缺血性疾病的患者提供一种更加安全有效、经济实惠的诊疗方式, 从而改善患者生存质量。

关键词

干细胞, 下肢重度缺血性疾病, 血管

Research Progress on Stem Cell Therapy for Severe Lower Limb Ischemic Diseases

Kang Liu¹, Hanzhong Gong¹, Tao Jian^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital) of Jining Medical University, Jining Shandong

²Vascular Surgery Department, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Aug. 1st, 2025; published: Aug. 12th, 2025

Abstract

Lower limb ischemic diseases are a series of disorders caused by arterial stenosis or occlusion, which severely affect patients' quality of life and even pose a threat to life. This paper reviews the current status, influencing factors, and therapeutic effects of peripheral blood stem cell therapy for severe lower limb ischemic diseases, aiming to provide references for the development of clinical practice and scientific research in China. It seeks to offer a safer, more effective, and cost-affordable diagnosis and treatment approach for patients with severe lower limb ischemic diseases, thereby

*通讯作者。

文章引用: 刘康, 巩瀚中, 鉴涛. 干细胞治疗下肢重度缺血性疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 712-715.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582287

improving their quality of life.

Keywords

Stem Cells, Severe Lower Limb Ischemic Diseases, Blood Vessels

Copyright © 2025 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

CLI 被定义为静息状态下动脉灌注不足引起的慢性肢体缺血, 为了区分急性肢体缺血, 也称为慢性重症下肢缺血。依据临床症状将其定义为动脉灌注不足导致缺血性静息痛、溃疡以及坏疽。CLI 的独立危险因素包括吸烟、糖尿病、高龄、慢性肾功能不全。成年人群中其发病率为 1%, 而在 PAD 人群中高达 10%。CLI 将导致肢体相关乃至全身性不良结局。此外 CLI 患者往往合并其他血管动脉粥样硬化性疾病, 如冠心病、颈动脉闭塞等。

对于 CLI 来说, 血管重建是最有效的治疗方法, 但并不适合所有患者。治疗性血管再生是指缺血部位生成新血管以改善血供。研究发现胚胎干细胞、iPSC、造血干细胞、内皮祖细胞和间充质干细胞 (Mesenchymal stem cell, MSC) 等都具有促进血管再生的能力。干细胞在缺氧和组织损伤环境的刺激下主要通过释放各种因子(细胞因子、趋化因子、生长因子)的旁分泌效应诱导新生血管生成。基于安全性考虑, 目前进入临床研究的主要是 MSC 和内皮祖细胞。我国是最早开展细胞治疗 CLI 的国家之一。在 2003 年宣武医院谷涌泉教授就开展了自体骨髓干细胞移植治疗 CLI 的临床研究和应用。在过去近 20 年里, 国内外学者在优化干细胞治疗 CLI 的方法上做了大量基础和临床研究。本文就近年来干细胞治疗 CLI 进行介绍。

2. 研究现状

间充质干细胞是一种干细胞, 可以分化成间充质谱系, 如成骨细胞、软骨细胞、成肌细胞和脂肪细胞。CD105 (SH2)、CD73 (SH3) 和 CD90 在人间充质干细胞的细胞表面表达。由于其多能性, 间充质干细胞被认为是靶向缺血性心血管疾病的细胞疗法的有前途的替代方案[1]。它们通过血管生成恢复缺血肢体的血液循环, 从而利用内皮增殖和旁分泌途径来防止截肢[2]。在使用小鼠和大鼠下肢缺血模型的临床前研究中, 从骨髓、脐带血、沃顿氏果冻、羊水、脂肪组织和胎盘等不同来源产生的自体、同种异体和异种间充质干细胞已被证明是有利的[3], 此后, 令人鼓舞的临床研究结果促使几项临床试验展示了从不同来源产生的间充质干细胞用于治疗 CLI 受试者的安全性和有效性。2016 年学者证实, 自体外周血干细胞移植可促进糖尿病足患者侧支循环的建立, 采集干细胞的最佳时间与外周血 CD34 水平密切相关[4]。同时期有学者也表明, 在小鼠研究中, P-MSC 有强大的分化潜能和强大的旁分泌作用。由于新形成的毛细血管, 小动脉增加和各种促血管生成因子的分泌, P-MSC 在体内存活了至少 3 周, 并导致了缺血恢复的加速。P-MSC 直接通过分化和细胞因子表达参与血管生成和血管形成[5]。2012 年的研究表明, 自体干细胞疗法治疗肢体缺血引起的糖尿病足患者的慢性组织溃疡起到了作用, BMCs 和 TRCs 的移植被证明是安全可行的。在移植组中观察到微循环的改善和伤口完全愈合[6]。Lasala 及其同事[7][8]评估了每位患者 40 次肌肉注射, 最多 30×10^6 骨髓来源的间充质干细胞和 30×10^8 骨髓来源的单核细胞。步行时间、踝肱压

力和生活质量得到改善,平均随访期为 10 个月后,未报告不良事件。间充质干细胞的血管生成作用通过血管造影和 ^{99m}Tc -TF 灌注闪烁显像评分得到证实。这些患者患有糖尿病伴中度至重度 PAD (Fontaine IIb 至 IV 级)。Lu 及其同事[9]比较了自体肌肉注射骨髓来源的间充质干细胞与骨髓来源的单核细胞对 20 例糖尿病和重度 PAD (Fontaine IV 级)患者的治疗效果。作者表明,六周时骨髓来源的 MSC 组的溃疡愈合率明显高于骨髓来源的单核细胞组。此外,骨髓来源的间充质干细胞组比骨髓来源的单核细胞组早四周实现溃疡完全愈合。此外,骨髓来源的间充质干细胞组在随访 24 周后,在无痛步行时间、踝肱指数、经皮氧压和磁共振血管造影分析方面表现出显著改善。需要指出的是,两组在疼痛缓解和截肢方面没有显著差异。值得注意的是,这两种细胞类型都没有导致任何不良反应。Lee 及其同事[10]后来证明,自体脂肪组织来源的 MSC 移植可用于血栓闭塞性脉管炎和糖尿病足患者(共 3×10^8 cells)是可行且安全的。它改善了跛行步行距离、侧支血管形成、伤口愈合和临床症状,尤其是疼痛缓解。最大步行距离有改善的趋势。然而,踝肱指数没有变化。

3. 结论及展望

MSC 已在 CLI 临床前模型的多份报告中被证明其有效性。此外,有大量证据表明间充质干细胞给药对人类具有良好的安全性。到目前为止,在人体研究中还没有发现异常分化或肿瘤发生方面的毒性证据。需要更大规模的研究和更长的随访时间,以确认最近研究证明的安全性。本文回顾的已发表的人类数据招募了少量随访期相对较短的患者。由于 CLI 代表了最严重的 PAD 形式,鉴于疾病的严重程度,它也可能降低证明疗效的可能性。然而,这是通往临床的最简单监管途径。一旦收集了额外的安全性数据,对间歇性跛行患者进行研究可能是合理的,这些患者代表了大多数 PAD 患者,并且治疗效果可能更容易证明。

目前,已有研究显示干细胞治疗值得作为治疗 CLI 的新药或新技术开发,研究虽然取得了令人鼓舞的结果,但同时也要看到,干细胞治疗仍存在许多问题和挑战,包括对治疗分子机制的探索,最理想细胞类型的确定,最佳剂量、途径和给药频率。不同来源的单核细胞和干细胞可能导致临床结果不同,因为来源不同的干细胞在生物学(可塑性、自我更新、分化、归巢、迁移、营养因子分泌)和免疫学(免疫应答调节)特性上有所不同。这可能与干细胞固有的生物学特性及细胞富集、培养过程中的变化有关。从机制研究看,尽管国内外学者证实 MSC 通过旁分泌效应促进血管新生(如分泌 VEGF、HGF 等因子),但不同来源干细胞的生物学特性差异(如胎盘源 MSC 的免疫调节能力强于骨髓源)及其在缺血微环境中的归巢、分化轨迹尚未明确,国内 2023 年一项研究显示糖尿病患者高糖环境可抑制 MSC 的血管生成因子分泌达 40%,这一机制在 CLI 合并糖尿病患者中的具体影响仍需深入探索。在临床转化层面,国内外试验设计差异显著:国外多采用异体脂肪源 MSC (如 Lee 等 2012 年研究),国内则以自体骨髓/外周血干细胞为主(如宣武医院 2003 年临床研究),细胞剂量($1 \times 10^6 \sim 30 \times 10^8$ cells/患者)和给药途径(动脉输注 vs 局部注射)的标准化缺失导致疗效可比性不足,且现有研究样本量普遍 <50 例、随访期 ≤ 24 周,缺乏长期安全性数据(如肿瘤发生风险)。此外,CLI 患者常合并糖尿病、肾功能不全等基础疾病,其个体微环境对干细胞活性的影响(如氧化应激损伤 MSC 线粒体功能)尚未形成分层治疗策略,这也是制约临床推广的关键瓶颈。

干细胞治疗 CLI 的突破需依托多学科协同创新。在机制研究领域,国内外正探索单细胞测序与类器官模型结合的技术路径,如 2024 年国外团队通过踝部缺血类器官证实 MSC 外泌体可提升内皮管腔形成效率 2.3 倍,国内学者则利用 CRISPR 技术编辑 MSC 的 PD-1 基因,使其存活时间从 2 周延长至 4 周并增强血管生成因子分泌。治疗方案优化方面,联合策略成为新趋势:国外尝试 MSC 与抗血小板药物联用(如西洛他唑提升溃疡愈合率至 72%),国内则开展干细胞与生物材料(如血管内皮生长因子缓释支架)的复

合应用研究。临床转化层面,国内外正推动真实世界研究(RWS),如中国医师协会牵头的多中心试验计划纳入 ≥ 1000 例患者,对比自体与异体干细胞的长期疗效,同时无细胞治疗(如MSC外泌体制剂)因规避免疫排斥问题已进入II期临床(国外数据显示溃疡面积缩小率达58%)。此外,监管与产业协同发展至关重要,国内需加速《干细胞制剂质量控制规范》与国际接轨(如引入无血清培养技术),国外则推动FDA对CLI适应症的专项审批,双方通过标准化体系共建有望在5~10年内实现干细胞治疗从实验室到临床的全链条突破,为CLI患者提供精准化诊疗方案。

基金项目

济宁医学院附属医院“主诊医师团队专项临床研究计划”项目合同书编号:ZZTD-2022-008。

参考文献

- [1] Fujita, Y. and Kawamoto, A. (2017) Stem Cell-Based Peripheral Vascular Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **120**, 25-40. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.001>
- [2] Yong, K.W., Choi, J.R., Mohammadi, M., Mitha, A.P., Sanati-Nezhad, A. and Sen, A. (2018) Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Tissues. *Stem Cells International*, **2018**, Article ID: 8179075. <https://doi.org/10.1155/2018/8179075>
- [3] Shirbaghaee, Z., Hassani, M., Heidari Keshel, S. and Soleimani, M. (2022) Emerging Roles of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients with Critical Limb Ischemia. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03148-9>
- [4] Xu, S. and Liang, T. (2015) Clinical Observation of the Application of Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for the Treatment of Diabetic Foot Gangrene. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 283-288. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2888>
- [5] Liang, L., Li, Z., Ma, T., Han, Z., Du, W., Geng, J., *et al.* (2017) Transplantation of Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Critical Limb Ischemia in Diabetic Nude Rats. *Cell Transplantation*, **26**, 45-61. <https://doi.org/10.3727/096368916x692726>
- [6] Kirana, S., Stratmann, B., Prante, C., Prohaska, W., Koerperich, H., Lammers, D., *et al.* (2012) Autologous Stem Cell Therapy in the Treatment of Limb Ischaemia Induced Chronic Tissue Ulcers of Diabetic Foot Patients. *International Journal of Clinical Practice*, **66**, 384-393. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02886.x>
- [7] Lasala, G.P., Silva, J.A., Gardner, P.A. and Minguell, J.J. (2010) Combination Stem Cell Therapy for the Treatment of Severe Limb Ischemia: Safety and Efficacy Analysis. *Angiology*, **61**, 551-556. <https://doi.org/10.1177/0003319710364213>
- [8] Lasala, G.P., Silva, J.A. and Minguell, J.J. (2012) Therapeutic Angiogenesis in Patients with Severe Limb Ischemia by Transplantation of a Combination Stem Cell Product. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **144**, 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.053>
- [9] 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>
- [10] Lee, H.C., An, S.G., Lee, H.W., Park, J., Cha, K.S., Hong, T.J., *et al.* (2012) Safety and Effect of Adipose Tissue-Derived Stem Cell Implantation in Patients with Critical Limb Ischemia: A Pilot Study. *Circulation Journal*, **76**, 1750-1760. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1135>