

脐血单个核细胞移植治疗糖尿病足23例☆

朱旅云, 王广宇, 马利成, 胡丽叶, 李晓玲, 杨少玲, 单巍, 厚荣荣

Umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of diabetic foot in 23 cases

Zhu Lü-yun, Wang Guang-yu, Ma Li-cheng, Hu Li-ye, Li Xiao-ling, Yang Shao-ling, Shan Wei, Hou Rong-rong

Abstract

BACKGROUND: Transplantation of autologous bone-marrow mononuclear cells or umbilical cord derived mesenchymal stem cells for treatment of diabetic foot has been widely developed at present, which showed good curative effect on ischemic lesions and peripheral neuropathy.

OBJECTIVE: To observe the effect of umbilical cord derived mononuclear cells on diabetic ischemic lesions and peripheral neuropathy.

METHODS: Twenty-three patients with diabetic foot received umbilical cord derived mononuclear cells injection into both lower extremities intramuscular (1-3 mL/site) for 3 cm distance after dilution. The number of implanted cells was 1.23×10^8 ~ 1.06×10^9 per leg (totally 38 limbs).

RESULTS AND CONCLUSION: There was no significant difference in ankle/brachial index after treatment. There were significant differences in angina cruris, skin temperature and transcutaneous oxygen partial pressure after 3 or 6 months treatment. After treatment for 6 months, the pain score and thermoesthesia score were improved and there were significant differences in rational symptom score, clinical examination score, the value of pallesthetic sensibility and the conduction velocity of motor/sensory nerves. The clinical symptoms and objective indexes of diabetic ischemic lesions and peripheral neuropathy were improved after umbilical cord derived mononuclear cells implantation.

Zhu LY, Wang GY, Ma LC, Hu LY, Li XL, Yang SL, Shan W, Hou RR. Umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of diabetic foot in 23 cases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(1): 175-178. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Endocrinology, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Zhu Lü-yun☆, Doctor, Chief physician, Department of Endocrinology, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China zhuly_0908@163.com

Correspondence to: Wang Guang-yu, Master, Associate chief physician, Department of Endocrinology, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China yangzy_1220@yahoo.com.cn

Received: 2011-06-11 Accepted: 2011-07-24

摘要

背景: 以自体骨髓、外周血间充质干细胞移植治疗糖尿病足, 对缺血性病变及周围神经损伤所致临床症状有改善作用。

目的: 观察脐血单个核细胞移植治疗糖尿病足病缺血及神经损伤的疗效。

对象: 选取 2006/2010 住院行脐血单个核细胞移植治疗的糖尿病足病患者 23 例, 脐血单个核细胞稀释后双下肢肌肉内注射, 每点 1~3 mL, 间隔约 3 cm。单个肢体移植 1.23×10^8 ~ 1.06×10^9 个, 共计 38 条肢体。

结果与结论: 移植后踝肱指数升降不一, 移植后 6 个月疼痛评分及冷感评分明显改善, 间歇性跛行及皮肤温度、经皮氧分压治疗后 3, 6 个月比较差异均有显著性意义; 对神经病变损伤自觉症状评分、临床检查评分、振动觉阈值移植后 6 个月与移植前比较差异有显著性意义。腓浅神经、胫神经感觉神经传导速度, 腓总神经、胫神经运动神经传导速度, 在移植后 3 个月与移植前比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 移植 6 个月与移植前相比较有升高, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。可见脐血单个核细胞可以改善糖尿病缺血性病变及周围神经病变的临床症状及客观指标。

关键词: 脐血间充质干细胞; 自体; 细胞移植; 糖尿病足病; 缺血性病变; 神经病变

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.01.038

朱旅云, 王广宇, 马利成, 胡丽叶, 李晓玲, 杨少玲, 单巍, 厚荣荣. 脐血单个核细胞移植治疗糖尿病足 23 例[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(1):175-178. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

糖尿病足是以血管及神经损伤为病理基础的一组糖尿病并发症, 血管损伤由于缺少流出道而治疗措施单一, 随着对干细胞的认识逐渐深入, 应用干细胞的多向性分化能力, 而达到周围血管新生的目的, 从而改善微循环, 间接或直接提高提高神经功能。自体骨髓及外周血干细胞目前应用临床较为广泛^[1-2], 但临床上需要骨髓动员, 此类患者往往心脑血管及全身动脉粥样硬化程度高, 无疑增加了对患者体质的要求, 难以耐受, 由于年龄等原因, 自体干细胞质量及数量难以保证。

脐血中含有间充质干细胞, 来源丰富, 避免了伦理上的要求, 在局部缺血缺氧条件下可以诱导分化为内皮细胞, 增加小血管数量, 改善下肢缺血, 本文就脐血单个核细胞移植治疗糖尿病足病缺血及神经损伤的疗效作一总结。

1 对象和方法

设计: 自身前后对照观察。

时间及地点: 2006-12/2010-09 白求恩国际和平医院内分泌科。

对象:

诊断标准: ①符合《中国2型糖尿病防治指南》2007版推荐诊断标准。②有肢体缺血性表现。

白求恩国际和平医院内分泌科, 河北省石家庄市 050082

朱旅云☆, 女, 1958 年生, 湖南省常德市人, 汉族, 2002 年河北医科大学毕业, 博士, 主任医师, 主要从事内分泌代谢病的临床和科研。
zhuly_0908@163.com

通讯作者: 王广宇, 硕士, 副主任医师, 白求恩国际和平医院内分泌科, 河北省石家庄市 050082
yangzy_1220@yahoo.com.cn

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2012)01-00175-04

收稿日期: 2011-06-11
修回日期: 2011-07-24
(20110611002/M·W)

纳入标准: 存在不同程度静息痛、冷感、间歇性跛行, 踝肱指数 0.4~0.85。

排除标准: 半年内有心脑血管严重并发症, 肝肾功能衰竭, 恶性肿瘤等患者。

共入选进行干细胞移植治疗的糖尿病足病患者 23 例, 观察了 38 条肢体移植前后缺血性指标及神经病变指标变化。

方法:

脐血单个核细胞的分离: 脐血单个核细胞来自健康分娩孕妇的脐血, 由本院干细胞中心按密度梯度法进行分离, 并制成细胞悬液。

脐血单个核细胞的移植: 采用腰麻或硬膜外麻醉, 或采用静脉麻醉, 常规消毒, 铺无菌巾, 将脐血单个核细胞悬液用无菌生理盐水稀释, 视患肢大小决定, 一般稀释至 120 mL 左右, 如果肢体较大可以增加稀释体积, 这样有利于移植。稀释后双下肢肌肉内注射, 每点 1~3 mL, 间隔约 3 cm。单个肢体移植 $1.23 \times 10^8 \sim 1.06 \times 10^9$ 个, 数量为 $(1.09 \pm 0.72) \times 10^9$ 个, 共计 38 条肢体。

辅助治疗: 每例患者均经常规治疗, 包括严格控制血糖、降压、降脂、改善循环、抗感染、抗凝、营养神经、局部理疗等, 局部或其他部位感染控制后可行脐带血单个核细胞移植。

主要观察指标:

首先区别缺血性疼痛及神经性疼痛:

神经性疼痛: 双足和下肢远端, 甚至包括大腿烧灼样疼痛并伴有接触后不适; 锐痛(刀绞样)或电击样的轻微疼痛, 持续数秒; 寒冷后加剧的疼痛; 休息加剧的疼痛; 单侧下肢的烧灼样疼痛并伴有肌肉萎缩, 提示局部的神经病变, 通常是一侧大腿的神经病变。

缺血性疼痛: 持续性疼痛, 上楼时加重或将下肢抬高床面后减轻; 运动后腓肠肌疼痛, 休息后减轻(跛行)。然而, 在缺血时, 由于伴有神经病变及动脉疾病的末梢分流而经常没有跛行; 因为种种原因伴有神经病变, 而使严重缺血足可能几乎没有疼痛。

评判下肢缺血性指标:

疼痛评分: 0分: 无疼痛; 1分: 偶有疼痛, 被问时能回忆起; 2分: 疼痛经常出现但能忍受, 不需或偶用一般止痛剂; 3分: 经常用一般止痛剂; 4分: 因疼痛影响睡眠, 一般止痛剂难以缓解。

患肢冷感评分: 0分: 无冷感; 1分: 患者偶述受累肢体发凉怕冷; 2分: 受累肢体经常有发凉怕冷的感觉; 3分: 受累肢体明显发凉怕冷, 需采用局部保温措施, 症状能缓解; 4分: 受累

肢体明显发凉怕冷, 采用局部保温措施, 症状无明显改善。

下肢间歇性跛行: 按正常速度(60~70 m/min)步行。0分: 行走大于 500 m 无疼痛; 1分: 行走 400~499 m, 有疼痛; 2分: 行走 300~399 m, 有疼痛; 3分: 行走 100~299 m, 有疼痛; 4分: 静息痛, 无法行走或行走小于 100 m, 有疼痛。

踝肱指数(ABI): 用日本林电器株式会社制造的 ES-1000SPM 多普勒血流控制仪检测。

红外线皮温仪检测: 用瑞士产 PICCOLO 多功能红外线体温仪检测下肢皮温。室温控制在 $(26 \pm 2)^\circ\text{C}$, 在室温下充分暴露 20 min 后进行测量, 方法为检测足趾腹侧、足底前部两侧、足心部、足跟部, 取平均值, 为足部皮温。

经皮氧分压(TcPO₂)检测: 用丹麦经皮氧分压监测仪 TCMTM400 检测。

评价糖尿病下肢周围神经病变评判指标:

自觉症状临床评分: 用于神经病变症状严重程度评估。通过神经病变问卷评定后, 由总症状评分来反映。①双下肢自发性疼痛程度用 visual analog scale 法: 患者在一 10 cm 长的直线上, 根据自己对疼痛的感受标出疼痛所处的程度。这一直线的左侧起点或其左端为完全不痛, 为“0”分; 右侧末端或其右端为患者所能想象是最剧烈的疼痛, 为“10”分。②双下肢麻木: 用严重程度表示, 无为“0”分; 轻度, 在休息安静时感觉到, 为“1”分; 中度, 麻木始终存在, 但不影响日常生活, 为“2”分; 重度, 麻木已影响日常生活, 如患者因为麻木不能入睡或行走等, 为“3”分。③主观症状中发热、发冷: 用无、有表示。无为“0”分; 有为“2”分。④自主神经症状: 包括双下肢多汗、皮肤干燥开裂, 用无、有表示。无为“0”分; 有为“1”分。双下肢自觉症状评分为上述分值的总和。

周围神经功能临床检查评分: ①触觉用 10 g 单丝检查: 用特制的 10 g 尼龙丝检测, 正常为“0”分, 减弱为“1”分, 无感觉为“2”分。②感觉减退的检查, 记录评分; 正常为“0”分, 感觉减弱为“1”分, 疼痛消失为“2”分。③感觉过敏的检查, 记录评分; 无为“0”分, 有为“2”分。④运动能力检查, 记录评分, 足背屈力正常为“0”分, 减低为“1”分, 减低伴肌肉萎缩为“2”分。⑤反射的检查。分别检查双侧膝腱及跟腱反射, 正常为“0”分, 减弱为“1”分, 无为“2”分。周围神经功能临床检

查评分为上述分值总和。

神经电生理(神经传导速度)检查: 分别检测腓浅神经感觉神经、腓神经运动神经、胫神经感觉神经、胫神经运动神经的传导速度,应用Neuropack2型神经电位诱发仪(日本Nihon Kohden公司)检查。

振动感觉阈值检查(vibration perception threshold, VPT): 应用Bio-Thesimeter感觉定量检查仪(美国产)测定,若电压调到最大值50 V时患者仍未感觉到振动,则记录为51 V。VPT > 25 V认为有糖尿病周围神经病变。

不良事件和副反应观察: 分别于移植前及移植后3, 6个月观察有无异常症状、体征,血常规、生化,心电图、出凝血时间改变情况。

统计学分析: 应用SAS 8.02软件进行统计处理,计量资料中呈正态分布数据经 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较行 t 检验或协方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者一般资料 共计23例患者,38条下肢,年龄69~84岁;发现糖尿病时间14~34年,平均(23.0±5.4)年;男12例,女11例;伴有陈旧性脑梗死10例,伴有陈旧性心肌梗死8例,伴心脏支架1例,合并冠心病19例,合并高血压病18例,合并血脂异常18例。行双下肢彩超、血管CT成像确定下肢动脉狭窄及闭塞情况见表1。

表1 肢体血管狭窄闭塞情况
Table 1 Incidence of limb angiostegnosis occlusion (n)

Item	Femoral artery	Popliteal artery	Anterior tibial artery	Posterior tibial artery	Peroneal artery	Dorsal artery of foot
Stenosis	13	10	16	13	12	19
Occlusion	0	5	18	21	14	12

2.2 缺血性指标检测结果

ABI: 治疗前为0.35±0.12,治疗3个月共计检测38条肢体,其中ABI升高0.3以上4条,升高0.2以上8条肢体;0.1以上为7条肢体;降低0.3以下8条肢体,降低0.2以下5条肢体,降低0.1以下6条肢体;治疗后6个月其中ABI升高0.3以上3条,升高0.2以上6条;0.1以上为9条;降低0.3以下6条,降低0.2以下6条,降低0.1以下8条。

其他缺血性指标治疗前后对比: 双下肢疼痛、冷感评分治疗前3个月与治疗前比较差异无显著性意义($P > 0.05$);皮肤温度、间歇性跛行、经皮氧分压在治疗后3,6个月与治疗前相比显著升高,差异有显著性意义($P < 0.05$),见表2。

表2 干细胞移植前后双下肢缺血性指标的对比
Table 2 Comparison of ischemic index of both lower extremities before and after autologous transplantation of bone-marrow mononuclear cells ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Item	Score of pain	Cold sensation of affected limbs score	Intermittent claudication of lower limbs score	Skin temperature (°C)	Transcutaneous oxygen tension (kPa)
Before treatment	2.9±1.4	2.3±1.1	2.3±1.1	21.0±5.1	21.0±3.7
3 mon after treatment	2.5±1.3	1.9±1.0	1.8±1.0 ^a	24.0±5.7 ^a	24.0±4.1 ^a
6 mon after treatment	2.2±1.2 ^a	1.8±0.8 ^a	1.3±1.2 ^a	24.0±5.8 ^a	25.0±5.7 ^a

^a $P < 0.05$, vs. before treatment

2.3 周围神经病变指标检测结果 治疗后3个月自觉症状评分、临床神经检查评分及振动觉阈值与治疗前比较差异无显著性意义($P > 0.05$),治疗后6个月与治疗前比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表3 干细胞移植前后糖尿病周围神经病变自觉症状、临床检查评分及振动觉阈值对比
Table 3 Comparison of the ational symptom, clinical examination, and vibration perception of diabetic peripheral nerve before and after transplantation ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Time	Rational symptom score	Clinical examination score	Vibration perception (V)
Before treatment	7.2±3.2	4.2±1.6	25.3±7.6
3 mon after treatment	6.9±3.0	3.9±1.7	23.4±9.1
6 mon after treatment	6.6±2.1 ^a	3.6±1.2 ^a	21.3±8.9 ^a

^a $P < 0.05$, vs. before treatment

2.4 干细胞移植对双下肢神经电生理功能的影响 腓浅神经、胫神经感觉神经传导速度,腓总神经、胫神经运动神经传导速度,在治疗后3个月与治疗前比较,差异无显著性意义($P=0.054\sim 0.87$);治疗6个月与治疗前相比较有升高,差异有显著性意义($P < 0.05$),见表4。

表4 干细胞移植前后神经电生理指标对比
Table 4 Comparison of neuroelectrophysiological before and after autologous transplantation of bone-marrow mononuclear cells ($\bar{x} \pm s$, $n=38$, m/s)

Time	Conduction velocity of superficial peroneal nerve (sense)	Conduction velocity of common peroneal nerve (motion)	Nerve conduction velocity of shin (sense)	Nerve conduction velocity of shin (motion)
Before treatment	33.7±5.6	41.7±6.8	35.8±6.1	48.0±8.2
3 mon after treatment	34.6±6.3	44.3±7.1	34.8±6.7	49.5±7.8
6 mon after treatment	36.3±8.2 ^a	45.4±9.3 ^a	38.2±6.4	53.7±8.5 ^a

^a $P < 0.05$, vs. before treatment

2.5 不良事件及副反应观察情况 移植后数天内部分患者自觉移植下肢有发胀感、热感, 并伴有疼痛减轻。观察6个月内患者增加随访, 并依据情况指导双下肢锻炼, 期间无死亡病例, 无心脑血管急性并发症, 心电图和肝肾功能无特殊改变, 出凝血时间正常。

3 讨论

与骨髓和外周血相比, 脐血中的免疫细胞发育不成熟, 抗原表达和功能活性低下, 是移植后移植物抗宿主病发生率低的主要原因。脐血中单核细胞、T淋巴细胞、DC细胞和NK细胞是发挥免疫活性和导致移植物抗宿主病的主要效应细胞^[3]。目前文献报道中有静脉注射、局部注射等方法, 对大鼠未报道有免疫反应发生^[4-6]。本文中均采用局部肌肉内注射的移植方法, 均未出现免疫排斥反应。

Murohara等^[7]认为, 脐血中含有间充质干细胞, 在内皮细胞培养条件下进行培养, 可以发现内皮细胞的特异性表面抗原, 国内杨晨等^[8]将脐血CD133⁺细胞诱导分化的内皮祖细胞移植入小鼠缺血肢体, 可以增加外周血管数量, 进一步证明脐血间充质干细胞分化的内皮祖细胞进行血管重建过程。移植后进行了6个月以内的临床观察, 对于缺血性的临床症状和经皮氧等客观指标均有明显的改善作用。在移植自体骨髓单个核细胞数量上均在 $10^8 \sim 10^9$ 数量级^[9-10], 优于 10^8 数量级以下的病例, 本实验在脐血单个核细胞移植过程中也采用了 $10^8 \sim 10^9$ 数量级。观察缺血性指标中, ABI数据本文数据不能进行治疗前后的统计, 考虑踝肱动脉压力的比值, 与大动脉粥样硬化程度相关, 而间充质干细胞移植主要增加血管数量从而增加血流量, 随着观察时间的推移, 患者肢体大动脉硬化程度会有所增加, 此时导致踝肱指数检测结果并不能反应双下肢缺血的程度。但临床症状评分有明显下降, 经皮氧分压及皮温治疗后升高, 所以脐血干细胞移植明显改善临床缺血症状, 是治疗双下肢缺血一种很好的治疗方法。

在近年临床实践中, 一些作者发现干细胞移植对糖尿病伴周围神经的损伤有一定帮助, 干细胞对周围神经的修复作用主要有两种不同的观点, 一是在动物实验中证实了间充质细胞移植后神经束中内皮细胞的密度显著增加^[11], 增加的血管内皮细胞是移植入的干细胞分化而成, 增加了神经束内的血液供应而对神经损伤有间接修复作用; 另一种观点是认为体外间充质干细胞可向许旺细胞分化^[12], 移植入体内后在体内一定的条件下也可分化为许旺细胞, 并移行至神经纤维周围, 包绕着神经树突^[13]。本文显示在临床观察中, 治疗后自觉麻木、疼痛、发凉神经症状评分明显下降, 临床检查评分及振动觉阈值都有改善, 双下肢神经传导速度均有所增加, 在

治疗6个月后差异有显著性意义。

脐血间充质干细胞治疗不仅对缺血性病变更有效, 还可以对周围神经损伤所致的临床症状有明显的改善作用, 值得进一步深入研究, 一方面神经及血管功能恢复是相互促进相互依赖的, 另一方面如果干细胞参与了周围神经损伤的直接修复, 那么在今后的治疗范围上是否可扩大, 治疗作用上更有针对性, 需要进一步更深入地研究。

4 参考文献

- [1] Gu YQ,Zhang J,Guo LR,et al.Zhongguo Linchuang Kangfu. 2004; 8(35):7970-7972.
谷涌泉,张建,郭连瑞,等.自体骨髓干细胞移植治疗下肢严重缺血:32例报告[J].中国临床康复,2004,8(35):7970-7972.
- [2] Yang XF,Wu YY,Wang HM,et al.Zhonghua Neike Zazhi. 2005; 44(2): 95-98.
杨晓凤,吴雁翔,王红梅,等.自体外周血干细胞移植治疗62例缺血性下肢血管病的临床研究[J].中华内科杂志,2005,44(2):95-98.
- [3] Jiang SF,Shi CM.Mianyixue Zazhi. 2002;18(3):47-50.
江淑芳,史着梦.脐带血免疫学特性的研究进展[J].免疫学杂志,2002,18(3):47-50.
- [4] Ji FQ,Wang Y,Sun HM,et al.Jiepu Xuebao. 2008;39(1):55-59.
季凤清,王屹,孙海梅,等.人脐血非造血干细胞免疫原性的实验研究[J].解剖学报,2008,39(1):55-59.
- [5] Zhou Y,Wang JT,Yao GE,et al.Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2006;10(37):21-23.
周毅,王景同,姚国恩,等.人脐血细胞静脉输注对血管性痴呆大鼠血清神经元特异性烯醇化酶及S-100蛋白的作用[J].中国组织工程研究与临床康复,2006,10(37):21-23.
- [6] Zhu SK,Zhang SC,Gong JY,et al.Hunan Yike Daxue Xuebao. 1993;18(3):251-254.
朱朔曦,张时纯,龚家永,等.用新生儿脐带血管修复大鼠周围神经的实验研究[J].湖南医科大学学报,1993,18(3):251-254.
- [7] Murohara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. J Clin Invest. 2000;105(11):1527-1536.
- [8] Yang C,Zhang ZH,Lu SH,et al.Zhonghua Yixue Zazhi. 2003; 83(16):1437-1441.
杨晨,张志华,卢士红,等.脐血内皮祖细胞移植改善肢体缺血的研究[J].中华医学杂志,2003,83(16):1437-1441.
- [9] Gu YQ,Zhang J,Qi LX,et al.Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi. 2006;20(10):1017-1020.
谷涌泉,张建,齐立行,等.骨髓动员剂刺激后自体骨髓源单个核细胞移植治疗下肢缺血的初步临床研究[J].中国修复重建外科杂志,2006,20(10):1017-1020.
- [10] Gu YQ,Zhang J,Qi LX,et al.Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi. 2006;20(5):504-506.
谷涌泉,张建,齐立行,等.不同移植浓度自体骨髓干细胞治疗下肢缺血临床疗效的影响[J].中国修复重建外科杂志,2006,20(5):504-506.
- [11] Hasegawa T, Kosaki A, Shimizu K, et al. Amelioration of diabetic peripheral neuropathy by implantation of hematopoietic mononuclear cells in streptozotocin-induced diabetic rats. Exp Neurol. 2006;199(2):274-280.
- [12] Mahay D, Terenghi G, Shawcross SG. Schwann cell mediated trophic effects by differentiated mesenchymal stem cells. Exp Cell Res. 2008;314(14):2692-2701.
- [13] Mothe AJ, Tator CH. Transplanted neural stem/progenitor cells generate myelinating oligodendrocytes and Schwann cells in spinal cord demyelination and dysmyelination. Exp Neurol. 2008; 213(1):176-190.

来自本文课题的更多信息—

作者贡献: 实验设计为朱旅云教授, 实验实施为王广宇, 实验评估为朱旅云教授, 资料收集为马利成, 胡丽叶, 李晓玲, 杨少玲, 单巍, 厚荣荣。朱旅云教授成文, 朱旅云教授及王广宇副主任医师对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 干细胞提取由本院干细胞中心负责, 符合国家干细胞移植要求, 试验方案获本院伦理委员会批准(伦理审批号: 20060708009)。