

# 运动介导低氧诱导间充质干细胞在糖尿病足血管新生中的作用

蔡科, 刘一平

(福建师范大学体育科学学院运动与健康福建省高校重点实验室, 福建 福州 350117)

**摘要:**糖尿病足(diabetic foot, DF)作为糖尿病常见的并发症, 目前尚未发现理想的治疗手段, 且糖尿病发展为DF的发病机制尚未厘清, 但有效的干预措施可以改善糖尿病血管病变的发生、发展和降低DF发生风险。因此, 探究DF新的发病机制对丰富其治疗手段具有重要的意义。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)成为DF研究的新兴热点, 运动介导低氧诱导MSCs促进DF血管新生成为运动干预DF可能的关键机制之一。回顾运动介导机体在低氧状态下的相关研究, 对低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的依赖途径上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达从而增强MSCs促血管生成活性及运动干预机制进行了综述, 提出运动介导低氧诱导MSCs分化可能成为DF有效预防、延缓和治疗的一种新途径。科学运动促进MSCs分泌促血管生长因子和释放外分泌体调控血管新生从而缓解DF缺血、缺氧可能是防治DF不同病程的有效策略。

**关键词:**运动; 血管新生; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 间充质干细胞; 糖尿病足

中图分类号: G 804.2

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2023)02-0067-07

## The Role of Exercise Mediates hypoxia – Induced Mesenchymal Stem Cells in Angiogenesis of Diabetic Foot

CAI Ke, LIU Yi-ping

(School of Physical Education and Sport Sciences, Fujian Normal University,

Provincial University Key Laboratory of Sport and Health Science, Fuzhou 350117, China)

**Abstract:** As a common complication of diabetes, diabetic foot (DF) is not yet an ideal treatment, and the pathogenesis of DF is yet to be clarified. However, effective interventions will improve the occurrence and development of diabetic vascular diseases and reduce the risk of DF. Therefore, it is of great significance to study the new pathogenesis of DF to enrich its treatment. Mesenchymal stem cells (MSCs) have become a new hotspot in DF research. Exercise-mediated hypoxia induces MSCs to promote DF angiogenesis, which is one of the possible key mechanisms of exercise intervention in DF. This paper reviewed the relevant studies on the exercise-mediated body in a hypoxia state, and reviewed the mechanism of exercise intervention by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) through hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) dependent pathway to enhance the activity of MSCs in promoting angiogenesis. It is suggested that exercise – mediated hypoxia induced MSCs differentiation may be a new way to effectively prevent, delay and/or treat DF development. Scientific exercise can promote the secretion of angiogenic growth factor and basic fibroblast growth factor by MSCs and release exocrine to regulate angiogenesis and relieve DF ischemia and hypoxia, which may be an effective strategy to prevent and treat DF with a different course of the disease.

**Key words:** exercise; angiogenesis; hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; mesenchymal stem cells; diabetic foot

收稿日期: 2022-01-20

基金项目: 福建省社科规划项目(FJ2021B138)

作者简介: 蔡科(1988—), 男, 安徽合肥人, 在读博士。研究方向: 运动与健康促进。

刘一平(1966—), 女, 福建福州人, 教授, 博士。研究方向: 运动与健康促进。(通信作者)

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 是糖尿病中一种严重的慢性并发症,在临床上的症状具有多样性,可从单纯性下肢动脉血管病变发展至下肢组织结构异常变化,且下肢疼痛和足功能退化是 DF 的主要症状,其主要病理学特征是下肢缺血和缺氧导致足溃疡形成,足畸形、肌肉及韧带组织结构异常变化等<sup>[1]</sup>。DF 的发病原因较复杂,与遗传易感性、年龄、性别差异、体力活动不足、物理性损伤等诸多因素相关<sup>[2]</sup>。DF 在糖尿病患者中发病率可达 14%,其累积发病率从确诊糖尿病第一年的 27.3% 发展为五年后的 76.4%,而截肢率由 12.5% 增加到 47.1%<sup>[2]</sup>。目前,DF 临床治疗主要以物理和药物治疗等手段来缓解疼痛及延缓病程发展,保护下肢功能和改善患者生存状态,但效果不尽人意<sup>[1-2]</sup>。近年来,运动疗法作为健康促进的一个重要手段,已逐渐被临床应用并取得可喜的治疗和预防效果<sup>[3]</sup>。因此,运动疗法已成为近年来研究 DF 的新领域。当前,揭示 DF 的发病机制和寻找有效的干预手段已是体育和医学研究者重要的奋斗目标,如何结合新的科学技术手段尽快找到 DF 发病机制和新型防治措施,对改善 DF 的愈后和发生、发展具有重要的实用价值。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和释放外分泌体促进血管新生及组织修复的功能,已经应用于 DF 患者干细胞移植促进新血管生成、肺损伤、骨关节炎等多种疾病的治疗<sup>[4-5]</sup>。因此,鉴于 MSCs 分泌促血管生长因子功能在上述病理过程中的重要作用,深入研究相关诱导或刺激因素变化对 MSCs 调控机制的影响,对于延缓和防治 DF 进程具有重要意义。

运动作为机体有效刺激源,当机体在运动过程中摄氧量不能满足机体实际需氧量,且氧的利用率出现下降时,会介导机体组织细胞处于低氧状态<sup>[6]</sup>。同时,组织细胞内氧的浓度对低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-induced factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的转录活性和蛋白的表达具有重要调控作用,并通过不同的机制影响 MSCs 干细胞的存活和功能。研究显示,运动介导机体组织处于低氧环境时可提高 MSCs 的组织修复能力<sup>[7-8]</sup>,而 HIF-1 $\alpha$  在这个生理过程中发挥着重要的作用,其通过上调 VEGF、bFGF 增加促血管生长因子表达从而增强 MSCs 的促血管生成活性<sup>[9]</sup>。研究显示,DF 由于大血管和微血管发生病变,导致血流

阻力增加和血流障碍,局部出现循环不良,引起下肢组织缺血、缺氧,导致足部溃疡<sup>[2]</sup>。这提示 DF 血管新生能力对改善下肢组织缺血、缺氧有重要的作用。DF 病变发生在下肢远端末梢的神经、大血管及微血管,疾病进展快,治疗效果差,给临床治疗带来了非常大的局限性<sup>[10]</sup>。因此,在治疗 DF 血管病变时,选择适宜的运动干预措施对其愈后和结局影响意义重大。然而,对于其确切的运动类型、运动负荷、运动方式机理及有效的预防策略、治疗的靶点仍有待进一步研究。基于此,本文拟就运动介导低氧对 MSCs 的相关影响进展进行梳理,并阐述运动与二者的调控关系,探析运动防治 DF 过程中 MSCs 的促血管生成活性的作用,以期为 MSCs 靶向药物和运动治疗手段的开发与应用提供理论依据。

## 1 MSCs 的作用及其与 DF 修复的关系

### 1.1 MSCs 的作用

MSCs 最早在骨髓中被发现,是一类起源于中胚层、具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞<sup>[11]</sup>。在干细胞家族中, MSCs 具有强大的分泌活性,可分化为骨细胞、脂肪细胞、血管等组织细胞。此外,它还具有旁分泌能力强、遗传稳定、免疫调节活性良好和便于体外增殖的优点,能够释放合成促血管生成因子,抑制细胞凋亡,促进组织修复,且具有对周围组织细胞影响较小的生理功能特点<sup>[12-13]</sup>。MSCs 来源广泛,存在于多种组织中,如骨髓、胚胎、脂肪、脐带血等组织<sup>[14]</sup>。MSCs 能够贴壁生长,其表面抗原特有阳性标志为 CD73、CD90 和 CD105,阴性标志为 CD14、CD34、CD45、HLA-DR、CD11b 和 CD19<sup>[15]</sup>。因具备诸多良好的生物学特性, MSCs 的应用被广泛研究,包括心血管系统疾病和糖尿病等疾病中的应用研究。有研究显示, MSCs 在体外可以分化为成熟的内皮细胞,形成血管样组织,在体内缺血部位,能够促进损伤修复,增加血管新生<sup>[16]</sup>,其临床价值重大,前景十分广阔。

### 1.2 MSCs 与 DF 修复的关系

DF 发病机制十分复杂,目前认为长期高血糖、高血脂、高糖基化产物、代谢紊乱能引起血管病变,最终诱导肢体远端供血减少和神经病变且并发感染<sup>[2]</sup>。主要病理生理学基础是神经、血管、免疫和代谢相互作用,其中肢体缺血、缺氧性感染和神经病变占有较

大比例。因此,如何改善 DF 患肢供血、供氧是研究治疗方式的重点。目前主要采用的治疗方法有两种,一种是常规内科治疗,例如良好的内分泌代谢管理(血糖、血脂和血压)、药物及下肢运动康复治疗;另一种是临床外科截肢和代谢手术治疗,例如下肢动脉旁路移植和腔内介入治疗等。这两种方法只能在病情进展和缓解症状上对 DF 患者有所帮助,其核心问题是受损的血管没有得到良好的修复。因此,针对 DF 血管病变的防控除重视临床治疗外,积极预防和寻找一种新的治疗途径具有重要意义。特别是探寻安全、改善效果好的促进血管新生的治疗方案具有现实意义。目前,通过动物实验和临床研究已经证实了采用 MSCs 干预治疗的办法是可行的,其主要机理是 MSCs 能有效促进血管新生、降低患处免疫原性和抑制免疫反应,促进患者创面恢复,同时对机体无副作用<sup>[17-18]</sup>。因此, MSCs 可成为治疗 DF 的可行方法。

## 2 运动介导低氧诱导 MSCs 对 DF 的影响

### 2.1 运动介导低氧诱导 MSCs 改善 DF 的供血作用

DF 形成的主要原因是周围血管发生病变,动脉硬化引起动脉狭窄,从而导致肢端缺血性痉挛和坏死,导致血流障碍和组织发生缺血、缺氧,不利于足溃疡的愈合。<sup>[10]</sup>研究显示,每周进行三次中等强度有氧体力活动(50%~70%最大心率)至少150分钟或有氧运动(>70%最大心率)至少90分钟可以促进血管适应性改变。其中,动脉生成、毛细血管和阻力血管新生都是这一适应性变化的重要体现<sup>[19]</sup>。Roth 等<sup>[20]</sup>研究指出,有效的运动强度可以缓解组织缺血,且运动强度与侧支循环生成的作用之间呈正比例关系,持续性运动、强度越大,侧支循环生成就越明显。宋伟等<sup>[21]</sup>研究指出,间歇性运动有助于发挥组织缺血、缺氧效应,促进组织血管新生,改善组织供血功能。间歇运动可能通过 HIF-1 $\alpha$  上调心肌梗死 miR-126 表达,有效促进心肌血管新生,积极改善侧支循环。这提示间歇运动可介导低氧上调 HIF-1 $\alpha$  表达,从而诱导 MSCs 分化促进下肢肌组织病变血管的修复,改善 DF 供血和微环境,但其具体的机制还有待于进一步的实证。也有学者研究指出,不同训练模式、运动强度及供氧条件,只有在低氧高强度训练模式中 HIF-1 $\alpha$  水平和肌血球素的含量有明显上升<sup>[22]</sup>。Boppart 等<sup>[23]</sup>和 Lindholm 等<sup>[24]</sup>研究显示,长

时间耐力运动训练后, HIF-1 $\alpha$  水平明显上升,其通过上调血管内皮生长因子表达从而增强 MSCs 促血管生成活性促使血管内皮细胞的适应性,出现周边微血管新生增多现象,有效降低了细胞缺氧时对组织造成的影响。上述研究表明,由于不同运动类型和负荷介导低氧引起 DF 的作用效应存在差异性,因此,需要我们进一步通过实验研究来揭示。

运动方式研究结果显示,下肢关节活动减少会降低静脉回流,对足部血液循环产生不良影响。因此,进行有效的下肢活动可能对改善下肢静脉血液循环、建立侧支循环具有重要意义。研究已证实,经过12周的踏车运动干预,非负重运动和踝泵运动均能有效地改善下肢血液循环和增加供血,有益于创面愈合<sup>[25-27]</sup>。这提示,深入研究运动对 DF 供血调控机制可能对延缓和防治 DF 进程及相关疾病具有重要意义。众多临床研究和实验已证明,低氧诱导能增强 MSCs 分泌促血管生长因子能力及影响 MSCs 的生物学特性<sup>[17]</sup>,现已证实 HIF-1 $\alpha$  参与调节 MSCs 促血管生长因子的分泌,低氧通过 HIF-1 $\alpha$  依赖 p53 表达对 MSCs 的活性产生有效的调控<sup>[28]</sup>。由此可知,运动介导机体产生低氧环境能有效促进 MSCs 的促血管生成活性,从而有益于改善 DF 患者下肢血流状态,其中 VEGF 和 bFGF 表达水平可能在 DF 侧支循环的建立及改善其缺血、缺氧和提高免疫能力,降低发生溃疡的风险过程中起重要调控作用,但其具体机制有待进一步研究探讨。

### 2.2 运动介导低氧诱导 MSCs 对促血管生长因子的分泌作用

运动有益于机体内 HIF-1 $\alpha$  转录活性基因水平的提高,对改善机体血管内皮细胞和降低血管损伤危险有良好的促进作用。研究表明, HIF-1 $\alpha$  是 MSCs 对低氧反应的主要转录因子,且低氧诱导 MSCs 分化的过程中, HIF-1 $\alpha$  的表达和促血管生长因子的分泌密切相关<sup>[29]</sup>。VEGF 作为 HIF-1 $\alpha$  下游转录活化因子的一个靶基因,可以直接作用于血管内皮细胞,其在调控血管新生的过程中发挥着重要的作用<sup>[30]</sup>。研究显示,运动训练会诱导组织发生缺血、缺氧的现象,促使 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达增多从而诱导 MSCs 分化<sup>[8,31]</sup>。在对比分析小鼠在缺氧时的血管生成情况时发现,经常训练且训练时间规律的小鼠在缺氧时通过胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)介导的通路可以有效增加血管新生,且循环内皮祖细胞的数量及其功能与活化的 HIF-1 $\alpha$  转录活性紧密相关<sup>[32]</sup>。这提示运动



有益于机体内 HIF-1 $\alpha$  转录活性水平的提高,促进 MSCs 的迁移和分化,对改善机体血管内皮细胞和降低血管损伤危险因素有良好的促进作用。HIF-1 $\alpha$  可以有效增加 VEGF 的表达,而 VEGF 是内皮细胞增殖重要的“助推器”,同时,bFGF、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 表达也相应增加,这些因子有效地促进了 VEGF 表达上升,诱导毛细血管腔的形成,促使形成毛细血管网<sup>[33]</sup>。Lin 等<sup>[34]</sup> 研究表明,大强度运动训练能有效促进 VEGF-mRNA 和 HIF-1 $\alpha$ mRNA 的表达变化。HIF-1 $\alpha$  水平上升能有效促进 VEGF 基因的转录和上调 VEGF-mRNA 的表达从而促进血管的新生,有益于增加机体氧、血供给,增强机体的机能。美国运动医学会 (ACSM) 和美国糖尿病协会 (ADA) 均建议 DF 患者每周进行至少 150 分钟的有氧运动和至少 2 次抗阻力量训练(最大负荷的 40~60%,10~15 次/组),以改善肢体供氧、供血能力。在研究中发现,每周有氧运动(能耗 10kcal/kg)结合抗阻力量练习较单一的每周进行有氧运动(能耗 12kcal/kg)或抗阻力量训练对改善糖化血红蛋白水平更明显<sup>[2,35]</sup>。这提示有氧运动和抗阻力量训练对改善糖尿病足患者血糖水平具有协同效应,可能对 DF 血管病变有改善作用。有学者提出踏车运动和踝泵运动有助于下肢肌肉收缩,可改善 DF 患者下肢血液循环、血液动力学和供氧、供血能力,促进 DF 创面愈合和溃疡修复<sup>[25,27]</sup>。因此,运动诱导缺氧环境可以增强 MSCs 分泌促血管生长因子能力,且低氧条件下 HIF-1 $\alpha$  能有效调节 MSCs 促血管生长因子的分泌,其中 VEGF 的分泌有效促进了血管新生。运动介导低氧对 MSCs 激活所致 VEGF 表达上调和低氧诱导 HIF-1 $\alpha$  基因转录增加可能在 DF 血管新生过程中起到了重要调控作用,且有助于 DF 防治。

运动本身对机体其实是一把“双刃剑”,有效的刺激可以调动机体内源性保护系统,增强机体适应性,从而达到有利于“身心健康”的效应<sup>[36]</sup>;反之,不利于健康促进甚至降低生命质量。例如,DF 患者在进行运动时会引起足底压力上升,进而导致毛细血管堵塞。如果选择的运动类型、强度、负荷不适当,这种机械压力可能会造成 DF 的溃疡加重。因此,在选择运动之前需要进行科学运动测试(心血管等并发症检查),并结合自身评估条件、加强自我监督,合理选择运动。以上结果提示,积极运动有可能改善组织侧支循环,深入研究运动因素所致 HIF-1 $\alpha$  转录变化

对 MSCs 活性的作用可能会成为 DF 治疗、提高大众生活质量的研究重点,但其协调反应生成过程中的机制亦有待厘清。

### 3 运动介导低氧诱导 MSCs 在 DF 血管新生中的作用与机制

DF 是糖尿病患者神经病变引起肢体末梢的保护性感觉减弱或丧失及周围血管损伤引起的下肢抗感染差、易形成溃疡或足创面难以愈合的病理生理事件<sup>[1]</sup>。队列研究表明,DF 血管病变风险与运动频率有关,相较未参加运动的受试者,每周参加 1 次、2~4 次、5 次或以上中等强度的糖尿病受试者的血管病变风险分别下降 10%、14% 和 27%<sup>[35]</sup>。研究显示,微血管和微循环障碍导致下肢局部供血减少是糖尿病引起的足部溃疡和创口难愈合的重要诱因。由于高血糖的长期影响,糖尿病患者体内 bFGF 的转型功能、血管生成稳态、巨噬细胞免疫功能、白细胞浸润、细胞外基质的沉积等过程均发生了一系列的负性反应<sup>[3]</sup>,这些不良的改变促使血管壁增厚和弹性降低,血流阻力增大及舒张功能减弱,严重影响了下肢机体组织细胞的营养吸收。此外,交感神经支配发生损伤对部分血流经动静脉直接供给通路产生了分流现象,从而使组织细胞的营养供应减少,进一步加重了 DF 伤口愈合难度<sup>[8]</sup>。近些年来发现,采用传统方式治疗对由合并多种基础疾病形成的 DF 存在一定的局限性。因此,大量研究围绕运动对 DF 的干预及 MSCs 对其影响的方法展开。研究表明,MSCs 可以促进 DF 伤口愈合,MSCs 激活促 VEGF 分泌增加血管新生逐渐成为治疗 DF 的新途径<sup>[15-19]</sup>。

#### 3.1 运动可能通过 HIF-1 $\alpha$ 激活 MSCs 活性促进 DF 血管新生

机体血糖状态与 HIF-1 $\alpha$  转录调控功能关系密切。若机体长期处于高糖状态,则 HIF-1 $\alpha$  转录调控功能会出现下调现象,降低组织细胞对缺氧的应答能力,不利于糖尿病患者血管新生,会抑制糖尿病伤口愈合,甚至加重 DF 病情<sup>[37]</sup>。在对 DF 患者饮食和药物控制病情的基础上采用运动疗法的研究发现,共计 8 周运动,2 次/周、45min/次、强度为 75%  $VO_{2max}$ ,结果显示下肢肌肉增加了 23%,胰岛素敏感性明显提高<sup>[8,24]</sup>。这提示运动疗法对于改善 DF 患者足功能和组织新生有促进作用。此外,高血糖导致耗氧量增加及微循环功能障碍,进而导致局部组织缺血、缺氧

和出现营养吸收不良现象。研究显示,肢体在缺氧状态下时,HIF-1 $\alpha$ 可能会通过参与缺氧及相关病理生理环节的分子转录通路的调控,对DF发生、发展进程产生影响<sup>[26]</sup>。有研究发现,DF患者溃疡部位HIF-1 $\alpha$ 表达水平下降,导致其对缺氧病理事件的应答反应能力出现明显减弱,影响了DF创面愈合速度。上调HIF-1 $\alpha$ 基因表达水平,可促进微血管生成,激活MSCs促血管生成因子活性,增强DF肢体缺血后的血管反应性,促进DF创面修复<sup>[9,14,37]</sup>。Hou等<sup>[38]</sup>研究指出,运动或机械刺激会促使血管与血流之间的剪切力增强,增加HIF-1 $\alpha$ 基因水平及血管内皮细胞因子数量,加速平滑肌细胞的增殖,促进侧支循环的生成、增强侧支血流代偿性作用,对人体的健康发挥着积极作用。Wang等<sup>[39]</sup>证明MSCs可诱导生成血管内皮细胞,逐渐形成新的毛细血管,达到促进血管再生,形成新的侧支,患肢供血逐渐增加,其强大的分化和再生能力促使受损表皮细胞生成增加,有效地促进了DF溃疡面愈合。总之,低氧诱导HIF-1 $\alpha$ 通过干预下游靶基因VEGF的转录水平从而参与调控MSCs的凋亡、增殖和血管生成活性。这些研究支持了运动介导低氧诱导MSCs对DF的血管新生的调节作用,但关于运动介导低氧激活MSCs的细胞活性的确切机制还需要进一步的深入研究。

### 3.2 MSCs分泌促血管生长因子和释放外分泌调控血管新生

体液和生长因子在MSCs改善组织损伤修复过程中作用明显。体液因子在机体损伤部位具有识别和对抗新抗原的作用,且在伤口愈合和清创过程中效果明显。生长因子的作用主要体现在血管生成和募集干细胞参与血管新生方面<sup>[40]</sup>。DF创面发生溃疡时,相较正常组织其多种生长因子包括VEGF水平明显降低,此时血管生成障碍,是DF伤口愈合困难的重要诱因。研究显示,MSCs可分泌血管形成素-1(Angiopoietin-1, Ang-1)、VEGF、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)等多种促细胞因子<sup>[41,42]</sup>,有效促进DF损伤部位的血管新生。其中,Ang-1通过与其受体Tie-2结合,在初始血管网的形成过程中发挥着积极作用,通过募集内皮外细胞从而有益于保持初始血管的完整性<sup>[43]</sup>。研究表明,MSCs促进了VEGF的生成从而增加了糖尿病大鼠的血管新生,并对溃疡部位的肉芽组织有增厚的作用<sup>[44]</sup>。同样,在对人脐静脉来源的MSCs移植研究发现,DF模型中大鼠溃疡有明显的恢复,这一

过程与VEGF含量增加密切相关<sup>[45]</sup>。旁分泌的生长因子不仅在血管新生中作用突出,而且还能够有效募集外周血中的干/祖细胞参与其中,亦或介导下游信号通路,增加DF损伤组织的供血。研究显示,SDF-1在血管分支、内皮细胞存活、周细胞募集方面承担着重要的作用<sup>[46]</sup>。在新生血管的发育和成熟过程中,SDF-1通过募集周细胞和平滑肌细胞、内皮祖细胞的方式作用于DF缺血部位,改善其缺血、缺氧和代谢障碍<sup>[47-48]</sup>。此外,VEGF不仅在DF血管新生中发挥着积极作用,而且能够募集骨髓中的内皮祖细胞,抑制其凋亡<sup>[42]</sup>。总之,MSCs能够通过旁分泌多种生长因子,直接或间接地促进DF损伤部位的血管新生,改善血流情况,最终促进DF伤口的愈合。

## 4 小结与展望

运动通过介导组织发生缺血、缺氧促使HIF-1 $\alpha$ 蛋白的表达增多从而诱导MSCs分泌VEGF、bFGF及释放外分泌体,MSCs在调控DF损伤部位的血管新生和增加侧支循环,及改善血流过程中起到重要作用。但目前通过不同运动强度和类型、方式介导低氧诱导MSCs促进DF病变血管修复及改善足部侧支循环的研究较少,且机制尚未完全阐明,在临床实验领域应用较少;在DF血管修复中,仍然存在关于疗效、个体安全性和生物力学等重要问题,并需要大量的实证。目前,传统外科手术和介入手术在治疗DF过程中效果较明显,但是许多DF患者由于多种原因不愿意或无法接受手术治疗。与临床外科手术相比,运动干预存在精准性稍差和效果的延后性等问题,但仍具优势,包括低投入、高回报的成本效益,可重复性高、操作方便以及使用寿命长等特点。以“精准运动处方”治疗为主导的“体医融合、体卫结合”作用明显,既可减轻DF患者治疗时的痛苦感以及心理负担,又能提高其生存质量,是较理想的DF治疗策略和方法。同时,在生物学特性方面,MSCs在免疫调节、增殖分化和自我更新方面具有其他细胞无可比拟的优越性,使其在治疗DF血管病变中具有广阔的应用前景。在治疗效果方面,低免疫原性、多潜能分化特性及有效的旁分泌促使了MSCs在糖尿病下肢动脉粥样硬化和微血管病变致使的组织缺血治疗中表现出出色的血管新生和免疫调节能力,其可能成为未来研究的热点之一。若未来有更多体医结合治疗DF缺血、缺氧的相关循证医学证据支持和更大队列探究,

运动介导低氧诱导 MSCs 在 DF 血管新生中的疗法有可能成为一线治疗手段。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会编写组. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 施秉银, 阮瑞霞. 糖尿病足全程管理与护理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 14-15.
- [3] 董贵俊, 闫前, 吴燕, 等. 间充质干细胞来源外泌体在运动调节骨关节炎中的作用[J]. 体育科学, 2020, 40(1): 89-97.
- [4] ANDRZEJEWSKA A, LUKOMSKA B, JANOWSKI M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost[J]. Stem Cells, 2019, 37(7): 855-864.
- [5] HUANG C, LUO W, WANG Q, et al. Human mesenchymal stem cells promote ischemic repairment and angiogenesis of diabetic foot through exosome miRNA-21-5p[J]. Stem Cell Res, 2021, 52: 102235.
- [6] 邓树勋, 王健, 乔德才, 等. 运动生理学(第三版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 2015: 233-234.
- [7] ZHANG Y, HAO Z, WANG P, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1 $\alpha$ -mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12570.
- [8] GONZALEZ LM, OSPINA LN, SPERLING LE, et al. Therapeutic effects of physical exercise and the mesenchymal stem cell secretome by modulating neuroinflammatory response in multiple sclerosis[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2022, 17(7): 621-632.
- [9] SUN J, SHEN H, SHAO L, et al. HIF-1 $\alpha$  overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 373.
- [10] 迟家敏. 实用糖尿病学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 556.
- [11] ONO-URUGA Y, IKEDA Y, MATSUBARA Y. Platelet production using adipose-derived mesenchymal stem cells: mechanistic studies and clinical application[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(2): 342-350.
- [12] MOLOUDIZARGARI M, GOVAHI A, FALLAH M, et al. The mechanisms of cellular crosstalk between mesenchymal stem cells and natural killer cells: therapeutic implications[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(4): 2413-2429.
- [13] WU Z, LIANG J, HUANG W, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells for the treatment of cardiac allograft rejection[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(7): 851-860.
- [14] 胡青林, 黄平平. 间充质干细胞治疗糖尿病下肢缺血研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2021, 11(4): 246-250.
- [15] 徐进, 殷嫦嫦, 宋伟, 等. 间充质干细胞治疗糖尿病足溃疡的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6): 417-423.
- [16] LAN H, XUE Q, LIU Y, et al. The emerging therapeutic role of mesenchymal stem cells in anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. Cell Tissue Res, 2021, 384(1): 1-12.
- [17] 刘鹏, 王从容. 间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的临床研究现状[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(2): 167-171.
- [18] 王书韵, 谢君辉, 余学锋. 间充质干细胞治疗糖尿病肾病的作用与机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(1): 148-152.
- [19] TRYFONOS A, TZANIS G, PITSOLIS T, et al. Exercise training enhances angiogenesis-related gene responses in skeletal muscle of patients with chronic heart failure[J]. Cells, 2021, 10(8): 1915.
- [20] ROTH DM, WHITE FC, NICHOLS ML, et al. Effect of long-term exercise on regional myocardial function and coronary collateral development after gradual coronary artery occlusion in pigs[J]. Circulation, 1990, 82(5): 1778-1789.
- [21] 宋伟, 田振军. 间歇低氧与间歇运动对心梗大鼠心肌 HIF-1 $\alpha$ , miR-126 表达及血管新生影响的对比研究[J]. 中国体育科技, 2021, 57(11): 45-51.
- [22] GUSTANFSSON T, KNUTSSON A, PUNTSCHART A, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training[J]. Pflügers Arch, 2002, 444(6): 752-759.
- [23] BOPPART MD, DE LISIO M, WITKOWSKI S. Exercise and stem cells[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 135: 423-456.
- [24] LINDHOLM ME, RUNDQVIST H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise[J]. Exp Physiol, 2016, 101(1): 28-32.
- [25] 张宁, 白姣姣, 孙皎, 等. 踏车运动对老年糖尿病足溃疡患者康复效果的影响[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(5): 618-620, 628.
- [26] 李伟云, 田桂芹, 胡亚丽, 等. 非负重运动处方在糖尿病足溃疡治疗中的有效性探讨[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(11): 1848-1850.
- [27] 王显东, 刘明兴, 何红. 踝泵运动对糖尿病足溃疡创面愈合的干预作用[J]. 西部中医药, 2020, 33(11): 115-117.



- [28] 徐芹芹,孙慧燕,高川成,等. miR-17 介导低氧诱导间充质干细胞促血管生长因子分泌的作用与机制[J]. 军事医学,2020,44(11):821-826,836.
- [29] TIWARI A, MUKHERJEE B, DIXIT M. MicroRNA key to angiogenesis regulation: MiRNA Biology and Therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets,2018,18(3):266-277.
- [30] CARTLAND SP, GENNER SW, ZAHOOOR A, et al. Comparative evaluation of TRAIL, FGF-2 and VEGF-A-induced angiogenesis in vitro and in vivo[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(12):2025.
- [31] DE SOUZA VIEIRA S, DE MELO BL, DOS SANTOS LF. Exercise training in boosting post-mi mesenchymal stem cell therapy[J]. Stem Cell Rev Rep,2021,17(6):2361-2363.
- [32] ZHANG Z, YAO L, YANG J, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) [J]. Mol Med Rep,2018,18(4):3547-3554.
- [33] 王授衔,陈德伟,高文祥,等. HIF-1 $\alpha$  介导低氧诱导的内皮细胞 Brm 表达上调的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(4):577-582.
- [34] LIN Y, MIAO LH, LIU B, et al. Molecular cloning and functional characterization of the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in bighead carp (*Aristichthys nobilis*) [J]. Fish Physiol Biochem,2021,47(2):351-364.
- [35] 美国运动医学学会. ACSM 运动测试与运动处方指南(第十版) [M]. 王正珍,译. 北京:北京体育大学出版社,2019:258-264.
- [36] FIUZA-LUCES C, GARATACHEA N, BERGER NA, et al. Exercise is the real polypill [J]. Physiology (Bethesda), 2013,28:330-358.
- [37] 李媛,刘明明,张坚. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  与糖尿病并发症微循环学研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(10):793-796.
- [38] HOU Z, QIN X, HU Y, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p: a novel exerkin for cardioprotection [J]. Circ Res,2019,124(9):1386-1400.
- [39] WANG W, ZHAO Y, LI H, et al. Exosomes secreted from mesenchymal stem cells mediate the regeneration of endothelial cells treated with rapamycin by delivering pro-angiogenic microRNAs[J]. Exp Cell Res,2021,399(1):112449.
- [40] OH J, SON YS, KIM WH, et al. Mesenchymal stem cells genetically engineered to express platelet-derived growth factor and heme oxygenase-1 ameliorate osteoarthritis in a canine model[J]. J Orthop Surg Res,2021,16(1):43.
- [41] SHUKLA A, CHOUDHURY S, CHAUDHARY G, et al. Chitosan and gelatin biopolymer supplemented with mesenchymal stem cells (Velgraft ©) enhanced wound healing in goats (*Capra hircus*): Involvement of VEGF, TGF and CD31 [J]. J Tissue Viability,2021,30(1):59-66.
- [42] TSIFTSOGLU AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine [J]. Cells, 2021, 10(8):2140.
- [43] SHEN H, GU X, WEI ZZ, et al. Combinatorial intranasal delivery of bone marrow mesenchymal stem cells and insulin-like growth factor-1 improves neurovascularization and functional outcomes following focal cerebral ischemia in mice [J]. Exp Neurol,2021,337:113542.
- [44] 苏凯悦,车丽娜,李凤娇,等. 抑制 DNMT3A 促进 E2F1 诱导间充质干细胞向动脉内皮细胞分化及血管生成[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(11):1972-1979.
- [45] 张璟琳,冷敏,朱博恒,等. 干细胞源外泌体促进糖尿病创面愈合的机制及应用[J]. 中国组织工程研究,2022,26(7):1113-1118.
- [46] HAKKI SS, BOZKURT BS, HAKKI EE, et al. SDF-1 modulates periodontal ligament-mesenchymal stem cells (pdl-MSCs) [J]. J Periodont Res,2021,56(4):774-781.
- [47] ZHANG H, LI X, LI J, et al. SDF-1 mediates mesenchymal stem cell recruitment and migration via the SDF-1/CXCR4 axis in bone defect [J]. J Bone Miner Metab,2021,39(2):126-138.
- [48] WANG X, JIANG H, GUO L, et al. SDF-1 secreted by mesenchymal stem cells promotes the migration of endothelial progenitor cells via CXCR4/PI3K/AKT pathway [J]. J Mol Histol,2021,52(6):1155-1164.

[责任编辑 江国平]