

血小板浓缩物治疗糖尿病足溃疡的研究进展

赵鹏宇, 向小燕

(川北医学院附属医院整形美容/烧伤外科, 四川 南充 637000)

【摘要】糖尿病足是糖尿病患者严重慢性并发症之一,常需要长时间治疗且难以愈合,致残、致死率高。随着对糖尿病足病理生理机制研究的深入,以自体富血小板血浆为代表的血小板浓缩物制剂应运而生,具有制备简便、有效避免免疫排斥反应、促进创面愈合、抗感染、费用低廉等优势,已作为糖尿病足的一种辅助治疗方式。同时,随着血小板浓缩物制剂本身的发展,目前已有富血小板血浆 (PRP)、富血小板纤维蛋白 (PRF) 及浓缩生长因子 (CGF) 三代产品。本文就三代血小板浓缩物制剂在糖尿病足治疗的应用展开综述。

【关键词】血小板浓缩物;富血小板血浆;富血小板纤维蛋白;浓缩生长因子;糖尿病足

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A

Progress in the treatment of diabetic foot ulcer with platelet-rich concentrate

ZHAO Peng-yu, XIANG Xiao-yan

(Department of Plastic and Burns, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Diabetic foot diabetes is one of the serious chronic complications with high disability and mortality, which often requires long time treatment and is difficult to heal. With the further research on the pathophysiological mechanism of diabetic foot, platelet-rich concentrate represented by autologous platelet-rich plasma was produced. It has the advantages of simple preparation, effective avoidance of immune rejection, promotion of wound healing, anti-infection and low cost, and has been used as an auxiliary treatment for diabetic foot. At the same time, platelet-rich concentrate themselves are being developed. There are currently three generations of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), concentrated growth factors (CGF), which have their own characteristics. This article reviews the application of three generations of platelet-rich concentrate in the treatment of diabetic foot.

【Key words】 Platelet-rich concentrate; Platelet-rich plasma; Platelet-rich fibrin; Concentrated growth factors; Diabetic foot

糖尿病目前在全世界范围内的发病率呈逐年上升趋势。糖尿病造成的死亡,已居当今人类死亡原因的第五位^[1]。2013年世界糖尿病联盟(IFD)颁布的第6版糖尿病地图数据表明,2013年全世界糖尿病患者达3.82亿人,糖尿病前期总人数约有4.93亿,中国糖尿病患者达9840万人。中国已成为全球糖尿病患者人数最多的国家^[2]。糖尿病足是导致糖尿病患者致残、致死的重要原因之一^[3],12%~25%的糖尿病患者一生中会患糖尿病足^[4]。糖尿病足的发病机制主要由神经病变、血管病变、感染等多因素共同作用^[5]。在创面局部高糖环境的影响下,将导致各类诸如VEGF、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、EGF等活性物质分泌受阻,进一步延缓糖尿病足创面愈合。血小板浓缩物制剂以白细胞、纤维蛋白、生长因子的

含量作为区分方式,分为富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)及浓缩生长因子(concentrated growth factors, CGF)^[6]。CGF为三代制剂,目前已广泛应用于骨科、口腔颌面外科、烧伤整形科等临床科室。本文就CGF在糖尿病足溃疡的治疗现状上展开综述。

1 血小板浓缩物的分类

PRP、PRF、CGF均是抽取自患者自体静脉血,根据白细胞、纤维蛋白、生长因子各自沉降系数的差异,通过不同的参数离心,进一步分离、激活制备的高度浓缩的产物。这一过程能有效避免异体制备带来的免疫排斥反应。

所有的PRC制品共有的制备步骤:抽取患者自体静脉血,离心后去除上层PPP(platelet poor plas-

ma, 贫血小板血浆)和下层红细胞,取中间的可用部分。三代血小板浓缩物制剂的制备区别主要在于使用不同的离心管和离心参数。

2 血小板浓缩物的生理学机制

正常的创面愈合过程分为血液凝固期、炎症反应、细胞迁移增殖期和重构期,四者之间是相互交织进行的。这一重要的生物学过程受到创面愈合时纤维蛋白中血小板和白细胞分泌的各类生长因子和细胞因子调控^[7]。见表 1。

糖尿病足溃疡由于各种内外在因素,导致创面炎症因子堆积、缺氧、营养物质缺乏、感染,致使正常的愈合过程被破坏,逐渐形成慢性难愈性创面^[5]。血小板浓缩物制剂中含有许多活性蛋白质,随着血小板 α 颗粒的激活,大量生长因子诸如血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、VEGF、EGF 等活性因子同时释放,此外还有 5-羟色胺、组胺、腺苷、钙等物质与上述因子协同作用^[8]。各类生长因子的释放和活化,是 PRC 制剂促进 DFU 创面愈合的主要机制。

表 1 各类细胞因子分类及主要生物作用

细胞因子	主要生物作用
PDGF	收缩血管,趋化成纤维细胞、巨噬细胞,促进细胞分裂
VEGF	诱导内皮细胞增生,促进血管生成
EGF	刺激细胞增殖、分化、存活,促进血管、上皮再生
TGF- β	具有多种亚型(β 1- β 3),维持免疫稳态,趋化成纤维细胞、促进伤口愈合
FGFs	直接调节细胞迁移、增殖、分化
IL-10	抑制炎症反应,促进创面愈合
IL-6	诱导炎症反应,延缓血管再生

3 血小板浓缩物在糖尿病足溃疡中的应用

3.1 PRP 的应用

作为第一代血小板浓缩物制剂,近二十年来,PRP 一直被用于治疗慢性难愈性创面^[9],已经是一套成熟的非手术治疗方法。PRP 经过不同离心参数制备后可分为纯富血小板血浆 (pure platelet-rich plasma, P-PRP) 和富含白细胞的富血小板血浆 (leukocyte-and platelet-rich plasma, L-PRP)^[10]。目前,国内外已有许多研究报道 PRP 治疗糖尿病足溃疡^[11-12]。Meta 分析显示,对纳入的 525 例和 925 例患者的溃疡面积、创面愈合时间、并发症发生率作分析,表明 PRP 治疗糖尿病足与常规抗菌敷料相比是更有效且更加安全^[13-14]。PRP 主要用于 wagner 2

至 4 级的患者。有研究^[15]显示,对于 wagner 3 级的糖尿病足患者,PRP 在 8 周的治疗周期中具有更好的效果。近年来,PRP 的生理学机制得到进一步补充。有研究认为,PRP 具有的抗菌特性在愈合过程中同样发挥了重要作用^[16-18],但是否由其含有的白细胞发挥抗菌效应,目前仍有争议^[19]。炎症因子堆积,是加重糖尿病足创面组织损害的重要因素之一^[20]。Li 等^[21]通过建立体外糖尿病感染的伤口模型,进一步证实 PRP 具有抑制炎症因子和促进抗炎因子的协同效果;也有其他研究^[22-23]表明,PRP 具有改善局部炎症反应的作用。自噬是一种降解回收受损的蛋白质、细胞器、病原体的高度保守的细胞过程,与糖尿病各类并发症均有一定关系^[24]。在糖尿病模型的研究中发现,PRP 可通过增强自噬以促进创面愈合,也是 PRP 的生理学机制之一^[25]。液体 PRP 加入钙剂和凝血酶激活后可形成富血小板凝胶 (platelet-rich gel, PRG),何敏等人也通过建立体外糖尿病感染模型,发现凝胶状的 PRG 相较于液体 PRP 具有更好的抗菌和促进愈合的作用^[26]。但也有学者认为,局部注射 PRP 的方法相较于凝胶覆盖,对糖尿病足溃疡创面具有更好的临床效果^[27]。两种 PRP 的使用方法各有优势,未来仍值得进一步研究。PRP 对糖尿病足溃疡有促进愈合的作用,其在临床上具有操作简便、效果明显、费用较低等优势,已得到广泛认可,是目前相对成熟的糖尿病足的辅助治疗方式之一。

3.2 PRF 的应用

PRF 是第二代血小板浓缩物制剂,也是组织工程的研究热点之一,其拥有加速软组织愈合的作用,目前已广泛应用于口腔科和骨科^[28]。PRP 在制备过程中,需加入异种抗凝剂,这一过程可能会增加感染的风险。kumar 等^[29]研究出 PRF,成功解决这一争议。PRF 在离心过程中,无需加入抗凝剂,避免了污染风险,同时还具有由三维蛋白构成的网状结构。VEGF 在肉芽组织形成和新生血管的过程中发挥重要的作用,而 PRF 则能大量释放 VEGF,促进创面愈合^[30]。也有研究^[31]认为,PRF 中含有的白细胞和免疫因子,可抑制创面的炎症反应同时增强抗感染的能力。Bacévić 等^[32]研究也显示,PRF 在糖尿病模型中具有改善局部氧化应激的作用。糖尿病足创面相较于普通创面,活性因子含量更低,愈合时间更长,而 PRF 的纤维蛋白结构与天然组织类似,相较于 PRP 更有利于储存活性因子并作用至靶细胞,同时也能诱导增殖细胞的迁移^[33]。PRP 由于外源凝血酶和钙剂的加入,使激活后的大量生长因子在第 1 天达到高峰,随后处于较低水平,仅作用于愈合

前期;而 PRF 中无外源凝血酶,随着纤维蛋白降解,血小板中的活性物质逐渐释放,从而延长了在创面的作用时间^[34]。独特的纤维蛋白结构使 PRF 结构更加稳定,能持续地释放活性因子、补体蛋白,免疫球蛋白^[35],这一特性在糖尿病足创面的缓慢的愈合过程中起到了更加重要的作用。临床上常有肌腱暴露、骨外露的糖尿病足溃疡创面,由于局部血管神经病变,往往不适用于皮瓣修复。常采用如皮耐克(pelnac)、integra 等人工敷料覆盖,促进创面肉芽生长和血管爬行,但这类办法成本高昂并具有感染风险。而 PRF 同样具有三维结构,并且在临床中更易获得。Zhang 等^[36]采用 PRF 作为肌腱暴露创面的辅助治疗方式,在 36 例随机对照试验中,相对于 integra 人工皮,PRF 更能有效地降低患者疼痛,促进肉芽组织的生长。对于此类 DF 创面,PRF 可作为良好的生物敷料。在糖尿病足溃疡的治疗上,国内外的报道见表 2。PRF 相较于 PRP,具有制备更简单、使用更安全,释放各类活性物质更持久等优势,在已有的报道中,已显示出良好的应用前景。

表 2 PRF 在糖尿病足创面的应用

作者	PRF 例数	年份	结果
Ding 等 ^[30]	16(糖尿病小鼠模型)	2017	PRF 能加速糖尿病创面皮肤愈合,促进血管再生
Löndahl 等 ^[37]	23	2015	相较于对照组(n=21),PRF 治疗组溃疡面积缩小得更快
Crisci 等 ^[38]	3(合并骨髓炎、感染)	2018	3 名患者均治愈,两年内无感染和复发迹象
Pinto 等 ^[39]	10	2018	PRF 对 DF 创面愈合效果良好,平均在 6.8 周达到愈合
李有佳等 ^[40]	30	2018	相较于对照组(n=30),PRF 组能促进 DF 创面愈合,减少住院费用

3.3 CGF 的应用

CGF 作为第三代血小板浓缩物制品,相较于 PRP 和 PRF,富含更高浓度的生长因子和更高密度的纤维蛋白。目前需要特定离心机(Medifuge MF200, Silfradent srl, Forli, Italy)和变速离心的方式制备,同时其特殊的管壁附有二氧化硅颗粒,不添加其他外源物质^[41]。电镜下,CGF 显示出更加致密的三维结构,相较于 PRF 和 PPP,具有更好的机械牵拉特性^[42],由于同时具有加速组织愈合和减少术后并发症的特点,目前已广泛应用于口腔科手术后的填充^[43]。CGF 释放的活性因子,同样具有促进细胞增殖,加速血管再生,调节免疫反应的作用,其持续释放的时间相较于 PRF 更长^[44]。CGF 制剂产品较新,在慢性难愈性创面的治疗上,国内外仍缺乏相应报道。Kao^[45]在 18 例慢性溃疡创面(其中 6 例为 wagner 1 至 2 级的 DF 患者)中使用 CGF 显示出良好的效果。Broderick 等^[46]在使用 CGF 治疗 9 例糖

尿病足溃疡的结果中显示,6 周后,相较于标准敷料组,CGF 组溃疡面积减少得更多。刘坡等^[47]将 CGF 应用于小腿慢性难愈性创面,56 例病例中,36 例深 II°创面在 1~4 周内愈合,20 例 III°创面(8 例创面深达骨膜)3~8 周内愈合。糖尿病足创面延缓愈合是多因素共同导致的,利用 CGF 的可塑性可充分填充创面,使活性物质作用更均匀,更长地持续释放时间也有利于糖尿病足创面的愈合。CGF 极具潜力的应用价值,其拥有的更高浓度生长因子和牵拉机械特性等优势,在 DF 创面治疗中能发挥独特的作用。

4 讨论

作为糖尿病足的辅助治疗方式之一,目前血小板浓缩物制剂已得到临床普遍认可。但血小板浓缩物制剂也有一定的局限性,其制备和使用受人为操作的影响:操作是否严谨、环境是否无菌、离心步骤是否规范均会对结果产生影响;不同的采血管、离心设备、离心参数所制备的血小板制剂也不同^[48]。因此,哪一种浓度的血小板制剂更适合治疗糖尿病足创面,未来值得进一步研究。

糖尿病足溃疡的护理中,创面清洗和换药是至关重要的。凝胶状制剂贴合创面更紧密,尤其在较深的创面中,能更持久地释放生长因子。但是频繁的更换敷料,也会清除血小板凝胶制剂局部生成的活性物质,从而降低相应的疗效。另一种方法是将液体制剂注射至创面基底和创周真皮组织中,以激活外周组织中的活化细胞,促进愈合。但这种方式对于非感觉神经异常的糖尿病足患者来说是痛苦的。对于 wagner 3 级的糖尿病足创面,可考虑采用 PRF 或是新一代的 CGF,使释放的各类活性物质与局部接触更充分、作用时间更长,由深向浅促进软组织的愈合;对面积较大的 wagner 1 至 2 级的创面,可在创周边缘局部注射液体 PRC 制剂,如 PRP 和 I-PRF,更快地缩小创面面积。以上方法各有优势^[26-27],应根据创面实际情况选择合适的使用方法。

血小板浓缩物制剂二级敷料的选择对创面愈合的影响也是至关重要的。选择二级敷料应遵循能良好固定血小板制剂和避免新生反应发生而改变血小板制剂生物活性的原则。临床常用凡士林纱布或是生物敷贴作为二级敷料覆盖,目前只有 Morimoto 等^[49]在进行二级敷料对 PRP 疗效影响的研究且还未最终结果。

综上,三代血小板浓缩物制剂中,相较于成熟的 PRP,PRF 和 CGF 更具有开发的潜力。糖尿病足溃

疡创面局部微环境的改变是长时间多因素共同导致的,需要作用时间更持久的治疗方式。随着研究的深入,血小板浓缩物制剂对糖尿病足溃疡将会有更成熟的治疗方案,给越来越多的糖尿病患者带来福音。

参考文献

[1] 王长江. 糖尿病的流行现状与预防[J]. 安徽医学, 2014, 35(10): 1335 - 1337.

[2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948 - 959.

[3] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 19 - 27.

[4] Musuza J, Sutherland BL, Kurter S, et al. A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers[J]. J Vasc Surg, 2019, 71(4): 1433 - 1446.

[5] Aumiller WD, Dollahite HA. Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers[J]. JAAPA, 2015, 28(5): 28 - 34.

[6] Dohan ED, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) [J]. Trends in biotechnology, 2009, 27(3): 158 - 167.

[7] Janis JE, Harrison B. Wound Healing: Part I. Basic Science[J]. Plast Reconstr Surg. 2016, 138(3 Suppl): 9S - 17S.

[8] Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2014, 20(4): 267 - 276.

[9] Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma; support for its use in wound healing[J]. Yale J Biol Med, 2010, 83(1): 1 - 9.

[10] Dohan ED, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet - rich fibrin (L-PRF) [J]. Trends Biotechnol, 2009, 27(3): 158 - 167.

[11] Hirase T, Ruff E, Surani S, et al. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review [J]. World J Diabetes, 2018, 9(10): 172 - 179.

[12] Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers [J]. Ann Vasc Surg, 2017, 38: 206 - 211.

[13] Del PT, Tru MM, Andia I, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis [J]. Wound Repair Regen, 2019, 27(2): 170 - 182.

[14] 牛彩丽, 黄锐娜, 徐滋琪, 等. 富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡: 疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(14): 2285 - 2291.

[15] 付鹏, 冯佳丽, 苗婷, 等. 自体富血小板凝胶治疗对糖尿病足溃疡患者修复效果及生活质量的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(7): 858 - 861.

[16] Deng W, Boey J, Chen B, et al. Platelet-rich plasma, bilayered acellular matrix grafting and negative pressure wound therapy in diabetic foot infection[J]. J Wound Care, 2016, 25(7): 393 - 397.

[17] Cieslik-Bielecka, Bold T, Ziolkowski GA, et al. Antibacterial Activity of Leukocyte-and Platelet-Rich Plasma: An In Vitro Study[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9471723.

[18] Cetinkaya RA, Yenilmez E, Petrone P, et al. Platelet-rich plasma as an additional therapeutic option for infected wounds with multi-drug resistant bacteria; in vitro antibacterial activity study [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019, 45(3): 555 - 565.

[19] Mariani E, Canella V, Berlingeri A, et al. Leukocyte presence does not increase microbicidal activity of Platelet-rich Plasma in vitro [J]. BMC Microbiology, 2015, 15(1): 149.

[20] Dhamodharan U, Viswanathan V, Krishnamoorthy E, et al. Genetic association of IL-6, TNF-alpha and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer [J]. Gene, 2015, 565(1): 62 - 67.

[21] Li T, Ma Y, Wang M, et al. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation-promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 297 - 309.

[22] Chiou CS, Wu CM, Dubey NK, et al. Mechanistic insight into hyaluronic acid and platelet-rich plasma-mediated anti-inflammatory and anti-apoptotic activities in osteoarthritic mice [J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(12): 4152 - 4165.

[23] Papait A, Cancedda R, Mastrogiacomo M, et al. Allogeneic platelet-rich plasma affects monocyte differentiation to dendritic cells causing an anti-inflammatory microenvironment, putatively fostering wound healing [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(1): 30 - 43.

[24] Bugliani M, Mossuto S, Grano F, et al. Modulation of Autophagy Influences the Function and Survival of Human Pancreatic Beta Cells Under Endoplasmic Reticulum Stress Conditions and in Type 2 Diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 52.

[25] 李荣娟. 自噬在 PRP 促进糖尿病创面愈合中的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[26] 何敏, 李涛, 王敏, 等. 不同形式富血小板血浆在体外高糖感染创面模型中的抗菌作用 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(23): 2168 - 2172.

[27] 秦新愿, 王江宁. 自体富血小板血浆局部注射治疗糖尿病足溃疡的临床研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(12): 1547 - 1551.

[28] Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, et al. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2017, 23(1): 83 - 99.

[29] Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration [J]. Cell Tissue Bank, 2013, 14(3): 453 - 463.

[30] Ding Y, Cui L, Zhao Q, et al. Platelet-Rich Fibrin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic Mice [J]. Ann Plast Surg, 2017, 79(3): e15 - e19.

[31] Moraschini V, Barboza ED. Use of Platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis [J]. J Periodontol, 2015, 87(3): 281 - 290.

[32] Baćević M, Brković B, Lambert F, et al. Leukocyte-and platelet-rich fibrin as graft material improves microRNA-21 expression and decreases oxidative stress in the calvarial defects of diabetic rabbits [J]. Arch Oral Biol, 2019, 102: 231 - 237.

[33] 杨波, 王少根. 富血小板纤维蛋白在骨再生和创面修复中的应用及机制的研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1705 - 1710.

[34] 武钰翔, 司少艳, 许樟荣, 等. 富白细胞-血小板纤维蛋白促进创面愈合的优势 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(34): 5484 - 5489.

- [35] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(3): e45 - e50.
- [36] Zhang S, Cao D, Xie J, *et al.* Platelet-rich fibrin as an alternative adjunct to tendon-exposed wound healing: A randomized controlled clinical trial [J]. *Burns*, 2019, 45(5): 1152 - 1157.
- [37] Londahl M, Tarnow L, Karlsmark T, *et al.* Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study [J]. *J Wound Care*, 2015, 24(4): 172 - 174, 176 - 178.
- [38] Crisci A, Marotta G, Licito A, *et al.* Use of Leukocyte Platelet (L-PRF) Rich Fibrin in Diabetic Foot Ulcer with Osteomyelitis (Three Clinical Cases Report) [J]. *Diseases*, 2018, Doi: 10.3390/diseases6020030.
- [39] Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, *et al.* Leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study [J]. *Platelets*, 2018, 29(5): 468 - 475.
- [40] 李有佳, 李骏, 曾钊宇. 自体富血小板纤维蛋白凝胶治疗糖尿病足溃疡的效果研究 [J]. *中国医学创新*, 2018, 15(6): 36 - 39.
- [41] Bonazza V, Borsani E, Buffoli B, *et al.* How the different material and shape of the blood collection tube influences the Concentrated Growth Factors production [J]. *Microsc Res Tech*, 2016, 79(12): 1173 - 1178.
- [42] Isobe K, Watanebe T, Kawabata H, *et al.* Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF) [J]. *Int J Implant Dent*, 2017, 3(1): 17.
- [43] Xu Y, Qiu J, Sun Q, *et al.* One-Year Results Evaluating the Effects of Concentrated Growth Factors on the Healing of Intraony Defects Treated with or without Bone Substitute in Chronic Periodontitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4384 - 4389.
- [44] Honda H, Tamai N, Naka N, *et al.* Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model [J]. *J Artif Organs*, 2013, 16(3): 305 - 315.
- [45] Kao CH. Use of concentrate growth factors gel or membrane in chronic wound healing; Description of 18 cases [J]. *Int Wound J*, 2019, 17(1): 158 - 166.
- [46] Broderick CF, Pagnamenta, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1: CD001836.
- [47] 刘坡, 柯昌能, 李维珊, 等. 自体浓缩生长因子治疗小腿慢性难愈合创面 [A]. 中国中西医结合学会烧伤专业委员会. 第15届全国烧伤创疡学术会议论文汇编 [C]. 中国中西医结合学会烧伤专业委员会: 中国中西医结合学会, 2018: 6.
- [48] Bonazza V, Borsani E, Buffoli B, *et al.* How the different material and shape of the blood collection tube influences the Concentrated Growth Factors production [J]. *Microsc Res Tech*, 2016, 79(12): 1173 - 1178.
- [49] Morimoto N, Kakudo N, Matsui M, *et al.* Exploratory clinical trial of combination wound therapy with a gelatin sheet and platelet-rich plasma in patients with chronic skin ulcers: study protocol [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e007733.

(收稿日期: 2020-03-24)

学术编辑: 林新瑜

(上接第 1112 页)

- [9] 姚孟英, 崔冰. 重症监护室护理人员焦虑和抑郁状态调查 [J]. *中国社区医师 (医学专业)*, 2012, 14(18): 294.
- [10] 袁威, 张玲燕, 李冬军, 等. 急诊科患者心理护理干预后心理应激改善及效果研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(4): 133 - 136.
- [11] 张凡, 王兰. 儿科护士对患者安全文化认知现状及影响因素研究 [J]. *护理管理杂志*, 2017, 17(10): 701 - 703.
- [12] 白超群. 护士长管理对护士心理压力水平及工作积极性的影响 [J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(12): 1910 - 1912.
- [13] 黎紫艳. 广州某三甲医院护士心理资本水平调查与影响因素分析 [J]. *广东医学*, 2018, 39(S2): 230 - 233.
- [14] 蒲虹宇, 温贤秀, 雷花, 等. 规范化培训护士心理资本现状及影响因素分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(6): 189 - 193.
- [15] 刘璟莹, 刘彦慧, 杨继鹏. 护理交接班水平现状及其影响因素分析 [J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(7): 538.
- [16] 朱华蓉, 陈飞, 陶莉, 等. 新型冠状病毒肺炎防控期间医疗救治定点医院临床护士的心理应激现状及其影响因素研究 [J]. *现代临床护理*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1570.R.20200224.1059.002.html>.
- [17] 施征宇, 朱美红. 上海市某区社区卫生服务中心医务人员抑郁焦虑情绪调查 [J]. *心理学通讯*, 2019, 2(3): 197 - 203.
- [18] 吴辉, 王甲娜, 胡宝生, 等. 护士抑郁症状与职业紧张关系 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(5): 595 - 597.
- [19] 朱慧, 余玲红, 陈艳, 等. 手术室护士工作生活质量与心理弹性的相关性分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(11): 1247 - 1251.
- [20] 许红, 倪叶彬, 王丽雅, 等. 影响低年资护士心理健康因素的研究进展 [J]. *现代临床护理*, 2017, 16(2): 75 - 78.
- [21] 李霞, 雷艳, 胡德英, 等. 新型冠状病毒肺炎定点医院一线护士心理危机三级干预体系的构建 [J]. *护士进修杂志*, 2020, 35(11): 1015 - 1018.
- [22] 王东博, 华明蕊, 潘悦达, 等. 北京市某三甲医院护士抑郁现状和影响因素分析 [J]. *中国卫生统计*, 2018, 35(2): 225 - 227.

(收稿日期: 2020-04-21)

学术编辑: 梁燕