

# 糖尿病足溃疡难愈性创面的相关研究进展

郭瑞<sup>1</sup>,彭会珍<sup>1,2</sup>,浦仕彪<sup>1</sup>,赵云丽<sup>2</sup>

(1. 云南中医药大学 中药学院,云南 昆明 650500;2. 云南大学 自然资源药物化学教育部重点实验室,云南省特色植物提取实验室,云南省天然产物转化与应用重点实验室,药学院,云南 昆明 650500)

**摘要:**糖尿病患者的下肢并发症已成为全球日益重视的公共卫生问题,作为其中最为严重的并发症,糖尿病足溃疡的发病率、截肢率及病死率显著,且治疗成本高昂。现阶段由于高糖环境的影响该病病情较为复杂,发病机制尚未完全探明,缺乏精准治疗策略,还无法彻底攻克这一痼疾。糖尿病足溃疡需要确定病因机制并评估合并症,以提供正确的治疗方法,这是降低下肢截肢风险的关键。综述了糖尿病足溃疡的高威胁因素、发病机制及当前治疗策略的相关研究,为糖尿病患者慢性难愈性皮肤损伤的预防及选择最佳的临床治疗方法提供参考。

**关键词:**糖尿病足溃疡;高威胁因素;发病机制;治疗手段

**中图分类号:**R969 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-8513(2024)03-0325-11

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种目前临床上常见的慢性代谢性疾病,并发症多,发病率增长趋势较快。国际糖尿病联盟数据显示,2021年全球糖尿病(20~79岁)人群患病率估计为10.5%(5.366亿人),每10个成年人中就有1个糖尿病患者,且未来这个数字还会持续以较快的速度增长<sup>[1]</sup>。糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是一种顽固的多因素疾病,是糖尿病最为严重的并发症之一,是伴有糖尿病周围神经病变和外周血管病变的足部感染、溃疡或组织破坏<sup>[2]</sup>。研究发现,糖尿病患者一生中DFU的发生概率约为19~34%<sup>[3-4]</sup>。周围神经病变、外周血管疾病、外伤感染等是DFU发病的主要诱因<sup>[5]</sup>。DFU容易成为慢性伤口,通常这些伤口难以愈合,会进一步导致截肢,甚至死亡<sup>[6-7]</sup>。并且DFU伤口愈合后溃疡复发率高达40%,截肢后5年的病死率超过70%<sup>[3]</sup>,治疗周期长,费用昂贵。DFU患者不仅在身体上遭受了巨大痛苦,心理和社会方面也面临巨大压力,且与没有足部溃疡的糖尿病患者相比,DFU患者的死亡率过高<sup>[8]</sup>。因此,临床上了解DFU的诱因,明确DFU的发病机制,有助于正确指导糖尿病患者采取早期干预措施,同时提升DFU的治疗水平,减少超额死亡率。

## 1 诱发糖尿病足溃疡的高威胁因素

糖尿病足溃疡由多种相互作用的危险因素引起,其中最常见的主要确定因素包括糖尿病周围神经病变,外周动脉疾病和感染<sup>[9]</sup>。

### 1.1 神经病变

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是指由于长期高糖环境影响,导致机体代谢紊乱,并引发微循环障碍,造成神经缺血、缺氧从而逐渐导致的远端肢体血流灌注障碍和神经功能受损。糖尿病神经病变对周围的感觉、运动和自主神经都有不同程度地影响,是一种对称性、多发性的神经病<sup>[10-11]</sup>。感

收稿日期:2023-03-30。

基金项目:云南省重大科技专项(202202AA100004,202302AA310013);云南省应用基础研究面上项目(202201AT070079);云南省中青年学术和技术带头人后备人才(202305AC16007)。

作者简介:郭瑞(1996-),男,硕士研究生。主要从事中药药理研究。

彭会珍(1998-),女,硕士研究生。主要从事中药学研究。

通信作者:浦仕彪(1982-),男,博士,副教授。主要从事中药药理及临床中药学。

赵云丽(1983-),女,副研究员。主要从事药理毒理研究。

觉性神经缺陷会导致保护性症状的丧失从而使患者难以察觉外伤,使破损的伤口成为细菌等微生物入侵机体的门户而加大感染风险,在高糖微环境下继发形成难愈性溃疡,可作为诱发 DFU 的首要因素<sup>[11]</sup>. 而运动神经病变会导致足底区域的解剖畸形和缺血性死亡,导致部分关节活动受限,跖趾、足跟等承重部位常由于压力急剧升高而出现皮肤破损. 运动和感觉神经病变会共同导致足负荷不等、步态不安全伴疼痛不敏感、畸形关节和超负荷足底不断磨损,并随着时间的推移发展为角化过度,促进溃疡的发展<sup>[10]</sup>. 自主神经病变则会减少腺体的汗液分泌,使皮肤干燥并增加感染和瘙痒的风险<sup>[12]</sup>,导致无汗性和裂缝性皮肤以及真皮屏障破裂,并降低皮肤作为微生物入侵屏障的有效性. 此外,神经病变会导致神经元密度降低,使伤口愈合受损<sup>[13]</sup>.

### 1.2 外周动脉疾病

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是指影响非心脏冠脉和非颅内动脉血管的各种血管疾病,这些疾病导致上肢和/或下肢外周动脉完全或部分闭塞,导致组织缺血和血液供应不足<sup>[14]</sup>. 几乎一半的 DFU 患者患有 PAD,这增加了患者感染,溃疡难愈合和截肢的风险. CaiH 等<sup>[15]</sup>研究发现,与没有下肢动脉疾病的糖尿病患者相比,糖尿病下肢动脉疾病患者的血清 IL1 $\beta$  水平显著升高. 高糖微环境导致糖尿病患者机体葡萄糖代谢失常,从而出现其他异常代谢途径,晚期糖基化终末产物和高水平活性氧的产生和积累最终引发动脉粥样硬化等血管病变,而血管病变会对患者机体的血液、氧气及营养物质供应造成影响,引起肢端缺血、缺氧<sup>[9,16]</sup>,导致伤口愈合延缓,病情持续发展最终出现溃疡加重,严重的甚至会引发坏疽、截肢.

### 1.3 感染

DFU 感染会进一步减慢伤口愈合过程,大约 58% 的 DFU 患者会发生感染<sup>[17]</sup>. 当糖尿病患者足部伤口出现时,由于感知下降伤口被长时间暴露在复杂的外界环境中,病原体相关因素(密度、毒力和相互作用等)以及与宿主相关的免疫缺陷等容易导致感染的发生<sup>[9]</sup>. 如果不及早发现并及时控制感染,它可能会从浅表组织扩散到骨骼和关节等深层结构<sup>[18]</sup>. 然而 DFU 患者由于 DPN 等原因通常不易觉察到自身溃疡及其进展,多是在伤口严重感染导致肢体坏死或产生致命威胁时才能觉察<sup>[19]</sup>. 同时,在糖尿病患者中报道了几种免疫缺陷,这些异常大多与先天免疫有关,似乎在糖尿病患者对感染的易感性中起作用,尤其是耐药病原体<sup>[9]</sup>. 丰富的致病性和非致病性微生物生活于人类的皮肤上. 在被感染的 DFU 创面中,通常可以发现 3 到 5 种不同的微生物,其中革兰氏阳性需氧菌(金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌)球菌是导致 DFU 患者创面感染的最常见致病菌,这些球菌中导致截肢率及死亡率最高的是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌<sup>[5,9]</sup>.

除以上 3 个最重要的影响因素外,文献显示的 DFU 高威胁因素还包括:长期 2 型糖尿病患者,长期肾脏感染,老化,足底压力超负荷,不受控制的体重指数(BMI),视力损伤,不受控制的高胆固醇血症和高血糖症,外伤,尿酸沉积引起的关节运动障碍,老茧等<sup>[20]</sup>.

## 2 糖尿病足溃疡发病机制

DFU 复杂的发病机制与外在环境因素和内在机体因素都有关,其中任何相关因素的调控对疾病的转归都具有重要影响.

### 2.1 多元醇代谢异常

多元醇具有细胞毒性和神经毒性<sup>[21]</sup>,持续高糖环境使人体多元醇代谢通路活化. 一方面神经细胞(雪旺细胞/施万细胞)内的醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)被激活,其中间产物山梨醇和果糖等大量聚集,导致神经组织细胞渗透性肿胀,损伤神经髓鞘及轴突<sup>[22]</sup>;导致神经组织摄取肌醇障碍,使神经元膜上 Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATP 酶的活性下降<sup>[23]</sup>. 最终破坏神经细胞内环境稳定和细胞内的代谢平衡<sup>[24]</sup>. 另一方面还原型辅酶 II(NADPH)被大量消耗,使谷胱甘肽(glutathione, GSH)的转化受阻,含量大幅下降,导致氧化应激增加<sup>[24]</sup>,介导血管内皮细胞损伤,进而推动了 DFU 的病程发展<sup>[25]</sup>. 同时,研究发现多元醇通路活化,还会导致雪旺细胞中 NT-3 诱导分泌的神经生长因子(NGF)合成减少,从而使神经微管合成减少,导致营养供给障碍,损伤神经轴突再生,严重时还会促使细胞凋亡<sup>[23,26]</sup>.

### 2.2 晚期糖基化终末产物的形成

长期高糖微环境的刺激会导致糖的羰基在非酶催化的反应条件下与患者体内蛋白质、脂类和核酸等物质的游离氨基,经过一系列氧化、糖基化反应,生成活性强和危害性大的晚期糖基化终末产物(advanced gly-

ation end products, AGE) (甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸、戊糖、羧甲基精氨酸等)<sup>[5,27]</sup>. AGE 在对胰岛 $\beta$ 细胞产生直接损伤的同时与其特异性晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)、核 RAGE)结合产生一系列包括 MAPK、SAPK/JNK、JAK/STAT、AKT、TGF- $\beta$ -Smad 和 caspase-3/7 等一类促凝血、促氧化应激、促炎症、促凋亡反应,从而影响糖尿病患者创面愈合的进程<sup>[28]</sup>. 此外, AGE 能直接与体内大分子物质(蛋白质、脂质、核酸等)发生交联、聚集,影响其结构和功能,影响机体正常代谢<sup>[29]</sup>. 作为机体高糖微环境代谢重建的直接产物, AGE 的生成和积累可能导致糖尿病患者 DFU 的发生.

### 2.3 氧化应激

伤口愈合各阶段的关键调节剂——活性氧(reactive oxygen species, ROS)<sup>[12]</sup>. 低水平的 ROS 能起到对抗外部病菌侵害促进伤口愈合的作用<sup>[30]</sup>. 而由高血糖引起的过量 ROS 产生,氧化还原失衡,是导致糖尿病伤口无法愈合的主要原因之一<sup>[31]</sup>. 临床研究发现,未愈合的糖尿病伤口被高度氧化的环境浸润,氧化应激增加似乎对周围神经的血液供应、结构和代谢不利<sup>[12,32]</sup>,导致周围神经(雪旺细胞、髓鞘轴突和位于背根神经节的感觉神经元等)系统恶化,引起 DPN<sup>[33]</sup>. 过量的 ROS 会促进炎症因子的表达、氧化损伤以及细胞外基质的破坏,使血管内皮功能发生紊乱,从而参与 DFU 的发生<sup>[34]</sup>. ROS 生成过多,抑制了三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的活性,激活了与糖尿病微血管疾病及并发症发生、发展有关的信号传导途径(多元醇途径、己糖胺途径、PKC 途径和 AGE 形成等)<sup>[35]</sup>,同时这些途径的激活又导致了氧化应激的增加<sup>[12]</sup>.

### 2.4 miRNA 的表达模式异常

创面愈合与 miRNA 的调控作用关系紧密,miRNA 的缺陷将造成间充质干细胞、角质形成细胞、免疫细胞以及血管生成相关细胞的募集和生理功能显著受损,造成皮肤组织的再生功能损伤<sup>[36]</sup>. 高血糖患者体内 miR-155, miR-191, miR-200, miR-15b, miR-200b 和 miR-205-5p 的水平升高,而 miR-132 和 miR-NA-146a 的水平降低. miR-155, miR-191 和 miR-200b 的过度活化导致髓过氧化物酶(MPO)阳性细胞和 C 反应蛋白水平升高,从而导致血管生成标志物胶原蛋白 1,转化生长因子(GF) $\beta$ -1 和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白受损;miR-200, miR-15b 和 miR-205-5p 的过度激活会损伤血管内皮 GF 通路;肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6),白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 和 toll 样受体在 miR-132 和 miRNA-146a 水平降低的情况下被激活<sup>[37]</sup>. 这些途径的过度激活导致炎症标志物水平升高,从而延长炎症期并延迟伤口愈合过程<sup>[37-38]</sup>.

### 2.5 MMP/TIMP 失衡

在创面正常愈合过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)之间的平衡至关重要. 在 DFU 中,高糖微环境和伤口产生引起机体氧化应激性损伤及炎症因子过度释放,MMP(MMP-2、MMP-8、MMP-9、MMP-14)的浓度增加,TIMP(TIMP-1、TIMP-2)浓度降低,造成 MMP/TIMP 比值失衡<sup>[7,39-40]</sup>. 研究表明,高水平的 MMP-1,2,9 会延迟 DFU 的愈合,而 MMP-8 在组织中的高表达可以改善伤口愈合<sup>[7]</sup>. MMP/TIMP 比值增加会导致细胞外基质稳态紊乱,影响真皮成纤维细胞正常生物功能,还会抑制角质形成细胞向伤口部位的迁移并损害胶原蛋白的合成,延迟伤口愈合过程<sup>[39,7]</sup>.

### 2.6 免疫系统失衡

长期血糖过高,可导致患者机体免疫紊乱,免疫功能低下. 1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病,且在 2 型糖尿病的进程中多种免疫功能都有异常表现<sup>[41]</sup>. 研究发现,DFU 免疫表达水平与长期高糖的足部内环境病变的形成有密切关系,糖尿病患者机体或足部免疫功能降低可能是糖尿病足部易发难愈性溃疡的重要因素之一<sup>[42]</sup>. 巨噬细胞进入创面的数量在 DFU 伤口愈合过程中减少<sup>[43]</sup>,患者体内白细胞和其他免疫相关细胞的吞噬功能降低,使炎症因子(IL-1 $\beta$ 、INOS 等)在 DFU 创面的分泌增多、持续时间延长以补偿白细胞活性的下降,导致血管内皮细胞及成纤维细胞功能下降,最终伤口肉芽组织的形成受阻<sup>[44-46]</sup>,使伤口愈合延缓. 同时,由于足部免疫水平下降 DFU 创面的易感染性增加.

### 2.7 其他

干细胞数量及分布在皮肤伤口出现时发生变化,参与伤口愈合过程. 田晓红等<sup>[47]</sup>通过研究糖尿病大鼠

伤口愈合不同时期体内干细胞的动态变化和伤口的愈合率,认为干细胞数量减少、活性下降可能是糖尿病伤口难愈性的关键机制之一.血管生成抑制素结合蛋白(angiomotin, Amot)对血管生成和创面愈合有正向调节作用,能调控血管内皮细胞的迁移,促进管状结构的形成.褚月颀等<sup>[48]</sup>研究发现糖尿病小鼠后肢缺血性溃疡创面组 Amot mRNA 的表达量明显少于正常组,DFU 创面严重影响了 Amot 的表达<sup>[49]</sup>.瘦素(Leptin)是一种能调节能量平衡的脂肪因子,同时也是一种能促进伤口愈合的促生长因子<sup>[49-50]</sup>.刘桢等<sup>[50]</sup>研究发现,糖尿病创面患者通常患有高 Leptin 血症,在糖尿病溃疡边缘皮肤组织中 Leptin 及其受体 mRNA 的表达降低,且敏感性下降,阻碍了创面愈合的信号传导,阻碍了创面的正常愈合<sup>[49]</sup>.在创面愈合过程中神经肽 P 物质(substance P, SP)激活成纤维细胞生长因子表达,参与调控表皮干细胞的增殖、迁移和分化,促进创面愈合<sup>[51]</sup>.由于糖尿病患者局部皮肤中的含糖量高于正常皮肤,然而 SP 合成减少,代谢加快,最终导致溃疡难以愈合<sup>[52]</sup>.

DFU 致病机制十分复杂,在高糖微环境的影响下机体代谢异常,内外因素都会影响溃疡的发生、发展见图 1. 以上所述的 DFU 发病机制还有待进行更深入的探索和研究.

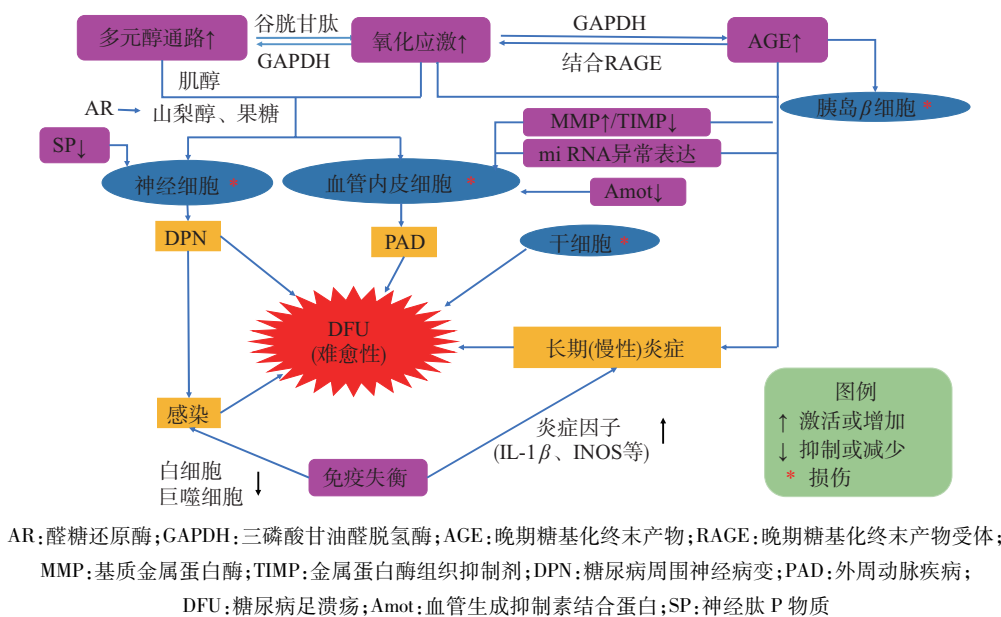


图 1 DFU 发病机制

### 3 糖尿病足溃疡的治疗

#### 3.1 糖尿病周围神经病变的治疗

DPN 是增加患者 DFU 产生的一个紧要因素,下肢感觉的丧失,使患者难以察觉足部受到的创伤,加大伤口感染概率.高血糖是 DPN 一个易管理的危险因素,严格控制患者血糖是 DPN 管理的主要策略和特征<sup>[53]</sup>.于糖尿病患者而言,胰腺移植是现阶段恢复胰岛素分泌,有效恢复正常血糖的唯一已知的疗法.一些研究表明,DPN 患者接受胰腺移植治疗后,运动和感觉神经病变短期内有所改善,但长期研究发现其改善效果并不突出<sup>[53-54]</sup>.

药物治疗常用药物有抗氧化应激药物  $\alpha$ -硫辛酸,改善神经微循环药物前列腺素 E1、山莨菪碱、己酮可可碱等,神经营养素药物维生素 B1、B12、甲钴胺、神经节苷脂、神经生长因子等<sup>[55]</sup>.这三类药物在临床常联合运用以增强效果,且主要用于治疗痛性神经病变,拮抗氧化应激、改善神经微循环及神经营养治疗,但是临床不良反应较大<sup>[56]</sup>.高压氧疗法作为一种新型的治疗方法在改善周围神经因血液供应异常引起的缺氧症状的同时有助于改善机体组织微循环及细胞代谢,促进胰岛功能提高,降低伤口感染概率<sup>[57-58]</sup>.研究发现,在采取药物治疗的同时,配合高压氧辅助治疗,可以达到更好的治疗效果.

中医治疗 DPN 的方法有浸洗法、中药内服法、针灸和按摩等<sup>[59]</sup>.浸洗法主要用于无皮肤溃疡、水肿的患者;内服中药有黄芪、当归、白芍、桂枝、鸡血藤、丹参等,然而大部分方药的药理尚不清楚,且中医讲究辨证论

治,方药难以统一;针灸治疗和按摩可缓解肢体疼痛和患者麻木的症状<sup>[56,59]</sup>。

目前,基于使用源自脂肪组织的间充质干细胞的治疗被认为是针对DPN的潜在治疗方法。这些疗法可促进促血管生成、神经保护和抗炎因子的产生,对疾病的临床表现有积极影响<sup>[60]</sup>。另一方面,使用低剂量IL-6的生物疗法已被证明可以促进血流量的改善,减少慢性炎症,并使周围神经纤维再生。因此,IL-6可能被证明是保护和/或恢复周围神经功能的有效治疗方法<sup>[61]</sup>。

### 3.2 外周动脉疾病的治疗

PAD是一种动脉粥样硬化性血管狭窄或堵塞导致的外周动脉血流受阻的常见疾病,大约一半的DFU患者同时存在PAD<sup>[62]</sup>,PAD的存在与足部溃疡愈合缓慢(或加重),下肢截肢,及随后的心脑血管事件和过高的病死率关系密切<sup>[63]</sup>。糖尿病患者由于小血管(毛细血管)和大血管(动脉和静脉)血流量减少或血管生成减少而出现缺血,可通过供应伤口解剖区域的足动脉血运重建来治疗,以尝试恢复最低皮肤灌注压力 $\geq 40$  mmHg、TcPO<sub>2</sub> $\geq 25$  mmHg或脚趾压力 $\geq 30$  mmHg能增加DFU愈合的可能性<sup>[9,64]</sup>。然而,DFU外周血管病变患者的下肢血运重建是一个特别高风险的手术,于患者来说成功的风险获益比不利。

所有糖尿病及DFU的患者都应积极接受心血管风险管理,包括戒烟、控制血糖、治疗高血压和开具他汀类药物以及低剂量阿司匹林或氯吡格雷<sup>[64]</sup>。糖尿病PAD中医将其归于“血痹”、“脉痹”、“脱疽”等范畴。活血化瘀中药如水蛭、丹参、川芎等,主要起到扩张血管、增加机体血流量、加快血流速度、改善血流动力学、改善血管内皮细胞功能、抑制组织异常增生及炎症反应等作用,对糖尿病PAD患者起到改善血液循环、减轻症状的作用<sup>[65]</sup>。

### 3.3 感染与清创治疗

DFU患者截肢的主要原因是感染,然而患者发生感染的概率较高,超过50%的患者就诊时已出现伤口感染。DFU感染患者需首先接受经验性抗生素治疗,随后根据细菌培养中获得的结果和经验性处理的反应修改治疗方案<sup>[9,66]</sup>。轻度感染的患者至少需口服抗生素治疗1~2周,重度感染治疗2~4周,当并发骨髓炎时,患者截肢的风险增加<sup>[9,67]</sup>。经验性抗生素治疗推荐:头孢氨苄、双氯西林、克林霉素或阿莫西林/克拉维酸,用于轻症病例;万古霉素+舒巴坦/氨苄西林、莫西沙星、头孢西丁或头孢替坦,用于中症病例;万古霉素+他唑巴坦/哌拉西林、西司他丁/亚胺培南、美罗培南或多尼培南,用于重症病例<sup>[68]</sup>。最令DFU感染患者担忧的问题是革兰氏阴性菌,这些微生物产生 $\beta$ -内酰胺酶或碳青霉烯类,能引起对甲环素的耐药,且对万古霉素有中等耐药性<sup>[69]</sup>。

当感染或骨髓炎出现时,细菌等病原体可沿肌腱进行扩散,因此及时清除创面的坏死和感染组织是控制病情进展帮助皮肤创面重塑的重要手段。清创治疗可减少创面细菌数量、刺激局部生长因子的表达,在促进伤口愈合的同时还可以降低创面局部压力<sup>[70]</sup>。清创术的种类很多,有物理清创术(机械清创、锐器/手术清创、超声清创、水刀清创等)、自溶清创术、酶清创术(菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶)或生物清创术(蛆虫清创法)<sup>[71-72]</sup>。总之,DFU患者情况符合清创指征时,积极进行彻底的个体化清创治疗是一个较好的选择。

### 3.4 外用敷料

在清创术后,创面建议使用敷料覆盖,既能给伤口提供长期有效的湿润温暖环境、调节渗液、自溶性清创、促生长和透氧等,又能一定程度上隔绝外部病菌,降低创面感染概率<sup>[73-74]</sup>。基础类敷料有干纱布、油纱、水胶体、水凝胶、薄膜、海绵泡沫和海藻酸盐,其中水凝胶和薄膜类敷料对促进创面愈合具有关键作用;抗菌类敷料有银离子敷料、含碘敷料、医用级蜂蜜敷料、抗菌素敷料、溶菌酶敷料,其中银离子敷料在抗菌的基础上可以改善伤口愈合环境,滋润和软化坏死组织,清洁伤口,提高感染消退率和DFU愈合率<sup>[75-76]</sup>;新型复合敷料有组织工程生物敷料、生长因子敷料、羊膜敷料、透明质酸敷料、胶原蛋白敷料、甲壳素敷料、纤维素敷料、丝素蛋白敷料、葡萄糖敷料等多种形式的复合敷料,本类敷料对DFU疗效显著,但其价格高昂;中医膏药敷料是以中医膏药为基底与基础敷料结合而制作的敷料,多为院内制剂,在各地中医院内使用,适合用于外科疮疡起始、成脓、熟溃等各阶段,多项研究均表明使用中医膏药能改善DFU伤口感染、愈合的情况<sup>[77]</sup>。

### 3.5 卸载创面压力

Delbridge等<sup>[78]</sup>认为剪切应力是一个主要的致病因素,并指出导致皮肤深处组织分解的主要原因是剪切

应力而不是垂直负荷.研究发现 DFU 患者的足底剪切应力及足底压力分布异常,DPN 患者足底剪切力比对照组高<sup>[78-79]</sup>,因此可通过缓解足底剪切应力和压力加速糖尿病创面愈合.目前应用最普遍的减压装置包括全接触石膏支具(治疗神经性 DFU)、可拆卸石膏支具(不适用于治疗 PAD 和感染性 DFU)、矫形设备(髌骨-肌腱负重矫形器)及定制的鞋和鞋垫等<sup>[73,80]</sup>.如果没有其他生物力学卸载可用,合适的治疗鞋搭配毡状泡沫鞋垫是一个较好的选择,且仅当高危患者保守治疗失败时,才使用手术减负荷<sup>[81]</sup>.

### 3.6 辅助治疗

氧气的作用在伤口愈合阶段中举足轻重,它参与了胶原蛋白合成、细胞增殖、再上皮化和微生物防御等过程<sup>[82]</sup>.目前常用的氧疗方法有高压氧疗和局部氧疗.高压氧辅助治疗 DFU 疗效明确且已应用多年,研究显示高压氧疗可有效治疗 Wagner3 级和 4 级溃疡患者<sup>[83]</sup>,长期使用可减少中性粒细胞的募集和粘附,增加氧分散到受损组织,减少炎症,并加速 DFU 患者的愈合<sup>[84-85]</sup>.局部氧疗通过氧疗仪器或氧敷料直接向溃疡创面供氧,使创面组织的氧携带量增加,DFU 愈合时间缩短<sup>[86]</sup>.

负压疗法(negative pressure wound therapy, NPWT)可用于浅表伤口的治疗和深部伤口的引流,并能清除伤口的坏死组织和渗出物,刺激血管和肉芽组织生成,减少细菌感染,从而缩短 DFU 的愈合时间,改善其创面愈合质量<sup>[87-88]</sup>.NPWT 改善糖尿病患者术后足部伤口、溃疡的愈合较伤口敷料有明显优势,并且缩短了愈合时间<sup>[89]</sup>.

### 3.7 其他

除上述方法外,干细胞疗法治疗 DFU 一直是个热门话题,且干细胞移植治疗 DFU 在临床应用广泛.大量研究表明,骨髓<sup>[90]</sup>、脂肪<sup>[91]</sup>、脐带<sup>[92]</sup>和平滑肌<sup>[93-94]</sup>来源的干细胞或/与间充质干细胞移植是治疗 DFU 非常有前途的选择.间充质干细胞的应用是安全有效的,没有临床上可见的不良反应,因此可能有助于预防无并发症的 DFU 的大截肢<sup>[95]</sup>,但是在最适用的细胞类型选择、给药途径和剂量方面仍有一些挑战,且干细胞治疗的长期效果还未确定.

正常的伤口愈合级联反应是由生长因子、细胞因子、不同的 MMP、炎症细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞等进行很好地协调和同步<sup>[96]</sup>.生长因子是生物活性多肽,参与愈合过程的所有阶段<sup>[97]</sup>,多种生长因子及其综合应用在促进 DFU 愈合过程中显示出潜力<sup>[98-99]</sup>.生长因子还具有较好的安全性,但缺乏不同生长因子临床的优势比较,且多数生长因子的精确作用机制尚未明确<sup>[100]</sup>.

臭氧治疗的精密机制还未探明,但可能与内源性生长因子的调节、抗氧化能力、血液流变调节、病原体灭活有关,臭氧疗法(单药治疗或联合对照治疗)能明显加速 DFU 伤口面积的改善,降低截肢率<sup>[101]</sup>.体外冲击波疗法(extracorporeal shockwave therapy, ESWT)被认为可以通过 VEGF 和内皮一氧化氮合酶促进血管生成来刺激伤口愈合,还被认为能传播免疫应答和成纤维细胞增殖<sup>[102]</sup>.DFU 患者在接受 ESWT 治疗后溃疡愈合时间可能更短<sup>[103]</sup>.电刺激(electrical stimulation, ES)已被建议作为 DFU 辅助治疗,以改善慢性溃疡的愈合速率<sup>[104]</sup>.体外研究发现,ES 治疗能改善多种与伤口愈合有关的细胞迁移和生长因子释放.且 ES 似乎还具有抑菌作用<sup>[105]</sup>.

## 4 结语与展望

下肢截肢患者曾患有 DFU 的概率为 85%<sup>[9]</sup>,而在糖尿病人群中,足部溃疡的发病率很高.DFU 是全球急速扩增的糖尿病患者群体愈发关注的问题.DFU 给患者的身体、心理、经济和社会生活等各方面都带来了巨大影响.预防和治疗 DFU 需要多学科多方面综合防控,需要个体化综合防治,糖尿病患者及早及时了解诱发 DFU 的危险因素、致病机制和治疗方法有助于患者自我管理并采取最符合自身的防治措施,从而最大程度控制 DFU 的转归.DFU 的各种治疗手段各有优劣,但由于高糖环境影响其发病机制复杂多变,根据患者自身情况采取个体化综合治疗是现阶段控制病情发展,提高治愈率,减少患者截肢及死亡率的最佳选择.同时 DFU 发病机制的精确化亟待更深入的探索挖掘,从而研发新兴治疗方法,彻底攻克这一顽疾.

### 参考文献:

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country - level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

- [2] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. International working group on the diabetic foot. definitions and criteria for diabetic foot disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3268.
- [3] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367 – 2375.
- [4] FLORES – ESCOBAR S, ÁLVARO – AFONSO F J, GARCÍA – ÁLVAREZ Y, et al. Ultrasound – assisted wound (UAW) debridement in the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta – analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1911.
- [5] 朱信霖, 廖万清, 张超, 等. 糖尿病足溃疡发病机制及治疗[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2023, 37(04): 367 – 372.
- [6] ZHANG W Q, TANG W, HU S Q, et al. C – reactive protein and diabetic foot ulcer infections: a meta – analysis[J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(3): 537 – 543.
- [7] ZHANG W Q, TANG W, HU S Q, et al. Effect of matrix metalloproteinases on the healing of diabetic foot ulcer: a systematic review [J]. *J Tissue Viability*, 2023, 32(1): 51 – 58.
- [8] SALUJA S, ANDERSON S G, HAMBLETON I, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta – analysis[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(2): 211 – 218.
- [9] PEREZ – FAVILA A, MARTINEZ – FIERRO M L, RODRIGUEZ – LAZALDE JG, et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(11): 714.
- [10] WANG X, YUAN CX, XU B, et al. Diabetic foot ulcers: classification, risk factors and management[J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(12): 1049 – 1065.
- [11] 张帅. 糖尿病足溃疡治疗研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2022, 37(2): 61 – 64.
- [12] DENG L, DU C, SONG P, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8852759.
- [13] CHAKRABORTY R, BORAH P, DUTTA P P, et al. Evolving spectrum of diabetic wound: mechanistic insights and therapeutic targets[J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(9): 696 – 716.
- [14] MORLEY R L, SHARMA A, HORSCH A D, et al. Peripheral artery disease[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5842.
- [15] CAI H, WANG P, ZHANG B, et al. Expression of the NEK7/NLRP3 inflammasome pathway in patients with diabetic lower extremity arterial disease[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2): e001808.
- [16] 宋薇, 解嘉慧, 肖宇. 糖尿病足溃疡的危险因素与治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(4): 88 – 91.
- [17] MENDES J J, LEANDRO C I, BONAPARTE D P, et al. A rat model of diabetic wound infection for the evaluation of topical antimicrobial therapies[J]. *Comp Med*, 2012, 62(1): 37 – 48.
- [18] DU F, MA J, GONG H, et al. Microbial infection and antibiotic susceptibility of diabetic foot ulcer in China: literature review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 881659.
- [19] LONG M, ROJO de la VEGA M, WEN Q, et al. An essential role of NRF2 in diabetic wound healing[J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 780 – 793.
- [20] MARIADOSS A V A, SIVAKUMAR A S, LEE C H, et al. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113134.
- [21] TIGCHELAAR C, van ZUYLEN M L, HULST A H, et al. Elevated cerebrospinal fluid glucose levels and diabetes mellitus are associated with activation of the neurotoxic polyol pathway[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1098 – 1107.
- [22] SZTANEK F, MOLNÁRNÉ MOLNÁR Á, BALOGH Z. Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában [The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy] [J]. *Orv Hetil*, 2016, 157(49): 1939 – 1946.
- [23] 张鹏, 张年荣, 谢紫洁, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2020, 34(2): 170 – 173.
- [24] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(5): 598 – 602.
- [25] OYAMA T, MIYASITA Y, WATANABE H, et al. The role of polyol pathway in high glucose – induced endothelial cell damages [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 73(3): 227 – 234.
- [26] SUZUKI T, SEKIDO H, KATO N, et al. Neurotrophin – 3 – induced production of nerve growth factor is suppressed in Schwann cells exposed to high glucose: involvement of the polyol pathway[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(6): 1430 – 1438.
- [27] 安春耀, 刘德山. 晚期糖基化终末产物与糖尿病周围神经病变关系新进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(15): 3062 – 3067.
- [28] XIE Y, YU N, CHEN Y, et al. HMGB1 regulates P – glycoprotein expression in status epilepticus rat brains via the RAGE/NF –  $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1691 – 1700.
- [29] 张黎, 任锦丽, 张召锋. 晚期糖基化终末产物与糖尿病血管并发症[J]. *中国食物与营养*, 2017, 23(7): 76 – 79 + 83.

- [30] DUNNILL C, PATTON T, BRENNAN J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS – modulating technologies for augmentation of the healing process[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(1): 89 – 96.
- [31] CANO SANCHEZ M, LANCEL S, BOULANGER E, et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(8): 98.
- [32] OBROSOVA I G. Update on the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2003, 3(6): 439 – 445.
- [33] ROSENBERGER D C, BLECHSCHMIDT V, TIMMERMAN H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(4): 589 – 624.
- [34] CHEN H, GUO Y, ZHANG Z, et al. Symbiotic algae – bacteria dressing for producing hydrogen to accelerate diabetic wound healing[J]. *Nano Lett*, 2022, 22(1): 229 – 237.
- [35] 彭智, 黄海华, 郭晓瑞, 等. 糖尿病足病因研究进展[J]. *广东医学*, 2010, 31(11): 1500 – 1502.
- [36] LI D, LANDÉN N X. MicroRNAs in skin wound healing[J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(S1): 12 – 14.
- [37] AWASTHI A, CORRIE L, VISHWAS S, et al. Gut dysbiosis and diabetic foot ulcer: role of probiotics[J]. *Pharmaceutics*. 2022, 14(11): 2543.
- [38] AWASTHI A, VISHWAS S, GULATI M, et al. Expanding arsenal against diabetic wounds using nanomedicines and nanomaterials: Success so far and bottlenecks[J]. *J. Drug Deliv Sci Tec*, 2022, 74: 103534.
- [39] 王轩宇, 阙华发. 细胞外基质在糖尿病足溃疡防治研究中的应用进展[J]. *中南药学*, 2021, 19(9): 1865 – 1870.
- [40] LOBMANN R, AMBROSCH A, SCHULTZ G, et al. Expression of matrix – metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non – diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 1011 – 1016.
- [41] ZHOU T, HU Z, YANG S, et al. Role of adaptive and innate immunity in Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7457269.
- [42] 吴标良, 唐乾利, 冯烈, 等. 糖尿病足部免疫表达和烧伤皮肤再生医疗技术干预治疗的影响[J]. *上海医学*, 2014, 37(7): 610 – 613, 641.
- [43] MARUYAMA K, ASAI J, LI M, et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170: 1178 – 1191.
- [44] LIU D, YANG P, GAO M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(4): 565 – 582.
- [45] MIRZA RE, KOH T J. Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing[J]. *Cytokine*, 2015, 71(2): 409 – 412.
- [46] 胡啸明, 柳国斌. 巨噬细胞自噬极化效应在糖尿病性溃疡愈合中的作用及中医药应用展望[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(12): 950 – 954.
- [47] 田晓红, 柏树令, 田伟, 等. 表皮干细胞在糖尿病创面愈合过程中的动态变化[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 21(7): 693 – 697.
- [48] 褚月颖, 王鹏华, 李代清, 等. 血管抑素结合蛋白在糖尿病后肢缺血性溃疡小鼠创面肉芽组织中的表达[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 553 – 555.
- [49] 杨婷, 柳国斌. 糖尿病足溃疡难愈的分子生物学机制研究现状[J]. *云南中医学院学报*, 2015, 38(4): 96 – 100.
- [50] 刘桤, 王静舒. 中西医结合治疗对糖尿病足部溃疡患者血清瘦素及受体影响的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(5): 1043 – 1045.
- [51] 赖西南. 感觉神经肽 P 物质在损伤修复中的作用及分子机制[J]. *创伤外科杂志*, 2008, 10(6): 559 – 561.
- [52] GALKOWSKA H, OLSZEWSKI W L, WOJEWODZKA U, et al. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers[J]. *J Surg Res*, 2006, 134(2): 252 – 258.
- [53] TANG H Y, JIANG A J, MA J L, et al. Understanding the signaling pathways related to the mechanism and treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(9): 2119 – 2127.
- [54] KENNEDY W R, NAVARRO X, GOETZ F C, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(15): 1031 – 1037.
- [55] 于敏, 薛天宇, 张鑫, 等. 糖尿病周围神经病变药物治疗研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2022, 45(5): 473 – 476.
- [56] 聂竹青. 糖尿病周围神经病变中西医药物治疗研究进展[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(22): 125 – 128.
- [57] 蒲志宏, 王健, 冉文迪. 高压氧及多学科干预治疗老年 2 型糖尿病足神经病变研究[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(31): 10 – 12.

- [58] 曾宪忠,刘飏,李毅. 高压氧治疗糖尿病足的疗效评价及对患者血清 VEGF、bFGF 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016,26(19):110-113.
- [59] 薛婧. 糖尿病周围神经病变危险因素及治疗研究进展[J]. 中国城乡企业卫生,2022,37(8):33-35.
- [60] OSES C, OLIVARES B, EZQUER M, et al. Preconditioning of adipose tissue – derived mesenchymal stem cells with deferoxamine increases the production of pro – angiogenic, neuroprotective and anti – inflammatory factors: potential application in the treatment of diabetic neuropathy[J]. PLoS One,2017,12(5):e0178011.
- [61] COX A A, SAGOT Y, HEDOU G, et al. Low – dose pulsatile interleukin – 6 as a treatment option for diabetic peripheral neuropathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2017,2(8):89.
- [62] PROMPERS L, HUIJBERTS M, APELQVIST J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study[J]. Diabetologia,2007,50(1):18-25.
- [63] ELGZYRI T, LARSSON J, THÖRNE J, et al. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2013,46(1):110-117.
- [64] HINCHLIFFE R J, BROWNRIGG J R, APELQVIST J, et al. International working group on the diabetic foot. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev,2016,32(Suppl 1):37-44.
- [65] 贺爽,朱彦. 活血化瘀中药治疗糖尿病外周动脉疾病的研究进展和临床应用前景[J]. 天津中医药,2017,34(3):145-149.
- [66] NIKOLOUDI M, ELEFThERIADOU I, TENTOLOURIS A, et al. Diabetic foot infections: update on management[J]. Curr Infect Dis Rep,2018,20(10):40.
- [67] GRENNAN D. Diabetic foot ulcers[J]. JAMA,2019,321(1):114.
- [68] BERGMAN S, SHAH P J. Diabetic foot infections. infection primary care[M]. Fort Knox, KY, USA: Army Center for Substance Abuse Programs,2016:26.
- [69] MELETIS G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives[J]. Ther Adv Infect Dis,2016,3(1):15-21.
- [70] 郭光华,朱峰,闵定宏,等. 糖尿病足合并难愈性创面外科治疗全国专家共识(2020版)[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(4):256-263.
- [71] HINGORANI A, LAMURAGLIA G M, HENKE P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the society for vascular surgery in collaboration with the American podiatric medical association and the society for vascular medicine[J]. J Vasc Surg,2016,63(Suppl 2):3-21.
- [72] MOHD ZUBIR MZ, HOLLOWAY S, MOHD NOOR N. Maggot therapy in wound healing: a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(17):6103.
- [73] 董家乐,牛烁,韩威,等. 糖尿病糖尿病足溃疡治疗研究进展[J]. 医学综述,2022,28(6):1198-1204.
- [74] BROUSSARD K C, POWERS J G. Wound dressings: selecting the most appropriate type[J]. Am J Clin Dermatol,2013,14(6):449-459.
- [75] LUO Y, LI L, ZHAO P, et al. Effectiveness of silver dressings in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta – analysis[J]. J Wound Care,2022,31(11):979-986.
- [76] HUANG C, WANG R, YAN Z. Silver dressing in the treatment of diabetic foot: a protocol for systematic review and meta – analysis[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(7):e24876.
- [77] 曾梓咏,郭伟光,张海丽. 不同种类敷料在糖尿病足溃疡伤口治疗中的应用[J]. 医学研究杂志,2021,50(5):157-160+146.
- [78] DELBRIDGE L, CTERCTEKO G, FOWLER C, et al. The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot[J]. Br J Surg,1985,72(1):1-6.
- [79] YAVUZ M. American society of biomechanics clinical biomechanics award 2012: plantar shear stress distributions in diabetic patients with and without neuropathy[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon),2014,29(2):223-229.
- [80] 米雪,刘庆阳. 糖尿病足溃疡中西医治疗进展[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(7):25-38.
- [81] BUS S A, ARMSTRONG D G, VAN DEURSEN R W, et al. International working group on the diabetic foot. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev,2016,32(Suppl 1):25-36.
- [82] de SMET G H J, KROESE L F, MENON A G, et al. Oxygen therapies and their effects on wound healing[J]. Wound Repair Re-

- gen,2017,25(4):591-608.
- [83] ERDOĞAN A, DÜZGÜN A P, ERDOĞAN K, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcers based on Wagner classification[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57(6):1115-1119.
- [84] BAIULA M, GRECO R, FERRAZZANO L, et al. Integrin-mediated adhesive properties of neutrophils are reduced by hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic non-healing wound[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237746.
- [85] CHEN C Y, WU R W, HSU M C, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial[J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2017, 44(6):536-545.
- [86] HAYES PD, ALZUHIR N, CURRAN G, et al. Topical oxygen therapy promotes the healing of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study[J]. *J Wound Care*. 2017, 26(11):652-660.
- [87] CHEN L, ZHANG S, DA J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10830-10839.
- [88] SINGH D, CHOPRA K, SABINO J, et al. Practical things you should know about wound healing and vacuum-assisted closure management[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(4):839-854.
- [89] LIU Z, DUMVILLE J C, HINCHLIFFE R J, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10):CD010318.
- [90] DAMA G, DU J, ZHU X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a promising therapeutic option for the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 195:110201.
- [91] ÁLVARO-AFONSO F J, SANZ-CORBALÁN I, LÁZARO-MARTÍNEZ J L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical studies[J]. *Angiology*, 2020, 71(9):853-863.
- [92] ZHANG C, HUANG L, WANG X, et al. Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):451.
- [93] GORECKA J, GAO X, FERREYDOONI A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived smooth muscle cells increase angiogenesis and accelerate diabetic wound healing[J]. *Regen Med*, 2020, 15(2):1277-1293.
- [94] GAO X, GAO M, GORECKA J, et al. Human-induced pluripotent stem-cell-derived smooth muscle cells increase angiogenesis to treat hindlimb ischemia[J]. *Cells*. 2021, 10(4):792.
- [95] NALISA D L, MONERUZZAMAN M, CHANGWE G J, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: theory and practice[J]. *J Diabetes Res*, 2022:6028743.
- [96] PATEL S, SRIVASTAVA S, SINGH M R, et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108615.
- [97] FRANK S, HÜBNER G, BREIER G, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(21):12607-12613.
- [98] MARTÍ-CARVAJAL A J, GLUUD C, NICOLA S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(10):CD008548.
- [99] ZUBAIR M, AHMAD J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: a detailed review[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(2):207-217.
- [100] 杨忠振, 刘国龙, 车海杰, 等. 新型生物疗法治疗糖尿病足溃疡进展[J]. *中国医刊*, 2022, 57(8):836-840.
- [101] WEN Q, LIU D, WANG X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(4):853-870.
- [102] EVERETT E, MATHIOUDAKIS N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1):153-165.
- [103] HITCHMAN L, TOTTY J, SMITH G E, et al. Extracorporeal shockwave therapy compared with standard care for diabetic foot ulcer healing: An updated systematic review[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(6):2303-2320.
- [104] ISSEROFF RR, DAHLE SE. Electrical stimulation therapy and wound healing: where are we now? [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2012, 1(6):238-243.
- [105] MELOTTO G, TUNPRASERT T, FORSS J R. The effects of electrical stimulation on diabetic ulcers of foot and lower limb: a systematic review[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(7):1911-1933.