

• 修复重建外科 30 周年专辑 •

糖尿病足慢性创面治疗的新进展



王江宁, 高磊

首都医科大学附属北京世纪坛医院矫形外科(北京 100038)



王江宁: 主任医师, 教授, 博士研究生导师。首都医科大学附属北京世纪坛医院副院长兼矫形外科学科带头人, 享受国务院特殊津贴。现任中华预防医学会组织感染与损伤防治专业委员会主任委员, 中国康复医学会修复重建外科专业委员会常委、创面治疗学组组长, 教育部科技进步奖评审专家, 国家自然科学基金行评专家。

【摘要】 糖尿病足是糖尿病患者严重并发症之一, 由糖尿病合并不同程度的下肢血管及神经病变而引起足部改变, 形成的创面可经久不愈, 严重者可导致骨髓感染、骨质破坏, 具有较高的致残、致死率。目前对于糖尿病足慢性创面的治疗方法多种多样, 均是在内科控制血糖、抗感染、降血脂、改善微循环、营养神经基础上, 采取外科方法治疗, 包括对于严重感染的慢性创面采取短时间内坏死组织清创, 防止感染扩散致使下肢感染平面上移; 蛆虫生物清创技术及臭氧化学清创技术将在控制感染的同时促进肉芽组织生长; 针对感染控制后的难愈合创面采取植皮、皮瓣移植、皮肤牵张闭合器修复软组织缺损, 或者应用脂肪移植、富血小板血浆及富血小板纤维蛋白等进行组织修复。针对下肢血管病变的糖尿病足患者, 重建下肢血供有利于慢性缺血创面恢复, 可行介入治疗改善患者下肢血供, 下肢动脉旁路移植改善血供, 腰交感神经节毁损术改善下肢周围血管微循环灌注, 下肢血管体外循环加压灌注疗法进行血管网扩增, 胫骨横向搬移技术行下肢微循环重建; 对于糖尿病足周围神经病变形成的溃疡创面, 如夏克足, 则应用外固定架技术、全接触石膏技术行患足减负治疗以促进愈合; 矫形鞋具的制备对于糖尿病足创面愈合后复发可以起到最大限度的保护作用。

【关键词】 糖尿病足; 慢性创面; 综合治疗

New progress in the treatment of chronic wound of diabetic foot

WANG Jiangning, GAO Lei

Department of Orthopaedics, Beijing Shijitan Hospital, CMU, Beijing, 100038, P.R.China

Corresponding author: WANG Jiangning, Email: dlwangjn@vip.sina.com

【Abstract】 Diabetic foot is one of the serious complications of diabetic patients. It is caused by diabetes combined with different degrees of lower extremity vascular lesions and neuropathy, and the wound can not heal for a long time. The serious results can cause bone marrow infection, bone destruction, and have high disability and death rate. At present, there are various treatment methods for diabetic foot chronic wound. On the basis of internal medicine controlling blood sugar, anti infection, lowering blood lipid, improving microcirculation and nourishment nerve, the surgical method is adopted, including the debridement of the necrosis in a short time to prevent the infection from spreading; maggot biological debridement and ozone chemical debridement will promote the growth of granulation tissue while controlling infection. Skin grafting, skin flap transplantation, skin distraction closure can be used to repair soft tissue defects, or fat transplantation, platelet-rich plasma, and rich blood are used for the refractory wound after infection control. In patients with diabetic foot, the reconstruction of lower limb blood supply is beneficial to the recovery of chronic ischemic wounds.

It is feasible to improve the blood supply of the lower extremities, improve the blood supply of the lower extremity artery bypass grafting, and improve the microcirculation of the peripheral vessels around the lower extremities. Lower extremity vascular bypass pressure perfusion therapy for vascular network expansion, tibia lateral moving technique for lower limb microcirculation reconstruction. For diabetic foot ulcer caused by peripheral neuropathy, such as Charcot foot, while the application of external fixator, total contact cast technology of affected foot for reducing treatment to promote wound healing; the preparation of orthopedic shoes can play a maximum protective effect on the healing of diabetic foot wound healing.

【Key words】 Diabetic foot; chronic wound; complex treatment

由于环境因素如生活方式、家族遗传以及饮食方式,目前糖尿病影响着全球 3.87 亿人的身体健康,估计到 2030 年,糖尿病患者人数将达到 5.52 亿人,或每 10 名成年人中就有 1 人患病^[1];预计到 2040 年,糖尿病患者人数可增至 6.42 亿人^[2]。糖尿病是全球十大致死原因之一,已被视为“21 世纪的全球流行病”^[3]。

在糖尿病患者中,足部溃疡非常常见,15% 的糖尿病患者都在遭受足部溃疡的折磨,并且导致了 84% 的与糖尿病相关的下肢截肢^[4]。糖尿病患者的下肢截肢率 40 倍于正常人。溃疡、截肢、死亡是糖尿病足的三大最终结局。目前,根据预测,全球范围内每 20 秒就有 1 例因糖尿病导致的腿部截肢^[5-6]。溃疡的发生被认为是截肢的前兆,而下肢截肢经常会导致糖尿病患者死亡,70% 的患者在截肢手术后 5 年内死亡^[7]。Walsh 等^[8]在 2016 年通过英国促进网的一次大样本调查显示,5% 的患者因首发溃疡就诊后的 12 个月内死亡,42.2% 的患者在 5 年内死亡。David Amstrong 教授在 2017 年美国糖尿病学会(ADA)会议上指出^[9],在美国 3.18 亿人口中约 2 965 万人罹患糖尿病,其中发生足部溃疡的约 177 万人(108 万人最终不幸截肢)。糖尿病足的 5 年死亡率与胰腺癌、肺癌接近,但高于结肠癌、柯杰氏病、乳腺肿瘤和前列腺癌,David Amstrong 教授强调糖尿病足在一定程度上等同于癌症^[9]。糖尿病足溃疡的高截肢率和高死亡率,严重影响患者的生活质量,给社会带来了经济负担。

针对糖尿病足所导致的严重后果,目前临床工作中采取多学科合作的方式^[5],糖尿病足患者的内科治疗主要是调整患者一般状况,为外科治疗创造条件,包括控制血糖水平、调整抗生素、改善微循环及营养神经药物的使用^[5,10]。糖尿病足的外科治疗以慢性创面为出发点,包括脓性创面的清创与感染控制后创面的修复^[11]。对于因下肢血管病变导致缺血坏疽的创面,下肢主干血管的重建有利于创缘血供,可行下肢血管重建、下肢微循环重建等^[12]。对

于糖尿病足周围神经病变形成的溃疡创面(包括糖尿病性骨髓炎)^[13],如夏克足,则行患足减负治疗以促进愈合;同时矫形鞋具的制备,对于糖尿病足创面愈合后复发可以起到最大限度的保护作用。本文对目前国内外治疗糖尿病足慢性创面进行综述,力求读者深入了解该种疾病治疗的最新进展。

1 糖尿病足的内科治疗

关于糖尿病足的慢性创面,内科治疗发挥着不可缺少的作用,尤其表现在对患者全身一般状况的调整,为创面愈合提供保障^[14]。首先,对于糖尿病足的患者,控制血糖在理想范围是最关键也是最有效的^[15];糖尿病患者的降糖治疗需要长期进行,且需根据患者日常血糖水平进行动态调整,良好的血糖水平是足部慢性创面愈合的前提。其次,糖尿病足患者如感染控制不佳,将严重影响创面愈合,并可能最终因顾及生命而行截肢术,故抗生素的全身应用是外科手术成功的关键,临床上选用广谱抗生素或包括抗真菌在内的联合用药控制感染^[16]。最后,对于糖尿病足患者,血脂的控制、抗凝药物、营养神经药物及改善微循环药物的使用,对外科治疗的开展及术后患者管理发挥着不可替代的作用^[9,17]。

2 糖尿病足的外科治疗

2.1 严重感染性慢性创面的外科治疗

2.1.1 手术清创 糖尿病慢性溃疡创面极易合并感染导致患肢创面及周围出现大量坏死组织,味道恶臭,局部感染扩散至全身的风险较高^[18]。早期行清创手术,全部去除创面坏死组织,对于张力大的皮肤组织行切口引流,使创面变得相对清洁。术中原则上应尽量清除创面表面的坏死组织,但对于许多足部感染较重的患者,常伴有高热等全身炎症反应综合征,不能耐受长时间手术治疗,可行多次清创手术^[18-19]。

2.1.2 蛆虫生物清创 外科清创有时不能将创面坏死组织彻底清除干净,根据患者病情进展可能需要

多次清创。手术往往需麻醉,对患者创伤较大,合并心脑血管疾病等一般情况差的患者无法实施手术治疗,将导致病情的恶化,此时可应用蛆虫生物清创疗法^[20]。

蛆虫生物清创作用包括^[21-22]:物理清创作用,即蛆虫口器中的下颚刮食坏死组织,并能够快速大量吞食、消化细菌,蛆虫的蠕动、爬行刺激肉芽组织的形成及生长;化学清创作用,蛆虫分泌物中含有氨,提高了创面的pH值,分泌物中含抗菌肽,是蛆虫主要的抗感染物质,分泌物含多种生长因子,促进创面肉芽组织生长,同时蛆虫分泌物可以有效阻止细菌生物被膜的形成,降低了细菌的耐药性。蛆虫生物清创的适应证^[21-23]:虽然患肢坏死、感染严重,但是患者及家属畏惧手术拒绝手术治疗;患者的全身状况较差如糖尿病酮症酸中毒,心、肺、肾功能问题等,术者或麻醉师认为手术风险大,现阶段不适宜大面积清创或截趾;外科手术难以达到的深部创面,或组织分界不清,难于一次完成理想的清创手术^[24]。蛆虫疗法的优点:创伤小,副损伤小,对病情严重的患者不仅可以彻底清除坏死组织,减少毒素吸收,防止全身感染导致的脓毒血症,还可以挽救患者生命^[24]。

2.1.3 臭氧化学清创技术 臭氧是一种具有强氧化性能的气体,常温下的半衰期约30 min,因在体外和水中能快速杀灭多种微生物,目前已应用于临床感染性创面如糖尿病足慢性溃疡的治疗中^[25]。糖尿病患者足部溃疡形成难以愈合最主要的原因是患者的机体抵抗力降低,局部伤口感染。医用臭氧局部应用具有强杀菌能力,可以清洁创口,同时促进创面肉芽组织生长,为后期植皮、皮瓣移植修复创面做准备^[26-27]。

2.2 感染控制后的难愈合创面

2.2.1 植皮及皮瓣移植技术 对于糖尿病足患者感染控制后的难愈合创面,面积较小的创面可自行愈合,但时间长;面积大的创面如愈合慢,需人为干预使其愈合,如皮片移植、皮瓣移植等方法进行创面修复^[28-29]。

自体皮片游离移植是目前临床上治疗糖尿病足软组织缺损较常用的方法^[29-31],分为刃厚皮片、中厚皮片及全厚皮片。因全厚皮片对创面的条件要求较高且供皮区有限,不能用于大面积创面的覆盖,目前并不常用于糖尿病足的创面修复。临床上较常用的是刃厚皮片及中厚皮片,刃厚皮片及中厚皮片存活率较高,其中刃厚皮片较中厚皮片更易存活,因供皮区仍含有部分真皮,取皮后可自行愈

合,故供皮区相对不受限制。对于存在肌腱、骨暴露的创面,植皮覆盖创面往往导致移植皮片缺乏血供而不能存活,可以皮瓣移植方法进行修复。皮瓣可分为游离皮瓣、邻位皮瓣等^[28]。

2.2.2 皮肤牵张闭合器技术 糖尿病足患者往往存在下肢血管病变,创面周围血供较差,创面伴感染致局部分泌物较多,移植皮瓣易坏死,不仅创面未愈合且造成供皮区缺损。皮肤牵张闭合器^[32]是一种可以使创面在减张情况下逐渐闭合的辅助材料,目前已应用于四肢外伤创面、骶尾部褥疮溃疡创面的修复。应用皮肤牵张闭合器技术治疗糖尿病足创面^[33],可避免因患足血供差带来的创缘坏死问题,同时以牵张力递进方式保持皮缘最大牵张力的牵拉,稳定了创缘皮肤组织的经皮氧分压^[34]。

2.2.3 脂肪移植技术 Rigotti等^[35]在应用脂肪来源于干细胞治疗放射性皮肤萎缩时发现,应用脂肪移植后皮肤萎缩改善,同时皮肤放射性溃疡逐渐愈合。Klinger等^[36]认为,脂肪移植能促进慢性创面愈合可能与移植后所获的再生机制相关。Nguyen等^[37]认为,在脂肪再生过程中可以分泌多种细胞因子,为局部的血管新生、纤维结缔组织重塑等创造条件。脂肪组织中的血管周围片段能够提高成纤维细胞的增殖能力,增加成纤维细胞合成胶原蛋白的能力。血管周围片段中的巨噬细胞参与的抑炎反应,对调控慢性创面局部炎症发挥了重要作用。

2.2.4 富血小板血浆修复技术 富血小板血浆是自身静脉血经梯度离心分层后形成^[38]。富血小板血浆主要分为纯血小板富集血浆和血小板白细胞富集血浆,刚提取的新鲜富血小板血浆称为PRP (platelet-rich plasma)溶液,需要与氯化钙以及牛凝血酶混合后激活,此时的PRP称为PRP凝胶。Assoian等^[38]发现了人血浆中提取的PRP中含有多种生长因子,这些生长因子通过缓慢释放扩散,促进组织再生。PRP中除血小板外,还含有包括白细胞在内的其他成分,其中的纤维蛋白原和纤维蛋白作为生长因子的载体及细胞黏附分子,对细胞的黏附和增殖起到重要作用。

PRP可以加速糖尿病足溃疡创面愈合中的细胞迁移。Knighton等^[39]首次临床证实PRP成功促进皮肤溃疡愈合,他们在研究中发现慢性皮肤溃疡中角质形成细胞所影响的上皮细胞在迁移中出现了关键缺陷。有研究报道,PRP可以诱导细胞周期蛋白A增殖及CDK4上调,从而加速上皮细胞迁移和急慢性创伤的再上皮化,促进慢性和急性创伤中快速的伤口愈合过程^[40]。

2.3 下肢血供重建

2.3.1 介入治疗 糖尿病足患者往往存在下肢主干循环闭塞, 临床广泛应用微创介入的方法治疗糖尿病足, 这是一种创伤较小的手术, 可通过腔内血管再通, 恢复长期缺血的肢体血流灌注, 使患者足部创面周缘血供恢复, 促进创面愈合^[41-42]。介入条件下血供重建方法包括经皮血管腔内成形术, 球囊撑开基础上的血管内膜旋切技术、溶栓技术、支架置入技术等^[43]。介入治疗被认为是治疗糖尿病足血管病变的有效方法, 由于手术操作损伤小, 可减少心脑血管等并发症的发生。介入手术的目标是保存肢体功能, 降低截肢平面; 使创面边缘的血液灌注量增加, 为创面肉芽组织再生创造条件。

2.3.2 下肢动脉旁路移植 下肢动脉旁路移植术简称下肢血管搭桥术, 是治疗糖尿病性下肢缺血的有效方法, 包括股动脉与腘动脉(膝上、膝下)动脉搭桥及下肢远端小动脉血管搭桥。该手术适用于患者全身状况较好及下肢血管闭塞情况尚可, 可以耐受手术^[44]。由于血管搭桥手术创伤较大, 术后恢复较慢, 对于同时伴有心脑肝肾或其他器质性疾病的患者不宜选用; 该手术优点在于远期通畅率高于腔内介入治疗, 但是手术创伤大时间长, 且糖尿病足患者大多是膝关节下小动脉及微小动脉闭塞, 搭桥手术短时间内的通畅率很低, 且手术一旦失败几乎不存在再次手术的可能^[45]。

2.3.3 体外循环加压灌注疗法 应用体外模拟体内生理环境系统对缺血性病变肢体进行循环灌注, 且在高压力作用下灌注, 可将病变血管的狭窄部位得到扩充, 增加单位时间内通过血管横切面的血流量, 使组织血供增加, 同时在灌注过程中促进周围血管网重建^[46]。该项技术可以在糖尿病足中重建下肢微循环, 促进伤口愈合, 有效延缓糖尿病周围血管病变的进展, 降低糖尿病足的致残率^[46-50]。

2.3.4 胫骨横向骨搬移技术 Ilizarov 技术已成功应用于肢体畸形, 截骨断端牵拉区域的间隙发生成骨之前, 微血管网的再生异常活跃, 血管造影 CTA 也证实了肢体牵拉区域微小血管循环的重建^[51-52]。胫骨横向搬移术是带血运的胫骨骨搬移过程中通过刺激骨膜、胫骨骨髓再生以及刺激新鲜微小动脉再生, 并形成新生毛细血管网, 新生毛细血管网与原来的毛细血管网相连通, 改善患肢血供^[53]。该项技术用于治疗下肢缺血性糖尿病足, 有效地重建了缺血组织的微循环, 促进创面愈合^[53-54]。

2.4 糖尿病足周围神经病变性创面

2.4.1 夏克足创面的治疗 夏克足主要由于糖尿病性周围神经病变引起, 患者下肢不存在血管缺血病变, 因此治疗夏克足创面的主要方法是保证患足得到良好的休息和合理的固定, 最好是患足零负重。目前普遍使用石膏固定、完全接触石膏(TCC)、夹板、矫形器、外固定架等。在最初的急性期可以通过使用轮椅、拐杖或其他辅助方法达到零负重^[55-56]。

在不能通过应用石膏固定或者鞋来治疗的糖尿病足患者中, 足重建外科手术扮演着越来越重要的角色^[57]。从临床角度来看, 似乎夏科关节病的足踝的确需要手术融合, 从而保持一致性和稳定性。最常见的手术是足底外生骨疣切除术, 通常联合跟腱延长、腓肠肌减弱术, 从而在踝部增加背屈的力量, 避免足底负重, 从而创面愈合。对于存在足底畸形而形成的慢性创面, 可以应用外固定架进行制动的同时行截骨联合畸形矫正术, 使足部畸形得到矫正, 从而避免足底创面复发^[58]。

2.4.2 骨髓炎创面的治疗 糖尿病足慢性创面可合并足部骨髓炎, 如骨髓炎未得到合理处理, 即便闭合了慢性创面, 溃疡同样复发。关于糖尿病足骨髓炎创面的外科处理包括坏死骨的彻底摘除, 或行足趾离断等外科清创手术, 但应该避免关节面外露而不利于创面床准备, 只有暴露新鲜骨组织创面才有愈合可能。如果坏死组织清创不彻底, 保留了部分坏死骨组织, 那么骨髓炎持续存在, 感染将进一步破坏正常骨组织; 如单纯将部分坏死骨去除, 则需进一步控制感染, 创面引流充分, 最终坏死骨被正常组织包裹机化并被肉芽组织覆盖, 为创面床准备提供条件; 但是非彻底清创下的骨髓炎愈合效果欠佳, 创面复发率极高^[59-60]。

3 糖尿病足创面愈合后减负性预防

糖尿病足溃疡的产生可以是由不舒适的鞋引起的, 因此穿戴具有治疗效果的鞋可以显著降低足溃疡发生率^[61]。对于糖尿病足患者, 穿戴的鞋子需达到以下几种功能: 失去感觉的足需避免外部损伤; 减少过分受压面积; 减轻受压面积, 使压力平均分布, 能够减少溃疡的发生率及复发率; 减轻在垂直方向的压力或震荡, 这对足部骨突部位或者骨结构异常的患者非常重要, 如夏克足; 减轻剪切力, 剪切力是足在鞋子内在前后运动时所生成的力, 减轻剪切力可以减少胼胝体形成; 鞋子应很好

地与足部畸形相适应,这样可以减轻疼痛,并防止足部结构进一步塌陷^[61-62]。

4 糖尿病足慢性创面综合治疗的展望

目前在世界范围内关于糖尿病足的综合治疗存在以下模式^[63-64]: ① 单学科治疗模式: 内分泌科、普通外科医师、整形外科医师和血管外科医生在各自部门治疗糖尿病足,目前该种模式已很罕见。② 多学科治疗模式: 内分泌科、普通外科医师、整形外科医师和血管外科医生都参与了糖尿病足的治疗,这是一个医院的团队治疗或跨学科咨询,该种模式的典型代表为美国乔治敦大学医学中心的整形外科,德国斯图加特人民医院的内分泌科。团队内多学科合作治疗模式(MDT),团队以骨科医生为主,但各有专长(团队内可行血管介入手术、骨科重建手术、皮瓣修复手术等),形成了多学科综合治疗模式下的糖尿病足治疗模式。这是一个部门的团队,而不是一个医院的团队,团队以外科综合治疗为主体,内科医生辅助管理,营养师参与饮食调整,康复技师指导功能锻炼,足病鞋制造师制造功能支具,足病治疗师进行日常护理。该模式的典型代表为首都医科大学附属北京世纪坛医院矫形外科,MDT模式目前被公认为是中国现有医疗条件下最理想的糖尿病足慢性创面综合治疗模式。随着医学的发展,治疗糖尿病足慢性创面的方法将会越来越多,但是糖尿病足患者因个体化差异及病因的复杂性,内外科联合治疗才是最好的选择,更多有效的糖尿病足治疗方法等待我们进行深入的研究。

参考文献

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th eds. <http://www.idf.org/>.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th eds. <http://www.idf.org/>.
- World Health Organisation. The top 10 causes of death. World Health Organisation. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, *et al*. Incidence and risk factors of diabetic foot ulcer: a population-based diabetic foot cohort (ADFC study)-two-year follow-up study. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 7631659.
- Cianci PE. The treatment of diabetic foot ulcers: a historical perspective. *Undersea Hyperb Med*, 2018, 45(2): 225-229.
- Ilonzo N, Patel M, Lantis JC 2nd. Managing the diabetic foot ulcer: how best practices fit the real 2018 United States. *Surg Technol Int*, 2018, 32: 49-59.
- Tindong M, Palle JN, Nebongo D, *et al*. Prevalence, clinical presentation, and factors associated with diabetic foot ulcer in two regional hospitals in cameroon. *Int J Low Extrem Wounds*, 2018, 17(1): 42-47.
- Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, *et al*. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*, 2016, 33(11): 1493-1498.
- American Diabetes Association. Erratum. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*, 2017, 40(7): 986.
- Didangelos T, Koliakos G, Kouzi K, *et al*. Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma. *Regen Med*, 2018, 13(3): 277-281.
- Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1): 153-165.
- Game F. Treatment strategies for neuroischaemic diabetic foot ulcers. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(3): 159-160.
- Aragón-Sánchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(1): 35-50.
- 马静, 顾珮瑜, 陈敏, 等. 血必净对老年重度糖尿病足围手术期甲状腺激素水平影响作用的临床观察. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(17): 1412-1414.
- 姜鹏, 许樟荣. 糖尿病足溃疡合并感染的抗生素治疗进展. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(2): 123-125.
- Akkus G, Evran M, Gungor D, *et al*. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers. A cross sectional-observational study. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(4): 891-895.
- 王玉珍, 许樟荣. 糖尿病神经病变的诊治进展. *中国医刊*, 2017, 52(2): 8-11.
- 姜玉峰, 许樟荣, 付小兵. 糖尿病足创面修复过程中清创问题. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(1): 13-15.
- Barwick A, Tessier J, Mirow J, *et al*. Computed tomography derived bone density measurement in the diabetic foot. *J Foot Ankle Res*, 2017, 10: 11.
- Ceřovský V, Bém R. Lucifensins, the Insect defensins of biomedical importance: the story behind maggot therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2014, 7(3): 251-264.
- Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, *et al*. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg*, 2014, 37(3): 138-147.
- Li X, Liu N, Xia X, *et al*. The effects of maggot secretions on the inflammatory cytokines in serum of traumatic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4): 151-154.
- 高磊, 尹叶锋, 王寿宇. 纯化蛆虫分泌物抗菌肽对糖尿病大鼠溃疡创面的抗菌作用. *中国组织工程研究*, 2012, 16(24): 4437-4440.
- 王寿宇, 吕德成, 王媛媛, 等. 蛆虫分泌物对糖尿病大鼠溃疡组织bFGF和结缔组织生长因子表达的影响及抗菌作用研究. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22(4): 472-475.
- Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, *et al*. Pitfalls of intralesional ozone injection in diabetic foot ulcers: a case study. *J Am Coll Clin Wound Spec*, 2014, 4(4): 81-83.
- Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, *et al*. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(12): 1255-1260.
- Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients

- with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiad Lek*, 2016, 69(1): 7-9.
- 28 Battiston B, Ciclamini D, Tang JB. Compound or specially designed flaps in the lower extremities. *Clin Plast Surg*, 2017, 44(2): 287-297.
- 29 Tzeng YS, Deng SC, Wang CH, *et al*. Treatment of nonhealing diabetic lower extremity ulcers with skin graft and autologous platelet gel: a case series. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 837620.
- 30 Jeon H, Kim J, Yeo H, *et al*. Treatment of diabetic foot ulcer using matrigel in comparison with a skin graft. *Arch Plast Surg*, 2013, 40(4): 403-408.
- 31 Mahmoud SM, Mohamed AA, Mahdi SE, *et al*. Split-skin graft in the management of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*, 2008, 17(7): 303-306.
- 32 高磊, 李天博, 刘燕玲, 等. 皮肤牵张闭合器在难愈性褥疮创面修复中的应用. *中华显微外科杂志*, 2018, 41(1): 80-83.
- 33 高磊, 王硕, 王雷, 等. 皮肤牵张闭合器在糖尿病足创面修复中的应用. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(5): 591-595.
- 34 Song M, Zhang Z, Liu T, *et al*. EASApprox[®] skin-stretching system: A secure and effective method to achieve wound closure. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 531-538.
- 35 Rigotti G, Marchi A, Galiè M, *et al*. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(5): 1409-1422.
- 36 Klinger M, Lisa A, Klinger F, *et al*. Regenerative approach to scars, ulcers and related problems with fat grafting. *Clin Plast Surg*, 2015, 42(3): 345-352.
- 37 Nguyen A, Guo J, Banyard DA, *et al*. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part I: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(2): 170-179.
- 38 Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, *et al*. Cellular transformation by coordinated action of three peptide growth factors from human platelet. *Nature*, 1984, 309(5971): 804-806.
- 39 Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, *et al*. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*, 1986, 204(3): 322-330.
- 40 Kim SA, Ryu HW, Lee KS, *et al*. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 476-480.
- 41 中华医学会糖尿病学分会. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(2): 82-88.
- 42 Toprak O, Cirit M, Yesil M, *et al*. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(3): 819-826.
- 43 Zaytseva NV, Shamkhalova MS, Shestakova MV, *et al*. Contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes during coronary angiography: risk-factors and prognostic value. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 86(Suppl 1): S63-S69.
- 44 Fichelle JM. How can we improve the prognosis of infrapopliteal bypasses. *J Des Mal Vasc*, 2011, 36(4): 228-236.
- 45 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南. *介入放射学杂志*, 2013, 22(9): 705-708.
- 46 杨磊, 高磊, 王雷, 等. 体外循环系统下加压灌注改善模型猪下肢血运. *中国组织工程研究*, 2018, 22(4): 553-557.
- 47 张绍春, 秦新愿, 左有为, 等. 脉络宁对体外模拟体内生理环境寄养断肢系统缺血/再灌注损伤模型的作用. *中国组织工程研究*, 2014, (36): 5825-5829.
- 48 尹叶锋, 王江宁, 高磊, 等. 不同温度对体外模拟体内生理环境寄养断肢系统的影响研究. *中国修复重建外科杂志*, 2013, 27(1): 72-76.
- 49 王江宁, 尹叶锋, 高磊, 等. 不同氧体积分数气体对体外模拟体内生理环境寄养断肢系统血氧分压的影响. *中国组织工程研究*, 2012, 16(5): 855-858.
- 50 Tengfei L, Jiangning W. Remote ischemic conditioning: a novel way to treat ischemia-related injury of limbs. *Med Hypotheses*, 2015, 84(5): 504-505.
- 51 Abulaiti A, Yilihamu Y, Yasheng T, *et al*. The psychological impact of external fixation using the Ilizarov or Orthofix LRS method to treat tibial osteomyelitis with a bone defect. *Injury*, 2017, 48(12): 2842-2846.
- 52 Shchudlo N, Varsegova T, Stupina T, *et al*. Benefits of Ilizarov automated bone distraction for nerves and articular cartilage in experimental leg lengthening. *World J Orthop*, 2017, 8(9): 688-696.
- 53 王斌, 杨漪舸. 股-股动脉旁路移植联合胫骨横向骨搬运术治疗动脉硬化闭塞症一例. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(9): 1188.
- 54 张彦龙, 王泳, 邸军, 等. 单平面与双平面截骨骨搬运治疗胫骨大段感染性骨缺损的疗效比较. *中华创伤杂志*, 2017, 33(6): 532-538.
- 55 Capobianco CM, Zgonis T. Soft tissue reconstruction pyramid for the diabetic Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*, 2017, 34(1): 69-76.
- 56 Ramanujam CL, Zgonis T. An Overview of internal and external fixation methods for the diabetic Charcot foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg*, 2017, 34(1): 25-31.
- 57 Petrova NL, Edmonds ME. Conservative and pharmacologic treatments for the diabetic Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*, 2017, 34(1): 15-24.
- 58 Pinzur MS. Surgical treatment of the Charcot foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 287-291.
- 59 van Asten SAV, Mithani M, Peters EJG, *et al*. Complications during the treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 135: 58-64.
- 60 Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, *et al*. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(1): 28-31.
- 61 Reiber GE, Smith DG, Wallace CM, *et al*. Footwear used by individuals with diabetes and a history of foot ulcer. *J Rehabil Res Dev*, 2002, 39(5): 615-622.
- 62 Viswanathan V, Madhavan S, Gnanasundaram S, *et al*. Effectiveness of different types of footwear insoles for the diabetic neuropathic foot. A follow-up study. *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 474-477.
- 63 Ueck C, Volksdorf T, Houdek P, *et al*. Comparison of in-vitro and ex-vivo wound healing assays for the investigation of diabetic wound healing and demonstration of a beneficial effect of a triterpene extract. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169028.
- 64 Kim PJ, Evans KK, Steinberg JS, *et al*. Critical elements to building an effective wound care center. *J Vasc Surg*, 2013, 57(6): 1703-1709.