

DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2024.03.001

引用格式:杨彩哲,谷熠彬(译),曹瑛,邹梦晨,许樟荣(审校).促进糖尿病患者足溃疡愈合的干预措施指南(2023年更新版)——《国际糖尿病足工作组:糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023)》的一部分[J].感染、炎症、修复,2024,25(3):141-169.

促进糖尿病患者足溃疡愈合的干预措施指南(2023年更新版) ——《国际糖尿病足工作组:糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023)》 的一部分

Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update): Part of the 2023 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease

Pam Chen^{1,2}, Nalini Campillo Vilorio³, Ketan Dhatariya^{4,5}, William Jeffcoate⁶, Ralf Lobmann⁷, Caroline McIntosh⁸, Alberto Piaggese⁹, John Steinberg¹⁰, Prash Vas¹¹, Vijay Viswanathan¹², Stephanie Wu¹³, Fran Game¹⁴, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

1. Joondalup Health Campus, Ramsay Healthcare Australia, Joondalup, Western Australia, Australia; 2. Faculty of Health, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia; 3. Department of Diabetology, Diabetic Foot Unit, Plaza de la Salud General Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic; 4. Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, UK; 5. Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK; 6. Retired physician, Nottingham, UK; 7. Clinic for Endocrinology, Diabetology and Geriatrics, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany; 8. Podiatric Medicine, School of Health Sciences, University of Galway, Ireland; 9. Diabetic Foot Section, Department of Medicine, University of Pisa, Italy; 10. Georgetown University School of Medicine, Washington DC, USA; 11. King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; 12. MV Hospital for Diabetes and Prof M Viswanathan Diabetes Research Center, Chennai, India; 13. Dr. William M. Scholl College of Podiatric Medicine at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA; 14. University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK

杨彩哲¹ 谷熠彬¹(译) 曹瑛³ 邹梦晨³ 许樟荣²(审校)

(1.空军特色医学中心,北京 100042;2.战略支援部队特色医学中心,北京 100101;
3.南方医院,广东 广州 510515)

【摘要】 创面处理的原则,包括清创、创面准备和使用涉及改变创面生理以促进愈合的新技术,在试图治愈慢性糖尿病相关的足溃疡时是至关重要的。此外,糖尿病相关的足溃疡的发病率和治疗成本不断上升,这就需要结合作为金标准的多学科治疗已有共识,运用高质量的疗效和成本效益证据来支持和加强慢性糖尿病相关的足溃疡创面愈合的干预措施。本指南是2023年国际糖尿病足工作组(IWGDF)针对促进糖尿病患者足溃疡愈合的干预措施的循证指南。它是对2019年IWGDF指南的更新。

我们遵循推荐、评估、发展、评价分级(GRADE)方法,以患者-干预-对照-结果(PICO)形式设计临床问题从而得出重要结果,进行系统综述,制定评判表汇总,并为每个问题撰写推荐和理由。每条推荐的形式都是基于系统综述中发现的证据,并使用GRADE评判表项目,包括理想和不理想的效果、证据的可信度、对患者的价值、所需的资源、成本效益、公平性、可行性和可接受性;我们制定的推荐由作者同意并由独立专家和利益相关者审查。

根据系统综述和从证据到决策过程的结果,我们提出29条推荐。我们对使用干预措施改善糖尿病患者足溃疡的愈合提出了一些有条件的支持性推荐。这些推荐包括蔗糖八硫酸盐敷料的使用,对手术后的创面使用负压疗法,使用胎盘衍生产品,使用自体白细胞、血小板、纤维蛋白贴剂,使用局部氧疗,以及使用高压氧,但我们强调在任何情况下这些推荐应在单独应用最佳标准治疗无法治愈伤口且有资源可用于干预的情况下使用。

这些关于创面愈合的推荐应该有助于提高糖尿病伴足溃疡患者的疗效,我们希望这些推荐能得到广泛的实施。然而,尽管作为推荐基础的许多证据的准确性正在提高,但总体上仍然很差,我们鼓励在这一领域进行更多、质量更好的试验,包括那些有关卫生经济学分析的试验。

【关键词】 糖尿病; 足溃疡; 干预; 指南; 国际糖尿病工作组

www.iwgdguidelines.org

中图分类号:R587.2;R-01

文献标识码:C

推荐清单

五号:所有推荐都应该是当最佳标准治疗方法未能治愈溃疡时的辅助治疗,包括锐器清创和基本的创面敷料治疗。根据IWGDF实践指南,这些敷料应该是吸收渗出物和保持创面愈合环境湿润的敷料^[1]。

1. 不要先于标准治疗方法而采用自溶清创、生物外科清创、水刀手术清创、化学清创或激光清创。(GRADE推荐强度:强;证据质量:低)

2. 常规使用标准治疗方法(即锐器清创法)而不要常规使用酶解清创法来改善糖尿病伴足溃疡患者的创面愈合效果。(强;低)

2a. 在特定情况下,如果锐器清创法的可用性有可能受到资源获取和(或)人员熟练度的限制,可考虑使用酶解清创法。(有条件;低)

3. 不要在采用标准治疗方法(即锐器清创法)前使用任何形式的超声清创。(强;低)

4. 对于无需在无菌环境下进行锐器清创的患者,不要使用手术清创。(强;低)

5. 我们建议锐器清创的频率应由医生根据临床需要决定。(强;低)

6. 在糖尿病相关的足溃疡的创面愈合过程中不要进行局部消毒或使用抗菌敷料。(强;中等)

7. 不要使用蜂蜜或蜜蜂相关产品来治疗糖尿病相关的足溃疡创面。(强;低)

8. 不要将含有胶原蛋白或藻酸盐的敷料用于糖尿病相关的足溃疡的创面愈合。(强;低)

9. 非感染性神经缺血性的糖尿病相关的足溃疡经最佳标准治疗方法(包括至少2周的适当减压)治疗后溃疡面积没有足够的变化,可以考虑使用蔗糖八硫酸盐浸渍敷料作为最佳标准治疗方法之外的辅助治疗。(有条件;中等)

10. 不要为了糖尿病相关的足溃疡的创面愈合而外用苯妥英钠。(强;低)

11. 不要仅仅为了糖尿病相关的足溃疡的创面愈合而使用任何浸渍有草药的敷料或局部外用。(强;低)

12. 如果单纯标准治疗失败,并且有资源支持高压氧干预,考虑使用高压氧作为神经缺血性或缺血性糖尿病相关的足溃疡的辅助治疗。(有条件;低)

13. 如果糖尿病相关的足溃疡经单独的标准治疗失败,并且有资源支持局部氧疗,考虑使用局部氧疗作为标准治疗的辅助疗法,以促进创面愈合。(有条件;低)

14. 与标准治疗相比,不要使用其他气体(如大气压冷等离子体、臭氧、一氧化氮、二氧化碳)用于糖尿病相关的足溃疡患者的创面愈合治疗。(强;低)

15. 在糖尿病相关的足溃疡的管理中,不使用任何已经报道的物理疗法作为创面愈合的干预措施。(强;低)

16. 我们不建议使用细胞性质的皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的常规辅助疗法。(有条件;低)

17. 我们不建议使用脱细胞皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的常规辅助治疗。(有条件;低)

18. 不要使用自体皮肤移植皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合的辅助疗法。(强;低)

19. 除自体白细胞、血小板和纤维蛋白贴剂外,我们不建议使用自体血小板疗法(包括血库提取的血小板)作为标准治疗的辅助疗法。(有条件;低)

20. 对于糖尿病相关的足溃疡,如果单独使用最佳标准治疗无效,并且有资源和专业知来所进行的定期静脉穿刺时,考虑使用自体白细胞、血小板和纤维蛋白贴剂治疗,作为标准治疗的辅助疗法。(有条件;中等)

21. 我们不建议使用其他细胞疗法作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗方法的辅助疗法。(有条件;低)

22. 我们不建议将生长因子疗法作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的辅助疗法。(有条件;低)

23. 在单独使用标准治疗失败的情况下,考虑使用胎盘衍生产品作为标准治疗的辅助疗法,以促进糖尿病相关的足溃疡的创面愈合。(有条件;低)

24. 不要优先于标准治疗使用促进血液灌注和血管生成的药物制剂用以改善创面愈合。(强;低)

25. 不要优先于标准治疗使用补充维生素和微量元素的药物来改善创面愈合。(强;低)

26. 不要优先于标准治疗使用刺激红细胞生成或补充蛋白质的药物来改善创面愈合。(强;低)

27. 不要优先于标准治疗使用其他药物来改善创面愈合。(强;低)

28. 考虑使用负压创面疗法作为标准治疗的辅助疗法,以使手术后糖尿病相关的足创面愈合。(有条件;低)

28a. 不要将负压创面疗法作为无需手术治疗的糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的辅助疗法。(强;低)

29. 我们不推荐任何特定的教育和生活方式支持计

划优先于标准治疗来改善糖尿病相关的足溃疡的愈合。(强;低)

0 引言

糖尿病相关的足溃疡的管理仍然具有挑战性且耗费大,给卫生经济带来了沉重的财务负担,并对发病率、病死率和生活质量产生了严重影响。因此,在治疗慢性糖尿病相关的足溃疡时,创面管理的原则,包括清创、创面准备和使用的涉及改变创面生理结构以促进愈合的新技术,是最重要的。然而,糖尿病相关的足溃疡的发生率及其管理所产生的成本不断上升,这就要求在公认的作为金标准的多学科医疗护理的基础上,通过高质量的证据来充分支持促进慢性糖尿病相关的足溃疡创面愈合的干预措施,以提高疗效和成本效益^[2-4]。自2008年以来,国际糖尿病足工作组(IWGDF)已经委托我们制定了基于证据的指南,每4年更新一次,其中有一部分着重于制定促进创面愈合的干预措施。直到2019年,每篇系统综述和指南都是对以前文献检索结果的更新。然而,近年来与糖尿病相关的足溃疡愈合疗法的评估标准^[5]已经更新,更多高质量的循证医学研究为我们指明了方向。制定本指南和进行系统综述的目的是通过为较新的和较陈旧的研究确定一致的基础,对文献进行全面检索和重新评估,提出改善糖尿病伴足溃疡患者创面愈合的干预方法^[6-7]。

新增内容

与2019年的创面愈合干预指南相比,更新的2023年创面愈合干预指南中的推荐作了一些改变,主要变化如下:

- 没有进行4年一次的更新,而是对创面愈合的干预措施进行了新的系统综述,并根据最新的基准和偏倚风险,按照GRADE方法^[7]重新评估了以前的干预措施。
- 只评估了随机对照试验(RCT),以确保本次评估只包括最高级别的证据。
- 增加了对创面愈合决策至关重要的结果,包括持续愈合、资源利用、生活质量、功能维持和日常生活能力、新发感染以及病死率。
- 增加了关于行为、教育和药物干预的新的临床问题。
- 改变了对敷料、自体产品和皮肤替代品的分类。
- 有29项新推荐,其中6项干预措施得到有条件的积极推荐。

1 方法

在本指南中,我们遵循了GRADE证据到决策框架的关键步骤,包括:①建立一个多元化的专家小组来制定指南;②以患者-干预-比较-结果(PICO)形式定义关键的

临床问题和重要的结果;③对所有涉及这些问题的现有证据进行系统综述和严格评估;④评估每个问题的评价条目的关键点;⑤根据这些评价的关键点制定推荐及其理由;⑥就每个步骤咨询外部利益相关者^[8-9]。本指南的方法概述如下。如果您想了解更详细的指南制定和编写方法,请参考《IWGDF指南制定和方法》文件^[10]。

首先,IWGDF编辑委员会邀请了由从事糖尿病相关的足溃疡创面愈合工作的独立国际专家组成的多学科工作组(本指南的作者)来制定和编写本指南。国际专家都是在糖尿病相关的足溃疡愈合方面具有丰富的实践或研究经验的人。该工作组由来自美国、加勒比地区、欧洲、亚洲和澳大利亚的足外科、足病科和内分泌学科的成员组成。

其次,工作组在上一版指南的基础上设计了重要的临床问题和相关结局,并使用GRADE方法进行回答。在15位外部临床专家和两位来自不同地区的有糖尿病相关的足溃疡经历的患者以及IWGDF编辑委员会的帮助下,对这些问题和结局进行了审查和优先排序,目的是确保这些问题和结局与广大医护人员和患者密切相关,以便为推荐糖尿病相关的足溃疡的创面愈合干预措施提供最有用的临床信息。工作小组依据糖尿病相关的足溃疡国际标准^[5,11]将结局划分为极其重要和重要两个等级,在国际标准中不存在的结局则根据工作小组的专家意见决定其等级。

纳入的干预措施(包括局部和全身治疗药物)是以前的指南^[6]中所涉及的,并且据我们所知,已经进行了研究以解决我们提出的临床问题。此外,工作小组认为以前没有研究过的干预措施,包括旨在帮助创面愈合的教育和行为干预措施,也是重要的补充。我们没有纳入减压干预措施、旨在治疗感染的全身干预措施或旨在改善肢体灌注的干预措施(具有药理学性质的和已经报道能促进创面愈合的措施除外),因为这些干预措施已包括在其他工作小组的指南中^[12-14]。

第三,我们作了系统综述,评估了所有针对上述商定的临床问题的研究。与以往版本的指南不同,考虑到文献数量的大幅增加,以及在制定指南时只需评估最高质量的证据,我们的系统综述只包括RCT。我们将最佳标准治疗作为对照,其定义为实践指南^[1]中所述的标准,即局部清创、减压、血管重建、适当的抗感染治疗。

对于每个可评估的结局,我们根据所纳入的研究的偏倚风险、效果大小、是否存在不一致以及任何公布的适用的偏倚证据对证据质量进行分级^[15]。然后,我们根据GRADE方法^[8]将证据质量评为“高”“中”或“低”。最后,我们为每个问题的每个可评估的结局制定了结局汇总表,包括证据声明,并在系统综述中完整呈现。支持本指南的系统综述将单独发表^[7]。

第四,根据系统综述、结局汇总表和专家意见,工作小组的两名成员按照 GRADE 方法为每个问题制定了评判表汇总[见补充信息 S1(未附——译者注)]。所评估的判断项目的总结包括理想和不理想的效果、效果的平衡、证据的确定性、价值、资源利用、成本效益、公平性、可接受性和可行性。这些项目的定义可以在辅助资料 S1 的判断总结表中找到(未附——译者注)。对于所需的资源,小组考虑了与在临床实践中实施干预措施直接相关的潜在财政和(或)人力资源,以及所需的任何具体专业知识。如果缺少这些信息,小组会根据临床专业知识做出合适的决定。该小组将公平性定义为在社会层面上所有与糖尿病相关的足溃疡患者能够公平地获得并享有应该获得的干预措施。

利益相关方的可接受性是基于专家意见和对效果以及患者自身所需资源平衡的考虑。可行性是根据小组的经验和干预措施的易用性来确定的。

在仔细权衡评价总结后,研究小组向工作组提出了解决相关问题的方向、优势、证据的确定性和建议的措辞及理由。根据 GRADE 的规定,根据问题的关键结局,证据的确定性被评为“高”“中”“低”或“非常低”,旨在清晰、具体和明确地说明推荐什么,对哪些人以及在什么情况下适用,还提供了每条推荐的理由,这些理由以评判表汇总[见补充信息 S1(未附——译者注)]为基础^[8-9]。

第五,工作组在线上会议中对每个问题的评判表汇总和推荐进行了广泛的讨论。讨论后,对每条推荐采用投票程序,将推荐方向定为“支持”或“反对”特定的干预措施,并将每项推荐的强度定为“强”或“有条件”。讨论和投票需要有 60% 的成员出席,对每条推荐的最终决定需要出席者的多数票。表决结果在补充材料中提供。

最后,所有推荐连同理由被整理成一份供咨询的指南咨询稿(草案),由审查临床问题的同一批临床专家和有足溃疡经历的糖尿病患者以及 IWGDF 编辑委员会的成员审查。工作小组随后整理、审查和讨论了所有关于咨询稿的反馈意见,并进行了相应的修改,形成最终的指南。

为了便于文献的参考,干预措施被分为 9 大类:①清创;②敷料和局部应用;③氧气和其他气体;④涉及物理改变创面特性的疗法;⑤皮肤替代品;⑥自体和其他细胞产品,包括生长因子和胎盘衍生产品;⑦药物干预;⑧负压疗法;⑨教育和心理干预。有 10 项结局被确定为对创面愈合的决策至关重要。①创面的完全愈合;②愈合时间;③持续愈合;④溃疡面积减少;⑤截肢(大或小);⑥生活质量;⑦维持功能和进行日常生活活动的的能力;⑧新发感染;⑨资源利用;⑩死亡或病死率。

2 结果

总体而言,本指南涉及 9 个临床问题,每个问题有多

达 10 个影响决策制定的至关重要的结局,共制定了 29 条不同的推荐。与之相应的系统综述^[7]已经发表,我们制定了 27 个评判表汇总[在线支持信息 S1 中可提供(未附——译者注)]。

我们认为,当单纯经过最佳标准治疗未能治愈溃疡时,干预措施是对最佳标准治疗的辅助性措施,包括使用基本的创面敷料,根据 IWGDF 实践指南,这些敷料应该是吸收渗出物和维持潮湿的创面愈合环境的敷料^[1]。此外,对于当地的医疗经济来说,这些敷料的购置成本应该是最底的。

3 推荐

3.1 干预:清创术

临床问题 1:在与糖尿病相关的足溃疡患者中,与最佳标准治疗(包括锐器清创)相比,酶解清创、自溶清创、生物外科清创、超声波清创、水刀清创或化学清创对实现创面愈合是否更为有效?

清创意为清除创面上坏死和失去活力(坏死和腐烂)的组织,以创造一个干净的创面,旨在促进创面愈合。清创方法有不同类型,包括物理清创(如手术、锐器、水动力或气体清创)、生物(蛆虫)清创、自溶(水凝胶)清创或生物化学(酶)清创。尽管专家们对定期进行创面清创以促进创面愈合的必要性有明确的共识,但用于证明一般清创效果的高质量证据以及确定最佳清创形式的证据是有限的。对于清创的类型,我们发现 10 个 RCT 符合我们系统综述^[16-25]中所描述的预定的纳入标准,其中有 5 项关于酶法清创的 RCT^[16-20]、3 项关于低频超声波清创的 RCT^[21-23]、1 项关于手术清创的 RCT^[24]和 1 项关于锐器清创频率的 RCT^[26]。但是我们没有发现其他类型清创的 RCT。

推荐 1:不要先于标准治疗方法而采用自溶清创、生物外科清创、水刀手术清创、化学清创或激光清创。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:没有发现符合我们预定纳入标准的关于使用自溶、生物外科、水刀手术、化学或激光清创的 RCT 文献,也没有足够的成本效益数据来证明其值得使用。因此,我们无法提出支持其使用的建议。

3.1.1 酶清创术

推荐 2:常规使用标准治疗方法(即锐器清创法)而不要常规使用酶解清创法来改善糖尿病伴足溃疡患者的创面愈合效果。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

推荐 2a:在特定情况下,如果锐器清创法的可用性有可能受到资源获取和(或)人员熟练度的限制,可考虑使用酶解清创法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:我们发现了 5 个关于梭菌胶原酶软膏的

RCT^[16-20],所有这些研究中都是与标准治疗(即锐器清创)相比较。所有的研究都是探索性的RCT,旨在产生假设,而不是为了提供一个统计学上的显著结果。所有的研究都有明显的方法学局限性,主要是未采用盲法和存在高偏倚风险。结局是在不同的时间点(在4~6周之间)评估的,长期随访有限,不同的研究对愈合的定义不同使得研究之间难以比较。

总的来说,使用酶法清创的证据是有限的,且证据的可信度低。这反映了研究方法上的局限性和由此产生的高偏倚风险。总的来说,就创面完全愈合或创面面积减少而言,研究并未表明更倾向于使用酶解清创还是锐器清创。一种特殊的酶解清创法,即局部使用梭菌胶原酶,可能会较多地受到资源的影响,但所需资源的证据的确定性低,而且没有发现正式的成本效益数据。由于提供外用梭菌胶原酶需要额外的资源,我们认为公平性可能会降低,特别是在中低收入地区。但是我们也认识到,在一些低收入地区,获得标准治疗(即锐器清创术)的机会可能有限,因为这需要技术熟练的专业人员、培训计划和无菌器械。因此,在不具备这些技能的医疗单位,可以考虑使用酶解清创作为替代方法。

3.1.2 超声波清创

推荐 3:不要在采用标准治疗方法(即锐器清创法)前使用任何形式的超声清创。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现3项关于低频超声清创与标准治疗(即锐器清创)相比较的RCT^[21-23]。这3项研究都有很高的偏倚风险,没有一项遵从盲法。只有一项研究^[21]表明,两组间在愈合时间上存在差异,但鉴于该研究的高偏倚风险,应谨慎对待这一结果。没有一项研究显示在随访的时间范围内两种方法的绝对愈合结果有任何差异。其他两项研究^[22-23]要么没有提出两组之间有差异,要么没有给出任何组间分析。

在3项已确定的RCT中,有一项显示出超声清创在创面愈合结局方面的小的理想效果。因此,超声清创与标准治疗相比,可能缩短创面愈合时间,但证据质量低,因此应谨慎解释这些发现。没有关于组间创面完全愈合或持续愈合差异的报道。因此,总的来说,无论使用还是不使用超声清创都没有有利效果。超声清创这一干预措施在资源方面要求较高,但所需资源的证据可信度低,而且没有发现正式的成本效益数据。从现有的有限数据来看,不确定所产生的较高费用是否能被干预组愈合时间缩短的小的理想效果所抵消,但鉴于有利效果的证据确定性低,这似乎不太可能。由于提供超声清创需额外资源,公平性可能会降低,特别是在低收入地区;但是,这种干预措施可能被患者接受,而且在医疗机构中的使用被认为是可行的。由于上述所有原因,主要是受益的证据的确定性低和

缺乏成本效益数据,我们不推荐使用超声清创术代替标准治疗,即锐器清创术。

3.1.3 外科清创术

推荐 4:对于无需在无菌环境下进行锐器清创的患者,不要使用手术清创。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现了一项研究外科清创术与标准治疗的RCT^[24],该研究报道了两个关键结局,即愈合时间和持续愈合,但被评估为存在较高的偏倚风险,应谨慎对待所报道的任何益处。

总的来说,应用或不应用手术清创都没有有利效果。干预措施,即手术清创,在资源方面要求较高,尽管所需资源的证据可信度低,而且没有发现正式的成本效益数据。从现有的有限数据来看,不确定所产生的较高成本是否可以被干预组持续愈合方面的小的理想效果所抵消,这似乎不太可能。由于手术清创所需额外资源,人们认为公平性会降低,特别是在低收入地区,但这种干预措施可能是患者可以接受的,也是可行的。由于上述所有原因,特别是受益证据的低可信度,我们不建议对无需在无菌环境下进行锐器清创的患者常规使用手术清创。然而,在缺乏高质量证据的情况下,专家组的意见是:①糖尿病相关的足溃疡患者,如果可以在门诊通过锐器清创术进行适当的处理,就不应该在手术室进行不必要的手术清创,因为这种方法更昂贵,所需资源更密集。如果可以在椅旁进行清创,手术清创实际上可能延误了清创。②糖尿病相关的足溃疡患者出现威胁肢体或生命的特征(如广泛的组织坏死、干性或湿性坏疽后)后必须紧急转诊,征求外科意见,以评估是否需要外科干预,避免进一步恶化的风险和更坏的结局(见2023年感染指南的“推荐17”)^[14]。清创的方式,即锐器清创还是手术清创,应由有经验的临床医生根据临床病情严重程度和是否存在任何威胁肢体的特征来决定。

3.1.4 锐器清创的频率

推荐 5:我们建议锐器清创的频率应由医生根据临床需要决定。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现有一项偏倚风险较高的RCT^[25]研究了锐器清创的频率,即每周1次还是每两周1次。这项研究中,每组有61名参与者,各组之间在创面愈合结局、12周时创面闭合情况或创面愈合时间方面没有显著的统计学差异。因为这是基于一项非盲法的研究,有很高的偏倚风险,所以证据的可信度低。总的来说,我们认为效果的平衡既不倾向于每周1次也不倾向于每两周1次的锐器清创。没有发现正式的成本效益数据。从有限的数据来看,所有参与者都是每周到诊所就诊,不确定是否有基于锐器清创频率的成本差异。锐器清创,无论频率如何,都是患者可以接受的,也是可行的。由于证据有限,我们

不推荐具体的清创频率。因此,清创频率应该由医生根据临床需要来决定。

3.2 干预措施:敷料

临床问题 2:对于糖尿病相关的足溃疡患者,与基本接触性敷料和最佳标准治疗相比,具有表面抗菌特性的敷料或贴剂、蜂蜜或影响慢性创面生物学的敷料对实现创面愈合是否更有效?

我们分析了 50 项已发表的与我们的干预措施有关的 RCT,并报道了我们选择的结局,为指南提供了参考。除 4 项研究外,其余被审查的研究都被认为存在高度或中度的偏倚风险。这些研究中,治疗时间和随访时间有很大差异(24 h~34 周),许多研究对溃疡和患者特征的描述有限,通常招募的是浅表溃疡或非感染性溃疡患者。此外,大多数研究招募了没有周围动脉病变(PAD)或有轻度 PAD 的患者[在大多数研究中,PAD 定义为踝肱指数(ABI)0.7~0.9,经皮氧分压(TcPO₂)30~50 mmHg]。因此,除了在其临床实践中可看到典型糖尿病相关的足溃疡表现所具有的普遍性之外,证据质量和干预效果都很难确定。此外,我们还注意到严重缺乏对标准治疗的明确描述,包括所提供的减压类型和方法,额外的支持性干预措施的类型和影响,如血管再造。

鉴于这一干预措施中敷料种类有很多,我们根据目前可用的敷料产品类型及其应用,将关键的推荐分解成较小范围的具体的推荐。

3.2.1 局部杀菌或消毒敷料

推荐 6:在糖尿病相关的足溃疡的创面愈合过程中不要进行局部消毒或使用抗菌敷料。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:中等)

理由:我们发现 12 项研究^[27-38]评估了抗炎敷料、抗菌敷料或局部消毒剂的应用。有 5 项研究评估了使用银浸渍敷料与常规治疗进行比较的结果^[27-30,37],但所有的研究都有高度或中度偏倚风险。其中 4 项研究显示银浸渍敷料在完全愈合^[27-30]或创面面积减少的百分比方面没有明显改善。

我们发现 3 项研究调查了碘浸渍敷料的使用情况^[31-33]。除了 1 项研究^[32]外,其余研究都有很高的偏倚风险。该研究是唯一一项对结果进行盲法评估的研究,显示,碘浸渍敷料干预后重要结局的发生率与常规治疗组之间没有差异。因此,应该谨慎对待其他研究报道的任何积极益处。

我们发现了 1 项关于二氧氯丙烷的研究^[34],评估了这种干预措施对住院患者的影响。虽然研究采用了双盲法,但没有对常规治疗给予很好的定义,显著的阳性结果的临床意义并不清楚。

我们发现了两项关于局部应用庆大霉素的研究^[35-36]符合我们的纳入标准,但是这两项研究都被认为有很高的

偏倚风险,而且只有一项研究报道了该干预措施对小截肢后创面愈合的明显优势。因此,这种干预措施对创面愈合的任何明显益处都是不确定的。

我们只发现了一项关于超氧化物溶液的非盲法研究^[38]。尽管没有报道该干预措施与常规治疗在创面完全愈合方面存在差异,但报道了干预组在 6 个月内愈合时间较短,再感染率较低。然而,该研究存在较高的偏倚风险,因此我们对这一结果信心不足。

因此,支持表面消毒剂或抗菌剂对创面愈合产生积极影响的证据是不一致的,即使存在,疗效也很小,证据的确定性也低。所招募的患者糖尿病相关的足溃疡的类型和大小以及所提供的治疗标准均存在明显的异质性,使得使用相同类型的敷料和(或)贴剂的研究之间难以比较。因此,干预没有明显的有利效果。尽管其成本被认为是中等或低等的,即使公平性、可行性和可接受性没有受到影响,但鉴于受益的证据的可信度低,我们不推荐任何一种这类产品用于促进糖尿病足溃疡的创面愈合。

3.2.2 蜂蜜或蜜蜂产品

推荐 7:不要使用蜂蜜或蜜蜂相关产品来治疗糖尿病相关的足溃疡创面。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现 6 项含有局部使用蜂蜜或蜂蜜产品干预措施的 RCT^[28,39-43]报道了一些重要结果。所有的研究都有很高的偏倚风险,其对创面愈合的任何阳性结果都应谨慎对待。唯一的一项关于蜂王浆的盲法研究发现,在 12 周的时间里,应用不同治疗方法创面愈合没有明显差异^[40]。没有发现报道截肢、成本效益或生活质量数据的研究。

因此,总的来说,局部使用蜂蜜或蜜蜂相关产品的任何积极益处的可信度非常低。虽然很少有不良反应的报道,但根据研究小组的经验,任何不良反应都可能是微不足道的。然而,干预是否有明显效果并不确定,其资源的使用与标准治疗相似,没有发现正式的成本效益数据。尽管这种方法被认为是可行的,而且患者可以接受,公平性不受影响,但我们认为在没有确定的益处的情况下,不能推荐使用这些产品来促进糖尿病相关的足溃疡的伤口愈合。

3.2.3 胶原蛋白或海藻酸盐

推荐 8:不要将含有胶原蛋白或海藻酸盐的敷料用于糖尿病相关的足溃疡的创面愈合(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)。

理由:我们发现了 12 项将胶原蛋白和(或)海藻酸盐作为促进创面愈合的干预措施的 RCT^[29,44-54],并符合我们的纳入标准。所有的研究都有中度或高度的偏倚风险,而且大多数都是非盲法的。4 项研究只比较了胶原蛋白干预与湿润创面疗法^[45,47-48,52],1 项研究^[46]使用胶原蛋白

-海藻酸盐,1项使用海藻酸钙^[51],1项比较了胶原蛋白-氧化再生纤维素-银治疗与泡沫敷料治疗^[29],1项使用了相同的胶原蛋白-氧化再生纤维素,但没有银离子^[54],1项比较了胶原蛋白干预与负压伤口治疗^[50],1项比较了胶原蛋白与纱布或水胶体敷料^[49],另外两项^[51,53]仅用海藻酸盐作为干预措施。在这12项研究中,其中9项^[29,45-47,49,51-54]没有报道在研究期结束时创面愈合或溃疡面积的差异。因此,应该谨慎对待任何报道的阳性结果。

专家组一致认为,鉴于已知的不良反应的低发生率,有可能干预措施有效,尽管这一点的确定性很低。这些干预措施的成本被认为是适度的,尽管没有找到正式的成本效益研究,因此其确定性很低。我们认为其公平性、可接受性和可行性不太可能受到影响。但是,鉴于效益的不确定性和可能的成本影响,我们不建议使用任何这些产品来促进糖尿病相关的足溃疡的创面愈合。

3.2.4 蔗糖八硫酸盐

推荐 9:非感染性神经缺血性的糖尿病相关的足溃疡经最佳标准治疗方法(包括至少2周的适当减压)治疗后溃疡面积没有足够的变化,可以考虑使用蔗糖八硫酸盐浸渍敷料作为最佳标准治疗方法之外的辅助治疗。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:中等)

理由:我们发现了一项大型双盲多国 RCT^[55],经过评估偏倚风险较低,研究中调查了蔗糖八硫酸盐浸渍敷料在非感染性神经缺血性足溃疡中的使用情况,这些溃疡在2周适应期结束时难以愈合;与安慰剂敷料相比,第20周时使用蔗糖八硫酸盐浸渍敷料的创面完全愈合情况有明显改善,愈合时间明显加快,溃疡面积减少的百分比增加。我们认为这一证据具有高度的确定性。因此,我们的结论是,对于神经缺血性足溃疡,如果采用最佳标准治疗(包括适当的减压)后溃疡面积变化不大,有足够的证据可以考虑使用蔗糖八硫酸盐浸渍敷料。关于其危害的数据很少,我们的结论是,风险和效益的评估结果有利于这一干预措施。我们对资源使用的评估是低或中等的,而且我们知道现在有来自西方国家各种医疗系统的模型研究的支持成本效益的数据^[56-59]。我们认为这种干预措施是可行的,不会降低公平性,可以为所有医疗机构中的患者所接受。然而,启动治疗的时机仍有待确定。这一研究是唯一的一项关于此干预的研究,因此,尽管这项研究的数据质量很高,但证据被认为是中等的,推荐的强度被限定为有条件的。

3.2.5 外用苯妥英钠

推荐 10:不要为了糖尿病相关的足溃疡的创面愈合而外用苯妥英钠。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由是:尽管有12项 RCT^[60-71]调查了将苯妥英钠外用用于糖尿病相关的足溃疡创面以促进愈合的情况,显示

其使用对溃疡愈合时间和减少溃疡面积有一定的益处,但支持任何益处的证据质量都很低,因为所有的证据都有中到高度的偏倚风险,而且大多数都是非盲法的。尽管该干预措施不昂贵,但其公平性和可行性不太可能不受影响,并且考虑到证据质量,我们不推荐这种干预措施。

3.2.6 外用草药或传统医药制剂

推荐 11:不要仅仅为了糖尿病相关的足溃疡的创面愈合而使用任何浸渍有草药的敷料或局部外用药。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现9项 RCT 报道了外用草药或传统药物制剂的使用,符合我们的纳入标准^[72-80]。在7项报道伤口完全愈合的研究中^[72-77,79]都存在中度或高度的偏倚风险,因而对伤口愈合的任何积极影响都应谨慎解释。此外,6项研究^[72,74-75,77,79-80]报道了治疗后溃疡面积减少,其中只有两项^[72,77]与对照组相比有明显改善,同样,这些研究也有很高的偏倚风险;没有报道截肢率^[74]或病死率^[78]的差异。没有研究报道生活质量、新的感染、资源利用或功能维持的情况。总的来说,我们发现9项研究评估了传统药物或基于草药的疗法的影响,但所有的研究都被评为高偏倚风险。尽管一些研究报道了对伤口愈合的积极影响,包括溃疡面积减少,但结果的可信度很低,而且没有哪两项研究评估了相同的制剂,这意味着不能确定效果的平衡是支持干预还是支持对比的方法。此外,在溃疡类型和招募的患者方面存在明显的异质性,许多研究不清楚治疗标准的遵守情况,而且没有发现成本效益数据。因此,总的来说,鉴于证据质量不高,目前我们不推荐使用这些产品中的任何一种作为促进难以愈合的糖尿病相关的足溃疡创面愈合的唯一手段。

3.3 干预:氧气和其他气体

临床问题 3:在与糖尿病相关的足溃疡患者中,与标准治疗相比,高压氧、局部氧疗或使用其他气体对伤口愈合是否更有效?

氧气是包括血管生成、胶原蛋白沉积和上皮化在内的创面愈合过程中的关键因素。高压氧治疗包括在2 ATA 或以上的加压大气中呼吸100%的氧气(即施加海平面大气压力的2倍),这增加了缺氧或缺血组织的氧分压,这一方法被认为是改善缺血或缺氧的糖尿病相关的足溃疡创面愈合的一个重要机制。以前的指南^[6]根据一些 RCT,有条件地推荐使用高压氧治疗作为辅助治疗手段。在本指南中,我们纳入了18个关于高压氧的 RCT^[81-98],未发现过去4年中有新的研究发表。局部氧疗是一种相对较新的治疗方法,它通过氧的连续扩散或使用机械加压装置给组织局部供氧^[99]。虽然在2019年没有足够的证据推荐其用于治疗糖尿病相关的足溃疡^[6],但在过去的4年里,关于局部氧疗的证据已经大大增加,有几个新的 RCT^[100-103],在这些指南的系统综述中共包括了10项

研究^[100-109]。

我们还发现了 1 项关于一氧化氮的研究^[110], 3 项关于臭氧疗法的研究^[111-113], 两项关于大气压冷等离子体的研究^[114-115]和一项关于二氧化碳的研究^[116]。由于所有这些研究都有很高的偏倚风险和(或)缺乏明显的效果, 这些研究被归类为“其他气体”。

推荐 12: 如果单纯标准治疗失败, 并且有资源支持高压氧干预, 考虑使用高压氧作为神经缺血性或缺血性糖尿病相关的足溃疡的辅助治疗。(GRADE 推荐强度: 有条件; 证据质量: 低)

理由: 在评估使用高压氧作为辅助治疗改善糖尿病相关的足溃疡愈合的 18 项研究中, 只有 3 项是双盲 RCT^[87, 89, 91], 其中, 1 项显示在创面愈合的关键结局上没有差异^[87], 其他两项显示创面愈合有所改善^[89, 91]。总的来说, 证据是矛盾的, 但偏倚风险最低的研究表明, 在改善创面愈合和减少溃疡面积方面, 使用该治疗手段可能有一些好处, 但缺乏预防截肢的良好证据。由于观察时间点(从 30 d 到 12 个月不等)、缺血程度和愈合的定义不同, 使得研究之间很难进行比较。

总的来说, 使用高压氧治疗的低偏倚风险的证据是有限的。虽然在一项质量好的研究中显示出了高压氧治疗对愈合和愈合时间这些关键结局的有益证据, 但大多数研究的偏倚风险很高。总的来说, 证据质量低, 虽然在改善创面愈合和减少溃疡面积方面有一定的理想效果, 但没有发现减少截肢率的证据。还需要评估糖尿病患者是否适合高压氧治疗, 由于不良事件的风险增加, 全身虚弱和有合并症的患者不能给予高压氧治疗。在被评估为适合高压氧治疗的患者中, 报道的不良影响很小。总的来说, 本小组成员认为使用高压氧的效果可能优于单纯的标准治疗。然而, 高压氧治疗需要大量的费用, 尽管一些质量不高的试验性研究表明使用高压氧可以节省费用, 但这些研究没有考虑到高压氧装置的建造费用。如果已经存在用于治疗其他疾病的高压氧设备, 并且高压氧治疗后能达到改善伤口愈合的理想效果, 那么使用这种干预措施就可能具有成本效益。尽管高压氧治疗很耗时, 但大多数患者和临床医生都能接受。总的来说, 高压氧只限于被评估为适用的患者, 患者住处离具有高压氧设施的治疗机构不是很远, 并且能够坚持数周的高强度治疗, 因此我们承认这个有条件的推荐可能会降低公平性。

我们的评估结果与以往指南的结论一致; 由于过去 4 年中没有新的高质量证据发表, 我们继续有条件地推荐使用高压氧作为标准治疗失败的辅助治疗, 尽管仍然需要评估最有可能受益的群体。

3.3.1 局部用氧

推荐 13: 如果糖尿病相关的足溃疡经单独的标准治疗失败, 并且有资源支持局部氧疗, 考虑使用局部氧疗作

为标准治疗的辅助疗法, 以促进创面愈合。(GRADE 推荐强度: 有条件; 证据质量: 低)

理由: 我们发现有 3 项双盲 RCT^[100, 104-105]和 7 项非盲研究^[101-103, 106-109]评估了局部氧疗。在双盲研究中, 有一项是提前终止的, 对照组和干预组的基线特征不均衡^[100]; 另两项双盲试验的偏倚风险较低, 但只有一项试验显示局部氧疗后 12 周创面完全愈合的改善有统计学意义^[104], 另一项试验显示局部氧疗和标准治疗的效果之间没有差异^[105]。局部氧疗对截肢没有益处, 这可能是由于大多数试验的随访时间短。我们没有发现关于资源使用的数据, 关于不良事件的数据也很少。

糖尿病相关的足溃疡使用局部氧疗的证据质量较低, 理想效果总体上被评为中等, 对创面愈合和减少溃疡面积有益, 但没有证据表明在 12 周内可减少截肢的发生。我们现有的研究中对不良反应的报道不多, 但根据专家意见认为不良反应微不足道。总的来说, 研究小组认为使用不同的局部供氧设备进行局部氧疗有效, 但证据质量低, 目前很难说哪种设备更优越, 也缺乏成本效益或资源使用的公开数据。专家意见认为其成本适中, 治疗需要多个厂家的一次性外用氧气输送设备。与高压氧不同, 局部氧疗可以在患者家中进行, 因而这一方法可能是可行的, 患者和临床医生都能接受, 因为一次性设备的成本是适中的, 但公平性可能会降低。总的来说, 尽管干预可能有效, 但由于所涉及的费用及其对公平性的影响, 我们只对局部氧疗进行了有条件的推荐。

3.3.2 其他气体

推荐 14: 与标准治疗相比, 不要使用其他气体(如大气压冷等离子体、臭氧、一氧化氮、二氧化碳)用于糖尿病相关的足溃疡患者的创面愈合治疗。(GRADE 推荐强度: 强; 证据质量: 低)

理由: 支持使用其他气体疗法(如一氧化氮、臭氧、二氧化碳和大气压冷等离子体)的证据很差, 没有被评估为低偏倚风险的相关研究^[110-116]。总的来说, 理想的和不理想的影响都被评为微不足道, 尽管后者是一种假设, 因为缺乏试验中报道的不良事件的数据。由于偏倚风险较高, 证据质量被评为非常低, 效果平衡后的结果是认为使用其他气体不太可能优于标准治疗方法。专家认为治疗费用是中等水平, 且同样缺乏成本效益数据。因此, 与标准常规治疗方法相比, 使用其他气体可能不具有成本效益。由于这些气体的使用、储存和管理等信息和可获取性有限, 这些疗法不太可能被接受或广泛使用。因此, 我们不推荐使用这些干预措施来促进糖尿病相关的足溃疡的创面愈合。

3.4 干预措施: 创面的物理性改变

临床问题 4: 对于糖尿病相关的足溃疡患者, 与标准治疗相比, 使用物理方法改变创面这一干预措施对创面愈

合更有效吗?

我们发现了一些与“物理性改变创面疗法”有关的研究,包括热敷、治疗性超声、压迫、电或电磁刺激(ES/EM)、光和激光治疗、体外冲击波治疗(ESWT)、缺血预处理、治疗性磁共振和结缔组织按摩。

由于这些干预措施中任一单独干预方法的相关研究很少,而我们确定的相关研究要么有高偏倚风险,要么有中等偏倚风险,并且没有显示出益处,所以我们将它们合并为一个推荐。

推荐 15:在糖尿病相关的足溃疡的管理中,不使用任何已经报道的物理疗法作为创面愈合的干预措施。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:支持使用热敷治疗糖尿病相关的足溃疡的证据很弱,仅有3项小型的非盲法RCT^[117-119],且都有很高的偏倚风险。在其中一项研究^[117]中,对照组的创面愈合率比预期的愈合率低很多。我们只发现两项关于治疗性超声的研究^[120-121],其中只有一项在方法是合理的^[120],尽管对照组的愈合率也低于预期。

我们评估了这3项研究^[122-124]结局的重要性。所有这3项研究都有中等或高偏倚风险。

我们发现6项研究调查了电或电磁刺激对某些重要结果的影响^[125-130]。

我们发现了8项关于使用光和激光进行治疗的研究^[131-138]。其中只有3项^[131-133]报道了完全愈合或愈合时间,其余的只报道了面积减少情况。其结果是矛盾的,这可能是由于治疗方案的异质性造成的。

我们评估了4项关于体外冲击波疗法的研究^[139-142],其报道的重要结局中,只有完全愈合^[139-141]、愈合时间^[139,141]和溃疡面积减少的百分比^[142]。

从单一的缺血预处理研究^[143]中得到的证据并不支持其使用,因为其偏倚风险很高。我们只发现了1项治疗性磁共振的研究^[144],该研究存在中等偏倚风险,且未显示两组之间结果的差异。

我们发现只有1项有关结缔组织按摩的研究^[145],只报道了面积减少的百分比,并且没有显示出使用该干预措施的益处。

对糖尿病相关的足溃疡不同物理疗法的研究分析所提供的有限证据表明,这些疗法可能对改善糖尿病相关的足溃疡的结局有益。少数研究的偏倚风险虽然较低,但都未表明该疗法有任何效果。总的来说,物理疗法对创面愈合的理想效果被认为是很小的,而且在大多数情况下,与标准治疗相比,没有表现出明显的差异。这些不同物理疗法的研究集中在干预措施上,而且结果并不明显,因此不对它们进行单独分析,而是将它们整体作为“物理疗法”的一部分来考虑。人们还注意到,很少有其不良反应的报道,也没有严重的不良事件的描述,因此考虑这些措施干

预与常规治疗的效果没有明显差异,但这是基于证据的低可信度。此外,如果这些物理治疗真实存在,大多数情况下可能与显著的额外费用和资源有关。尽管没有找到正式的成本效益研究,但鉴于所提到的小规模效应,这些方法不太可能具有成本效益。还有人指出,一些治疗方法可能会降低患者的可接受性和公平性,因此也不具备可行性。由于这些原因,我们目前不推荐使用上述的任何物理疗法作为糖尿病相关的足溃疡管理的一线疗法或辅助疗法。

3.5 干预措施:皮肤替代品

临床问题 5:对于糖尿病相关的足溃疡患者,与最佳标准治疗相比,皮肤替代品对伤口愈合更有效吗?

皮肤替代品是一组伤口治疗产品,包括细胞性、脱细胞性产品和自体皮肤移植的相关产品。这些产品被应用于不愈合的伤口,通过这种外部衍生的产品向创面提供结构和(或)生物性支持。它们通常用缝合线、粘条和(或)辅助敷料固定。这些异种产品通常用于人工刺激创面愈合,并模仿人类皮肤的成分和功能。

我们发现了28项涉及到较广泛的皮肤替代品类别的RCT。这类研究在过去10年中得到了极大的扩展,应用到大量糖尿病相关的足溃疡患者,但由于产品的不同、显著的研究对象脱落率、盲法的不一致性以及在分析时通常是按方案而不是按治疗意图进行,这给文献审查带来了复杂性和挑战。对皮肤替代品进行分类和比较的一个有用方法是将它们分为细胞性(含有细胞的产品)和非细胞性(不含细胞的产品)。细胞性皮肤替代品是含有人类细胞如成纤维细胞或角质细胞的产品,非细胞性皮肤替代品是诸如人类无细胞皮肤基质和牛胶原蛋白皮肤基质的产品,其中细胞已被移除,留下支持结构或基质。在系统综述^[7]中,我们发现了10项关于细胞性产品的RCT^[146-155],13项关于非细胞性产品的RCT^[150,156-167],以及5项关于自体皮肤移植产品的RCT^[168-172]。

3.5.1 细胞性皮肤替代物

推荐 16:我们不建议使用细胞性质的皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的常规辅助疗法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:尽管来自10项RCT^[146-155]的证据表明,在标准治疗方法之外提供细胞性皮肤替代品可促进糖尿病相关的足溃疡的愈合,并缩短愈合时间,但所有研究都因没有遵从盲法、失访率高和原始记录分析不全而存在较高的偏倚风险。此外,没有足够的证据来确定哪些特定的细胞性皮肤替代品可能更有效。有限的证据表明,使用细胞性皮肤替代品与截肢率的降低有关,且不良影响很小。虽然衡量总体效果后更倾向于使用细胞性皮肤替代品进行干预,但这可能会产生适度的成本和(或)需要资源。但是由于缺乏公开的成本效益数据,有关资源的证据确定性低,但

需要适度资源意味着成本效益不会更优于标准治疗,这使得公平性受到关注,将其用于常规应用领域可能是可以接受的,但由于对使用这些产品所需的专业知识和成本的要求高,其可行性很低。

3.5.2 脱细胞皮肤替代物

推荐 17:我们不建议使用脱细胞皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的常规辅助治疗。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:根据对发现的 13 项有关脱细胞皮肤替代品的 RCT^[150,156-167] 的审查,我们得出结论,在标准治疗之外提供这些干预措施,可能会提高糖尿病相关的足溃疡的愈合率并缩短愈合时间。然而,所有的研究都有很高的偏倚风险,大多数研究没有遵从盲法,只有 3 项研究^[158,160,166] 在结果评估中遵从了盲法。因此,对其任何积极的影响都应该谨慎考虑。此外,证据(如果有的话)不足以确定哪种特定的脱细胞皮肤替代品更有优势,也没有足够的证据显示这种方式的成本效益。有限的证据表明,脱细胞皮肤替代品的使用与截肢率的降低有关,但是我们只发现了两项相关研究,而且报道的结果相互矛盾^[156,159]。此外,缺乏阴性结果的研究,表明可能存在一定程度的发表偏倚,而且大多数研究为行业赞助。因此,虽然有一些证据表明干预可能有效,但证据的可信度低。有关资源利用的数据也很有限,表明在单一的医疗环境中其成本适中,但大家一致认为,这些产品确实有很大的成本,这引起了对公平性和可用性的关注,尽管关于成本效益的数据有限。本小组成员一致认为,这些产品可以被接受用于一般用途,但由于所需的专业知识和成本要求高,可行性可能较低。

3.5.3 自体皮肤移植皮肤替代物

推荐 18:不要使用自体皮肤移植皮肤替代品作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们仅仅分析了 5 项 RCT^[168-172],它们发表于 2003 年到 2021 年。所有的研究都有很高的偏倚风险,因此其中两个研究的阳性结果应谨慎对待,没有足够的证据来确定其有效性或成本效益。总的来说,我们认为自体皮肤替代品的效果不可能优于标准治疗。尽管存在有限的证据支持,但其需要适中的资源成本,因此成本效益不支持自体皮肤替代品优于标准治疗,其公平性和可用性以及能否从患者获取自体皮肤还受到额外挑战。自体皮肤移植皮肤替代品的使用虽然可以接受,但由于所需的专业知识和成本要求均高,可行性可能较低。

3.6 干预:自体产品

临床问题 6:在治疗糖尿病相关的足溃疡时,与标准治疗相比,使用自体和其他细胞产品(包括生长因子和胎盘衍生产品)是否对创面愈合更有效?

对于不愈合的溃疡,一个可能的治疗方案是使用干预

措施促进参与组织修复、血管生成和控制炎症的细胞因子和生长因子的释放,或直接将这些因子应用于溃疡创面。

包括自体血小板在内的自体细胞是促进正常创面愈合的基本细胞,已经在一些试验中进行了验证。大多数细胞,包括脂肪干细胞和成纤维细胞,需要用相对侵入性的方法从供体部位提取相关细胞。虽然只需要静脉穿刺,但制备足够血小板所需血液量过高妨碍了其广泛使用,尽管白细胞纤维蛋白和血小板贴片的使用在很大程度上克服了这一缺点。

直接应用于创面的单一生长因子如血小板衍生生长因子(这只是血小板释放的许多类型的细胞因子之一)也已被试用,但是研究人员注意到,应用单一的生长因子可能不足以确保整个创面愈合的细胞因子级联效应得到加强。

人类胎盘膜是生长因子、富含胶原蛋白的细胞外基质和细胞的组合,包括了间充质干细胞、新生儿成纤维细胞和上皮细胞,提供了促进创面愈合的方法。现已开发出提取自胎盘和脐带的不同成分的几种产品,其中低温保存的产品含有活细胞和生长因子,脱水产品含有生长因子但没有活细胞,更容易储存和处理。

我们将这组干预措施分为自体细胞、人类或重组生长因子和人类胎盘衍生的产品的干预。

在自体细胞的研究中,有一些研究是利用不同配方的血小板。但除了使用自体白细胞、纤维蛋白和血小板贴片外,使用任何其他配方的血小板或其他自体细胞的证据有限,详见我们的系统综述^[7]。出于这个原因,我们单独考虑了这种自体细胞的干预措施,但将血小板单独归为一组,因为支持血小板的任何特定配方的证据不太确定。

我们将其他自体细胞、生长因子和胎盘衍生产品作为单独的干预组来分析。

3.6.1 自体血小板——自体白细胞和血小板贴片除外

推荐 19:除自体白细胞、血小板和纤维蛋白贴片外,我们不建议使用自体血小板疗法(包括血库提取的血小板)作为标准治疗的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:我们纳入了 15 项关于使用血小板产品治疗糖尿病相关的足溃疡的 RCT^[173-187]。大多数研究调查了血小板凝胶的使用,其存在的问题是需要一定量的自体静脉血来生产该产品。

在关于血小板产品对创面完全愈合的作用的研究中,所有的研究都有偏倚风险,只有一项血小板凝胶的研究遵从了盲法^[174],但这项研究中只有原始记录的分析,其阳性结果可信度低。在一项使用血库血小板的研究中克服了关于自体血量的问题^[179],但是显著的愈合效果被非盲法的结果评估所破坏,存在高偏倚风险。其中一些研究还评估了创面面积减少的百分比以及创面愈合情况,但所有

的研究都有很高的偏倚风险,或者没有报道组间差异。只有一项研究报道了其在截肢方面的明显益处,但证据质量低^[176]。唯一一项报道资源使用情况的研究^[182]由于只包括住院患者而价值有限。

结果的不同观察时间节点的选择也导致难以比较不同干预措施的效果。

尽管有 15 项 RCT 被纳入,但这些研究总体上处于高偏倚风险,只有一项研究结果遵从盲法,还有一项是患者遵从盲法,但结果未遵从盲法。那些偏倚风险最低的研究显示,愈合结果的改善程度很低,这让人对大多数研究显示的效果产生怀疑。在此基础上,潜在的积极效应规模较小,因为其确定性很低。很少有研究发表不良反应情况,但专家意见表明,不良反应会很小。总的来说,我们认为很难确定这类干预措施在临床实践中对创面愈合的积极影响会持续高于标准治疗的预期。这些干预措施的成本中等偏高,尽管没有发现正式的成本效益分析。鉴于所涉及的费用以及为制备自体血小板凝胶产品而采集静脉样本的需要,使用这些干预措施会降低公平性,因此在一些低收入国家的可行性会降低。但在医疗机构存在相关资源的情况下,其应用可能是可行的,并为患者所接受。

总的来说,考虑到这些干预措施的有效性不能确定、资源的限制以及在大多数医疗系统中可能缺乏可行性,我们不推荐这些干预措施作为标准治疗的辅助疗法。

3.6.2 白细胞、纤维蛋白和血小板贴片

推荐 20:对于糖尿病相关的足溃疡,如果单独使用最佳标准治疗无效,并且有资源和专业知识来进行所需的定期静脉穿刺时,考虑使用自体白细胞、血小板和纤维蛋白贴片治疗,作为标准治疗的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:中等)

理由:一项偏倚风险较低的高质量的多中心结果盲法 RCT^[188]显示,对难以愈合的糖尿病相关的足溃疡患者在最佳标准治疗之外每周使用这类方法进行干预治疗后,在 20 周和 26 周时,创面愈合情况、愈合时间和创面面积减少方面均有明显改善。干预组的研究对象每周都要到医院进行静脉穿刺以制作贴片;在新发感染、大截肢、小截肢或病死率等结果中没有看到差异。虽然每周需要 18~36 mL 的静脉血在床边制作贴片,但没有发现新发贫血的发生率增加,也没有其他不良反应报道。由于这些原因,我们认为结果倾向于干预有效,但单项研究的结果表明,这种效果的确定性充其量是中等的。我们没有发现正式公布的成本效益数据,尽管人们认识到每周一次的静脉穿刺会产生成本,而且在一些医疗机构中,可能无法随时获得这方面的专业技能服务。如果上述情况存在,这一干预措施可能会对一些医疗系统的公平性和可行性产生负面影响。但是,在存在这种资源的机构,我们认为使用这种干预措施会被患者接受。因此我们得出结论,对于难以愈

合的糖尿病相关的足溃疡,因为最佳标准治疗包括减压(如适用)未能治愈溃疡,那么除了最佳标准治疗外,还可以有条件地推荐使用自体白细胞、血小板和纤维蛋白贴片。但是,如果缺乏定期静脉穿刺的专业技能服务和静脉穿刺的资源,这种干预措施可能是不可行的。

3.6.3 其他细胞疗法

促进糖尿病相关的足溃疡愈合的其他细胞疗法所用的细胞包括脂肪细胞^[189-193]、成纤维细胞^[194]、角质细胞^[195-196]、骨髓干细胞^[197]、异体骨髓间充质干细胞(allohBM-MSc)和培养的 allohBM-MSCs^[198]。

推荐 21:我们不建议使用其他细胞疗法作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗方法的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:我们总共分析了 10 项研究,其中包括对自体脂肪细胞^[189-193]、成纤维细胞^[194]、角质细胞^[195-196]、骨髓干细胞^[197]、allohBM-MSc 和培养的 allohBM-MSCs 的研究^[198]。

在报道脂肪细胞或脂肪细胞干细胞是否促进创面完全愈合的研究中,只有两项结果遵从盲法。研究的结果存在异质性,一些研究显示愈合情况没有改善,而报道有积极益处的研究则存在较高的偏倚风险。同样,对自体成纤维细胞或角质细胞的单一研究也存在高偏倚风险,两者都未遵从盲法。危重肢体缺血患者使用自体骨髓干细胞治疗的单一研究的结果虽然遵从了盲法,但失访率很大,只报道了一个原始记录分析。第 2 项关于 AllohBM-MSc 和培养的 AllohBM-MSCs 的研究存在高偏倚风险,因此无法得出明确的结论。

只有一项中等偏倚风险的研究^[197]报道了 12 周时的大截肢情况,指出各组之间没有差异。只有一项研究描述了资源利用情况^[192],但这并不是一个完整的卫生经济学分析,该试验被认为具有高偏倚风险。

总的来说,目前支持使用培养的角质细胞、成纤维细胞、脂肪细胞(也用于脂肪移植或在脂肪抽吸后使用)和骨髓衍生细胞来改善创面愈合、减少创面面积或缩短愈合时间的证据很差,大多数研究存在中度至高度的偏倚风险。

现有证据表明,细胞疗法对溃疡愈合有中等程度的有益影响,尽管证据质量很低。很少有研究报道不良反应或严重不良反应,但专家意见认为可能存在不良反应。一项关于生活质量的研究表明,细胞疗法对生活质量几乎没有改善。总的来说,分析后的结论倾向于认为干预有效,但这是基于有限的研究,具有较高的偏倚风险。这些干预措施所涉及资源虽然可以充分利用,但是因为它们需要细胞培养技术和从患者机体获取细胞的技术,因此,这一干预措施将降低公平性和可行性,特别是在低收入国家的医疗机构中。

总的来说,在权衡了这一些干预措施的有效性、成本以及在一些医疗系统中可能缺乏可行性之后,我们不能推荐这些干预措施作为标准治疗的辅助疗法。

3.6.4 生长因子

这一类研究中的生长因子包括血小板衍生生长因子(PDGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF),此外还有联合多种生长因子的研究。

推荐 22:我们不建议将生长因子疗法作为糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:我们发现 7 项研究^[199-205]调查了 PDGF 的使用。只有两项研究是双盲的^[200],其中一项为低偏倚风险;与另一项大型研究^[202]一样,该研究显示两组的创面愈合情况没有差异。早期的一项大型试验确实显示了细胞因子治疗与标准治疗之间愈合效果和愈合时间的差异^[204],但存在中等偏倚风险,因此结果的证据质量降低。其他研究报道了接受干预治疗者的阳性结局,但有高度偏倚风险,因此应该谨慎对待任何阳性结果。

没有一项研究报道持续愈合、截肢、资源利用、功能维持或病死率等结局,因此,支持使用 PDGF 的证据很差,大多数研究被评估为存在高偏倚风险。

有 3 项使用 G-CSF 的研究^[206-208],这些研究都没有显示出在伤口愈合、截肢或任何其他重要结局方面的益处,主要是针对感染的治疗。

我们确定了 4 项使用 EGF 进行治疗的研究^[209-212],报道了糖尿病相关的足溃疡在 6 周和 12 周时的创面愈合情况。除了 1 项外用 EGFR 抑制剂的研究^[210]外,其余研究都有很高的偏倚风险。只有一项低偏倚风险的研究报道了 12 周时愈合情况的改善,但是治疗效果一般。

有两项使用 FGF 的研究^[213-214]也报道了双盲 RCT 的愈合情况。一项研究的规模较小,另一项研究的偏倚风险较高,这意味着应该谨慎对待这两项报道的阳性结果。

有 1 项对生长因子组合(EGF 和 FGF)使用效果的研究^[215],但有很高的偏倚风险,并且显示 4 组之间的愈合时间没有差异。

没有任何有关生长因子干预的研究报道了持续愈合、截肢、生活质量、新感染、资源利用或病死率等结局。

极少数关于生长因子的研究公布了不良反应,但专家认为这些不良反应很小。总的来说,人们认为 PDGF 或 G-CSF 的干预效果不明显,可能 EGF 有一定的疗效,但其证据质量非常低。尽管没有找到正式的成本效益数据,但所有生长因子的资源使用被认为是适度的。因此,这一方法是可行的,但公平性可能会降低,特别是在资源使用有限的低收入国家。

总的来说,我们认为这些干预措施的有效性还不确

定,而且成本较高,在一些医疗系统中可能缺乏可行性,因此我们不推荐这些干预措施作为标准治疗的辅助疗法。

3.6.5 胎盘衍生产品

推荐 23:在单独使用标准治疗失败的情况下,考虑使用胎盘衍生产品作为标准治疗的辅助疗法,以促进糖尿病相关的足溃疡的创面愈合。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

理由:我们确定了 10 项关于胎盘衍生产品的研究^[153,203,216-223],其中,1 项描述了脱水羊膜和绒毛膜的移植^[221],7 项使用了脱水人羊膜(dHAM)^[153,203,216,218-219,222-223],1 项使用了冷冻胎盘膜^[217],1 项使用了脱水人脐带^[220]。

所有的研究都描述了 4~20 周的绝对伤口愈合情况,但是只有 3 项研究被评估为偏倚风险较低^[219-220,223],而且只有 1 项小型试点可行性研究^[223]是双盲的。所有的研究都显示愈合和愈合时间等指标得到了改善。5 项研究^[203,216-217,221,223]的溃疡面积减少百分比结果表明干预措施改善了创面愈合,但其中两项研究存在较高的偏倚风险,因此应谨慎对待这些阳性结果。一项研究^[219]报道了新的感染情况,然而没有研究报道对截肢有任何影响。

有两篇论文报道了每个溃疡愈合患者的干预成本^[219-220],但都没有评估控制干预措施的成本;每个溃疡愈合的平均成本,脱水人羊膜超过 2 000 美元,脱水脐带产品超过 3 000 美元。成本效益数据只有在 1 项研究的事后分析中才可以公布,否则就会被判定为有高风险的偏倚^[224]。

没有研究报道生活质量或功能维持情况。

尽管大多数研究存在高偏倚风险,而且没有一项研究是患者或护理人员双盲的,但那些低偏倚风险的研究表明,使用胎盘衍生产品(特别是羊膜)可以改善 20 周内的创面绝对愈合情况,并缩短了愈合时间。我们没有发现任何证据表明其对新的感染有影响。大多数研究为短期特性,且没有纳入严重的 PAD 患者,意味着没有证据表明截肢的发生率有改善。我们也没有发现正式的成本效益数据,但有关资源使用的数据表明,与其他皮肤替代品相比,这些干预措施可能更便宜。

总的来说,本小组成员认为效果平衡的天平倾向于使用此干预措施,尽管证据质量很低。虽然没有正式的成本效益数据,但在 1 项研究中注意到其资源使用结果低于皮肤替代品,在使用中会有适度的成本。因此,在某些医疗机构中,特别是在收入较低国家的医疗机构,公平性可能会降低。但是在有资源提供的地方,除了需要储存和解冻的低温保存的产品外,在大多数情况下这一干预措施的可接受性和方案的可行性不会降低。

3.7 干预措施:药物干预

临床问题 7:在糖尿病相关的足溃疡患者中,与最佳

标准治疗相比,使用药物干预对创面愈合是否更有效?

这种干预是指对糖尿病相关的足溃疡患者系统地使用自然形成的或药理学的药剂,以试图改善创面愈合。这些药剂可能包括“非处方药”(如维生素和矿物质),或仅由医生开具处方的药剂,包括传统的中药材。我们收录了18篇完整的论文,描述了促进创面愈合的药物干预的随机试验。

3.7.1 促进灌注和血管生成的药剂

推荐 24:不要优先于标准治疗使用促进血液灌注和血管生成的药物制剂用以改善创面愈合。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现了9项关于促进血液灌注和血管生成的药物的研究^[225-233]。在比较使用五羟甲吡^[225]、白藜芦醇^[226]、低剂量促红细胞生成素(EPO)^[227]、皮下注射达肝素^[228]、胰岛素加舒洛地特与胰岛素加安慰剂^[229]、两味中药的配方^[232]和静脉注射本地草药提取物、angipars(一种治疗糖尿病足溃疡的药物——译者注)^[230]的研究中,病例数太少,无法确定结果,而且只有后者进行了意向治疗分析。因此,应该谨慎评价这类药物对愈合方面的任何明显的改善结果。1项注射了DNA衍生物——多脱氧核糖核苷酸的研究^[231],虽然是双盲的,但其有中等偏倚风险。第2项关于多脱氧核糖核苷酸的研究规模太小,无法显示两组之间效果的任何差异^[233]。总的来说,证据表明,某些促进血液灌注和血管生成的药物干预可能会改善伤口愈合,但证据质量不高,对研究结果的解释应慎重。

在发现的相关研究中,没有一项提供成本效益数据。

总的来说,这些研究显示促进血液灌注和血管生成的药物对创面愈合只有很小的有益影响,有轻微的不良影响,其证据质量很低。因此,是否采用这种方法干预或控制溃疡愈合效果没有明显差异。这种干预措施还可能涉及一定的成本,但由于缺乏公开数据,所需资源的确定性很低。这一干预措施可能是被患者接受的并且是可行的,但由于提供促进血液灌注和血管生成的药剂需要额外的资源,公平性可能会降低,特别是在低收入地区。由于证据有限,与标准治疗相比较后,我们不推荐使用促进血液灌注和血管生成的药物。

3.7.2 补充维生素和微量元素的药剂

推荐 25:不要优先于标准治疗使用补充维生素和微量元素的药物来改善创面愈合。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们确定了4项全身补充维生素和微量元素的研究^[234-237],所有这些研究都有中度或高度偏倚风险。调查的干预措施有:每日口服维生素E和C(同时应用富含血小板的血浆-纤维蛋白胶)^[237],每周口服维生素D^[234],每日服用益生菌^[235],以及口服omega-3脂肪酸^[236]。虽然两项双盲研究中对溃疡长度和宽度这一

结局的测量结果是绝对减少的,但缺乏基线溃疡特征和脱落的细节,意味着应该谨慎对待报道的阳性结果。我们没有发现这些干预措施对创面完全愈合、愈合时间、持续愈合、截肢、生活质量、维持功能和日常生活活动的的能力、新发感染、资源利用和病死率等结局影响的报道。现有的证据表明,某些药物干预,如益生菌或omega-3脂肪酸的补充,可能会使溃疡面积减少,而在完全愈合方面整体上没有差异,但其证据质量很低,应谨慎解释研究结果。

这些研究存在中度或高度偏倚风险,没有成本效益数据。研究显示,在创面愈合的结果方面,有小的理想效果和小的不良效果,但证据质量低。因此,总的来说,干预或对照方法的效果没有明显差异。干预措施可能会产生中等成本的资源影响,但由于没有找到正式的评估,所以其可信度不高。从有限的数据来看,不确定所产生的费用是否会被小的理想效果所抵消。由于提供维生素和微量元素补充需要额外资源,公平性可能会降低,特别是在低收入地区,但这种干预措施可能是患者可以接受的,也是可行的。由于证据有限,与标准治疗相比,我们不推荐补充维生素和微量元素药物。

3.7.3 刺激红细胞生成或补充蛋白质的药剂

推荐 26:不要优先于标准治疗使用刺激红细胞生成或补充蛋白质的药物来改善创面愈合。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现一项关于刺激红细胞生成或补充蛋白质的研究符合我们预先设定的纳入标准^[238],这项研究被认为有中等偏倚风险,整体来讲创面愈合的结果没有差异,尽管对创面愈合有小的理想效果,但仅限于白蛋白低的患者,有微不足道的不良影响。总的来说,干预或对照研究的效果没有明显差异。干预措施可能需要中等成本的资源,但其证据质量低。从有限的数据来看,不确定这一干预措施所产生的费用问题是否会被对低白蛋白患者的小的益处所抵消。

由于提供蛋白质制剂需要额外资源,公平性可能会降低,但该干预措施可能被患者接受,并且是可行的。由于证据有限,与标准治疗相比,我们不推荐刺激红细胞生成的药物或补充蛋白质的制剂。

3.7.4 其他药理制剂

推荐 27:不要优先于标准治疗使用其他药物来改善创面愈合。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们分析了4项关于其他药物的研究^[239-242],所有这些研究都存在中度或高度偏倚风险。一项研究^[240]表明,在有侵袭性真菌感染的创面上使用氟康唑,愈合时间较短,结果的确定性非常低。另一项关于中草药制剂的研究^[239]显示,与标准治疗相比,创面愈合效果没有差别。一项旨在刺激骨髓干细胞释放的研究虽然偏倚风险很低,但没有足够证据显示创面愈合有差异^[242]。最

后一项研究显示,与安慰剂相比,使用纳米姜黄素补充剂在减少溃疡面积方面没有差异^[241]。

总的来说,干预和对照方法的效果可能没有明显差异。这些干预措施有可能涉及中等成本的资源问题,但所需资源的证据可信度很低。从有限的数据来看,不确定所产生的费用问题是否被小的益处所抵消。由于提供其他药物需要额外资源,公平性可能会降低;但这些干预措施可能是患者可以接受的,也是可行的。由于证据有限,与标准治疗相比,我们不推荐其他药理制剂。

3.8 干预措施:负压伤口疗法(NPWT)

临床问题 8:对于糖尿病相关的足溃疡患者,与标准治疗相比,使用 NPWT 对创面愈合是否更有效?

NPWT 是指使用连接有真空泵的密封创面敷料有控制地对创面施加负压。负压可以为连续性或间歇性。NPWT 的作用机制包括创面组织的宏观和微观变形、细胞外炎性渗出物的排出和创面环境的稳定^[243]。

推荐 28:考虑使用负压创面疗法作为标准治疗的辅助疗法,以使手术后糖尿病相关的足创面愈合。(GRADE 推荐强度:有条件;证据质量:低)

推荐 28a:不要将负压创面疗法作为无需手术治疗的糖尿病相关的足溃疡创面愈合标准治疗的辅助疗法。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现 19 项研究符合我们的纳入标准^[50,152,244-260]。所有的研究都具有中度到高度的偏倚风险。

在所有的研究中,只有 3 项^[244,250,256]是在非手术创面患者中进行的,其中两项^[244,256]是在包括了手术后和非手术创面的混合人群中进行的;另一项^[250]完全针对非手术创面的研究有很高的偏倚风险,并且只报道了每项原始记录的分析,因此应该谨慎对待报道的明确效益。在两项混合人群中的研究中,一项^[256]虽然有偏倚风险,但有盲法结果,报道了两组之间的愈合情况或愈合时间没有差异;另一项^[244]是非盲法研究,有很高的偏倚风险。因此,任何支持在非手术创面中使用 NPWT 的证据都是不确定的。

其余的研究中只研究了 NPWT 在手术后创面中的应用。两项被认为具有中度偏倚风险的研究报道了足部分截肢后的 NPWT 治疗的显著的益处^[257]以及在愈合方面的有益效果^[255],尽管这些结果没有经过盲法的评估。另一项中度偏倚风险的 NPWT 治疗的研究报道称,软组织切开引流后的愈合情况没有差异^[258]。

有 9 项研究^[244,246-247,249,254-258]将截肢作为报道结果。那些偏倚风险最低的研究指出使用与未使用 NPWT 在截肢方面没有差异,但是这些研究的时间相对较短;只有 1 项高偏倚风险的研究^[244]注意到患者生活质量的改善,但应该谨慎对待该结果。5 项研究报道了新发感染,组间无

差异,但所有的研究都有中度或高度偏倚风险^[244-245,255,257-258]。

有 3 项研究将资源利用作为结果记录下来^[259,261-262],两项是对以前报道的研究^[255,257]进行的事后分析,另一项只报道了资源利用情况^[259]。所有这 3 项研究都报道了资源使用量较低或成本效益优于比较对象,但由于使用了事后分析,可信度很低。我们没有发现任何研究将死亡或病死率作为一种结果进行记录。因此,如果在标准治疗的基础上给予 NPWT,可以缩短手术后创面的愈合时间。对于慢性溃疡,没有足够的证据证明在标准治疗之外提供 NPWT 是否会缩短创面愈合的时间。

因此,总的来说,使用 NPWT 的证据可信度低。在标准治疗之外给予 NPWT 可能会缩短手术后的创面愈合时间,但不会缩短慢性创面的愈合时间,这一点有中等程度的可取性。我们的结论与以前的指南结果一致,因为在过去 4 年中没有新的高质量证据发表。在 NPWT 广泛可用且价格合理的地区,其不良影响被认为很小,因此,作为标准治疗的补充,NPWT 的使用可能会受到青睐。NPWT 可能需要中度到高度的费用,在 NPWT 广泛使用的地区,可能会有成本效益证明其使用是合理的,不过,这一点的确定性不高。大多数患者和临床医生普遍认为 NPWT 是可以接受的。我们承认,考虑到在尚未广泛使用 NPWT 的地区开展 NPWT 的机会有限并会存在经济负担,这一推荐可能会降低公平性。

3.9 干预措施:教育和生活方式计划

临床问题 9:对于糖尿病相关的足溃疡患者,与标准治疗相比,教育和生活方式计划对伤口愈合是否更有效?

推荐 29:我们不推荐任何特定的教育和生活方式支持计划优先于标准治疗来改善糖尿病相关的足溃疡的愈合。(GRADE 推荐强度:强;证据质量:低)

理由:我们发现 1 项关于教育和生活方式支持计划的 RCT 符合我们预定的纳入标准,但有很高的偏倚风险^[263],其提供的证据显示这种干预措施在减少创面面积方面有很小的理想效果,因此,证据的可信度很低。教育和生活方式支持计划会产生适度的费用,但所需资源的证据非常少。从有限的数据来看,不确定所产生的费用问题是否被小的获益所抵消。由于提供教育和生活方式计划需要额外的资源,即使该计划很可能被患者接受并且可以实施,但公平性可能会降低。由于缺乏证据,我们不能在目前的标准医疗护理(其中应包括对足部卫生的建议)之外推荐任何特定的教育和生活方式支持计划。我们需要更多高质量的证据来证明教育和生活方式计划的作用。

4 进一步思考

本文件是对我们 2019 年促进糖尿病患者足溃疡愈合的干预措施推荐的更新^[6],但我们并没有简单地更新

2019年所做的系统综述,而是完全重新复习和评价了已发表的文献。在咨询了外部专家和患者后,我们的临床问题和结局性指标发生了变化。此外,我们只考虑将 RCT 纳入系统综述^[7]。因此,以前支持的一些干预措施在本版指南中没有被推荐,特别是在最近的早期对照但非随机研究中没有显示出阳性结果的干预措施。此外,我们使用了完整的 GRADE 方法^[8]进行证据分析和制定推荐,这导致了一些干预措施的证据质量发生了变化。

本小组决定不进行任何 Meta 分析,因为我们认为大多数干预组患者的特征、随访情况和临床环境的异质性会很高,但我们在讨论中会考虑发现的高质量 Meta 分析的结果。

通过这个过程,我们在系统综述的基础上制定了 29 条推荐^[7]。系统综述描述了许多不同的干预措施,如上所述,临床专家小组将这些干预措施分为 9 个不同的类别。鉴于所检索到的一些干预措施的文献数量发生了变化,而另一些干预措施缺乏新的数据,我们对一些干预措施的类别进行了与上一版指南不同的重新分组,特别是将手术清创与其他清创干预措施重新分为一组,皮肤替代品和胎盘衍生产品被归为一类,虽然是作了单独的推荐;并且首次报道了教育和行为干预措施对于重要结局的影响。

值得注意的是,自上次综述以来,这一领域的研究活动有了明显的增加,检索到 400 多篇描述了我们选择的干预措施的 RCT 文章,而在我们以前的系统综述中,只有 284 篇是有对照的(但不一定是随机的)研究^[264]。尽管有许多 RCT 发表,但多存在高偏倚风险,对于许多常用的创面愈合干预措施,完全缺乏低偏倚风险的 RCT 以指导医务人员的相关使用。此外,许多研究还包括仅凭良好的标准治疗就能治愈的溃疡类型^[1]。在许多情况下,良好的标准治疗要么没有得到很好的描述,要么没有得到很好的实施。另外,在许多医疗机构中,一些患有足溃疡的糖尿病患者越来越虚弱而且可能有多种并发症^[265],这类患者群体经常被排除在临床试验之外,对他们来说,治疗选择的不确定性更大。

由于现有证据的限制,我们只能有条件地推荐使用 6 种干预措施或干预类型。在某些情况下,我们无法对某组干预措施中的某项干预措施做出决定,因为没有比较数据,或因为患者群组不同,或因为我们对于大多数干预措施的资源使用情况了解甚少。事实上,我们很失望地看到很少有研究考察干预措施的资源使用情况,而且很多信息都是基于事后的模拟。同样令人失望的是,大多数研究都不是在缺乏医疗资源的国家或地区进行的,因此,小组很难对许多干预措施的可行性和公平性得出结论。也因此,在这些研究环境之外,特别是在人力和财政资源有限的地方,以及在气候、湿度和其他环境问题可能影响溃疡愈合的地方,它们的适用性仍然是未知的。

5 未来的研究计划

当我们在系统综述的基础上撰写本指南时,很高兴地看到,自我们上次回顾这些干预措施以来,RCT 的数量有所增加,但其质量仍然很差,大多数都有中度或高度的偏倚风险,结果描述不清,缺乏盲法,甚至没有试图对结果评估者采用盲法,而且样本量经常不是预先确定的且样本量太小,任何阳性结果都难以使人有信心。我们多次呼吁研究人员和期刊编辑了解 IWGDF/EWMA 关于这类试验的报道标准^[5],并在此重申。

同样,许多研究报道了溃疡结局,根据国际和某些国家审计部门的研究,如果及早实施 IWGDF 实践指南^[1]中描述的最佳标准治疗,这些溃疡应该已经愈合。很少有研究充分描述最佳标准治疗,包括相关的减压,这意味着我们对一些干预措施的效果信心不足,但是这些干预措施不仅是有效的,而且可产生具有成本效益的改善结果。

关于不良反应(如不良事件的发生、生活质量下降和费用增加)、公平性、可接受性和可行性的信息对于任何干预措施的临床决策都是至关重要的。在 2023 年指南^[8]中使用了 GRADE 方法,我们比以前的指南更关注这些结果。但很少有研究报道这些结果。如上所述,我们敦促未来的研究人员确保报道所有的结果,无论是阳性的还是阴性的。成本,特别是成本效益,在许多研究中也很少得到关注。尽管我们已经接受了不同医疗体系或医疗机构之间成本效益的差异,但考虑到全世界医疗系统的成本压力,成本很少被报道这一事实令人失望。

测定关键结局的时间范围不一致,也限制了在研究之间进行的有意义的比较。大量研究仅报道了很短的随访期,还有一些研究报道了长达 12 个月的结局。对创面愈合或其他糖尿病相关的足溃疡干预研究结果收集时间的最低限或推荐时间的共识将减少研究间的异质性,并可能在未来进行高质量的 Meta 分析。

最后,我们知道,创面愈合是一系列的生理过程,创面愈合干预措施可能不适合创面愈合周期的所有阶段。因此,可能需要更多创新的试验设计方法,以确保创面愈合方案与愈合过程的所有阶段相适应,并确保与此相关的结局是有进展的、一致的和能够客观定量测得的。

致 谢

作者衷心感谢 Hugo Ye 博士和 Oleg Udovichenko 博士协助将论文分别从汉语和俄语翻译成英语。我们还要感谢图书管理员 Jeanette Bunting 和 Melissa De Klerk 在为工作组检索文章全文时提供的协助。

以下外部专家就临床问题和关键结局提供了意见,并对指南手稿草案提供了同行评审反馈: Paul Wraight, Glynnis Beaton, Teresa Que, Tomislav Novinscak, Ioan Veresiu, Xu

Jun, Nikki Frescos, Luin Tongson, Robert Frykberg, Mohamed ElMakki Ahmed, Harikrishna Nair, Mariam Botros, Nikolaos Papanas, Hermelinda Pedrosa 和 Irina Gurieva。

此外,我们还要感谢患者代表 Sheila Burston 和 Penny Rackham 对临床问题和关键结局提出的建议。

指南工作组利益冲突政策

IWGDF 致力于通过参与指南制定过程的人员的透明度和充分披露来制定值得信赖的临床实践指南。为防止出现重大利益冲突(COI),指南成员不得担任与本指南主题直接或间接相关的公司的高管、董事会成员、受托人、所有者或员工。在每次工作组会议上,工作组成员都被要求以书面形式报道任何新的利益冲突,并在书面的 COI 表中声明任何冲突。这些利益冲突包括从生物医学公司、设备制造商、制药公司或其他生产该领域相关产品的公司获得的收入。此外,每次会议都必须披露与行业的关系,这些关系包括:拥有公司的股票和(或)期权或债券;任何顾问、科学咨询委员会成员或公司讲师、研究补助金、专利的收入等。这些收入既可以是个人的,也可以是与该成员有关系的机构获得的。如果工作组成员与某篇论文的任何共同作者存在专业工作关系,则还要求他们申报 COI,并避免参与偏倚风险评估过程或特定干预措施的投票过程。

2023 年 IWGDF 指南的编制得到了以下机构的无限制资助:Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix, Urgo Medical。在指南编写过程中,这些赞助商未与工作组成员进行任何有关文献系统回顾或与指南相关的交流,也未在指南出版前看过任何指南或指南相关文件。

所有作者的利益冲突声明全文可在 www.iwgdfguidelines.org 上查阅。

作者贡献

工作组由 FG(代表 IWGDF)担任主席。PC 担任科学秘书。该指南的所有成员都参与了单独出版的支持性系统综述^[7]中现有证据的总结以及本指南的撰写。所有成员都被分配到指南的各个部分,所有作者在小组会议上审查并讨论了所获得的证据、根据 GRADE 进行决策的证据项目以及每项推荐(更多详情可参见方法部分)。所有作者都对最终文件进行了审阅并达成一致意见,然后再进行外部审查并提交审核。作者名单及其对本指南的贡献列于本文件末尾。工作组所有成员均接受了 GRADE 1 级培训,FG 和 PC 还接受了 2 级指南方法培训(麦克马斯特大学)。

参 考 文 献

[1] SCHAPER N C, VAN NETTEN J J, APELQVIST J, et al. Practi-

- cal guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3657. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37243927/>. DOI: 10.1002/dmrr.3657.
- [2] RICE J B, DESAI U, CUMMINGS A K, et al. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 651-658.
- [3] GREENIDGE A R, QUIMBY K R, ROSE A M C, et al. Direct healthcare services cost of non-healing diabetic foot wounds in an African origin population in Barbados[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(6): e14773.
- [4] JEFFCOATE W, KERR M. The costs of foot disease in diabetes in resource poor countries[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(9): e14900.
- [5] JEFFCOATE W J, BUS S A, GAME F L, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(9): 781-788.
- [6] RAYMAN G, VAS P, DHATARIYA K, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3283.
- [7] CHEN P, VILORIO N C, DHATARIYA K, JEFFCOATE W, LOBMAN R, MCINTOSH C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [8] ALONSO-COELLO P, OXMAN A D, MOBERG J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines[J/OL]. *BMJ*, 2016, 353: i2089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365494/>. DOI: 10.1136/bmj.i2089.
- [9] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [10] BUS S A, VAN NETTEN J J, HINCHLIFFE R J, et al. Standards for the development and methodology of the 2019 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3267.
- [11] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3268.
- [12] BUS S A, ARMSTRONG D G, CREWS R T, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes - IWGDF 2023 update[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3647. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37226568/>. DOI: 10.1002/dmrr.3647.
- [13] FITRIDGE R, CHUTER V H, MILLS J L, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023.
- [14] SENNEVILLE É, ALBALAWI Z, VAN ASTEN S A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3687.
- [15] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: i4898.
- [16] JIMENEZ J C, AGNEW P S, MAYER P, et al. Enzymatic debridement of chronic nonischemic diabetic foot ulcers: results of a randomized, controlled trial[J]. *Wounds*, 2017, 29(5): 133-139.
- [17] MOTLEY T A, CAPORUSSO J M, LANGE D L, et al. Clinical outcomes for diabetic foot ulcers treated with clostridial collagenase ointment or with a product containing silver[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(10): 339-348.
- [18] TALLIS A, MOTLEY T A, WUNDERLICH R P, et al. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with

- collagenase; results of a randomized controlled study[J]. *Clin Ther*, 2013,35(11):1805–1820.
- [19] GALPERIN R C, LANGE D L, RAMSAY S J, et al. Anti-inflammatory effects of clostridial collagenase results from in vitro and clinical studies[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2015, 105(6):509–519.
- [20] LANTIS II J C, GORDON I. Clostridial collagenase for the management of diabetic foot ulcers; results of four randomized controlled trials[J]. *Wounds*, 2017,29(10):297–305.
- [21] LÁZARO-MARTNEZ J L, ÁLVARO-AFONSO F J, SEVILLA NO-FERNÁNDEZ D, et al. Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound-assisted wound debridement (UAW) versus standard wound treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): an open-label randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2020,9(12):4032.
- [22] AMINI S, SHOJAEEFARD A, ANNABESTANI Z, et al. Low-frequency ultrasound debridement in patients with diabetic foot ulcers and osteomyelitis[J]. *Wounds*, 2013,25(7):193–198.
- [23] MICHAELIDIS L, BERGIN S M, HAINES T P, et al. Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharp debridement; a randomised controlled trial[J]. *BMC Res Notes*, 2018,11(1):732.
- [24] PIAGGESI A, SCHIPANI E, CAMPI F, et al. Conservative surgical approach versus nonsurgical management for diabetic neuropathic foot ulcers; a randomized trial[J]. *Diabet Med*, 1998,15(5):412–417.
- [25] NUBE V L, WHITE J M, BREWER K, et al. A randomized trial comparing weekly with every second week sharp debridement in people with diabetes-related foot ulcers shows similar healing outcomes; potential benefit to resource utilization[J]. *Diabetes Care*, 2021,44(12):e203–e205.
- [26] NUBE V L, ALISON J A, TWIGG S M. Frequency of sharp wound debridement in the management of diabetes-related foot ulcers: exploring current practice[J]. *J Foot Ankle Res*, 2021,14(1):52.
- [27] JUDE E B, APELQVIST J, SPRAUL M, et al. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers[J]. *Diabet Med*, 2007,24(3):280–288.
- [28] TSANG K K, KWONG E W, TO T S, et al. A pilot randomized, controlled study of nanocrystalline silver, manuka honey, and conventional dressing in healing diabetic foot ulcer [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 5294890. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239398/>. DOI: 10.1155/2017/5294890.
- [29] GOTTRUP F, CULLEN B M, KARLSMARK T, et al. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment[J]. *Wound Repair Regen*, 2013,21(2):216–225.
- [30] BELCARO G, CESARONE M R, ERRICHI B M, et al. Venous and diabetic ulcerations; management with topical multivalent silver oxide ointment[J]. *Panminerva Med*, 2010,52(2 Suppl 1):37–42.
- [31] GWAK H C, HAN S H, LEE J, et al. Efficacy of a povidone-iodine foam dressing (Betafoam) on diabetic foot ulcer[J]. *Int Wound J*, 2020,17(1):91–99.
- [32] JEFFCOATE W J, PRICE P E, PHILLIPS C J, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes [J]. *Health Technol Assess*, 2009,13(54):1–86, iii–iv.
- [33] APELQVIST J, RAGNARSON TENNVALL G. Cavity foot ulcers in diabetic patients; a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial[J]. *Acta Derm Venereol*, 1996,76(3):231–235.
- [34] BAL A, JAIN S K, JAGANNATH, et al. Efficacy and safety of topical solution of diperoxychloric acid for neuropathic diabetic foot ulcer; results from a phase 3, multicentre, randomized, active-controlled, parallel-group study.[J] *Int J Low Extrem Wounds*, 2022;15347346221076625.
- [35] VARGA M, SIXTA B, BEM R, et al. Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients—a prospective, randomised trial[J]. *Arch Med Sci*, 2014,10(2):283–287.
- [36] UÇKAY I, KRESSMANN B, DI TOMMASO S, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection[J/OL]. *SAGE Open Med*, 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785265/>. DOI:10.1177/2050312118773950.
- [37] YAHIA E A, EL-SHARKAWAY A E, BAYOUMI M M. Quantitative evaluation of diabetic foot wound healing using hydrogel composite nanosilver (agnps)-based dressing vs. traditional dressing; a prospective randomized control study[J]. *Pak J Med Health Sci*, 2021,15(6):2043–2047.
- [38] IACOPI E, ABBRUZZESE L, GORETTI C, et al. The use of a novel super-oxidized solution on top of standard treatment in the home care management of postsurgical lesions of the diabetic foot reduces reinfections and shortens healing time[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2018,17(4):268–274.
- [39] IMRAN M, HUSSAIN M B, BAIG M. A randomized, controlled clinical trial of honey-impregnated dressing for treating diabetic foot ulcer[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015, 25(10):721–725.
- [40] SIAVASH M, SHOKRI S, HAGHIGHI S, et al. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers; a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Int Wound J*, 2015,12(2):137–142.
- [41] YAKOOT M, ABDELATIF M, HELMY S. Efficacy of a new local limb salvage treatment for limb-threatening diabetic foot wounds—a randomized controlled study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019,12:1659–1665.
- [42] AFKHAMIZA ADEH M, ABOUTORABI R, RAVARI H, et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer; a randomized controlled trial[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(17):2096–2099.
- [43] MUJICA V, ORREGO R, FUENTEALBA R, et al. Propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot wounds receiving care in the diagnostic and treatment centre from the regional Hospital of Talca[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612147/>. DOI:10.1155/2019/2507578.
- [44] DJAVID G E, TABAIE S M, TAJALI S B, et al. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer; a randomised control trial[J]. *J Wound Care*, 2020,29(Suppl 3):S13–S18.
- [45] BLUME P, DRIVER V R, TALLIS A J, et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers[J]. *Wound Repair Regen*, 2011,19(3):302–308.
- [46] DONAGHUE V M, CHRZAN J S, ROSENBLUM B I, et al. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers[J]. *Adv Wound Care*, 1998,11(3):114–119.
- [47] VEVES A, SHEEHAN P, PHAM H T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers[J]. *Arch Surg*, 2002,137(7):822–827.
- [48] PARK K H, KWON J B, PARK J H, et al. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer; a prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study[J/OL]. *Diabetes Res Clinical Pract*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536746/>. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107861.
- [49] STUPIN V A, SILINA E V, GORSKIJ V A, et al. Efficacy and

- safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study)[J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2018(6):91-100.
- [50] ZAITSEVA E L, TOKMAKOVA A Y, SHESTAKOVA M V, et al. The study of influence of different methods of local treatment on wound healing in patients with diabetic foot ulcers[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2016,71(6):466-471.
- [51] LALAU J D, BRESSON R, CHARPENTIER P, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions[J]. *Diabetes Metab*, 2002, 28(3):223-229.
- [52] TIWARI S. Study to assess the efficacy of collagen dressing in diabetic foot ulcer patients[J]. *Eur J Mol Clin Med*, 2022,9(3):10929-10935.
- [53] CHITRAMBALAM T G, CHRISTOPHER P J, SUNDARAJ J, et al. Comparison of efficacy of alginate filler dressings with conventional saline dressings for cavity wounds in diabetic foot ulcer—a prospective cohort study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2020,14(11):PC1-PC4.
- [54] MOTZKAU M, TAUTENHAHN J, LEHNERT H, et al. Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing[J]. *Exp Clinical Endocrinol Diabetes*, 2011,119(5):286-290.
- [55] EDMONDS M, LÁZARO - MARTÍNEZ J L, ALFAYATE - GARCÍA J M, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018,6(3):186-196.
- [56] MAUNOURY F, OURY A, FORTIN S, et al. Cost-effectiveness of TLC-NOSF dressings versus neutral dressings for the treatment of diabetic foot ulcers in France[J]. *PLoS One*, 2021,16(1):e0245652.
- [57] National Institute for Health and Care Excellence. UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers. Medical technologies guidance (MTG42) (2023-04-04). www.nice.org.uk/guidance/mtg42.
- [58] WEN J B, JIN X J, AL SAYAH F, et al. Economic evaluation of sucrose octasulfate dressing for treatment of diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2022,46(2):126-133.
- [59] LOBMANN R, AUGUSTIN M, LAWALL H, et al. Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J Wound Care*, 2019,28(12):808-816.
- [60] AHMED A, AHMED M I. A comparison of efficacy of topical use of phenytoin and vaseline gauze dressing with vaseline gauze dressing alone in healing of diabetic foot ulcers[J]. *J Postgrad Med Inst*, 2014,28(3):297-302.
- [61] HAJONG R, NAKU N, HAJONG D, et al. Effect of topical phenytoin on wound healing[J]. *IOSR J Dental Med Sci*, 2016,15(9):161-164.
- [62] JAYALAL J A, KUMAR S J, THAMBITHURAI D D, et al. Efficiency of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcer: a randomized control trial[J]. *Int J Sci Study*, 2015,3(3):84-89.
- [63] KALYANI R, RAJACHIDAMBARAM K. Effect of local insulin vs topical phenytoin in diabetic foot ulcer[J]. *Neuroquantology*, 2022, 20(17):1870-1872.
- [64] MOTAWEA A, ABD EL-GAWAD A E H, BORG T, et al. The impact of topical phenytoin loaded nanostructured lipid carriers in diabetic foot ulceration[J]. *The Foot (Edinb)*, 2019,40:14-21.
- [65] NAGARAJ J, SUBBIAH V. The efficacy of local insulin vs topical phenytoin or normal saline in diabetic foot ulcer management: a prospective comparative study[J]. *Cureus*, 2022, 14(10):e30461.
- [66] PRASAD S, PRAKASH A, PATEL S, et al. A comparative analysis of the efficacy of topical phenytoin with conventional wound dressing in healing of diabetic foot ulcers[J]. *Int Surg J*, 2017,4(4):1389-1393.
- [67] SOUNDARAPANDIYAN R, SRIKANTH R, UDHAYASANKAR V. Role of topical phenytoin in diabetic foot ulcer care—a randomized control trial[J]. *J Evolution Med Dent Sci*, 2017,6(4):264-268.
- [68] SUDHIR S, GANASHREE M H, NAIK D, et al. To compare the efficacy of topical phenytoin over conventional wound care (5% povidone-iodine) in diabetic ulcer[J]. *Int J Surg Sci*, 2020,4(1):122-128.
- [69] PAI M R, SITARAMAN N, KOTIAN M S. Topical phenytoin in diabetic ulcers: a double blind controlled trial[J]. *Indian J Med Sci*, 2001,55(11):593-599.
- [70] PATIL V, PATIL R, KARIHOLU P L, et al. Topical phenytoin application in grade i and ii diabetic foot ulcers: a prospective study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013,7(10):2238-2240.
- [71] SHAW J, HUGHES C M, LAGAN K M, et al. The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial[J]. *Diabet Med*, 2011,28(10):1154-1157.
- [72] FALLAH HUSEINI H, YAGHOUBI M, FALLAHI F, et al. Topical administration of teicoplanin on diabetic foot ulcers accelerates healing: a placebo-controlled randomized clinical study[J/OL]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021, 15347346211048371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34719966/>. DOI: 10.1177/15347346211048371.
- [73] LI F L, DENG H, WANG H W, et al. Effects of external application of chinese medicine on diabetic ulcers and the expressions of beta-catenin, c-myc and K6[J]. *Chin J Integr Med*, 2011,17(4):261-266.
- [74] LI S F, ZHAO J Y, LIU J P, et al. Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011,133(2):543-550.
- [75] TONACO L A B, GOMES F L, VELASQUEZ-MELENDZ G, et al. The proteolytic fraction from latex of *vasconcellea cundinamaricensis* (PIG10) enhances wound healing of diabetic foot ulcers: a double-blind randomized pilot study[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(4):494-502.
- [76] JACOBS A M, TOMCZAK R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2008,21(10):461-465.
- [77] AYBAR J N A, MAYOR S O, OLEA L, et al. Topical administration of lactiplantibacillus plantarum accelerates the healing of chronic diabetic foot ulcers through modifications of infection, angiogenesis, macrophage phenotype and neutrophil response[J]. *Microorganisms*, 2022,10(3):14.
- [78] VISWANATHAN V, KESAVAN R, KAVITHA K V, et al. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers[J]. *Indian J Med Res*, 2011,134(2):168-173.
- [79] CHOKPAISARN J, CHUSRI S, VORAVUTHIKUNCHAI S P. Clinical randomized trial of topical *Quercus infectoria* ethanolic extract for the treatment of chronic diabetic ulcers[J]. *J Herbal Med*, 2019.
- [80] VERDÚ-SORIANO J, DE CRISTINO-ESPINAR M, LUNA-MORALES S, et al. Superiority of a novel multifunctional amorphous hydrogel containing olea europaea leaf extract (EHO-85) for the treatment of skin ulcers: a randomized, active-controlled clinical trial[J]. *J Clin Med*, 2022,11(5):19.
- [81] 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.
- [82] DUZGUN A P, SATIR H Z, OZOZAN O, et al. Effect of hyper-

- baric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2008,47(6):515-519.
- [83] NIK HISAMUDDIN N A R, WAN MOHD ZAHIRUDDIN W N, MOHD YAZID B, et al. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - a randomised trial[J]. *Med J Malaysia*, 2019,74(5):418-424.
- [84] SEMADI N I. The role of VEGF and TNF-alpha on epithelialization of diabetic foot ulcers after hyperbaric oxygen therapy [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019,7(19):3177-3183.
- [85] SALAMA S E, ELDEEB A E, ELBARBARY A H, et al. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy enhances healing of nonischemic diabetic foot ulcers compared with standard wound care alone[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019,18(1):75-80.
- [86] KESSLER L, BILBAULT P, ORTÉGA F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(8):2378-2382.
- [87] FEDORKO L, BOWEN J M, JONES W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes care*, 2016,39(3):392-399.
- [88] SANTEMA K T B, STOEKENBROEK R M, KOELEMAY M J W, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes; results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2018,41(1):112-119.
- [89] LÖNDAHL M, KATZMAN P, NILSSON A, HAMMARLUND C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes[J]. *Diabetes care*, 2010,33(5):998-1003.
- [90] LONDAHL M, LANDIN-OLSSON M, KATZMAN P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer[J]. *Diabetic medicine*, 2011,28(2):186-190.
- [91] ABIDIA A, LADEN G, KUHAN G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003,25(6):513-518.
- [92] LI G W, HOPKINS R B, LEVINE M A H, et al. Relationship between hyperbaric oxygen therapy and quality of life in participants with chronic diabetic foot ulcers: data from a randomized controlled trial[J]. *Acta Diabetol*, 2017,54(9):823-831.
- [93] LI N, MENG X E, GUO D Z, et al. Wound healing process and related laboratory indexes in patients with type 2 diabetes mellitus after hyperbaric oxygen intervention [J]. *Biomed Res (India)*, 2017,28(20):8838-8843.
- [94] MA L, LI P S, SHI Z H, et al. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer [J]. *Ostomy Wound Manage*, 2013,59(3):18-24.
- [95] DHAMODHARAN U, KARAN A, SIREESH D, et al. Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019,138:53-62.
- [96] PERREN S, GATT A, PAPANAS N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in ischaemic foot ulcers in type 2 diabetes: a clinical trial [J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2018,12(1):80-85.
- [97] DOCTOR N, PANDYA S, SUPE A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot [J]. *J Postgrad Med*, 1992,38(3):112-114.
- [98] FAGLIA E, FAVALES F, ALDEGHI A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study[J]. *Diabetes care*, 1996,19(12):1338-1343.
- [99] FRYKBERG R G. Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021,57(9):917.
- [100] FRYKBERG R G, FRANKS P J, EDMONDS M, et al. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study[J]. *Diabetes care*, 2020,43(3):616-624.
- [101] SERENA T E, BULLOCK N M, COLE W, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial [J]. *J Wound Care*, 2021,30(Suppl 5):S7-S14.
- [102] WANG S, PAN L F, GAO L, et al. Randomized research on the mechanism of local oxygen therapy promoting wound healing of diabetic foot based on RNA-seq technology [J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(2):973-983.
- [103] HE S M, LIANG C Y, YI C L, et al. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021,174:108743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713718/>. DOI:10.1016/j.diabres.2021.108743.
- [104] NIEDERAUER M Q, MICHALEK J E, LIU Q Q, et al. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study[J]. *J Wound Care*, 2018,27(Suppl 9):S30-S45.
- [105] DRIVER V R, REYZELMAN A, KAWALEC J, et al. A prospective, randomized, blinded, controlled trial comparing transdermal continuous oxygen delivery to moist wound therapy for the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Ostomy Wound Manage*, 2017,63(4):12-28.
- [106] YU J, LU S, MCLAREN A M, et al. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2016,24(6):1066-1072.
- [107] ANIRUDH V, KAMATH D Y, GHOSH S, et al. Topical controlled warm oxygen therapy delivered through a novel device (KADAM (TM)) to treat diabetic foot ulcers: a randomized controlled, open, pilot trial[J]. *Indian J Surg*.
- [108] LESLIE C A, SAPICO F L, GINUNAS V J, et al. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 1988,11(2):111-115.
- [109] ZHANG J, GUAN M P, XIE C H, et al. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014;273475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089169/>. DOI:10.1155/2014/273475.
- [110] EDMONDS M E, BODANSKY H J, BOULTON A J M, et al. Multicenter, randomized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes- ProNOx1 study [J]. *Wound Repair Regen*, 2018,26(2):228-237.
- [111] WAINSTEIN J, FELDBRIN Z, BOAZ M, et al. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011,13(12):1255-1260.
- [112] IZADI M, KHEIRJOU R, MOHAMMADPOUR R, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019,13(1):822-825.
- [113] MARTÍNEZ-SÁNCHEZ G, AL-DALAIN S M, MENÉNDEZ S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005,523(1-3):151-161.
- [114] MIRPOUR S, FATHOLLAH S, MANSOURI P, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):10440.

- [115] STRATMANN B, COSTEA T C, NOLTE C, et al. Effect of cold atmospheric plasma therapy vs standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020,3(7):e2010411.
- [116] MACURA M, BAN FRANGEZ H, CANKAR K, et al. The effect of transcutaneous application of gaseous CO₂ on diabetic chronic wound healing—a double-blind randomized clinical trial[J]. *Int Wound J*, 2020,17(6):1607–1614.
- [117] ALVAREZ O, PATEL M, ROGERS R, et al. Effect of non-contact normothermic wound therapy on the healing of diabetic neuropathic foot ulcers[J]. *J Tissue Viability*, 2006,16(1):8–11.
- [118] MCCULLOCH J, KNIGHT C A. Noncontact normothermic wound therapy and offloading in the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2002,48(3):38–44.
- [119] PETROFSKY J S, LAWSON D, BERK L, et al. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week[J]. *J Diabetes*, 2010,2(1):41–46.
- [120] RASTOGI A, BHANSALI A, RAMACHANDRAN S. Efficacy and safety of low-frequency, noncontact airborne ultrasound therapy (Glybetac) for neuropathic diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, sham-control study[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019,18(1):81–88.
- [121] ENNIS W J, FOREMANN P, MOZEN N, et al. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2005,51(8):24–39.
- [122] Bilous R W. Oedema reduction by mechanical compression improved the healing of foot infection in patients with diabetes mellitus[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2001,6(4):122.
- [123] MARS M, DESAI Y, GREGORY M A. Compressed air massage hastens healing of the diabetic foot[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2008,10(1):39–45.
- [124] AKBARI A, MOODI H, GHIASI F, et al. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2007,44(5):631–636.
- [125] PETERS E J, LAVERY L A, ARMSTRONG D G, et al. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001,82(6):721–725.
- [126] BAKER L L, CHAMBERS R, DEMUTH S K, et al. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers[J]. *Diabetes Care*, 1997,20(3):405–412.
- [127] ASADI M R, TORKAMAN G, HEDAYATI M, et al. Angiogenic effects of low-intensity cathodal direct current on ischemic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017,127:147–155.
- [128] MOHAJERI-TEHRANI M R, NASIRIPOOR F, TORKAMAN G, et al. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2014,51(5):815–824.
- [129] ZULBARAN-ROJAS A, PARK C, EL-REFAEI N, et al. Home-based electrical stimulation to accelerate wound healing—a double-blind randomized control trial[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2021,17(1):15–24.
- [130] KWAN R L, WONG W C, YIP S L, et al. Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2015,28(5):212–219.
- [131] HAZE A, GAVISH L, ELISHOOV O, et al. Treatment of diabetic foot ulcers in a frail population with severe co-morbidities using at-home photobiomodulation laser therapy: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot clinical study[J]. *Lasers Med Sci*, 2021,37(2):919–928.
- [132] KAVIANI A, DJAVID G E, ATAIE-FASHTAMI L, et al. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011,29(2):109–114.
- [133] LANDAU Z, MIGDAL M, LIPOVSKY A, et al. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers: a placebo-controlled double-blind study[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011,29(6):399–404.
- [134] WADEE A N, AREF M H F, NASSAR A A, et al. The influence of low-intensity laser irradiation versus hyperbaric oxygen therapy on transcutaneous oxygen tension in chronic diabetic foot ulcers: a controlled randomized trial[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021,20(2):1489–1497.
- [135] SRILESTARI A, NARESWARI I, SIMADIBRATA C, et al. Effectiveness of combined laser-puncture and conventional wound care to accelerate diabetic foot ulcer healing[J]. *Med J Indonesia*, 2017,26(1):26–34.
- [136] MATHUR R K, SAHU K, SARAF S, et al. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Lasers Med Sci*, 2017,32(2):275–282.
- [137] KAJAGAR B M, GODHI A S, PANDIT A, et al. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers—a randomised control trial[J]. *Indian J Surg*, 2012,74(5):359–363.
- [138] DE ALENCAR FONSECA SANTOS J, CAMPELO M B D, DE OLIVEIRA R A, et al. Effects of low-power light therapy on the tissue repair process of chronic wounds in diabetic feet[J]. *Photomed Laser Surg*, 2018,36(6):298–304.
- [139] MORETTI B, NOTARNICOLA A, MAGGIO G, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2009,10:54.
- [140] SNYDER R, GALIANO R, MAYER P, et al. Diabetic foot ulcer treatment with focused shockwave therapy: two multicentre, prospective, controlled, double-blinded, randomised phase III clinical trials[J]. *J Wound Care*, 2018,27(12):822–836.
- [141] OMAR M T, ALGHADIR A, AL-WAHHABI K K, et al. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014,106(3):548–554.
- [142] JEPPESEN S M, YDERSTRAEDE K B, RASMUSSEN B S, et al. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised trial[J]. *J Wound Care*, 2016,25(11):641–649.
- [143] SHAKED G, CZEIGER D, ABU ARAR A, et al. Intermittent cycles of remote ischemic preconditioning augment diabetic foot ulcer healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(2):191–196.
- [144] PIAGGESI A, SAMBATARO M, NICOLETTI C, et al. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial[J]. *J Wound Care*, 2016,25(12):704–711.
- [145] JOSEPH L H, PAUNGMALI A, DIXON J, et al. Therapeutic effects of connective tissue manipulation on wound healing and bacterial colonization count among patients with diabetic foot ulcer[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2016,20(3):650–656.
- [146] EDMONDS M, European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2009,8(1):11–18.
- [147] GENTZKOW G D, IWASAKI S D, HERSHON K S, et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes care*, 1996,19(4):350–354.
- [148] HANFT J R, SURPRENANT M S. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast derived dermis[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2002,41(5):291–299.

- [149] MARSTON W A, HANFT J, NORWOOD P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(6):1701-1705.
- [150] TCHANQUE-FOSSUO C N, DAHLE S E, LEV-TOV H, et al. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019,13(8):1430-1437.
- [151] VVEVS A, FALANGA V, ARMSTRONG D G, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of non-infected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2001,24(2):290-295.
- [152] BINIENKO M A, KOTSLOVA A A, DAVYDENKO V V, et al. Application of graftskin to accelerate healing of ulcers in diabetic foot syndrome[J]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 2016,175(5):63-68.
- [153] ZELEN C M, GOULD L, SERENA T E, et al. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers[J]. *Int Wound J*, 2015,12(6):724-732.
- [154] LIPKIN S, CHAIKOF E, ISSEROFF Z, et al. Effectiveness of bilayered cellular matrix in healing of neuropathic diabetic foot ulcers: results of a multicenter pilot trial[J]. *Wounds*, 2003,15(7):230-236.
- [155] GOULD L J, ORGILL D P, ARMSTRONG D G, et al. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft[J]. *Int Wound J*, 2022,19(4):811-825.
- [156] CAMPITIELLO F, MANCONE M, DELLA CORTE A, et al. To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial[J]. *Updates Surg*, 2017,69(4):523-529.
- [157] DRIVER V R, LAVERY L A, REYZELMAN A M, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(6):891-900.
- [158] ZELEN C M, ORGILL D P, SERENA T E, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial[J]. *Int Wound J*, 2018,15(5):731-739.
- [159] LANTIS J C, SNYDER R, REYZELMAN A M, et al. Fetal bovine acellular dermal matrix for the closure of diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial[J]. *J Wound Care*, 2021,30(Suppl 7):S18-S27.
- [160] LULLOVE E J, LIDEN B, WINTERS C, et al. A multicenter, blinded, randomized controlled clinical trial evaluating the effect of omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, non-responsive diabetic foot ulcers[J]. *Wounds*, 2021,33(7):169-177.
- [161] ÇETINKALP Ş, GÖKÇE E H, ŞİMŞİR I, et al. Comparative evaluation of clinical efficacy and safety of collagen laminin-based dermal matrix combined with resveratrol microparticles (Dermalix) and standard wound care for diabetic foot ulcers[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021,20(3):217-226.
- [162] CAZZELL S, VAYSER D, PHAM H, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator[J]. *Wound Repair Regen*, 2017,25(3):483-497.
- [163] REYZELMAN A, CREWS R T, MOORE J C, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study[J]. *Int Wound J*, 2009,6(3):196-208.
- [164] BRIGIDO S A. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study[J]. *Int Wound J*, 2006,3(3):181-187.
- [165] HAHN H M, LEE D H, LEE I J. Ready-to-use micronized human acellular dermal matrix to accelerate wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized pilot study[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2021,34(5):1-6.
- [166] ARMSTRONG D G, ORGILL D P, GALIANO R D, et al. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial[J]. *Int Wound J*, 2022,19(5):1197-1209.
- [167] MONTANARO M, MELONI M, ANEMONA L, et al. Macrophage activation and M2 polarization in wound bed of diabetic patients treated by dermal/epidermal substitute nevelia[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022,21(4):377-383.
- [168] ARMSTRONG D G, ORGILL D P, GALIANO R, et al. A multicentre, randomized controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous, heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: interim analysis[J]. *Int Wound J*, 2022,19(1):64-75.
- [169] CARAVAGGI C, DE GIGLIO R, PRITELLI C, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(10):2853-2859.
- [170] UCCIOLI L, GIURATO L, RUOTOLO V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2011,10(2):80-85.
- [171] MANNING L, FERREIRA I B, GITTINGS P, et al. Wound healing with "spray-on" autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial[J]. *Int Wound J*, 2022,19(3):470-481.
- [172] ARMSTRONG D G, GALIANO R D, ORGILL D P, et al. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Int Wound J*, 2022,19(4):932-944.
- [173] AHMED M, REFFAT S A, HASSAN A, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017,38:206-211.
- [174] DRIVER V R, HANFT J, FYLLING C P, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2006,52(6):68-70.
- [175] ELSAID A, EL-SAID M, EMILE S, et al. Randomized controlled trial on autologous platelet-rich plasma versus saline dressing in treatment of non-healing diabetic foot ulcers[J]. *World J Surg*, 2020,44(4):1294-1301.
- [176] GUDE W, HAGAN D, ABOOD F, et al. Aurix gel is an effective intervention for chronic diabetic foot ulcers: a pragmatic randomized controlled trial[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2019,32(9):416-426.
- [177] GUPTA A, CHANNAVEERA C, SETHI S, et al. Efficacy of intralesional platelet-rich plasma in diabetic foot ulcer[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2021,111(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231614/>. DOI:10.7547/19-149.
- [178] LI L, CHEN D W, WANG C, et al. Autologous platelet-rich gel

- for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers; a prospective, randomized clinical trial[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(4):495-505.
- [179] JEONG S H, HAN S K, KIM W K. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010,125(3):944-952.
- [180] SINGH S P, KUMAR V, PANDEY A, et al. Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study[J]. *J Wound Care*, 2018,27(9):550-556.
- [181] STEED D L, GOSLEN J B, HOLLOWAY G A, et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo[J]. *Diabetes Care*, 1992,15(11):1598-1604.
- [182] XIE J, FANG Y, ZHAO Y, et al. Autologous platelet-rich gel for the treatment of diabetic sinus tract wounds: a clinical study[J]. *J Surg Res*, 2020, 247:271-279.
- [183] MALEKPOUR ALAMDARI N, SHAFIEE A, MIRMOHSENI A, et al. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial in Tehran, Iran[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021,15(2):621-626.
- [184] YANG L, GAO L, LV Y, et al. Autologous platelet-rich gel for lower-extremity ischemic ulcers in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017,10(9):13796-13801.
- [185] HOSSEINI S E, MOLAVI B, GOODARZI A, et al. The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Wound Med*, 2020, 28.
- [186] VOLPE P, MARCUCCIO D, STILO G, et al. Efficacy of cord blood platelet gel application for enhancing diabetic foot ulcer healing after lower limb revascularization[J]. *Semin Vasc Surg*, 2017,30(4):106-112.
- [187] ORBAN Y A, SOLIMAN M A E, HEGAB Y H, et al. Autologous platelet-rich plasma vs conventional dressing in the management of chronic diabetic foot ulcers[J]. *Wounds*, 2022,34(2):36-42.
- [188] GAME F, JEFFCOATE W, TARNOW L, et al. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11):870-878.
- [189] HAN S K, KIM H R, KIM W K. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study[J]. *Wound Repair Regen*, 2010,18(4):342-348.
- [190] LONARDI R, LEONE N, GENNAI S, et al. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019,10(1):223.
- [191] MOON K C, SUH H S, KIM K B, et al. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes*, 2019,68(4):837-846.
- [192] SMITH O J, LEIGH R, KANAPATHY M, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: a feasibility-randomised controlled trial[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(6):1578-1594.
- [193] KESAVAN R, SHEELA SASIKUMAR C, NARAYANAMURTHY V B, et al. Management of diabetic foot ulcer with MA-ECM minimally manipulated autologous extracellular matrix using 3D bioprinting technology—an innovative approach[J/OL]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636693/>. DOI:10.1177/15347346211045625.
- [194] YOU H J, HAN S K, RHIE J W. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers[J]. *J Wound Care*, 2014,23(11):521-530.
- [195] YOU H J, HAN S K, LEE J W, et al. Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogeneic keratinocytes—a pilot study[J]. *Wound Repair Regen*, 2012,20(4):491-499.
- [196] BAYRAM Y, DEVECI M, IMIRZALIOGLU N, et al. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study[J]. *Br J Plast Surg*, 2005,58(7):988-996.
- [197] DUBSKÝ M, HUSÁKOVÁ J, BEM R, et al. Comparison of the impact of autologous cell therapy and conservative standard treatment on tissue oxygen supply and course of the diabetic foot in patients with chronic limb-threatening ischaemia: a randomized controlled trial[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36105404/>. DOI:10.3389/fendo.2022.888809.
- [198] ARANGO-RODRÍGUEZ M L, SOLARTE-DAVID V A, BECERRA-BAYONA S M, et al. Role of mesenchymal stromal cells derivatives in diabetic foot ulcers: a controlled randomized phase 1/2 clinical trial[J]. *Cytotherapy*, 2022,24(10):1035-1048.
- [199] LANDSMAN A, AGNEW P, PARISH L, et al. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2010,100(3):155-160.
- [200] MA C, HERNANDEZ M A, KIRKPATRICK V E, et al. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial[J]. *Wounds*, 2015,27(4):83-91.
- [201] SAMUEL A, MAHAJAN A, MAM M K, et al. Platelet derived growth factor in diabetic lower extremity ulcer: a randomized, double blind, placebo controlled study in Indian condition[J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2016,7(9):3887-3892.
- [202] SMIELL J M, WIEMAN T J, STEED D L, et al. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies[J]. *Wound Repair Regen*, 1999,7(5):335-346.
- [203] TOFIGH A M, TAJIK M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: a randomized clinical trial[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149167/>. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109775.
- [204] WIEMAN T J, SMIELL J M, SU Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study[J]. *Diabetes Care*, 1998,21(5):822-827.
- [205] BHANSALI A, VENKATESH S, DUTTA P, et al. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009,83(1):e13-e16.
- [206] GOUGH A, CLAPPERTON M, ROLANDO N, et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection[J]. *Lancet*, 1997,350(9081):855-859.
- [207] DE LALLA F, PELLIZZER G, STRAZZABOSCO M, et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001,45(4):1094-1098.
- [208] KÄSTENBAUER T, HÖRNLEIN B, SOKOL G, et al. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers[J]. *Diabetologia*, 2003,46(1):27-30.
- [209] GOMEZ-VILLA R, AGUILAR-REBOLLEDO F, LOZANO-PLATNONFFA A, et al. Efficacy of intralesional recombinant hu-

- man epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial [J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(4):497-503.
- [210] PARK K H, HAN S H, HONG J P, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 142:335-344.
- [211] TSANG M W, WONG W K, HUNG C S, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6):1856-1861.
- [212] HANFT J R, POLLAK R A, BARBUL A, et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers [J]. *J Wound Care*, 2008, 17(1):30-32, 34-37.
- [213] RICHARD J L, PARER-RICHARD C, DAURES J P, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Care*, 1995, 18(1):64-69.
- [214] UCHI H, IGARASHI A, URABE K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer [J]. *Eur J Dermatol*, 2009, 19(5):461-468.
- [215] XU J S, MIN D H, GUO G H, et al. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):5365-5370.
- [216] ZELEN C M, SERENA T E, DENOZIERE G, et al. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers [J]. *Int Wound J*, 2013, 10(5):502-507.
- [217] LAVERY L A, FULMER J, SHEBETKA K A, et al. The efficacy and safety of Grafix[®] for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial [J]. *Int Wound J*, 2014, 11(5):554-560.
- [218] SNYDER R J, SHIMOZAKI K, TALLIS A, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled evaluation of the use of dehydrated amniotic membrane allograft compared to standard of care for the closure of chronic diabetic foot ulcer [J]. *Wounds*, 2016, 28(3):70-77.
- [219] TETTELBACH W, CAZZELL S, REYZELMAN A M, et al. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: a prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(1):19-29.
- [220] TETTELBACH W, CAZZELL S, SIGAL F, et al. A multicentre prospective randomized controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(1):122-130.
- [221] DIDOMENICO L A, ORGILL D P, GALIANO R D, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients [J]. *Int Wound J*, 2018, 15(6):950-957.
- [222] THOMPSON P, HANSON DS, LANGEMO D, et al. Comparing human amniotic allograft and standard wound care when using total contact casting in the treatment of patients with diabetic foot ulcers [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2019, 32(6):272-277.
- [223] GAME F, GRAY K, DAVIS D, et al. The effectiveness of a new dried human amnion derived membrane in addition to standard care in treating diabetic foot ulcers: a patient and assessor blind, randomised controlled pilot study [J]. *Int Wound J*, 2021, 18(5):692-700.
- [224] ZELEN C M, SERENA T E, GOULD L, et al. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost [J]. *Int Wound J*, 2016, 13(2):272-282.
- [225] AL-NIMER M, RATHA R, MAHWI T. Pentoxifylline improves the quality of life in type-2 diabetes foot syndrome [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(5):1370-1375.
- [226] BASHMAKOV Y K, ASSAAD-KHALIL S H, ABOU SEIF M, et al. Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients [J/OL]. *ISRN Endocrinol*, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701359/>. DOI: 10.1155/2014/816307.
- [227] CHATZIKYRKOU C, BAHLMANN F H, SUSHAKOVA N, et al. Low-dose erythropoietin promotes wound-healing of ulcers in diabetics: evidence from a phase-IIa clinical study [J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(6):466-470.
- [228] KALANI M, APELQVIST J, BLOMBÄCK M, et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9):2575-2580.
- [229] KOBLIK T, SIERADZKI J, SENDUR R, et al. The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2001, 15(2):69-74.
- [230] LARIJANI B, HESHMAT R, BAHRAMI A, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARS[™]) on diabetic foot ulcers healing: a multicenter clinical trial [J]. *Daru*, 2008, 16(Suppl 1):35-40.
- [231] SQUADRITO F, BITTO A, ALTAVILLA D, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5):E746-E753.
- [232] KO C H, YI S, OZAKI R, et al. Healing effect of a two-herb recipe (NF3) on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *J Diabetes*, 2014, 6(4):323-334.
- [233] KIM S, KIM J, CHOI J, et al. Polydeoxyribonucleotide improves peripheral tissue oxygenation and accelerates angiogenesis in diabetic foot ulcers [J]. *Arch Plast Surg*, 2017, 44(6):482-489.
- [234] KAMBLE A, AMBAD R S, PADAMWAR M, et al. To study the effect of oral vitamin d supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism [J]. *Int J Res Pharm Sci*, 2020, 11(2):2701-2706.
- [235] MOHSENI S, BAYANI M, BAHMANI F, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193662/>. DOI: 10.1002/dmrr.2970.
- [236] SOLEIMANI Z, HASHEMDOKHT F, BAHMANI F, et al. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(9):1394-1400.
- [237] YARAHMADI A, SAEED MODAGHEGH M H, MOSTAFAVI-POUR Z, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial [J]. *Expert Opin Bio Ther*, 2021, 21(5):687-696.
- [238] ARMSTRONG D G, HANFT J R, DRIVER V R, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(9):1069-1077.

- [239] WONG L Y, LEUNG P C, WONG W N, et al. Clinical research on diabetic foot ulcers: demonstration of a comprehensive methodology[J]. *J Complement Integr Med*, 2010,7(1):54.
- [240] CHELLAN G, NEETHU K, VARMA A K, et al. Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012,29(9):e255-e262.
- [241] MOKHTARI M, RAZZAGHI R, MOMEN-HERAVI M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Phytother Res*, 2021,35(4):2099-2107.
- [242] BONORA B M, CAPELLARI R, MAZZUCATO M, et al. Stem cell mobilization with plerixafor and healing of diabetic ischemic wounds: a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020,9(9):965-973.
- [243] NORMANDIN S, SAFRAN T, WINOCOUR S, et al. Negative pressure wound therapy: mechanism of action and clinical applications[J]. *Semin Plast Surg*, 2021,35(3):164-710.
- [244] MALEKPOUR ALAMDARI N, MEHRANEROODI B, GHOLIZADEH B, et al. The efficacy of negative pressure wound therapy compared with conventional dressing in treating infected diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial[J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2021.
- [245] CAMPITIELLO F, MANCONE M, CORTE A D, et al. Expanded negative pressure wound therapy in healing diabetic foot ulcers: a prospective randomised study[J]. *J Wound Care*, 2021,30(2):121-129.
- [246] CHIANG N, RODDA O A, SLEIGH J, et al. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds[J]. *J Vasc Surg*, 2017,66(2):564-571.
- [247] HU X, NI Y, LIAN W, et al. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2020,40(2):290-295.
- [248] KARATEPE O, EKEN I, ACET E, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot[J]. *Acta Chir Belg*, 2011,111(5):298-302.
- [249] LONE A M, ZAROO M I, LAWAY B A, et al. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study[J/OL]. *Diabet Foot Ankle*, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24765245/>. DOI:10.3402/dfa.v5.23345.
- [250] MARANNA H, LAL P, MISHRA A, et al. Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: a randomized controlled study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021,15(1):365-371.
- [251] MCCALLON S K, KNIGHT C A, VALIULUS J P, et al. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2000,6(8):28-32, 34.
- [252] NAIN P S, UPPAL S K, GARG R, et al. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers[J]. *J Surg Tech Case Rep*, 2011,3(1):17-22.
- [253] SAJID M T, MUSTAFA Q U, SHAHEEN N, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015,25(11):789-793.
- [254] ZHANG X, WAN L, YANG R, et al. Expression of connective tissue growth factor and periostin of wound tissue in patients with diabetes who had vacuum sealing drainage[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017,10(8):12942-12950.
- [255] BLUME P A, WALTERS J, PAYNE W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuumassisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2008,31(4):631-636.
- [256] SEIDEL D, STORCK M, LAWALL H, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT[J]. *BMJ Open*, 2020,10(3):e026345.
- [257] ARMSTRONG D G, LAVERY L A. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005,366(9498):1704-1710.
- [258] LAVERY LA, DAVIS K E, LA FONTAINE J, et al. Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections[J]. *Am J Surg*, 2020,220(4):1076-1082.
- [259] VAIDHYA N, PANCHAL A, ANCHALIA M M. A new cost-effective method of NPWT in diabetic foot wound[J]. *Indian J Surg*, 2015,77(Suppl 2):525-529.
- [260] LAVERY L A, LA FONTAINE J, THAKRAL G, et al. Randomized clinical trial to compare negative-pressure wound therapy approaches with low and high pressure, silicone-coated dressing, and polyurethane foam dressing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014,133(3):722-726.
- [261] APELQVIST J, ARMSTRONG D G, LAVERY L A, et al. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds[J]. *Am J Surg*, 2008,195(6):782-788.
- [262] DRIVER V R, BLUME P A. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2014,104(2):147-153.
- [263] SUBRATA S A, PHUPHAIBUL R, GREY M, et al. Improving clinical outcomes of diabetic foot ulcers by the 3-month self- and family management support programs in Indonesia: a randomized controlled trial study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020,14(5):857-863.
- [264] VAS P, RAYMAN G, DHATARIYA K, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020,36(Suppl 1):e3284.
- [265] YELLAND A C, MEACE C, KNIGHTON P, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales: a cohort study[J]. *Diabet Med*, 2023,40(1):e14959.

(收稿日期:2023-08-06)