

糖尿病慢性创面抗生素骨水泥治疗的研究进展

黄景贵¹, 姚泓成^{2*}, 陈梦婷¹, 覃 富¹

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²河池市人民医院创伤骨科, 广西 河池

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月30日

摘 要

糖尿病慢性创面是导致糖尿病患者截肢甚至死亡的主要原因之一。研究表明, 抗生素骨水泥(ALBC)在创面愈合过程中发挥着重要的调节作用。近年来, 抗生素骨水泥越来越广泛地应用于糖尿病慢性创面修复的研究中, 临床上取得了良好的治疗效果并具有一定优势, 可能成为治疗的新方向。本文将现有的相关研究进行综述, 探讨抗生素骨水泥在糖尿病慢性创面中的治疗机制以及临床治疗的应用价值。

关键词

糖尿病足, 抗生素骨水泥, Notch信号通路, 创面愈合

Research Progress on Antibiotic-Loaded Bone Cement Treatment of Chronic Wounds in Diabetes

Jinggui Huang¹, Hongcheng Yao^{2*}, Mengting Chen¹, Fu Qin¹

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Orthopedics and Trauma, Hechi People's Hospital, Hechi Guangxi

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Aug. 30th, 2024

Abstract

Diabetic chronic wounds are one of the main causes of amputation and even death in diabetic patients. Studies have shown that antibiotic-loaded bone cement (ALBC) plays an important regulatory role in wound healing. In recent years, antibiotic bone cement has been more and more widely used in the study of diabetic chronic wound repair. It has achieved good therapeutic effect and has certain advantages in clinical practice, which may become a new direction of treatment. This article

*通讯作者。

文章引用: 黄景贵, 姚泓成, 陈梦婷, 覃富. 糖尿病慢性创面抗生素骨水泥治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 58-65. DOI: 10.12677/acm.2024.1492428

reviews the existing related research to explore the therapeutic mechanism of antibiotic bone cement in diabetic chronic wounds and the application value of clinical treatment.

Keywords

Diabetic Foot, Antibiotic-Loaded Bone Cement, Notch Signaling Pathway, Wound Healing

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性创面是指经过严格治疗 4 周后仍未愈合的创面,通常由特定致病原因引起,在糖尿病患者中常见为糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU) [1],以伤口高血糖、慢性高炎症、缺血缺氧等为基本特征[2]。2021 年,我国患糖尿病的 20~79 岁患者数超过 1.4 亿,位居全球 215 个国家和地区之首,预计到 2045 年,这一数字将继续增加至 1.744 亿[3]。即使在发达国家,每年发生糖尿病相关的截肢患者约 14 万例[4] [5]。根据一项全球统计研究表明,糖尿病足老年病患的 5 年致死率达到 49.1% [6]。因此,糖尿病慢性创面是造成糖尿病患者高截肢率和高死亡率的主要原因之一。

骨水泥又称骨粘固剂,由聚甲基丙烯酸甲酯(粉末)和甲基丙烯酸甲酯单体(液体)组成的一种室温自凝材料。20 世纪 70 年代, Buchholz 等人率先尝试将抗生素添加入骨水泥应用于关节手术,取得临床上控制关节内感染的显著效果。从此,抗生素骨水泥(antibiotic-loaded bone cement, ALBC)便逐步应用在关节外科、脊柱外科以及骨肿瘤治疗等领域。近几年,抗生素骨水泥在创面修复中也获得突出疗效,如谭斌等[7]使用抗生素骨水泥治疗 10 例肌腱外露的急性伤口患者,6 个月的随访显示,所有患者的愈合创面均外形完好且无明显瘢痕增生;荆延峰[8]将抗生素骨水泥联合负压引流技术应用在创伤性骨髓炎创面中,其总体有效率达 97.92%。研究表明[9],ALBC 也能有效地促进糖尿病慢性创面愈合,可能成为糖尿病慢性创面治疗的新主流方案。本文将国内外抗生素骨水泥治疗糖尿病慢性创面的基础研究及临床应用进行简要综述。

2. 抗生素骨水泥的制备原理与治疗策略

抗生素骨水泥的制备在单体液体混合聚甲基丙烯酸甲酯粉末时,按照特定的药物比例加入 1~2 种抗生素搅拌制成。此过程由术中手术医生在无菌台上进行,按照其形态变化可分为三个时期[10]: ① 面团期:骨水泥成分与抗生素药物混合的初期状态,具有较强的流动性。② 塑形期:抗生素骨水泥保持良好的韧性未完全硬化的状态,此时可通过人为操作进行塑形。③ 硬化期:抗生素骨水泥丧失韧性完成硬化的状态。制备后的骨水泥基质间形成众多大小不一、形状不规则且相互连接的散在孔隙,加入的抗生素药物颗粒可存于孔隙内,可在后续从中洗脱至骨水泥外[11],这些结构原理使抗生素骨水泥构成了一种药物释放系统。

糖尿病慢性创面的抗生素骨水泥治疗策略包括两期[12] [13]: 一期处理是创面愈合的前期准备,通过外科手术去除创面的渗出液、坏死组织等异物,术中制备抗生素骨水泥,在塑形期进行伤口填充,塑形取出冷却后置回伤口,使用丝线将周围健康皮肤与之缝合固定,最后采用无菌敷料包扎,后续视渗出情况更换敷料。二期治疗为创面封闭治疗,在应用抗生素骨水泥 4 周后拆除骨水泥,观察评估:创面可正常愈合患者定期换药至完全愈合;需要通过植皮、皮瓣移植等方法闭合创面者,在创面形成新鲜的肉芽

组织可进行手术植皮或皮瓣移植, 否则继续予抗生素骨水泥覆盖治疗。

3. 抗生素骨水泥及其治疗糖尿病慢性创面机制

创面愈合包括伤口止血、炎症反应、细胞增殖、组织重塑四个阶段, 其生理过程连续、重叠又繁杂[14][15]。研究发现, 抗生素骨水泥在创面愈合的炎症期与增殖期发挥作用。

3.1. 抗生素骨水泥可阻断 DLL4-Notch1 环路减轻巨噬细胞介导的炎症反应

巨噬细胞是参与创面愈合的必需免疫细胞, 在炎症期发挥重要的调节作用[16]。创伤最初的 24~48 小时内, 细胞损伤信号诱导巨噬细胞在损伤部位聚集, 吞噬损伤后的细胞碎片、入侵生物、中性粒细胞和其他凋亡细胞, 并释放白细胞介素 12 (IL-12)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 等炎症因子以促进免疫反应; 清除与吞噬结束后, 这些促炎型 M1 巨噬细胞向可分泌抗炎因子和多种生长因子的修复型 M2 巨噬细胞转化。这种巨噬细胞表型之间的转换称作巨噬细胞极化, 可助力炎症反应的缓解, 驱动创面愈合步入下一阶段[17][18]。在糖尿病慢性创面中, 巨噬细胞的 M1 表型向 M2 表型转化障碍, 堆积的 M1 巨噬细胞在炎症后期表达大量炎症介质, 致使伤口处于慢性炎症状态, 无法正常进入愈合增殖阶段[19][20]。

Notch 信号通路广泛存于多细胞生物中, 是一种高度保守的细胞间信号系统, 参与调节细胞增殖、分化、凋亡、组织发育和修复、肿瘤疾病的发生和发展密切相关等多个生物学过程[21]。与绝大多数经典信号通路的分泌型蛋白配体和膜蛋白受体不同的是, Notch 信号通路的配体与受体均是跨膜蛋白, 因此, Notch 信号通路介导两个细胞相互靠近接触之后的活化效应。当两个相邻细胞上表达的配体与受体相互作用触发后, Notch 受体发生一系列剪切反应, 释放 Notch 受体的内部域(Notch Intracellular Domain, NICD)进入细胞核中, 与转录因子 CBF-1/REB-1 相互作用形成复合物激活特定的 Hes 和 Hey 基因转录, 启动调节作用。目前为止, 人类和小鼠中可知 Notch 信号通路的配体包括 DLL1、DLL3、DLL4、JAG1、JAG2, 受体具有多个亚型包括: Notch1、Notch2、Notch3、Notch4, 二者触发效应产生的结果多样并且极大依赖于环境[22][23]。有研究者发现, 糖尿病患者的高葡萄糖环境可激活皮肤表皮细胞中的 Notch1 信号, 从而诱导 DLL4 表达增加, 形成 DLL4-Notch1 正反馈环路导致 Notch 信号通路被持续激活, 对糖尿病伤口愈合发挥抑制作用[24]。

炎症反应与缓解是创面愈合的重要阶段。抗生素骨水泥能够抑制糖尿病创面相关细胞表面 Notch 信号通路 DLL4 配体以及 Notch1 受体表达, 使通路下游基因转录减少, 巨噬细胞的炎症基因表达下降, 从而限制 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子的过度产生, 帮助缓解伤口慢性炎症反应, 推动创面炎症期向增殖期过渡, 抵抗 DLL4-Notch1 环路对糖尿病创面愈合的抑制作用, 加快糖尿病创面愈合[25][26]。孙之中等[27]的研究部分证实了这一点, 实验表明, 高压氧疗法在大鼠糖尿病溃疡模型中, 通过 qPCR 与 Western blotting 检测发现创面组织中 Notch1 mRNA 和蛋白相对表达量降低, 模型中的 TNF- α 、IL-1 β 等的水平明显减少, 炎症缓解最终加速糖尿病创面愈合。

3.2. 抗生素骨水泥通过缓慢释放抗生素缓解伤口炎症反应

由于失去皮肤的屏障功能, 加上机体处于高血糖状态, 糖尿病创面的微生物感染几率显著上升, 进而加重炎症反应。国内相关研究表明, 中重度糖尿病足伤口和慢性溃疡以革兰氏阴性菌感染为主, 而阳性菌感染主要为金黄色葡萄球菌[28]-[30]。常见的外科治疗虽然对病灶进行了清创, 但很难达到病原菌的彻底清除, 故需局部或全身性使用抗生素来对抗炎症。

抗生素骨水泥作为一种负载药物的缓释系统, 应用于创面后, 其表面的抗生素可在最初的几小时到几天内首先洗脱出来, 形成局部药物高浓度, 抑制外来病原菌感染; 而内部的抗生素可在后续缓慢释放,

维持数十天到数月不等,使伤口的抗生素维持在一个相对稳定且抑菌的浓度,真正起到对感染性创面有效杀菌、持久抗炎的效果[31][32]。

3.3. 抗生素骨水泥诱导膜形成分泌生长因子促进创面细胞增殖

在正常创面愈合的增殖期,成纤维细胞增殖,产生分泌蛋白聚糖、透明质酸、前胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质成分形成肉芽组织,为新血管的生成提供一个合适的底物环境;内皮细胞被血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)激活大量增殖、迁移,最终生成血管;角质形成细胞的迁移、增殖和分化导致再上皮化以封闭伤口[33][34]。

血管形成在创面增殖期起到重要作用,为肉芽及周围组织、细胞提供氧气和必需的营养物质。在糖尿病慢性创面中,局部微血管的破坏以及高炎症因子导致缺氧缺血环境可阻碍增殖阶段的有效进行[35],并且巨噬细胞极化障碍导致可分泌生长因子的 M2 细胞相对减少也是愈合困难的原因之一。

抗生素骨水泥覆盖创面可在接触面形成一层富含毛细血管的诱导膜(induced membrane, IM),其分泌的成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)(又称碱性成纤维细胞生长因子, bFGF)、VEGF 浓度在 4 周左右达到高峰[36]。FGF-2 是一个多功能细胞因子,能够动员成纤维细胞和内皮细胞迁移至创面,利于胞内核酸复制与蛋白质合成,促进细胞增殖及血管生成[37][38]; VEGF 是血管生成的关键因子,IM 分泌 VEGF 诱导血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)的蛋白表达增加,从而激活 VEGFR-2 信号通路,有效地促进血管新生,重建局部血流[39]。此外,VEGFR-2 信号通路的激活还能募集局部粘着斑激酶(FAK)提高血管通透性,使周围营养物质增加,有助于成纤维细胞增殖以及胶原蛋白合成,促进创面肉芽组织生成[40]-[42]。因此,抗生素骨水泥通过形成的诱导膜分泌生长因子参与调控创面细胞增殖以及血管生成,促进糖尿病慢性创面愈合。

4. 负载不同抗生素骨水泥在糖尿病慢性创面的临床应用

骨水泥制备时内部发生聚合反应产生热能,而且添加物的性质和剂量会对其特性产生影响,因此,有效的 ALBC 选用的抗生素需具备水溶性、耐高温、粉剂、抗菌谱广且安全的特点,并根据细菌培养及药敏试验结果选择临床抗生素按照一定比例进行制备。

4.1. 载万古霉素骨水泥治疗

万古霉素是一种糖肽类抗生素,对大部分革兰氏阳性杆菌和球菌均有杀灭作用,并具有对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有效、在骨水泥中耐热及良好的药物缓释等特点。黄红军等[43]将万古霉素与骨水泥按 3:40 制备抗生素骨水泥治疗 18 例 DFU 患者,采用封闭式负压引流技术(vacuum sealing drainage, VSD)治疗另外 18 例 DFU 患者作为对照发现,创面抗生素骨水泥治疗糖尿病足溃疡的术后第 3、6、9、15 天的创面分泌物细菌培养阳性患者数量、手术次数和住院时间明显减少,两组治疗的创面完全愈合时间无统计学差异可能与样本量小和单中心临床研究相关。一项回顾性分析中,52 名 II 型糖尿病足感染性溃疡患者被分成两组进行治疗,22 例样本的观察组在一期手术中进行彻底清创,使用万古霉素骨水泥进行创面治疗,两周后拆除骨水泥进行创面评估,无感染表现和体征可行二期治疗,否则进一步清创并再次使用抗生素骨水泥覆盖创面;其余患者作为对照组治疗,一期行创面清创术后采用 VSD 治疗,每周接受创面清创 + VSD 治疗,直至无感染表现行二期封闭伤口;通过院内观察与连续 3 个月的院外随访发现,和对照组相比,观察组的二期治疗平均创面准备时间缩短 10 d 左右,平均创面愈合减少约 11 d,平均清创次数约减少 1 次,且对照组出现 2 例患者残肢,而观察组无残肢病例[44]。陈清华等[45]应用万古霉素骨水泥治疗 DFU 患者,通过超声探测发现下肢足背动脉血管内径及血流量较 VSD 对照组增加,治疗前血流动力学异常得到纠正,患者疼痛缓解,最终促进创面愈合且总体有效率达 97.62%。

4.2. 庆大霉素骨水泥治疗

庆大霉素作为一种氨基糖苷类广谱抗生素,可抑制多数革兰氏阳性和阴性菌活性,如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等,且满足抗生素骨水泥的制备要求。一项前瞻性随机对照研究显示[39],DFU患者局部应用每40g骨水泥含1.69g的庆大霉素骨水泥治疗后,创面组织血流强度、创缘组织新生血管及VEGFR2蛋白表达显著上升;在植皮的患者中,对照组3例皮片发生坏死,抗生素骨水泥组皮片均存活良好、创面愈合时间缩短、创面愈合效果明显优于采用磺胺嘧啶银治疗的对照组。钟云雪等[46]的临床试验表明,DFU严重感染的患者应用庆大霉素骨水泥治疗创面7d后,其血清的白细胞计数、C反应蛋白、中性粒细胞等炎症指标明显下降,所有19例患者经过二期治疗评估后,2例患者出现治疗无效,病例丢失3例,其余患者创面均达到有效愈合,印证了抗生素骨水泥的局部治疗在DFU中的有效性,值得临床推广。

在上述研究中,前四项进行的是分组病例对照研究,最后者进行了同组病例治疗前后的对比研究,通过不同的实验方法、负载不同的抗生素,多角度证实了糖尿病慢性创面抗生素骨水泥治疗的可行性与有效性。

4.3. 抗生素骨水泥联合治疗

除单纯使用外,抗生素骨水泥还能和其他方法联合治疗糖尿病慢性创面。研究证实[47][48],抗生素骨水泥联合VSD技术或VSD治疗后序贯性使用抗生素骨水泥治疗DFU患者均比单纯VSD引流有更好的临床疗效。刘俊鹏等[49]发现,使用骨搬运联合ALBC治疗糖尿病足可有效地减轻患者疼痛、改善下肢血运、促进伤口愈合,具有控制感染效果好、并发症少等优点。自体富血小板血浆(*autologous platelet rich plasma*, APRP)通过离心,从患者自身静脉血提取血小板浓缩物,注射后释放多种生长因子及细胞因子,是治疗慢性创面有效方法。APRP联合抗生素骨水泥治疗糖尿病足,抗生素骨水泥发挥局部高效抗菌作用,APRP增强创面血管生成和肉芽生长,能够促进创面的愈合,且溃疡复发率低[50]。

5. 抗生素骨水泥的临床治疗优势

糖尿病感觉、运动和自主神经的病变导致下肢保护性感觉丧失、足部畸形或生物力学异常、皮肤粘弹性改变形成溃疡,严重者深达肌肉和骨质[51]。因为伤口存在周围血管破坏与微循环障碍,局部组织灌注不足,静脉输注抗生素到达病灶区的药物浓度可能不足以杀灭细菌,容易发生细菌耐药,最终导致治疗困难[52][53]。研究发现,创面抗生素骨水泥局部治疗在伤口维持的药物浓度是系统性使用抗生素到达局部药物浓度的几十倍不等,放置期间局部维持的高抗生素浓度可以实现高效消灭细菌,规避耐药细菌产生[54]-[56]。由于是局部用药,骨水泥负载的抗生素全身吸收有限,血药浓度低,极大地减少了药物对器官的损害以及对全身产生的不良反应,提高用药安全性[13][31]。此外,溃疡较深者经过外科清创术后,创面往往遗留较大的无效腔或组织缺损,抗生素骨水泥的塑形性可使其与伤口紧密贴合,消除无效腔,起到良好的支架作用。

对比VSD联合静脉使用抗生素治疗,抗生素骨水泥消除了负压吸引装置的空间限制和密封薄膜破损的风险。经过医师评估,患者能在创面无渗出或少量渗出的情况下出院,遵医嘱定期门诊换药并评估创面选择可换药至完全愈合或需返院行二期手术治疗,能够减少一期创面准备到二期治疗空档期的住院费用,减轻患者经济负担,提高医疗体验[46]。

6. 小结与展望

综合上述,抗生素骨水泥主要通过参与调节炎症、帮助抑菌、补充分泌生长因子促进细胞增殖,最

终加速糖尿病慢性创面的愈合,是一种有效的治疗新方案,具有良好前景。当然,对比单纯 ALBC 治疗,联合治疗可能会增加患者的住院费用,临床医生应根据患者实际情况选择有效且最经济的治疗方案。而糖尿病慢性创面病因众多、创面愈合机制复杂,抗生素骨水泥现阶段在糖尿病慢性创面的基础研究尚不全面,比如其在炎症期与增殖期是否通过其他途径发挥作用以及在止血期和重塑期是否参与调节尚无结论,故抗生素骨水泥的临床治疗有效性还需要更深的基础研究来提供更多理论支持。

参考文献

- [1] 熊元, 米博斌, 闫晨晨, 等. 创伤骨科慢性难愈性创面诊疗指南(2023版)[J]. 中华创伤杂志, 2023, 39(6): 481-493.
- [2] 施芳婷, 沈佳琪, 仵敏娟. 糖尿病难愈性创面的发病机制研究进展[J]. 生命科学, 2024, 36(4): 509-516.
- [3] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [4] Mizelle, R.M. (2021) Diabetes, Race, and Amputations. *The Lancet*, **397**, 1256-1257. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00724-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00724-8)
- [5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.
- [6] Chen, L., Sun, S., Gao, Y. and Ran, X. (2022) Global Mortality of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **25**, 36-45. <https://doi.org/10.1111/dom.14840>
- [7] 谭斌, 王振林, 李登博, 等. 抗生素骨水泥封闭创面诱导膜植皮修复肌腱外露创面[J]. 中国骨伤, 2020, 33(6): 564-566.
- [8] 荆延峰. 抗生素骨水泥治疗创伤性胫骨骨髓炎的创面愈合效果[J]. 中国实用医药, 2020, 15(1): 14-16.
- [9] Dong, T., Huang, Q. and Sun, Z. (2023) Antibiotic-Laden Bone Cement for Diabetic Foot Infected Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1134318. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134318>
- [10] Haas, S., Brauer, G. and Dickson, G. (1975) A Characterization of Polymethylmethacrylate Bone Cement. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **57**, 380-391. <https://doi.org/10.2106/00004623-197557030-00017>
- [11] 王子明, 王爱民. 抗生素骨水泥在人工关节置换术中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(12): 1208-1210.
- [12] 陈哲, 何宗运. 抗生素骨水泥联合负压封闭吸引治疗糖尿病足的疗效分析[J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(2): 249-251.
- [13] 吕和, 祝海炳, 马一平, 等. 载万古霉素骨水泥治疗 WagnerII-IV级糖尿病足病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2021, 34(10): 947-952.
- [14] Huang, F., Lu, X., Yang, Y., Yang, Y., Li, Y., Kuai, L., *et al.* (2022) Microenvironment-Based Diabetic Foot Ulcer Nanomedicine. *Advanced Science*, **10**, e2203308. <https://doi.org/10.1002/advs.202203308>
- [15] (2022) Chronic Wounds. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 49.
- [16] Sharifiaghdam, M., Shaabani, E., Faridi-Majidi, R., De Smedt, S.C., Braeckmans, K. and Fraire, J.C. (2022) Macrophages as a Therapeutic Target to Promote Diabetic Wound Healing. *Molecular Therapy*, **30**, 2891-2908. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.07.016>
- [17] Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C.A. and Gurtner, G.C. (2019) Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, **99**, 665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- [18] Wynn, T.A. and Vannella, K.M. (2016) Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, **44**, 450-462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>
- [19] Davis, F.M., Kimball, A., Boniakowski, A. and Gallagher, K. (2018) Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0970-z>
- [20] Gallagher, K.A., Joshi, A., Carson, W.F., Schaller, M., Allen, R., Mukerjee, S., *et al.* (2014) Epigenetic Changes in Bone Marrow Progenitor Cells Influence the Inflammatory Phenotype and Alter Wound Healing in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **64**, 1420-1430. <https://doi.org/10.2337/db14-0872>
- [21] Kopan, R. and Ilagan, M.X.G. (2009) The Canonical Notch Signaling Pathway: Unfolding the Activation Mechanism. *Cell*, **137**, 216-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.045>
- [22] Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., *et al.* (2022) Notch Signaling Pathway: Architecture, Disease,

- and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, Article No. 95.
<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
- [23] Siebel, C. and Lendahl, U. (2017) Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiological Reviews*, 97, 1235-1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
- [24] Zheng, X., Narayanan, S., Sunkari, V.G., Eliasson, S., Botusan, I.R., Grünler, J., et al. (2019) Triggering of a Dll4-notch1 Loop Impairs Wound Healing in Diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116, 6985-6994. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900351116>
- [25] Kimball, A.S., Joshi, A.D., Boniakowski, A.E., Schaller, M., Chung, J., Allen, R., et al. (2017) Notch Regulates Macrophage-Mediated Inflammation in Diabetic Wound Healing. *Frontiers in Immunology*, 8, Article 635.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00635>
- [26] 曹涛. 抗生素骨水泥通过调控 Notch 信号通路对糖尿病足溃疡血管新生的作用及初步机制探讨[D]: [硕士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [27] 孙之中, 刘朝红, 陈其华, 等. 高压氧通过 Notch 信号通路促进糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022, 29(6): 803-807.
- [28] Liu, W., Song, L., Sun, W., Fang, W. and Wang, C. (2023) Distribution of Microbes and Antimicrobial Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in South China. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1113622.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113622>
- [29] Du, F., Ma, J., Gong, H., Bista, R., Zha, P., Ren, Y., et al. (2022) Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 881659.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881659>
- [30] Wu, M., Pan, H., Leng, W., Lei, X., Chen, L. and Liang, Z. (2018) Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in Southwest China. *Journal of Diabetes Research*, 2018, Article ID: 9817308.
<https://doi.org/10.1155/2018/9817308>
- [31] Zalavras, C.G., Patzakis, M.J. and Holtom, P. (2004) Local Antibiotic Therapy in the Treatment of Open Fractures and Osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 427, 86-93.
<https://doi.org/10.1097/01.blo.0000143571.18892.8d>
- [32] Mader, J.T., Calhoun, J. and Cobos, J. (1997) *In Vitro* Evaluation of Antibiotic Diffusion from Antibiotic-Impregnated Biodegradable Beads and Polymethylmethacrylate Beads. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41, 415-418.
<https://doi.org/10.1128/aac.41.2.415>
- [33] Raja, R. (2007) Wound Re-Epithelialization: Modulating Keratinocyte Migration in Wound Healing. *Frontiers in Bioscience*, 12, 2849-2868. <https://doi.org/10.2741/2277>
- [34] Kolimi, P., Narala, S., Nyavanandi, D., Youssef, A.A.A. and Dudhipala, N. (2022) Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*, 11, Article 2439.
<https://doi.org/10.3390/cells11152439>
- [35] Guan, Y., Niu, H., Liu, Z., Dang, Y., Shen, J., Zayed, M., et al. (2021) Sustained Oxygenation Accelerates Diabetic Wound Healing by Promoting Epithelialization and Angiogenesis and Decreasing Inflammation. *Science Advances*, 7, eabj0153. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj0153>
- [36] Wang, X., Wei, F., Luo, F., Huang, K. and Xie, Z. (2015) Induction of Granulation Tissue for the Secretion of Growth Factors and the Promotion of Bone Defect Repair. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 10, Article No. 147.
<https://doi.org/10.1186/s13018-015-0287-4>
- [37] 唐乾利, 韩珊珊, 付军, 等. MEBT/MEBO 对皮肤创面愈合过程中 VEGF、bFGF、EGF mRNA 表达影响的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 597-601.
- [38] Morelli, I., Drago, L., George, D.A., Gallazzi, E., Scarponi, S. and Romanò, C.L. (2016) Masquelet Technique: Myth or Reality? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Injury*, 47, S68-S76.
[https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(16\)30842-7](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30842-7)
- [39] 曹涛, 计鹏, 张智, 等. 抗生素骨水泥治疗糖尿病足溃疡的前瞻性随机对照研究[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(4): 311-318.
- [40] Zhou, K., Ma, Y. and Brogan, M.S. (2015) Chronic and Non-Healing Wounds: The Story of Vascular Endothelial Growth Factor. *Medical Hypotheses*, 85, 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.017>
- [41] Peach, C.J., Mignone, V.W., Arruda, M.A., Alcobia, D.C., Hill, S.J., Kilpatrick, L.E., et al. (2018) Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, Article 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
- [42] 邓旭辉, 曾元临, 江澜, 等. 富血小板血浆在创面修复临床应用中的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(11): 1757-1760.

- [43] 黄红军, 牛希华, 杨冠龙, 等. 抗生素骨水泥在糖尿病足溃疡创面应用的临床效果[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(6): 464-466.
- [44] Dai, J., Zhou, Y., Mei, S. and Chen, H. (2023) Application of Antibiotic Bone Cement in the Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06244-w>
- [45] 陈清华, 陈玉雅, 林少娜. 糖尿病足溃疡创面修复中抗生素骨水泥的应用分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(14): 1527-1530.
- [46] 钟云雪, 李莉, 王达利, 等. 扩创联合抗生素骨水泥在严重感染糖尿病足溃疡治疗中的应用研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2022, 17(1): 60-64.
- [47] 杨峰, 李剑, 郝丽宏, 等. VSD 序贯抗生素骨水泥间置治疗 Wagner2~4 级糖尿病足的疗效分析[J]. 足踝外科电子杂志, 2021, 8(4): 56-60.
- [48] 张苏岭, 罗勇健, 彭启华. 抗生素骨水泥填塞联合封闭负压引流治疗糖尿病足并感染创面的效果观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(8): 877-879.
- [49] 刘俊鹏, 要星晨, 赵会, 等. 抗生素骨水泥增强胫骨横向骨搬运治疗感染创面的能力[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(29): 4599-4604.
- [50] 徐林刚, 杨冠龙, 刘磊, 等. 抗生素骨水泥联合自体富血小板血浆治疗糖尿病足[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(1): 26-29.
- [51] Armstrong, D.G., Tan, T., Boulton, A.J.M. and Bus, S.A. (2023) Diabetic Foot Ulcers. *JAMA*, **330**, 62-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>
- [52] Sun, Y., Li, L. and Zhang, Z. (2022) Antibiotic-Loaded Bone Cement Combined with Vacuum-Assisted Closure Facilitating Wound Healing in Wagner 3-4 Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. <https://doi.org/10.1177/15347346221109045>
- [53] Chang, M. and Nguyen, T.T. (2021) Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 1080-1093. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00864>
- [54] Gouron, R., Petit, L., Boudot, C., Six, I., Brazier, M., Kamel, S., *et al.* (2014) Osteoclasts and Their Precursors Are Present in the Induced-Membrane during Bone Reconstruction Using the Masquelet Technique. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **11**, 382-389. <https://doi.org/10.1002/term.1921>
- [55] 徐鹏, 薛明宇, 芮永军, 等. 载抗生素骨水泥治疗糖尿病足坏死性筋膜炎致小腿筋膜室综合征[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(17): 2637-2641.
- [56] 杨蔡伟, 冒海军, 熊敏. 抗生素骨水泥诱导膜技术治疗难愈性创面的临床观察[J]. 临床医学, 2023, 43(10): 1-4.