

马勃孢子粉治疗糖尿病足溃疡的疗效及安全性研究

肖寒露^{1*}, 何超芹², 沈丹萍¹

¹金华广福肿瘤医院药剂科, 浙江 金华

²金华市中心医院药剂科, 浙江 金华

收稿日期: 2025年2月26日; 录用日期: 2025年3月19日; 发布日期: 2025年3月28日

摘要

目的: 探索马勃孢子粉治疗糖尿病足溃疡的效果及安全性。方法: 按照纳排标准纳入81例糖尿病足溃疡患者, 对照组(41例)行常规治疗, 研究组(40例)行常规治疗 + 马勃孢子粉治疗。收集两组患者基本资料, 比较两组的临床疗效、创面面积、细菌培养阳性率炎症指标及创面渗出液指标, 并进行安全性评价。结果: 治疗后, 与对照组相比, 研究组治疗总有效率显著提高; 创面面积显著缩小; 细菌培养阳性率显著降低; 炎症指标(CRP、ESR、IL-6和TNF- α)水平显著降低; 创面渗出液指标TIMP-1和VEGF水平均明显升高, 而MMP9水平明显降低。结论: 马勃孢子粉治疗糖尿病足溃疡疗效显著, 安全性好, 值得临床推广使用。

关键词

马勃孢子粉, 糖尿病足溃疡, 临床疗效, 炎症指标, 安全性

Study on the Efficacy and Safety of Puffball Spore Powder in the Treatment of Diabetes Foot Ulcer

Hanlu Xiao^{1*}, Chaoqin He², Danping Shen¹

¹Department of Pharmacy, Jinhua Guangfu Oncology Hospital, Jinhua Zhejiang

²Department of Pharmacy, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 肖寒露, 何超芹, 沈丹萍. 马勃孢子粉治疗糖尿病足溃疡的疗效及安全性研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2569-2577. DOI: 10.12677/acm.2025.153894

Abstract

Objective: To explore the efficacy and safety of puffball spore powder in the treatment of diabetes foot ulcers. **Methods:** According to the inclusion and exclusion criteria, 81 patients with diabetes foot ulcers were included. The control group (41 cases) received basic treatment, and the research group (40 cases) received basic treatment + puffball spore powder treatment. The basic data of the two groups were collected, and the clinical efficacy, wound area, positive rate of bacterial culture, inflammatory index, and wound exudate index of the two groups were compared, and the safety was evaluated. **Results:** After treatment, compared with the control group, the total effective rate of the study group was significantly improved; the area of the wound decreased significantly; the positive rate of bacterial culture obviously decreased; the levels of inflammatory markers (CRP, ESR, IL-6, and TNF- α) were markedly reduced; the levels of TIMP-1 and VEGF in wound exudate were significantly up-regulated, while the level of MMP9 was significantly down-regulated. **Conclusion:** The efficacy and safety of puffball spore powder in the treatment of diabetes foot ulcers are significant, and it is worthy of clinical application.

Keywords

Puffball Spore Powder, Diabetes Foot Ulcer, Clinical Efficacy, Inflammatory Marker, Security

Copyright © 2025 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

糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcers, DFUs)是糖尿病的一种常见并发症, 可导致严重的发病率和死亡率, 每年影响全球约 1860 万人[1] [2]。DFUs 的发病机制是多因素的, 最常见的潜在原因是血糖控制不良、周围神经病变、周围血管疾病、足部畸形和足部护理不良[3]。DFUs 的患病率和复发率令人担忧, 发病率和死亡率也在上升, 因此, 必须用尽所有预防策略来避免溃疡。一旦溃疡形成, 应使用适当的软组织积极治疗, 如有需要, 还应进行骨手术[4]。DFUs 管理的标准做法包括手术清创、敷料以促进湿润的伤口环境和渗出物控制、血管评估以及血糖控制。另外, 几种辅助疗法可减少 DFUs 愈合时间和截肢率, 包括非手术清创剂、敷料和局部药物、氧气疗法、负压伤口疗法、无细胞生物制品、人类生长因子、基于能量的疗法和全身疗法[5]。目前, 中医药因其疗效显著、不良反应少而受到广泛关注[6]。最近一项荟萃分析显示, 与基础治疗相比, 外用普通中药可以显著提高 DFUs 的临床疗效[7]。

马勃在中国广泛分布, 种类繁多, 是我国传统真菌类中药, 已有两千多年的应用历史[8]。其中, 大马勃(*Calvatia gigantea* (Batsch ex Pers.) Lloyd), 紫色马勃(*Calvatia lilacina* (Mont. et Berk) Lloyd), 脱皮马勃(*Lasiosphaera fenzlii* Reich)等均为医药用马勃, 可外治鼻衄、创伤出血[9]。马勃主要用作伤口敷料, 因为干燥、成熟的孢子对伤口止血有积极作用。虽然它已被证实临床价值较高, 但其活性成分和单体直到最近才被分离和鉴定。一些马勃提取物具有抗癌活性[10]。在现代临床中, 马勃以粉末直接外敷可用于多种难愈性创面, 功效显著, 治愈率可达 95%以上[11]。因此, 本研究使用马勃孢子粉治疗 DFUs, 观察其临床疗效, 及对创面愈合、炎症指标和创面渗出液指标水平的影响。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源及分组

2.1.1. 病例基本资料

纳入 2023 年 6 月至 2024 年 6 月在我院接受治疗的 84 例 DFUs 患者。随机数字表法将 84 例患者分为研究组和对照组，每组 42 例。在治疗过程中，研究组脱落 2 例患者，剩余 40 例，其中女性 19 例，男性 21 例；年龄 20~78 岁，平均年龄(62.68 ± 13.63)岁；对照组脱落 1 例，完成 41 例，其中女性 18 例，男性 23 例；年龄 20~79 岁，平均年龄(62.12 ± 12.19)岁。本试验依据《赫尔辛基宣言》(2000 年版)及中国临床试验研究相关规范和规定进行。

2.1.2. 纳排标准

纳入标准：1) 符合《中国糖尿病足诊治指南》(2017 年版)标准[12]；符合《糖尿病足溃疡中医循证临床实践指南》诊断标准[13]；诊断为湿热中毒；主要症状为溃疡；继发症状为尿黄、便干、口渴、疼痛、溃疡周围灼烧。舌脉苔黄、舌红、脉数，其中次要症状满足至少 2 项，主要症状必要，参照舌脉即可诊断；2) 年龄 ≥ 20 岁的 1 型和 2 型糖尿病患者；3) Wagner 1-4 级足部溃疡，溃疡持续 1 个月以上未治愈；4) 与患者及家属沟通，自愿合作并签署知情同意书。

排除标准：1) 局部坏死严重，需要截肢手术的患者；2) 同时并发其他重要器官感染，如呼吸道和尿路感染；3) 有严重肝肾疾病、心血管疾病、血液病或恶性肿瘤者；4) 肝肾功能严重损害者；5) 临床资料不完整的患者。

病例脱落标准：1) 患者或家属自行决定退出的病例；2) 在研究期间接受了其他显著影响试验结果的辅助治疗。

2.2. 治疗方案

为两组 DFUs 患者提供一致的常规治疗方法，即敷料、清创术、抗生素和负荷缓解等。对照组在此基础上清创消毒后，采用干纱布填塞，外层加以清洁辅料包扎固定。研究组在此基础上清创消毒后，采用马勃孢子粉外敷治疗。马勃孢子粉的制备：将马勃剥去顶部包被，挖出内容物，筛出孢子，或置锥形瓶内摇动，使孢子落下，收集孢子，粉碎后获得子实体粉末，过五号筛，经高压灭菌，获得马勃孢子粉。两组患者均每天换药 1 次，疗程为 28 天。

2.3. 观察和检测指标

2.3.1. 患者一般情况

收集两组患者的年龄、性别、BMI、病程、病史(高血压和高血脂)及 Wagner 分级等数据。

2.3.2. 临床疗效

治疗 28 天后，根据《糖尿病足中医诊疗标准》[14]制定临床疗效判定标准：治愈：溃疡处基本愈合，临床症状消失；显效：创面明显缩小 70%以上，临床症状明显好转；有效：临床症状好转，肉芽组织较新鲜；无效：创面未明显缩小，甚至扩大。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

2.3.3. 创面面积

观察两组患者治疗前及治疗后 14 天、28 天的具体情况，通过 EK001 型 InSight 创面 3D 拍照测量系统(爱尔兰 EKARE 公司)测量溃疡创面面积。

2.3.4. 细菌培养阳性率

比较两组患者在治疗前及治疗 14 天、28 天时的细菌培养阳性率。细菌培养阳性率 = (细菌培养阳性

数 ÷ 总例数) × 100%。

2.3.5. 炎症指标

采集两组患者治疗前及治疗后 28 天的空腹静脉血 5 mL，通过高速离心得到血清。采用酶联免疫吸附测定法测定两组患者肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)，细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)。C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)通过免疫透射比浊法测定。采集两组参与者外周全血，红细胞沉降率 (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)采用全自动血沉动态分析仪(深圳越华公司)进行检测。

2.3.6. 创面渗出液相关指标

于治疗前及治疗 28 天后各收集 1 次参与者溃疡创面渗出液。收集方法如下：溃疡表面清创后，用无菌棉拭子抹去及采集溃疡基底部的脓汁分泌物，将拭子置于无菌试管内，密封并标记。提取渗出液后酶联免疫吸附测定法测定两组患者创面渗出液中金属蛋白酶抑制剂 1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1, TIMP-1)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、基质金属蛋白酶 9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)水平。

2.3.7. 安全性评价

对两组患者治疗前后的肝肾功能、血生化检查指标等安全性指标进行监测和评价。并对治疗期间出现的不良事件(如过敏，溃疡创面出血，疼痛或其他副反应等)进行详细记录。

2.4. 统计学分析

收集的数据将以 Microsoft Excel 2016 电子表格格式存储。计数资料用构成比表示，行卡方检验，根据情况使用 Fisher 精确概率法。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，行 t 检验；所有数据分析均采用 SPSS 21.0 软件进行。统计学意义设为 $P < 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 患者基本信息

本研究中，DFUs 患者采用随机数字表法进行分组，根据纳排标准及脱落标准筛选后，对照组纳入 41 例，研究组纳入 40 例。如表 1 所示，对两组患者的年龄、性别等基本资料进行比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

Table 1. Basic information of two groups of patients (n, %, $\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组患者基本信息(n, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	对照组(n = 41)	研究组(n = 40)	t/χ^2	P 值
年龄(岁)	62.12 ± 12.19	62.68 ± 13.63	-0.193	0.848
性别			0.106	0.745
男	23	21		
女	18	19		
BMI	22.26 ± 2.21	22.50 ± 1.88	-0.508	0.613
病程(年)	8.11 ± 1.73	8.23 ± 1.98	-0.912	0.365
高血压病史			0.648	0.421
有	32	34		
无	9	6		

续表

高脂血症史			0.448	0.503
有	28	30		
无	13	10		
Wagner 分级			0.454	0.929
1 级	5	4		
2 级	22	23		
3 级	10	8		
4 级	4	5		

3.2. 两组患者疗效比较

治疗 28 天后，对照组治愈率 31.71% (13 例)，显效率 24.39% (10 例)，有效率 19.51 (8 例)，无效率 24.39 (10 例)，总有效率为 75.61% (31 例)；研究组治愈率 50.00% (20 例)，显效率 27.50% (11 例)，有效率 15.00 (6 例)，无效率 7.50 (3 例)，总有效率为 92.50% (37 例)；研究组治疗总有效率显著高于对照组($P = 0.038$)，见表 2。

Table 2. Comparison of therapeutic effects between two groups of patients before and after treatment (n, %)
表 2. 两组患者治疗前后疗效比较(n, %)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	41	13 (31.71)	10 (24.39)	8 (19.51)	10 (24.39)	31 (75.61)
研究组	40	20 (50.00)	11 (27.50)	6 (15.00)	3 (7.50)	37 (92.50)
χ^2						4.287
P						0.038

3.3. 两组患者创面面积比较

治疗前，两组在创面面积上差异不显著($P = 0.738$)。治疗 14 天、28 天后，两组创面面积均逐渐缩小；且与同期对照组相比，研究组治疗后创面面积更小，差异显著(P 均 < 0.01)，见表 3。

Table 3. Comparison of wound area between two groups of patients (cm², $\bar{x} \pm s$)
表 3. 两组患者创面面积比较(cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
对照组	41	18.99 $\pm$ 4.80	14.12 $\pm$ 4.05	6.94 $\pm$ 4.84*
研究组	40	18.65 $\pm$ 4.54	10.26 $\pm$ 4.48*	3.27 $\pm$ 4.58*
t		0.336	-8.172	3.506
P		0.738	<0.001	0.001

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ 。

3.4. 两组患者细菌培养阳性率比较

如表 4 所示，两组患者在治疗前及治疗 14 天、28 天时的细菌培养阳性率差异不显著($P > 0.05$)。治

疗 14 天、28 天后, 组内统计分析发现, 两组患者细菌培养阳性率与治疗前比较均逐渐下降($P < 0.05$)。

Table 4. Comparison of bacterial culture positivity rates between two groups of patients

表 4. 两组患者细菌培养阳性率比较

组别	例数	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
对照组	41	43.9% (18/41)	24.4% (10/41)*	9.8% (4/41)*
研究组	40	45.0% (18/40)	22.5% (9/40)*	7.5% (3/40)*
χ^2		0.010	0.040	0.131
P		0.921	0.841	0.718

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3.5. 两组患者炎症指标比较

如表 5 所示, 治疗前, 两组炎性指标 CRP、ESR、IL-6 和 TNF- α 差异均不显著($P > 0.05$); 与治疗前相比, 两组治疗后的 CRP、ESR、IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低($P < 0.01$), 且研究组各项炎症指标均明显低于对照组($P < 0.001$)。

Table 5. Comparison of inflammation indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 5. 两组患者炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)		ESR (mm/h)		IL-6 (pg/L)		TNF- α (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.2 $\pm$ 2.6	4.3 $\pm$ 1.7*	35.8 $\pm$ 4.9	22.7 $\pm$ 4.7*	22.4 $\pm$ 4.5	17.7 $\pm$ 2.8*	23.3 $\pm$ 4.1	18.4 $\pm$ 3.7*
研究组	9.8 $\pm$ 2.5	2.1 $\pm$ 1.4*	36.2 $\pm$ 4.7	16.2 $\pm$ 4.13	22.8 $\pm$ 4.4	13.5 $\pm$ 2.4*	22.7 $\pm$ 3.6	13.6 $\pm$ 2.6*
t	0.957	6.013	-0.332	6.373	-0.580	7.080	1.112	6.452
P	0.342	<0.001	0.740	<0.001	0.563	<0.001	0.270	<0.001

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3.6. 两组创面渗出液指标比较结果

如表 6 所示, 治疗前, 两组创面渗出液中 TIMP-1、VEGF 和 MMP9 水平差异均不显著($P > 0.05$); 与治疗前相比, 两组治疗后 TIMP-1 和 VEGF 水平均明显升高, 而 MMP9 水平明显降低($P < 0.01$); 此外, 研究组 TIMP-1 和 VEGF 水平均明显高于对照组, 而研究组 MMP9 水平明显低于对照组($P < 0.001$)。

Table 6. Comparison of wound exudation indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 6. 两组患者创面渗出液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TIMP-1 (μ g/L)		VEGF (ng/L)		MMP9 (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.24 $\pm$ 1.64	22.71 $\pm$ 3.01*	84.84 $\pm$ 9.45	107.41 $\pm$ 11.39*	52.40 $\pm$ 3.86	37.99 $\pm$ 4.41*
研究组	13.69 $\pm$ 1.86	26.37 $\pm$ 9.05*	85.67 $\pm$ 9.05	118.15 $\pm$ 11.00*	52.98 $\pm$ 3.86	32.28 $\pm$ 3.12*
t	1.413	-5.413	-0.402	-4.315	-0.676	6.718
P	0.162	<0.001	0.689	<0.001	0.501	<0.001

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3.7. 安全性评价

3.7.1. 两组肝肾功能及血生化指标比较

治疗前, 两组患者的肝肾功能(AST、ALT)和血生化指标(Scr、Hb 和 WBC)差异不显著(P 均 > 0.05)。治疗 28 天后, 经组内及组间比较, 两组患者的 AST、ALT、Scr、Hb 和 WBC 均未出现明显的变化(P 均 > 0.05), 见表 7。

Table 7. Comparison of patient safety indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 7. 两组患者安全指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	Scr/ μ mol·L ⁻¹	Hb/g·L ⁻¹	WBC (10 ⁹)/L
对照组	治疗前	27.58 $\pm$ 4.15	7.56 $\pm$ 1.20	72.24 $\pm$ 7.49	124.29 $\pm$ 10.23	5.98 $\pm$ 0.68
	治疗后	28.14 $\pm$ 3.36	8.16 $\pm$ 1.46	73.97 $\pm$ 5.94	125.45 $\pm$ 9.47	5.51 $\pm$ 0.75
研究组	治疗前	28.21 $\pm$ 4.54	8.20 $\pm$ 1.50	75.37 $\pm$ 6.94	126.14 $\pm$ 9.58	4.99 $\pm$ 0.88
	治疗后	29.15 $\pm$ 4.04	8.59 $\pm$ 1.52	76.25 $\pm$ 5.92	127.96 $\pm$ 9.08	5.39 $\pm$ 0.78

注: AST——天门冬氨酸基转移酶; ALT——丙氨酸氨基转移酶; Scr——肌酐; Hb——血红蛋白; WBC——白细胞。

3.7.2. 两组不良反应比较

如表 8 所示, 对照组出现副反应的患者为 2 例, 研究组出现副反应的患者为 3 例, 两组不良反应差异不显著($P > 0.05$), 提示两组药物的安全性良好。

Table 8. Comparison of side effects between the two groups

表 8. 两组副反应结果比较

		过敏	创面出血	疼痛	其他	合计
对照组	41	0	1	1	0	2
研究组	40	0	1	1	1	3

4. 讨论

DFUs 是许多国家面临的一个日益严峻的医学挑战, 其治疗困难, 需要长期的跨学科合作, 会给患者带来身体和情感上的痛苦, 并增加医疗成本[15]。此外, 标准药物与降血糖药物一起开具, 会导致肾损伤/衰竭、吸收/胃肠道问题和低血糖问题等副作用[16]。近年来, 中医药在治疗 DFUs 方面疗效显著、安全性高, 受到广泛关注[17][18]。值得注意的是, 马勃具有广泛的生物活性化合物和促进健康的特性, 还能起到抗氧化、抗癌、抗菌、抗糖尿病和伤口愈合等作用[19]。

本研究中, 对两组患者临床疗效比较发现, 治疗 28 天后, 研究组治疗总有效率显著高于对照组($P = 0.038$)。此外, 治疗 14 天、28 天后, 两组创面面积均显著缩小, 细菌培养阳性率明显降低; 且与同期对照组相比, 研究组治疗后创面面积更小, 细菌培养阳性率更低, 差异显著(P 均 < 0.05)。说明马勃孢子粉能够显著提高 DFUs 临床疗效, 减少治疗周期, 有助于患者早日康复。与单纯西医常规换药相比, 马勃孢子粉换药可更好地促进创面愈合, 改善创面状态, 减少创面感染及疼痛, 提高慢性难愈性创面的治愈率[20]。这与我们的研究结果相一致。

先前研究发现, 马勃孢子通过激活 Akt/Nrf2 信号传导和促进其下游抗氧化基因的表达来加速 DFUs 伤口愈合, 显著刺激抗氧化活性, 促进血管标志物的表达, 抑制炎症[21]。本研究中, 与治疗前相比, 两

组患者治疗后 CRP、ESR、IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低($P < 0.01$), 且研究组各项炎症指标均明显低于对照组($P < 0.001$)。CRP 是一种急性炎症蛋白, 在感染或炎症部位增加高达 1000 倍。随着 DFUs 的加重, CRP 呈上升趋势[22]。ESR 多被用于辅助评估患者病情变化, 与非 DFUs 患者相比, DFUs 患者的 CRP、ESR 水平显著升高, ESR 是糖尿病患者患糖尿病足的危险因素[23]。TNF- α 是一种炎症引发剂, 可以参与炎症反应, 诱导粘附因子的表达, 促进血管炎, 还可以刺激单核细胞和巨噬细胞分泌 IL-6, 从而调节机体的防御[24]。IL-6 是一种关键的促炎因子, 与 TNF- α 相似。它在循环中的大量表达会破坏身体的免疫平衡, 最终通过诱导血小板聚集引发微循环障碍[25]。本研究中, 马勃孢子粉能有效缓解 DFUs 患者的炎症反应。

本研究中, 与治疗前相比, 两组患者治疗后 TIMP-1 和 VEGF 水平均明显升高, 而 MMP9 水平明显降低($P < 0.01$); 研究组 TIMP-1 和 VEGF 水平均明显高于对照组, 而研究组 MMP9 水平明显低于对照组($P < 0.001$)。Li 等人研究发现 DFUs 患者伤口组织中 MMP9 的表达降低, 而 TIMP1 和 VEGF 的表达则有所增加, 这与我们的研究结果相一致[26]。VEGF 是一种强效的血管生成和血管通透性因子, VEGF 的产生减少与 DFUs 有关。在 DFUs 愈合过程中, 当新的肉芽组织形成时, 新的血管将形成, 为新组织提供氧气和营养支持。A-PRF + HA 的联合使用在第 3 天和第 7 天显著增加了 VEGF 水平的释放, 可以通过增加血管生成促进 DFUs 的伤口愈合过程[27]。在 DFUs 中, 过量不受调节的 MMP-9 是有害的, 会破坏 ECM 并阻止伤口愈合。(R)-ND-336 的发现是一种强效(19 nM)和选择性(450 倍)的 MMP-9 抑制剂, 与抗生素利奈唑胺联合使用通过抑制 MMP-9 改善了感染糖尿病小鼠的伤口愈合, MMP-9 减轻了巨噬细胞的浸润并增加了血管生成, 从而促进伤口愈合[28]。

5. 结论

综上所述, 马勃孢子粉治疗 DFUs 效果显著, 可以减少创面面积及降低细菌培养阳性率、炎症指标 CRP、ESR、IL-6、TNF- α 及创面渗出液中 TIMP-1、VEGF 和 MMP9 的水平。此外, 马勃孢子粉治疗 DFUs 的不良反应该少, 安全性良好, 值得临床推广。

基金项目

金华市科技局重点项目(2022-3-147)。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Lazzarini, P.A., McPhail, S.M., van Netten, J.J., Armstrong, D.G. and Pacella, R.E. (2020) Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*, **43**, 964-974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>
- [2] 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>
- [3] Sa, B.C., Bermudez, N.M., Shimon, S.V. and Kirsner, R.S. (2024) Diabetic Foot Ulcers: A Review of Debridement Techniques. *Surgical Technology Online*, **44**, 31-35. <https://doi.org/10.52198/23.sti.43.wh1718>
- [4] Rehman, Z.U., Khan, J. and Noordin, S. (2023) Diabetic Foot Ulcers: Contemporary Assessment and Management. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **73**, 1480-1488. <https://doi.org/10.47391/jpma.6634>
- [5] Everett, E. and Mathioudakis, N. (2018) Update on Management of Diabetic Foot Ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1411**, 153-165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
- [6] Liu, F., Li, Y., Guo, X., Liu, R., Zhang, H. and Li, Z. (2022) Advances in Traditional Chinese Medicine as Adjuvant Therapy for Diabetic Foot. *World Journal of Diabetes*, **13**, 851-860. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i10.851>
- [7] Yang, Y., Zhou, Y. and Ge, M. (2023) The Effect of Externally Applied Traditional Chinese Medicine in Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analysis of 34 RCTs. *The Foot*, **56**, Article ID: 102045. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2023.102045>
- [8] 陈军, 叶亮, 贺唐唐, 等. 紫色马勃的应用历史、研究概述与展望[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(5): 495-500.

- [9] 叶勇. 马勃孢子粉发酵液抗真菌药效物质基础及其抗菌作用的研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 合肥工业大学, 2022.
- [10] Zeng, Q., Singh, R., Ye, Y., Cheng, S., Fan, C. and Zeng, Q. (2021) *Calvatia lilacina* Extracts Exert Anti-Breast-Cancer Bioactivity through the Apoptosis Induction Dependent on Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Caspase Activation. *Nutrition and Cancer*, **74**, 1058-1070. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1936576>
- [11] 丁晓桐, 王裔惟, 闵文, 等. 马勃孢子粉醇提物对小鼠全层皮肤缺损性创面的治疗作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 149-58.
- [12] 陈大伟, 冉兴无. 2017《中国糖尿病足诊治指南》解读[J]. 中国医师杂志, 2017, 49(12): 1405-1408.
- [13] 中华中医药学会外科分会. 糖尿病足溃疡的中医循证临床实践指南[J]. 糖尿病天地: 临床, 2016, 10(1): 42-45.
- [14] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病足中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 618-625.
- [15] Huang, H., Xin, R., Li, X., Zhang, X., Chen, Z., Zhu, Q., et al. (2023) Physical Therapy in Diabetic Foot Ulcer: Research Progress and Clinical Application. *International Wound Journal*, **20**, 3417-3434. <https://doi.org/10.1111/iwj.14196>
- [16] Mariadoss, A.V.A., Sivakumar, A.S., Lee, C. and Kim, S.J. (2022) Diabetes Mellitus and Diabetic Foot Ulcer: Etiology, Biochemical and Molecular Based Treatment Strategies via Gene and Nanotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **151**, Article ID: 113134. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113134>
- [17] 宋孝汝, 王丽. 中医护理干预联合紫朱软膏外敷治疗早期糖尿病足溃疡患者创面愈合和生活质量的影响[J]. 新疆中医药, 2023, 41(6): 80-82.
- [18] 黎文艳, 何春红, 张静云. 中药熏洗治疗糖尿病足临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(23): 4618-4620.
- [19] Cicha-Jeleń, M., Muszynska, B., Kala, K. and Sulkowska-Ziaja, K. (2024) Medicinal Potential of the Giant Puffball Mushroom *Calvatia Gigantea* (agaricomycetes): A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, **26**, 13-25. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2024054161>
- [20] 孙浩. “煨脓长肉”法指导马勃孢子粉换药治疗慢性难愈性创面的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [21] He, T., Sun, P., Liu, B., Wan, S., Fang, P., Chen, J., et al. (2022) Puffball Spores Improve Wound Healing in a Diabetic Rat Model. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 942549. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.942549>
- [22] 郑美洁, 李贤, 高哲, 等. 血小板/淋巴细胞比值和 C-反应蛋白与糖尿病足溃疡严重程度及预后的关系[J]. 中国临床研究, 2022, 35(7): 938-942, 947.
- [23] 段皓, 刘国亭, 孙宏武, 等. 红细胞沉降率、C 反应蛋白、糖尿病周围神经病变与糖尿病足溃疡严重程度的相关性研究[J]. 足踝外科电子杂志, 2021, 8(1): 22-26.
- [24] Jang, D., Lee, A., Shin, H., Song, H., Park, J., Kang, T., et al. (2021) The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- [25] Xu, Y., Fu, X. and Chen, F. (2023) Epalrestat Is Effective in Treating Diabetic Foot Infection and Can Lower Serum Inflammatory Factors in Patients. *American Journal of Translational Research*, **15**, 6208-6216.
- [26] Li, G., Zou, X., Zhu, Y., Zhang, J., Zhou, L., Wang, D., et al. (2017) Expression and Influence of Matrix Metalloproteinase-9/tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **16**, 6-13. <https://doi.org/10.1177/1534734617696728>
- [27] Kartika, R.W., Alwi, I., Suyatna, F.D., Yunir, E., Waspadji, S., Immanuel, S., et al. (2021) The Role of VEGF, PDGF and IL-6 on Diabetic Foot Ulcer after Platelet Rich Fibrin + Hyaluronic Therapy. *Heliyon*, **7**, e07934. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07934>
- [28] 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>