

糖尿病足溃疡外治法研究进展

刘启明¹, 高 杰^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月12日

摘 要

目的: 系统梳理和评价糖尿病足溃疡外治法的研究进展, 为临床实践提供参考。方法: 通过检索国内外相关文献, 从清创技术、现代敷料、物理治疗、生物治疗及中医外治法等方面进行综述。结果: 糖尿病足溃疡的外治已发展为包含清创、抗感染、渗液管理、促进肉芽生长和上皮化的综合体系。先进技术如负压伤口治疗、生长因子、干细胞疗法等显示出良好效果, 中医外治法也展现出独特优势。有效的治疗依赖于基于创面评估(如TIME原则)的个体化综合策略。结论: 糖尿病足溃疡的外治法取得了显著进展, 未来将向精准化、智能化和个体化方向发展。

关键词

糖尿病足溃疡, 外治法, 清创, 敷料, 负压治疗, 生长因子, 生物治疗

Research Progress on Topical Treatments for Diabetic Foot Ulcers

Qiming Liu¹, Jie Gao^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Peripheral Vascular Disease, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 12, 2025

Abstract

Objective: This review aims to systematically summarize and evaluate the recent advances in topical treatments for diabetic foot ulcers (DFUs), providing a reference for clinical practice. **Methods:**

*通讯作者。

文章引用: 刘启明, 高杰. 糖尿病足溃疡外治法研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1872-1883.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123605

A comprehensive literature search was conducted using databases such as CNKI, Wanfang Data, and PubMed for relevant studies published in the last decade. The review focuses on the principles, applications, and evidence for various topical therapies, including debridement techniques, modern wound dressings, physical therapies, biological therapies, and Traditional Chinese Medicine (TCM) approaches. Results: The management of DFUs has evolved into an integrated system that emphasizes debridement, infection control, exudate management, and promotion of granulation tissue formation and epithelialization. Advanced techniques such as Negative Pressure Wound Therapy (NPWT), growth factors (e.g., Becaplermin), and stem cell therapy have demonstrated significant efficacy. TCM modalities, based on the principles of clearing heat, detoxifying, promoting blood circulation, and removing stasis, offer unique advantages and show promising synergistic effects when combined with modern techniques. Effective healing relies on an individualized strategy guided by thorough wound assessment and the TIME principle (Tissue, Infection/Inflammation, Moisture, Edge of the wound). Conclusion: Significant progress has been made in the topical treatment of DFUs. The current approach is multidimensional and tailored to the specific wound environment. The integration of TCM with modern medicine provides a valuable complementary option. Future directions point towards precision medicine, smart dressings with controlled drug delivery systems, and advanced regenerative techniques like 3D bioprinting, all aimed at further improving patient outcomes.

Keywords

Diabetic Foot Ulcer, Topical Treatment, Debridement, Wound Dressings, Negative Pressure Wound Therapy, Growth Factors, Biological Therapy

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

1.1. 研究背景

糖尿病已成为 21 世纪全球最重大的公共卫生问题之一。根据国际糖尿病联盟(IDF)的最新数据,全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病[1],中国作为糖尿病负担最重的国家,患者人数已超过 1.4 亿[2]。糖尿病的危害主要源于其一系列致残、致死的慢性并发症,其中糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)是最严重且治疗成本最高的并发症之一。DFU 是指糖尿病患者踝部以下的足部组织破损,常伴有一定程度的周围神经病变和/或周围动脉病变[3],流行病学研究显示,约 19%至 34%的糖尿病患者在其一生中会发生足溃疡[4],DFU 的后果极为严重,它是导致糖尿病患者非创伤性下肢截肢的首要原因。全球范围内,每 20 秒就有一条腿因糖尿病而被截肢[5]。这不仅给患者带来巨大的身心创伤,显著降低其生活质量,也造成了沉重的社会经济负担,数据显示,DFU 相关的医疗开支巨大,在某些国家,其治疗费用可占据糖尿病总医疗资源的 15%至 25% [6]。因此,对 DFU 进行有效防治已成为全球医疗界亟待解决的严峻挑战。本文通过检索中国知网(CNKI)、万方数据、PubMed 等数据库中近十五年来相关文献,对 DFU 外治方法的原理、应用、证据及进展进行系统性评述,希望通过本综述,能为临床工作者提供一份实用的参考,为选择个体化、高效的外治方案提供理论依据,并展望该领域的未来发展方向。

1.2. 病理生理学基础: 复杂的愈合障碍

DFU 的发生与发展并非单一因素所致,而是一个由多种病理机制交织作用的复杂过程,其核心可概

括为周围神经病变、周围血管病变、免疫功能障碍, 这些因素共同导致 DFU 创面停滞在持续的炎症期, 难以进入增殖期, 表现为肉芽组织生长迟缓、上皮化障碍, 最终迁延不愈, 形成慢性难愈性创面[7]。

1.3. 外治法的核心地位与治疗目标

DFU 的管理强调多学科协作(Multidisciplinary Team, MDT)模式, 涵盖血糖控制、营养支持、血管重建、感染控制、足部减压等多个方面[8]。在这一整个体系中, 局部外治法(Topical Treatment)处于核心地位, 外治法的目标在于遵循创面愈合的生理规律, 逐步实现: ① 有效清创, 去除失活组织和生物膜; ② 控制感染, 降低细菌负荷; ③ 管理渗液, 维持适度湿润的创面微环境; ④ 刺激肉芽组织生长和上皮爬行; 最终: ⑤ 促进创面完全闭合[9]。随着材料科学、再生医学和生物技术的飞速发展, DFU 的外治法已从传统的简单换药, 发展成为涵盖先进敷料、物理治疗、生物制剂和细胞疗法等的多元化、精准化治疗体系。

2. 糖尿病足溃疡的评估与准备

全面、系统的评估是 DFU 所有治疗决策的基础, 旨在避免无效甚至有害的治疗, 确保外治法在最佳条件下进行[10]。采用 Wagner 分级或 Texas 分级系统对溃疡的深度和严重程度进行标准化评估, 以指导治疗和判断预后[11], 应准确记录溃疡的位置、大小、深度, 并评估创面床组织(坏死、腐肉、肉芽)、渗液情况和周围皮肤状态[12]。

2.1. 血管与神经评估

所有 DFU 患者必须评估血供, 这是决定愈合可能性的首要因素[13]。可以选择无创检查如踝肱指数、经皮氧分压、血管彩超等, 可以辅助判断血供情况[14], CTA 血管造影则可用于明确病变细节, 如发现严重缺血则应行介入手术进行血运重建, 为创面愈合提供条件[15]。评估神经病变使用 10 克单尼龙丝进行保护性感觉测试, 无法感知提示感觉缺失, 是溃疡和复发的高危因素[16]。感染评估需要进行血液化验, 采集白细胞、C 反应蛋白、降钙素原等指标, 还应判断溃疡局部是否存在红、肿、热、痛症状不明显的深部感染, 必要时行 MRI 判断是否存在骨髓炎[17]。

2.2. 全身性准备

局部治疗的成功依赖于全身性因素的优化。首先对于糖尿病患者首要目标即为控制血糖, 稳定控制血糖($HbA1c < 7.0\% \sim 8.0\%$)是愈合的基础, 其次营养支持对于创面愈合至关重要, 应补充充足的蛋白质、维生素和微量元素以支持组织修复[18]。另外对于溃疡部位应进行彻底减压, 可使用全接触石膏(TCC)或可拆卸步行器等方法解除局部压力[19]。

只有在完成血管、神经、感染评估并处理好缺血、减压等根本问题后, 后续的先进外治法才能有效发挥作用[20]。

3. 糖尿病足溃疡的外治法分类综述

3.1. 基础外治法: 清创术

清创术(Debridement)是 DFU 所有治疗措施的基石和第一步。其核心目的在于移除失活组织、纤维蛋白渗出物、生物膜和异物, 从而将停滞于炎症期的急性创面转化为促进愈合的慢性创面, 为后续治疗创造有利条件[20]。有效的清创能显著降低细菌负荷, 暴露健康组织, 并激活局部的生长因子和细胞反应。

外科锐器清创(Sharp/Surgical Debridement)被视为清创的“金标准”方法[21], 它使用手术刀、剪刀、刮匙或组织钳等无菌器械, 精确、快速地切除坏死组织、腐肉和受累的筋膜, 直至出现健康、有血供的

组织(通常以点状出血为标志)。外科锐气清创效率最高, 效果最彻底, 可快速控制感染和减轻组织压力, 并能获取深部组织标本进行细菌培养和药敏试验。但其属于有创操作, 需要由经验丰富的医生进行, 可能引起疼痛和出血; 对血供不佳的患足需格外谨慎。国际糖尿病足工作组(IWGDF)指南强烈推荐对合并感染的患者立即进行外科清创, 这是控制感染和保存肢体的关键步骤[22]。

机械清创(Mechanical Debridement)则是通过物理外力作用清除坏死组织, 是临床常用的辅助方法。湿到干敷料更换(Wet-to-dry dressings)是将湿润的盐水纱布填充入创腔, 待其干燥后粘连于坏死组织上, 在下次更换时一并撕除。此法虽简单, 但非选择性, 会损伤新生的肉芽组织并引起患者疼痛, 目前已逐渐被更先进的方法取代[23]。水动力清创(如脉冲冲洗)是利用一定压力的水流冲洗创面, 能有效清除疏松的腐肉、生物膜和残留敷料碎片, 是一种辅助性的、温和的机械清创方式[24]。

自溶性清创(Autolytic Debridement)利用人体自身的酶和敷料创造的湿润环境来液化坏死组织。使用半透膜、水胶体、水凝胶等密闭性或保湿性敷料, 覆盖创面后, 利用创面渗出液中的白细胞和酶类物质缓慢地溶解腐肉, 具有无痛、非侵入性, 操作简单, 选择性高, 不损伤健康组织的优点[25], 水凝胶是进行自溶性清创最有效的敷料之一, 尤其适用于干燥、覆盖黑痂的创面, 能有效软化痂皮, 为后续锐器清创做准备, 但因其过程缓慢, 不适合急性感染或大量坏死组织的创面; 过度湿润的环境也可能导致周围皮肤溃烂[26]。

酶学清创(Enzymatic Debridement)通过在创面局部应用外源性酶制剂, 特异性溶解坏死组织的某些成分。最常用的酶为胶原酶(Collagenase), 源自溶组织梭菌, 能降解胶原蛋白, 这是坏死组织的主要基质成分, 效果较为显著, 具有一定选择性[27], 常作为外科清创的辅助或替代方案, 用于不宜手术或患者不愿接受手术的情况。但因其起效较慢, 成本较高, 临床疗效的证据强度仍逊于外科清创[28]。

生物清创(Biological Debridement), 应用无菌培养的丝光绿蝇幼虫置于创面进行清创。其机制是蛆虫通过分泌多种蛋白酶溶解并吞噬坏死组织和细菌(包括 MRSA 等耐药菌), 同时其分泌液具有抗菌和刺激肉芽生长的作用[29], 清创效果具有高度选择性, 高效抗菌, 并刺激愈合, 对于常规治疗无效的慢性难愈性创面、或存在多重耐药菌感染的患者, 蛆虫疗法是一种有效的补救性治疗措施[30]。但最大障碍是患者心理的接受度; 可能产生轻微疼痛或不适感; 不适用于血供极差或深及盆腔的创面。

清创方法的选择并非一成不变, 应基于创面评估结果(TIME 原则)、可用资源和治疗目标进行个体化决策[31]。通常采用“联合与序贯”策略: 对于大量坏死或感染严重的创面, 外科锐器清创是首选和基础。在后续维护阶段, 可应用自溶性或酶学清创来处理残留的细小腐肉。生物清创则是针对复杂病例的一种特殊且有效的生物疗法。总之, 清创是 DFU 管理动态、持续的过程。没有有效的清创, 任何高级敷料或生物制剂都无法发挥其应有的功效。临床医生应掌握各种清创技术的特性, 为患者制定最合适的清创方案。

3.2. 创面敷料与应用

清创术后, 选择一款合适的敷料是管理 DFU 的核心环节。现代伤口敷料已从传统意义上仅起到覆盖和保护作用的材料, 发展为能够主动参与创面微环境管理的功能性治疗产品。其核心功能在于: 维持适度湿润的愈合环境、管理渗液、提供热力学保护、阻隔细菌入侵, 以及在某些情况下主动释放抗菌成分或生物活性物质[32]。理想敷料的选择取决于创面的具体特征, 遵循“创面床准备”(Wound Bed Preparation)的 TIME 原则。

传统敷料如纱布、棉垫和凡士林纱布, 因其成本低廉、获取方便而曾被广泛使用。然而, 它们具有明显的局限性: 在干燥环境下易与创面粘连, 更换时引起疼痛和二次损伤; 在渗液过多时又无法有效吸收, 导致周围皮肤浸渍; 且其通透性无法有效维持湿润环境, 往往形成干痂, 阻碍上皮细胞移行[33]。

因此, 在 DFU 的现代治疗中, 传统敷料的应用已逐渐被更先进的产品所替代, 或仅作为外层辅助敷料使用。现代敷料的设计基于“湿润愈合”理论, 针对 DFU 的不同阶段和表现, 衍生出多种具有特定功能的类别。

泡沫敷料(Foam Dressings)大多由聚氨酯或硅酮泡沫制成, 具有极强的吸收渗液的能力, 能保持创面湿润同时避免浸渍, 多数产品自带硅胶边框, 可无痛去除, 保护周围皮肤, 适用于中至大量渗出的创面, 是 DFU 护理中最常用和通用的敷料类型之一[34]; 水胶体敷料(Hydrocolloid Dressings)由羧甲基纤维素钠(CMC)等凝胶颗粒与聚合物复合制成, 与渗液接触后形成凝胶, 提供温和的自溶性清创环境, 其密闭结构可阻隔细菌和水, 适用于少量至中量渗出的浅表性、有腐肉覆盖的创面, 不适用于感染性创面或窦道深腔[35]; 藻酸盐敷料(Alginate Dressings)是从海藻中提取的天然纤维, 具有极强的吸收性(可达自身重量 20 倍), 与渗液接触后形成凝胶, 更换时可通过冲洗移除, 无创伤性, 适用于大量渗出的腔隙性创面或用于轻微止血, 但需要外层二级敷料固定[36]; 水凝胶敷料(Hydrogel Dressings)主要由水和聚合物(如聚丙烯酰胺、聚乙烯吡咯烷酮)构成, 能为创面提供大量水分, 软化干燥坏死组织, 促进自溶性清创, 适用于干燥、有黑痂或腐肉覆盖、渗液极少的创面, 是进行自溶性清创的首选敷料[37]; 含银敷料(Silver Dressings)是以各种形式(纳米晶、化合物等)将银离子整合入敷料基材(如泡沫、藻酸盐、水凝胶)的敷料。银离子具有广谱、高效的抗菌活性, 能有效降低创面生物负荷。适用于有临床感染迹象的创面, 或用于预防高风险创面的感染。建议短期、按需使用, 以避免可能的细胞毒性和细菌耐药性[38]; 含碘敷料(Iodine Dressings)通常采用缓释技术(如卡地姆碘), 在提供有效抗菌活性的同时, 显著降低了传统碘制剂对创面的刺激性, 与含银敷料类似, 用于感染或定植创面的管理, 其安全性有效性证据在不断积累中[39]; 蜂蜜敷料(Medical-Grade Honey Dressings)具有抗菌(高渗透压、低 pH、产生过氧化氢)、抗炎和促进清创的作用, 医用级蜂蜜敷料可用于多种类型的创面, 对于有异味或生物膜感染的创面显示出独特优势[40]。

DFU 敷料的选择是一个动态决策过程, 应基于创面的渗液量、感染状态、坏死组织多少和深度进行个体化选择[41], 如: 干燥有黑痂的创面首选水凝胶进行自溶性清创; 大量渗出的创面首选高吸收性泡沫敷料; 存在感染的创面短期使用含银敷料; 清洁、肉芽生长的创面使用普通泡沫敷料或水胶体敷料。没有任何一种敷料适用于所有阶段和类型的 DFU, 临床医生应深刻理解各类敷料的特性, 并随着创面的变化及时调整选择, 从而为创面愈合提供最优的局部微环境。

3.3. 抗菌与抗感染治疗

感染是导致 DFU 病情恶化、截肢和死亡的最主要直接原因。控制感染是 DFU 治疗中至关重要的环节。抗菌治疗是一个系统工程, 需遵循循证指南, 并明确局部用药与全身给药的界限。本节重点论述局部抗菌策略, 其在 DFU 多学科管理(MDT)中扮演着特定的辅助角色。

必须明确, 局部抗菌治疗不能替代外科清创和全身抗生素治疗[42], 对于深部组织感染、蜂窝织炎或伴有全身感染症状的 DFU, 必须进行彻底的清创并根据药敏结果使用系统性抗生素[43], 局部抗菌剂的适用于作为系统性抗生素的补充来控制创面局部高细菌负荷, 或用于处理仅限于创面表面的感染或细菌定植, 或者用于高风险创面(如深腔、既往感染史)的预防性用药。

局部抗菌药物通常以药膏、溶液或整合入敷料的形式使用。碘制剂(Iodine-Based Agents)如聚维酮碘和卡地姆碘具有广谱杀菌作用, 传统观点认为碘对细胞有毒性, 但新型缓释碘制剂(如卡地姆碘)在有效杀菌浓度下对成纤维细胞的毒性已大大降低, 可用于处理感染或定植的慢性创面, 其有效性和安全性得到了更多现代研究的支持[44]; 抗生素药膏针对特定病原体, 如莫匹罗星对金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)有高度活性, 主要用于局部已明确 MRSA 定植或感染的创面, 要注意避免滥用以防止耐药性产生[45]; 抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMPs)是一类小分子多肽, 是先天免疫的重要组成部分, 除直接杀菌外, 还

具有免疫调节和促进伤口愈合的潜力,且不易诱导细菌耐药[46],目前多项相关制剂正处于临床前和临床研究阶段;噬菌体疗法(Phage Therapy)利用噬菌体(感染细菌的病毒)特异性裂解病原菌,其高度特异性决定了它不影响正常菌群,且对耐药菌有效,作为一种有前景的替代疗法,其在DFU复杂感染中的应用正在探索中[47]。

局部抗菌治疗在应用时有一些注意事项,同时也面临诸多挑战,与全身抗生素一样,不加选择地长期使用局部抗菌剂也会筛选出耐药菌,这是一个日益增长的担忧[48],并且局部用药可能引起接触性过敏反应,反而加重局部炎症,延误愈合,还有部分抗菌剂(如高浓度碘剂)的细胞毒性可能对关键愈合细胞(成纤维细胞、角质细胞)产生抑制作用,干扰伤口愈合。抑制生物膜形成是未来局部抗菌剂研究的可能发展方向,生物膜是DFU感染难以根除的核心原因之一,传统抗菌剂难以穿透生物膜基质,物理清创是破坏生物膜最有效的手段,局部抗菌剂可作为清创后的辅助,抑制生物膜重新形成[49]。

3.4. 物理治疗技术

在糖尿病足溃疡(DFU)的治疗谱中,物理治疗技术是一类利用物理能量(如机械力、压力、氧气、声、电、光)来刺激创面愈合的先进手段。它们超越了传统的药物和敷料范畴,为复杂难治的DFU提供了重要的治疗选择。这些技术通常作为综合治疗的一部分,在充分清创和基础护理之上,进一步加速愈合进程。

负压伤口治疗(Negative Pressure Wound Therapy, NPWT)是近二十年来DFU治疗领域最重要的进展之一,其应用已非常广泛。其通过一个封闭系统,利用可控的负压(通常为-80至-125 mmHg)作用于创面,其促进愈合的机制是多方面的[50],通过机械牵拉可以刺激细胞增殖和肉芽组织形成;通过清除渗出液和减轻水肿可以减少创面渗液蓄积,改善局部微循环;通过持续引流可以减少细菌滋生的环境,降低细菌负荷。大量高质量证据支持NPWT在DFU治疗中的有效性。一项里程碑式的随机对照试验(RCT)表明,与常规敷料相比,NPWT能显著提高愈合率、缩短愈合时间并降低截肢风险[51]。它尤其适用于术后创面、深腔溃疡和伴有大量渗出的创面。NPWT并非适用于所有情况。禁忌证包括:未经处理的骨髓炎、未进行血运重建的缺血性创面、存在坏死组织或焦痂(需先彻底清创)、以及创面附近有恶性肿瘤或未受保护的血管神经[52]。

高压氧治疗(Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)是一种有争议但被特定指南认可的辅助疗法。其原理为患者在一个密闭舱体内,在高于1个大气压的环境下呼吸100%的纯氧,这使得血浆中物理溶解的氧气的量大幅增加,从而提高组织氧分压,纠正DFU的缺氧状态[53]。HBOT主要适用于经标准治疗后仍难以愈合的、伴有低氧血症的Wagner 3级及以上的DFU[54]。HBOT在DFU治疗中的应用虽有其生理学基础,但其循证医学证据级别和成本-效益比一直是争议焦点。根据国际糖尿病足工作组(IWGDF)指南,对于经标准治疗后仍难以愈合的缺血性溃疡,HBOT可能降低截肢风险并促进愈合,但强调其应严格用于筛选后的患者,且成本-效益比需要个体化评估[55]。其主要局限性在于治疗费用高昂、可及性差,且并非对所有DFU患者有效,尤其是无明显缺血缺氧的创面。因此,HBOT应被视为综合治疗中的一项选择性辅助措施,而非常规方案。

超声清创(Ultrasonic Debridement)是一种机械性清创,主要利用超声波在液体中的空化效应,其在固体与液体交界处产生一种剪切力,使污垢脱落,有效去除细菌、真菌、坏死组织及细菌生物膜,促进正常组织生长,从而加快创面愈合[56]。在治疗各类外伤性创面、慢性难愈性创面及感染伤口时,超声清创技术发挥着不小的作用。由于其便捷有效,对于较深创口或不规则创面,也能发挥良好的治疗效果。同时也能最大程度减少对创面周围正常组织的破坏,对于多次清创疼痛不耐受的患者更具优势[57]。有研究显示,超声波除促进蛋白合成外,还可增加成纤维细胞溶酶的活性,并间接促进生长因子的释放,且超

声能量还可以使细胞分裂, 进而加速创面愈合。同时在冲洗过程中, 该方法可促进新生创面的生成, 增加创面表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)含量, 改善微循环, 为“创面床”做好准备, 也为创口一期愈合创造条件[58]。

物理治疗技术为 DFU 的管理提供了多样化的“武器库”。其中, NPWT 拥有最坚实的证据基础, 已成为复杂 DFU 的标准治疗之一。HBOT 则是一种针对特定人群(难治性缺血性溃疡)的昂贵但有效的辅助选择。超声清创作为补充疗法, 对疼痛敏感创面发挥积极作用。选择何种物理技术, 应基于创面的具体情况(缺血、感染、深度)、治疗成本、可及性以及多学科团队的评估, 遵循个体化原则。

3.5. 生物治疗与再生医学

当常规外治法效果不佳时, 生物治疗与再生医学技术为促进难治性 DFU 愈合提供了充满希望的新策略。这类疗法不再仅仅满足于被动覆盖或控制感染, 而是主动向创面递送具有生物活性的细胞、细胞因子或支架材料, 旨在从根本上“重启”和“增强”被糖尿病病理环境所抑制的愈合过程。这代表了 DFU 治疗从“修复”到“再生”的范式转变。

生长因子(Growth Factors)是调节细胞增殖、迁移和分化的关键信号蛋白。DFU 创面往往存在生长因子表达失衡或活性降低。贝卡普勒明(Becaplermin)是一种重组人 PDGF-BB 凝胶, 是首个被美国 FDA 批准用于治疗 DFU 的局部生长因子药物。它通过趋化成纤维细胞和巨噬细胞, 刺激肉芽组织形成来促进愈合。贝卡普勒明作为经 FDA 批准的生长因子药物, 其有效性得到多项随机对照试验(RCT)荟萃分析的支持[59]。然而, 其临床应用存在明显局限性: 首先, 疗效高度依赖于优质的创面床准备(彻底清创、良好血供), 在不适用的创面上效果不佳; 其次, 存在潜在的致癌风险警告, 虽在局部短期应用中风险极低, 但仍需关注; 最后, 高昂的成本也限制了其广泛应用。对于其他生长因子, 尽管初步研究显示前景, 但目前仍缺乏足够的大型 RCT 证据支持其常规临床应用, 有待进一步验证[60]。

富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)是一种自体制剂, 通过离心自体全血获得高浓度的血小板。血小板被激活后, 能释放出多种高浓度的生长因子(如 PDGF、TGF- β 、VEGF 等), 形成一个天然的“生长因子库”。PRP 可制备成凝胶状, 直接应用于创面。系统评价显示, 与标准治疗相比, 局部应用 PRP 能显著提高 DFU 的愈合率, 缩短愈合时间[61]。其优势在于来源自体, 无免疫排斥, 制备相对简单。但是仍然面临缺乏标准化的制备流程(血小板浓度、激活方式等), 导致研究间异质性较大, 影响了结论的普适性等挑战。

生物治疗与再生医学代表了 DFU 治疗的未来方向, 其目标是从分子和细胞层面逆转糖尿病的负面代谢记忆, 重塑愈合微环境。然而, 这些先进疗法目前大多作为常规治疗失败后的二线或三线选择。临床医生在选择时需综合考量创面特点、患者全身状况、治疗成本及可及性。未来的研究将致力于优化这些技术, 例如开发“智能化”的递送系统以实现生长因子的可控释放, 或构建更接近天然皮肤结构的 3D 生物打印组织, 从而为最难治的 DFU 患者带来真正的再生希望。

3.6. 中医与外治法

糖尿病足溃疡在中医典籍中属“脱疽”、“筋疽”等范畴。中医认为, 其核心病机在于消渴病(糖尿病)日久, 致气阴两虚为本, 进而阴虚内热, 煎熬津血, 致瘀血阻络; 加之脾胃虚弱, 水湿运化失常, 湿热下注于足部。最终, 气虚、阴亏、血瘀、湿热等多种病理因素相互搏结, 腐蚀筋肉筋骨, 发为溃疡, 甚则筋骨坏死脱落[62]。基于这一整体观念, 中医外治法强调在辨证论治指导下, 通过药物或技术直接作用于病灶, 达到清热解毒、活血化瘀、去腐生肌的功效, 与现代医学的创面处理原则(抗感染、改善微循环、促进组织再生)有异曲同工之妙。

根据创面不同阶段的辨证分型(如湿热毒盛期、血脉瘀阻期、气血两虚期), 中医采用不同的剂型和治法。膏剂与油膏具有保护创面、润滑、持久释放药力的特点, 适用于渗出不多或需要软化痂皮的创面。对于湿热毒盛, 红肿热痛明显的创面, 常用金黄膏、玉露膏以清热解毒、消肿止痛[63]。散剂是将药物研成极细粉末, 直接撒布于创面, 针对性强, 起效快。常用九一丹、八二丹等, 用于坏死组织未脱、脓液较多者, 类似自溶性/酶学清创[64]。待脓腐尽去, 新肉生长时, 可以改用润肌丹油纱条, 以促进肉芽组织和上皮生长[65]。熏洗与湿敷法利用药液的温热和药力, 对患肢进行熏蒸、浸泡和湿敷, 可清洁创面、促进局部血液循环、消肿止痛。常用清热解毒、活血通络之品, 如金银花、蒲公英、紫花地丁、当归、红花、赤芍等组方煎液。研究表明, 中药湿敷可有效降低 DFU 创面细菌负荷, 改善局部微循环[66]。

随着现代药理学和循证医学的发展, 中药外治法的物质基础和作用机制得到深入探索, 并与现代伤口护理理念相结合。研究发现, 黄连、大黄、金银花等清热解毒药中的生物碱、萜醌类、绿原酸等成分, 对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等常见致病菌有显著抑制作用, 并能下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子水平[67]。活血化瘀药如丹参、当归的有效成分(丹参酮、阿魏酸等)被证实能上调 VEGF 表达, 促进血管新生; 并能刺激成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖与迁移[68]。黄芪、人参等补益类中药可增强巨噬细胞的吞噬功能, 调节创面免疫微环境, 并促进胶原蛋白的合成与有序沉积[69]。

中医外治法可与现代技术形成优势互补, 常见策略包括: 中药清创: 在外科锐器清创后, 使用具有祛腐生肌作用的中药散剂或膏剂, 持续清除残余坏死组织, 抑制生物膜形成。中药联合负压治疗(NPWT): 将浸有活血化瘀、清热解毒中药液(如复方黄柏液)的敷料填充于创腔, 再行 NPWT, 中药可增强 NPWT 的抗炎和促肉芽生长效果[70]。中药联合现代敷料: 在新型敷料(如水凝胶、泡沫敷料)基础上, 加入中药有效成分, 开发具有“智能”响应释放功能的中药新型敷料, 是当前研究热点。

中医外治法以其独特的理论体系和丰富的实践经验, 在 DFU 的治疗中占有一席之地。其多成分、多靶点的作用特点, 恰好对应了 DFU 复杂的病理生理网络。现代研究正不断揭示其科学内涵, 为临床应用提供证据支持。将中医外治法有机整合到现代 DFU 的多学科诊疗体系中, 遵循辨证与辨病相结合的原则, 能够为患者提供一种个体化、整体调节的补充治疗选择, 尤其对于常规治疗效果不佳的慢性难愈性创面, 可能展现出独特优势。然而, 现有研究仍存在一定局限性, 许多高质量随机对照试验主要来自中国, 其结果需要在更广泛人群中得到验证; 此外, 中药复方成分复杂, 其具体的有效成分组合和作用靶点仍有待深入阐明。未来研究需致力于开展更多设计严谨、多中心大样本的 RCT, 并加强药理机制探索, 从而提升证据等级, 促进中医药的国际化推广。

4. 糖尿病足溃疡外治法的选择与综合应用策略

DFU 的治疗绝非简单地选择一种“最佳”方法, 而是一个基于精准评估、动态调整、多技术联合的个体化决策过程。简单的机械叠加常难以取得协同效应, 甚至可能影响疗效, 而一个科学的、序列化的综合策略则能最大化治疗效果。国际公认的创面床准备(Wound Bed Preparation)框架及其核心 TIME 原则, 为外治法的选择提供了系统性的临床决策工具[71]。

T (Tissue, 组织): 评估非存活组织和创面特性。对于创面存在坏死组织、腐肉的问题, 首选外科锐器清创, 彻底清除失活组织。后续可使用自溶性清创(水凝胶)或酶学清创作为维持。**I (Infection/Inflammation, 感染/炎症):** 控制细菌负荷和炎症。创面存在感染或生物膜, 对于深部感染, 外科清创是基石。同时, 根据药敏结果使用全身抗生素。局部可辅助使用含银敷料等以控制局部生物负荷。**M (Moisture, 湿度):** 管理渗液平衡。渗液可能过多或过少, 渗液过多时, 选用高吸收性敷料如藻酸盐或泡沫敷料, 并可联合负压伤口治疗(NPWT)。渗液过少、创面干燥时, 使用水凝胶提供水分(**E (Edge, 边缘):** 评估上皮生长情况。创面边缘可能存在卷曲、钝化, 上皮化停滞。在提示创面愈合动力不足时, 需重新评估血供和清

创是否彻底。可考虑应用生长因子(如贝卡普勒明)、皮肤替代品或血小板富集血浆(PRP)等生物疗法来激活创缘。

现代 DFU 治疗强调不同疗法的协同作用, 形成“1+1>2”的效果。例如 NPWT+ 含银敷料: 在感染创面, 将银敷料作为填充物, NPWT 系统持续引流, 同时银离子持续释放, 协同抗感染[72]。清创 + 生物制剂: 彻底的外科清创为后续应用生长因子或干细胞等生物制剂扫清了障碍, 提供了最佳的受体环境, 使这些昂贵疗法的效能得以充分发挥。制定 DFU 外治策略, 应遵循“评估-清创-抗感染-促生长-再评估”的动态循环。

5. 挑战与未来展望

尽管糖尿病足溃疡的外治法取得了长足进步, 但仍面临诸多挑战, 同时也孕育着激动人心的未来发展方向。

5.1. 当前面临的主要挑战

治疗成本与卫生经济学: 许多先进疗法(如生物工程皮肤、NPWT、HBOT)价格昂贵, 限制了其在资源有限环境下的广泛应用, 如何平衡疗效与成本, 优化卫生资源分配, 是医疗系统面临的重大挑战[73]。证据等级的异质性与临床转化鸿沟: 虽然新技术层出不穷, 但许多疗法仍缺乏大规模、多中心、前瞻性的随机对照试验(RCT)证据支持, 部分研究存在样本量小、随访时间短、异质性大等问题, 导致临床指南推荐意见不一, 影响了标准化方案的推广[74]。患者依从性与自我管理: DFU 治疗周期长, 减压、换药等措施需要患者的高度配合, 患者教育不足、社会支持体系不健全等因素常导致依从性差, 影响最终疗效。生物膜与耐药菌: 生物膜的存在是 DFU 迁延不愈的核心原因之一, 现有抗菌策略对根除深部生物膜效果有限, 而抗生素耐药性的增加更是雪上加霜。

5.2. 未来发展方向

针对生物膜与耐药菌的新型抗菌策略: 生物膜是导致 DFU 迁延不愈和抗生素耐药的核心因素。未来的研究重点应超越传统的抗生素递送, 转向能够特异性破坏生物膜结构、根除持留菌的创新疗法。精准医疗与个体化治疗: 未来将通过基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术, 识别与 DFU 愈合相关的生物标志物。根据创面的分子表型, 为患者“量身定制”最可能有效的个体化治疗方案, 避免“试错”治疗[75]。智能敷料与可控药物递送系统: 下一代敷料将是“智能”的。它可能集成微传感器, 实时监测创面的 pH 值、温度、细菌负荷等指标。当检测到特定信号(如感染导致 pH 升高)时, 能智能响应并释放包裹的抗生素或生长因子, 实现按需治疗[76]。3D 生物打印与基因治疗: 3D 生物打印技术有望实现具有完整皮肤结构(表皮、真皮、血管网、神经甚至毛囊)的个性化功能性皮肤组织的体外构建, 并用于修复巨大缺损[77]。基因治疗可能通过局部转染技术, 使创面细胞持续表达特定的愈合相关基因(如 VEGF), 实现长效促进愈合。

综上所述, 糖尿病足溃疡的外治法已形成一个多维度、分层级的综合治疗体系。有效的治疗始于全面评估和彻底清创, 核心在于根据创面不同阶段的特点(TIME 原则), 动态选择并组合应用现代敷料、物理治疗、生物疗法等多种手段。中医外治法与现代技术相结合, 为难治性创面提供了补充选择。未来, 通过多学科协作和前沿技术的融合, DFU 的治疗效果有望得到进一步提升。

参考文献

- [1] (2025) IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes 2025. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 224, Article 112238. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112238>

- [2] Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2021) IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation.
- [3] Schaper, N.C., van Netten, J.J., Apelqvist, J., Bus, S.A., Hinchliffe, R.J. and Lipsky, B.A. (2020) Practical Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (IWGDF 2019 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3266. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
- [4] Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D. and Bi, Y. (2016) Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **49**, 106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- [5] Armstrong, D.G., Boulton, A.J.M. and Bus, S.A. (2017) Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/nejmra1615439>
- [6] Kerr, M., Barron, E., Chadwick, P., Evans, T., Kong, W.M., Rayman, G., et al. (2019) The Cost of Diabetic Foot Ulcers and Amputations to the National Health Service in England. *Diabetic Medicine*, **36**, 995-1002. <https://doi.org/10.1111/dme.13973>
- [7] 郭光华, 朱峰, 闵定宏, 等. 糖尿病足合并难愈性创面外科治疗全国专家共识(2020 版)[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2020, 15(4): 256-263.
- [8] Jiang, P., Li, Q., Luo, Y., Luo, F., Che, Q., Lu, Z., et al. (2023) Current Status and Progress in Research on Dressing Management for Diabetic Foot Ulcer. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1221705. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1221705>
- [9] Schultz, G.S., Sibbald, R.G., Falanga, V., Ayello, E.A., Dowsett, C., Harding, K., et al. (2003) Wound Bed Preparation: A Systematic Approach to Wound Management. *Wound Repair and Regeneration*, **11**, S1-S28. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x>
- [10] 王富军. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(11): 1241-1245, 1250.
- [11] 谷涌泉, 冉兴无, 郭连瑞, 等. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(11): 1287-1296.
- [12] Snyder, R.J., Kirsner, R.S., Warriner III, R.A., Lavery, L.A., Hanft, J.R. and Sheehan, P. (2010) Consensus Recommendations on Advancing the Standard of Care for Treating Neuropathic Foot Ulcers in Patients with Diabetes. *Ostomy Wound Management*, **56**, S1-s24.
- [13] Hinchliffe, R.J., Forsythe, R.O., Apelqvist, J., Boyko, E.J., Fitridge, R., Hong, J.P., et al. (2020) Guidelines on Diagnosis, Prognosis, and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulcers and Diabetes (IWGDF 2019 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
- [14] 王凤, 赵锡丽. 踝肱指数与趾趾指数在下肢动脉疾病诊断中的临床价值[J]. 家庭医药, 2017(2): 37-38.
- [15] 谷涌泉, 苏志向. 糖尿病足缺血病变腔内治疗的策略[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(12): 1769-1771.
- [16] 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第 1 版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(5): 379-402.
- [17] Lipsky, B.A., Senneville, É., Abbas, Z.G., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J.M., et al. (2020) Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Foot Infection in Persons with Diabetes (IWGDF 2019 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>
- [18] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [19] 王弘妍, 邓波, 许樟荣, 等. 糖尿病足减压治疗[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(6): 544-548.
- [20] Chen, P., Vilorio, N.C., Dhatariya, K., Jeffcoate, W., Lobmann, R., McIntosh, C., et al. (2023) Guidelines on Interventions to Enhance Healing of Foot Ulcers in People with Diabetes (IWGDF 2023 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **40**, e3644. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3644>
- [21] Dayya, D., O'Neill, O.J., Huedo-Medina, T.B., Habib, N., Moore, J. and Iyer, K. (2022) Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care*, **11**, 666-686. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0016>
- [22] Senneville, É., Albalawi, Z., van Asten, S.A., Abbas, Z.G., Allison, G., Aragón-Sánchez, J., et al. (2023) IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **40**, e3687. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3687>
- [23] Brem, H. and Lyder, C. (2004) Protocol for the Successful Treatment of Pressure Ulcers. *The American Journal of Surgery*, **188**, 9-17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(03\)00285-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00285-x)
- [24] Barnes, S., Spencer, M., Graham, D. and Johnson, H.B. (2014) Surgical Wound Irrigation: A Call for Evidence-Based Standardization of Practice. *American Journal of Infection Control*, **42**, 525-529. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.01.012>
- [25] 常春雷, 戚晓霞, 陈世红, 等. 超声清创联合自溶性清创治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 华西医学, 2021, 36(4): 461-464.

- [26] 代永静, 冯崴, 李红菊, 等. 两种自溶性清创法在伤及皮下组织伤口中的应用效果[J]. 华西医学, 2016, 31(9): 1488-1491.
- [27] Patry, J. and Blanchette, V. (2017) Enzymatic Debridement with Collagenase in Wounds and Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Wound Journal*, **14**, 1055-1065. <https://doi.org/10.1111/iwj.12760>
- [28] 任婕, 王立志, 王肇鑫, 等. 胶原酶软膏促进II型糖尿病大鼠皮肤溃疡创面修复的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(19): 4746-4753.
- [29] Sherman, R.A. (2014) Mechanisms of Maggot-induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2014**, Article ID: 592419. <https://doi.org/10.1155/2014/592419>
- [30] Sun, X., Jiang, K., Chen, J., Wu, L., Lu, H., Wang, A., et al. (2014) A Systematic Review of Maggot Debridement Therapy for Chronically Infected Wounds and Ulcers. *International Journal of Infectious Diseases*, **25**, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1397>
- [31] Fletcher, J. (2007) Wound Assessment and the TIME Framework. *British Journal of Nursing*, **16**, 462-466. <https://doi.org/10.12968/bjon.2007.16.8.23415>
- [32] Obagi, Z., Damiani, G., Grada, A. and Falanga, V. (2019) Principles of Wound Dressings: A Review. *Surgical Technology International*, **35**, 50-57.
- [33] Farahani, M. and Shafiee, A. (2021) Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Advanced Healthcare Materials*, **10**, e2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>
- [34] 高仪轩, 周彪, 巴特, 等. 新型敷料在创面修复中的应用与进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2022, 17(1): 68-71.
- [35] 石妍, 张慧瑛, 管启云. 水胶体敷料在临床伤口护理中的应用进展[J]. 护理学报, 2016, 23(22): 36-39.
- [36] 宋文山, 代元坤, 李八方. 海藻酸盐医用敷料的研究与应用进展[J]. 功能材料, 2018, 49(9): 9043-9049.
- [37] 樊梦妮, 陈晓蕾, 陈俊鹏, 等. 水凝胶医用敷料的研究进展[J]. 生物加工过程, 2021, 19(3): 294-305.
- [38] 张家平. 含银敷料在创面治疗中应用的全国专家共识(2018 版) [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, 13(6): 401-405.
- [39] 聂真, 褚万立, 聂伟志, 等. 含碘敷料的研究进展与应用现状[J]. 材料导报, 2023, 37(2): 219-225.
- [40] 王翠, 郭敏, 张楠, 等. 蜂蜜敷料在糖尿病足溃疡患者中应用效果的 Meta 分析[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(12): 1087-1092.
- [41] Boulton, A., Armstrong, D., Londahl, M., Frykberg, R., Game, F., Edmonds, M., et al. (2022) New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. *ADA Clinical Compendia*, **2022**, 1-23. <https://doi.org/10.2337/db2022-02>
- [42] Powers, J.G., Higham, C., Broussard, K. and Phillips, T.J. (2016) Wound Healing and Treating Wounds: Chronic Wound Care and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **74**, 607-625. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.070>
- [43] Lipsky, B.A. and Hoey, C. (2009) Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clinical Infectious Diseases*, **49**, 1541-1549. <https://doi.org/10.1086/644732>
- [44] Bigliardi, P.L., Alsagoff, S.A.L., El-Kafrawi, H.Y., Pyon, J., Wa, C.T.C. and Villa, M.A. (2017) Povidone Iodine in Wound Healing: A Review of Current Concepts and Practices. *International Journal of Surgery*, **44**, 260-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.073>
- [45] O'Meara, S., Al-Kurdi, D. and Ovington, L.G. (2008) Antibiotics and Antiseptics for Venous Leg Ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD003557.
- [46] 李冠楠, 夏雪娟, 隆耀航, 等. 抗菌肽的研究进展及其应用[J]. 动物营养学报, 2014, 26(1): 17-25.
- [47] 伍亚云, 黄勋. 噬菌体治疗细菌感染的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 186-190.
- [48] 朱永官, 欧阳纬莹, 吴楠, 等. 抗生素耐药性的来源与控制对策[J]. 中国科学院院刊, 2015, 30(4): 509-516.
- [49] Percival, S.L., McCarty, S.M. and Lipsky, B. (2015) Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Advances in Wound Care*, **4**, 373-381. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0557>
- [50] Kim, P.J., Attinger, C.E., Steinberg, J.S. and Evans, K.K. (2015) Negative Pressure Wound Therapy with Instillation: Past, Present, and Future. *Surgical Technology International*, **26**, 51-56.
- [51] Borys, S., Hohendorff, J., Frankfurter, C., Kieck-Wilk, B. and Malecki, M.T. (2019) Negative Pressure Wound Therapy Use in Diabetic Foot Syndrome—From Mechanisms of Action to Clinical Practice. *European Journal of Clinical Investigation*, **49**, e13067. <https://doi.org/10.1111/eci.13067>

- [52] Huang, C., Leavitt, T., Bayer, L.R. and Orgill, D.P. (2014) Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Wound Healing. *Current Problems in Surgery*, **51**, 301-331. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2014.04.001>
- [53] 邓磊, 黄朋, 黄成, 等. 强化负压封闭引流方案辅助高压氧治疗老年糖尿病足溃疡 43 例近期疗效及复发率观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1581-1584.
- [54] Brouwer, R.J., van Reijen, N.S., Dijkgraaf, M.G., Hoencamp, R., Koelemay, M.J., van Hulst, R.A., *et al.* (2024) Economic Analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Ischaemic Diabetic Foot Ulcers. *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*, **54**, 265-274. <https://doi.org/10.28920/dhm54.4.265-274>
- [55] Gottfried, I., Schottlender, N. and Ashery, U. (2021) Hyperbaric Oxygen Treatment—From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*, **11**, Article 1520. <https://doi.org/10.3390/biom11101520>
- [56] 籍胤玺, 金毅, 金文波. 封闭式负压引流联合超声清创治疗糖尿病足溃疡的疗效[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(1): 108-112.
- [57] 李旭文, 宋培军, 熊竹友, 等. 超声清创水刀联合封闭负压引流技术在糖尿病足溃疡中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(8): 1007-1010.
- [58] 刘思容, 荣新洲, 樊桂成, 等. 超声清创对慢性难愈性创面细菌清除及愈合的影响[J]. 广州医药, 2014, 45(1): 5-7.
- [59] Waycaster, C.R., Gilligan, A.M. and Motley, T.A. (2016) Cost-Effectiveness of Becaplermin Gel on Diabetic Foot Ulcer Healing. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **106**, 273-282. <https://doi.org/10.7547/15-004>
- [60] Barrientos, S., Brem, H., Stojadinovic, O. and Tomic-Canic, M. (2014) Clinical Application of Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*, **22**, 569-578. <https://doi.org/10.1111/wrr.12205>
- [61] Martinez-Zapata, M.J., Martí-Carvajal, A.J., Solà, I., Expósito, J.A., Bolívar, I., Rodríguez, L., *et al.* (2016) Autologous Platelet-Rich Plasma for Treating Chronic Wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 5, CD006899. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006899.pub3>
- [62] 陆灏, 倪青, 柳国斌, 等. 糖尿病足病中医病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(12): 1099-1104.
- [63] 王军, 杨瑞, 袁向科, 等. 金黄膏外敷治疗糖尿病溃疡的实验研究[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 325-327.
- [64] 季炳武, 陈伯仪, 陈仲伟, 等. 九一丹研究综述[J]. 中医外治杂志, 2020, 29(6): 73-75.
- [65] 张航, 陈妙, 周华斌, 等. 润肌丹油治疗糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J]. 北京中医药, 2022, 41(2): 119-124.
- [66] Yang, Q., Liu, F., Zhao, C., Xu, X., Wang, Y. and Zuo, W. (2024) Effect of Chinese Herbal Compound Dressings in Treating Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis. *International Wound Journal*, **21**, e14767.
- [67] 郑亮, 王梦月, 陈钟, 等. 四妙勇安汤研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1365-1370.
- [68] 陆璐. 丹参酮IIA 对糖尿病大鼠氧化应激和 p38MAPK 信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2008.
- [69] Tian, S., Guo, L., Song, Y., Yang, H., Wang, J., Qiao, J., *et al.* (2023) Radix Salvia Miltiorrhiza Ameliorates Burn Injuries by Reducing Inflammation and Promoting Wound Healing. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 4251-4263. <https://doi.org/10.2147/jir.s427024>
- [70] 周念, 贾振, 梁学威, 等. 负压滴灌联合银黄洗剂治疗糖尿病足感染的疗效及对血清相关因子的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(4): 457-462.
- [71] 高琼, 薛晓东. 创面床准备的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(28): 194-196.
- [72] Anghel, E.L. and Kim, P.J. (2016) Negative-pressure Wound Therapy: A Comprehensive Review of the Evidence. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **138**, 129S-137S. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002645>
- [73] Driver, V.R. and Blume, P.A. (2014) 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. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **104**, 147-153. <https://doi.org/10.7547/0003-0538-104.2.147>
- [74] Strauss, M.B. and Wilson, K. (2023) Review of Diabetic Foot Ulcers. *JAMA*, **330**, 1694-1695. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17197>
- [75] Eming, S.A., Martin, P. and Tomic-Canic, M. (2014) Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Science Translational Medicine*, **6**, 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- [76] Tamayol, A., Akbari, M., Annabi, N., Paul, A., Khademhosseini, A. and Juncker, D. (2013) Fiber-Based Tissue Engineering: Progress, Challenges, and Opportunities. *Biotechnology Advances*, **31**, 669-687. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.11.007>
- [77] Murphy, S.V. and Atala, A. (2014) 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Nature Biotechnology*, **32**, 773-785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>