rhPDGF 凝胶治疗神经性糖尿病足疗效和安全性系统评价

曾芳馨,彭祖江,田 源 (达州市中西医结合医院内分泌科,四川 达州 635000)

[摘 要] **目的** 系统评价重组人血小板源性生长因子(rhPDGF)凝胶治疗神经性糖尿病足的临床疗效和安全性。**方法** 采用 Cochrane 系统评价的方法,电子检索 Medline(~2014.1),EMBase(~2014.1),CBM(~2014.1),按照 Cochrane 系统评价的方法,逐一评价纳入研究的质量,提取有效数据。采用 RevMan 5 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 个临床随机对照试验(共 1 035 例)。Meta 分析结果显示:100 μg/g 剂型的 rhPDGF 凝胶可以提高神经性糖尿病足的治愈率[*RR* 1.36,95% *CI*(1.16,1.61)],而 30 μg/g剂型的 rhPDGF 凝胶作用不明显[*RR* 1.32,95% *CI*(0.66,2.63)]。rhPDGF 凝胶可能会缩短溃疡的愈合时间,更有效地使溃疡面缩小。此外,rhPDGF 凝胶没有明显的不良反应,使用比较安全。**结论** 在传统治疗的基础上加用 rhPDGF 凝胶治疗神经性糖尿病足,可以增加治愈率,缩短治愈时间,有利于使溃疡面的面积缩小。rhPDGF 凝胶没有明显的不良反应。

[关键词] 重组人血小板源性生长因子凝胶;神经性糖尿病足;疗效;安全性;Meta 分析
[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2014)04-0363-05

Efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor gel for diabetic neuropathic foot ulcers: a Meta-analysis

ZENG Fang-xin, PENG Zu-jiang, TIAN Yuan (Department of Endocrinology, Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) gel for diabetic neuropathic foot (DNF). **Methods** We electronically searched Medline(~2014.1), EMBASE(~2014.1), CBM (~2014.1) for randomized controlled trials (RCTs). Mata-analysis were performed with the RevMan software from Cochrane Collaboration. **Results** Five RCTs involving 1 035 patients were included. Meta-analysis showed that, compared with controls, patients treated with rhPDGF at 100 ug/g had a significantly increase in complete healing rate [*RR* 1.36, 95% *CI* (1.16, 1.61)], while patients with rhPDGF at 30 ug/g didn't show an increased rate [*RR* 1.32, 95% *CI*(0.66, 2.63)]. rhPDGF gel was likely to decrease the time to complete healing and reduces the size of the ulcer more effectively. Moreover, rhPDGF gel did not cause apparent adverse effects and was relatively safe for use. **Conclusion** The currently available evidence indicates that rhPDGF gel can increase complete healing rate of DNF, shorten the time of complete healing and be helpful to shrink ulcer surface. rhPDGF gel has no apparent adverse effects.

Keywords: rhPDGF gel; neuropathic diabetic foot; efficacy; safety; Meta analysis

糖尿病足是一种糖尿病的常见慢性并发症,治疗困难,是国内外非外伤因素致截肢的主要病因[1]。糖尿病足根据主要病理生理机制可大致分为血管性、神经性及混合型。其中,神经性糖尿病足溃疡以周围神经病变为主,外周血管病变不明显或较轻微[2]。神经性糖尿病足的特点是愈合缓慢,对传统的治疗手段(清创、减压、抗感染)反应差[2]。近年来,生长因子制剂为糖尿病足的治疗带来了新希望。血小板富含多种生长因子[3-5],其中,血小板源性生长因子(PDGF)具有促成纤维细胞生长的作用,并可刺激其他细胞因子如 IGF、成纤维细胞生长因子的释放,促进肉芽组织生成,在伤口愈合中发挥了重要作用[6]。重组人血小板源性生长因子(rhPDGF, Becaplermin, Regranex)在20世纪 80 年代开始应用于慢性压力性溃疡的治疗,后来逐渐用于糖尿病性慢性溃疡的治疗,并展现了一定的疗效[7-12]。本文系统评估近年来有关 rhPDGF 在神经性糖尿病足中的临床研究,全面详细地分析 rhPDGF 对神经性糖尿病足的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型,随机对照临床试验(RCT),语种及发表类型不限;②研究对象,糖尿病足患者,病变以神经病变为主,有较好的血液供应。③干预措施,入组前对坏死组织多的病人行外科清创术,均给予标准治疗如清除坏死组织、溃疡面的清洁和湿敷,卧床减轻患处压力等,在此基础上,试验组使用 PDGF 凝胶治疗,对照组采用或不采用与 PDGF 包装相似的安慰剂。④包括如下结局指标,主要结局指标有溃疡面完全愈合率,次要指标有溃疡面完全愈合需要的时间,溃疡面缩小的面积(面积用溃疡面最大的长和宽的乘积来计算)等。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404013
[收稿日期] 2014-01-08 [修回日期] 2014-03-05

排除标准:①病例中有非糖尿病性足溃疡者;②研究中没有设阴性对照者;③失访率超过 20% 的临床研究;④回顾性的研究。

1.2 检索策略

检索策略见表 1,所有检索更新至 2014 年 1 月 25 日。

表 1 检索策略

数据库	检索式	限制条件	初筛结果
Medline(PubMed)	Diabetic foot or foot ulcer + platelet derived growth factor	All years; English language; Full text; Human	107
EMBase(EMbase.com)	Diabetic foot or foot ulcer + platelet derived growth factor	All years; Map to preferred terminology; Also search as keyword; subterms/derivatives (explosion search); Humans; Records from: EMbase Only	347
CBM△	糖尿病足 and 重组人血小病源性生长因子 or PDGF	目录:医药、卫生;字段:主题;匹配:模糊	158

△:包含中国期刊全文数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库、中国重要会议论文全文数据库及中国重要报纸全文数据库

1.3 统计学分析

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5 做 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(*RR*)为疗效分析统计量;计量资料采用加权均数差(*WMD*),各效应量均以 95% 可信区间(*CI*)表示。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析并采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性。当亚组内各研究间有统计学异质性($P \leqslant 0.1$, $I^2 \geqslant 50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析;否则采用固定效应模型。如异质性源于低质量研究,则进行敏感性分析。如亚组只含一项研究仍采用 RevMan 分析相同的统计量。用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征和质量评价

初检出可能相关文献 611 篇。通过阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献 606 篇(表 1)。最终纳入 5 个 RCT[8-12],其中 1 篇文献未找到全文,但所需数据可从同一作者的 1 篇综述中提炼[9];另有 1 篇文献的具体数据来自 1 篇综述性的文章[12]。各研究例数最多者 382 例,最少者 113 例,共 965 例神经性糖尿病足患者。各研究试验期为糖尿病足创面痊愈或最多 20 周。糖尿病患者平均年龄在 58 ~ 61 岁,包括 1 型或 2 型糖尿病患者,年龄在 19 岁以上,在下肢远端至少有一处慢性溃疡,根据 IAET 分级标准在Ⅲ,Ⅳ级,在入组前至少持续了 8 周,足溃疡处没有明显的感染,或有感染但是在纳入前感染已经控制,所有病人下肢血液供应可(采用了经皮氧分压测定大于或等于 30 mmHg,和/或踝肱指数大于或等于 0.7,和/或踝动脉压大于或等于 70 mmHg,和/或拇趾动脉压大于或等于 30 mmHg)。本研究纳入的研究,A 级 0 篇、B 级 5 篇、C 级 0 篇。各研究试验组与对照组基线相似性较好(表 2、表 3)。

表 2 纳入研究的基线资料

研究	各组例数(例)		疗程	干预措施	
	干预组	对照组		治疗组	干预组
Wieman TJ[8]	132(30 μg/g)	127	治愈或最多 20 周	rhPDGF(30 μg/g)每日 1 次	对照凝胶每日 1 次
	123(100 μg/g)	127	治愈或最多 20 周	rhPDGF(100 μg/g)每日 1 次	对照凝胶每日 1 次
Steed DL[9]	61	57	治愈或最多 20 周	rhPDGF(30 μg/g)每日 1 次	对照凝胶每日 1 次
Hardikar JV[10]	58	55	治愈或最多 20 周	rhPDGF(100 μg/g)每日 1 次	对照凝胶每日 1 次
d'Hemecourt PA[11]	34	70(NaCMC gel) 68(清创换药)	治愈或最多 20 周	rhPDGF(100 μg/g)每日 1 次	NaCMC gel 每日 1 次
Wieman TJ[12]	128	122	治愈或最多 20 周	rhPDGF(100 μg/g)每日 1 次	清创换药

表 3 纳入研究方法学质量评价

研究	组间基线的可比性					随机方法	分配隐藏	盲法	失访	质量等级
	年龄	溃疡大小/深度	持续时间	感染	动脉血供					
Wieman TJ[8]	是	是	是	是	是	未描述	不清楚	正确	1%	B
Steed DL[9]	是	是	是	是	是	未描述	不清楚	正确	2.5%	B
Hardikar JV[10]	是	是	是	是	是	未描述	不清楚	未描述	<16%	B
d'Hemecourt PA[11]	是	是	是	是	是	未描述	不清楚	正确	3%	B
Wieman TJ[12]	是	是	是	是	是	未描述	不清楚	没有	不清楚	B

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 糖尿病足的愈合率 5 个研究[8-12]均报告了试验组和对照组糖尿病足愈合的情况,共计 965 名糖尿病患者,其中 rhPDGF 组共 528 例,对照组 437 例。各研究间无异质性($P = 0.11$, $I^2 = 46.2\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示 rhPDGF 组糖尿病足治愈率为 45.8%,高于对照组的 33.6% [*RR* 1.36, 95% *CI*(1.16, 1.59)],说明 rhPDGF 治疗糖尿病足疗效更佳(图 1)。4 个研究[8,10-12]分析了 rhPDGF 100 μg/g 治疗组与对

照组对比的情况,各研究间无异质性($P=0.21$,$I^2=33.0\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示 rhPDGF 100 μg/g 组糖尿病足的治愈率高于对照组[*RR* 1.36,95% *CI*(1.16,1.61)](图2)。有 2 个研究[8-9]分析了 30 μg/g rhPDGF 治疗组的治愈率,两研究间有异质性($P=0.02$,$I^2=80.1\%$),故采用随机效应模型分析,结果显示 rhPDGF 30 μg/g 组糖尿病足的治愈率与对照组无差异[*RR* 1.32,95% *CI*(0.66,2.63)](图3)。另外,有 1 个研究中[8]比较了 rhPDGF 两种不同剂量(100 μg/g 对比 30 μg/g)的治愈率,100 μg/g 组(123 例)治愈率高于 30 μg/g 组(132 例),治愈率分别为 50% 和 36%,作者没有做统计分析。

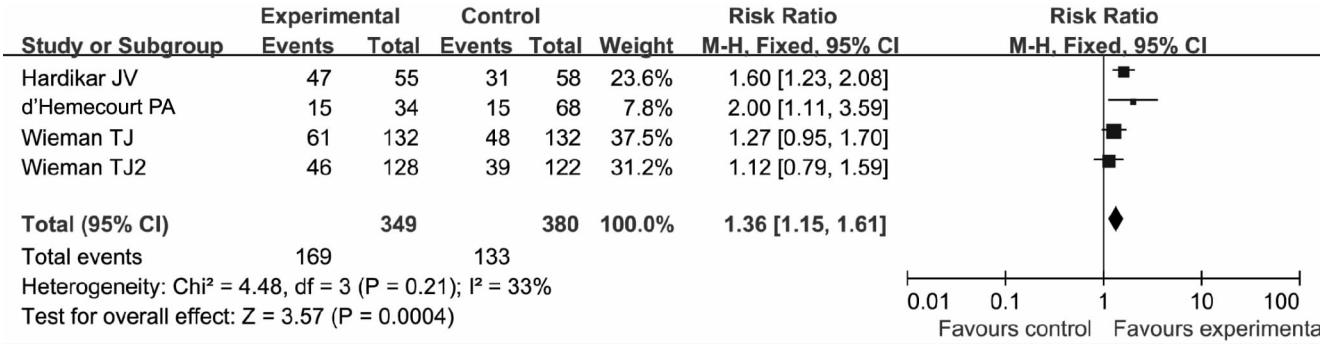


图 1 不同研究中 rhPDGF 组(100 μg/g 及 30 μg/g)与对照组比较糖尿病足治愈率 Meta 分析结果

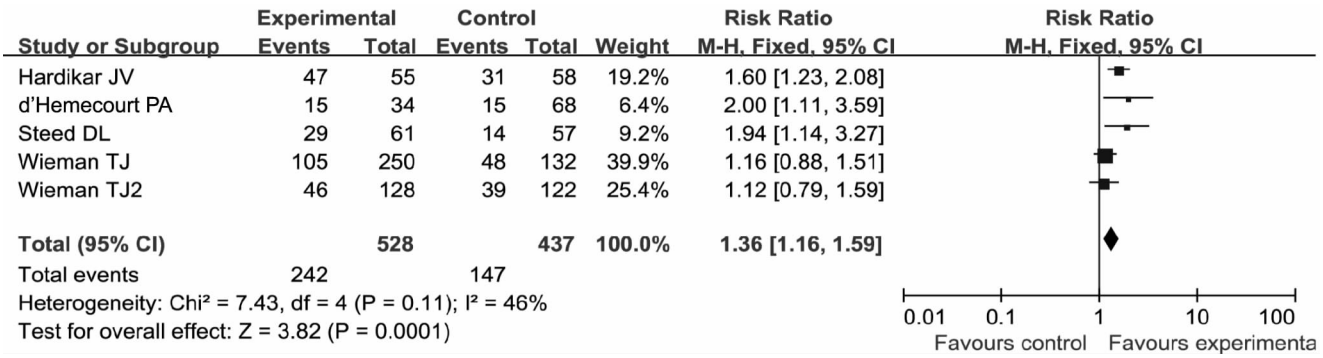


图 2 不同研究中 rhPDGF 组(100 μg/g)与对照组比较糖尿病足治愈率 Meta 分析结果

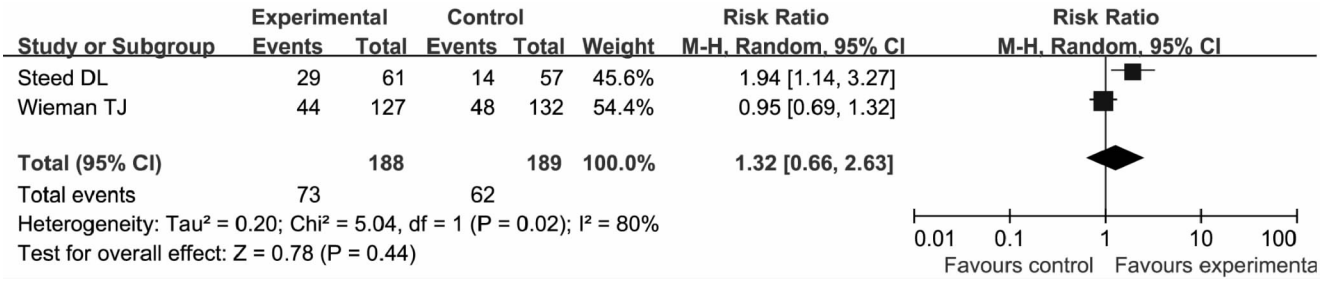


图 3 不同研究中 rhPDGF 组(30 μg/g)与对照组比较糖尿病足治愈率 Meta 分析结果

2.2.2 糖尿病足愈合时间 Wieman 等[8]研究中描述了 35 百分位数的足溃疡愈合时间,其中试验组为 86 d,对照组为 127 d。d'Hemecourt 等[11]研究中报道了 25 百分位数的足溃疡愈合时间,其中试验组 85 d,对照组 141 d。Hardikar 等[10]研究中足溃疡愈合时间分别为试验组 57 d,对照组 96 d,但没有描述具体百分位数。另外,Steed 等[9]的报道 rhPDGF 组愈合时间较对照组少 30~40 d,但没有具体的描述。而第 5 个研究中没有提及各组间的治愈时间。由于各个研究均没提供愈合时间的足够信息,本研究没有进一步综合分析(表4)。

表 4 其他疗效指标的变化情况

研究	愈合时间(d)		创面减少率(%)		复发率(%)	
	干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组
Wieman TJ[8]	86	127	不清楚	不清楚	30.0	不清楚
Steed DL[9]	少 30~40	–	98.8	82.1	26.0	46.0
Hardikar JV[10]	57	96	58.0	26.0	不清楚	不清楚
d'Hemecourt PA[11]	85	141	87.0	62.0	不清楚	不清楚
Wieman TJ[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚

2.2.3 创面减小的程度 在 Steed 等[9]的研究中,rhPDGF 治疗组,溃疡面中位缩小程度高于对照组(98.8% vs 82.1%),但差异没有统计学意义。d' Hemecourt 等[11]的研究中,rhPDGF 治疗组溃疡面中位缩小程度也高于对照组(87% vs 62%),差异也没有统计意义。Hardikar 等[10]也报道了在试验的第 10 周溃疡面缩小的平均面积在试验组好于对照组(58% vs 26%)。其他 2 个研究没有报道溃疡面的缩小情况。因数据不全、异质性大,本文未做综合分析。

2.2.4 复发情况 Wieman 等[8]对患者 3 个月的随访发现,干预组复发率为 30%,但没有提到对照组复发情况。Steed 等[9]的研究中,rhPDGF 组复发率为 26%,平均时间为 8.6 周,而对照组复发率为 46%,平均时间为 8.5 周。其他研究没有报道复发的情况。因为数据不全,没有进行 Meta 分析。

2.2.5 药物不良反应发生率 4 个研究[8-11]报道了不良反应的情况,总的用药后不良反应率,大于 50%。不良反应主要包括蜂窝组织炎、骨髓炎、水肿、疼痛、感染、大疱疹、皮肤功能紊乱、皮肤溃疡、流感样症状、心肌梗死等。上述不良反应发生率在每个研究中治疗组和对照组之间均没有差异,从而考虑与足溃疡和患者的基本情况有关,而与 rhPDGF 无关。有 2 个研究报道了 11 例死亡病例。死亡率在各组间没有差异,均不考虑与使用 rhPDGF 有关。本研究中纳入的 3 个研究[9-11]报道了至少出现 1 个不良反应的发生率,经 Meta 分析显示该不良反应发生率在试验组和对照组没有差别[*RR* 0.88,95% CI(0.7,1.09)]。

2.2.6 与其他新药的比较 另有 2 篇临床随机对照研究分析了 rhPDGF 凝胶和其他新药治疗糖尿病足的疗效。Niezgoda 等[7]的前瞻性、多中心、临床随机对照试验,随机使用 OASIS(猪小肠黏膜下提取的无细胞生物成分)加标准治疗(50 例)或 rhPDGF(Regranex Gel)加标准治疗(48 例),随访 12 周后,OASIS 治疗组 49%(18/37)患者治愈,rhPDGF 组 28%(10/36)患者治愈($P=0.055$)。OASIS 组平均治愈时间为 67 d,而 rhPDGF 组为 73 d,差异没有统计意义。d' Hemecourt 等[11]比较了羟甲基纤维素钠水性凝胶(NaCMC gel,70 例)和 rhPDGF(34 例)的疗效。结果显示 NaCMC gel 组治愈率为 36%(25/70),而 rhPDGF 组为 44%;NaCMC gel 组愈合时间为 98 d,rhPDGF(100 μg/g)愈合时间为 85 d,均较对照组高,但差异没有统计学意义。

3 讨论

综合有限的资料,本系统评价显示,在传统治疗的基础上加用 rhPDGF 凝胶可以明显提高糖尿病足的治愈率,其效能与剂量有关,100 μg/g 的凝胶效果显著,而 30 μg/g 的凝胶效果欠佳。应用 rhPDGF 凝胶可以明显缩短愈合时间,增加溃疡面的愈合程度。本研究还检索到了其他的用于治疗糖尿病足的药物,如 OASIS,NaCMC 凝胶,但是相关的研究均只有 1 篇。研究结果显示 rhPDGF 凝胶的疗效好于或不逊于这 2 种药物。此外,rhPDGF 凝胶没有显示出明显的不良反应。

本系统评价纳入的研究总体质量较高,所有的研究均为随机对照试验,4 篇文献提到了盲法,其中 3 篇对盲法的措施做了描述,4 篇文献提到了失访率,并做了 ITT,但所有研究均未提及分配隐藏。各研究试验时间较长,所有研究都随访了 20 周。另外,这些研究中干预组和对照组间患者的年龄、溃疡面大小、深度、溃疡持续时间、患肢的血供、溃疡处的感染情况等基线情况一致性良好,保障了研究结果的可靠性。

纳入的文献尚存在一些局限性。①所纳入的研究均未详细描述随机方法及分配隐藏,2 篇研究没有采用盲法,1 篇研究没有提及失访率,这些缺陷会在一定程度上影响试验结果。②随访时间尽管有 20 周,相对较长,但不足以观察 rhPDGF 长期的副作用,如肿瘤的发生率等。④纳入研究数目有限,且仅限于美国及印度的人群,缺乏中国及其他国家糖尿病患者的研究,故该结果是否具备普遍性,尚需进一步明确。

总之,本系统评价显示 rhPDGF 凝胶治疗神经性糖尿病足有一定的疗效,但效果不是非常明显。短期应用 rhPDGF 无明显不良反应,其长期应用不良反应如对肿瘤的影响目前还不清楚。鉴于糖尿病足发病率的增加及危害的严重性,其他生长因子制剂亟待研发及临床推广。

[参考文献]

[1] Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence[J]. Diabet Med, 2011, 28(10): 1144 - 1153.

[2] Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers-evidence-to-practice[J]. Int J Gen Med, 2012, 5: 129 - 134.

[3] Anitua E, Andia I, Sanchez M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture[J]. J Orthop Res, 2005, 23(2): 281 - 286.

[4] Franchini M, Dupplicato P, Ferro I, et al. Efficacy of platelet gel in reconstructive bone surgery[J]. Orthopedics, 2005, 28(2): 161 - 163.

[5] Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(2 Suppl 1): 3S - 22S.

[6] Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors[J]. Am J Surg, 1993, 165(6): 728 - 737.

[7] Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, et al. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers[J]. Adv Skin Wound Care, 2005, 18(5 Pt 1): 258 - 266.

[8] Wieman TJ, Smiell JM, 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.

单纯治疗慢性前列腺炎对其合并 ED 的影响

吴小军,周占松,张 恒,何 鹏,支 轶,李为兵,卢根生,陈志文 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科研究所,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨单纯治疗慢性前列腺炎对其合并阴茎勃起功能障碍(ED)的影响。**方法** 选择 415 例前列腺炎继发 ED 的患者进行单纯针对前列腺炎的治疗,通过前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)、前列腺液常规评价前列腺炎的治疗效果,采用国际勃起功能评分问卷(IIEF-5)评分评价 ED 的治疗效果。**结果** 慢性前列腺炎经综合治疗 2 个月后,患者的 NIH-CPSI 评分及前列腺液白细胞计数均显著降低($P<0.05$)。前列腺炎治愈或好转后,IIEF-5 评分显著增加,部分患者勃起恢复正常,中、重度 ED 患者显著减少,性欲下降患者明显减少,少数有射精障碍的患者得到改善。其差异均具有显著性($P<0.05$)。**结论** 单纯治疗慢性前列腺炎可使大部分患者并发的 ED 明显改善,而对少数前列腺炎好转后 ED 症状改善不明显者,可联合应用 PDE5i 等药物治疗。

[关键词] 慢性前列腺炎;阴茎勃起功能障碍;治疗
[中图分类号] R697.33 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2014)04-0367-03

Effect of simple treatment for chronic prostatitis on erectile dysfunction

WU Xiao-jun, ZHOU Zhan-song, ZHANG Heng, HE Peng, ZHI Yi, LI Wei-bing, LU Geng-sheng, CHEN Zhi-wen (Institute of Urinary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effect of simple treatment for chronic prostatitis on erectile dysfunction. **Methods** 415 cases of ED secondary to prostatitis were treated by simple treatment for prostatitis, the therapeutic effects of prostatitis were evaluated by prostatitis symptom score (NIH-CPSI) and prostatic fluid examination, while the therapeutic effects of ED were evaluated by international conventional erectile function score questionnaire (IIEF-5). **Results** After the comprehensive treatment of chronic prostatitis, the NIH-CPSI score and prostate fluid leukocyte counts decreased significantly ($P<0.05$). After prostatitis cured or improved, most of the patients' IIEF-5 were increased significantly ($P<0.05$). Some patients got erectile function back. Patients with medium, heavy degree of ED and descent of sexuality were significantly decreased. The defective ejaculation of a few cases was improved. **Conclusion** ED may be cured or improved for majority of ED patients secondary to prostatitis by simple treatment of chronic prostatitis. If ED improvement is not obvious for a small number of prostatitis, treatment can be combined with PDE5i and other drugs of ED.

Keywords: chronic prostatitis; erectile dysfunction; treatment

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)和阴茎勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是泌尿男科门诊最常见的 2 种疾病,部分患者疗效较差,对患者的生活质量影响很大[1-3]。临床上,ED往往是CP患者最主要的性功能异常[4]。但 ED 与 CP 的因果关系有时很难界定,是 CP 继发 ED? 还是 ED 继发 CP? 我们经常遇到患者以排尿不适、疼痛等 CP 的主要症状来就诊,追问患者,多数患者有不同程度的 ED。也有少数以 ED 主诉来求医的患者,常规检查前列腺液或进行前列腺炎症状评分,发现合并 CP。若仅单纯治疗 CP,CP 治愈或好转后,ED 是否好转或改善,目前未见报道。因此,本研究主要探讨了单纯治疗慢性前列腺炎对其合并的 ED 的影响,现报告如下。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404014
[基金项目] 重庆市自然科学基金(cstc2013jcyjA10137),军队十一五课题(06MB246)
[通讯作者] 周占松,E-mail:zhouzhans@sina.com
[收稿日期] 2013-12-15 [修回日期] 2013-12-26

[9] Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group[J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(1): 61 - 64.
[10] Hardikar JV, Reddy YC, Bung DD, et al. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based gel in diabetic foot ulcers: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India[J]. Wounds, 2005, 17(6): 141 - 152.
[11] d'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers[J]. Wounds, 1998, 10(3): 69 - 75.
[12] Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Gel Studies Group [J]. Am J Surg, 1998, 176(2A Suppl): 74S - 79S.

(编辑:余汇洋)