糖尿病足

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001180

糖尿病足的诊治进展

闫振成

（第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科、全军高血压代谢病中心、重庆市高血压研究所，重庆 400042）

【摘 要】研究显示，15%~25%的糖尿病患者会发生糖尿病足，其中约一半的患者会出现伤口感染。导致糖尿病足患者预后差的因素有很多，如外周血管病变、足溃疡面积/深度、外周神经病变、感染等，因此，糖尿病足发生机制复杂，影响因素多是导致截肢的主要原因之一。同时，糖尿病足溃疡能显著增加糖尿病患者健康风险、增加心血管意外发生率及全因死亡率。因此，糖尿病足的早期诊断预防及治疗是提高糖尿病患者生活质量及生存时间的重要手段。目前糖尿病足的治疗虽取得了显著效果，但由于其发生机制复杂，现有治疗方法仍难以满足临床需要，仍有待进一步探索新的治疗手段。为此，本文主要对糖尿病足诊断评估、治疗进展作一综述。

【关键词】糖尿病；糖尿病足；诊断；治疗；进展

【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-09-08

Progress in the assessment and treatment for diabetic foot

Yan Zhencheng

(*Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University*)

【Abstract】Diabetic foot(DF) is a common and severe complication, with an incidence of 15% to 25% in diabetic population. Among these patients with DF, 50% are accompanied with wound infection. There are multiple risk factors which affect DF prognosis including peripheral arterial disease, proportion and depth of ulcer, peripheral neuropathy and infection. Therefore, DF is the main cause of amputation for clustering risk factors. Meanwhile, DF may also lead to increasing risk of cardiovascular events and all-cause mortality. So, prevention and treatment of DF is vital in improving living quality and survival time of diabetic patients. Although progress have been made in DF treatment, current therapies are still shortened in resolving clinic challenges, and exploring new treatment for DF is urgently needed. For the purpose, advance in diagnosis, assessment and therapy were summarized.

【Key words】diabetes; diabetic foot; diagnosis; treatment; progress

糖尿病足(diabetic foot, DF)是最严重、最常见的糖尿病慢性并发症之一[1]。DF 也被认为是全身多器官病变的一个标志，尤其是严重下肢缺血导致的溃疡，极大增加心脑血管事件的发生[2]。DF 是糖尿病患者截肢的主要原因，在糖尿病相关的低位远端截肢中，85%发生在足部溃疡后[3]。DF 治疗的目标是促进溃疡愈合、预防继发感染和复发、减少截肢的发生。本研究就溃疡分级和治疗进展进行概述，结合我科的临床实践阐述 DF 的治疗策略，以供临床参考。

作者介绍：闫振成，医学博士，主任医师，教授，博士生导师。研究方向：糖尿病足、代谢性血管病的临床和基础研究。现任重庆市糖尿病专委会副主任委员，中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病学组委员，中国医师协会血管腔内治疗学委员，中国高血压联盟理事，解放军医学杂志特约编委。以第一或通讯作者发表 SCI 论文 10 篇，最高影响因子 10.59，国家自然科学二等奖 1 项，重庆市自然科学一等奖 1 项，军队医疗成果二等奖 1 项。主持国家自然科学基金 3 项，973 课题分题 2 项。

基金项目：国家 973 课题资助项目（编号：2013CB531104）。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170313.1052.014.html (2017-03-13)

1 糖尿病足的病因及发病机制

DF 的病因主要与代谢异常导致的神经病变、下肢动脉病变、外伤、感染等有关[4]（图 1）。DF 可以表现为神经病变、血管病变为主和两者皆有的临床类型。糖尿病神经病变包括运动神经、感觉神经及自主神经病变，导致患者足部趾骨畸形、

鹰爪趾、足部压力局部显著增高等，保护性反射导致易受外伤、感染，局部神经营养的缺失而导致溃疡形成。糖尿病患者除了血糖因素外，多合并高血压、血脂异常、吸烟等危险因素，导致大、小、微血管病变致双下肢动脉狭窄或闭塞，最终引起缺血性溃疡发生[5]。

2 糖尿病足溃疡的诊断与评估

糖尿病患者由于合并神经病变和各种不同程度血管病变而导致下肢感染、溃疡和(或)深部组织破坏。对于糖尿病足患者应进行病变分级，目前常用的分级方法是根据组织坏死的深浅、范围和程度，将糖尿病足溃疡分为 Wagner 0~5级。另有德克萨斯大学分级将糖尿病足溃疡分为 0~3 级，并将德克萨斯糖尿病足溃疡分为 A~D 4 期：A 期，清洁无感染溃疡；B 期，无缺血但合并感染的溃疡；C 期，合并缺血但无感染溃疡；D 期，合并缺血及感染溃疡[1]。

除了分级外，对糖尿病足病患者应对其危险因素进行评估，包括血压、血糖、血脂及其他可控危险因素作出全面评估。同时对于足病的局部病变情况也需要作出评估，明确足溃疡的主要病理改变，如神经性、缺血性还是混合性溃疡。在糖尿病足中，末梢感觉神经病变被认为是最常见的，此外运动和自主神经纤维病变也经常发生，这些改变常常引起深、浅感觉改变、局部关节畸形、肌肉性能改变等，从而改变行走姿势，导致局部受压，最终引起糖尿病足溃疡的形成。局部缺血是糖尿病足形成的另一常见病因之一，下肢动脉疾病的主要体征包括：局部皮肤发凉、足部动脉搏动减弱或消失、股动脉血管杂音、下肢静脉充盈时间延长、活动后疼痛、间歇性跛行、静息痛及坏疽，通过下肢动脉 CT 血管成像、核磁共振成像和血管造影可直观地发现血管病变的部位和严重程度。综合评估是重要的诊断环节，对于指导进一步的处置和判断预后至关重要。

3 糖尿病足的治疗

糖尿病足溃疡的发病机制非常复杂，临床表现也存在异质性，需要综合评估足病的病理生理改变，治疗是针对其病理改变而采取的多因素干预，因此其治疗策略是一个多学科长疗程联合治疗的过程。治疗内容包括以下方面。

3.1 糖尿病足溃疡的预防

糖尿病患者教育是预防足溃疡最有效而又经济的方法；对高危足的危险因素识别及其预防非常重要，根据全身和局部危险因素进行干预和随访是有效的防治措施。

3.2 内科治疗

影响糖尿病足截肢的危险因素还包括全身代谢情况，一项纳入 789 例糖尿病足患者的研究显示：大截肢组患者年龄、踝肱指数(ankle brachial index，ABI)、血白细胞总数、瓦格纳 4 级患者比例均高于小截肢组及未截肢组；血清白蛋白、血红蛋白、eGFR、糖化血红蛋白、瓦格纳 1 级患者比例均小于小

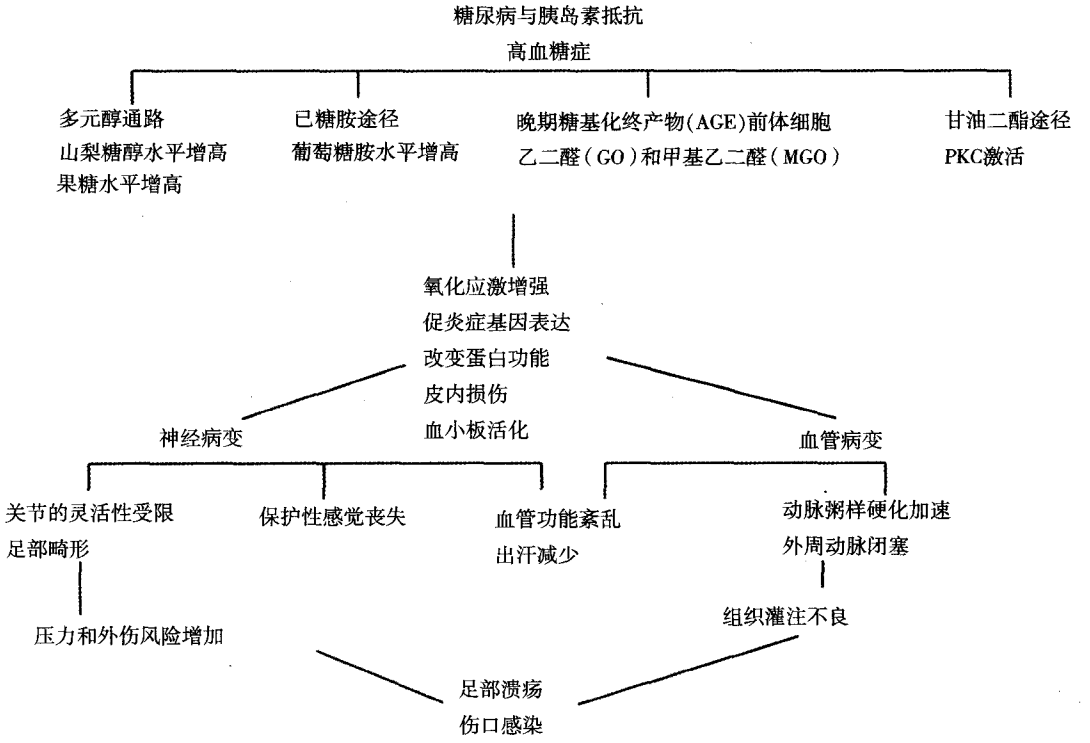


图 1 糖尿病足发生的病理生理机制

Fig.1 Pathophysiological mechanism of diabetic foot occurrence

截肢组及未截肢组[3]。宁光等研究发现糖尿病足溃疡患者中营养不良患者占 62%，全身营养状况改善后能显著增强糖尿病足溃疡愈合率[5]。研究显示，低白蛋白和胆固醇水平减低是足溃疡感染和预后差的因素。因此，控制血糖、血压，适度调脂及改善全身营养状态可改善患者的预后。

3.2.1 控制血糖 控制血糖能够明显延缓和减少血管相应疾患的发生率。有关国内外的随机对照研究显示，将血糖控制在正常值范围即 HBA1C<6.2%，其血管疾患的发生率将明显减少[2]。但需进行个体化制定降糖目标，尤其是合并症较多的目标可适当放宽。ADA 的指南建议对合并外周动脉病变（peripheral arterial disease，PAD）的糖尿病患者使用口服药物、胰岛素或两者联合积极治疗，使糖化血红蛋白达到低于7.0%的目标。

3.2.2 降压治疗 高血压是 PAD 的主要危险因素，可增加 2~4 倍的风险，而 PAD 是导致足溃疡的主要病理改变。控制血压能够明显降低大血管病变和死亡的发生率，也是足溃疡治疗综合干预的一部分。英国糖尿病前瞻性研究显示其血压降低 10/5 mmHg，糖尿病的相应症状将明显降低。任何抗高血压药物类均可用于 PAD 患者，而临床证据更支持使用噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）、钙通道阻滞剂和 β 受体阻断剂。荟萃分析：纳入 6 项随机对照研究显示给予 ACEI 显著改善 PAD 跛行患者的最大行走距离，但对 ABI 影响不大，可能与改善微血管有关，应用组织亲和力高的 ACEI 获益显著[5]；一项纳入 464 例下肢动脉缺血患者，随访观察 3 年的研究显示，使用 ACEI 或者血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotensin Ⅱ receptor blockers）的患者心血管死亡率及总死亡率显著降低（风险分别为 0.76、0.71），但对肢体的结局无明显影响[6-7]。

3.2.3 调脂治疗 对于糖尿病足部溃疡（diabetic foot ulcer，DFU）合并 PAD 的患者都需接受他汀类调脂治疗。多项研究显示他汀类药物对糖尿病足溃疡的愈合、行走距离、心血管保护、防止再狭窄等方面均有促进作用[8-9]。因此，积极的降胆固醇治疗可改善间歇性跛行的症状，增加无截肢的生存时间，减少心血管事件发生及死亡的风险。他汀类药物是推荐对所有伴下肢动脉疾病患者有效的调脂药物，并且能显著增加跛行患者的最大行走时间和距离，尤其是强效他汀治疗的证据较为充分[10]。

3.2.4 抗血小板治疗 除非绝对禁忌证，均应提倡抗血小板治疗。阿司匹林及氯吡格雷可减少糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者 25%的致死性及非致死性心脑血管意外发生率和下肢缺血事件的发生，有助于减少溃疡的发生和发展[11]。因此，ACC/AHA 建议所有 PAD 患者都应接受抗血小板治疗（如阿司匹林等），在无心衰的情况下，给予西洛他唑治疗也是继阿司匹林后的优选抗血小板治疗的有效药物，可改善 PAD 跛行的距离，并可减少心脑血管事件的发生，提高生活质量。

3.2.5 抗感染治疗 感染是糖尿病足溃疡加重以至于肢端坏死的关键因素。国内外研究显示，目前糖尿病足溃疡伴感染多以金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、大肠杆菌等为主，对青霉素及头孢类抗菌药物敏感性下降，并随着感染深度的加深，复合感染及真菌感染增多，感染可控制性降低[12]。厌氧菌常同需氧菌或者兼性菌存在于足溃疡中，但目前尚无相关研究明确报道出其药敏特点，需要进一步研究[13]。研究发现随着血管病变程度的加重，感染程度、混合感染比例、G⁻菌感染率、细菌耐药率均增加。近期有研究发现存在于糖尿病足溃疡的细菌种群的复杂性远大于从分泌物单独培养出的细菌[14]，所以还需要不断发展新技术，从而更进一步了解糖尿病足溃疡细菌的特征，从而更好地指导临床工作。抗菌药物的选择、抗感染治疗起始以及治疗方案的选择和调整很重要，应遵循如下原则：①非感染创面不使用抗菌药物；②感染创面应使用抗菌药物；③根据病原学培养和药敏结果选择抗菌药物；④规范抗菌药物治疗疗程直到感染控制，但非创面愈合；⑤治疗方案应根据感染的严重程度制定和调整。

3.3 清创

在足溃疡内科处理的基础上，局部清创很重要。只要患者局部供血良好，就应该进行较为彻底的清创，尤其是感染的创面。此外，一些新型敷料的选择也有助于溃疡的愈合，如藻酸盐敷料、水凝胶、含银离子的敷料、含生长因子的敷料等，小样本的研究显示特殊敷料有抗炎和生肌作用，但目前仍缺乏循证证据，指南中并没有明确使用指证。

3.4 血管腔内治疗及外科手术治疗

针对缺血性足溃疡，血运重建是影响其预后的关键因素。血管腔内治疗是缺血性足溃疡可行且有效的血运重建方式，手术创伤小、并发症发生率低，且可重复操作。对于 TASC A-C 及 D 级病变一般情况差者可选用介入治疗，所有患者可根据血管腔狭窄程度合理安放支架。早期发现缺血性糖尿病足及早期改善血运重建能有效减少糖尿病患者截肢及再狭窄的发生率[15-18]。对于血管病变重、全身一般情况好的患者可选用血管旁路手术。李英莎等[19]研究显示血管腔内治疗较常规治疗组在截肢率等方面明显降低，年龄及 C 反应蛋白为影响术后疗效的危险因素。但也有研究显示：对于 TASC C、D 级患者，血管旁路手术患者 4 年内血管通畅率高于血管腔内治疗，但其肺部并发症发生率较高，并且缺乏大规模的临床研究证实。膝下血管支架植入首选镍钛合金支架，其 1~2 年的通畅率为 75.5%~91.1%[20-21]。也有研究显示球囊扩张与裸金属支架在预防再狭窄方面无明显差异，而药物洗脱支架在此方面更有优势[22-23]。血管腔内治疗及血管旁路治疗均存在再狭窄问题，目前国内及国外各研究报道 3~5 年再狭窄率为 30%左右，有的甚至高达 70%。血管再狭窄形成的主要原因包括手术过程中损伤内皮细胞、术后抗血小板药物使用不规范、术后基础及运动疗法未坚持、自身免疫炎症反应机制等，较为复杂，故应加强患者术后综合管理，从而减少再狭窄

发生率。

3.5 干细胞移植

干细胞移植治疗足溃疡已初具疗效，主要是利用其分化潜能刺激新生血管的形成，达到建立侧支循环的目的，从而恢复下肢血供。骨髓间充质干细胞（bone-marrow derived mesenchymal stem cells，MSCs）较早应用于实验和临床研究，且已被证明可促进小鼠及人皮肤伤口的愈合。研究显示外周血干细胞同样具有上述干细胞作用，并且外周血干细胞移植疗效等同于骨髓干细胞。另外，单个核细胞、脐血干细胞、异体骨髓干细胞局部注射治疗糖尿病足亦有效，一项小型研究甚至发现干细胞移植治疗在足溃疡愈合及降低截肢率方面优于血管腔内治疗及基础治疗[24]，但缺乏大规模的临床研究证实。一项随机双盲对照研究显示，骨髓间充质干细胞在促进糖尿病足溃疡愈合方面优于骨髓单个核细胞治疗，前者在 4 周时可达到溃疡 100%的愈合率，并且在增加行走距离、提高 ABI 方面优于后者，但在截肢率方面两者无明显差异，并且随访 2 年后两者均无明显不良反应发生[25]，而 Hall 等则指出干细胞治疗有一定促进肿瘤形成的风险，使用前应作适当处理[26]。总之，干细胞移植治疗是一种有应用前景的治疗方式，但这一技术的治疗机制、效果和规范化仍需进一步研究。

3.6 血小板凝胶

伤口的愈合中离不开各种生长因子，研究报道指出在经久不愈的慢性糖尿病足溃疡中生长因子的数量明显减少。血小板凝胶促进伤后愈合的主要机制是其内含有丰富的生长因子，包括转化因子 β（促进机制及胶原蛋白的合成）、血小板衍生的生长因子（趋化和促进细胞增殖）、胰岛素生长因子-Ⅰ（促进细胞增殖）、成纤维细胞生长因子（诱导血管生成和成纤维细胞增殖）、血管内皮生长因子（促进细胞增殖）、内皮细胞生长因子（促进血管生成）和释放抑菌肽等[27]。另外，应用于创面时起到了一个封闭创面，为组织的生长提供一个清洁、湿润的环境。根据富血小板血浆来源可分为自体血小板凝胶及同源异体血小板凝胶。近年来，越来越多的研究报道指出自体血小板凝胶相较于普通基础换药愈合率高，可按照 2 次/周或者 1 次/周使用[28]，但缺乏使用频率与伤口愈合率的相关临床研究。1 项纳入 117 例难治性溃疡的研究发现，自体血小板凝胶联合标准治疗溃疡的愈合率及愈合时间均优于单一标准治疗组，前者的溃疡愈合率及好转分别为84.75%、98.31%，平均时间为 36 d，后者的溃疡愈合率及好转率分别为 68.97%、75.86%，平均时间为 45 d，但 2 组患者在住院费用及住院时间上无明显差异[29]，故自体血小板凝胶是可行且不增加患者经济负担的治疗方法。

血小板凝胶来源于血液，经过特殊仪器分离制成，故其效果受血液中血小板含量、白细胞数及血小板活性的影响，广州军区总院贺赛玉等为克服部分患者不宜反复采血制成自体血小板凝胶的问题，研制出同源异体血小板凝胶用于临床中，证明其相较于基础换药措施，同样具有加速创面愈合的作用[30]，但由于目前此类治疗方法应用较少，其安全性及有效性尚待考证。总之，目前临床研究中已有较多实验证明血小板凝胶在伤后愈合中的有效性，但缺乏大规模的随机对照研究证明[31]。

4 展 望

随着糖尿病足患者日渐增多，糖尿病足已成为影响人们生活质量及生存的重大健康问题。预防与治疗糖尿病足是一个多学科综合防控的过程。综合评估明确溃疡发生的主要原因是选择治疗方案的重要依据。目前血管腔内治疗技术的发展日趋成熟，尤其是药物涂层球囊等新材料的应用极大提高缺血性足病的长期疗效需不断探索研究。干细胞移植、血小板凝胶治疗等已初具疗效，但由于缺乏大规模的临床研究证实其长期安全性及有效性仍需进一步研究。新型敷料具有一定的辅助创面愈合作用，但缺乏循证证据需要进行临床研究。尽管目前治疗糖尿病足的方法较多，但由于糖尿病足发生机制复杂，现有治疗方法仍难以彻底解决这一临床难题，仍需不断地探索新的治疗手段，进一步提高糖尿病患者的生存率及生活质量。

参 考 文 献

[1] Chiu CC, Huang CL, Weng SF, et al. A multidisciplinary diabetic foot ulcer treatment programme significantly improved the outcome in patients with infected diabetic foot ulcers[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011, 64(7): 867-872.

[2] Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(s1): 7-15.

[3] Sun JH, Tsai JS, Huang CH, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(3): 358-363.

[4] Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: Part Ⅱ. Management[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(1): 21.e1-24; quiz 45-46.

[5] Zhang SS, Tang ZY, Fang P, et al. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 215-222.

[6] Shahin Y, Barnes R, Barakat H, et al. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 283-290.

[7] Gasper WJ, Runge SJ, Owens CD. Management of infrapopliteal peripheral arterial occlusive disease[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2012, 14(2): 136-148.

[8] Armstrong EJ,Chen DC,Singh GD,et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia[J]. Vasc Med,2015,20(3):237-244.

[9] Francia P,Anichini R,De Bellis A,et al. Diabetic foot prevention: the role of exercise therapy in the treatment of limited joint mobility, muscle weakness and reduced gait speed[J]. Ital J Anat Embryol,2015, 120(1):21-32.

[10] Fox JD,Baquerizo-Nole KL,Flor Macquhae MD,et al. Statins may be associated with six-week diabetic foot ulcer healing[J]. Wound Repair Regen,2016,24(2):454-457.

[11] Rooke TW,Hirsch AT,Misra S,et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease(updating the 2005 guideline)[J]. Vasc Med,2011,16(6): 452-476.

[12] Shen Q,Lin D,Zhu H,et al. Clinical distribution and antimicrobial resistance analysis of 754 pathogenic bacteria in diabetic foot infection[J]. Chinese Medical Journal,2014,94(12):889-894.

[13] Charles PG,Uckay I,Kressmann B,et al. The role of anaerobes in diabetic foot infections[J]. Anaerobe,2015(34):8-13.

[14] Smith K,Collier A,Townsend EM,et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers:characterising the microbiome of ulcers[J]. BMC Microbiol,2016(16):54.

[15] Elgzyri T,Larsson J,Nyberg P,et al. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2014,48(4):440-446.

[16] Venermo M,Biancari F,Arvela E,et al. The role of chronic kidney disease as a predictor of outcome after revascularisation of the ulcerated diabetic foot[J]. Diabetologia,2011,54(12):2971-2977.

[17] Pernès JM,Auguste M,Borie H,et al. Infrapopliteal arterial recanalization:a true advance for limb salvage in diabetics[J]. Diagn Interv Imaging,2015,96(5):423-434.

[18] Jaff MR,White CJ,Hiatt WR,et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries:a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II):the TASC Steering Comittee(.)[J]. Ann Vasc Dis,2015,8(4):343-357.

[19] 李英莎,赵志钢,何洪波,等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗效果及其影响因素分析[J]. 第三军医大学学报,2013,35(8):789-792.

[20] Donas KP,Schwindt A,Schonefeld T,et al. Below-knee bare nitinol stent placement in high-risk patients with critical limb ischaemia and unlimited supragenicular inflow as treatment of choice[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2009,37(6):688-693.

[21] Donas KP,Torsello G,Schwindt A,et al. Below knee bare nitinol stent placement in high-risk patients with critical limb ischemia is still durable after 24 months of follow-up[J]. J Vasc Surg,2010,52(2):356-361.

[22] Yang X,Lu X,Ye K,et al. Systematic review and meta-analysis of balloon angioplasty versus primary stenting in the infrapopliteal disease[J]. Vasc Endovascular Surg,2014,48(1):18-26.

[23] Yang X,Lu X,Ye K,et al. Systematic review of primary stenting for arteriosclerotic occlusion in below-the-knee arteries[J]. Chinese Medical Journal,2014,94(11):821-827.

[24] Zelen CM,Serena TE,Snyder RJ. A prospective,randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers[J]. Int Wound J,2014,11(2):122-128.

[25] Lu D,Chen B,Liang Z,et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer:a double-blind,randomized,controlled trial[J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,92 (1):26-36.

[26] Hall B,Andreeff M,Marini F. The participation of mesenchymal stem cells in tumor stroma formation and their application as targeted-gene delivery vehicles[J]. Handb Exp Pharmacol,2007,119(180):131-158.

[27] Picard F,Hersant B,Bosc R,et al. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds:a review and a proposal for a new standard care[J]. Wound Repair Regen,2015,23(5): 638-643.

[28] Li L,Chen D,Wang C,et al. The effect of autologous platelet-rich gel on the dynamic changes of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in the diabetic chronic refractory cutaneous ulcers[J]. J Diabetes Res,2015,2015:974701.

[29] Li L,Wang C,Wang Y,et al. Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers[J]. Journal of Sichuan University(Medical Science Edition),2012,43(5):762-765.

[30] 贺赛玉,单桂秋,范艳飞,等. 临床用药研究同源异体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的疗效[J]. 广东医学,2013,34(1):129-131.

[31] Lan L,Chen D,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.

（责任编辑：唐秋姗）