

负压封闭引流联合皮瓣移植治疗慢性难愈性创面效果的Meta分析

吴 璠¹, 魏万霞^{2*}, 刘斌礼¹, 沈彦萍²

¹甘肃中医药大学护理学院, 甘肃 兰州

²甘肃中医药大学附属医院麻醉手术科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月20日; 发布日期: 2023年9月28日

摘要

目的: 系统评价负压封闭引流联合皮瓣移植应用于慢性难愈性创面的临床疗效。方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Web of Science、EMbase、The Cochrane Library等数据库, 收集负压封闭引流联合皮瓣移植治疗慢性难愈性创面的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至2023年3月1日。由两名研究者按照纳排标准独立检索文献, 采用Cochrane协作网的评价工具对纳入的文献进行质量评价, 使用Revman5.4软件进行图表绘制及分析。结果: 共纳入9篇RCT, 包括570例患者, 其中, 试验组288例, 对照组282例。meta分析结果显示, 与对照组相比, 试验组可提高治疗总有效率[RR = 1.34, 95%CI (1.22, 1.47), P < 0.00001]、降低创面感染发生率[RR = 0.20, 95%CI (0.06, 0.68), P = 0.01], 缩短创面愈合时间[MD = -8.11, 95%CI (-11.32, -4.91), P < 0.00001]、缩短住院时间[MD = -9.52, 95%CI (-12.40, -6.64), P < 0.00001]。结论: 负压封闭引流联合皮瓣移植在治疗慢性难愈性创面中有优越性, 但受纳入研究质量和样本量的限制, 今后可开展多中心、大样本的随机对照试验, 进一步验证负压封闭引流联合皮瓣移植的应用效果。

关键词

负压封闭引流, 皮瓣移植, 慢性难愈性创面, 随机对照试验

Meta-Analysis of the Effect of Negative Pressure Closed Drainage Combined with Flap Transplantation in the Treatment of Chronic Refractory Wounds

Fan Wu¹, Wanxia Wei^{2*}, Binli Liu¹, Yanping Shen²

*通讯作者。

文章引用: 吴璠, 魏万霞, 刘斌礼, 沈彦萍. 负压封闭引流联合皮瓣移植治疗慢性难愈性创面效果的 Meta 分析[J]. 护理学, 2023, 12(5): 744-752. DOI: 10.12677/ns.2023.125105

¹School of Nursing, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Anesthesia Surgery, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 20th, 2023; published: Sep. 28th, 2023

Abstract

Objective: To systematically evaluate the clinical efficacy of negative pressure closed drainage combined with flap transplantation in chronic refractory wounds. **Methods:** The randomized controlled trial (RCT) of CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, EMBASE, The Cochrane Library and negative pressure closed drainage and flap graft transplantation for chronic difficult wounds were collected for the database until March 1, 2023. Two researchers independently searched the literature according to the size exclusion standard, evaluated the quality of the included literature, and graphed and analyzed using Revman5.4 software. **Results:** Of 9 RCTs were included, including 570 patients, including 288 patients in the test group and 282 patients in the control group. The results of the meta-analysis showed that, Compared with the control group, The test group can improve the total response rate [RR = 1.34, 95%CI (1.22, 1.47), P < 0.00001], reduce the incidence of wound infection [RR = 0.20, 95%CI (0.06, 0.68), P = 0.01], Shorten the wound healing time [MD = -8.11, 95%CI (-11.32, -4.91), P < 0.00001], shortened the length of stay [MD = -9.52, 95%CI (-12.40, -6.64), P < 0.00001]. **Conclusion:** The combination of negative pressure closure and drainage combined with flap transplantation has advantages in the treatment of chronic difficult wounds, but limited by the study quality and the sample size, a randomized controlled trial with multiple centers and large samples can be carried out in the future to further verify the application effect of negative pressure closure and drainage combined with flap transplantation.

Keywords

Negative Pressure Closed Drainage, Flap Transplantation, Chronic Refractory Wounds, Randomized Controlled Trial

Copyright © 2023 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

慢性难愈性创面，也称慢性伤口或慢性创面，目前国际上对于慢性创面尚无统一界定[1]。一般理解为：各种原因导致的伤口经1个月以上正规治疗仍未完全愈合[2]。常见的慢性难愈性创面包括压力性溃疡、糖尿病溃疡、动静脉溃疡、缺血性溃疡、放射性溃疡等[3]。慢性创面治疗成本高、并发症多、致残率病死率高，不仅给患者及其家属造成了沉重的经济负担，而且给社会带来了巨大的危害[4]。相关调查显示[5]，我国慢性创面患者在外科住院患者中占比约1.5%~3.0%。目前针对慢性难愈性创面的治疗主要是传统的换药清创等，其只能从表面上清除坏死组织及控制感染，在促进创面愈合方面效果差，使得创面愈合周期长，因此针对慢性难愈性创面的新疗法成为了当下的热点[6]。负压封闭引流，皮瓣移植作为

新疗法,应用于慢性难愈性创面均展现出了良好前景[7][8],目前研究主要是单纯负压封闭引流或单纯皮瓣移植在慢性难愈性创面中的应用,而两者联合应用于慢性难愈性创面的效果尚且缺乏随机对照试验的证据。故本研究采用 meta 分析的方法探究负压封闭引流联合皮瓣移植治疗慢性难愈性创面的有效性,为临床实践提供证据支持。

2. 资料与方法

2.1. 纳入与排除标准

纳入标准:① 研究类型:随机对照试验(RCT);② 研究对象:慢性难愈性创面患者;③ 干预措施:试验组采用负压封闭引流联合皮瓣移植治疗;对照组采用常规治疗或单纯皮瓣移植治疗;④ 结局指标:治疗总有效率、创面愈合时间、住院时间、创面感染发生率。

排除标准:① 非中、英文文献;② 重复发表的文献;③ 所需数据不全;④ 无法获取全文。

2.2. 检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库 CBM、PubMed、Web of Science、EMbase、The Cochrane Library 等数据库,收集负压封闭引流联合皮瓣移植治疗慢性难愈性创面的随机对照试验(RCT),检索采取主题词和自由词相结合的方式进行,检索时限均为建库至 2023 年 3 月 1 日。

英文检索词包括: Negative Pressure Wound Therapy、Vacuum sealing drainage、Topical Negative Pressure Therapy、Negative Pressure Dressings、Vacuum Assisted Closure、Surgical Flap、flap repair、flap graft、Island Flap、Pedicled Flap、Chronic Nonhealing Wound、Chronic Wound、Chronic Refractory Wounds、Bedsore、Pressure Ulcer、Diabetic Ulcer、Venous Ulcer;中文检索词包括:负压封闭引流、封闭式负压吸引、负压创面治疗、负压封闭技术、VSD、皮瓣修复、皮瓣移植、慢性难愈性创面、慢性伤口、慢性溃疡创面、压疮、压力性损伤、糖尿病溃疡、静脉溃疡。

2.3. 文献筛选、资料提取、质量评价

由 2 名研究者按照纳排标准独立检索文献,根据题目和摘要筛选初步符合的文献,再阅读全文,确定最终纳入的文献并提取资料。如有分歧,则咨询第三方协商解决。

提取内容:① 纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表期刊、发表年限等;② 研究对象的基线特征,包括各组的样本数、年龄、性别等;③ 两组的干预措施;④ 所关注的结局指标。

采用 Cochrane 协作网的评价工具对纳入的文献进行质量评价,评价内容包括:① 随机序列的产生;② 对随机方案的分配隐藏;③ 对研究对象及干预者实施盲法;④ 对结果测评者实施盲法;⑤ 结局指标数据的完整性;⑥ 选择性报告研究结果的可能性;⑦ 其他方面偏倚的来源。评价过程由 2 名研究者独立进行,并交叉核对结果。

2.4. 统计学方法

采用 Revman5.4 软件进行统计分析,分类变量采用相对危险度(OR)描述,连续性变量采用均数差(MD)描述,各效应量均给出其点估计值和 95%可信区间。纳入研究的异质性评价采用 Q 检验,若 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,则表明各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$,则表明各研究结果间存在统计学异质性,需要进一步分析异质性来源,排除明显临床异质性影响后,采用随机效应模型进行分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

本研究通过数据库检索获得文献 698 篇，经剔除后获得文献 421 篇，阅读文献摘要和全文排除不符合纳入标准的，最终纳入文献 9 篇[9]-[17]，文献筛选流程及结果见图 1。

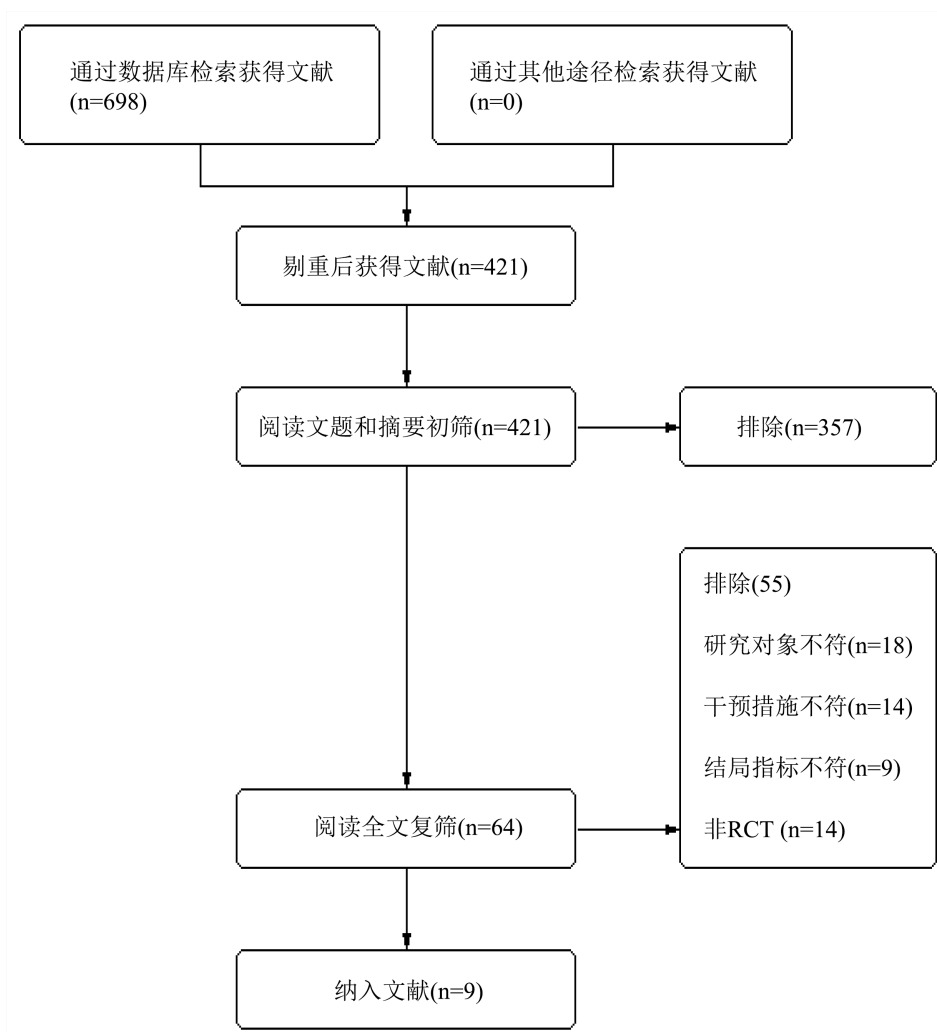


Figure 1. Flow chart of literature screening

图 1. 文献筛选流程图

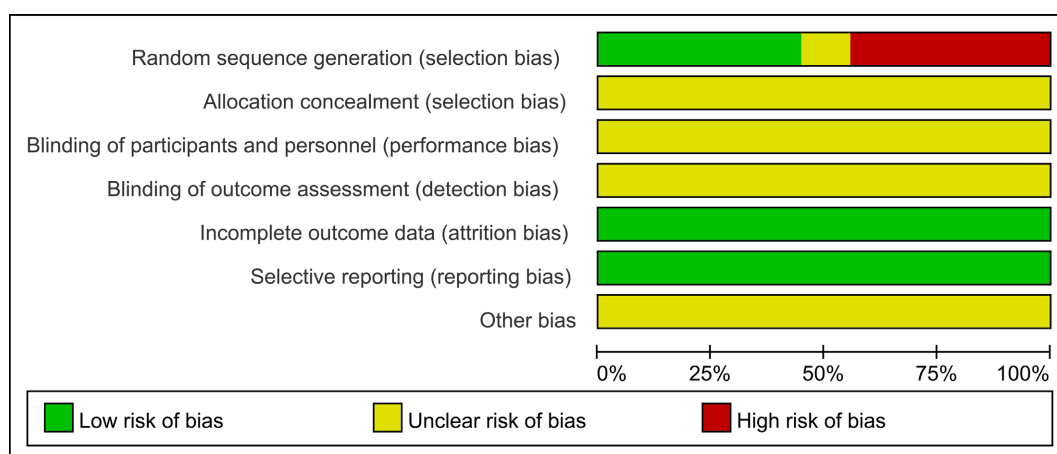
3.2. 纳入研究的基本特征与质量评价

共纳入 9 篇[9] [10] [12] [13] RCT，包括 570 例患者，其中，试验组 288 例，对照组 282 例。其中有 4 篇研究[9] [10] [12] [16] [17] [18]详细说明了随机序列的产生，3 篇研究[14] [15] [17]按照治疗方式进行分组，1 篇研究[10]按照入院先后顺序进行分组，1 篇研究[15]未说明随机分组方法。所有研究均未说明对随机方案的分配隐藏方式，所有研究均未对研究人员、干预者及结果测评者实施盲法，所有研究结局指标数据均完整，未发现选择性报告研究结果和其他方面偏倚。纳入研究基本特征见表 1，文献质量评价见图 2。

Table 1. Basic characteristics of the included studies**表 1.** 纳入研究的基本特征

纳入研究	试验组对照组						
	例数	平均年龄(岁)	干预措施	例数	平均年龄(岁)	干预措施	结局指标
邓锦华 ^[9] 2021	43	59.65 ± 2.46	VSD + 皮瓣移植术	43	59.57 ± 2.39	皮瓣移植术	①②
袁野 ^[10] 2020	30	43.7 ± 7.4	VSD + 游离皮瓣移植	30	43.4 ± 7.1	传统清创	①②③
黄华森 ^[11] 2020	43	46.36 ± 5.23	VSD + 游离皮瓣移植	43	45.36 ± 5.23	创面修复术	①④
孙阳 ^[12] 2019	24	59.2 ± 12.3	VSD + 游离皮瓣移植	24	60.5 ± 12.7	清创换药 + 皮瓣移植术	②③
徐靖波 ^[13] 2019	30	62.5 ± 6.5	VSD + 游离皮瓣移植	30	63.5 ± 6.5	皮瓣移植术	①③
杨凯 ^[14] 2019	38	43.21 ± 8.15	VSD + 游离皮瓣移植	35	46.21 ± 9.42	皮瓣移植术	①②③④
林洪明 ^[15] 2018	35	45.45 ± 10.14	VSD + 游离皮瓣移植	34	46.17 ± 10.47	清创换药	①②③④
王付勇 ^[16] 2016	25	61.3	VSD + 游离皮瓣移植	25	4.8	皮瓣移植术	③
周文涛 ^[17] 2015	20	55.1 ± 13.2	VSD + 游离皮瓣移植	18	55.1 ± 13.5	皮瓣移植术	①③④

注：① 治疗总有效率 ② 创面愈合时间 ③ 住院时间 ④ 创面感染发生率。

**Figure 2.** Quality evaluation of the included literature**图 2.** 纳入文献的质量评价

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 治疗总有效率

共 7 个研究^[9] ^[10] ^[11] ^[13] ^[14] ^[15] ^[17] (n = 472)报道了治疗总有效率,各研究间无统计学异质性($I^2 = 21\%$, $P = 0.27$),固定效应模型 meta 分析结果显示,试验组的治疗总有效率高于对照组[RR = 1.34, 95%CI (1.22, 1.47), $P < 0.00001$] (图 3)。

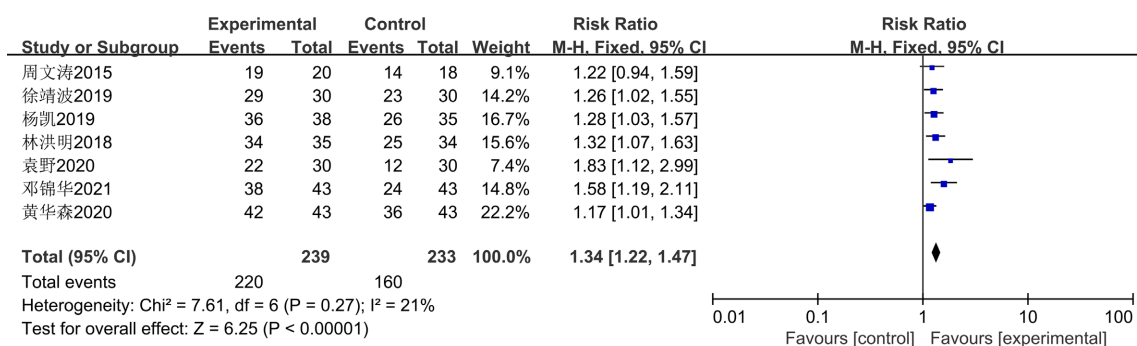


Figure 3. Meta-analysis of total treatment rate between the two groups

图3. 两组治疗总有效率比较的 Meta 分析

3.3.2. 创面愈合时间

共 5 个研究[9] [10] [12] [14] [15] (n = 336)报道了创面愈合时间,各研究间有统计学异质性(I² = 93%, P < 0.00001), 随机效应模型 meta 分析结果显示, 试验组的创面愈合时间少于对照组[MD = -8.11, 95%CI (-11.32, -4.91), P < 0.00001] (图 4)。

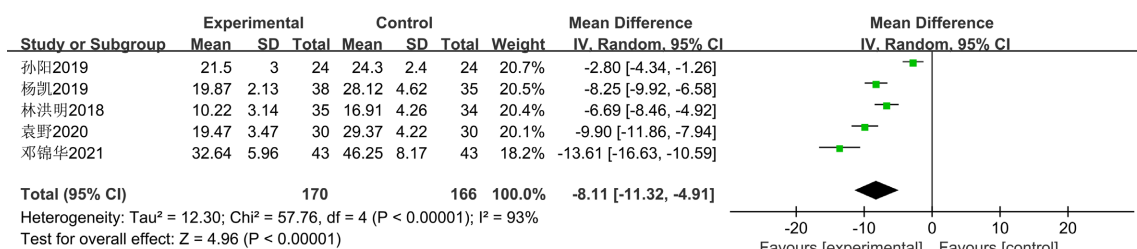


Figure 4. Meta-analysis of the time of wound healing between the two groups

图4. 两组创面愈合时间比较的 Meta 分析

3.3.3. 住院时间

共 6 个研究[10] [12] [14] [15] [16] [17] (n = 338)报道了住院时间,各研究间有统计学异质性(I² = 92%, P < 0.00001), 随机效应模型 meta 分析结果显示, 试验组的住院时间少于对照组[MD = -9.52, 95%CI (-12.40, -6.64), P < 0.00001] (图 5)。

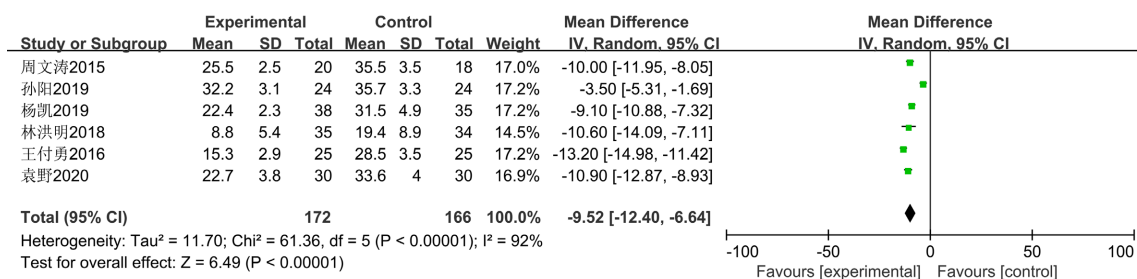


Figure 5. Meta-analysis of length of stay between two groups

图5. 两组住院时间比较的 Meta 分析

3.3.4. 创面感染发生率

共 4 个研究[11] [14] [15] [17] (n = 266)报道了创面感染发生率,各研究间无统计学异质性(I² = 0%, P =

0.94), 固定效应模型 meta 分析结果显示, 试验组的创面感染发生率低于对照组[RR = 0.20, 95%CI (0.06, 0.68), P = 0.01] (图 6)。

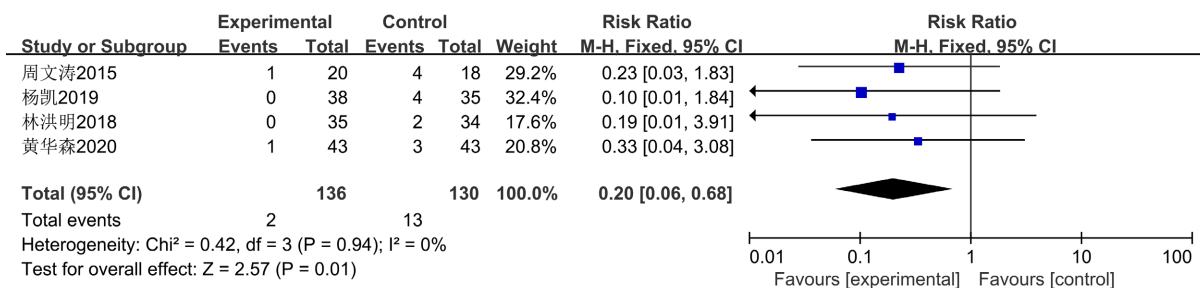


Figure 6. Meta-analysis of the incidence of wound infection comparing the two groups

图 6. 两组创面感染发生率比较的 Meta 分析

3.4. 发表偏倚分析

对治疗总有效率这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验, 显示各研究效应点左右分布基本对称, 呈现倒置对称的漏斗形, 提示存在发表偏倚的可能性较小(图 7)。

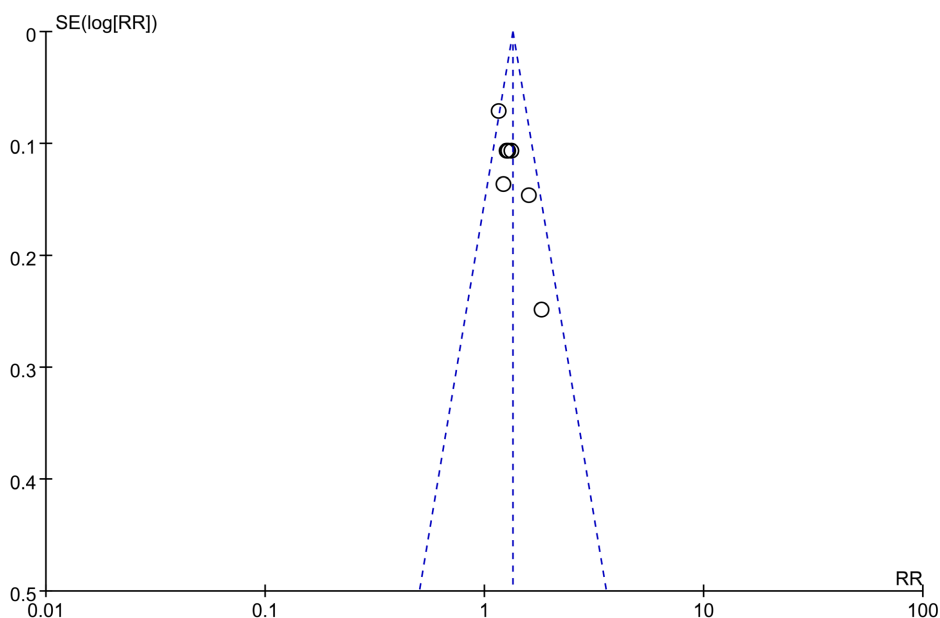


Figure 7. Publication bias funnel plot for the total treatment response rate

图 7. 治疗总有效率的发表偏倚漏斗图

4. 讨论

慢性难愈性创面形成的病因复杂, 宏观上看, 主要是因为血管生成不足、神经支配受损、细胞迁移障碍导致[17]。微观上看, 慢性创面是炎性细胞、修复细胞、细胞外基质及细胞因子等多因素共同参与的复杂过程[19]。

负压封闭引流, 简称 VSD, 是一种处理浅表创面和用于深部引流的新型疗法, 通过覆盖特殊材料在创面形成密闭负压腔隙, 并外接引流管进行持续引流, 以清洁创面, 促进创面愈合[20]。1993 年德国创

伤外科教授 Fleischmann [21]首次将负压封闭引流技术应用于临床。1994年裘华德教授[22]将VSD技术引入国内,并取得了良好进展。目前,负压封闭引流已广泛应用于难愈性创面[7]。皮瓣移植对于全身各游离部位的软组织缺损和器官畸形与缺损的修复有重要作用,对于无法自行愈合的创面,皮瓣移植是有效直接的方法,可加速慢性创面的完全愈合。

本研究最终纳入9篇文献进行meta分析,结果显示,试验组的治疗总有效率高于对照组,创面感染发生率低于对照组,与张延祠[23]、谭敏飞[24]的研究结果一致。可能的原因包括:负压封闭引流技术可以及时清除创面渗液以及坏死组织减轻水肿,使创面保持湿润清洁,不利于形成细菌生物膜,降低创面感染的发生,引流过程中定期或持续应用无菌抗生素生理盐水冲洗则更加有效[25]。局部负压能够加快血流灌注,使毛细血管开放改善血供,血液流动过程中可运送营养物质、氧气、炎性细胞、生长因子等到达创面,对于促进修复细胞增殖和肉芽组织生长,促进组织新生血管的形成意义重大[26]。辅以皮瓣移植技术,既可引流积液,又使得移植的皮片贴附良好,有利于皮片存活且不影响皮瓣血供,从而提高治疗总有效率,降低创面感染发生率。

试验组的创面愈合时间和住院时间短于对照组。因为VSD有利于封闭创面,减少细菌入侵,同时促进白细胞和成纤维细胞到达创面形成保护膜达到隔绝效果,防止外界病原微生物侵扰[27]。同时扩张细胞膜引起信号转换,促使细胞分泌促生长因子,促进神经营养因子的产生和神经肽的表达,从而诱导创面血管再生,改善微循环、扩张微血管,改善创面血供质量,修复创面神经,加速创面愈合[28]。负压封闭引流为创面修复创造了良好的环境,从而使皮瓣移植操作简便,存活率高,二者联合,减少创面愈合时间。随着治疗总有效率的提高和创面愈合时间的减少,住院时间缩短,病人的治疗成本降低,有利于医疗护理满意度的提升。

慢性难愈性创面原发疾病复杂,常涉及多个科室,因此在以后的治疗中需要多科室协作,制定科学合理的方案,根据病因有针对性地控制原发疾病。如压疮引起的难愈性创面需要做好皮肤清洁、定时翻身、加强锻炼,糖尿病引起的难愈性创面需严格监测血糖、控制饮食、适当运动、加强健康教育。慢性难愈性创面常存在于有慢性基础病的老年患者,需要有效改善患者身体重要器官的功能状态,多吃含高蛋白、高维生素的食物补充营养,提高免疫力,良好控制原发疾病,减轻原发病的症状和体征,为实施负压封闭引流打下基础,再联合使用皮瓣移植,更好的治疗慢性难愈性创面。

本研究存在一定局限性:① 纳入的研究部分未报告具体随机方法,均未描述分配隐藏和盲法的实施,可能会产生一定的选择偏倚,实施偏倚和测量偏倚。② 纳入研究的样本量较小,缺乏高质量的随机对照试验。③ 符合纳入标准的研究均为国内的研究,且核心期刊的研究较少,导致文献质量不高。

综上所述,当前证据表明,负压封闭引流联合皮瓣移植应用于慢性难愈性创面可提高治疗总有效率,降低感染发生率,缩短创面愈合时间和住院时间。根据本研究结果可为临床治疗提供一些证据支持,在临床治疗中可采取负压封闭引流联合皮瓣移植的方案。受纳入研究质量和样本量的限制,今后可开展多中心、大样本的随机对照试验,进一步验证负压封闭引流联合皮瓣移植的应用效果。

参考文献

- [1] 廖文强,詹剑华,罗锦花,等.慢性创面临床防治的现状与思考[J].实用临床医学,2021,22(2):83-89.
- [2] Järbrink, K., Ni, G., Sönnegren, H., *et al.* (2017) The Humanistic and Economic Burden of Chronic Wounds: A Protocol for a Systematic Review. *Systematic Reviews*, 6, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0400-8>
- [3] Rondas, A.A., Schols, J.M., Stobberingh, E.E., *et al.* (2015) Prevalence of Chronic Wounds and Structural Quality Indicators of Chronic Wound Care in Dutch Nursing Homes. *International Wound Journal*, 12, 630-635. <https://doi.org/10.1111/iwj.12172>
- [4] 秦峰,吴宇,黄伟谦,等.负压封闭引流联合氧疗在慢性创面修复治疗中的研究进展[J].联勤军事医学,2023,37(1):80-84.

- [5] 吕阳. 慢性难愈性创面的临床与基础研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [6] 许飞. 富血小板血浆联合真空辅助闭合技术治疗难愈性创面的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [7] 刘江涛, 赵男, 欧阳容兰, 等. 综合疗法在骶尾部压疮处理中的应用[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, 13(1): 58-60.
- [8] 莫济贤, 王宏伟, 高峰, 等. 皮瓣修复肢体慢性难愈性创面的远期疗效探析[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(6): 721-722, 725.
- [9] 邓锦华, 廖锵云, 方镇国. 皮瓣移植术联合负压封闭引流术对糖尿病足溃疡患者皮损面积及溃疡情况的影响[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(15): 1585-1586.
- [10] 袁野. 游离植皮、皮瓣移植联合 VSD 治疗慢性溃疡创面的效果分析[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(4): 604-605.
- [11] 黄华森, 彭奇浩, 吴国轩, 等. VSD 联合皮瓣移植治疗慢性溃疡创面效果分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(2): 37-39.
- [12] 孙阳, 沈国良, 赵小瑜, 等. 术前负压封闭引流联合局部旋转皮瓣修复骶尾部压力性损伤的临床疗效分析[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(6): 443-448.
- [13] 徐靖波, 王瑞瑞. 封闭负压引流技术联合皮瓣移植术对糖尿病足溃疡的应用[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(2): 91-92.
- [14] 杨凯, 薛朝亚, 刘学辉. 负压封闭引流联合游离皮瓣移植治疗长期慢性溃疡创面的效果观察[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(4): 74-78.
- [15] 林洪明, 李德胜. 游离植皮、皮瓣移植联合负压封闭引流术治疗长期慢性溃疡创面的临床效果及对疼痛的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(7): 740-743.
- [16] 王付勇, 李华强. 负压封闭引流联合臀上动脉穿支皮瓣修复术治疗骶尾部压疮[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(6): 1682-1683.
- [17] 周文涛, 何国, 张文仕. VSD 技术配合臀大肌皮瓣修复骶尾部压疮的临床分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(12): 33-34.
- [18] Powers, J.G., Higham, C., Broussard, K., et al. (2016) Wound Healing and Treating Wounds: Chronic Wound Care and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **74**, 607-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.070>
- [19] Werner, S. and Grose, R. (2003) Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiological Reviews*, **83**, 835-870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>
- [20] 吴兴康. 应用生物补片联合负压引流修补腹壁切口全层裂开 22 例的回顾性研究[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2021.
- [21] Fleischmann, W., Strecker, W., Bombelli, M., et al. (1993) Vacuum Sealing as Treatment of Soft Tissue Damage in Open Fractures. *Die Unfallchirurgie*, **96**, 488-492.
- [22] 刘帆. 真空辅助闭合技术在慢性创面中的应用[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [23] 张延祠, 王浩汀, 崔树廷, 等. 封闭负压引流技术联合皮瓣移植术治疗糖尿病足溃疡效果观察[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(11): 76-80.
- [24] 谭敏飞, 李艾连. VSD 联合皮瓣移植促进压疮创面愈合的安全性及效果研究[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(5): 1140-1142.
- [25] 黄波, 薛刚, 张彦标, 等. 负压封闭引流联合异种脱细胞真皮基质临时覆盖后延期植皮修复严重感染的腹壁缺损(附 7 例报告) [J]. 腹部外科, 2023, 36(1): 55-59.
- [26] 陈斌, 胡伟, 荆志振, 等. 皮瓣移植结合 VSD 治疗慢性感染性创面 32 例[J]. 中华显微外科杂志, 2019, 42(4): 374-376.
- [27] 李惠东, 杨乾坤, 李书慧, 等. 负压封闭引流技术对糖尿病足再发溃疡疗效的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(8): 1792-1794.
- [28] Serra, R., Grande, R., Buffone, G., et al. (2016) Extracellular Matrix Assessment of Infected Chronic Venous Leg Ulcers: Role of Metalloproteinases and Inflammatory Cytokines. *International Wound Journal*, **13**, 53-58. <https://doi.org/10.1111/iwj.12225>