

# 糖尿病足溃疡治疗的研究进展

颀剑峰<sup>1</sup>, 于照祥<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月16日; 录用日期: 2022年12月11日; 发布日期: 2022年12月22日

## 摘要

糖尿病足溃疡是糖尿病常见的并发症, 严重影响着患者的生活质量。该疾病临床治疗十分困难, 多种因素导致溃疡延迟愈合甚至不愈合。近年来, 电刺激、激光等物理治疗、新发明的伤口敷料、清创术式等被用于临床, 极大提高了糖尿病足溃疡伤口的愈合率。现对近年来该疾病治疗现状进行综述, 为临床提供参考。

## 关键词

糖尿病足溃疡, 治疗

# Research Progress in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer

Jianfeng Jie<sup>1</sup>, Zhaoxiang Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Diabetic foot ulcer is a common complication of diabetes, seriously affecting the quality of life of patients. The clinical treatment of this disease is very difficult. Many factors lead to delayed healing or even nonunion of ulcers. In recent years, physical therapy such as electrical stimulation and laser, new wound dressings and debridement methods have been used in clinical practice, which has greatly improved the healing rate of diabetic foot ulcers. This article reviews the treatment status of this disease in recent years to provide reference for clinical practice.

\*通讯作者。

## Keywords

### Diabetic Foot Ulcer, Treatment

Copyright © 2022 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

2019 年全球有 4.63 亿人患有糖尿病, 预计到 2045 年这一数字将达到 6.93 亿[1]。糖尿病通常伴有周围神经病变、周围血管疾病, 导致相应的肢体缺血, 最终导致糖尿病足溃疡(DFU)。DFU 是糖尿病的一种常见且严重的并发症, 高达 34%的糖尿病患者在其一生中可能会发展为下肢溃疡[2], 需要反复手术干预并导致截肢。由于缺乏有效的药物, 需要探索新的治疗方法。因此本文就 DFU 的治疗方法进行综述。

## 2. 物理治疗

### 2.1. 电刺激

电刺激(Electrical stimulation, ES)是一种皮肤电脉冲的物理治疗方式, 已广泛用于疼痛治疗和伤口愈合。Zheng [3]等荟萃分析了 352 例糖尿病足溃疡患者, 发现 ES 治疗对溃疡面积缩小和溃疡愈合有效; 研究中未发现脉冲电流 ES 和直流 ES 在溃疡愈合和溃疡面积缩小方面存在统计学差异, 但脉冲电流 ES 的平均 SMD (3.01)大于直流 ES 的平均 SMD (1.45), 表明脉冲电流 ES 比直流 ES 更能促进溃疡愈合, 然而上述结果需要大规模临床实验来证实这一假设。

超声和电刺激联合(CUSECS)作为糖尿病足溃疡(DFU)的辅助治疗是一个相对较新的概念, Hearne C.L.J. [4]等人的研究结果表明, CUSECS 可能是治疗难以愈合的 DFU 的有用辅助疗法, 但需要进一步的大规模研究来确定 CUSECS 的有效性。

### 2.2. 低能量激光治疗(LLLT)

LLLT 是治疗糖尿病足溃疡(DFU)的有效非侵入性和非药物策略。Yuanpei Zhou [5]等纳入 12 项随机对照试验, 通过 Meta 分析显示, 与对照组相比, 治疗组溃疡面积显著减少 30.90%; 此外, 治疗组糖尿病足溃疡完全愈合的可能性是对照组的 4.65 倍低水平光疗可加速伤口愈合并减小糖尿病足溃疡的大小。

### 2.3. 连续局部氧疗(TOT)

一项多中心、基于社区的随机临床实验比较了标准护理(SOC)联合或不联合连续局部氧疗(TOT)在 DFU 或轻微截肢伤口患者中 12 周的效果, SOC 组 18/64 (28.1%)痊愈, 而 SOC 加 TOT 组的痊愈率为 36/81 (44.4%) ( $p = 0.044$ )。两组之间的伤口面积减少有统计学意义: SOC 组平均减少: 40% (标准差(SD) 72.1); SOC 加 TOT 组平均减少: 70% (SD 45.5)。这项研究表明在 SOC 中添加 TOT 有助于难愈性 DFU 患者的伤口愈合[6]。

### 2.4. VHT 疗法

VHT 疗法是一项获得 FDA-510 (k)批准的专利技术。研究发现 VHT 可通过低频, 非接触, 非热离子抗菌保湿喷雾与浓缩局部氧疗(TOT)交替使用治愈慢性难愈合性 DFU; 该研究首先观察 VHT 对以前不愈

合的 DFU 的愈合率和愈合时间的影响, 其次将 VHT 与 SWC, TOT 和高压氧治疗(HBOT)和超声治疗进行比较, 发现了 VHT 可提高溃疡的愈合率, 缩短愈合时间, 且安全性较高[7]。

## 2.5. CO<sub>2</sub> 疗法

Macura M. [8]等将受试者连接至 PVR 系统(一种能将治疗浓度为 99.9%的气态 CO<sub>2</sub> 无创经皮应用于身体、防止患者意外吸入并持续监测周围空气质量的设备)并使用 CO<sub>2</sub> 治疗糖尿病患者, 结果证实经皮应用气态 CO<sub>2</sub> 显著促进了糖尿病患者慢性伤口的愈合。

## 2.6. 冷大气等离子体(CAP)

CAP 被证明可以减少慢性伤口中的细菌负荷。Mirpour S. [9]等发现在 CAP 暴露后细菌载量明显低于暴露前, CAP 可以成为加速糖尿病足溃疡伤口愈合的有效方法。

## 3. 新型敷料

### 3.1. 胶原蛋白敷料

Tiwari S. [10]比较了胶原蛋白敷料与传统敷料(如磺胺嘧啶银、那氟沙星、聚维酮碘)的功效: 实验组 50 名患者给予胶原蛋白敷料进行治疗, 25 例患者进行对照治疗, 发现实验组对糖尿病足溃疡疗效较好。

### 3.2. 氨基酸缓冲次氯酸盐

Eliasson B. [11]等评估了氨基酸缓冲次氯酸盐对覆盖有失活组织的难以愈合的 DFU ( $\geq 50\%$ )的清创作用, 结果表明氨基酸缓冲次氯酸盐在治疗难愈性 DFU 时, 其在溶解和去除失活组织方面有有效且患者耐受性良好。

### 3.3. ENERGI-F703

ENERGI-F703 是一种含有 0.02%腺嘌呤的水凝胶, 作为补充细胞 ATP 水平以加速糖尿病伤口愈合的前药。Young G.-H.等证明了该凝胶在 DFU 患者中的有效性和安全性[12]; 台湾一项多中心随机双盲 II 期临床试验表明 ENERGI-F703 凝胶是一种安全且耐受性良好的慢性糖尿病足部溃疡治疗方法[13]。

### 3.4. 新型脱细胞纯化重组双层基质(PRBM)

Armstrong D.G. [14]等使用 PRBM 治疗的 10 例 DFU 患者中有 9 例在 4 周内完全闭合伤口, 1 例在 12 周内未完全愈合, 平均愈合时间为 2.7 周, 12 周时的平均伤口面积减少率为 99%, 未观察到不良事件或伤口并发症, 这表明 PRBM 可能是治疗糖尿病足溃疡的有效工具。Armstrong D.G. [14]等评估了 PRBM 治疗 DFU 的安全性和初步疗效: 使用 PRBM 治疗的 10 名难治性 DFU 患者有 9 例在 4 周内伤口完全愈合。Armstrong D.G. [15]等设计了一项前瞻性多中心随机试验, 发现使用 PRBM 治疗比使用海藻酸胶原敷料更容易使伤口愈合。

### 3.5. 生物活性玻璃材料

生物活性玻璃材料是生物相容的水溶性材料, 浸入体液中时会释放其组成离子, 可用于伤口的愈合。有研究发现: 与单独使用海藻酸胶原敷料相比, 在敷料中添加硼酸盐基生物活性玻璃纳米纤维显著改善了伤口的愈合, 且较为安全[16]。

### 3.6. BWP

BWP 是一种由明胶, 麦卢卡蜂蜜和羟基磷灰石组成的固体可吸收材料。Rodriguez I.A. [17]等用新型

生物工程伤口产品(BWP)治疗 DFU 患者后发现 BWP 支持伤口愈合。

### 3.7. HD-WM

Fridman R. [18]等评估了新型肝源性伤口基质(HD-WM)治疗难以愈合的 DFU 的能力, 得出结论: HD-WM 在治疗难愈性伤口方面表现良好。

### 3.8. EHO-85

一项为期 8 周、多中心、随机临床试验将新型油橄榄叶提取物水凝胶(EHO-85)与广泛使用的无定形水凝胶进行比较, 证明 DFU 患者 EHO-85 均显著加速伤口愈合[19]。

### 3.9. 蜂蜜

在发展中国家, 蜂蜜作为伤口敷料已经使用了数千年。Khattabi L. [20]等报道了使用摩洛哥蜂蜜作为敷料应用于一名患有 II 型糖尿病 11 年的下肢溃疡患者: 通过使用敷料联合清创, 在大约 12 周(79 天)患者伤口完全愈合, 这可能表明该敷料是 DFU 治疗的良好选择。一项荟萃分析共纳入 12 篇文章, 包括 775 名压疮(PU)、DFU 或 PU 和 DFU 组合的患者, 发现蜂蜜在慢性溃疡治疗中可减少细菌感染, 减轻患者疼痛和水肿, 减少伤口气味, 促进伤口愈合; 还发现蜂蜜在清创和渗出物清除过程中有效[21]。

### 3.10. 富血小板血浆(PRP)

Malekpour Alamdari N. [22]等将 DFU 患者分为对照组(47 名患者每天两次接受常规敷料和磺胺嘧啶银软膏)和病例组(43 名患者每周两次接受 PRP 凝胶, 持续 3 周)并随访 6 个月, 结果表明, PRP 显著提高了 DFU 的愈合率。自体富血小板血浆和真空辅助敷料均能促进伤口的愈合, 有研究报道联合应用自体富血小板血浆和真空辅助封闭敷料较单独应用自体富血小板血浆改善伤口愈合更有效[23]。

## 4. 新型药物

### 4.1. 艾司洛尔

印度一项 27 个中心进行的首次随机, 双盲 3 期临床研究招募了 176 名糖尿病足溃疡受试者, 评估了局部应用艾司洛尔盐酸盐凝胶对未感染糖尿病足溃疡的疗效。研究发现艾司洛尔 + 标准护理组与仅标准护理组相比, 溃疡闭合的平均时间相似, 但组内有着更高的溃疡完全愈合率[24]。

### 4.2. 维生素 D3

维生素 D 缺乏症在 DFU 患者中十分常见, Halschou-Jensen P.M. [25]等评估了口服高剂量(170 微克)和低剂量(20 微克)维生素 D3 对 DFU 疗效的差异, 发现与低剂量维生素 D3 相比, 高剂量维生素 D3 在促进慢性糖尿病足溃疡愈合方面有效。

### 4.3. 益生菌

益生菌可增强机体免疫系统、促进机体抗炎作用并促进感染部位伤口的愈合。Kattankulathur [26]研究得出结论: 与常规治疗组相比, DFU 常规治疗基础上加用益生菌可加速伤口愈合过程。

### 4.4. 银纳米颗粒

银因其众所周知的抗菌特性而被广泛用于治疗细菌感染的预防伤口败血症, 已被掺入市场上的各种产品中作为局部抗菌剂, 如磺胺嘧啶银(Ag-SD)。Ilakkiya V.A. [27]等概述了银纳米颗粒与药物的相关

研究。

## 5. 新型术式

### 5.1. TTT 术

Nie X. [28]等发现, 与传统手术相比, 胫骨横向骨搬运术(TTT)有助于顽固性糖尿病及非糖尿病下肢溃疡的愈合, 并缩短愈合时间。他们认为, 与标准手术治疗相比, TTT 是治疗顽固性非糖尿病足溃疡的有效方法, 但仍需要随机对照试验来证实这些发现。

### 5.2. 骨膜牵张术

骨膜在骨的修复重建中起重要作用, 既往研究也表明骨膜牵张有促进组织再生的作用。Liu J. [29]团队阐述了骨膜牵张术用于治疗糖尿病足溃疡的可能性, 并初步将骨膜牵张用于治疗糖尿病足, 且治疗效果良好; 同时展示了器械、手术方法及典型病例。为后续的临床研究提供借鉴。

### 5.3. 微型水刀清创术

Armstrong D.G. [30]招募了 50 名四周内未愈合的 DFU 患者, 随机分配为微型水刀清创组、锐器清创组, 两组均随访 16 周。研究发现 16 周后水刀组患者的溃疡愈合率高于锐器组, 未愈合者伤口的愈合面积也较高[30]。

### 5.4. 蛆虫清创疗法(MDT)

MDT 在治疗难以愈合的伤口方面重新出现。Nair H.K.R. [31]等报告的 30 名患者均有基础糖尿病, 2 例患者有腿部溃疡, 28 例患者有糖尿病足溃疡; 通过每平方厘米 10 个蛆虫的标准方法施用绝育的露西莉亚幼虫, 并用无菌纱布敷料, 发现 96.6% (29 名患者)的患者实现了最大的伤口清创, 腐烂或坏死组织覆盖率为 $\leq 5\%$ ; 此外, 通过视觉模拟量表评估伤口相关疼痛的减少, 未报告不良事件。这项研究的结果支持使用 MDT 作为管理糖尿病伤口的安全, 有效和具有成本效益的方法。Moya-López J. [32]等通过综述并得出同样的结论, MDT 是一种有效的清创和促进愈合的潜在技术。

## 6. 同种异体移植

Su Y.-N.等[33]文献回顾后认为羊膜移植加 SOC 在治疗慢性 DFU 方面是有效和安全的。Guest J.F.D [34]等发现与标准护理组相比, 第 16 周时, 羊膜移植组中 70%的溃疡和标准护理组中 46%的溃疡实际愈合, 且成本较低。Tettlebach W.H. [35]等确定了脱水人脐带(dHUC)同种异体移植物治疗慢性、不愈合的糖尿病足溃疡(DFU)的安全性和有效性: 用同种异体移植治疗的 DFU 在 12 周内愈合率更高, 为 71/101 (70%), 而藻酸盐敷料的愈合率为 26/54 (48%), 且无不良事件。国外开发了一种源自胎牛真皮(FBADM)的无细胞真皮组织基质, 并在治疗难以愈合的伤口方面显示出有希望的临床结果。Lantis J.C.等[36]比较了使用 FBADM 加 SOC 与单独使用 SOC 在 12 周时治疗难愈性 DFU 的结果。发现 FBADM 组的完全伤口闭合率明显高于 SOC 组, 且愈合时间较快。Scatena A. [37]等的研究证实肌内和病灶周围注射自体外周血单核细胞(PBMNC)可以预防糖尿病患者的截肢。一项临床 I 期研究确定了自体脂肪血管基质(SVF)细胞注射治疗直径大于 3 厘米的不愈合 DFU 安全性及其疗效均较好: 63 例患有慢性 DFU 的 2 型糖尿病患者(均为截肢候选者)接受了  $30 \times 10^6$  SVF 细胞注射到创面治疗, 6 个月时 51 名受试者的 DFU 愈合率为 100%, 8 名受试者的 DFU 愈合率为 $\geq 75\%$ , 三名受试者提前截肢, 一名受试者死亡; 在 12 个月时, 50 名受试者的 DFU 愈合率为 100%, 4 名受试者的康复率为 $\geq 85\%$ , 五名受试者在 6 个月至 12 个月的随访之间死亡,

没有死亡与干预相关[38]。

## 7. 纳米纤维皮肤替代品

Bahmad H.F. [39]等检索确定已发表的 DFU 和纳米纤维研究, 发现静电纺丝纳米技术正被用于生物学领域, 以生产浸渍有伤口愈合、烧伤和糖尿病溃疡药物的聚合物纳米纤维; 这些纳米纤维还能够将细胞接种到其中并在体外培养以合成组织样结构, 纳米纤维皮肤替代品有望治疗 DFU 患者。

糖尿病足溃疡是临床糖尿病患者较常见的并发症, 严重影响着患者的生活质量。国外前沿研究成果值得临床借鉴, 从而提高糖尿病足溃疡的愈合率及愈合时间。

## 参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Armstrong, D.G., Boulton, A.J.M. and Bus, S.A. (2017) Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>
- [3] Zheng, Y., Du, X., Yin, L., *et al.* (2022) Effect of Electrical Stimulation on Patients with Diabetes-Related Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01029-z>
- [4] Hearne, C.L.J., Patton, D., Moore, Z.E., *et al.* (2022) Effectiveness of Combined Modulated Ultrasound and Electric Current Stimulation to Treat Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Wound Care*, **31**, 12-20. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.1.12>
- [5] Zhou, Y., Chia, H.W.A., Tang, H.W.K., *et al.* (2021) Efficacy of Low-Level Light Therapy for Improving Healing of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*, **29**, 34-44. <https://doi.org/10.1111/wrr.12871>
- [6] Serena, T.E., Bullock, N.M., Cole, W., *et al.* (2021) Topical Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Multicentre, Open, Randomised Controlled Clinical Trial. *Journal of Wound Care*, **30**, S7-S14. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup5.S7>
- [7] Kruse, D., Morgan, K., Christensen, J., *et al.* (2021) Treatment of Non-Healing Diabetic Foot Wounds with Vaporized Hyperoxia Therapy in Conjunction with Standard Wound Care. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 20-259. <https://doi.org/10.7547/20-259>
- [8] Macura, M., Ban Frangez, H., Cankar, K., *et al.* (2020) The Effect of Transcutaneous Application of Gaseous CO<sub>2</sub> on Diabetic Chronic Wound Healing—A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *International Wound Journal*, **17**, 1607-1614. <https://doi.org/10.1111/iwj.13436>
- [9] Mirpour, S., Fathollah, S., Mansouri, P., *et al.* (2020) Cold Atmospheric Plasma as an Effective Method to Treat Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 10440. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>
- [10] Tiwari, S. and Tiwari, S. (2022) Study to Assess the Efficacy of Collagen Dressing in Diabetic Foot Ulcer Patients. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, **9**, 10929-10935.
- [11] Eliasson, B., Fagerdahl, A.M., Jönsson, A., *et al.* (2021) Debriding Effect of Amino Acid-Buffered Hypochlorite on Hard-to-Heal Wounds Covered by Devitalised Tissue: Pilot Study. *Journal of Wound Care*, **30**, 455-464. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.6.455>
- [12] Young, G.H., Lin, J.T., Cheng, Y.F., *et al.* (2021) The Efficacy and Safety Trial of Energi-f703 in Diabetic Wound Healing: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Clinical Trial. *Diabetes*, **70**, 447-P. <https://doi.org/10.2337/db21-447-P>
- [13] Yang, J.Y., Chen, C.C., Chang, S.C., *et al.* (2022) ENERGI-F703 Gel, as a New Topical Treatment for Diabetic Foot and Leg Ulcers: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase II Trial. *eClinicalMedicine*, **51**, Article ID: 101497. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101497>
- [14] Armstrong, D.G., Orgill, D.P., Galiano, R.D., *et al.* (2020) An Observational Pilot Study Using a Purified Reconstituted Bilayer Matrix to Treat Non-Healing Diabetic Foot Ulcers. *International Wound Journal*, **17**, 966-973. <https://doi.org/10.1111/iwj.13353>

- [15] Armstrong, D.G., Orgill, D.P., Galiano, R.D., *et al.* (2022) Use of a Purified Reconstituted Bilayer Matrix in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers Improves Patient Outcomes vs Standard of Care: Results of a Prospective Randomised Controlled Multi-Centre Clinical Trial. *International Wound Journal*, **19**, 1197-1209. <https://doi.org/10.1111/iwj.13715>
- [16] Armstrong, D.G., Orgill, D.P., Galiano, R.D., *et al.* (2022) A Multi-Centre, Single-Blinded Randomised Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Resorbable Glass Fibre Matrix in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *International Wound Journal*, **19**, 791-801. <https://doi.org/10.1111/iwj.13675>
- [17] Rodriguez, I.A., Strombergsson, A., Weinstein, R., *et al.* (2020) Preliminary Clinical Evaluation Using a Novel Bioengineered Wound Product to Treat Lower Extremity Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. <https://doi.org/10.1177/1534734620968378>
- [18] Fridman, R., Rafat, P., Van Gils, C.C., *et al.* (2020) Treatment of Hard-to-Heal Diabetic Foot Ulcers with a Hepatic-Derived Wound Matrix. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, **32**, 244-252.
- [19] Verdú-Soriano, J., De Cristino-Espinar, M., Luna-Morales, S., *et al.* (2022) Superiority of a Novel Multifunctional Amorphous Hydrogel Containing *Olea europaea* Leaf Extract (EHO-85) for the Treatment of Skin Ulcers: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 1260. <https://doi.org/10.3390/jcm11051260>
- [20] Khattabi, L., Raghay, K., Dakkach, M., *et al.* (2022) Complete Healing and Short-Term Treatment by Argania Honey Dressing in a Venous Leg Ulcer: A Case Report. *Current Traditional Medicine*, **8**, 175-179. <https://doi.org/10.2174/2215083807666210913105216>
- [21] Pereira, G.F., Balmith, M. and Nell, M. (2021) The Efficacy of Honey as an Alternative to Standard Antiseptic Care in the Treatment of Chronic Pressure Ulcers and Diabetic Foot Ulcers in Adults. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **14**, 37-47. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i11.42560>
- [22] Malekpour Alamdari, N., Shafiee, A., Mirmohseni, A., *et al.* (2021) Evaluation of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Healing of Clean Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial in Tehran, Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, **15**, 621-626. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.005>
- [23] Arora, K., Chaudhary, P. and Kapila, R. (2022) Proficiency of Topical Platelet-Rich Plasma with Vacuum-Assisted Closure over Platelet-Rich Plasma Alone in Diabetic Foot Ulcers—A Clinical Prospective Comparative Study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, **12**, 1414-1420. <https://doi.org/10.5455/njppp.2022.12.00135202219012022>
- [24] Rastogi, A., Kulkarni, S.A., Deshpande, S.K., *et al.* (2022) Novel Topical Esmolol Hydrochloride for Diabetic Foot Ulcer: Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study. *Diabetologia*, **65**, S12-S13.
- [25] Halschou-Jensen, P.M., Sauer, J., Bouchelouche, P., *et al.* (2021) Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers after High-Dose Vitamin D: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. <https://doi.org/10.1177/15347346211020268>
- [26] Unnikrishnan, E.S., Balaji, D., Bharath, V., *et al.* (2022) Comparative Study of Healing of Diabetic Foot Ulcers between Conventional Method and Local Application of Probiotics. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, **13**, 330-338. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v13i3.2501>
- [27] Ilakkiya, V.A., Das, S.K., Roselin, R.B., *et al.* (2021) Assessment on Diabetic Wound Management Using Silver Nanoparticles. *Pharma Times*, **53**, 10-18.
- [28] Nie, X., Kuang, X., Liu, G., *et al.* (2021) Tibial Cortex Transverse Transport Facilitating Healing in Patients with Recalcitrant Non-Diabetic Leg Ulcers. *Journal of Orthopaedic Translation*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.11.001>
- [29] Liu, J., Hua, Q., Li, S., *et al.* (2022) Periosteum Distraction for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: Theoretical Basis and Clinical Verification. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, **26**, 5236-5241.
- [30] Armstrong, D.G. and Zelen, C. (2022) 30-LB: Multicenter, Randomized Controlled Clinical Investigation Evaluating a Unique Micro Water Jet Technology Device versus Standard Debridement in the Treatment of Diabetic Foot. *Diabetes*, **71**, 30-LB. <https://doi.org/10.2337/db22-30-LB>
- [31] Nair, H.K.R., Ahmad, N.W., Ismail, A.A., *et al.* (2021) Maggot Debridement Therapy to Treat Hard-to-Heal Diabetic Foot Ulcers: A Single-Centre Study. *Journal of Wound Care*, **30**, S30-S36. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup12.S30>
- [32] Moya-López, J., Costela-Ruiz, V., García-Recio, E., *et al.* (2020) Advantages of Maggot Debridement Therapy for Chronic Wounds: A Bibliographic Review. *Advances in Skin & Wound Care*, **33**, 515-525. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000695776.26946.68>
- [33] Su, Y.N., Zhao, D.Y., Li, Y.H., *et al.* (2020) Human Amniotic Membrane Allograft, a Novel Treatment for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *International Wound*

- Journal*, **17**, 753-764. <https://doi.org/10.1111/iwj.13318>
- [34] Guest, J.F., Atkin, L. and Aitkins, C. (2021) Potential Cost-Effectiveness of Using Adjunctive Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allograft in the Management of Non-Healing Diabetic Foot Ulcers in the United Kingdom. *International Wound Journal*, **18**, 889-901. <https://doi.org/10.1111/iwj.13591>
- [35] Tettlebach, W.H., Cazzell, S., Sigal, F., *et al.* (2020) A Multi-Center Prospective Randomized Controlled Comparative Parallel Study of Dehydrated Human Umbilical Cord Allograft for the Treatment Of Diabetic Foot Ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, **28**, A13.
- [36] Lantis, J.C., Snyder, R., Reyzelman, A.M., *et al.* (2021) Fetal Bovine Acellular Dermal Matrix for the Closure of Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Randomised Controlled Trial. *Journal of Wound Care*, **30**, S18-S27. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup7.S18>
- [37] Scatena, A., Petruzzi, P., Maioli, F., *et al.* (2021) Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2213. <https://doi.org/10.3390/jcm10102213>
- [38] Carstens, M.H., Quintana, F.J., Calderwood, S.T., *et al.* (2021) Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers with Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cell Injections: Safety and Evidence of Efficacy at 1 Year. *Stem Cells Translational Medicine*, **10**, 1138-1147. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0497>
- [39] Bahmad, H.F., Poppiti, R. and Alexis, J. (2021) Nanotherapeutic Approach to Treat Diabetic Foot Ulcers Using Tissue-Engineered Nanofiber Skin Substitutes: A Review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, **15**, 487-491. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.025>