

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.012

论著·临床

度拉糖肽促进糖尿病足溃疡患者溃疡愈合的临床研究

杜廷芬, 马君, 吴燕林, 李丹, 王跃臻



基金项目: 河北省 2021 年度医学科学研究计划项目(20211120)

作者单位: 075000 河北省张家口第一医院内分泌科

通信作者: 马君, E-mail: du917497565@163.com

【摘要】 **目的** 分析度拉糖肽在促进糖尿病足溃疡患者溃疡愈合中的应用价值。**方法** 选取 2021 年 3 月—2022 年 6 月河北省张家口第一医院东院区内分泌科收治糖尿病足溃疡患者 92 例作为研究对象,按照随机数字表法按 1:1 比例分为对照组、观察组,各 46 例。对照组采用常规治疗,观察组在对照组基础上加用度拉糖肽治疗。治疗 8 周后比较 2 组临床疗效、溃疡愈合率,观察溃疡面积、溃疡局部症状评分(创面深度、腐肉覆盖、红肿范围、分泌物、肉芽情况)、创面炎症因子水平[环氧化酶-2(COX-2)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、血管生成因子水平[血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)]及不良反应发生率。**结果** 治疗 8 周后,观察组总有效率高于对照组(93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.390/0.036$);观察组溃疡面积小于对照组,溃疡愈合率大于对照组($t/P=4.901/<0.001$, 4.438/ <0.001),观察组创面深度、腐肉覆盖、红肿范围、分泌物、肉芽情况评分低于对照组($t/P=2.992/0.004$, 3.606/ 0.001 , 4.166/ <0.001 , 2.921/ 0.004 , 3.440/ 0.001);治疗 8 周后,观察组创面内 COX-2、IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组($t/P=5.749/<0.001$, 2.548/ 0.013 , 3.957/ <0.001),血清 VEGF、bFGF 水平高于对照组, PEDF 水平低于对照组($t/P=2.952/0.004$, 3.274/ 0.002 , 5.069/ <0.001);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 度拉糖肽在糖尿病足溃疡患者中应用效果显著,可有效促使溃疡愈合,减轻溃疡局部症状,降低创面炎症反应,调节血管生成因子表达,且安全性高。

【关键词】 糖尿病足溃疡;度拉糖肽;溃疡愈合;炎症反应;血管生成因子**【中图分类号】** R587.2**【文献标识码】** A

Clinical study of durateptide promoting ulcer healing in patients with diabetic foot ulcer Du Yanfen, Ma Jun, Wu Yanlin, Li Dan, Wang Yuezhen. Department of Endocrinology, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China
Corresponding author: Ma Jun, E-mail: du917497565@163.com

Funding program: Hebei Province 2021 Medical Science Research Plan Project (20211120)

【Abstract】 **Objective** To analyze the application value of dulaglutide in promoting ulcer healing in patients with Diabetic foot ulcer. **Methods** From March 2021 to June 2022, 92 patients with diabetic foot ulcer who were admitted to the Endocrinology Department of the East Hospital of Zhangjiakou First Hospital in Hebei Province were selected as the study subjects. According to the random number table method, they were divided into the control group and the observation group according to the ratio of 1:1, with 46 cases in each group. The control group received routine treatment, while the observation group received treatment with Dulaglutide in addition to the control group. After 8 weeks of treatment, compare the clinical efficacy and ulcer healing rate between the two groups, observe the ulcer area, ulcer local symptom score (wound depth, carrion coverage, redness and swelling range, secretions, granulation situation), and levels of inflammatory factors on the wound surface [cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)], The level of angiogenic factors [Vascular endothelial growth factor (VEGF), basic Fibroblast growth factor (bFGF), pigment epithelium derived factor (PEDF)] and the incidence of adverse reactions. **Results** After 8 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.390/0.036$); The ulcer area in the observation group was smaller than that in the control group, and the ulcer healing rate was higher than that in the control group ($t/P=4.901/<0.001$, 4.438/ <0.001). The wound depth, carrion coverage, swelling range, secretion, and granulation score in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=2.992/0.004$, 3.606/ 0.001 ,

4.166/ <0.001, 2.921/0.004, 3.440/0.001); After 8 weeks of treatment, COX-2, IL-1 β and TNF- α level in the wound of the observation group levels were lower than the control group ($t/P=5.749/0.001, 2.548/0.013, 3.957/0.001$), serum VEGF and bFGF levels were higher than the control group, and PEDF levels were lower than the control group ($t/P=2.952/0.004, 3.274/0.002, 5.069/0.001$); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Dulagopeptide has a significant effect in patients with Diabetic foot ulcer, which can effectively promote ulcer healing, alleviate local symptoms of ulcer, reduce wound inflammatory response, regulate the expression of angiogenic factors, and has high safety.

【Key words】 Diabetic foot ulcer; Durotide; Ulcer healing; Inflammation; Angiogenic factor

糖尿病足为糖尿病最严重并发症之一,约 33% 糖尿病患者会发生感染,从而出现糖尿病足溃疡,其具有较高致残率,是造成糖尿病患者非创伤性截肢的重要原因^[1-2]。糖尿病足溃疡往往迁延不愈,除有效控制血糖、促使溃疡愈合,还需关注现有降糖药物是否具有除降糖外的促创面愈合作用,从而优化糖尿病足溃疡治疗方案^[3]。研究指出,胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 不仅具有降糖效果,还具有降脂、降低心血管疾病发生率效果,常用于糖尿病的治疗^[4-5]。且相关动物实验表明, GLP-1RA 还具有促进血管生成、抗炎、抗氧化作用,对于糖尿病足溃疡的治疗具有一定促进作用,或许可成为糖尿病足溃疡的潜在靶向药物^[6]。但目前国内尚缺乏相关研究报道,基于此,本研究尝试探究新型 GLP-1RA 度拉糖肽在促进糖尿病足溃疡患者溃疡愈合中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2022 年 6 月河北省张家口第一医院东院区内分泌科收治糖尿病足溃疡患者 92 例作为研究对象,按照随机数字表法按 1:1 比例分为对照组、观察组,各 46 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (K20210208008),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①糖尿病均符合《国家基层糖尿病防治管理指南(2018)》^[7] 诊断标准;糖尿病足溃疡均符合《中国糖尿病足防治指南(2019 版)》(I)^[8] 中相关诊断标准;②均为 2 型糖尿病;③依从性良好,均可配合完成相关检查、治疗。(2) 排除标准:①精神异常、认知障碍;②合并重要器官功能障碍;③存在免疫、血液、内分泌系统疾病;④其他原因导致的足部溃疡;⑤伴恶性肿瘤;⑥存在糖尿病其他并发症;⑦对本研究涉及药物过敏。

1.3 治疗方法 对照组:采用常规对症治疗,包括抗感染、控制血压、血脂、创面清理,同时采用降糖药物(非度拉糖肽类药物)控制血糖水平。观察组:在对照

组基础上加用度拉糖肽 (Eli Lilly Nederland B. V.) 每次 1.5 mg 皮下注射,每周 1 次。2 组均治疗 8 周。

表 1 对照组与观察组糖尿病足溃疡患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of Diabetic foot ulcer patients between the control group and the observation group

项 目	对照组 (n=46)	观察组 (n=46)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
性别(男/女)	28/18	26/20	0.179	0.672
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.53 \pm 5.01	64.16 \pm 4.11	1.434	0.155
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.89 \pm 1.60	22.98 \pm 1.48	0.280	0.780
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$, 年)	11.36 \pm 2.12	11.05 \pm 2.06	0.711	0.479
溃疡时间($\bar{x} \pm s$, d)	18.01 \pm 4.37	18.25 \pm 4.85	0.249	0.804
Wanger 分级				
2 级	9(19.57)	12(26.09)	0.243	0.808
[例(%)]				
3 级	24(52.17)	20(43.48)		
4 级	13(28.26)	14(30.43)		
高血压[例(%)]	26(56.52)	29(63.04)	0.407	0.524
冠心病[例(%)]	18(39.13)	16(34.78)	0.187	0.666
糖尿病家族史[例(%)]	16(34.78)	20(43.48)	0.730	0.393

1.4 观测指标与方法

1.4.1 观察糖尿病足溃疡:记录 2 组治疗前、治疗 8 周后溃疡愈合情况,包括溃疡面积、溃疡愈合率。

1.4.2 溃疡局部症状评分:比较 2 组治疗前、治疗 8 周后溃疡局部症状评分,包括创面深度、腐肉覆盖、红肿范围、分泌物、肉芽情况,其中创面深度:0 分(愈合),2 分 (<0.5 cm),4 分(0.5 ~ 1 cm),6 分(>1 cm);腐肉覆盖:0 分(无腐肉覆盖),2 分(<30% 腐肉覆盖),4 分(30% ~ 70% 腐肉覆盖),6 分(>70% 腐肉覆盖);红肿范围:0 分(无红肿),2 分(距伤口边缘 <1 cm),4 分(距伤口边缘 1 ~ 3 cm),6 分(距伤口边缘 >3 cm);分泌物:0 分(无分泌物),2 分(血清样分泌物),4 分(脓液稠厚分泌物),6 分(脓液稠厚,臭秽);肉芽情况:0 分(愈合),2 分(肉芽红活,呈小颗粒状),4 分(肉芽淡红或暗红),6 分(肉芽水肿,肉色不鲜)。

1.4.3 创面炎症因子水平检测:于 2 组治疗前、治疗 8 周后取创面组织,置于自动匀浆机(浙江恒岳仪器有限公司,新芝 SCIENTZ-DY200)匀浆,提取匀浆液,离心取上清液,以酶联免疫吸附法测定环氧化酶-2

(COX-2)、白介素 1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α), 试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.4.4 血清血管生成因子检测: 于治疗前后取患者空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取血清, 以酶联免疫吸附法测定血管生成因子水平[血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)], 试剂盒购自杭州联科生物公司。

1.4.5 不良反应发生率: 记录 2 组治疗期间不良反应发生情况, 包括恶心、呕吐、腹泻、胃胀气等。

1.5 疗效评价标准^[9] 症状消失, 溃疡愈合为临床治愈; 溃疡愈合 > 80%, 症状明显改善为显效; 溃疡愈合 50% ~ 80%, 症状有所减轻为有效; 未达到上述标准为无效。总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用独立样本 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内对比采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 8 周后, 观察组总有效率为 93.48%, 高于对照组的 78.26%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 对照组、观察组糖尿病足溃疡患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy of Diabetic foot ulcer patients between the control group and the observation group

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	46	6(13.04)	16(34.78)	14(30.43)	10(21.74)	78.26
观察组	46	10(21.74)	15(32.61)	18(39.13)	3(6.52)	93.48
U/χ^2 值			$U = 3.125$			$\chi^2 = 4.390$
P 值			0.041			0.036

表 3 对照组、观察组糖尿病足溃疡患者治疗前后溃疡局部症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab. 3 Comparison of ulcer local symptom scores of Diabetic foot ulcer patients in the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	创面深度	腐肉覆盖	红肿范围	分泌物	肉芽情况
对照组	治疗前	3.39 ± 0.97	4.05 ± 1.06	4.09 ± 1.12	3.71 ± 0.83	4.14 ± 0.99
(n=46)	治疗 8 周后	1.63 ± 0.65	2.48 ± 0.62	1.94 ± 0.56	2.06 ± 0.81	2.61 ± 0.64
观察组	治疗前	3.47 ± 1.08	4.14 ± 1.14	4.03 ± 1.05	3.58 ± 0.79	4.20 ± 0.91
(n=46)	治疗 8 周后	1.26 ± 0.53	2.01 ± 0.63	1.51 ± 0.42	1.61 ± 0.66	2.14 ± 0.67
t/P 对照组内值		10.223/ <0.001	8.671/ <0.001	11.645/ <0.001	9.649/ <0.001	8.803/ <0.001
t/P 观察组内值		12.459/ <0.001	11.091/ <0.001	15.113/ <0.001	12.979/ <0.001	12.364/ <0.001
t/P 治后组间值		2.992/ 0.004	3.606/ 0.001	4.166/ <0.001	2.921/ 0.004	3.440/ 0.001

2.2 2 组溃疡愈合情况比较 2 组治疗前溃疡面积比较, 差异无统计学意义 [(14.52 ± 3.01) cm² vs. (14.01 ± 3.25) cm², $P > 0.05$]; 治疗 8 周后 2 组溃疡面积均较治疗前缩小, 且观察组显著小于对照组 [(5.54 ± 1.21) cm² vs. (7.26 ± 2.05) cm², $t = 4.901$, $P < 0.001$]. 观察组溃疡愈合率高于对照组 [(72.65 ± 10.21)% vs. (63.77 ± 8.94)% , $t = 4.438$, $P < 0.001$].

2.3 2 组治疗前后溃疡局部症状评分比较 2 组治疗前创面深度、腐肉覆盖、红肿范围、分泌物、肉芽情况评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周后 2 组创面深度、腐肉覆盖、红肿范围、分泌物、肉芽情况评分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组治疗前后创面炎性因子水平比较 2 组治疗前创面内 COX-2、IL-1β、TNF-α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周后 2 组创面内 COX-2、IL-1β、TNF-α 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 2 组治疗前后血管生成因子水平比较 2 组治疗前血清 VEGF、bFGF、PEDF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周后 2 组血清 VEGF、bFGF 升

表 4 对照组、观察组糖尿病足溃疡患者治疗前后创面炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the levels of inflammatory factors on the wound surface of Diabetic foot ulcer patients in the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	COX-2 (ng/L)	IL-1β (μg/L)	TNF-α (ng/L)
对照组	治疗前	12.96 ± 2.51	9.69 ± 2.07	87.64 ± 19.44
(n=46)	治疗 8 周后	10.05 ± 1.72	5.27 ± 1.23	60.54 ± 11.56
观察组	治疗前	13.21 ± 2.62	9.24 ± 2.43	90.27 ± 16.35
(n=46)	治疗 8 周后	8.11 ± 1.51	4.66 ± 1.06	51.46 ± 10.42
t/P 对照组内值		6.486/ <0.001	12.450/ <0.001	8.127/ <0.001
t/P 观察组内值		11.439/ <0.001	11.717/ <0.001	13.577/ <0.001
t/P 治后组间值		5.749/ <0.001	2.548/ 0.013	3.957/ <0.001

2.5 2 组治疗前后血管生成因子水平比较 2 组治疗前血清 VEGF、bFGF、PEDF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周后 2 组血清 VEGF、bFGF 升

高, PEDF 水平降低, 且观察组升高/降低幅度大于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 对照组、观察组糖尿病足溃疡患者治疗前后血管生成因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of angiogenic factor levels between the control group and the observation group before and after treatment in patients with Diabetic foot ulcer

组别	时间	VEGF(ng/L)	bFGF(ng/L)	PEDF(mg/L)
对照组 (n=46)	治疗前	52.14 ± 11.09	101.21 ± 18.97	6.22 ± 1.61
	治疗 8 周后	79.51 ± 14.18	169.62 ± 20.44	4.09 ± 0.81
观察组 (n=46)	治疗前	50.12 ± 10.23	96.36 ± 21.25	6.31 ± 1.52
	治疗 8 周后	88.56 ± 15.21	184.23 ± 22.32	3.27 ± 0.74
t/P 对照组内值		10.312/ <0.001	16.638/ <0.001	8.016/ <0.001
t/P 观察组内值		14.223/ <0.001	19.338/ <0.001	12.196/ <0.001
t/P 治后组间值		2.952/ 0.004	3.274/ 0.002	5.069/ <0.001

2.6 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P = 0.111/0.740$), 见表 6。

表 6 对照组、观察组糖尿病足溃疡患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Incidence of adverse reactions in patients with Diabetic foot ulcer in the control group and the observation group Comparison

组别	例数	恶心	呕吐	腹泻	胃胀气	总发生率(%)
对照组	46	1(2.17)	1(2.17)	0	1(2.17)	6.52
观察组	46	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	0	8.70

3 讨论

糖尿病足为糖尿病常见并发症, 其发生是由于机体长期处于高血糖状态导致周围神经、下肢血管发生病变, 使足部深层组织破坏、溃疡、感染等, 若治疗不及时, 可引发全身性感染、严重关节病, 进而截肢, 甚至死亡, 对患者生命安全产生严重威胁, 糖尿病足已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因之一^[10]。

针对糖尿病足的治疗多通过降糖、调脂、降压、营养支持、对患足进行局部清创换药等基础治疗, 并根据患者情况予以抗生素控制感染, 使用抗血小板、扩血管、抗凝药物改善下肢血液循环等^[11]。但鉴于糖尿病足患者溃疡愈合困难、治疗花费巨大, 同时面临高截肢率风险, 近年来我国糖尿病足住院医疗费用显著增长, 给家庭及社会带来沉重卫生及经济负担。因此, 除有效控制血糖外, 还应关注现有降糖药物是否具有创面愈合的降糖外效果, 从而优化糖尿病足溃疡治疗方法。GLP-1 属于多肽类激素, 其由小肠下段的 L 细胞分泌,

可通过葡萄糖浓度依赖方式降低血糖, 同时还可保护胰岛 β 细胞, 但天然 GLP-1 易被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 分解, 为使 GLP-1 更好地发挥作用, 临床研发出 GLP-1RA, 其具有与 GLP-1 类似的作用, 可通过葡萄糖浓度依赖性形式促使胰岛素分泌, 从而控制血糖水平, 还可降脂、降压、减轻体质量、减少心血管疾病的发生, 目前已广泛应用于糖尿病的临床治疗^[12]。近年来随着研究深入发现, GLP-1RA 不仅具有降糖效果, 还能通过激活角质形成细胞中的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路促进创面愈合, 在降低糖尿病患者截肢率中具有重要意义^[13-14]。度拉糖肽为新型 GLP-1RA, 2019 年在我国上市, 其与 GLP-1 有 90% 的同源性, 是一种周期制剂, 半衰期长, 每周只需注射 1 次, 可提升患者治疗依从性, 且度拉糖肽在糖尿病的治疗中安全有效^[15]。本研究在常规治疗的基础上加用度拉糖肽治疗糖尿病足溃疡患者, 发现不仅疗效显著提升, 还可促使溃疡愈合, 减轻溃疡局部症状, 表明度拉糖肽不仅具有降糖效果, 还可促使溃疡愈合。此外采用度拉糖肽治疗并未明显增加药物不良反应, 安全性较好。对于糖尿病足患者可优先考虑采用度拉糖肽进行降糖治疗。

研究指出, 在糖尿病足溃疡的发展过程中创面内持续激活的炎性反应影响创面修复, 是造成溃疡迁延不愈的重要原因; 其次血管生成在糖尿病足溃疡愈合中同样具有重要作用^[16-17]。为进一步探究度拉糖肽促使糖尿病足患者溃疡愈合的相关机制, 本研究围绕创面炎性因子及血清生长因子进行分析。COX-2、IL-1 β 、TNF- α 为常见炎性因子, 其中 TNF- α 由单核巨噬细胞分泌, 具有较强的促炎效果; IL-1 β 为白介素家族中促炎活性成员之一, 能促使炎性细胞活化、浸润, 加重机体炎性反应; 有研究证实, TNF- α 、IL-1 β 在糖尿病足溃疡的发生、发展中具有重要作用^[18-19]。COX-2 为重要炎性因子, 是前列腺素内氧化酶还原酶, 在多种炎性反应密切相关的细胞中表达, 糖尿病患者在高糖状态下使 COX-2 表达增加, 引起外周血管病变, 从而促使足溃疡的发生^[20]。本研究通过检测治疗前后创面内炎性因子水平发现, 治疗后观察组创面内 COX-2、IL-1 β 、TNF- α 水平较对照组低, 说明度拉糖肽可降低创面内炎性因子水平, 从而促使局部症状改善、溃疡愈合, 这可能是观察组效果显著的原因之一。此外, 伤口愈合过程中血管生成具有重要作用, VEGF 可促使血管内皮细胞增殖, 促进血管生成, 而糖尿病足患者 VEGF 水平明显降低, 导致溃疡难以愈合; bFGF 可促使内皮细胞增殖, 促进内皮细胞分泌 VEGF, 有助于新

生血管生成,其水平增加有助于糖尿病足溃疡愈合^[21]。PEDF 为抑制血管生成因子,能对 Wnt/ β -catenin 信号通路产生影响,抑制内皮祖细胞活化、增殖,从而影响血管生成及溃疡愈合^[22]。本研究数据显示,治疗后观察组血清 VEGF、bFGF、PEDF 水平均得到改善,由此推测度拉糖肽能调节血管生成因子表达,促进血管新生,为溃疡愈合提供有利条件,从而促使溃疡愈合,减轻溃疡局部症状,但具体相关机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,度拉糖肽在糖尿病足溃疡患者中应用效果显著,可有效促使溃疡愈合,减轻溃疡局部症状,降低创面炎症反应,调节血管生成因子表达,且安全性高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杜延芬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马君、王跃臻:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;吴燕林:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李丹:进行统计学分析

参考文献

[1] Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(1): 183-210. DOI: 10.1111/iwj.13010.

[2] Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment [J]. *Semin Vasc Surg*, 2018, 31(2-4): 43-48. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.

[3] Brocco E, Ninkovic S, Marin M, et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2018, 59(5): 670-684. DOI: 10.23736/S0021-9509.18.10606-9.

[4] 闫坤,原丽敏,张培育,等. PPAR α 激动剂联合 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者 Omentin-1、Asprosin 水平的影响 [J]. *广东医学*, 2022, 43(1): 90-93. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20210643. Yan K, Yuan LM, Zhang PY, et al. Effects of PPAR α agonists combined with GLP-1 RAs on Omentin-1 and Asprosin levels in type 2 diabetes mellitus [J]. *Guangdong Medicine*, 2022, 43(1): 90-93. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20210643.

[5] Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: A new avenue for GLP-1 receptor agonists [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(8): 2695-2709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285.

[6] Roan JN, Cheng HN, Young CC, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analogue, accelerates diabetic wound healing [J]. *J Surg Res*, 2017, 208(1): 93-103. DOI: 10.1016/j.jss.2016.09.024.

[7] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 885-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003. Diabetology Branch of Chinese Medical Association, National Office of Diabetes Prevention and Control. National diabetes prevention and management at the grass-roots level guide (2018) [J]. *Chinese In-*

ternal Medicine, 2018, 57(12): 885-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003.

[8] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(I) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 92-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004. Chinese Society of Diabetes, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society of Tissue Repair and Regeneration. China's prevention and cure of diabetic foot guide (2019 edition) (I) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2019, 11(2): 92-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.

[9] Pérez-Panero AJ, Ruiz-Munoz M, Cuesta-Vargas AI, et al. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(35): e16877. DOI: 10.1097/MD.00000000000016877.

[10] Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer [J]. *J Foot Ankle Res*, 2020, 13(1): 16. DOI: 10.1186/s13047-020-00383-2.

[11] Ferraresi R, Casini A, Caminiti M, et al. Multidisciplinary approach to diabetic foot: A challenge of expertises [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018, 19(9): 495-503. DOI: 10.1714/2951.29668.

[12] 郑晓辉,宋轶萱,史桂玲,等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1): 184-188. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.038. Zheng XH, Song YX, Shi GL, et al. Clinical progress in the treatment of type 2 diabetes mellitus with Duraglutide [J]. *Modern Medicine and Clinic*, 2020, 35(1): 184-188. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.038.

[13] 刘晓霞,刘晶,高晓芳,等. 胰高血糖素样肽-1 类似物利拉鲁肽对高糖环境下人脐静脉内皮细胞自噬的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(2): 113-119. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.02.04. Liu XX, Liu J, Gao XF, et al. Effects of Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on autophagy of human umbilical vein endothelial cells in high glucose environment [J]. *Chinese Journal of Medical Sciences*, 2019, 44(2): 113-119. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.02.04.

[14] Du Y, Bai L, Fan B, et al. Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists on diabetic foot-related extremity amputation in patients with T2DM: A meta-analysis [J]. *Prim Care Diabetes*, 2022, 16(1): 156-161. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.12.007.

[15] 吴嘉鸣,马亚楠,吴巧娟,等. 利拉鲁肽、度拉糖肽、贝那鲁肽治疗初发肥胖 2 型糖尿病患者 TIR 的对比研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(3): 350-354. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2022.03.021. Wu JM, Ma YN, Wu QJ, et al. Comparative study of Liraglutide, Duraglutide and Benarlutide on TIR of newly obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2022, 43(3): 350-354. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2022.03.021.

[16] Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, et al. Pharmacological control of inflammation in wound healing [J]. *J Tissue Viability*, 2019, 28(4): 218-222. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.09.002. (下转 750 页)

- endothelial nitric oxide synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(25):9056-9061. DOI:10.1073/pnas.0409594102.
- [11] Li Q, Youn JY, Siu KL, et al. Knockout of dihydrofolate reductase in mice induces hypertension and abdominal aortic aneurysm via mitochondrial dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101185. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101185.
- [12] Siu KL, Miao XN, Cai H. Recoupling of eNOS with folic acid prevents abdominal aortic aneurysm formation in angiotensin II-infused apolipoprotein E null mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88899. DOI: 10.1371/journal.pone.0088899.
- [13] Climent M, Quintavalle M, Miragoli M, et al. TGF β triggers miR-143/145 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells. thereby modulating vessel stabilization [J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1753-1764. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.305178.
- [14] Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Munoz C, Blanco-Colio LM. Cellular crosstalk between endothelial and smooth muscle cells in vascular wall remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):1806-1811. DOI: 10.3390/ijms22147284.
- [15] Quintana RA, Taylor WR. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607-618. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313187.
- [16] Bararu Bojan Bararu I, Plesoianu CE, Badulescu OV, et al. Molecular and cellular mechanisms involved in aortic wall aneurysm development[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(2):253. DOI:10.3390/diagnostics13020253.
- [17] 王曰伟, 李君, 赵宗刚 等. 人腹主动脉瘤组织 MMP-2 和 MMP-9 表达及意义[J]. *青岛大学医学院学报*, 2013, 49(4):303-306. DOI:10.7666/d.y1096692.
- Wang YW, Li J, Zhao ZG, et al. The expression and significance of MMP-2 and MMP-9 in human abdominal aortic aneurysm [J]. *Journal of Qingdao University School of Medicine*, 2013, 49(4):303-306. DOI:10.7666/d.y1096692.
- [18] Okrzeja J, Karwowska A, Blachnio-Zabielska A. The role of obesity, inflammation and sphingolipids in the development of an abdominal aortic aneurysm [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12):2438. DOI: 10.3390/nu14122438.
- [19] 张燕萍, 王敏, 甘树杰. 组织 CD3⁺CD68⁺MMP-2 与 MMP-9 对患者腹主动脉瘤病情发生发展的影响 [J]. *河北医学*, 2019, 25(4):551-554. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.007.
- Zhang YP, Wang M, Gan SJ. Effects of tissue CD3⁺CD68⁺MMP-2 and MMP-9 on the development of abdominal aortic aneurysm in patients [J]. *Hebei Medicine*, 2019, 25(4):551-554. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.007.
- [20] Kundu S, Munjal C, Tyagi N, et al. Folic acid improves inner ear vascularization in hyperhomocysteinemic mice [J]. *Hear Res*, 2012, 284(1-2):42-51. DOI:10.1172/JCI15334.
- [21] Mutavdzin S, Gopcevic K, Stankovic S, et al. The effect of folic acid administration on cardiac tissue matrix metalloproteinase activity and hepatorenal biomarkers in diabetic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(9):893-901. DOI:10.1139/cjpp-2019-0027.
- [22] Kundu S, Munjal C, Tyagi N, et al. Folic acid improves inner ear vascularization in hyperhomocysteinemic mice [J]. *Hear Res*, 2012, 284(1-2):42-51. DOI:10.1016/j.heares.2011.12.006.

(收稿日期:2022-12-03)

(上接 739 页)

- [17] 占利民, 王晨, 孙群, 等. 糖尿病足发病机制研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9):2301-2303. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.09.096.
- Zhan LM, Wang C, Sun Q, et al. Research progress on pathogenesis of diabetic foot [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2018, 38(9):2301-2303. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.09.096.
- [18] 苏彰慧, 张虹. 中药配方颗粒箍围法联合愈合方治疗糖尿病足对血清 C 肽及表皮细胞生长因子水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(8):99-102. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2022.08.028.
- Su ZH, Zhang H. Effects of Chinese herbal formula granule hoop method combined with Juyu prescription on serum C-peptide and epidermal growth factor levels in diabetic foot treatment [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 49(8):99-102. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2022.08.028.
- [19] 王树华, 胡欢乐, 齐志娟, 等. 2 型糖尿病足患者 ApoB/ApoA1 及其炎症指标检测结果分析 [J]. *海南医学*, 2021, 32(3):301-304. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.03.008.
- Wang SH, Hu HL, Qi ZJ, et al. Analysis of ApoB/ApoA1 and its inflammatory markers in patients with type 2 diabetic foot [J]. *Hainan Medical Science*, 2021, 32(3):301-304. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.03.008.
- [20] 王广勇, 马萍, 王菲菲, 等. 当归补血汤合二妙散对糖尿病足疼痛程度及 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 水平的干预作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8):136-139. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.030.
- Wang GY, Ma P, Wang FF, et al. Effect of Angelica Buxue Decoction and Ermiao SAN on the pain degree of diabetic foot and levels of TNF- α , IL-1 β and COX-2 [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 40(8):136-139. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.030.
- [21] 陈芳, 孙付宝, 陈小将, 等. 糖尿病足患者血清 VEGF、bFGF 水平与下肢血管病变程度的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(17):1856-1859. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2021.17.019.
- Chen F, Sun FB, Chen XJ, et al. Relationship between serum VEGF and bFGF levels and lower extremity vascular lesion in diabetic foot patients [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2021, 20(17):1856-1859. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2021.17.019.
- [22] 沙丽君, 张现峰, 成瀚. 负压封闭引流联合中药敷贴治疗糖尿病足溃疡的临床疗效及对创面愈合、血管新生指标、IGF-1、PEDF 的影响 [J]. *中医研究*, 2021, 34(12):44-47. DOI:10.3969/j.issn.1001-6910.2021.12.12.
- Sha LJ, Zhang XF, Cheng H. Clinical efficacy of negative pressure sealing drainage combined with traditional Chinese medicine application in the treatment of diabetic foot ulcer and its effect on wound healing, angiogenesis indexes, IGF-1 and PEDF [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 34(12):44-47. DOI:10.3969/j.issn.1001-6910.2021.12.12.

(收稿日期:2023-03-20)