

糖尿病足溃疡相关的问题及治疗研究进展

吴民松¹ 晏和国^{1,2} 袁菲琼³

(1. 昭通市中医医院内分泌科, 云南昭通, 657000; 2. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南昆明, 650500;
3. 昭通市大关县高桥镇中心卫生院中医科, 云南昭通, 657407)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: 糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 的常规治疗包括血糖控制、合理清创、缓解疼痛、血运重建、感染管理、营养支持。辅助治疗包括负压吸引、高压氧治疗、体外冲击波治疗等。本文重点回顾了 DFU 诊治中不能忽视的钙化防御问题以及合并糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 时对溃疡愈合的影响机制。此外, 总结了脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS)、富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP)、胰岛素局部应用、补充维生素 D 以及调节铁死亡等 DFU 治疗方式的相关文献。希望能为更加深入的关于 DFU 的基础及临床试验提供参考, 以期促进 DFU 的愈合及提高患者生活质量。

关键词: 糖尿病足溃疡; 钙化防御; 糖尿病肾病; 脊髓电刺激; 维生素 D

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i5.784>

一、引言

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是在遗传和环境因素介导下, 由胰岛素分泌缺陷或 / 和作用障碍导致的一组以血糖升高为特征的代谢性疾病。长期慢性高血糖导致的多元醇、己糖胺途径激活, 氧化应激产生, 晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 增加等机制作为 DM 神经及血管病变的危险因素。胰岛素、脂联素、一氧化氮等保护因素可能通过直接中和危险因素的毒性或间接替代机制来介导其预防 DM 慢性并发症的作用^[1]。糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 是 DM 所致的下肢远端神经病变和 / 或不同程度的血管病变导致的足踝部皮肤溃疡和 / 或深层组织破坏, 大约 50% 至 60% 的溃疡会被感染^[2]。潜在的病理生理机制涉及导致感觉丧失、疼痛、组织缺血、足部畸形和皮肤功能受损的神经与血管病变之间的复杂相互作用, 造成了有害的伤口微环境, 其特征是组织再生受损、慢性炎症、感染易感性增加

作者简介: 吴民松, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为内分泌及其代谢病学。晏和国, 男, 全日制博士在读, 主治医师, 研究方向为风湿免疫内分泌学, E-mail: 1521254674@qq.com。

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目基础研究计划 (No.202301AZ070001-102); 云南省中医药高层次人才中医药学科后备人才培养项目 (云财社 [2024]103 号)。

和溃疡时间延长^[3]。DFU在DM患者中患病率高达30%^[4]，包括约20%的终生截肢风险以及巨大的经济负担^[5]。鉴于此严峻形势，学者进行了大量关于DFU机制及治疗方面的研究。笔者现就DFU诊治中不容忽视的钙化防御问题以及合并DKD时影响溃疡愈合的机制；此外，对SCS、PRP等DFU治疗方式的研究进展加以论述。

二、钙化防御

血管钙化是在DM、慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)等多种疾病状态下，由众多因子参与调控的涉及钙磷调节失衡、血管平滑肌细胞转分化、炎症反应、氧化应激等机制的复杂病理过程^[6]；其病理学特征表现为钙盐在细胞介导下主动沉积于血管组织。钙化防御则是一种不常见但具有破坏性的进行性炎症性疾病，以系统性小动脉钙化引发剧烈疼痛伴皮肤损害为主要特征^[7]。具体表现为当小血管钙化，受影响小动脉腔会变窄、形成硬结，并最终损害其结构完整性，为微血栓形成创造有利的环境；血栓形成后催化血管闭塞，导致器官缺血性损伤。皮肤病变包括网状青斑、斑块、结节和溃疡，会导致真皮坏死和继发感染^[8]。

钙化防御主要发生在CKD所致肾功能衰竭需要透析或肾移植患者中^[9]。钙和磷酸盐稳态紊乱，包括高磷血症、高钙血症以及甲状旁腺功能异常，易发生钙化防御反应^[10]；我国的一项病例对照研究也证实了血清磷酸盐水平升高是血液透析人群钙化预防的重要高危因素^[11]。维生素K缺乏介导的相对羧化基质Gla蛋白浓度降低可能在钙化预防的发病机制中发挥作用^[12]，补充维生素K可视为防治钙化防御的方式^[13]。此外，肥胖、DM也是钙化防御的危险因素。研究表明，超过50%的受访患者在诊断钙化防御时患有DM^[14]，Ruderman等^[15]的研究也表明76%的患者在诊断时患有DM。

鉴于DM是钙化防御的高危因素，两者均会表现为难治性皮肤溃疡，故在DFU的诊疗中，应该注重是否合并钙化防御问题。由于缺乏确凿的血清学、影像学或视觉迹象表明这种疾病正在表现出来，临床需依赖多学科综合诊疗模式，根据皮肤活检、组织染色及影像学结果对其进行诊断。钙化防御的管理应从减轻危险因素、加强伤口护理、优化透析方案以及全身药物治疗和镇痛方面进行。

常规的体重管理、血糖控制是基石；警惕的伤口溃疡护理至关重要；合理的补钙基于钙磷水平的评估，甲状旁腺功能异常应适时予内科纠正及必要时的手术选择；华法林(维生素K拮抗剂)的及时停用亦重要，必须使用时，可换用其他抗凝药物。

静脉注射硫代硫酸钠通过螯合钙盐并形成更易溶的产物硫代硫酸钙来减少血管内和血管外钙化，但存在低血压、代谢性酸中毒等副作用。研究表明，小剂量分次硫代硫酸钠静脉注射治疗腹膜透析患者的钙化预防是有效和耐受的^[16]。Zakher等^[17]的研究表明，硫代硫酸钠静脉输注联合强化透析的积极作用。Teh等^[18]则证明腹腔注射硫代硫酸钠治疗腹膜透析患者的钙化预防可能是一种安全、方便和长期的替代方案。此外，在肾功能正常患者的钙化防御中，静脉注射硫代硫酸钠的作用也得到了证明^[19]。肌醇六磷酸六钠盐(SNF472)是一种新型血管钙化抑制剂，它可以直接抑制钙磷晶体的形成，阻断异位钙的生成和沉积，发挥治疗钙化防御的作用^[20]。

研究表明，钙化预防的疼痛是缺血性和神经性的共同作用结果，目前没有统一的策略来管理，阿片类药物和氯胺酮的组合可作为推荐治疗^[21]。周围神经冷冻及松解术等侵入性治疗方式对于顽固性疼痛患者亦可适时选择^[22]，硫代硫酸钠和SNF472的镇痛作用亦得到研究证实^[23-24]。

由于没有肾功能不全，正常肾钙化预防更容易被误诊，诊治缺乏规范化指导^[25]。随着学者对钙化防御如何发展有了更深入的了解并确定其他新的治疗靶点，为了建立更好的标准化诊疗体系，需要更大规模的前瞻性队列研究或随机对照试验来予以支持。

三、DFU 合并 DKD

由于 DM 慢性并发症相似的病理生理机制, DFU 患者往往存在 DKD。DKD 是导致 CKD 的主要病因。

CKD 肾脏清除率降低和 / 或合成增加, 导致多种代谢物的保留, 废物在血液中积累, 可激活白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 - α 等促炎细胞因子, 影响伤口愈合^[26]。氧化应激是肾脏损伤的标志, 会影响内皮细胞的功能, 而内皮细胞对促进伤口愈合的血管生成和组织修复具有重要作用^[27]。研究表明, DKD 的慢性缺氧环境可介导缺氧诱导因子 -1 α (hypoxia - inducible factor - 1 α) 的表达增加^[28]。然而, HIF-1 α 的稳定性和活性往往由于炎症和氧化应激而受到损害, 从而导致血管生成反应不足和伤口愈合受损^[29]。CKD 引起的炎症及瘦素、生长素释放肽等脂肪细胞因子的紊乱, 可导致营养不良^[30], 使患者容易出现伤口愈合延迟。CKD 会干扰机体的免疫功能^[31], 表现为中性粒细胞在伤口愈合炎症阶段的趋化性、吞噬作用和杀菌活性减弱; 单核巨噬细胞长期处于促炎状态, 难以过渡到抗炎和促进组织修复状态; 此外, T 淋巴细胞和树突状细胞功能受损, 可导致炎症反应延迟和不足, 使伤口更容易受到感染, 也是造成溃疡难以愈合的因素。

鉴于 DKD 会影响 DFU 的愈合, 对于 DKD 的防治, 目前指南共识建议在常规控制血糖条件下, 兼顾血压和血脂、适当的体重管理以及饮食和戒烟指导, 配合肾素 - 血管紧张素系统抑制剂、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 -2 抑制剂、肠促胰素和非甾体盐皮质激素受体拮抗剂为基石^[32]; AGEs 和组蛋白修饰抑制剂有望成为 DKD 治疗的突破^[33]。

四、治疗措施

(一) SCS

SCS 是通过微创技术将微电极植入脊柱椎管内硬脊膜外腔, 通过刺激器发放电脉冲刺激脊髓来调节患者身体机能。SCS 在缓解糖尿病足 (diabetic foot, DF) 慢性疼痛方面具有优势, 在改善血液循环、延缓截肢或降低截肢率方面也显示出了良好的效果。Petersen 等^[34]的一项研究证明了 SCS 对 216 例难治性 DM 性疼痛患者的疗效。众所周知, 血管介入重建血流技术是治疗 DFU 的重要治疗措施, 多项研究已验证了其有效性和安全性; 但该技术适应症严格, 多次手术及术后复发风险较高也引起了学者关注。与血管介入治疗相比, 术后 6 个月的随访结果表明 SCS 在缓解 DFU 患者的疼痛, 增加下肢血流量和改善神经传导方面更有优势^[35]。研究表明与传统清创护理相比, SCS 可改善缺血性 DF 的症状, 并通过增加下肢的经皮氧分压、踝肱指数和动脉血管舒张来降低脚趾截肢率^[36]。Yao 等^[37]也证实短期 SCS 在 DFU 愈合、缓解疼痛、改善血液循环和降低截肢率方面, 与清创治疗相比, 显示出明显的早期益处。因此, 基于当前研究结果, SCS 作为一种先进的神经调控技术, 在 DF 外科治疗的重要作用日益突显, 值得普及推广。

(二) PRP

近年来, 使用生长因子或干细胞可以构成一种新疗法的基础, 可以恢复身体的正常愈合过程。PRP 含有多种生长因子及蛋白质, 已知这些因子可以调节细胞迁移、附着、增殖和分化等过程, 并通过与特定的细胞表面受体结合促进细胞外基质的积累, 在伤口愈合和再生中发挥重要作用, 并且具有抗菌特性^[38]。Izzo 等^[39]每隔 3 周注射一次 PRP 治疗了 12 名慢性 DFU 患者, 评估 6 个月后伤口大小及愈合情况, 结果表明了 PRP 在促进 DFU 愈合方面的有效性。Qu 等^[40]的研究表明自体 PRP 可缩短 DFU 患者的愈合时间, 并缩小伤口大小; 但在伤口感染、截肢、伤口复发方面没有发现显著差异。干细胞主要通过释放能够刺激内源性再生机制的生物分子和微囊泡来促进组织重塑, 对于 DFU 愈合的积极作用亦得到了研究证实^[41]。由于 DM 患者中细胞数量少、活性降低等因素, 限制了自体干细胞和 PRP 制剂的使用, 同种异体制剂的

给药或将解决这种束缚^[42]。当然,需要更多的基础及临床数据来明确两者的标准化制备过程及一些疗效评估措施。

(三) 胰岛素局部应用

一项研究组给予创面局部注射胰岛素,对照组予腹部皮下注射胰岛素的研究中,比较两组创面的肉芽组织生长程度、空腹血糖值等,结果表明 DF 患者创面局部注射胰岛素能控制全身血糖,有助于肉芽组织生长及创面愈合^[43]。戈欣等^[44]的研究证实胰岛素局部应用联合负压吸引治疗 DFU,能减轻局部炎症反应,促进创面愈合,提高临床疗效。Meng 等^[45]则证明了局部胰岛素联合 PRP 应用在 DF 创面修复中的积极作用。研究证实通过局部注射或敷料等方式外用胰岛素,可介导刺激真皮成纤维细胞分泌血管内皮生长因子和表皮生长因子,改善 β -连环蛋白,降低炎症因子和 AGEs 水平等机制来加速 DFU 愈合;对于非 DM 患者伤口溃疡亦有效,而且大多数情况下不会引起低血糖等不良反应^[46]。

(四) DFU 与维生素 D

近年来,研究表明维生素 D 作为一种脂溶性维生素,除了在钙磷代谢和骨骼健康中发挥作用外,由于具有促进血管生成、神经保护和诱导抗菌肽等分子机制,在 DFU 的愈合中具有积极效应^[47]。DFU 患者血清 25-羟基维生素 D 的表达降低,可作为 DFU 诊断和预后的潜在有价值的生物学指标^[48]。研究表明,长期每日高剂量或大剂量间歇性口服维生素 D,在增强维生素 D 活性和加速 DFU 愈合方面可能比低剂量更有效,相关炎症和代谢标志物也有所改善^[49-50]。鉴于全身补充维生素 D 的剂量-疗效关系、显着的个体差异,在肥胖、CKD 等特定人群中的安全风险性等因素,局部应用代表了一个新兴的、有前途的领域。动物模型实验的初步探索已显示出局部用药的希望^[51]。

此外,DFU 患者维生素 C、E,锌和镁等微量元素缺乏的患病率亦很高,截肢率与这些缺乏症之间存在相关性^[52]。将经过验证的补充维生素 D 及其他微量元素的干预措施无缝整合到 DFU 的综合多学科管理框架中是必要的。将当前知识转化为可靠和有效的临床策略遇到了一些关键的科学和实践挑战,从而确定了未来研究的核心议程。

(五) 铁死亡及调节

铁死亡是一种铁依赖性程序性细胞死亡形式,其特征是铁堆积和脂质过氧化^[53]。Qiao 等^[54]研究表明 DFU 样本中铁死亡相关基因蛋白表达升高,AURKA 基因是参与铁死亡的关键基因,可作为诊治和监测 DFU 的潜在靶点。Xiao 等^[55]的研究也表明 DM 伤口中铁死亡的存在,并首次报道了 AGEs 可以诱导内皮细胞铁死亡,白藜芦醇可能通过调节铁死亡来促进 DM 创面的血管生成,加速创面愈合。研究证实分泌性自噬体可以通过抑制 DM 伤口中皮肤修复细胞的铁死亡来加速 DM 伤口愈合^[56]。Chen 等^[57]研究表明骨髓基质细胞来源的外泌体环状 RNA 可通过激活核因子红系 2 相关因子 2 信号通路来抑制铁死亡,改善血管生成,最终加速 DFU 的伤口愈合过程。针对铁死亡深入的机制及靶点药物研发有待进一步研究探索。

五、结语

在 DFU 的诊治中,对于钙化防御的早期诊断及治疗在延缓疾病进展、控制感染扩散及降低致残率和死亡率方面至关重要。DFU 和 DKD 的联合管理是疾病发展的必然选择。目前针对 DFU 的治疗方法尚未形成统一标准,各种单一的治疗方法缺点明显,都存在一定局限性,多种方式的联合诊治以及多学科诊疗模式势在必行。为了更好的临床疗效,激励学者不断进行相关的基础及临床研究,为患者生活质量的改善造福。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Yu MG, Gordin D, Fu J, et al. Protective Factors and the Pathogenesis of Complications in Diabetes[J]. *Endocr Rev*,2024,45(2):227–252.
- [2] Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, et al. Diabetic Foot Ulcers:A Review[J].*JAMA*,2023,330(1):62–75.
- [3] Mohsin F, Javaid S, Tariq M, et al. Molecular immunological mechanisms of impaired wound healing in diabetic foot ulcers (DFU),current therapeutic strategies and future directions[J].*Int Immunopharmacol*,2024,139:112713.
- [4] 陈明卫,许樟荣. 糖尿病足病:时代在改变[J]. *中华糖尿病杂志*,2020,12(06):359–363.
- [5] McDermott K, Fang M, Boulton AJM, et al. Etiology,Epidemiology,and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers[J].*Diabetes Care*,2023,46(1):209–221.
- [6] 黄辉,张爱华,陈靖,等. 血管钙化研究进展和临床实践的共识与争议[J]. *生理学报*,2022,74(06):859–884.
- [7] Rick J, Strowd L, Pasioka HB, et al. Calciphylaxis:Part I.Diagnosis and pathology[J].*J Am Acad Dermatol*,2022,86(5):973–982.
- [8] Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, et al. Management of Cutaneous Calciphylaxis[J].*Adv Ther*,2020,37(12):4797–4807.
- [9] Gallo Marin B, Aghagoli G, Hu SL, et al. Calciphylaxis and Kidney Disease:A Review[J].*Am J Kidney Dis*,2023,81(2):232–239.
- [10] Wipattanakitcharoen A, Takkavatakarn K, Susantitaphong P. Risk factors,treatment modalities,and clinical outcomes of penile calciphylaxis:systematic review[J].*World J Urol*,2023,41(11):2959–2966.
- [11] Liu Y, Zhang X, Xie X, et al.Risk factors for calciphylaxis in Chinese hemodialysis patients:a matched case–control study[J].*Ren Fail*,2021,43(1):406–416.
- [12] Stępień A, Koziarska–Rościszewska M, Rysz J, et al. Biological Role of Vitamin K–With Particular Emphasis on Cardiovascular and Renal Aspects[J].*Nutrients*,2022,14(2):262.
- [13] Rick J, Rrapi R, Chand S, et al. Calciphylaxis:Treatment and outlook–CME part II[J].*J Am Acad Dermatol*,2022,86(5):985–992.
- [14] Ogah CO, Mohammed H, Gabra IM, et al. Risk Factors Associated With the Development of Calciphylaxis in Patients With Chronic Kidney Disease:A Systematic Review[J].*Cureus*,2024,16(12):e75314.
- [15] Ruderman I, Toussaint ND, Hawley CM, et al. The Australian Calciphylaxis Registry:reporting clinical features and outcomes of patients with calciphylaxis[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2021,36(4):649–656.
- [16] Lu Y, Shen L, Zhou L, et al. Success of small–dose fractionated sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis in a peritoneal dialysis patient[J].*BMC Nephrol*,2022,23(1):4.
- [17] Zakher M, Chaudhry RI, Monrroy M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Calciphylaxis[J].*Am J Med Sci*,2021,361(1):132–134.
- [18] Teh YK, Renaud CJ. Clinical experience with intraperitoneal sodium thiosulphate for calciphylaxis in peritoneal dialysis:A case series[J].*Perit Dial Int*,2024,44(1):66–69.
- [19] Hackett BC, McAleer MA, Sheehan G, et al. Calciphylaxis in a patient with normal renal function:response

- to treatment with sodium thiosulfate[J].Clin Exp Dermatol,2009,34(1):39–42.
- [20] 杨璨璨, 张晓良. SNF472: 一种新型血管钙化和钙化防御治疗药物 [J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(11): 1011–1015.
- [21] Chinnadurai R, Sinha S, Lowney AC, et al. Pain management in patients with end-stage renal disease and calciphylaxis—a survey of clinical practices among physicians[J].BMC Nephrol,2020,21(1):403.
- [22] Kawai Y, Banshodani M, Moriishi M, et al. Penile calciphylaxis in patients with end-stage kidney disease undergoing dialysis:Invasive treatment and pain management[J].Ther Apher Dial,2022,26(5):950–959.
- [23] Yang C, Liu Y, Ni H, et al. Potential effect of sodium thiosulfate in calciphylaxis:remission of intractable pain[J].J Pak Med Assoc,2021,71(1(B)):367–369.
- [24] Brandenburg VM, Sinha S, Torregrosa JV, et al. Improvement in wound healing,pain,and quality of life after 12 weeks of SNF472 treatment:a phase 2 open-label study of patients with calciphylaxis[J].J Nephrol,2019,32(5):811–821.
- [25] Wu J, Chen L, Dang F, et al. Refractory wounds induced by normal-renal calciphylaxis:An under-recognised calcific arteriolopathy[J].Int Wound J,2023,20(4):1262–1275.
- [26] Sandepudi K, Shah KV, Melnick BA, et al. Pathophysiology of Wound Development and Chronicity in Renal Disease:A Narrative Review[J].Int Wound J,2025,22(7):e70713.
- [27] Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, et al. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation[J].Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6651367.
- [28] Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al. Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice[J].J Am Soc Nephrol,2020,31(3):560–577.
- [29] Liu H, Li Y, Xiong J. The Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha in Renal Disease[J].Molecules,2022,27(21):7318.
- [30] Slee A, Reid J. Disease-related malnutrition in chronic kidney disease[J].Curr Opin Clin Nutr Metab Care,2022,25(3):136–141.
- [31] Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020[J].Toxins (Basel),2020,12(7):439.
- [32] Mima A. A Narrative Review of Diabetic Kidney Disease:Previous and Current Evidence-Based Therapeutic Approaches[J].Adv Ther,2022,39(8):3488–3500.
- [33] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of Diabetic Kidney Disease:Current and Future[J].Diabetes Metab J,2021,45(1):11–26.
- [34] Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy:A Randomized Clinical Trial[J].JAMA Neurol,2021,78(6):687–698.
- [35] Xu X, Fu Y, Bao M. Comparison Between the Efficacy of Spinal Cord Stimulation and of Endovascular Revascularization in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers:A Retrospective Observational Study[J].Neuromodulation,2023,26(7):1424–1432.
- [36] Zhou PB, Sun HT, Bao M. Comparative Analysis of the Efficacy of Spinal Cord Stimulation and Traditional

- Debridement Care in the Treatment of Ischemic Diabetic Foot Ulcers:A Retrospective Cohort Study[J]. Neurosurgery,2024,95(2):313–321.
- [37] Yao XC, Liu JP, Xu ZY, et al. Short-term spinal cord stimulation versus debridement for the treatment of diabetic foot:A retrospective cohort study[J].Asian J Surg,2024,48(1):387–393.
- [38] OuYang H, Tang Y, Yang F, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer:a systematic review[J].Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1256081.
- [39] Izzo P, De Intinis C, Molle M, et al. Case report:The use of PRP in the treatment of diabetic foot:case series and a review of the literature[J].Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1286907.
- [40] Qu W, Wang Z, Hunt C, et al. The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds:A Systematic Review and Meta-analysis[J].Mayo Clin Proc,2021,96(9):2407–2417.
- [41] Shi HS, Yuan X, Wu FF, et al. Research progress and challenges in stem cell therapy for diabetic foot: Bibliometric analysis and perspectives[J].World J Stem Cells,2024,16(1):33–53.
- [42] Mastrogiacomo M, Nardini M, Collina MC, et al. Innovative Cell and Platelet Rich Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment:The Allogeneic Approach[J].Front Bioeng Biotechnol,2022,10:869408.
- [43] 王素莉, 姥勇, 陈伟, 等. 创面局部注射胰岛素对糖尿病足溃疡患者全身血糖水平及创面的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015,35(03):614–615.
- [44] 戈欣, 周一彤. 胰岛素局部应用在糖尿病足负压治疗中的疗效观察 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(12):22–24.
- [45] Meng F, Qian L, Gao JF, et al. Application and mechanism analysis of platelet-rich plasma (PRP) combined with local insulin application in the wound repair of diabetic foot[J].China Healthcare Nutr,2023,33(12):178–180.
- [46] Stergioti A, Karra V, Chatzopoulou M, et al. The Effect of Local Use of Insulin on Wound-Ulcer in Diabetic or Non-Diabetic Patients:A Scoping Review[J].Int J Low Extrem Wounds,2025,15347346251338182.
- [47] Tang W, Chen S, Zhang S, et al. The Multi-Dimensional Role of Vitamin D in the Pathophysiology and Treatment of Diabetic Foot Ulcers:From Molecular Mechanisms to Clinical Translation[J].Int J Mol Sci,2025,26(12):5719.
- [48] Tang Y, Huang Y, Luo L, et al. Level of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D receptor in diabetic foot ulcer and factor associated with diabetic foot ulcers[J].Diabetol Metab Syndr,2023 Feb,15(1):30.
- [49] Halschou-Jensen PM, Sauer J, Bouchelouche P, et al. Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers After High-dose Vitamin D:A Randomized Double-blinded Clinical Trial[J].Int J Low Extrem Wounds,2023,22(3):466–474.
- [50] Kamble A, Ambad R, Padamwar M, et al. To study the effect of oral vitamin D supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism[J].Int J Res Pharm Sci,2020,11:2701–2706.
- [51] Lu X, Chen Z, Lu J, et al. Effects of Topical 1,25 and 24,25 Vitamin D on Diabetic,Vitamin D Deficient and Vitamin D Receptor Knockout Mouse Corneal Wound Healing[J].Biomolecules,2023,13(7):1065.
- [52] Erdem HA, Yalçın N, Kaya A, et al. Vitabiotic:An alternative approach to diabetic foot[J].Wound Repair Regen,2024,32(6):890–894.

- [53] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266–282.
- [54] Qiao J, Zhou H, Wang J, et al. Analysis of ferroptosis-related key genes and regulatory networks in diabetic foot ulcers[J]. Gene, 2025, 950: 149375.
- [55] Xiao K, Wang S, Li G, et al. Resveratrol promotes diabetic wound healing by inhibiting ferroptosis in vascular endothelial cells[J]. Burns, 2024, 50(9): 107198.
- [56] Cui S, Liu X, Liu Y, et al. Autophagosomes Defeat Ferroptosis by Decreasing Generation and Increasing Discharge of Free Fe²⁺ in Skin Repair Cells to Accelerate Diabetic Wound Healing[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(25): e2300414.
- [57] Chen J, Li X, Liu H, et al. Bone marrow stromal cell-derived exosomal circular RNA improves diabetic foot ulcer wound healing by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and inhibiting ferroptosis[J]. Diabet Med, 2023, 40(7): e15031.