

- Cardiovasc Drugs Ther, 2006, 20(3): 167-175.
- [25] Kaga S, Zhan L, Altaf E, et al. Glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 40(1): 138-147.
- [26] Zhang Z, Deb A, Zhang Z, et al. Secreted frizzled related protein 2 protects cells from apoptosis by blocking the effect of canonical Wnt3a[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(3): 370-377.
- [27] Tao J, Abudoukelimu M, Ma YT, et al. Secreted frizzled related protein 1 protects H9C2 cells from hypoxia/re-oxygenation injury by blocking the Wnt signaling pathway[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 72.
- [28] Aisagbonhi O, Rai M, Ryzhov S, et al. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition[J]. Dis Model Mech, 2011, 4(4): 469-483.
- [29] van Gijn ME, Daemen MJ, Smits JF, et al. The Wnt-frizzled cascade in cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(1): 16-24.
- [30] Malekar P, Hagenmueller M, Anyanwu A, et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling [J]. Hypertension, 2010, 55(4): 939-945.
- [31] Laeremans H, Hackeng TM, van Zandvoort MA, et al. Blocking of frizzled signaling with a homologous peptide fragment of Wnt3a/Wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 124(15): 1626-1635.
- [32] Barandon L, Couffignal T, Ezan J, et al. Reduction of infarct size and prevention of cardiac rupture in transgenic mice overexpressing FrzA[J]. Circulation, 2003, 108(18): 2282-2289.
- [33] Barandon L, Casassus F, Leroux L, et al. Secreted frizzled-related protein-1 improves postinfarction scar formation through a modulation of inflammatory response[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(11): e80-87.
- [34] Mirotso M, Zhang Z, Deb A, et al. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(5): 1643-1648.
- [35] He W, Zhang L, Ni A, et al. Exogenously administered secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) reduces fibrosis and improves cardiac function in a rat model of myocardial infarction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(49): 21110-21115.
- [36] Zhao X, Hua Y, Chen H, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1371-1381.
- [37] Ahmad F, Lal H, Zhou J, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Gsk3 α mitigates post-myocardial infarction remodeling, contractile dysfunction, and heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(7): 696-706.
- [38] 赵琦峰, 杜杰, 吴国伟, 等. 大鼠急性心肌梗死后心肌组织中 Wnt-1 和 β -catenin 的 mRNA 表达[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(5): 489-493.
- [39] Hoehn M, Zhang Y, Xu J, et al. Overexpression of protein phosphatase 2A in a murine model of chronic myocardial infarction leads to increased adverse remodeling but restores the regulation of beta-catenin by glycogen synthase kinase 3 β [J]. Int J Cardiol, 2015, 183: 39-46.
- [40] Daskalopoulos EP, Janssen BJ, Blankesteijn WM. Targeting Wnt signaling to improve wound healing after myocardial infarction[J]. Methods Mol Biol, 2013, 1037: 355-380.

(收稿日期: 2016-10-07 修回日期: 2016-11-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.06.042

自体富血小板凝胶治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面的机制及临床应用进展

刘 风 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[关键词] 富血小板凝胶; 富血小板血浆; 糖尿病皮肤慢性难愈合创面

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)06-0848-03

慢性难愈合创面即无法通过正常有序而及时的修复过程达到解剖和功能上的完整状态, 常常是二期愈合的伤口^[1]。临床上指各种原因形成的创面, 经一个月以上规范治疗未能愈合, 也无愈合倾向者。20 世纪我国人民群众体表慢性难愈合创面发生原因主要为创伤感染、压迫性溃疡、静脉性溃疡、糖尿病溃疡和其他因素。随着经济和社会结构出现的变化, 疾病谱也随之发生了相应的改变。糖尿病溃疡已经成为我国体表慢

性难愈合创面的首要原因^[2]。糖尿病神经病变、血管病变和感染是糖尿病皮肤慢性难愈合创面延迟愈合甚至不愈合的三大基本要素, 三者共同作用, 导致组织坏死、溃疡和坏疽。传统治疗方法如有效彻底的清创可使慢性创面趋于急性化, 改善局部微环境, 加快创面愈合, 但对糖尿病皮肤慢性难愈合创面的效果不甚理想, 截肢率仍较高。自体富血小板凝胶 (autologous platelet-rich gel, APG) 的概念被首次提出以来, 先后应用于骨

科、颌面外科、烧伤整形科等领域创面的治疗,取得较好的疗效。APG 相继应用于糖尿病皮肤慢性难愈合创面的治疗,经大量研究证实,创面局部应用 APG 可促进组织修复和再生,促进创面愈合,已成为糖尿病皮肤慢性难愈合创面治疗的有效手段之一。

1 APG 的制备及成分

APG 是患者自身外周静脉血通过离心、浓缩、分离后,制得自体富血小板血浆 (autologous platelet-rich plasma, AP-PRP),其中含有高浓度的血小板、数量不等的白细胞及少量血浆,APRP 与凝血酶-钙剂按 10:1 比例混合后凝固形成的凝胶状物质,即为 APG。APG 形成过程中,血小板活化并释放大量的生长因子和细胞因子等生物活性物质,同时纤维蛋白形成,并交联形成纤维蛋白网状结构^[3]。创面局部应用 APG 需联合糖尿病基础治疗及溃疡局部处理等综合治疗,需彻底清除创面及窦道内坏死组织,然后将制备的 APG 均匀喷洒至创面表面或注射至深部窦道内,表面以凡士林油纱覆盖。1 周 1 次或 1 周 2 次进行治疗。

2 APG 的有效性和质量控制

APG 的制备包括采血、离心分离浓缩血小板、激活血小板 3 个步骤,制备的方案决定其有效性和质量。不同文献制备 APG 的方案不同,主要差别在于离心加速度和离心时间、离心次数及抗凝剂和血小板激活剂的类型。采血时,需排除患者静脉血管壁损伤以确保血小板的完整性,离心的过程要求回收大量未被激活的血小板,是决定 APG 有效性的关键步骤。Perez 等^[4]应用全血的物理性质,比较红细胞、白细胞、血小板在重力和离心力作用下的运动速度,将全血中血细胞分离。全血在离心管中经离心后血小板和少量白细胞存在于上清液中,底层主要是红细胞,两者中间的棕黄色薄膜样物质主要是白细胞。通过调节离心过程中的操作变量,如离心力、离心时间、血细胞比容,调节和控制 APG 中血小板的质量和有效性。血小板的最高回收率可通过较大的离心力和较短的离心时间或者较小的离心力和较长的离心时间来实现。通过观察得出,较大离心力会破坏血小板的完整性,从而影响血小板的功能,而较小离心力如 100×g 离心 300~400 s 获得完整血小板同时,其血小板回收率最大达 70%。Araki 等^[4]以 70×g 离心全血 10 min,血小板回收率达 70%~80%。抽取全血后,通过稀释法获得适当的血细胞比容可提高血小板回收率^[5]。

3 糖尿病皮肤慢性难愈合创面的特殊性

创面愈合是一个复杂而有序的生物学过程,创面愈合过程在机体的协调下呈现高度的有序性和完整性,任何因素异常都有可能造成创面的延迟愈合或不愈合。糖尿病皮肤慢性难愈合创面延迟愈合主要与创面局部生长因子缺乏有关^[6-8],多种原因致其生长因子减少和活性降低,主要包括:糖基化改变和神经血管病变等多因素综合作用,使创面局部炎症修复细胞分泌功能障碍和凋亡增多,生长因子分泌减少^[7];糖尿病中央和周围血管病变,使创面供血不足,局部代谢物质排泄障碍、生长因子等其他营养物质供给不足^[6];以及糖尿病皮肤组织中糖代谢产物使生长因子糖基化,创面局部基质金属蛋白酶(MMPs)可降解生长因子,使其活性改变、功能降低^[6]。此外,皮肤组织中糖代谢产物异常蓄积,使表皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞等修复细胞增殖障碍、凋亡增加,创面修复过程中出现表皮细胞不易上皮化、细胞外基质合成和降解失衡、血管舒缩功能障碍等,导致急性创面慢性化,并逐渐向不愈合方向进展^[9-10]。

4 APG 在糖尿病皮肤慢性难愈合创面治疗中的可能机制

局部应用 APG 可加速创面愈合、减少创面疼痛、减少出血

和分泌物渗出^[11]。其作用的机制主要与血小板活化后脱颗粒释放多种生长因子有关^[12-13]。其次,APG 中含有大量纤维蛋白,并交联形成纤维蛋白网状结构,可作为生物支架,也可牵拉创面使创缘向中心移动,诱导创面修复过程快速而有效进行。APG 呈凝胶状,可封闭保护创面避免外界污染,并在创面表面形成潮湿低氧的环境,有利于成纤维细胞和毛细血管增生、肉芽组织再生及创缘表皮细胞的爬行,加速创面愈合。同时,APG 中活化的血小板可抑制创面局部细菌生长,发挥抗菌作用^[14-15]。此外,APG 中的生长因子可诱导金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)产生,而 MMPs 合成受抑,MMPs 和 TIMP 比例下降可减缓局部胶原及其他细胞外基质和生长因子等的降解,促进创面愈合^[7,16]。

4.1 APG 中生长因子的作用 APRP 与凝血酶-钙剂混合形成 APG 后,血小板被迅速激活,活化的血小板脱颗粒释放大量的生长因子,如血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, b-FGF)等^[12-13],这些生长因子在创面愈合的各个阶段相互作用,促进创面愈合。PDGF 有 PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB 3 种亚型。PDGF 是最先分泌进入创面发挥作用的生长因子,趋化并激活巨噬细胞和中性粒细胞,产生其他生长因子和细胞因子促进创面愈合;诱导间充质细胞、纤维母细胞等的迁移、增殖和分化,刺激胶原合成;促进内皮细胞和平滑肌细胞的迁移和增殖,促进血管、神经生成。VEGF 对内皮细胞的迁移、增殖和分化进行调控,并诱导新生血管形成,血管形成后,将改善创面局部血供,并提供氧气及营养物质,加快创面愈合。TGF- β 可促进表皮细胞、纤维母细胞、巨噬细胞向创面迁移,促使成纤维细胞增殖,并分泌纤维蛋白、黏蛋白,加快细胞外基质合成、转移并塑形,并参与瘢痕的重塑和挛缩,促进创面修复并闭合创面。IGF-1 可促进软骨细胞的有丝分裂和增殖,加快肌肉、软组织及神经损伤性愈合。另外,EGF、b-FGF 等也不同程度参与慢性创面愈合过程,协同促进创面愈合^[17-19]。

4.2 APG 中纤维蛋白的作用 APG 中富含纤维蛋白,由凝血酶激活 APRP 中纤维蛋白原而形成的四分子结构纤维蛋白,其分子结构弹性好,与生理性凝集的三分子结构纤维蛋白相比,可有效地网罗大量的细胞成分和生长因子^[20]。纤维蛋白交联形成网状结构,可填补创面缺损并封闭溃疡窦道,避免外周不利环境因素刺激,同时作为生物支架,为生长因子和趋化细胞的聚焦提供附着场所。创面局部应用 APG 后,一部分生长因子释放后被纤维支架内基质蛋白黏附并绑定^[3],这不仅可以防止生长因子、细胞因子等生物活性物质在创面的大量流失,还可以延长 APG 在创面局部作用时间。

4.3 APG 的抗菌作用 近年来体外研究表明 APG 对敏感金黄色葡萄球菌具有抗菌作用^[14-15],受试者均为健康成人。Chen 等^[14]通过体外研究,抽取糖尿病慢性难愈合创面受试者全血制备的 APG 的抗菌作用,结果显示 APG 对敏感金黄色葡萄球菌具有抗菌活性。其发挥抗菌作用可能与 APG 中富含活化的血小板有关,其分泌生长因子同时,可释放血小板杀菌蛋白(platelet microbicidal proteins, PMPs),PMPs 包含一系列抗菌活性物质,如血小板因子-4、结缔组织活性肽-3、血小板碱性蛋白、纤维蛋白肽等。PMPs 通过接触细菌细胞膜并改变其通透性,然后进入细菌细胞内抑制大分子物质合成,发挥抗菌作

用^[14]。血小板活化后还可释放趋化因子、组胺、腺苷、免疫球蛋白等生物活性物质,可直接诱导血小板聚集,也可通过间接趋化白细胞发挥杀菌、灭菌作用^[21-23]。

4.4 APG 可维持 MMPs 系统平衡 糖尿病合并严重细菌感染的慢性创面,常伴有大量组织失活,组织异常炎性反应产生持续高浓度的前炎性因子,导致创面产生 MMPs 水平异常升高、TIMP 产生失衡,在失活组织被降解的同时,也破坏大量生长因子和细胞因子。相关研究表明,局部应用 APG 后,创面内 TIMP-1 浓度增高、MMPs 与 TIMP-1 比例下降^[7,16]。其作用过程可能与局部组织中 TGF- β 1 水平上调导致 MMPs 产生受抑、TIMP-1 合成增加有关^[16,24]。MMPs 与 TIMP-1 比例下降可减少局部胶原、细胞外基质及细胞因子和生长因子的降解,加快创面愈合。

5 APG 治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面的临床疗效

局部应用 APG 联合糖尿病基础治疗及溃疡局部处理等综合措施治疗糖尿病皮肤慢性创面过程中,APG 可加速创面愈合、减少创面疼痛、减少出血和分泌物渗出^[11]。Lan 等^[25]通过前瞻性、随机对照研究,将符合标准的 117 例糖尿病皮肤慢性难愈合创面随机分为 APG 组和对照组,每两周进行 1 次治疗评估,疗程 12 周,结果发现创面愈合面积减少比率大于或等于 80%,APG 组为 96.6%,对照组为 72.4%;达到完全愈合或者慢性创面经治疗后植皮达完全愈合者,APG 组为 84.8%,对照组为 69.0% ($P=0.026$)。Driver 等^[26]通过前瞻性、随机对照双盲法研究,将符合标准的 72 例糖尿病皮肤慢性难愈合创面患者随机分为 APG 组和对照组,每两周进行 1 次治疗评估,疗程 12 周,结果发现溃疡愈合率,APG 组为 68.4%,对照组为 42.9%,矫正溃疡面积大小极端值后 APG 组为 81.3%,对照组为 42.1% ($P=0.036$)。以上研究均未发现与治疗相关严重不良事件发生。结果表明,局部应用 APG 可改善创面愈合等级、缩短创面愈合时间、加快创面愈合速度。局部应用 APG 治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面安全有效,联合糖尿病基础治疗及溃疡局部处理等综合治疗,可作为促进糖尿病皮肤慢性难愈合创面愈合的有效治疗手段。

综上所述,局部应用 APG 治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面安全有效,需建立在糖尿病综合治疗及创面局部处理基础之上,如控制高血糖、高血脂、高血压,根据创面分泌物培养结果选用敏感抗菌药物,创面彻底清创,必要时采用血管重建术或介入手术改善严重缺血,戒烟戒酒等^[27]。创面局部应用 APG 主要通过活化的血小板脱颗粒释放多种生长因子促进创面愈合,创面局部应用 APG 治疗 3 d 后,肉芽组织中的 PDGF-bb、VEGF、IGF-1、EGF、TGF-b1 水平较前升高两倍,第 9 天时达高峰,15 d 后下降至原有水平,生长因子浓度的改变正好与创面面积的减少重叠^[25]。APG 中血小板活性物质、纤维蛋白等也在创面愈合中发挥作用。APG 由自身外周静脉血制备,可避免传染性疾病预防及免疫排斥反应的发生,治疗过程中未发现与治疗相关严重不良事件发生。然而,局部组织内各种生物活性物质观测较为困难,少有研究报告生长因子以外的生物活性物质在创面局部的变化,生长因子间、生长因子与修复细胞间相互作用的机制不甚明确,现有证据不能证实 APG 在慢性难愈合创面治疗中的全部作用机制,需进一步探索。临床制备 APRP 大多采用手工分离,血小板浓度是治疗效果的关键,何种血小板浓度促进创面愈合疗效最佳,目前尚无确切数据。糖尿病皮肤慢性难愈合创面合并低清蛋白、低血小板、低血红蛋白等情况,自体或健康受试者全血制备的富血小板凝胶疗效是否存在差异,需进一步大样本随机对照研究证实。

参考文献

- [1] Jiang WG, Harding KG. Method and kit for the classification and prognosis of chronic wounds: US, US9228235[P]. 2016-02-01[2016-05-03]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%28d17aa9ff2ac4955934b31f288ab4777d%29&filter=sc_long_sign&sc_ks_para=q%3DMethod%20and%20kit%20for%20the%20classification%20and%20prognosis%20of%20chronic%20wounds&sc_us=16419451163962636283&tn=SE_baiduxueshu_c1gjeupa&ie=utf-8.
- [2] 姜玉峰. 中国体表慢性难愈合创面流行病学研究[D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院,2011.
- [3] 李兰,冉兴无. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面机制的研究进展[J]. 感染、炎症、修复,2012,13(1):53-55.
- [4] Araki J, Jona M, Eto H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen[J]. Tissue Eng Part C Methods,2012,18(3):176-185.
- [5] Perez AG, Lichy R, Lana JF, et al. Prediction and modulation of platelet recovery by discontinuous centrifugation of whole blood for the preparation of pure platelet-rich plasma[J]. Bioresearch Open Access,2013,2(4):307-314.
- [6] Gomathysankar S, Halim AS, Yaacob NS. Proliferation of keratinocytes induced by adipose-derived stem cells on a chitosan scaffold and its role in wound healing, a review[J]. Arch Plast Surg,2014,41(5):452-457.
- [7] Pietramaggiore G, Scherer SS, Mathews JC, et al. Healing modulation induced by freeze-dried platelet-rich plasma and micronized allogenic dermis in a diabetic wound model[J]. Wound Repair Regen,2008,16(2):218-225.
- [8] Meyer M, Müller AK, Yang J, et al. The role of chronic inflammation in cutaneous fibrosis: fibroblast growth factor receptor deficiency in keratinocytes as an example[J]. J Invest Dermatol Symp Proc,2011,15(1):48-52.
- [9] Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers[J]. J Diabetes Complications,2012,26(6):554-561.
- [10] Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers[J]. Lancet,2003,361(9368):1545-1551.
- [11] Miller JD, Rankin TM, Hua NT, et al. Reduction of pain via platelet-rich plasma in split-thickness skin graft donor sites: a series of matched pairs[J]. Diabet Foot Ankle,2015,6:24972-24972.
- [12] Pietramaggiore G, Scherer SS, Mathews JC, et al. Healing modulation induced by freeze-dried platelet-rich plasma and micronized allogenic dermis in a diabetic wound model[J]. Wound Repair Regen,2008,16(2):218-225.
- [13] Vogrin M, Ruprecht M, Dinevski D, et al. Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial[J]. Eur(下转第 864 页)

2 讨 论

膈疝是由于膈肌先天性缺损、薄弱点或外伤引起膈肌裂口,使腹腔内脏器进入胸腔而形成的疝。临床一般结合病因和病理,将膈疝分为先天性膈疝(CDH)、食管裂孔疝和创伤性膈疝 3 种^[4]。CDH 是由于胚胎时期膈肌闭合不全,至单侧或双侧膈肌缺陷,部分腹部脏器通过缺损处进入胸腔,造成解剖关系异常的一种疾病。CDH 可分为胸腹裂孔疝、食管裂孔疝和胸骨后疝^[5]。胸腹裂孔疝为最常见的一种,发病率为 1/6 500,左侧常见(80%),右侧(17%)、双侧罕见(3%)。据报道 CDH 发病率估计在新生儿的 1/2 000~1/5 000,接近 1/3 的婴儿为死产,女性多于男性^[6]。多数婴儿生后 4 h 出现呼吸窘迫及肺动脉高压而死亡。发病较晚、症状较轻者预后良好^[4]。致成人发病者极为罕见,且成人发病既有解剖的先天因素,又有腹压增高的后天因素,如妊娠、肥胖、慢性便秘等。

妊娠合并 CDH 在临床上极为罕见,认识多不足,且病史短,症状多不明显,容易误诊。因此,当晚期妊娠患者出现腹痛伴呕吐、停止排气、排便,不明原因低氧血症、酸中毒等临床表现时,应考虑到 CDH 可能。目前,对于 CDH 的疑似病例,胸腹部联合 X 线片或钡餐等影像学检查有助于明确诊断。X 线片或钡餐等检查对胎儿有可能致畸、致残,故在行检查前需充分告知,征得患者及家属同意^[7]。

妊娠合并 CDH 者,一旦确诊,治疗以手术治疗为主。积

极手术可以降低患者病死率及提高围产儿存活率^[8]。

参考文献

- [1] 吴孟超,吴在德,吴肇汗. 外科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:263-269.
 - [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:44-61,168-184.
 - [3] 金惠铭. 病理生理学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:40-62.
 - [4] 石美鑫. 实用外科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1918-1926.
 - [5] 张金哲,杨政,刘贵麟. 中华小儿外科学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2006:391-399.
 - [6] Jay L, Grosfeld James A, O'Neill, et al. Fonkalsrud Arnold G. Coran. 吴晔明等译. 小儿外科学[M]. 6 版. 北京:北京大学出版社,2008:932-965.
 - [7] 白人驹,徐克. 医学影像学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2013:8.
 - [8] 许淑娟,范伟伟,时娟,等. 妊娠合并巨大膈疝误诊分析[J]. 中华医学全科杂志,2003(12):93-93.
- (收稿日期:2016-09-09 修回日期:2016-10-08)
-
- (上接第 850 页)
- Surg Res,2010,45(2):77-85.
- [14] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro[J]. J Diabetes Res,2013,2013(4):310-319.
 - [15] Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity[J]. Bmc Microbiology,2013,13(1):1-5.
 - [16] 何利平,王椿,陈大伟,等. APG 治疗糖尿病难治性皮肤溃疡对创面肉芽组织中 MMP-1、MMP-9 及 TIMP-1 水平的影响[J]. 四川大学学报(医学版),2012,43(5):757-761.
 - [17] Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors [J]. Stem Cell Res Ther,2013,4(3):67.
 - [18] Cornick SM, Chominski V, Ferreira LM, et al. Clinical use of growth factors in the improvement of skin wound healing[J]. Open J Clin Diagn,2014,4(4):227-236.
 - [19] Yang HS, Shin J, Bhang SH, et al. Enhanced skin wound healing by a sustained release of growth factors contained in platelet-rich plasma[J]. Exp Mol Med,2011,43(11):622-629.
 - [20] Mazzucco L, Borzini P, Gope R. Platelet-derived factors involved in tissue repair—from signal to function [J]. Transfus Med Rev,2010,24(3):218-234.
 - [21] Suzuki-Inoue K. A role of platelets in infection and inflammation[J]. Blood Vessel,2012,23(3):259-264.
 - [22] Huang HS, Chang HH. Platelets in inflammation and immune modulations; functions beyond hemostasis[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2012,60(6):443-451.
 - [23] Andrews RK, Arthur JF, Gardiner E. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection [J]. Thromb Haemost,2014,112(4):659-665.
 - [24] Ayuk SM, Abrahamse H, Houreld NN. The Role of matrix metalloproteinases in diabetic wound healing in relation to photobiomodulation [J]. J Diabetes Res,2016(2016):2897656.
 - [25] Lan LM, 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.
 - [26] Driver VR, Hanft J, Fylling CP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers[J]. Ostomy Wound Manage,2006,52(6):68-70,72.
 - [27] 付小兵. 糖尿病足及其相关慢性难愈合创面的处理[M]. 北京:人民军医出版社,2013.
- (收稿日期:2016-10-16 修回日期:2016-11-16)