

经皮超声电导透入前列地尔在糖尿病足溃疡治疗中的应用*

李健¹,余兰²,王珩¹,王明才¹

(四川省自贡市第一人民医院:1.内分泌科;2.超声医学科 643000)

【摘要】 **目的** 观察经皮超声电导透入前列地尔治疗糖尿病足溃疡的临床疗效及安全性。**方法** 89例糖尿病足溃疡患者分为静脉组、外用组和联合组3组。3组患者均给予积极的代谢调节、抗感染、局部创面清创换药、营养支持等基础治疗。静脉组给予前列地尔注射液10 μg 静脉注射,每天1次,外用组溃疡局部区域给予前列地尔5 μg 经皮超声电导透入,每天2次,联合组给予每天1次前列地尔注射液10 μg 静脉注射+每天2次溃疡局部区域5 μg 前列地尔经皮超声电导透入,疗程4周,观察各组溃疡的愈合情况。**结果** 静脉组患者 TcPo₂、ABI 较治疗前有升高趋势,但差异无统计学意义[(37.11±9.21)mm Hg vs. (35.14±10.4)mm Hg, $P>0.05$],[(0.54±0.10) vs. (0.53±0.07), $P>0.05$];外用组 TcPo₂ 较治疗前明显升高[(41.52±12.5)mm Hg vs. (34.33±13.1)mm Hg, $P<0.05$],但 ABI 治疗前后差异无统计学意义[(0.55±0.08) vs. (0.52±0.11), $P>0.05$];联合组 TcPo₂、ABI 较治疗前明显升高[(46.35±11.2)mm Hg vs. (33.94±10.5)mm Hg, $P<0.01$],[(0.60±0.12) vs. (0.54±0.10), $P<0.05$]。治疗结束后,外用组、联合组 TcPo₂ 较静脉组升高,其中联合组最高($F=6.273, P=0.012$);联合组 ABI 较其余2组明显升高,静脉组和外用组差异无统计学意义($F=4.800, P=0.032$)。治疗1个月,3组83例患者组间愈合率比较差异有统计学意义($F=5.520, P=0.006$),其中外用组愈合率较静脉组升高[(71.4±10.6)% vs. (68.5±10.5)%],但差异无统计学意义,联合组愈合率明显高于静脉组和外用组[(77.7±11.9)% vs. (68.5±10.5)%], $P<0.05$;[(77.7±11.9)% vs. (71.4±10.6)%], $P<0.05$],差异有统计学意义。随访3个月,3组患者创面愈合时间组间比较差异有统计学意义($F=11.738, P=0.000$),外用组创面愈合时间较静脉组缩短[(70.3±10.4)d vs. (78.2±15.3)d], $P<0.05$],联合组创面愈合时间明显短于静脉组和外用组[(62.6±11.6)d vs. (78.2±15.3)d], $P<0.01$;[(62.6±11.6)d vs. (70.3±10.4)d], $P<0.05$]。3组患者总截肢率差异无统计学意义($\chi^2=0.279, P=0.870$)。**结论** 经皮超声电导透入前列地尔能加速糖尿病足溃疡的愈合,提高总体愈合率,且安全价廉。

【关键词】 糖尿病足;溃疡;前列腺素 E1;超声药物电导透入;治疗结果**【中图分类号】** R473.5**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-8348(2021)06-0982-05

Application of percutaneous ultrasound penetration of alprostadil in the treatment of diabetic foot ulcers*

LI Jian¹, YU Lan², WANG Heng¹, WANG Mingcai¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Ultrasound Medicine, the First People's Hospital of Zigong City, Zigong, Sichuan 643000, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of percutaneous ultrasound penetration of alprostadil in the treatment of diabetic foot ulcers. **Methods** A total of 89 diabetic foot ulcer patients were randomly divided into the 3 groups: the intravenous group, the external application group and the combination group. Patients in the three groups were given basic treatments such as metabolic regulation, anti-infection, local wound debridement and dressing, and nutritional support. Meanwhile, the intravenous group was given 10 μg of alprostadil injection intravenously once a day, the external application group was given 5 μg of alprostadil percutaneous ultrasound penetration in the local area of the ulcer, twice a day, the combination group was given both therapies above. The healing of ulcers in each group was observed. **Results** After 4 weeks of treatment, TcPo₂ and ABI of the foot in the intravenous group had a tendency to increase when compared with before treatment, but the difference was not statistically significant [(37.11±9.21)mm Hg vs. (35.14±10.4)mm Hg,

$P > 0.05$], $[(0.54 \pm 0.10) \text{ vs. } (0.53 \pm 0.07), P > 0.05]$. TcPo₂ in the external application group was significantly higher than that before treatment $[(41.52 \pm 12.5) \text{ mm Hg vs. } (34.33 \pm 13.1) \text{ mm Hg}, P < 0.05]$, but there was no significant difference in ABI $[(0.55 \pm 0.08) \text{ vs. } (0.52 \pm 0.11), P > 0.05]$. TcPo₂ and ABI in the combination group were significantly higher than those before treatment $[(46.35 \pm 11.2) \text{ mm Hg vs. } (33.94 \pm 10.5) \text{ mm Hg}, P < 0.01; (0.60 \pm 0.12) \text{ vs. } (0.54 \pm 0.10), P < 0.05]$. After treatment finished, the TcPo₂ of the external application group and the combination group was higher than that of the intravenous group, and the combination group was the highest ($F = 6.273, P = 0.012$); the ABI of the combination group increased more significantly than the other two groups, there was no statistical significant difference between the intravenous group and the external application group ($F = 4.800, P = 0.032$). After 1 month of treatment, there was a statistically significant difference in the healing rate of 83 patients in the 3 groups ($F = 5.520, P = 0.006$), and the healing rate of the external application group was higher than that of the intravenous group $[(71.4 \pm 10.6)\% \text{ vs. } (68.5 \pm 10.5)\%, P > 0.05]$, but the difference was not statistically significant, while the combination group was higher than that of the intravenous group and the external group $[(77.7 \pm 11.9)\% \text{ vs. } (68.5 \pm 10.5)\%, P < 0.05; (77.7 \pm 11.9)\% \text{ vs. } (71.4 \pm 10.6)\%, P < 0.05]$, the difference were statistically significant. After 3 months of follow-up, there was a statistically significant difference in wound healing time in the 3 groups ($F = 11.738, P = 0.000$). The wound healing time of the external application group was shorter than that of the intravenous group $[(70.3 \pm 10.4) \text{ d vs. } (78.2 \pm 15.3) \text{ d}, P < 0.05]$, and the combination group was significantly shorter than that of the intravenous group and the external application group $[(62.6 \pm 11.6) \text{ d vs. } (78.2 \pm 15.3) \text{ d}, P < 0.01; (62.6 \pm 11.6) \text{ d vs. } (70.3 \pm 10.4) \text{ d}, P < 0.05]$. There was no significant difference in the total amputation rate in the 3 groups ($\chi^2 = 0.279, P = 0.870$). **Conclusion** Percutaneous ultrasound penetration of alprostadil can accelerate the healing of diabetic foot ulcers, improve the overall healing rate, and is safe and inexpensive.

[Key words] diabetic foot; ulcer; prostaglandin E₁; electro-phonophoresis; treatment outcome

糖尿病足溃疡传统治疗方法以“局部清创、改善循环、抗感染、代谢调节”等为主,近年来一系列新技术新材料的应用使糖尿病足溃疡的综合疗效得到不断提高,但费用昂贵,且溃疡创面的愈合仍然是难点。前列地尔作为一种血管扩张剂广泛应用于糖尿病外周血管病变。除静脉用制剂,国内外目前尚有乳膏及尿道栓两种外用剂型,后者主要用于治疗性能障碍,且不良反应轻微^[1-2]。本研究旨在探讨经皮超声电导入前列地尔在糖尿病足溃疡治疗中的临床价值及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2019 年 6 月本院内分泌科收治的糖尿病足患者 89 例(Wagner 2~3 级),分为静脉组 30 例、外用组 22 例和联合组 37 例。入选标准:(1)确诊糖尿病;(2)糖尿病足 Wagner 2~3 级。

Wagner 2 级定义为软组织感染,Wagner 3 级定义为深部组织感染但不累及骨;(3)入院经血管彩超、计算机断层摄影血管造影术(computed tomography angiography,CTA)或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography,MRA)等影像学检查确诊下肢外周动脉病变,并根据泛大西洋学会联盟分级评估外周动脉病变程度。排除标准:(1)Wagner 分级为 0 级、累及骨的 3 级和 3 级以上者;(2)伴有严重心、肝、肾功能异常及出血倾向者;(3)1 个月内有下肢血管重建术史者;(4)妊娠哺乳期患者;(5)有精神等疾病无法或不愿合作者、失访和意外死亡者。研究经本院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。3 组患者年龄、性别、BMI、糖尿病病程、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c},HbA_{1c})、血脂、并发症、合并症、Wagner 分级及创面大小等差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	静脉组(n=30)	外用组(n=22)	联合组(n=37)	P
男/女(n)	18/12	15/7	22/15	0.776
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	64±6	65±10	66±8	0.256
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.1±1.1	24.5±1.1	24.8±1.0	0.196
病程($\bar{x} \pm s$,年)	11±3	10±2	11±2	0.163
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	12.0±3.0	11.2±4.1	11.6±1.9	0.574

续表 1 3 组患者一般资料比较

项目	静脉组($n=30$)	外用组($n=22$)	联合组($n=37$)	P
HbA1c($\bar{x}\pm s, \%$)	9.9 \pm 1.2	10.0 \pm 1.4	11.0 \pm 1.3	0.116
TG($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	2.8 \pm 0.9	2.8 \pm 1.1	2.6 \pm 0.8	0.244
TC($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	5.2 \pm 1.4	5.4 \pm 1.5	5.3 \pm 1.1	0.403
LDL-C($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	4.1 \pm 1.2	4.2 \pm 0.9	3.9 \pm 1.1	0.376
合并症[$n(\%)$]				
高血压	10(33.3)	7(31.8)	9(24.3)	0.689
脑梗死	3(10.0)	1(5.0)	3(8.1)	0.769
冠状动脉粥样硬化性心脏病	3(10.0)	4(18.2)	5(13.5)	0.695
并发症[$n(\%)$]				
DN	1(3.3)	3(13.6)	5(13.5)	0.319
DR	2(6.7)	1(4.5)	3(8.1)	0.870
DPN	25(83.3)	17(77.3)	32(86.5)	0.658
Wagner 分级(2/3, n)	9/21	6/16	8/29	0.727
创面大小($\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$)	3.8 \pm 0.9	3.6 \pm 0.9	4.0 \pm 1.0	0.294

TG:三酰甘油;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;DN:糖尿病肾病;DR:糖尿病视网膜病变;DPN:周围神经病变。

1.2 方法

1.2.1 基础治疗

3 组患者均接受以下治疗,(1)控制血糖:所有患者均接受胰岛素泵治疗方案,根据快速血糖检测调整剂量(美国强生公司血糖仪测定),直至 FBG 均控制在 5.0~8.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 6.0~10.0 mmol/L;(2)抗感染:入院后根据感染创面经验选择用药,根据后续细菌培养及药敏试验结果选用合适的抗菌药物;(3)局部创面给予糖尿病皮肤溃疡标准处理(清创、引流、减压、更换敷料、保湿等);(4)抗血小板、改善微循环、营养神经治疗;(5)降压、调脂及营养支持治疗等。

1.2.2 干预方法

静脉组患者均给予前列地尔(北京泰德制药股份有限公司)10 μg 静脉注射,每天 1 次;外用组采用超声电导仪和凝胶贴片(北京诺亚同舟医疗技术有限公司标准号:YZB/京 0426-2015),在足部溃疡近心端选择 1 个部位进行透药治疗,电压 220 V,有效超声输出功率 1.5 W。透药部位凝胶贴片注入前列地尔注射液 5 μg ,每天 2 次,每次 30 min,每次治疗结束保留贴片于透药部位 30 min 后去除。联合组则同时给予每天 1 次前列地尔注射液 10 μg 静脉注射和溃疡局部区域 5 μg 前列地尔经皮超声电导透入每天 2 次,连续 4 周。

1.2.3 后续治疗

3 组患者干预治疗 4 周后,均转到创面修复门诊。院外继续给予胰岛素控糖、抗血小板、改善微循环、营养神经及降压、调脂等治疗,溃疡创面定期于慢性创面修复门诊换药等。

1.3 观察指标

创面愈合率:采用佳能数码相机拍摄创面,Image J 软件分析其面积(长 \times 宽),将探针探入至溃疡内部,并测量溃疡深度,对其进行估算。愈合率=(初始体积-治疗后体积)/初始体积 \times 100%,体积=长 \times 宽 \times 0.785 4 \times 深度(椭圆公式)^[3]。愈合时间:创面伤口完全上皮化所需时间即为愈合时间,此过程需肉眼观察。截肢率:是指所有下肢小关节的截除(包括远节趾关节等),在观察期间内各小组出现截肢的患者数占整个小组数量的百分比即为截肢率;踝肱指数(ankle brachial index,ABI)=踝动脉压/肱动脉压:采用周围血管多功能检查仪检测各动脉压(美国 Nicolet 公司 VersaLab se 型);经皮氧分压(transcutaneous oxygen pressure, TcPO₂)检测:采用丹麦雷度公司生产的 TCM400 经皮氧分压监测仪。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.0 软件分析数据。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,比较采用方差分析;计数资料用百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者治疗前后 ABI 和 TcPo₂ 的比较

3 组患者基线 TcPo₂、ABI 差异无统计学意义($F=1.304, P=0.468; F=0.212, P=0.809$)。治疗 1 个月,静脉组先后有 2 例、外用组 1 例、联合组 3 例患者转骨科行截肢术,均为 Wagner 3 级。剩余 83 例患者中,静脉组患足 TcPo₂、ABI 较治疗前有升高趋势,但差异无统计学意义($t=-1.166, P=0.249; t=-0.668, P=0.507$);外用组 TcPo₂ 较治疗前明显升高($t=-2.236, P=0.02$),但 ABI 较治疗前差异无统计学意义($t=-0.894, P=0.264$);联合组 TcPo₂、

ABI 较治疗前有明显升高, 差异有统计学意义 ($t = -4.497, P = 0.000; t = -1.252, P = 0.028$)。3 组患者治疗后比较, 外用组、联合组患者 TcPo2 较静脉组

明显升高, 其中联合组最高 ($F = 6.273, P = 0.012$); 联合组 ABI 较其余 2 组升高更明显, 静脉组和外用组差异无统计学意义 ($F = 4.800, P = 0.032$), 见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后患肢循环改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	静脉组 ($n=28$)			外用组 ($n=21$)			联合组 ($n=34$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
TcPo2(mm Hg)	35.14±10.4	37.11±9.21 ^d	2.04±1.29	34.33±13.1	41.52±12.5 ^{cd}	6.88±4.35	33.94±10.5	46.35±11.2 ^c	12.41±7.33
ABI	0.53±0.07	0.54±0.10 ^d	0.02±0.02	0.52±0.11	0.55±0.08 ^d	0.03±0.02	0.54±0.10	0.60±0.12 ^a	0.06±0.04

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与治疗前比较; ^c: $P < 0.05$, 与静脉组治疗后比较; ^d: $P < 0.05$, 与联合组治疗后比较。

2.2 3 组患者糖尿病足溃疡愈合情况比较

治疗 1 个月, 3 组患者愈合率组间比较差异有统计学意义 ($F = 5.520, P = 0.006$), 其中外用组愈合率较静脉组有升高趋势, 但差异无统计学意义, 联合组愈合率明显高于静脉组和外用组。随访 3 个月, 3 组患者创面愈合时间组间比较差异有统计学意义 ($F = 11.738, P = 0.000$), 外用组创面愈合时间较静脉组缩短 ($P = 0.034$), 联合组患者创面愈合时间明显短于静脉组和外用组 ($P = 0.000, P = 0.037$)。3 组患者总截肢率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.279, P = 0.870$), 见表 3。

表 3 3 组患者疗效比较 (n)

组别	n	愈合率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	创面愈合时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	截肢率 (%)
静脉组	28	68.5±10.5	78.2±15.3	6.7
外用组	21	71.4±10.6	70.3±10.4 ^a	4.5
联合组	34	77.7±11.9 ^{ac}	62.6±11.6 ^{bc}	8.1

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与静脉组比较; ^c: $P < 0.05$, 与外用组比较。

2.3 不良反应和安全性

治疗期间, 联合组 3 例患者初次用药后出现局部皮肤轻微发红, 2 h 之内自行缓解。3 组患者治疗全程均未出现感染加重或新发感染 (包括溃疡局部及全身性), 无栓塞及出血类疾病发生, 无心、肝、肾功能明显改变, 亦未见其他不良反应。

3 讨论

糖尿病足溃疡由于局部糖基化终产物蓄积、微循环障碍、感染及微环境污染等多因素共同作用, 导致创面修复程序被打破, 溃疡难以愈合, 是糖尿病最严重、治疗难度最大和花费最高的慢性并发症之一, 也是糖尿病创外伤性截肢的最主要原因^[4]。

病变部位广泛微循环障碍、微血栓形成, 导致传统静脉用药难以达到溃疡局部并形成有效的血药浓度, 发挥应有的疗效。近年来, 诸如生长因子、凝胶、生物工程产品、胫骨横向骨搬运、蜂蜜等^[3,5-7]新材料、新方法在临床上不断尝试, 为创面修复开辟了新的治疗途径, 但是“设备条件、操作难度、费用及无法切实

有效地解决局部微循环障碍”等问题使其在临床上的应用受到极大限制。目前, 除了有效的清创、合理的敷料选用及经典的负压创面处理技术外, 其他诸多方法仍然缺乏充分的循证医学证据^[8]。

经皮透入作为口服及静脉注射药物的一种补充或替代方式近年被广泛应用于临床, 各种增强药物渗透性方式的发展, 更是极大地拓展了经皮药物透入的临床应用^[9]。前列腺素 E1 乳膏局部外用治疗男性勃起功能障碍, 被证实安全有效, 已广泛应用于临床。此外, 国内也有用于难愈合性褥疮和溃疡的治疗报道^[10-11]。遵循这一思路, 本研究在传统治疗基础上, 比较前列地尔不同应用途径 (静脉、外用、静脉+外用联合) 对糖尿病足溃疡的疗效。

研究结果显示, 与静脉组比较, 局部组 TcPo2 升高明显, ABI 也有升高趋势, 提示前列地尔外用改善糖尿病足溃疡局部微循环效果优于静脉途径, 而静脉和局部外用联合则效果更佳。3 组患者治疗 1 个月后溃疡愈合率存在明显差异, 外用组愈合率较静脉组有增高趋势, 提示前列地尔局部外用促进溃疡创面愈合不差于静脉途径, 但是否更优尚需大标本研究验证; 联合组愈合率明显高于静脉组和外用组, 进一步提示双途径联合用药可能是一种值得推荐的模式。随访 3 个月, 3 组患者愈合时间也存在明显差异, 外用组愈合时间要短于静脉组, 联合组最短, 进一步证实前列地尔外用较单纯静脉应用疗效更佳, 双途径联合应用效果最佳。

前列地尔具有扩张血管、增加红细胞的变形能力、细胞保护、促进创面血管新生, 加速创面愈合等作用^[12-14], 静脉注射更能靶向聚集于病变末梢血管部位, 但足溃疡局部广泛、严重的微血管病变 (微循环障碍) 和微血栓形成会导致药物难以达到病灶局部并形成有效的血药浓度, 影响溃疡的最终愈合。“经皮超声电导透入药物”是近年应用于临床的新的经皮药物透入模式。该模式主要基于超声空化和电致孔技术, 两者均已被证实可增强经皮药物透入效率, 但作用机制却完全不同。电致孔技术通过电脉冲短暂地在细胞壁磷脂双分子层上造成水相通道, 从而增强皮肤对各种类型具有不同脂溶性和大小的分子的通透性。

与之相反,超声空化是通过空化作用破坏角质层脂质双分子层,在皮肤和细胞膜之间形成含水孔道,导致对流发生。本研究中,前列地尔在糖尿病足溃疡局部经皮超声透入,可能通过“超声空化和电致孔”两种不同的作用机制,在病变局部形成更高的血药浓度,从而显著改善局部微循环,加速创面愈合,提高溃疡的最终治疗效果。

既往的研究证实,糖尿病患者皮肤组织在未损伤的情况下已经存在着组织学和细胞生物学行为的一系列改变,进而导致皮肤菲薄、营养不良,屏障功能受影响,这是由皮肤组织局部高糖环境和晚期糖基化终产物等毒性物质蓄积所导致的皮肤组织自身的细胞和基质功能不良,而非血管神经病变所致皮肤缺血坏死的继发性损害^[15]。此外,近期尚有经皮药物透入可导致接触性皮炎^[16]的报道。本研究中,3组受试者均有截肢病例,但组间差异并无统计学意义($P>0.05$)。所有受试者经皮透药部位皮肤无破溃,仅联合组3例受试者治疗初期出现透药局部皮肤轻微发红,但均2h内自行缓解,推测与前列地尔扩张局部皮肤血管及超声经皮透药的机械作用有关。此外,两组患者均无感染加重或新发感染(包括局部及全身性),所有患者均无任何严重不良反应发生,证实了该方案的安全性。

总之,糖尿病足溃疡发病机制复杂,影响因素众多,治疗困难,现有新技术、新材料和新方法效果有限,技术要求高、价格昂贵,在临床尤其是基层医院开展难度大。在有效清创、改善血供、抗感染等基础治疗上给予前列地尔溃疡局部经皮电导透入,既能加速溃疡愈合,又安全价廉,有效降低患者经济负担,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] ANAISSIE J, HELLSTROM W J. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review[J]. Res Rep Urol, 2016, 8: 123-131.

[2] 张渺, 廖秦平, 姚震, 等. 前列腺素 E1 乳膏治疗女性性唤起障碍的多中心随机双盲对照研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 727-733.

[3] 陈德清, 左国庆, 朱丹平, 等. 自体富血小板凝胶治疗不同治疗周期中糖尿病足溃疡的临床评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 285-289.

[4] YAZDANPANA L, NASIRIL M, ADARVIS HI S. Literature review on the management of diabetic ulcer [J]. World J Diabetes, 2015, 6

(1): 37-53.

- [5] ZHANG J, HU W, DIAO Q, et al. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 1643-1648.
- [6] HERIANTO RITONGA S, MASRAINI DAUL AY N. Effectiveness of using sialang honey on wound bed preparation in diabetic foot ulcer [J]. Enferm Clin, 2019, 29(1): 88-90.
- [7] 李宏焯, 尤加省, 刘超, 等. 胫骨横向骨搬运术治疗糖尿病足溃疡的疗效[J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(1): 23-27.
- [8] GAME F L, ATTINGER C, HARTEMANN A, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(1): 75-83.
- [9] DAFTARDAR S, NEUPANE R, BODDU S H, et al. Advances in ultrasound mediated transdermal drug delivery [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(4): 1-11.
- [10] 刘流, 田文, 田光磊, 等. 前列腺素 E1 乳膏局部用药治疗难愈性褥疮的初步报告[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(11): 876-877.
- [11] 谢芳, 杨华章. 前列腺素 E1 乳膏局部治疗糖尿病足的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(8): 1420-1422.
- [12] 郑国钰, 詹剑华, 罗锦花, 等. 前列地尔对烫伤大鼠创面愈合的影响及其机制[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(6): 380-385.
- [13] EO S, KWON C, LEE H, et al. Quantification of the effect of Lipo-PGE1 on angiogenesis [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2015, 68(1): 104-112.
- [14] HASEGAWA H, ICHIOKA S. Effects of lipoprostaglandin E1 on wound bed microcirculation [J]. J Wound Care, 2015, 24(7): 293-299.
- [15] 林炜栋, 钱雄, 江万里, 等. 糖尿病皮肤病理生理改变及其机制的研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2012, 33(2): 7-14.
- [16] ROMITA P, FOTI C, CALOGIURI G, et al. Contact dermatitis due to transdermal therapeutic systems: a clinical update [J]. Acta Biomed, 2018, 90(1): 5-10.