

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.1614.006\(2024-01-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.1614.006(2024-01-24))

胫骨横向骨搬运治疗糖尿病足的机制研究*

陈子豪,黎立[△],艾尔肯·热合木吐拉,司裕,周泓宇,李靖扬
(新疆医科大学附属中医医院骨五科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨胫骨横向骨搬运(TTT)治疗糖尿病足(DF)的作用机制。**方法** 选取 2021—2022 年于该院治疗的 63 例 DF 患者为研究对象,分为试验组(33 例)和对照组(30 例)。试验组行 TTT 治疗,对照组行常规保守治疗。治疗前后分别收集患者外周血并分离单个核细胞,采用多色流式细胞术检测 T 细胞亚群指标变化,Western blot 检测基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其趋化因子受体(CXCR4),以及磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 试验组的总有效率(93.94%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后试验组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组,SDF-1、CXCR4、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 上调 SDF-1/CXCR4 信号轴激活 PI3K/Akt 信号通路可能是 TTT 治疗 DF 的机制之一。

[关键词] 糖尿病足;胫骨横向骨搬运;SDF-1/CXCR4 信号轴;PI3K/Akt 信号通路

[中图分类号] R687.3+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)03-0381-06

The mechanism of transverse tibial transfer in the treatment of diabetic foot*

CHEN Zihao, LI Li[△], AIERKEN · Rehemutula, SI Yu, ZHOU Hongyu, LI Jingyang
(Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine
of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of transverse tibial transfer (TTT) in the treatment of diabetic foot (DF). **Methods** A total of 63 DF patients treated in our hospital from 2021 to 2022 were selected as the research objects and divided into the experimental group (33 cases) and the control group (30 cases). The experimental group was treated with TTT, and the control group was treated with conventional conservative treatment. Multicolor flow cytometry was used to detect the changes of T lymphocyte subsets. Western blot was used to detect the expression levels of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), chemokine receptor (CXCR4) and phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) / protein kinase B (Akt) signaling pathway-related proteins. **Results** The total effective rate of the experimental group was 93.94%, which was significantly higher than that of the control group 73.33%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in experimental group were higher than those in control group, and CD8⁺ was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression levels of SDF-1, CXCR4, p-PI3K and p-Akt were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The activation of PI3K/Akt signaling pathway by up-regulating SDF-1/CXCR4 signaling axis may be one of the mechanisms of TTT in the treatment of DF.

[Key words] diabetic foot; transverse tibial transfer; sDF-1/CXCR4 signal axis; PI3K/Akt signaling pathway

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病患者最严重的慢性并发症之一,由于糖尿病引发的血管与神经病变,下肢微循环受到阻碍,最终可能导致肢体末端缺血性坏死、溃疡和感染^[1-3],其患病率为 6.3%,预计到 2040 年全球范围内的 DF 患者将达到 6.42 亿^[4-5]。

25%的 DF 患者伴有溃疡,而常规治疗的 1 年复发率约为 40%,3 年和 5 年复发率为 60%与 65%^[6],85%~90%的 DF 患者需要截肢,但其术后的 5 年死亡率仍高达 25%~50%^[7-9]。DF 的临床治愈十分困难且费用高昂,给家庭与社会带来极大的负担^[10-11]。

因此,迫切需要有效提高 DF 患者保肢率、降低死亡率的新的治疗策略。

基于张力-应力法则的胫骨横向骨搬运(tibial transverse transport, TTT)技术,通过持续应力性牵拉,能够加速细胞新陈代谢,改善微循环,促进组织再生,近年来在 DF 治疗方面受到广泛关注^[12]。目前研究表明,TTT 治疗 DF 具有成本低、手术简便、创伤小、保肢率高等优势^[13],但其具体的作用机制尚不明确。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其趋化因子受体(chemokine receptor type 4, CXCR4)可调控骨髓源间充质干细胞归巢,并在促进 DF 溃疡愈合方面发挥关键作用^[14]。近期研究还发现,SDF-1/CXCR4 信号轴能够活化磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路,促进细胞迁移^[15-16]。因此,本研究旨在探讨并验证 TTT 技术是否通过 SDF-1/CXCR4 信号轴调控 PI3K/Akt 信号通路,促进 DF 溃疡愈合,为 TTT 治疗 DF 的机制研究提供更多的数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021—2022 年在本院接受治疗的 63 例 DF 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病足诊治指南》^[17]与《中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第 1 版)》^[18]中的诊断标准,且 Wagner 分级为 2~4 级的 2 型糖尿病并发 DF 患者;(2)民族不限,性别不限,年龄 ≥ 30 岁;(3)下肢血管造影检查提示下肢主要动脉无明显堵塞;(4)创面局部组织无明显感染或感染已经得到控制;(5)保肢意愿强烈,要求进行 TTT 或常规保守治疗。排除标准:(1)患足局部有恶性创面或未选择保肢治疗;(2)纳入研究前 30 d 内接受过生长因子或高压氧治疗;(3)患有严重的蜂窝织炎或骨髓炎;(4)合并严重肝肾功能损害、恶性肿瘤、血液系统疾病等;(5)由于主观或客观因素无法配合手术或自愿退出研究。根据不同治疗方式分为试验组与对照组,两组患者性别、年龄、BMI、糖化血红蛋白、空腹血糖、糖尿病病程、Wanger 分级、DF 溃疡面积与部位、创面感染程度与合并症比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审查(2021XE0102-1),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试验组采用 TTT 治疗

术前患者进行专科检查和下肢血管造影检查,严格监测并调节血糖水平,辅助抗生素控制感染,改善周围神经功能,维持机体内环境平衡等。术中对患者病变部位进行麻醉处理后取平卧位,安装横向骨搬运外固定支架,于胫骨中上段内侧做弧形切口,不同切口之间的距离在 3~5 cm,全层切开至骨膜,将骨膜剥

离后按照要求截取单层骨皮质,调整胫骨搬运外支架至合适位置固定,缝合骨膜和软组织,敷料包扎。术后对患者应用抗生素预防感染,定期更换创面敷料及消毒针孔,于术后第 5 天使用外固定支架搬运骨块,按照 1 mm/d 的速度向外侧搬动,每天分 4 次搬移(0.25 mm/次);2 周后以相同速度反向搬移,待骨块复位即可择期拆除外固定支架,横向搬移共耗时 4 周。在搬移过程中,应注意防止发生创面感染,复查 X 线片后除去外固定支架,并再次进行下肢血管造影检查。

1.2.2 对照组采用常规保守治疗

患者均在内分泌科医师的指导下应用胰岛素控制血糖,改善周围神经功能,纠正内环境失衡,应用抗生素控制感染,并结合局部清创进行保守治疗。

1.2.3 疗效标准

根据两组患者的临床症状与表现情况,判定临床疗效。显效:创面愈合,红肿、溃疡、感染等临床症状全部或基本消失;有效:创面部分愈合,肉芽组织生长良好,红肿、溃疡、感染等临床症状有所改善;无效:创面未愈合,红肿、溃疡、感染等临床症状未好转甚至加重。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 外周血采集与单个核细胞分离

分别于治疗前后抽取患者空腹外周静脉血,将血液置于离心管当中适当翻转以避免发生凝血现象,2 000 r/min 离心 10 min 后去除上层血清,在剩下的细胞当中添加 DMEM 培养基,对其进行稀释处理,混合均匀后获得细胞样本。加入淋巴细胞分离液后 2 000 r/min 离心 30 min,分离并收集单个核细胞,以用于进一步实验。

1.2.5 多色流式细胞术检测 T 细胞亚群指标变化

采用 FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)进行多色流式细胞检测,其中 FITC 标记 CD3 抗体,APC 标记 CD4 抗体,PE 标记 CD8 抗体,PerCP 标记 CD45 抗体。将患者的外周血根据上述方法收集与分离后,重悬单个核细胞并调整细胞浓度为 1×10^7 /mL,再分别加入 20 μ L 荧光抗体 CD3FITC/CD4APC/CD8PE/CD45PerCP,通过 MultiSET 软件获取数据,建立 SSC/CD45PerCP、CD8PE/CD3FITC、SSC/CD3FITC、CD4APC/CD8PE 荧光散点图,使用 SSC/CD45PerCP-Gating 细胞群圈门排除碎片干扰,每管获取 15 000 个细胞,计算 CD4⁺与 CD8⁺比值。

1.2.6 Western blot 检测相关蛋白表达情况

将收集的细胞样品加入裂解液后匀浆,提取蛋白,采用二喹啉甲酸法对提取蛋白质进行定量。取 20 μ g 蛋白经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳转印至聚偏二氟乙烯膜,5%脱脂牛奶室温封闭 2 h,分别加入一抗 SDF-1 抗体(1:1 000,美国 Abcam 公司,ab9797)、CXCR4 抗体(1:1 000,美国 Abcam 公司,

ab124824)、PI3K 抗体(1 : 8 000,美国 CST 公司, # 4292)、p-PI3K 抗体(1 : 3 000,美国 CST 公司, # 4228)、Akt 抗体(1 : 8 000,美国 Abcam 公司, ab8805)、p-Akt 抗体(1 : 3 000,美国 Abcam 公司, ab81283)、GAPDH 抗体(1 : 1 000,美国 Abcam 公

司,ab181602)。GAPDH 作为内参,4 ℃ 孵育过夜,缓冲液洗涤后加入二抗羊抗兔 IgG(1 : 2 000,美国 Abcam 公司,ab6721)室温孵育 2 h,增强化学发光法显影,ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值,计算各蛋白相对表达水平。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> =30)	试验组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	21/9	19/14	1.046	0.306
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	50.452 \pm 9.207	52.179 \pm 8.754	-0.721	0.474
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.845 \pm 2.682	23.157 \pm 2.541	1.045	0.300
糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$,%)	8.961 \pm 1.823	8.546 \pm 1.269	1.056	0.295
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	8.577 \pm 3.067	8.614 \pm 3.745	-0.043	0.966
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$,年)	6.904 \pm 5.972	7.461 \pm 6.298	-0.359	0.721
Wagner 分级(<i>n</i>)			0.282	0.869
2 级	7	6		
3 级	15	17		
4 级	8	10		
DF 溃疡面积($\bar{x} \pm s$,cm ²)	7.516 \pm 3.879	8.214 \pm 4.691	-0.640	0.525
DF 溃疡部位(<i>n</i>)			0.344	0.952
前足	11	13		
中足	9	10		
后足	7	8		
踝关节以上	3	2		
创面感染程度(<i>n</i>)			0.271	0.965
无	1	2		
轻度	9	10		
中度	18	19		
重度	2	2		
合并症(<i>n</i>)			1.203	0.752
高血压病	11	12		
冠心病	8	12		
肾病	6	6		
其他	5	3		

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较

试验组的总有效率(93.94%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。试验组患者术中可见感染性溃疡,术后 1 个月原溃疡处可见新生肉芽组织,且未见感染等不良反应,3 个月

后可见 DF 创面愈合良好,见图 1。

表 2 两组临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	12(40.00)	10(33.33)	8(26.67)	22(73.33)
试验组	33	20(60.61)	11(33.33)	2(6.06)	31(93.94)
χ^2					4.997
<i>P</i>					0.025

2.2 T 细胞亚群指标比较

治疗前两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后试验组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于

对照组, $CD8^+$ 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 SDF-1/CXCR4 信号轴与 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达情况

治疗前两组患者 SDF-1、CXCR4、p-PI3K、p-Akt

蛋白表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后试验组 SDF-1、CXCR4、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4、图 2。

表 3 两组 T 细胞亚群指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$CD3^+$ (%)		$CD4^+$ (%)		$CD8^+$ (%)		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	57.145±2.344	60.411±3.145	29.468±3.435	32.108±3.749	29.736±3.643	28.736±3.469	1.136±0.144	1.332±0.176
试验组	33	58.138±3.647	78.064±4.369	30.113±4.325	39.154±4.017	30.064±3.886	23.739±3.026	1.174±0.208	1.651±0.221
t		-1.271	-18.242	0.991	-7.177	-0.345	6.106	-0.835	-6.295
P		0.208	<0.001	0.517	<0.001	0.732	<0.001	0.407	<0.001



A~C: 试验组 DF 患者术中、术后 1 个月、术后 3 个月右足背部创面恢复情况; D、E: 试验组 DF 患者 TTT 术后外固定支架侧面与正面图。

图 1 DF 患者 TTT 治疗前后创面情况

表 4 两组 SDF-1、CXCR4、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDF-1		CXCR4		p-PI3K		p-Akt	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	0.757±0.047	0.714±0.031	0.655±0.034	0.632±0.035	0.528±0.029	0.531±0.022	0.341±0.023	0.347±0.025
试验组	33	0.772±0.029	1.488±0.059	0.639±0.035	0.957±0.027	0.536±0.014	0.635±0.015	0.349±0.021	0.417±0.019
t		-1.540	-64.215	1.837	-41.477	-1.415	-22.096	-1.443	-12.581
P		0.129	<0.001	0.071	<0.001	0.162	<0.001	0.154	<0.001

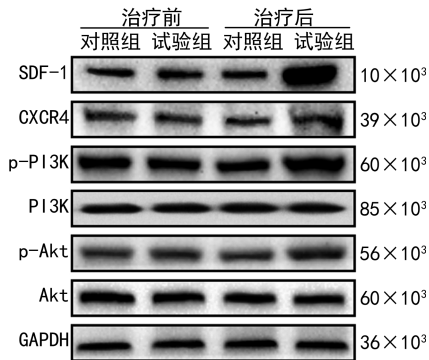


图 2 治疗前后两组 SDF-1/CXCR4 信号轴与 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达情况

3 讨论

DF 溃疡的病理机制复杂,与糖代谢紊乱、微血管功能障碍、周围神经病变、免疫系统失调等因素密切相关^[19-21]。DF 的发病与进展通常由多种因素互相作用引起,最终导致足部受损和组织坏死,尤其针对重度 DF 溃疡甚至坏疽,临床治疗只能选择截肢手术以防止 DF 患者进一步发生感染性休克与死亡。因此,在临床治疗中需要能够降低截肢率和保留 DF 患肢及其功能的治疗方式,这对于 DF 患者的康复与预后具有重要的意义。

有学者发现在同一方向持续牵拉骨、肌肉、神经、血管可以刺激组织再生,并提出了遵循组织张力-应力法则的骨搬运技术^[22-23]。骨搬运按照骨干长轴与骨块搬运方向的关系分为横向与纵向,Ilizarov 技术的出现解决了临床治疗长骨骨不连与大腿骨缺损等难题^[24-25]。随着近年来骨搬运技术的不断发展,TTT 已在临床中广泛运用于治疗 DF 与下肢血管闭塞性脉管炎等下肢缺血性疾病,尤其在 DF 微血管重建方面表现出较好的应用前景^[26-29]。虽然研究已证实骨搬运的骨窗牵拉区域内会发生微循环重建,且多数研究认为是由于其牵拉应力动员了机体内某种生物因子,从而促进血管与神经等组织再生^[13],但目前 TTT 技术牵引组织再生的详细机制尚未完全阐明。

T 细胞可分为 CD4⁺ 与 CD8⁺ 两大亚群,其中 CD4⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 水平降低是免疫缺陷的重要指征^[30],而维持 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞之间的相互作用与平衡能够使机体产生正常免疫应答^[31]。此外,早期研究还认为 T 细胞在创面修复中能够产生多种炎症因子,且创面的损伤与 CD8⁺ T 细胞的作用密切相关^[32]。本研究结果显示,DF 患者治疗前均存在 T 细胞免疫功能缺陷,这与既往研究结果基本一致^[33-34]。对比两组 DF 患者治疗前后 T 细胞亚群的变化,发现 TTT 治疗 DF 患者的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平平均高于对照组,而 CD8⁺ 水平低于对照组,表明 TTT 技术可以明显改善 DF 患者的 T 细胞免疫功能,加速创伤修复。

SDF-1/CXCR4 信号轴不仅能通过激活多种信号通路从而介导细胞增殖与迁移,而且能在 DF 溃疡等慢性创伤修复的过程中发挥重要的生物学作用,近期研究还发现 SDF-1/CXCR4 信号轴能够参与并激活 PI3K/Akt 信号通路^[14,35-37]。本研究结果显示,与常规治疗相比,TTT 治疗 DF 患者 SDF-1、CXCR4、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平均明显升高。LEE 等^[38]研究也证实了轴向牵张应力可引起血浆中 SDF-1 蛋白表达水平升高。此外,LI 等^[15] 与 XIU 等^[16] 研究均表明 SDF-1/CXCR4 信号轴能够通过 PI3K/Akt 信号通路促进骨髓源干细胞的迁移。因此,TTT 治疗 DF 可能通过上调 SDF-1/CXCR4 信号轴激活 PI3K/Akt 信号通路,促进细胞迁移到受损组织进行再生与修复。PI3K/Akt 信号通路可能是 SDF-1/CXCR4 信号轴重要的下游之一,在调节干细胞向创伤组织迁移中发挥关键性作用。

综上所述,TTT 治疗 DF 可能是通过激活 SDF-1/CXCR4 信号轴介导的 PI3K/Akt 信号通路,参与调控骨髓源干细胞的迁移,进而改善 DF 溃疡愈合。TTT 技术涉及医学、生物学、力学等多学科领域,还有待深入研究以阐明其作用机制。

参考文献

- [1] GRENNAN D. Diabetic foot ulcers[J]. JAMA, 2019,321(1):114.
- [2] MISHRA S, CHHATBAR K, KASHIKAR A, et al. Diabetic foot[J]. BMJ, 2017,359:j5064.
- [3] CHANG M, NGUYEN T. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. Acc Chem Res, 2021,54(5):1080-1093.
- [4] BAKKER K, APELQVIST J, LIPSKY B, et al. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(Suppl. 1):2-6.
- [5] GREGORY G A, ROBINSON T I, LINKLATER S E, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022,10(10):741-760.
- [6] ARMSTRONG D G, BOULTON A J, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. N Engl J Med, 2017,376(24):2367-2375.
- [7] ZHANG P, LU J, JING Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic

- review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2017, 49(2):106-116.
- [8] IBRAHIM A. IDF clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for health-care professionals[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 127:285-287.
- [9] HUMPHRIES M D, BRUNSON A, LI C S, et al. Amputation trends for patients with lower extremity ulcers due to diabetes and peripheral artery disease using statewide data[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(6):1747-1755. e3.
- [10] BOULTON A, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, et al. The global burden of diabetic foot disease [J]. *Lancet*, 2005, 366(9498):1719-1724.
- [11] EDMONDS M, MANU C, VAS P. The current burden of diabetic foot disease[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2021, 17:88-93.
- [12] 赵劲民, 李刚. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足的专家共识(2020)[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(8):945-950.
- [13] 赵晓明, 刘亮, 袁启令, 等. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(8):969-973.
- [14] 张劫, 项杰, 秦映芬. SDF-1/CXCR4 轴促进慢性创伤愈合作用机制的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(6):596-599.
- [15] LI M, SUN X, MA L, et al. SDF-1/CXCR4 axis induces human dental pulp stem cell migration through FAK/PI3K/Akt and GSK3 β / β -catenin pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40161.
- [16] XIU G, LI X, YIN Y, et al. SDF-1/CXCR4 augments the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of lipopolysaccharide-induced liver injury by promoting their migration through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720929992.
- [17] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(1):19-27.
- [18] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第 1 版)[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2019, 5(5):379-402.
- [19] CHAO C Y, CHEING G L. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(7):604-614.
- [20] CATRINA S B, ZHENG X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl. 1):179-185.
- [21] 汤洋, 简华刚. 糖尿病足慢性溃疡的治疗方法新进展[J]. *重庆医学*, 2019, 48(18):3180-3183.
- [22] ILIZAROV G A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II. The influence of the rate and frequency of distraction[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1989, 239:263-285.
- [23] ILIZAROV G A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1989, 238:249-281.
- [24] ILIZAROV G A. The principles of the Ilizarov method. 1988 [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 1997, 56(1):49-53.
- [25] 杨华清, 曲龙. Ilizarov 骨搬运技术[J]. *中国骨伤*, 2022, 35(10):903-907.
- [26] 陈森, 任义军. 胫骨横向骨搬运技术及其血管新生机制的概述[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2021, 15(4):482-486.
- [27] 花奇凯, 秦泗河, 赵良军, 等. Ilizarov 技术胫骨横向骨搬运术治疗糖尿病足[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(4):303-307.
- [28] 龙能吉, 高志祥, 张少云, 等. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足的临床疗效[J]. *实用骨科杂志*, 2021, 27(5):452-455.
- [29] 花奇凯, 王林, 洗呈, 等. Ilizarov 胫骨横向骨搬运微循环重建技术治疗下肢慢性缺血性疾病的临床疗效[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(21):2007-2011.
- [30] 盛宏光, 金惠. 2 型糖尿病与流式细胞 CD 系列关系探讨[J]. *浙江预防医学*, 2001, 13(7):53-54.
- [31] 王卫, 全胜麟, 屈晓雯. 2 型糖尿病并发微血管病变 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(23):3585-3586.
- [32] MIRZA R E, KOH T J. Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing [J]. *Cytokine*, 2015, 71(2):409-412.
- [33] 李晓春, 吴建能, 张华珍, 等. 糖尿病足与 T 淋巴细胞亚群的相关性研究[J]. *海南医学*, 2013, 24(11):1628-1630.

- [10] 丛颖,杨芳. 国人乳腺癌腋窝淋巴结转移相关超声征象的 meta 分析[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2022,20(1):48-52.
- [11] ZHAO Y, WANG X, HUANG Y, et al. Response to immunohistochemical markers' conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: association between imaging and histopathologic analysis [J]. Clin Transl Oncol,2020,22(1):91-102.
- [12] 李文肖,刘燕,曹春莉,等. 常规超声联合超声造影预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 实用医学杂志,2022,38(18):2272-2278.
- [13] 杨慧芳. 高频超声对乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的评估价值[J]. 河南医学研究,2023,32(1):142-144.
- [14] 李智博,周军. 超声对乳腺癌腋窝淋巴结状态评估的应用进展[J]. 实用医学杂志,2020,36(22):3161-3165.
- [15] 刘春艳,章晓兰,蒋金波. 超声诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的影像学分析[J]. 影像研究与医学应用,2022,6(17):68-70.
- [16] 邹静,郭孝云. 高频超声在早期乳腺癌腋窝淋巴结转移诊断中的价值分析[J]. 现代诊断与治疗,2022,33(24):3732-3734.
- [17] 吴延琴,赵巧玲,辛亚军. 超声诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的影像学表现及其临床效果观察[J]. 影像研究与医学应用,2022,6(3):53-55.
- [18] 刘静,陈霰,陈敬一,等. 彩色多普勒超声早期诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的应用效果及灵敏度、特异度分析[J]. 中国妇幼保健,2020,35(2):357-359.
- [19] 蔡慧芳. 彩色多普勒超声在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 医疗装备,2023,36(6):28-30.
- [20] 陈泳愉,黄伟俊,徐庆华,等. 常规超声、彩色多普勒和弹性成像技术预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 分子影像学杂志,2019,42(1):14-17.
- [21] 常乾坤,白春强,王伟芳,等. 三阴性乳腺癌临床及超声表现与腋窝淋巴结转移的相关性分析[J]. 医学研究生学报,2022,35(12):1304-1308.
- [22] 王玉琛,拜周兰,唐振宁,等. T1 期乳腺癌腋窝淋巴结转移与临床病理特征间的关系及转移相关影响因素分析[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(8):110-114.
- [23] 黄毅,潘艺,李磊,等. 腋窝淋巴结阴性乳腺癌 280 例腋窝淋巴结转移的危险因素分析[J]. 安徽医药,2022,26(10):2017-2020.
- [24] GLAESER A, SINN H P, GARCIA-ETIENNE C, et al. Heterogeneous responses of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy are common and depend on breast cancer subtype [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(13):4381-4389.
- [25] 周戊,肖敏,李三荣,等. 乳腺癌组织中 E-cad、Ki-67 的表达及其与临床病理特征和腋窝淋巴结转移的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13):2287-2291.
- [26] 夏光发,朱娟英,张自然. 三阴性乳腺癌临床病理特征与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 江苏医药,2023,49(6):583-586.

(收稿日期:2023-04-10 修回日期:2023-10-25)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 386 页)

- [34] 刘涛,戴黎明,李晓晶,等. 糖尿病足患者外周血 T 细胞的分化[J]. 中国老年学杂志,2017,37(23):5839-5841.
- [35] HUANG X, LIANG P, JIANG B, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis[J]. Life Sci,2020,259:118246.
- [36] CHEN J, CRAWFORD R, CHEN C, et al. The key regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in the functionalities of mesenchymal stem cells and applications in tissue regeneration[J]. Tissue Eng Part B Rev,2013,19(6):516-528.
- [37] LIU X, DUAN B, CHENG Z, et al. SDF-1/CXCR4 axis modulates bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis, migration and cytokine secretion[J]. Protein Cell,2011,2(10):845-854.
- [38] LEE D Y, CHO T J, LEE H R, et al. Distraction osteogenesis induces endothelial progenitor cell mobilization without inflammatory response in man[J]. Bone,2010,46(3):673-679.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2023-11-21)

(编辑:唐 璞)