

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.036

## 胰岛素局部应用对糖尿病足患者血清炎症因子、VEGF、氧化应激和创面组织 $\beta$ -catenin 表达的影响 \*

郑海龙<sup>1</sup> 吴海丽<sup>2</sup> 王海凤<sup>1</sup> 陈小盼<sup>1</sup> 李晓燕<sup>1</sup> 蔡舒婷<sup>1</sup> 罗志飞<sup>3</sup>

(1 海南医学院第一附属医院内分泌科 海南海口 570102;

2 海南医学院第一附属医院皮肤性病科 海南海口 570102; 3 海南医学院第一附属医院病理科 海南海口 570102)

**摘要 目的:**研究胰岛素局部应用对糖尿病足(DF)患者血清炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)、氧化应激和创面组织  $\beta$ -catenin 表达的影响,旨在为临床 DF 患者的治疗提供理论依据。**方法:**将 2017 年 4 月至 2019 年 12 月于我院接受诊治的 90 例 DF 患者纳入研究,按照随机信封法将其分成观察组及对照组各 45 例。对照组实施负压吸引(NPWT)治疗,观察组则在 NPWT 治疗的基础上增用胰岛素治疗。比较两组治疗前后创面面积、炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)水平、氧化应激和创面组织  $\beta$ -catenin 表达变化情况。**结果:**治疗后观察组及对照组创面面积均少于治疗前,且观察组少于对照组(均  $P<0.05$ )。治疗后观察组及对照组血清白细胞介素-1(IL-1)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均低于治疗前,而 VEGF 水平高于治疗前(均  $P<0.05$ );治疗后观察组血清 IL-1 及 TNF- $\alpha$  均低于对照组,而 VEGF 水平高于对照组(均  $P<0.05$ )。治疗后观察组及对照组丙二醛(MDA)水平低于治疗前,而超氧化物歧化酶(SOD)水平高于治疗前(均  $P<0.05$ );治疗后观察组 MDA 水平低于对照组,而 SOD 水平高于对照组(均  $P<0.05$ )。治疗后观察组及对照组创面组织  $\beta$ -catenin 表达水平均高于治疗前,且观察组高于对照组(均  $P<0.05$ )。**结论:**胰岛素局部应用可促进 DF 患者的创面愈合,同时有利于下调血清炎症因子水平,减轻氧化应激反应,其主要作用机制可能与上调创面组织 VEGF、 $\beta$ -catenin 表达有关。

**关键词:**糖尿病足;胰岛素;负压吸引;炎症因子;血管内皮生长因子

**中图分类号:**R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)18-3558-05

## The Effect of Local Application of Insulin on the Expression of Serum Inflammatory Factors, VEGF, Oxidative Stress and $\beta$ -Catenin in Diabetic Foot\*

ZHENG Hai-long<sup>1</sup>, WU Hai-li<sup>2</sup>, WANG Hai-feng<sup>1</sup>, CHEN Xiao-pan<sup>1</sup>, LI Xiao-yan<sup>1</sup>, CAI Shu-ting<sup>1</sup>, LUO Zhi-fei<sup>3</sup>

(1 Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China;

2 Department of Dermatology and Venereology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China;

3 Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effect of local application of insulin on the expression of serum inflammatory factors, VEGF, oxidative stress and  $\beta$ -catenin in diabetic foot (DF), so as to provide theoretical basis for the treatment of DF. **Methods:** 90 patients with DF who were treated in our hospital from April 2017 to December 2019 were included in the study. According to the random envelope method, they were divided into observation group and control group with 45 cases each. The control group was treated with NPWT, while the observation group was treated with insulin on the basis of NPWT. The changes of wound area, inflammatory factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), oxidative stress and  $\beta$ -catenin expression in wound tissue before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the wound area in the observation group and the control group was less than that before treatment, and that in the observation group was less than that in the control group (all  $P<0.05$ ). After treatment, the levels of IL-1 and TNF- $\alpha$  in the observation group and the control group were lower than those before treatment, while the levels of VEGF were higher than those before treatment (all  $P<0.05$ ); after treatment, the levels of IL-1 and TNF- $\alpha$  in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of VEGF were higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ). After treatment, the MDA level in the observation group and the control group was lower than that before treatment, while the SOD level was higher than that before treatment (all  $P<0.05$ ); after treatment, the MDA level in the observation group was lower than that in the control group, while the SOD level was higher than that in the control group (all  $P<0.05$ ). After treatment, the expression level of  $\beta$ -catenin in the wound tissue of the observation group and the control group was higher than that before treatment, and the expression level of  $\beta$ -catenin in the observation group was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Local application of insulin can promote wound healing of DF patients, reduce

\* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(16A200055)

作者简介:郑海龙(1978-),男,本科,副主任医师,研究方向:糖尿病及糖尿病足,E-mail:13876095777@139.com

(收稿日期:2020-02-21 接受日期:2020-03-17)

the level of serum inflammatory factors and oxidative stress. The main mechanism may be related to the up-regulation of VEGF,  $\beta$ -catenin expression in wound tissue.

**Key words:** Diabetic foot; Insulin; Negative-pressure wound therapy; Inflammatory factors; Vascular endothelial growth factor

**Chinese Library Classification(CLC):** R587.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)18-3558-05

## 前言

糖尿病足(Diabetic foot, DF)属于临床上较为常见的糖尿病并发症之一,主要临床表现包括足部溃疡,足趾畸形以及足部感染等,部分患者若长期迁延不愈,可能导致患足截肢,对患者的日常生活以及工作均造成不同程度的影响<sup>[1-3]</sup>。由此可知,寻找一种有效促进 DF 患者创面愈合的治疗手段显得尤为重要。负压吸引(negative-pressure wound therapy, NPWT)是目前国内外应用较为广泛的一种促进创面愈合,预防感染以及减轻创面炎症的有效手段。且有相关报道证实<sup>[4-6]</sup>,NPWT 治疗可通过刺激表皮干细胞增殖途径,促进 DF 患者的创面愈合。然而,随着人们生活水平的不断提高以及健康意识的日益增强,单纯的 NPWT 治疗效果已然无法满足患者的需求,寻找一种更为有效的治疗方案成为研究的热点。随着近年来相关研究的不断深入,越来越多的学者指出<sup>[7-9]</sup>,胰岛素的局部应用有利于伤口再上皮化,有利于创面愈合。鉴于此,本文通过研究胰岛素局部应用对 DF 患者血清炎症因子、氧化应激和创面组织 VEGF、 $\beta$ -catenin 表达的影响,旨在为局部胰岛素应用治疗 DF 患者提供理论依据,并明确其可能作用机制,现作以下报道。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

将 2017 年 4 月~2019 年 12 月我院收治的 90 例 DF 患者纳入研究。纳入标准:(1)所有受试者均与中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病防治指南(基层版)》<sup>[10]</sup>中所制定的 DF 相关诊断标准相符;(2)年龄均 $\geq 18$ 周岁;(3)Wagner 分级均为 I~III 级。排除标准:(1)伴有下肢动静脉栓塞者;(2)合并恶性肿瘤、感染性疾病或免疫系统疾病者;(3)因其他原因引起的溃疡;(4)心、肝、肾等重要脏器发生病变者;(5)无法正常交流沟通或伴有精神疾病者。按照随机信封法将其分成观察组及对照组各 45 例,其中观察组男 25 例,女 20 例;年龄 32~78 岁,平均年龄(51.22 $\pm$ 6.22)岁;病程 1~6 周,平均病程(4.22 $\pm$ 1.33)周。对照组男 28 例,女 17 例;年龄 34~77 岁,平均年龄(50.85 $\pm$ 6.16)岁;病程 1~6 周,平均病程(4.20 $\pm$ 1.32)周。两组上述临床基线指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),均衡可比。所有受试者或家属均在知情同意书上签字,并获批于我院医学伦理委员会。

### 1.2 研究方法

(1)治疗方式:对照组实施 NPWT 治疗,首先对患者的创面予以充分清创处理,切除病变坏死组织和创面基底组织。随后采用生理盐水对创面进行局部注射,随后根据创面情况选择敷料,缝合固定敷料边缘和皮肤。通过半透膜实现局部封闭,待上述步骤完成后连接负压吸引器,压力设置为 -50~-60kPa。观察组则于 NPWT 治疗的基础上增用胰岛素治疗:在清创以

及切除病变坏死组织、创面基底组织后,以精蛋白生物合成人胰岛素注射液 3U 与 5 mL 的生理盐水混合,实施创面积底部、周围以及皮下的多点注射。此外,按照 1U:10 mL 的比例混合胰岛素以及生理盐水 100 mL,对负压吸引管实施局部冲洗。两组均进行 14d 的治疗,治疗结束后对负压引流装置予以拆除,同时完成局部创面的换药,直至创面愈合。(2)血清炎症因子以及血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)水平检测:分别于治疗前 1d 以及治疗 14d 后采集所有受试者清晨空腹静脉血,以酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及 VEGF 水平,具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(3)氧化应激相关指标检测:主要指标包括丙二醛(Malondialdehyde, MDA)以及超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD),其中 SOD 以黄嘌呤氧化酶法检测,MDA 则以硫代巴比妥酸法检测。相关试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,相关操作遵循试剂盒说明书完成。(4) $\beta$ -catenin 表达水平检测:分别于治疗前以及治疗 14d 后采集所有受试者创面组织 4 mm $\times$ 2 mm $\times$ 2 mm,以 10% 甲醛固定处理。脱水、透明,制成厚度为 4  $\mu$ m 的连续石蜡切片。随后采用 3%过氧化氢甲醇溶液封闭内源性过氧化物酶,以蒸馏水对切片进行洗涤,采用抗原修复溶液进行抗原修复。滴加兔抗人  $\beta$ -catenin 抗体,放置在 4 $^{\circ}$ C 条件下孵育过夜。以 Tris 缓冲液冲洗切片,并于室温条件下和生物素标记的二抗共同孵育 30 min。滴加辣根过氧化物酶标记链霉抗生物素蛋白孵育 30 min,孵育温度为 37 $^{\circ}$ C。观察免疫反应性采用色原 3,3'-二氨基联苯胺,且以蒸馏水终止,随后以苏木精复染切片,盐酸乙醇分化,梯度酒精以及二甲苯脱水,于显微镜观察下选择 5 个视野实施统计。 $\beta$ -catenin 表达公式如下<sup>[11]</sup>: $\beta$ -catenin 表达 = 染色强度评分 + 阳性细胞百分比评分。染色强度 0~3 分,分别对应无染色、弱染色、中等染色、强染色;阳性细胞百分比 0~4 分,分别对应 $<5\%$ , 5%~25%, 26%~50%, 51~75%,  $>75\%$ 。所有评分均由我院 2 名高年资病理科医师采用双盲法完成。

### 1.3 观察指标

比较两组治疗前后创面面积、炎症因子、氧化应激和创面组织  $\beta$ -catenin 表达变化情况。此外,对比两组治疗前后 VEGF 水平。

### 1.4 统计学处理

借助 SPSS 22.0 软件完成数据的分析,计数、计量数据的表示通过%、 $(\bar{x}\pm s)$ 实现,且分别实施  $\chi^2$  及 t 检验,将  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组创面面积变化情况评价

治疗后观察组及对照组创面面积均少于治疗前,且观察组

少于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组创面面积变化情况评价( $\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$ )

Table 1 Evaluation of the changes of wound area in the two groups( $\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | Before treatment | After treatment        | t      | P     |
|-------------------|----|------------------|------------------------|--------|-------|
| Observation group | 45 | 4.35±1.38        | 1.32±0.68 <sup>#</sup> | 13.212 | 0.000 |
| Control group     | 45 | 4.61±1.29        | 2.38±0.91 <sup>#</sup> | 9.476  | 0.000 |
| t                 | -  | 0.923            | 6.259                  | -      | -     |
| P                 | -  | 0.358            | 0.000                  | -      | -     |

Note: compared with before treatment, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

2.2 治疗前后两组血清炎症因子及 VEGF 水平对比 IL-1 及 TNF- $\alpha$  均低于对照组, 而 VEGF 水平高于对照组 (均  
治疗后观察组及对照组血清 IL-1 及 TNF- $\alpha$  均低于治疗  $P < 0.05$ ),见表 2。  
前,而 VEGF 水平高于治疗前(均  $P < 0.05$ );治疗后观察组血清

表 2 治疗前后两组血清炎症因子及 VEGF 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors and VEGF levels between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | IL-1( $\text{ng/L}$ ) |                          | TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ ) |                          | VEGF( $\text{pg/mL}$ ) |                            |
|-------------------|----|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
|                   |    | Before treatment      | After treatment          | Before treatment                | After treatment          | Before treatment       | After treatment            |
| Observation group | 45 | 13.20±0.66            | 6.12±0.31 <sup>#</sup> * | 11.82±1.35                      | 5.69±1.23 <sup>#</sup> * | 87.05±6.55             | 159.72±8.85 <sup>#</sup> * |
| Control group     | 45 | 13.26±0.68            | 9.24±0.41 <sup>#</sup>   | 11.69±1.42                      | 9.27±2.10 <sup>#</sup>   | 88.14±6.47             | 133.45±7.68 <sup>#</sup>   |
| t                 | -  | 0.425                 | 40.719                   | 0.445                           | 9.868                    | 0.794                  | 15.039                     |
| P                 | -  | 0.672                 | 0.000                    | 0.657                           | 0.000                    | 0.429                  | 0.000                      |

Note: compared with before treatment, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

2.3 治疗前后两组氧化应激指标水平对比 水平高于治疗前(均  $P < 0.05$ );治疗后观察组 MDA 水平低于  
治疗后观察组及对照组 MDA 水平低于治疗前, 而 SOD 对照组,而 SOD 水平高于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 治疗前后两组氧化应激指标水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | MDA( $\mu\text{mol/L}$ ) |                           | SOD( $\text{mU/mL}$ ) |                           |
|-------------------|----|--------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
|                   |    | Before treatment         | After treatment           | Before treatment      | After treatment           |
| Observation group | 45 | 32.15±2.39               | 20.72±1.82 <sup>#</sup> * | 65.77±7.25            | 84.33±7.51 <sup>#</sup> * |
| Control group     | 45 | 32.20±2.41               | 26.82±2.10 <sup>#</sup>   | 65.82±7.31            | 75.86±6.28 <sup>#</sup>   |
| t                 | -  | 0.099                    | 14.725                    | 0.033                 | 5.804                     |
| P                 | -  | 0.922                    | 0.000                     | 0.974                 | 0.000                     |

Note: compared with before treatment, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

2.4 治疗前后两组创面组织  $\beta$ -catenin 表达水平对比 于治疗前,且观察组高于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 4。  
治疗后观察组及对照组创面组织  $\beta$ -catenin 表达水平均高

表 4 治疗前后两组创面组织  $\beta$ -catenin 表达水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of the expression of  $\beta$ -catenin between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | Before the treatment | After treatment          | t      | P     |
|-------------------|----|----------------------|--------------------------|--------|-------|
| Observation group | 45 | 2.42±0.55            | 4.88±1.12 <sup>#</sup> * | 13.225 | 0.000 |
| Control group     | 45 | 2.37±0.56            | 3.90±0.94 <sup>#</sup>   | 9.380  | 0.000 |
| t                 | -  | 0.427                | 4.496                    | -      | -     |
| P                 | -  | 0.670                | 0.000                    | -      | -     |

Note: compared with before treatment, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

### 3 讨论

既往临床上针对 DF 患者的治疗主要以 NPWT 为主,其可促进创面愈合,同时减少创面分泌物以及炎症;虽然 NPWT 虽可获得一定的临床疗效,但已然无法满足人们日益提高的医疗服务需求<sup>[11-13]</sup>。因此,寻找一种更为有效的治疗方式成为广大医生和患者共同关注的热点。随着近年来相关研究的日益深入,越来越多的学者发现在 NPWT 治疗的基础上应用局部胰岛素可获得更为显著的效果,其可促进糖尿病患者伤口的愈合,更有利于减少炎症反应以及促进胶原沉积,进一步促进伤口皮肤的快速愈合;且胰岛素可发挥一定的表皮干细胞增殖促进作用,局部应用于伤口上可促进再上皮化<sup>[14,15]</sup>。根据已有研究推测,NPWT 及局部胰岛素应用的有机结合,可能在促进创面肉芽增生方面具有一定效果,但关于其具体作用机制尚且存在一定的争议。本研究旨在探讨 NPWT 治疗的基础上增用胰岛素对 DF 患者,血清炎症因子、血管内皮生长因子 VEGF、氧化应激和创面组织  $\beta$ -catenin 表达的影响,以明确胰岛素局部应用对 DF 患者的疗效,并探讨可能的作用机制。

本研究结果发现,治疗后观察组及对照组创面面积均少于治疗前,且观察组少于对照组,提示在 NPWT 治疗的基础上,增加胰岛素局部应用,有利于患者创面的快速愈合。原因可能为胰岛素不仅具有控制血糖的作用,同时具备保护心肌和血管内皮细胞以及扩张血管等作用,对创面愈合具有一定的促进作用<sup>[16-18]</sup>。同时,对患者局部注射胰岛素,有利于患者创面的血药浓度维持在较高的水平,继而和 NPWT 发挥协同互补的作用,促进创面愈合<sup>[19]</sup>。然而,李立等<sup>[20]</sup>人的研究结果表明,胰岛素联合 NPWT 治疗 4 周后,DF 患者的创面面积明显多于本研究观察组患者,导致该差异的可能原因是本研究纳入的对象年龄普遍较低,机体免疫力、抵抗力以及各项身体机能更强,继而促进了创面的愈合。此外,治疗后观察组血清炎症因子水平下降程度明显高于对照组,究其原因可能在于胰岛素局部应用有利于溃疡面的炎症控制,从而促使炎症因子表达水平的下降<sup>[21-23]</sup>。另外,治疗后观察组 MDA 以及 SOD 水平改善程度优于对照组,表明胰岛素联合 NPWT 治疗,可显著减轻 DF 患者的应激反应程度,可能是由于胰岛素与 NPWT 同用,有助于皮肤组织局部微环境的改善,同时可有效预防感染,清除分泌物,从而为皮肤的良好愈合创造有利条件,最终减轻氧化应激反应程度<sup>[24-26]</sup>。本文结果还显示了胰岛素联合 NPWT 治疗 DF,在提高创面组织  $\beta$ -catenin 表达水平方面的效果优于单纯 NPWT 治疗,提示观察组治疗方式应用于 DF 中的主要作用机制可能和上调创面组织  $\beta$ -catenin 表达有关。分析原因, $\beta$ -catenin 属于多功能蛋白质之一,可通过特异性结合上皮细胞内的钙黏着蛋白,从而参与细胞黏附过程<sup>[27,28]</sup>。同时,该蛋白介导了细胞生长、增殖以及分化调控过程,在 Wnt 信号转导中起着关键性作用,而表皮干细胞属于创面组织再生的重要干细胞来源之一,过表达 Wnt 信号通路可有效提高表皮干细胞证实以及分化,进一步在创面修复过程中起着积极促进作用<sup>[29,30]</sup>。其中 NPWT 联合胰岛素局部应用可通过激活细胞内胰岛素受体,从而导致下游 PI3K/Akt 信号蛋白活化,进一步使得转录因子  $\beta$ -catenin 蛋白被激活, $\beta$ -catenin 蛋白移位至细胞核并转录调控下游相关蛋白的表达,

继而加快细胞增殖的速率,促进了上皮细胞的增殖、分化。治疗后观察组和对照组血清 VEGF 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组。究其原因,通过局部应用胰岛素,可有效控制炎症进展,继而降低炎症因子对生长因子的抑制能力,进一步导致 VEGF 的表达水平升高。

综上所述,NPWT 联合胰岛素局部应用可在一定程度上促进 DF 患者的创面愈合,同时可减轻患者局部炎症反应以及氧化应激反应,其作用机制可能与调控创面组织 VEGF、 $\beta$ -catenin 表达有关。

### 参考文献(References)

- [1] Price BL, Morley R, Bowling FL, et al. Susceptibility of monomicrobial or polymicrobial biofilms derived from infected diabetic foot ulcers to topical or systemic antibiotics in vitro[J]. PLoS One, 2020, 15(2): 228704-228705
- [2] Eren MA, Güneş AE, Kırhan İ, et al. The role of the platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of length and cost of hospital stay in patients with infected diabetic foot ulcers: A retrospective comparative study [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2020, 54(2): 127-131
- [3] 冯波,王聪,冯志.皮肤原位再生医疗技术治疗大鼠糖尿病足溃疡创面的效果及作用机制[J].中国老年学杂志, 2019, 39(1): 181-184
- [4] Seidel D, Storck M, Lawall H, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT [J]. BMJ Open, 2020, 10(3): 26345-26346
- [5] Kirsner RS, Delhougne G, Searle RJ. A Cost-Effectiveness Analysis Comparing Single-use and Traditional Negative Pressure Wound Therapy to Treat Chronic Venous and Diabetic Foot?Ulcers [J]. Wound Manag Prev, 2020, 66(3): 30-36
- [6] Lavery LA, Davis KE, La Fontaine J, et al. Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections[J]. Am J Surg, 2020, 9610(20): 30122-30127
- [7] 赵敏超,赵敏超,袁伟健,等.局部应用胰岛素促进糖尿病创面愈合的研究进展[J].医学综述, 2018, 24(20): 4078-4085, 4091
- [8] 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
- [9] 孙勇,杨卫坚,王光军,等.VSD 联合胰岛素溶液短期强化冲洗治疗糖尿病足溃疡创面的疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2016, 25(4): 403-405
- [10] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(基层版)[J].中华全科医师杂志, 2013, 12(8): 675-696
- [11] Ludwig-Slomczynska AH, Borys S, Seweryn MT, et al. DNA methylation analysis of negative pressure therapy effect in diabetic foot ulcers[J]. Endocr Connect, 2019, 8(11): 1474-1482
- [12] Yan Y, Li W, Song Y, et al. Semiclosure wound therapy plus negative pressure wound therapy for an older patient with grade 4 diabetic foot with concomitant vascular occlusion: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17786
- [13] Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review [J]. J Tissue Viability, 2019, 28(3): 152-160

- [14] 康涵威,王昱林.胰岛素局部应用联合负压封闭引流技术治疗糖尿病足及对患者炎症因子影响分析[J].糖尿病天地, 2018, 15(7): 53-54
- [15] 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
- [16] Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review [J]. J Tissue Viability, 2019, 28(3): 152-160
- [17] 高峰,张宝林.负压吸引低浓度胰岛素灌洗治疗糖尿病足疗效观察[J].临床心身疾病杂志, 2016, 22(z1): 196-197
- [18] 李际涛,杨洪志,刘洪涛,等.丹红注射液联合胰岛素治疗糖尿病性肢端坏疽临床研究[J].中国药业, 2019, 28(14): 47-49
- [19] Ludwig-Slomeczynska AH, Borys S, Seweryn MT, et al. DNA methylation analysis of negative pressure therapy effect in diabetic foot ulcers[J]. Endocr Connect, 2019, 8(11): 1474-1482
- [20] 李立,毛远桂,刘德伍.负压吸引联合胰岛素局部应用对糖尿病足皮肤愈合过程  $\beta$ -catenin 和 cyclinD1 表达的影响[J].广东医学, 2019, 40(4): 567-571
- [21] 曹建辉,杨秀军,汤金波,等.美宝湿润烧伤膏联合高压氧治疗糖尿病足溃疡效果观察[J].现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1638-1641
- [22] 赵敏超,赵敏越,袁伟健,等.局部应用胰岛素促进糖尿病创面愈合的研究进展[J].医学综述, 2018, 24(20): 4078-4085
- [23] Scimeca CL, Bharara M, Fisher TK, et al. Novel use of insulin in continuous-instillation negative pressure wound therapy as "wound chemotherapy"[J]. J Diabetes Sci Technol, 2010, 4(4): 820-824
- [24] 孙勇,杨卫玺,王光军,等.VSD 联合胰岛素溶液短期强化冲洗治疗糖尿病足溃疡创面的疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2016, 22(4): 403-405
- [25] 崔小伟. 胰岛素泵治疗对老年 2 型糖尿病足患者血糖波动及氧化应激损伤的影响[J].中国医疗器械信息, 2017, 23(18): 75-76
- [26] 杨善进,王兴元,侯薇薇.胰岛素泵强化治疗对老年 2 型糖尿病足溃疡患者氧化应激损伤及溃疡愈合的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(21): 114-115
- [27] 邹译娴,邹晓玲,吴源陶.自体脂肪干细胞局部注射对糖尿病足创面愈合及细胞因子、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响[J].临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 985-988
- [28] 杨梅,钟晓卫,李华琦,等.脐带间充质干细胞治疗糖尿病足的研究进展[J].中国糖尿病杂志, 2017, 25(10): 953-956
- [29] 吕晓玉,王中京.糖尿病足创面中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1161-1163, 1170
- [30] 李文惠,杨晓,闫少庆,等.紫朱软膏对糖尿病足溃疡 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达的影响[J].中医学报, 2019, 34(4): 859-862

(上接第 3576 页)

- [17] Maekawa M, Tomida H, Aoki T, et al. Successful treatment of refractory gout using combined therapy consisting of febuxostat and allopurinol in a patient with chronic renal failure [J]. Intern Med, 2014, 53(6): 609-612
- [18] 赵书山,王健,张正芳,等.非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者疗效的影响因素分析[J].现代实用医学, 2019, 31(1): 42-44, 141
- [19] 张文,解为慈,徐金娥,等.非布司他对痛风合并高尿酸血症患者血清 sICAM-1, ET-1 及尿酸水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5303-5305
- [20] 周岳琴. 百令胶囊联合二甲双胍对糖尿病肾病患者的临床疗效[J].中成药, 2019, 41(2): 310-313
- [21] 张志宏,张卫东,姚鲲,等.百令胶囊对慢性移植肾病的疗效研究[J].中国现代医学杂志, 2007, 17(22): 2760-2763
- [22] 刘知陶,植荣昌,麦丽梅,等.百令胶囊联合沙美特罗替卡松辅助支气管哮喘 30 例临床观察[J].疑难病杂志, 2012, 11(8): 620-621
- [23] 黄馨,白瑜,黄群,等.不同剂量百令胶囊联合常规治疗对慢性肾功能不全患者疗效观察[J].药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 81-84
- [24] 王惠芳,张伟,李宁,等.非布司他治疗慢性肾脏病 3~5 期伴高尿酸血症患者的疗效分析及对肾功能的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(10): 721-728
- [25] 林海仁,麦振华,梁国强,等.百令胶囊联合硝苯地平缓释片对高血压合并慢性肾功能不全患者血清胱抑素 C 及 24h 尿蛋白定量水平的影响[J].四川医学, 2015, 36(6): 869-872
- [26] Marques SA, Merlotto MR, Ramos PM, et al. American tegumentary leishmaniasis: severe side effects of pentavalent antimonial in a patient with chronic renal failure [J]. An Bras Dermatol, 2019, 94(3): 355-357
- [27] 赖志廷,莫凤琼,罗演华,等.百令胶囊联合非布司他治疗痛风合并高尿酸血症的临床疗效观察 [J]. 心电图杂志 (电子版), 2019, 8(1): 86-87
- [28] Stubnova V, Os I, Høiegggen A, et al. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 4
- [29] 谢晓元,罗朋立.百令胶囊治疗老年慢性肾脏病的疗效[J].中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6876-6877
- [30] Khadka M, Pantha B, Karki L. Correlation of Uric Acid with Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2018, 56(212): 724-727