

研究论文

亮点

- 载抗生素骨水泥治疗中重度 DFI 疗效更优，显著提高创面愈合率并缩短愈合时间。
- 其机制是通过上调诱导膜中 VEGF、FGF-2 等关键生长因子及胶原蛋白表达，促进血管生成与组织修复。
- 该疗法能有效减少清创次数、降低医疗费用、减轻患者疼痛及负面情绪，综合效益显著。

*通讯作者邮箱:

zhf666777@163.com

英文引用: Cai et al., 2025. IClinical Efficacy of Antibiotic Loaded Bone Cement on Wounds of Moderate to Severe Diabetic Foot Infection, 1 (01), 1-15.

中文引用: 蔡子欣等., 2025. 载抗生素骨水泥对中重度糖尿病足感染创面的临床疗效, 1 (01), 1-15.

稿件处理节点:

接收	2025 年 8 月 1 日
修订	2025 年 8 月 20 日
接受	2025 年 8 月 25 日
发表	2025 年 8 月 30 日

基金资助:

本研究未受到基金资助。

版权:

本作品原创内容可依据《知识共享署名 4.0 国际许可协议》条款使用。任何对本作品的后续分发须标明原作者及作品标题、期刊引用及 DOI 信息。

载抗生素骨水泥对中重度糖尿病足感染创面的临床疗效

蔡子欣¹, 周艳云¹, 董承瑜¹, 张会峰^{1*}, 李延焘²¹ 郑州大学人民医院河南省人民医院内分泌科, 郑州 450003² 河南大学人民医院河南省人民医院内分泌科, 郑州 450003

摘要 探讨载抗生素骨水泥治疗中重度糖尿病足感染 (diabetic foot infection, DFI) 患者的临床疗效和相关机制。方法: 采用前瞻性随机对照临床试验, 选取 2020 年 9 月至 2022 年 10 月就诊于郑州大学人民医院内分泌科的 167 例中重度 DFI 患者作为研究对象。研究组 104 名患者给予载抗生素骨水泥治疗, 对照组 63 名患者给予传统负压封闭引流治疗; 研究组于术后第 4 周取创面诱导膜组织, 行苏木素-伊红 (HE) 染色、免疫组织化学染色和蛋白质印迹 (Western blot, WB)。收集患者的一般资料、创面病原菌培养结果、临床疗效指标、诱导膜的 HE 染色结果、免疫组化结果以及 WB 结果。比较两组患者的病原菌分布、不同感染程度组患者的病原菌分布以及治疗 3 个月后的创面愈合总有效率、愈合时间、总住院时间、总治疗费用、总清创次数、疼痛数字评价量表 (NRS) 评分、抑郁评定量表 (PHQ-9) 评分及焦虑筛查量表 (GAD-7) 评分; 根据创面愈合程度的不同, 将研究组患者分为治愈组和显效组, 比较两组患者诱导膜中的 MVD、血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 及 I 型胶原蛋白的表达。结果: 167 名中重度 DFI 患者共培养出 132 株致病菌, 包括 72 株革兰氏阴性菌、56 株革兰氏阳性菌和 4 株真菌。研究组 104 名患者共培养出 78 株病原菌, 对照组 63 名患者共培养出 54 株病原菌, 两组培养出的病原菌主要是革兰氏阴性菌, 不同感染程度的患者培养出的病原菌主要是革兰氏阴性菌。与对照组相比, 研究组治疗的总有效率更高, 治愈时间、总住院时间、总清创次数、总住院费用、NRS、PHQ-9 和 GAD-7 评分更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的溃疡复发率无明显差异 ($P > 0.05$)。研究组共收集了 34 例患者的诱导膜标本, 其中 21 例 (61.76%) 患者创面治愈, 13 例 (38.24%) 患者创面显效, 根据创面愈合程度的不同, 分为治愈组和显效组。治愈组的 MVD、VEGF、EGF、FGF-2、TGF- β 1 及 I 型胶原蛋白表达水平显著高于显效组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 相较于传统负压封闭引流治疗, 应用载抗生素骨水泥治疗中重度 DFI 有助于控制感染, 缩短住院时间, 降低医疗费用, 减轻患者负担, 其促进创面愈合的机制可能与促进生长因子及 I 型胶原蛋白含量的表达有关。

关键词: 载抗生素骨水泥; 糖尿病足感染; 致病菌; 诱导膜; 创面愈合

Clinical Efficacy of Antibiotic Loaded Bone Cement on Wounds of Moderate to Severe Diabetic Foot Infection

Zi-Xin Cai¹, Yan-Yun Zhou¹, Cheng-Yu Dong¹, Hui-Feng Zhang^{2*}, Yan-Tao Li²,¹ Department of Endocrinology, Zhengzhou University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China.² Department of Endocrinology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China.

Abstract To investigate the clinical effects and related mechanism of antibiotic bone cement in treating moderate to severe diabetic foot infection (DFI). **Methods:** A prospective randomized controlled clinical study was conducted. A total of 167 patients with moderate to severe diabetic foot infection (DFI) who visited the Department of Endocrinology of People's Hospital of Zhengzhou University from September 2020 to October 2022 were selected as the research subjects. For the 104 patients in the study group, antibiotic-loaded bone cement treatment was administered, while the 63 patients in the control group received traditional vacuum sealing drainage treatment. In the study group, wound-induced membrane tissues were taken at the 4th week after surgery for hematoxylin-eosin (HE) staining, immunohistochemical staining, and western blot (WB). General data of the patients, the results of wound pathogen culture, clinical efficacy indicators, HE staining results of the induced membrane, immunohistochemical results, and WB results were collected. The distribution of pathogenic bacteria in the two groups, the distribution of pathogenic bacteria in patients with different degrees of infection, the total effective rate of wound healing, healing time, total length of hospital stay, total treatment cost, total debridement times, pain numerical rating scale (NRS) score, patient health questionnaire-9 (PHQ-9) score, generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) score and the recurrence rate of ulcers between the two groups after 3 months of treatment were compared. According to the degree of wound healing, the patients in the study group were divided into effective group and improved group. The expression of microvascular density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and type I collagen in induced membrane were compared between the two groups. **Results:** Among the 167 patients with moderate to severe DFI, a total of 132 pathogenic strains were cultured, including 72 Gram-negative bacteria, 56 Gram-positive bacteria and 4 fungi. Among the 104 patients in the study group, 78 pathogenic strains were cultured, and among the 63 patients in the control group, 54 pathogenic strains were cultured. The pathogenic bacteria cultured from both groups were mainly Gram-negative bacteria, and the pathogenic bacteria cultured from patients with different degrees of infection were also mainly Gram-negative bacteria. Compared with the control group, the study group had a higher total effective rate of wound healing, as well as shorter healing time, total length of hospital stay, fewer total debridement times, lower total treatment costs, and lower scores on the NRS, PHQ-9 and GAD-7. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the ulcer recurrence rate between the two groups ($P > 0.05$). A total of 34 induced membrane specimens from patients were collected in the study group. Among them, the wounds of 21 patients (61.76%) were cured, and the wounds of 13 patients (38.24%) were significantly effective. According to the degree of wound healing, the patients were divided into the cured group and the effective group. The expression levels of MVD, VEGF, EGF, FGF-2, TGF- β 1, and type I collagen in the cured group were significantly higher than those in the effective group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with traditional vacuum sealing drainage treatment, the application of antibiotic-loaded bone cement in the treatment of moderate to severe DFI is helpful for controlling infection, shortening the hospital stay, reducing medical costs, and alleviating the burden on patients. The mechanism by which it promotes wound healing may be related to the promotion of the expression of growth factors and the content of type I collagen.

Keywords: Antibiotic loaded bone cement; Diabetic foot infection; Pathogenic bacteria; Induced membrane; Wound healing

1. 引言

随着全球糖尿病患病率的迅速上升，糖尿病足等相关并发症也随之增加^[1]。糖尿病足溃疡患者的感染率很高，40%-70%的患者在就医时已经出现感染^[2]。糖尿病足感染（DFI）不仅是导致糖尿病患者病情恶化、截肢和死亡的重要原因之一，也是住院时间延长和医疗费用增加的常见原因。治疗不当会增加 DFI 患者截肢甚至死亡的风险，严重威胁患者的健康。因此，全面了解足部感染的致病菌情况，选择合适的抗生素尽快控制感染，是降低截肢率和死亡率的重要措施。

DFI 的治疗存在治疗困难、住院时间长和医疗费用高等难题^[3]。通常采用外科手术治疗 DFI 创面，如清创、血管重建和截肢，或全身和局部应用抗生素控制感染^[4]。彻底清创是一种 DFI 治疗的有效方法，但清创过程中在组织中会形成死腔，如果不能关闭残留的死腔或愈合时间过长，可能会增加再感染的风险^[5]。同时，研究表明，多达三分之一的 DFI 患者通常会因高昂的费用和风险而拒绝血管重建^[6]。此外，截肢会增加转移性溃疡和手术相关死亡的风险^[7]。而全身使用抗生素的时间通常不少于六周^[8]，长期使用抗生素会导致不良反应和细菌耐药性^[9]。因此，寻找 DFI 的治疗新方案，对促进创面愈合、降低截肢率、减轻经济负担十分重要。

骨水泥是一种新型生物材料，最早用于牙科，后来广泛用于骨科的关节置换、骨缺损填充和骨折内固定等手术^[10]。关节置换术后，骨水泥与骨的界面很容易发生细菌感染^[11,12]。一项研究发现，使用载有抗生素的骨水泥可预防和治疗关节置换术后感染^[13]。在骨缺损处植入载抗生素骨水泥后，在骨水泥与创面交界处形成了异物诱导的肉芽组织膜，即诱导膜。这种异物诱导的肉芽组织是一种有用的重建手术治疗试剂，其在 4 周时生物活性最强^[16]，能够释放大量因子，如血管内皮生长因子（Vascularendothelialgrowthfactor, VEGF）、成纤维细胞生长因子-2（Fibroblastgrowthfactor-2, FGF-2）、表皮生长因子（Epidermalgrowthfactor, EGF）等，载抗生素骨水泥及其周围形成的诱导膜在 DFI 创面上可能也具有类似的作用。因此，基于现有

文献及研究现状，载抗生素骨水泥可能是治疗 DFI 的有效方法。

本研究采用抗生素骨水泥治疗了 167 例中度和重度 DFI 患者，分析了病原菌的分布特点，观察了临床治疗效果，并对载抗生素骨水泥治疗形成的诱导膜对 DFI 创面愈合的影响机制进行初步讨论，旨在为 DFI 的临床治疗提供新思路。

2. 材料和方法

2.1. 研究设计

2.1.1 纳入标准与排除标准：

本研究属于前瞻性随机对照研究，共纳入了 167 名在 2020 年 8 月至 2022 年 9 月期间在河南省人民医院就诊的中度和重度 DFI 患者。纳入标准如下：

（1）根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2022 年版）》，患者符合糖尿病诊断标准；

（2）根据美国传染病学会（IDSA）和国际糖尿病足工作组（IWGDF）的指南，患者符合中度和重度 DFI 的分类标准^[14,15]；

（3）已确诊且临床资料完整的患者。

所有患者均符合条件（1）、（2）和（3）。

排除标准为：

（1）由肿瘤、手术、外伤、皮肤病和风湿免疫系统疾病引起的感染患者；

（2）长期使用皮质类固醇或免疫抑制剂的患者。

2.1.2 样本量与分组方法：

本研究选用治疗的总有效率为主要指标，参考以往文献^[28]该指标的预估值进行样本量计算。实验组总有效率为 88.64%，对照组为 61.36%。设检验效能 $(1-\beta)=90\%$ ，采用双侧检验，显著水平 $\alpha=0.05$ 。试验组和对照组样本比例为 1:1，使用 PASS 2021 软件（美国 NCSS 公司）计算得出每组样本量为 48 例。考虑脱落因素，取脱落率为 20%，将每组样本量增加到 60 例，因此最终需要总样本量 120 例。

Dropout-Inflated Sample Size

Dropout Rate	Sample Size			Dropout-Inflated Enrollment Sample Size			Expected Number of Dropouts		
	N1	N2	N	N1'	N2'	N'	D1	D2	D
20%	48	48	96	60	60	120	12	12	24

研究采用简单的随机分组法，具体步骤如下：（1）编号：167 名患者的编号从 1 到 167；（2）获取随机数字：从随机数字表中的任意一个数字开始，按相同方向依次获得每位患者对应的随机数字；（3）分组：用随机数除以组号 2，求余数，余数为 1 的为研究组，余数为 2 的为对照组。

采用随机信封法进行分组隐匿，随机方案编写好后，采用按顺序编码、不透光、密封的信封，将每个分组方案装入一个不透光的信封，信封外写上编码，密封好交给研究者，待研究对象进入研究后，将调查对象编号，再打开相应编号的信封，按照信封的方式进行干预。

因诱导膜标本制备条件限制，为取得足够数量的合格诱导膜标本进行研究分析，增加了研究组例数，最终实际纳入 167 例，并进行了研究组与对照组一般资料的统计分析，结果为研究组与对照组的资料具有可比性，见后文表 1。最终分组为研究组 104 例，对照组 63 例。本研究方案经河南省人民医院医学伦理委员会批准（编号：2022-81）。本研究按照赫尔辛基宣言进行。所有参与者均已获得书面知情同意。

2.2. 研究设计

2.2.1 收集一般资料

收集两组患者的临床资料，包括性别、年龄、DM 病程、DF 病程、既往 DF 病史、患者来源（农村/城镇）、入院前是否使用抗菌药物、体重指数（Body mass index, BMI）、高血压病史、冠心病病史、脑血管病病史和吸烟史，评估感染程度、Wanger 分级和 PEDIS 分级^[2,15]；记录实验室检验结果，包括糖化血红蛋白（Glycated hemoglobin, HbA1c）、白细胞（White blood cell, WBC）、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、红细胞沉降率（Erythrocyte sedimentation rate, ESR）、血红蛋白（Hemoglobin, Hb）、白蛋白（Albumin, ALB）、甘油三酯（Triglycerides, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-

C）、B 型钠尿肽前体（Pro-brain natriuretic peptide, Pro-BNP）、血肌酐（creatinine, CREA）和根据 CKD-EPI 公式估算的肾小球滤过率（estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR）。记录检查结果，包括下肢血管彩色超声多普勒和感知阈值测试，评估患肢踝肱指数（Ankle-brachial index, ABI）、外周动脉疾病（Peripheral arterial disease, PAD）和周围神经病变的程度。利用相机拍摄记录创面的大小、位置、形状、颜色、渗出液及其周围组织的变化情况。

其中对 DFI 感染程度的分类根据美国感染病学会和国际糖尿病足工作组对 DFI 的分类标准[27,28]：

（1）轻度 DFI：有感染，至少存在以下 2 项：局部红肿或硬结、红斑、局部触痛或疼痛、局部热感、脓性分泌物（稠、浑浊不透明或血性分泌）、局部感染（仅皮肤和皮下组织，没有累及深层组织，溃疡周围皮肤炎症范围≤2cm）、排除皮肤炎症反应的其他原因（如创伤、痛风、急性神经性骨关节病、腓骨骨折、血栓形成、静脉淤血）；（2）中度 DFI：具备轻度感染的表现，同时感染累及皮肤和皮下深层组织（如脓肿、骨髓炎、化脓性关节炎、筋膜炎），溃疡周围皮肤炎症范围>2cm，不存在感染的全身中毒反应；（3）重度 DFI：具备中度感染的表现，并且全身炎症反应综合征表现≥2 项：温度>38℃或<36℃、心率>90 次/min、呼吸频率>20 次/min 或 PaCO₂<32mmHg、白细胞计数>12000/uL 或<4000/uL，或杆状核细胞粒细胞≥10%。

2.2.2 治疗方法及标本采集

（1）手术前：患者入院后评估足部创面感染程度，完成相关检查。两组患者均在未经验性使用抗生素前，在无菌操作下采集糖尿病足创面基底的组织样本，进行病原菌培养，结合病原菌培养和药敏结果进一步调整抗菌药物。两组患者均给予控制血糖、降压、调脂、改善循环、营养神经及经验性抗感染等基础治疗措施。

标本采集步骤如下：首先用无菌生理盐水清洗伤口及周围皮肤组织，然后用碘伏消毒三次，用镊子、手术剪等器械去除感染坏死组织。暴露深部伤口，剪除伤口底部的一些感染组织，并将其放入无菌标本盒

中。标本在采集后 1 小时内送往细菌实验室进行病原体培养。

(2) 手术期间：治疗方法采取单盲，即研究对象在术前不知道分组情况。1) 对照组：按照 Liu 等人描述的方法进行清创^[16]：用 0.9%NaCl 溶液、碘伏和 3%过氧化氢溶液清洗溃疡创面，彻底清除感染和坏死组织，然后用真空密封引流管（武汉医科达医疗科技有限公司）封闭创面；2) 研究组：研究组采用与对照组相同的方法清创后，将特定抗生素（万古霉素、美罗培南）和骨水泥（北京贺利氏医疗科技有限公司）按 2g:2g:40g 的比例均匀混合^[17]，然后根据溃疡伤口的形状将骨水泥植入病灶，最后缝合固定于创面上，用无菌敷料包扎。痰培养及 DFI 创面组织培养显示真菌感染的患者，骨水泥中加入氟康唑，将万古霉素、美罗培南、氟康唑和骨水泥按 2g:2g:2g:40g 的比例均匀混合，其余操作不变。

(3) 手术后：复查炎症指标，定期消毒、更换敷料，密切观察足部感染、渗出、血运等情况，当患者创面清洁干燥、无坏死组织、分泌物渗出较少或无渗出，且皮肤无红肿等炎症表现，感染控制后出院。研究组患者每周消毒、更换敷料，对照组患者每周拆除 VSD，根据两组患者创面恢复情况，决定是否闭合创面、更换骨水泥或 VSD；如果创面仍有坏死组织、皮肤红肿、感染未控制、肉芽组织生长差或无新鲜肉芽组织，则再次清创并更换骨水泥或 VSD。患者出院后在门诊进行随访，评估创面情况是否需要住院治疗。所有患者均接受了六个月的随访。

(4) 诱导膜标本采集及处理：植入骨水泥 4 周后，在骨水泥与创面交界处形成了由异物诱导的肉芽组织膜，即诱导膜，其生物活性最强，表达生长因子水平最高^[16]。研究组患者于术后第 4 周取出骨水泥，使用无菌手术剪和换药包，剪取一定的创面肉芽组织，即诱导膜，取材过程均在无菌操作下进行。术中取得的诱导膜标本分为 3 份，1 份送检进行细菌培养；1 份固定在 10%的甲醛溶液中，于 4℃保存，1 小时内送至病理科制成蜡块，收集诱导膜组织所制备的蜡块标本，行 HE 染色观察诱导膜的组织学形态，行免疫组化染色观察诱导膜中 CD34 表达，进行微血管计数，并计算微血管密度（Microvesseldensity, MVD）；另 1 份立即放置于-80℃冰箱中保存，行 Western blot 观察 VEGF、EGF、FGF-2、TGF-β1、I 型胶原蛋白的表达。

2.2.3 疗效评定标准

疗效评定^[27]标准如下：（1）治愈：创面完全愈合或上皮化，创面无分泌物或渗出；（2）显效：创面大部分愈合，创面缩小>70%，创面分泌物或渗出明显减少；（3）好转：创面部分愈合，创面缩小 30%~70%，创面分泌物或渗出减少；（4）无效：创面无显著变化，创面缩小<30%，创面分泌物或渗出多。治疗的总有效率=（治愈人数+显效人数+好转人数）/总人数。

2.2.4 观测指标

（1）比较两组患者的一般数据；

（2）分析两组患者的病原菌分布情况：比较研究组与对照组的病原菌分布，根据美国感染病学会和国际糖尿病足工作组对 DFI 的分类^[14, 15]，对中度 DFI 组和重度 DFI 组的病原菌分布进行比较。

（3）比较两组患者的临床疗效：观察 3 个月后患者的创面愈合情况，计算患者治疗的总有效率（治愈人数+显效人数+好转人数/总人数）、溃疡复发率（溃疡复发人数/总人数），记录患者的愈合时间、总住院时间、总清创次数（住院清创次数+门诊清创次数）、总治疗费用（住院费用+门诊费用）；评估患者首次住院术后的疼痛 NRS 评分^[32]、PHQ-9 评分^[35]及 GAD-7 评分^[36]；比较两组的总有效率、愈合时间、总住院时间、总清创次数、总治疗费用、疼痛 NRS 评分、PHQ-9 评分、GAD-7 评分和溃疡复发率。

（4）收集诱导膜组织标本，显微镜下观察诱导膜的组织学形态，进行微血管计数，计算 MVD，并测定生长因子及 I 型胶原蛋白表达水平。

2.3. 统计分析

使用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以比例或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义；符合正态分布的计量资料用均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，非正态分布的计量资料用中位数（四分位数）表示，组间比较采用非参数检验（Mann-Whitney U 检验）， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般数据

本研究共纳入 167 例 DFI 患者，其中男性 119 例，女性 48 例，平均年龄为 (63.70 ± 9.51) 岁，平均 DM 病程为 (14.82 ± 3.10) 年，DF 病程中位数为 1 个月，102 例患者来自农村地区，44 例患者既往有糖尿病足病史。研究组与对照组在性别、年龄、DM 病程、DF 病

程、患者来源、既往糖尿病足病史、Wagner 分级、PEDIS 分级、入院前抗生素使用情况、BMI、ABI、HbA_{1c}、WBC、CRP、ESR、Hb、ALB、TG、LDL-C、Pro-BNP、CREA、eGFR、PAD、周围神经病变、高血压病史、冠心病病史、脑血管病史和吸烟史等方面，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性 (表 1)。

表 1 研究组与对照组的一般资料

项目	研究组 (n=104)	对照组 (n=63)	$t/x^2/Z$	P 值
性别[例数(男/女)]	76/28	43/20	0.446	0.504
年龄(年, $\bar{x} \pm s$)	64.02 $\pm$ 9.47	63.17 $\pm$ 9.62	0.555	0.579
DM 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	14.93 $\pm$ 2.88	14.63 $\pm$ 3.43	0.601	0.548
DF 病程[月, $M (P_{25}, P_{75})$]	1(0.33,2)	1(0.47,3)	-0.050	0.960
患者来源[例数(农村/城市)]	57/34	45/31	0.205	0.651
既往 DF 病史[例数(是/否)]	30/74	14/49	0.887	0.346
感染程度[例数(轻度/中度/重度)]	62/30/12	36/20/7	0.157	0.924
Wagner 分级[例数(3 级/4 级)]	51/53	30/33	0.032	0.859
PEDIS 分级[例数(3 级/4 级)]	50/54	31/32	0.020	0.887
抗菌药物使用[例数(是/否)]	71/29	45/22	0.278	0.598
BMI ($\bar{x} \pm s$)	23.84 $\pm$ 3.46	23.90 $\pm$ 3.68	-0.116	0.908
患肢 ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.88 $\pm$ 0.23	0.86 $\pm$ 0.26	0.512	0.609
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	9.43 $\pm$ 1.95	9.07 $\pm$ 2.02	1.164	0.246
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	8.77 $\pm$ 3.42	9.81 $\pm$ 5.93	-1.491	0.136
CRP[mg/L, $M (P_{25}, P_{75})$]	22.01(4.81,101.23)	39.00(4.40,158.40)	-1.171	0.242
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	66.63 $\pm$ 30.80	58.98 $\pm$ 34.03	1.493	0.137
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	113.76 $\pm$ 21.07	111.06 $\pm$ 17.96	0.846	0.399
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.95 $\pm$ 5.45	34.14 $\pm$ 5.72	-1.343	0.181
TG[mmol/L, $M (P_{25}, P_{75})$]	1.34	1.33	-0.251	0.802

	(1.04,1.71)	(0.98,1.72)		
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.15 $\pm$ 0.66	2.29 $\pm$ 0.72	-1.292	0.198
Pro-BNP[pg/ml, M (P_{25} , P_{75})]	577.00 (147.00,2261.50)	310.00 (102.00,1453.00)	-1.305	0.192
CREA[μ mol/L, M (P_{25} , P_{75})]	61.00(52.00,76.00)	64.00(52.00,86.00)	-0.145	0.884
eGFR				
[ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73m^2)^{-1}$, $\bar{x}\pm s$]	88.55 $\pm$ 29.35	88.49 $\pm$ 28.88	0.011	0.991
外周动脉疾病[例数(是/否)]	56/48	31/32	0.338	0.561
周围神经病变[例数(是/否)]	54/50	28/35	0.878	0.349
高血压病史[例数(是/否)]	51/53	33/30	0.175	0.675
冠心病史[例数(是/否)]	59/45	40/23	0.743	0.389
脑血管疾病史[例数(是/否)]	35/69	25/38	0.619	0.431
吸烟史[例数(是/否)]	69/35	37/26	0.982	0.322

* PEDIS：灌注、范围、深度、感染、感觉；HbA1c：糖化血红蛋白；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；Pro-BNP：B型钠尿肽前体；eGFR：估计肾小球滤过率。

3.2. 致病菌培养结果

170 例 DFI 患者中，108 例患者病原菌培养呈阳性，共培养出 132 株病原菌，包括 72 株革兰氏阴性菌、56 株革兰氏阳性菌和 4 株真菌（图 1）。其中有 11 个创面培养出 2 株病原菌，有 2 个创面培养出 3 株病原菌。

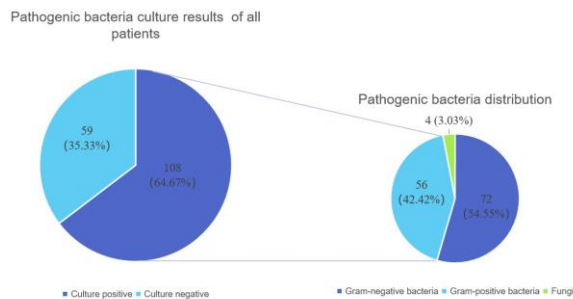


图 1 所有患者的致病菌培养结果

在研究组的 104 例患者中，65 例患者病原菌培养呈阳性，共培养出 78 株病原菌，其中包括 40 株革兰氏阴性菌、36 株革兰氏阳性菌和 2 株真菌。在对照组

的 63 例患者中，43 例患者的病原菌培养呈阳性，共培养出 54 株病原菌，其中包括 32 株革兰氏阴性菌、20 株革兰氏阳性菌和 2 株真菌（图 2）。两组培养的病原菌主要是革兰氏阴性菌（表 2）。

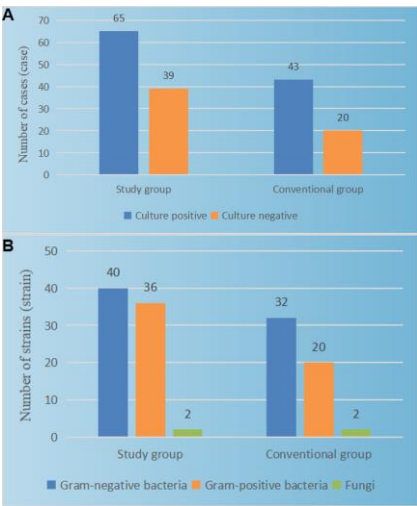


图 2 A：两组致病菌培养结果 B：两组致病菌培养谱

表2 研究组与对照组的病原菌分布

病原菌	总计		研究组		对照组	
	菌株数	百分比 (%)	菌株数	百分比 (%)	菌株数	百分比 (%)
革兰阳性菌	56	42.42	36	46.15	20	37.04
金黄色葡萄球菌	35	26.52	27	34.62	8	14.81
表皮葡萄球菌	1	0.76	1	1.28	-	-
溶血性葡萄球菌	1	0.76	-	-	1	1.85
粪肠球菌	6	4.55	2	2.56	4	7.41
鸟肠球菌	3	2.27	1	1.28	2	3.70
无乳链球菌	5	3.79	3	3.85	2	3.70
咽峡炎链球菌	1	0.76	-	-	1	1.85
化脓链球菌	1	0.76	1	1.28	-	-
棒状杆菌	3	2.27	1	1.28	2	3.70
革兰阴性菌	72	54.55	40	48.72	32	59.26
大肠埃希菌	29	21.97	17	21.79	12	21.82
摩根氏摩根氏菌	7	5.30	4	5.13	3	5.56
奇异变形杆菌	9	6.82	5	6.41	4	7.41
普通变形杆菌	5	3.79	3	3.85	2	3.70
阴沟肠杆菌	2	1.52	1	1.28	1	1.85
产气肠杆菌	1	0.76	-	-	1	1.85
鲍曼不动杆菌	1	0.76	1	1.28	-	-
柠檬酸杆菌	1	0.76	1	1.28	-	-
肺炎克雷伯氏菌	7	5.30	4	5.13	3	5.56

铜绿假单胞菌	9	6.82	4	5.13	5	9.26
嗜麦芽寡养单胞菌	1	0.76	-	-	1	1.85
真菌	4	3.03	2	2.56	2	3.70
总计	132	100.00	78	100.00	54	100.00

在研究组中，最常见的六种菌株是金黄色葡萄球菌（27 株，34.62%）、大肠埃希菌（17 株，21.79%）、奇异变形杆菌（5 株，6.41%）、摩根氏菌（4 株，5.13%）、肺炎克雷伯菌（4 株，5.13%）和铜绿假单胞菌（4 株，5.13%）。在对照组中，最常见的五种菌株是大肠埃希菌（12 株，21.82%）、金黄色葡萄球菌（8 株，14.81%）、铜绿假单胞菌（5 株，9.26%）、粪肠球菌（4 株，7.41%）和奇异变形杆菌（4 株，7.41%），见图 3。

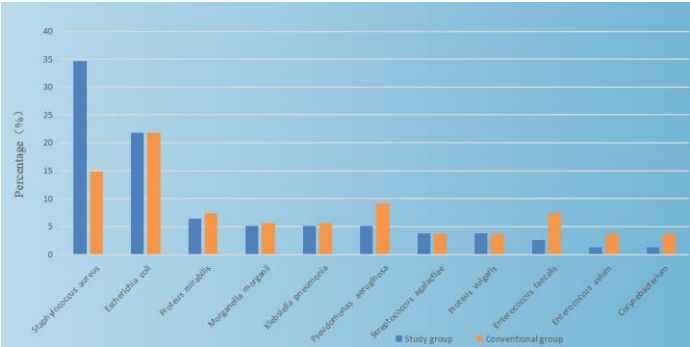


图3 两组中常见的致病菌

中度 DFI 组共培养出 57 株病原菌，包括 24 株革兰氏阳性菌、32 株革兰氏阴性菌和 1 株真菌。重度 DFI 组共培养出 75 株病原菌，包括 32 株革兰氏阳性菌、40 株革兰氏阴性菌和 3 株真菌。不同感染程度的患者培养出的病原菌主要是革兰氏阴性菌。见表 3。

表3 不同感染程度组的病原菌分布

病原菌	总计	中度 DFI 组	重度 DFI 组
	百分比	百分比	百分比

	菌株数	(%)	菌株数	(%)	菌株数	(%)
革兰阳性菌	56	42.42	24	42.11	32	42.67
金黄色葡萄球菌	35	26.52	12	21.05	23	30.67
表皮葡萄球菌	1	0.76	1	1.75	-	-
溶血性葡萄球菌	1	0.76	1	1.75	-	-
粪肠球菌	6	4.55	2	3.51	4	5.33
鸟肠球菌	3	2.27	1	1.75	2	2.67
无乳链球菌	5	3.79	4	7.02	1	1.33
咽峡炎链球菌	1	0.76	-	-	1	1.33
化脓链球菌	1	0.76	1	1.75	-	-
棒状杆菌	3	2.27	2	3.51	1	1.33
革兰阴性菌	72	54.55	32	56.14	40	53.33
大肠埃希菌	29	21.97	15	26.32	14	18.67
摩根氏摩根氏菌	7	5.30	3	5.26	4	5.33
奇异变形杆菌	9	6.82	5	8.77	4	5.33
普通变形杆菌	5	3.79	2	3.51	3	4.00
阴沟肠杆菌	2	1.52	1	1.75	1	1.33
产气肠杆菌	1	0.76	-	-	1	1.33
鲍曼不动杆菌	1	0.76	-	-	1	1.33
柠檬酸杆菌	1	0.76	-	-	1	1.33
肺炎克雷伯氏菌	7	5.30	2	3.51	5	6.67
铜绿假单胞菌	9	6.82	4	7.02	5	6.67

嗜麦芽寡养单胞菌	1	0.76	-	-	1	1.33
真菌	4	3.03	1	1.75	3	4.00
总计	132	100.00	57	100.00	75	100.00

3.3. 两组治疗效果的比较

与对照组相比，研究组治疗的总有效率更高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；研究组的愈合时间、总住院时间、总清创次数、总治疗费用、疼痛 NRS 评分、PHQ-9 评分、GAD-7 评分均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组溃疡复发率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见表 4。疗效评定标准见前文 2.2.3。

总有效率 = (治愈人数 + 显效人数 + 好转人数) / 总人数；愈合时间：从患者首次接受手术治疗到溃疡或手术伤口完全上皮化之间的时间（单位：天）；总住院时间：患者住院的总天数（单位：天）；总清创次数 = 住院清创次数 + 门诊清创次数（单位：次）；总治疗费用 = 住院费用 + 门诊费用（单位：元）；疼痛 NRS 评分：患者首次住院期间手术后的数字评定量表（NRS）评分（单位：分）；PHQ-9 评分：患者首次住院期间的患者健康问卷-9（PHQ-9）评分（单位：分）；GAD-7 评分：患者首次住院期间的广泛性焦虑症-7（GAD-7）评分（单位：分）；溃疡复发率：随访期间在同一部位或邻近部位发生溃疡的人数/总人数。

3.4. 两组治疗效果的比较诱导膜

研究组在术后第 4 周去除骨水泥。在骨水泥和伤口交界处形成新鲜肉芽组织（诱导膜），取其表面肉芽组织。收集了 34 例患者的诱导膜样本，行 HE 染色观察诱导膜的组织学形态，行免疫组化染色观察诱导膜中 CD34 表达，进行微血管计数，计算微血管密度（Microvessel density, MVD），行 Western blot 观察 VEGF、EGF、FGF-2、TGF- β 1、I 型胶原蛋白的表达。

3.4.1 组织学形态

组织学检查显示诱导膜存在炎症、血管生成、纤维化和异物反应（图 4，图 5）。

表4 研究组与对照组的临床疗效比较

项目	研究组 (n=104)	对照组 (n=63)	RR(95% CI)	t/x ² /Z	P 值
总有效率 [n(%)]	89 (85.58)	46 (73.02)	1.172(0.98 9,1.389)	3.996	0.046
愈合时间(d, $\bar{x}\pm s$)	75.20± 9.23	87.59 ±8.58	-	-8.627	<0.01
总住院 时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	24.63± 6.61	34.75 ±6.24	-	-9.797	<0.01
总清创 次数 [次, M (P_{25} , P_{75})]	3 (2, 4)	4 (3, 5)	-	-6.388	<0.01
总治疗 费用(万 元, $\bar{x}\pm s$)	4.38±2 .61	7.81± 3.90	-	-6.189	<0.01
疼痛 NRS 评 分[分, M (P_{25} , P_{75})]	2(1, 3)	4 (3, 5)	-	-6.632	<0.01
PHQ-9 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	12.02± 2.43	14.86 ±2.63	-	-7.088	<0.01
GAD-7 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	9.88±2 .75	12.84 ±3.01	-	-6.520	<0.01
溃疡复 发率 (%)	5 (4.81)	6 (9.52)	0.505(0.16 1,1.586)	0.755	0.385



图4 A、B、C: 在骨水泥去除后, 骨水泥与伤口结合处形成的新鲜肉芽组织; D: 诱导膜标本

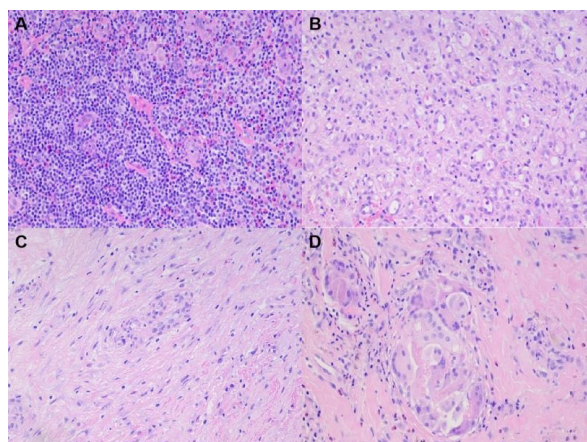


图5 诱导膜的组织学形态(HE×200): A: 炎症; B: 血管生成; C: 纤维化; D: 异物反应

3.4.2 MVD、生长因子和 I 型胶原蛋白的表达

研究组共收集了 34 份诱导膜样本, 经过 3 个月的治疗, 21 例 (61.76%) 患者的伤口治愈, 13 例 (38.24%) 患者的伤口明显有效。根据伤口愈合程度的不同, 分为治愈组和显效组。比较两组在一般数据、MVD 和生长因子方面的差异, 以及 I 型胶原蛋白的表达水平。疗效评定标准见前文 2.2.3。

3.4.2.1 治愈组和显效组患者的一般信息

在治愈组的 21 名患者中, 有 13 名男性 (61.90%) 和 8 名女性 (38.10%), 平均年龄为 65 岁。糖尿病平均病程为 (13.62±3.54) 个月, HbA1c 为 (9.03±1.40)%。有效组中有 7 名男性 (53.85%) 和 6 名女性 (46.15%), 平均年龄为 (70.46±4.79) 岁。

DM 的平均病程为 (15.92 ± 2.78) 个月, HbA_{1c} 为 (9.21 ± 1.99) %。两组患者在性别、年龄、DM 病程、HbA_{1c} 和 BMI 方面均无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 治愈组与显效组患者的一般资料

项目	治愈组 (n=21)	显效组 (n=13)	t/χ^2	P 值
性别[例数(男/女)]	13/8	7/6	0.215 ^a	0.643
年龄(岁)	70.10 $\pm$ 5.09	71.29 $\pm$ 6.11	-0.616	0.542
DM 病程(年)	12.75 $\pm$ 2.20	11.64 $\pm$ 2.37	1.399	0.171
HbA _{1c} (%)	9.09 $\pm$ 2.24	10.04 $\pm$ 2.40	-1.176	0.248
BMI(Kg/m ²)	24.15 $\pm$ 3.19	22.27 $\pm$ 3.35	1.661	0.106

3.4.2.2 治愈组和显效组的血管内皮生长因子、生长因子和 I 型胶原表达水平

治愈组的 MVD、VEGF、EGF、FGF-2、TGF- β 1 和 I 型胶原蛋白表达水平均高于有效组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 6, 表 6)。

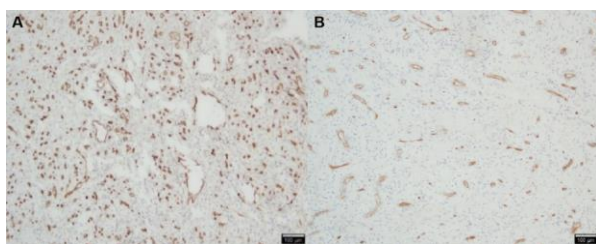


图 6 治愈组和明显有效组的免疫组化染色 ($\times 100$)

注: A 为治愈组 CD34 表达; B 为显效组 CD34 表达

3.5. 典型案例

(1) 一名 60 岁的男性患者患有 2 型糖尿病 3 年, 因主诉“右足红肿、溃烂 10 天”入院。入院后, 对患者的一般情况和患足伤口进行了评估, 诊断为“重度 DFI”。清创后, 从伤口组织中提取分泌物样本进行病原菌培养。患者接受了药物治疗, 术前呼吸道标本培养及创面组织培养显示真菌感染, 在术中使用万古

表 6 治愈组与显效组的 MVD、生长因子及 I 型胶原蛋白表达水平比较

项目	治愈组	显效组	t	P 值
MVD	30.36 $\pm$ 11.78	20.18 $\pm$ 4.60	3.503	0.002
VEGF	1.07 $\pm$ 0.18	0.65 $\pm$ 0.13	7.754	< 0.001
EGF	1.23 $\pm$ 0.40	0.68 $\pm$ 0.18	5.423	< 0.001
FGF-2	1.02 $\pm$ 0.23	0.84 $\pm$ 0.27	2.076	0.046
TGF- β 1	1.18 $\pm$ 0.35	0.91 $\pm$ 0.18	2.958	0.006
I 型胶原蛋白	0.79 $\pm$ 0.21	0.63 $\pm$ 0.19	2.161	0.038

霉素+美罗培南+氟康唑加载骨水泥的联合疗法进行清创, 伤口完全愈合 (图 7)。



图 7 载抗生素骨水泥治疗 DFI 的过程和结果 (病例 1)。A: 入院时观察到右侧背部发红、肿胀, 第四、第五脚趾有溃疡。B: 在清创术中观察到感染的坏死组织, 并进行了彻底的清创术。C: 应用抗生素骨水泥覆盖伤口, 清创后缝合伤口。D: 术后 28 天取出骨水泥, 观察创面上的诱导膜。E: 定期更换敷料, 创面逐渐愈合, 无明显渗出物。F: 术后 68 天, 伤口完全愈合, 无感染迹象。

(2) 一位 53 岁的男性患者患有 2 型糖尿病 21 年, 因主诉“左足红肿、溃烂 5 天”入院。入院后, 对患者的一般情况和患足伤口进行了评估, 诊断为“重度 DFI”。清创后, 采集了伤口组织的分泌物样本进行病原菌培养。患者接受了药物治疗, 术前呼吸道标本培养及创面组织培养显示真菌感染, 术中使用万古霉素+美罗培南+氟康唑加载骨水泥联合清创, 伤口完全愈合 (图 8)。



图8 载抗生素骨水泥治疗 DFI 的过程和结果(病例2)。
A: 入院时观察左足第二趾溃疡, 周围皮肤红肿; B: 彻底清除感染的坏死组织; C: 应用抗生素骨水泥覆盖创面, 清创后缝合伤口;
D: 术后 21 天清除骨水泥, 观察创面诱导膜。E: 定期更换敷料, 创面逐渐愈合, 无明显渗出物。F: 术后 63 天, 伤口完全愈合, 无感染迹象。

4. 讨论

糖尿病足是导致糖尿病患者残疾和死亡的主要原因之一, 感染会增加糖尿病足截肢或死亡的风险^[2]。据估计, 糖尿病足患者的年死亡率为 12%, 而截肢患者的年死亡率高达 24%^[4,17], 对患者的健康构成了严重威胁。局部应用抗生素已成为治疗 DFI 的一种新方法^[18]。骨水泥作为一种新型抗生素载体, 可局部释放特异性高浓度抗生素, 从而降低全身毒性风险, 预防和治疗感染^[6]。

浅层 DFI 主要由革兰阳性球菌引起, 少量混合感染; 深部感染主要由革兰阴性菌引起, 其次是革兰阳性菌和真菌, 混合细菌感染的比例高于浅层足溃疡^[2]。Liu^[13]等人报道, 在糖尿病足溃疡创面的基线致病菌分析中, 革兰氏阴性菌比革兰氏阳性菌更常见, 其中金黄色葡萄球菌是从创面分泌物中分离出的最常见致病菌, 其次是大肠埃希菌^[6]。本次研究的病原菌培养结果显示, 革兰氏阴性菌占 54.55%, 最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌, 与之前的报道一致。

随着抗生素的广泛使用, 临床感染性病原菌的谱系也在发生变化: 革兰氏阴性菌的比例在增加, 甚至高于革兰氏阳性菌, 真菌和厌氧菌感染的发生率也在增加^[19]。由于临床上需要通过紧急手术干预来控制感染, 而获得病原菌培养结果需要一定的时间, 因此很难在手术前获得病原菌谱。随着耐药菌的发展, 万古霉素成为一种常与其他抗生素联合使用的抗生素, 具有良好的耐受性和生理特性^[20]。基于上述特点, 我们在手术中使用了含有万古霉素、美罗培南的骨水泥, 同时针对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌进行治疗。在我们的研究中, 中度和重度 DFI 组患者主要受革兰阴

性菌影响。此外, 本研究中没有检测到任何厌氧菌。病原菌培养采用临床常规培养方法, 而厌氧菌培养对标本采集、培养条件等方面的要求较为复杂, 检出率极低。

一项关于抗生素骨水泥治疗 DFI 伴骨髓炎的随机对照试验表明, 与对照组相比, 研究组患者在基线病原体根除率、换药频率、愈合时间、住院费用、伤口缩小程度、NRS 评分、并发症概率和感染复发率等方面均有显著差异^[17], 而住院时间则无明显差异。本研究表明, 与对照组相比, 研究组的伤口愈合率更高, 伤口愈合时间、住院时间、清创次数、住院费用和 NRS 评分更低。研究表明, 含抗生素的骨水泥可局部释放高浓度抗生素, 抗生素可持续足够长的时间抑制和杀灭致病菌, 根据临床上患者术前和术后的病原菌培养结果, 使用载抗生素骨水泥治疗糖足创面 4 周后, 取诱导膜进行细菌培养, 术后细菌培养结果均为阴性, 提示载抗生素骨水泥有助于控制感染。同时, 既往研究表明, 单纯骨水泥和载抗生素骨水泥均促进创面诱导膜的形成, 并使多种因子(如血管内皮细胞生长因子、转化生长因子- β 、成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白-2)分泌, 改善局部供血, 促进伤口愈合^[21,22]。本研究发现治愈组诱导膜中的 MVD、VEGF、EGF、FGF-2、TGF- β 1 及 I 型胶原蛋白表达水平显著高于显效组, 提示载抗生素骨水泥及其诱导膜可能通过增加微血管数目以及促进生长因子等表达来促进创面愈合。但是, 局部使用抗生素也可能导致敏感细菌的耐药性增强, 从而破坏伤口微环境的平衡, 影响组织的再生和修复^[23]。在我们的研究中, 随访期间, 研究组有 5 处复发溃疡, 包括邻近部位的 2 处和同一部位的 3 处; 对照组有 6 处复发溃疡, 包括同一部位的 3 处和邻近部位的 3 处。两组之间无明显差异, 可能的原因是诱导膜局部改善了血液供应, 仍需进行血管重建手术来改善缺血症状。

尽管糖尿病足的研究取得了进展, 但糖尿病足患者的社会心理方面却没有得到太多关注。糖尿病足溃疡会降低患者的生活质量, 增加他们的情绪困扰, 包括对截肢的恐惧和人际沟通压力, 同时心理因素也会影响糖尿病足溃疡的发生、进展和愈合^[24]。一项流行病学调查的数据表明, 抑郁症状的自我评估分数越高, 糖尿病足溃疡的风险就越大^[25]。在老年糖尿病足溃疡

患者中,抑郁评分越低,溃疡愈合率越高^[26]。在本研究中,我们发现两组患者的 PHQ-9 评分均高于正常值,表明患者存在中度抑郁;研究组的 PHQ-9 和 GAD-7 评分低于对照组。可能的原因是患者使用骨水泥后可在家治疗,缩短了住院时间,减少了医疗费用,降低了患者对截肢的恐惧、焦虑和抑郁。因此,应注意筛查患者的心理状况,并在临床诊断时和治疗过程中提供适当的干预措施。

不过,这项研究也有一些局限性。首先,局部应用抗生素是否会导致耐药菌的产生。其次,抗生素支持骨水泥治疗 DFI 的作用机制尚不清楚。最后,由于本研究为单中心研究,其结论存在局限性,仍需多中心、大样本临床研究证据支持。尽管存在这些不足,但本研究表明,抗生素骨水泥对 DFI 伤口的治疗效果良好,为临床工作提供了更有价值的经验,也为诊断和治疗提供了依据。

5. 结论

总之,我们的研究表明,应用含抗生素的骨水泥不仅有助于控制感染,缩短住院时间,降低医疗费用,减轻患者负担,而且能促进生长因子和 I 型胶原蛋白的表达,从而加速伤口愈合。在进一步的研究中,我们将比较中度和重度 DFI 的愈合时间,观察实验组细菌和真菌的愈合时间,探讨抗生素骨水泥治疗 DFI 的具体机制。

参考文献

- [1] Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(35):e16877. doi: 10.1097/MD.00000000000016877. PMID: 31464916; PMCID: PMC6736276.
- [2] 中国糖尿病足防治指南(2019年版)(III). *中华糖尿病杂志*, 2019, (4): 238-47.
- [3] 中国糖尿病足防治指南(2019年版)(I). *中华糖尿病杂志*, 2019, (2): 92-108.
- [4] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266. PMID: 32176447.
- [5] Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022 Dec;11(12):666-686. doi: 10.1089/wound.2021.0016. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34376065; PMCID: PMC9527061.
- [6] Liu C, You JX, Chen YX, Zhu WF, Wang Y, Lv PP, Zhao F, Li HY, Li L. Effect of Induced Membrane Formation Followed by Polymethylmethacrylate Implantation on Diabetic Foot Ulcer Healing When Revascularization Is Not Feasible. *J Diabetes Res*. 2019 Nov 19;2019:2429136. doi: 10.1155/2019/2429136. PMID: 31828156; PMCID: PMC6885796.
- [7] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37(3):789-95. doi: 10.2337/dc13-1526. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24130347.
- [8] Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Apr;32(2):95-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000530. PMID: 30664029.
- [9] Zeun P, Gooday C, Nunney I, Dhataria K. Predictors of Outcomes in Diabetic Foot Osteomyelitis Treated Initially With Conservative (Nonsurgical) Medical Management: A Retrospective Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016 Mar;15(1):19-25. doi: 10.1177/1534734615596892. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26315897.
- [10] Kühn KD, Höntzsch D. Augmentation mit PMMA-Zement [Augmentation with PMMA cement]. *Unfallchirurg*. 2015 Sep;118(9):737-48. German. doi: 10.1007/s00113-015-0059-y. PMID: 26315391.
- [11] Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Foguet P, Porter M, Blom AW; National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):589-600. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30755-2. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005559; PMCID: PMC6531378.
- [12] Berstock JR, Beswick AD, López-López JA, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Jun 20;100(12):1064-1070. doi: 10.2106/JBJS.17.00249. PMID: 29916935.
- [13] Liu X, Liang J, Zao J, Quan L, Jia X, Li M, Tao K. Vacuum Sealing Drainage Treatment Combined with Antibiotic-

- Impregnated Bone Cement for Treatment of Soft Tissue Defects and Infection. *Med Sci Monit*. 2016 Jun 9;22:1959-65. doi: 10.12659/msm.896108. PMID: 27281233; PMCID: PMC4917306.
- [14] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346. PMID: 22619242.
- [15] Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, Senneville É, Urbančič-Rovan V, Van Asten S; International Working Group on the Diabetic Foot; Peters EJ. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:45-74. doi: 10.1002/dmrr.2699. PMID: 26386266.
- [16] Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, Dabbous Z, Siddiqui M, Al-Muhammadi H, Petropoulos IN, Khan A, Ashawesh KAE, Dukhan KMO, Mahfoud ZR, Murgatroyd C, Slevin M, Malik RA. Prevalence and management of diabetic neuropathy in secondary care in Qatar. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 May;36(4):e3286. doi: 10.1002/dmrr.3286. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31913560.
- [17] Mendame Ehya RE, Zhang H, Qi B, Yu A. Application and Clinical Effectiveness of Antibiotic-Loaded Bone Cement to Promote Soft Tissue Granulation in the Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers Complicated by Osteomyelitis: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2021 Jul 13;2021:9911072. doi: 10.1155/2021/9911072. PMID: 34337074; PMCID: PMC8294998.
- [18] Markakis K, Faris AR, Sharaf H, Faris B, Rees S, Bowling FL. Local Antibiotic Delivery Systems: Current and Future Applications for Diabetic Foot Infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018 Mar;17(1):14-21. doi: 10.1177/1534734618757532. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29458291.
- [19] Li X, Qi X, Yuan G, Ju S, Yu Z, Deng W, Liu Y, Li Y, Bu X, Ding M, Li Q, Guo X. Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicentre survey in the Beijing area. *J Med Microbiol*. 2018 Feb;67(2):160-168. doi: 10.1099/jmm.0.000658. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29293083.
- [20] Anagnostakos K, Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4657874. doi: 10.1155/2017/4657874. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28656144; PMCID: PMC5474553.
- [21] Niikura T, Jimbo N, Komatsu M, Oe K, Fukui T, Matsumoto T, Hayashi S, Matsushita T, Sakai Y, Itoh T, Kuroda R. Histological analysis of induced membranes in patients whose bone defects were treated with the Masquelet technique to identify factors affecting the vascularity of induced membranes. *J Orthop Surg Res*. 2021 Apr 13;16(1):248. doi: 10.1186/s13018-021-02404-7. PMID: 33849590; PMCID: PMC8042897.
- [22] Niikura T, Oda T, Jimbo N, Komatsu M, Oe K, Fukui T, Matsumoto T, Hayashi S, Matsushita T, Itoh T, Kuroda R. Immunohistochemical analysis revealed the expression of bone morphogenetic proteins-4, 6, 7, and 9 in human induced membrane samples treated with the Masquelet technique. *J Orthop Surg Res*. 2022 Jan 15;17(1):29. doi: 10.1186/s13018-022-02922-y. PMID: 35033126; PMCID: PMC8760771.
- [23] Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012 May-Jun;102(3):223-32. doi: 10.7547/1020223. Erratum in: *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012 Jul-Aug;102(4):323. PMID: 22659765.
- [24] Prinz N, Ebner S, Grünerbel A, Henkelüdecke U, Hermanns N, Hummel M, Schäfer C, Wagner C, Weiland J, Welp R, Holl RW. Female sex, young age, northern German residence, hypoglycemia and disabling diabetes complications are associated with depressed mood in the WHO-5 questionnaire - A multicenter DPV study among 17,563 adult patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15;208:384-391. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.077. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27810722.
- [25] Vileikyte L, Pouwer F, Gonzalez JS. Psychosocial research in the diabetic foot: Are we making progress? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3257. doi: 10.1002/dmrr.3257. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31850665.
- [26] Williams LH, Rutter CM, Katon WJ, Reiber GE, Ciechanowski P, Heckbert SR, Lin EH, Ludman EJ, Oliver MM, Young BA, Von Korff M. Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *Am J Med*. 2010 Aug;123(8):748-754.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.01.023. PMID: 20670730; PMCID: PMC2913143.
- [27] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016 Feb;63(2 Suppl):3S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003. PMID: 26804367.

[28] Wu Dongdong, Wan Neng, Yang Weixi. Influence of Mixed Antibiotic Bone Cement Filling Technique on Wound Healing, Dorsalis Pedis Artery Hemodynamics and Lower Limb Function

in Patients with Diabetic Foot [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University.2021,43(6):652-655.