

脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面

https://doi.org/10.12307/2022.473 高磊, 秦新愿, 李天博, 王硕, 于泽洋, 王江宁

投稿日期: 2021-07-02

送审日期: 2021-07-05

采用日期: 2021-08-11

在线日期: 2021-09-16

中图分类号:

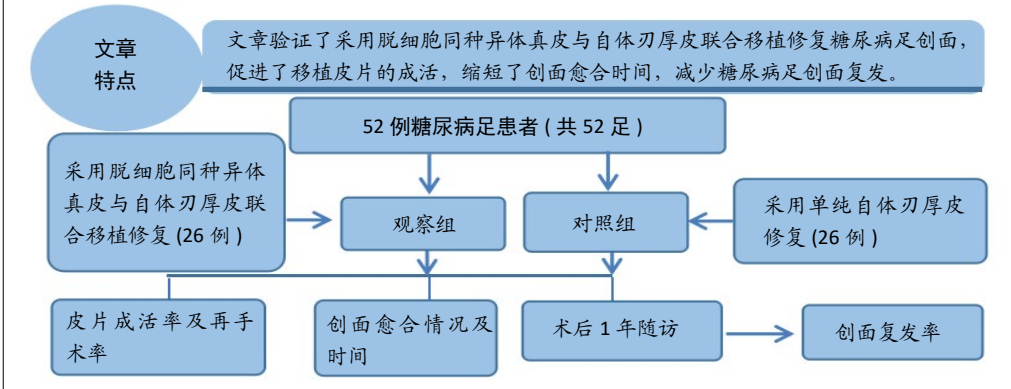
R459.9; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2022)14-02138-06

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

脱细胞同种异体真皮: 同种异体移植由网状真皮层组成, 采用无菌技术和温和的工艺制备, 以保持组织的天然结构完整性和基质蛋白, 同时将免疫原性降至最低。组织学分析证实, 这种无菌处理的人网状无细胞真皮基质保留了人体网状真皮中自然存在的均质、多孔结构和关键的细胞外基质成分, 包括保留 I、III、IV 和 VI 型胶原和弹性蛋白。脱细胞同种异体真皮在移植后, 基质成分可有效调节诱导成纤维细胞长入、增生, 使保留的基底膜能有效诱导新生上皮细胞的生长及分化, 从而为自体表皮成活及与真皮层进行紧密连接提供良好的条件。
移植排斥反应: 是指同种异体组织移植于受者后, 受者启动自身免疫系统, 将异体组织作为“非己成分”识别, 发起针对移植物的攻击、破坏和清除的免疫学反应。排斥反应的发生机制主要包括细胞免疫和体液免疫两个方面。临床最常见的急性排斥反应主要由细胞免疫介导, 而超急性排斥反应和慢性排斥反应主要由体液免疫介导。

摘要

背景: 近年来应用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复烧伤功能部位创面取得了不错的效果, 但是关于该项技术在糖尿病足创面修复中的应用鲜有报道。

目的: 探讨脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植在糖尿病足创面修复中的临床应用价值。

方法: 回顾分析2017年5月至2020年4月采用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植治疗的26例糖尿病足患者临床资料(观察组), 与同期采用单纯自体刃厚皮修复的26例患者(对照组)进行比较。比较两组术后创面感染例数、皮片成活率、再手术率、创面愈合时间及随访期的创面复发率。研究方案经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准。所有患者及家属已签署知情同意书。

结果与结论: ①对照组术后8例患者发生创面植皮修复区域感染, 其中6例患者植皮区域组织坏死, 植皮未成活, 经二次手术修复, 2例患者经过换药治疗后愈合; 观察组术后2例发生感染, 创面修复失败, 经过换药治疗后愈合; 观察组皮片成活率为(92.3%)显著高于对照组皮片成活率(69.2%)($P < 0.05$); 观察组患者再手术率显著低于对照组再手术率(0, 23.1%)($P < 0.05$); ②观察组患者愈合时间为(16.15±2.68) d, 较对照组(21.92±3.05) d显著缩短($t = -7.25, P < 0.05$); ③两组患者术后均获3个月至1年随访, 随访期间观察组2例患者创面复发再次入院治疗, 对照组9例患者创面复发再次入院治疗, 观察组创面复发率显著低于对照组(7.7%, 34.6%)($P < 0.05$); ④结论: 与单纯自体刃厚皮修复相比, 应用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复创面, 虽然适当增加了患者的住院费用, 但是通过促进皮片成活缩短了创面愈合时间, 其修复的创面耐摩擦减少了糖尿病足创面复发。

关键词: 糖尿病足; 脱细胞同种异体真皮; 自体刃厚皮; 创面修复

Co-transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin for repairing diabetic foot wound

Gao Lei, Qin Xinyuan, Li Tianbo, Wang Shuo, Yu Zeyang, Wang Jiangning

Department of Orthopaedic Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Gao Lei, MD, Attending physician, Department of Orthopaedic Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Wang Jiangning, MD, Chief physician, Department of Orthopaedic Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

首都医科大学附属北京世纪坛医院矫形外科, 北京市 100038

第一作者: 高磊, 男, 1985年生, 河北省石家庄市人, 汉族, 首都医科大学毕业, 博士, 主治医师, 主要从事骨外科、显微外科、难愈合创面的修复及微循环重建的研究。

通讯作者: 王江宁, 博士, 主任医师, 首都医科大学附属北京世纪坛医院矫形外科, 北京市 100038

https://orcid.org/0000-0003-1009-9529 (高磊)

基金资助: 首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017070), 项目负责人: 王江宁

引用本文: 高磊, 秦新愿, 李天博, 王硕, 于泽洋, 王江宁. 脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面 [J].

中国组织工程研究, 2022, 26(14):2138-2143.



Abstract

BACKGROUND: In recent years, the combined transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin has achieved good results in burn wound repair at functional sites; however, few reports have documented the application of this technology in the repair of diabetic foot wounds.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical value of co-transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin in the repair of diabetic foot wound.

METHODS: A retrospective analysis was made on the clinical data of 52 patients with diabetic foot wound who were treated with co-transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin (experimental group, $n=26$) or with autologous split-thickness skin (control group, $n=26$) between May 2017 and April 2020. The number of postoperative wound infection, skin graft survival rate, reoperation rate, wound healing time and wound recurrence rate during the 1-year follow-up period were compared between the two groups. An approval was obtained from the Ethics Committee of Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University. Informed consent was obtained from all patients and their relatives.

RESULTS AND CONCLUSION: In the control group, eight patients developed infection in the skin graft area after operation, and among them, six patients had skin graft necrosis. After secondary operation, 2 out of the 6 patients healed after dressing treatment. In the experimental group, two patients developed infection after operation, and their wounds failed to be repaired but healed after dressing. The survival rate of skin graft in the experimental group (92.3%) was significantly higher than that in the control group (69.2%; $P < 0.05$). The reoperation rate of the experimental group was significantly lower than that of the control group (0 vs. 23.1%; $P < 0.05$). The wound healing time in the experimental group was (16.15±2.68) days, which was significantly shorter than that in the control group [(21.92±3.05) days; $t=-7.25$, $P < 0.05$]. The patients in both groups were followed up for 3 months to 1 year after operation. During the follow-up period, two patients in the experimental group and nine patients in the control group were re-hospitalized after wound recurrence. The wound recurrence rate in the experimental group was significantly lower than that in the control group (7.7% vs. 34.6%; $P < 0.05$). Therefore, compared with autologous split-thickness skin graft, the co-transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin can promote the survival of the skin and shorten the healing time of the wound. The repaired wound is friction-resistant, which reduces the recurrence of diabetic foot wound, even though there is an increase in hospital cost.

Key words: diabetic foot; acellular allogeneic dermis; autologous split-thickness skin graft; wound repair

Funding: the Capital Clinical Application Research and Achievement Popularization, No. Z171100001017070 (to WJN)

How to cite this article: GAO L, QIN XY, LI TB, WANG S, YU ZY, WANG JN. Co-transplantation of acellular allogeneic dermis and autologous split-thickness skin for repairing diabetic foot wound. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(14):2138-2143.

0 引言 Introduction

目前糖尿病患者数量在世界各地是 3.66 亿 (年龄 20–70 岁), 到 2030 年这个数字将上升到 5.52 亿^[1]。在全球范围内, 下肢截肢的糖尿病人数每年都超过 100 万。一个足部溃疡并发症, 如慢性无法愈合的伤口, 感染与周围动脉疾病 (PAD) 常常会导致下肢截肢, 在每 20 s 一个糖尿病人将会失去肢体^[2]。糖尿病足的外科综合治疗以慢性创面为出发点, 外科换药治疗存在周期长、治疗费用高的问题, 因此当创面感染得到控制后, 往往采取清创联合皮片移植修复的方法^[3]。糖尿病足患者足远端血供欠佳, 中厚皮片移植的皮片成活率不高, 为了使移植的皮片易成活, 修复糖尿病足创面多采用自体刃厚皮修复的方法, 但是刃厚皮因无真皮组织, 修复的创面不耐摩擦, 增加了创面复发的风险^[4]。近年来应用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复烧伤功能部位创面取得了不错的效果^[5-6], 但是关于该项技术在糖尿病足创面修复中的应用鲜有报道, 作者采用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植治疗糖尿病足 26 例, 取得了较好疗效。现与同期单纯自体刃厚皮修复的 26 例糖尿病足进行比较, 探讨该方法用于糖尿病足创面修复的优势。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照观察, 组间比较采用独立样本 t 检验和 χ^2 检验。

1.2 时间及地点 研究于 2017 年 5 月至 2020 年 4 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院完成。

1.3 对象

1.3.1 患者纳入标准 ①诊断为 2 型糖尿病足患者, 依据 WiFi 分级^[7](伤口、缺血、感染分级)^[4], 伤口等级 1–3, 缺血等级 0–2, 感染等级 0–2; 该分级是联合使用伤口 (基于溃疡深度或坏疽程度)、缺血 (基于踝压、趾压或经皮氧分压)

和足部感染 (基于 IWGDF/IDSA 标准) 进行评估; ②经换药治疗创面愈合欠佳。

1.3.2 排除标准 ①创面处于急性感染期; ②手术清创后创面周围组织缺血, 微循环灌注不佳 (依据 WiFi 分级: 经皮氧分压 < 30 mmHg 或踝肱指数 < 0.39 或踝部收缩压 < 50 mmHg 可考虑微循环灌注不佳, 患足存在坏疽风险); ③患者全身状态差, 合并基础疾病多, 恶液质状态或者处于严重的多器官衰竭状态。

2017 年 5 月至 2020 年 4 月共纳入 52 例糖尿病足患者 (共 52 足)。其中 26 例创面采用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复 (观察组)^[4, 8]; 排除血管介入治疗及骨横向搬移等血液循环重建的治疗方法的干扰因素, 另外 26 例创面采用单纯自体刃厚皮修复 (对照组)^[9]。研究方案经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准, 批准号为: 2017 年科研伦理第 (6) 号。所有患者及家属已签署“知情同意书”。

1.4 材料 见表 1。

表 1 | 临床试验应用的生物材料介绍

Table 1 | Introduction of biomaterials applied in the clinical trial

项目	桀亚莱福 J-1 型脱细胞异体真皮
材料来源	北京桀亚莱福生物技术有限责任公司
批准号	国食药监械(准)字 2006 第 3460430 号 (更)
用途	可供人体真皮缺损的替代和修复
规格	J-1 型
制备方法	脱细胞异体真皮是一种细胞外基质, 取材于人体捐献体的皮肤, 经特殊的理化处理, 将组织中可引起宿主免疫排斥反应的所有细胞清除掉, 同时完整地保留与原有组织结构相同的细胞外基质
材料与人的生物相容性	J-1 脱细胞异体真皮作为一种人自体真皮的替代材料, 其种属差异小, 抗原性弱, 不易引发宿主产生免疫排斥反应, 良好的生物相容性和较好的生物降解性
材料不良反应对在体细胞与组织的影响	免疫活性低, 不会诱发特异性细胞免疫反应及非特异性异物反应

1.5 方法 两组患者入院后首先依据 WiFi 分级进行创面的评估, 包括伤口等级、缺血等级、感染等级; 其中缺血等级涉及下肢血管的检查, 包括踝肱指数 (ABI) 以及下肢动脉造影 (CTA); 依据入组标准, 踝肱指数 ≥ 0.4 , 下肢动脉造影结果显示膝上血管的狭窄率 $< 60\%$ 或膝下血管至少存在 1 条直达创面的血流。

患者的基础治疗包括创面细菌培养, 根据细菌培养结果应用敏感抗生素治疗, 同时给予改善循环、控制血糖等药物及营养支持治疗。患者的血糖控制范围为三餐前 6.0–7.0 mmol/L, 三餐后 7.0–8.0 mmol/L; 对创面行局部换药处理, 创面修复前给予坏死组织清创的方法 (如果患足足趾坏疽, 则行趾离断术处理), 为了促使创面肉芽组织生长, 必要时行创面负压吸引治疗, 为二期修复创面做好准备。

1.5.1 观察组创面修复方法 患者采用北京桀亚莱福生物技术有限公司生产的 J-1 型脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植进行糖尿病足创面修复, 采取静脉麻醉或椎管麻醉的方式, 麻醉成功后, 患者取仰卧位, 患足创面区常规消毒、铺单, 彻底清除患足坏死的筋膜组织、失活的肌腱组织、颜色灰白的肌肉组织, 术中保护足部主干及侧支血管, 采用体积分数 3% H_2O_2 及生理盐水先后冲洗创口及止血, 依据患者足部清创后创面的形态, 将脱细胞同种异体真皮进行修剪并完整覆盖于创面上 (脱细胞同种异体真皮基底膜面向上), 用 3-0 丝线进行间断缝合, 并固定在创面边缘上, 注意通过牵拉异体皮使其保持一定的张力, 然后应用滚轴取皮刀切取 1 片和创面大小及形状一样的自体刃厚皮覆盖于脱细胞同种异体真皮表面, 采用 3-0 丝线进行皮缘的间断缝合及固定。最后采用凡士林纱布、无菌纱布进行植皮区覆盖, 绷带加压包扎^[4, 8]。

1.5.2 对照组创面修复方法 患者采用单纯自体刃厚皮修复, 麻醉方式及体位同观察组, 针对糖尿病足创面手术彻底清创后, 术中仅对创面采用单纯自体刃厚皮移植修复, 根据患者创面的形状、大小采用相应大小的自体刃厚皮直接覆盖在创面部位, 采用 3-0 丝线进行皮缘的间断缝合及固定^[7], 最后同样采用凡士林纱布、无菌纱布进行植皮区覆盖, 绷带加压包扎。

1.6 主要观察指标 ①两组患者皮片成活率及再手术率; ②创面愈合情况及时间; ③随访复发率; ④不良反应。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者 52 例, 分为 2 组, 经过 3 个月至 1 年随访, 全部进入结果分析。

2.2 两组基线资料比较 两组患者性别、年龄、糖尿病足侧别、糖尿病及糖尿病足病程、WiFi 分级、糖尿病足创面的病变范围及下肢动脉造影检查等一般资料进行比较, 差异均无显著

性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 2。

表 2 | 两组基线资料比较

Table 2 | Baseline data in the two groups

项目	观察组 (n=26)	对照组 (n=26)	P 值
男/女 (n)	16/10	14/12	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	37–99(74.58±16.66)	39–89(69.42±11.98)	> 0.05
左/右 (n)	17/9	13/13	
糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	6–44(24.23±10.77)	7–44(20.15±9.75)	> 0.05
糖尿病足病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	1–11(4.08±2.61)	1–10(4.23±2.30)	> 0.05
WiFi 分级 (n)			> 0.05
W1I0F10	2	3	
W1I1F11	7	6	
W2I1F12	8	10	
W2I2F12	9	7	
创面范围	3.0 cm×4.5 cm– 8.0 cm×9.5 cm	3.0 cm×5.0 cm– 7.5 cm×8.5 cm	> 0.05
下肢动脉造影 (CTA)(n)			> 0.05
股动脉 (近或中或远端)	11	9	
狭窄率 $< 60\%$			
膝下 1 条血管完整存在 (胫前动脉或腓动脉或胫后动脉)	15	17	

两组患者分组流程图, 见图 1。

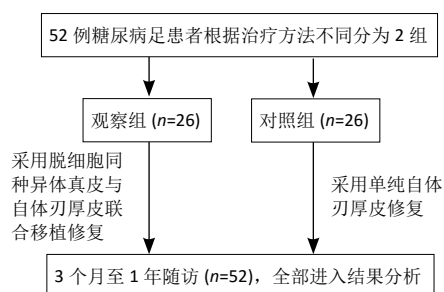


图 1 | 患者分组流程图

Figure 1 | Flow chart of patient assignment

2.3 两组患者皮片成活率及再手术率 观察组皮片成活率显著高于对照组皮片成活率 ($P < 0.05$); 观察组再手术率显著低于对照组再手术率 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 | 两组的皮片成活率、再手术率、创面愈合时间及复发率比较 (n=26)
Table 3 | Comparison of skin survival rate, reoperation rate, wound healing time and recurrence rate of the two groups

组别	皮片成活率 [% (n)]	再手术率 [% (n)]	愈合时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	创面复发率 [% (n)]
观察组	92.3(24/26)	0(0/26)	16.15±2.68	7.7(2/26)
对照组	69.2(18/26)	23.1(6/26)	21.92±3.05	34.6(9/26)
t 值或 χ^2 值	4.46	6.78	-7.25	5.65
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.4 两组患者创面愈合情况及时间 最终两组患者创面均愈合, 观察组愈合时间较对照组显著缩短 ($t = -7.25$, $P < 0.05$)。创面愈合的评估标准: 创面周围组织无红肿热痛的感染迹象, 未见脓性渗出; 植皮区域颜色红润, 边缘区域干燥无颜色发黑结痂现象, 见表 3。

2.5 随访复发率 两组患者术后均获 1 年随访, 随访期间观察组 2 例患者创面复发再次入院治疗, 对照组 9 例患者创面复发再次入院治疗, 观察组创面复发率低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.6 典型病例介绍 观察组 1 例男性患者，71 岁，左足糖尿病足、左足拇趾离断术后跖骨坏疽 (WiFi 分级 W2I2Fi2)，治疗前后图片，见图 2。



图注：图 A 为术前（侧位观）；B 为清创及跖骨残端修整后创面，创面面积 4.5 cm×5 cm；C 为将网格式脱细胞同种异体真皮覆盖于创面表面；D 为将自体刃厚皮覆盖于脱细胞同种异体真皮表面；E 为术后 7 d 自体刃厚皮成活；F 为术后 3 个月创面恢复情况；G 为术后 10 个月创面恢复情况
图 2 | 观察组 71 岁男性患者左足糖尿病足、左足拇趾离断术后跖骨坏疽 (WiFi 分级 W2I2Fi2) 治疗前后图片

Figure 2 | Images of a 71-year-old male patient with diabetic foot (left foot) and foot gangrene (W2I2Fi2) after amputation of the left great toe in the experimental group

2.7 不良反应及生物相容性 对照组术后 8 例患者发生创面植皮修复区域感染，其中 6 例患者植皮区域组织坏死，植皮未成活，经二次手术修复，2 例患者经过换药治疗后愈合；观察组术后 2 例发生感染，创面修复失败，经过换药治疗后愈合。两组患者均未发生局部及全身与脱细胞同种异体真皮移植相关的不良反应（移植排斥反应）。

3 讨论 Discussion

糖尿病足是糖尿病的远期并发症之一，也是患者截肢率、致死率最高的并发症之一^[1]。造成这些严重情况的一个重要原因就是血管病变，病变血管管腔狭窄、堵塞，血液流通受阻，致使血液对下肢神经、软组织的营养供应不足甚至无法供应，从而因神经发生病变使软组织易损伤且无法愈合，发生软组织感染等症状^[7]。骨科、显微外科治疗糖尿病足经常通过皮瓣来修补创面，国内外治疗糖尿病足在有些血管生理条件较好的情况下，应用局部的游离皮瓣来修复骨外露创面的效果已经得到证实^[9]。但是由于糖尿病足在晚期血管病变较严重，无法找到带血管的皮瓣可转移，游离皮瓣在足的远端也无法找到可供选择的血管，带血管的皮瓣就无法实施；另外，糖尿病足创面中大而广泛的软组织缺损，如果使用游离皮瓣，由于糖尿病患者伴发外周动脉疾病，不仅分离合适的受体血管会有问题，同时给供区创面带来感染不愈合的可能^[7, 10]。

因此为了使糖尿病足创面在血供欠佳的环境下愈合，往往采取自体刃厚皮移植修复，依靠局部组织微循环重建达到创面修复的目的，但是刃厚皮因无真皮组织，创面修复后无足够的耐摩擦性能，糖尿病足创面复发的概率较高^[11-13]。

近年来，一种同种异体移植，即人类脱细胞异体真皮在烧伤整形创面修复领域得到了应用，取得了良好的效果^[14-15]，同时脱细胞真皮的应用已经从烧伤医学扩展到处理慢性伤口、创伤和污染伤口以及全层皮肤缺损的其他外科专科^[16-17]。此种移植富含与溃疡愈合相关的肽和生长因子，并促进伤口床中的细胞活化，介导炎症反应并增强组织修复^[18]。当真皮基质从较深的网状层制备时，其具有由多个结构元素组成的弹性和多孔结构，包括弹性蛋白、胶原和网状纤维，促进移植整合、细胞浸润、组织重塑，并潜在地解决瘢痕的形成^[19]。同种异体移植由网状真皮层组成，采用无菌技术和温和的工艺制备，以保持组织的天然结构完整性和基质蛋白，同时将免疫原性降至最低^[20]。组织学分析证实，这种无菌处理的人网状无细胞真皮基质保留了人体网状真皮中自然存在的均质、多孔结构和关键的细胞外基质成分，包括保留 I、III、IV 和 VI 型胶原和弹性蛋白^[5]。脱细胞同种异体真皮移植后，基质成分可有效调节诱导成纤维细胞长入、增生，使保留的基底膜能有效诱导新生上皮细胞的生长及分化，从而为自体表皮成活及与真皮层进行紧密连接提供良好的条件^[21]。脱细胞基质保存了完整的真皮血管通道，受者的内皮细胞可以重新填充这些通道，从而导致快速的血运重建，真皮成分的血管化在确保软组织重建中的一期愈合是至关重要的^[22-23]。

脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复创面有两种方法：一种是将脱细胞真皮和自体刃厚皮同时移植于创面，手术一次完成；另外一种二是步法，先将脱细胞真皮或人工真皮移植于创面，2 周后建立血运，再植自体刃厚皮，最终自体皮成活，此种方法适合于人工真皮或伤口条件差的创面。脱细胞同种异体真皮在制备过程中，去除了引起宿主免疫排斥反应的细胞成分，保留了完整的基底膜，在没有抗原性的情况下可以诱导细胞再生和扩张，促进新生血管和上皮形成^[24-25]。其仅在极少数情况下具有免疫原性，因此它们是植入的理想材料，因为只有少数个体对同种异体胶原分子具有天生的免疫原性反应^[26-27]。免疫原性物质清除不足，如细胞、细胞碎片、染色体片段等，来自表达外源性主要组织相容性复合体抗原的细胞，会引发先天和适应性免疫反应，导致排斥反应，如用于临时敷料的未加工皮肤移植^[28]。成纤维细胞和血管的早期向内生长证明了生物相容性，除了快速黏附和血管化，其他考虑的相关因素还有机械稳定性和耐久性^[29-30]。

ZELEN 等^[4]报道了一项关于无菌、无细胞、网状、同种异体真皮促进糖尿病足部溃疡愈合的前瞻性、随机、对照、多中心随访试验研究，该研究证实无菌处理的人网状脱细胞真皮基质被证明可使难愈合足部溃疡的糖尿病患者的伤口闭合，研究结果显示应用同种异体真皮进行创面换药结合

标准的伤口护理管理, 伤口在 6 周内愈合率为 68%, 显著高于单纯的标准的伤口护理管理组 (15%), 而 12 周时伤口愈合的比例分别为 80% 和 30%; 12 周内愈合的平均时间, 同种异体真皮组为 38 d, 标准的伤口护理管理组为 72 d。另外一项关于异体脱细胞真皮基质治疗糖尿病足溃疡临床效果荟萃分析^[10], 分析 5 篇相关文献, 纳入 426 例糖尿病足溃疡患者, 其中 224 例患者经过同种异体真皮修复创面, 202 例患者采取传统湿性治疗的方法, 结果显示两种方法的创面缩小率与创面上皮化时间差异不显著, 同种异体真皮修复创面组愈合率较高, 并发症率较低, 且差异显著, 由此可见与传统湿性治疗相比, 异体脱细胞真皮基质治疗糖尿病足溃疡可促进创面愈合、减少并发症^[31-33]。此次研究结果显示 2 组患者的创面最终均愈合, 其中观察组愈合时间为 (16.15±2.68) d, 较对照组 (21.92±3.05) d 显著缩短, 由此可见同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面, 促进了移植皮片的成活, 缩短了创面愈合时间, 与单纯应用同种异体真皮修复创面相比, 同样具有愈合时间短的优势。HU 等^[28]报道了一项用人脱细胞真皮基质支架复合皮肤移植治疗糖尿病足溃疡的随机对照试验研究, 该研究 12 个月随访数据显示: 脱细胞真皮基质复合皮片移植修复创面的复发率为 4.3%, 而单纯自体刃厚皮修复创面的复发率为 22.7%, 此次研究中两组患者术后均获 3 个月至 1 年随访, 随访期间观察组 2 例患者创面复发再次入院治疗, 对照组 9 例患者创面复发再次入院治疗, 观察组创面复发率显著低于对照组 (7.7%, 34.6%) ($P < 0.05$), 由此可见同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面复发率较低。KIM 等^[34]报道了一项关于脱细胞人真皮及皮肤移植在下肢重建中的应用研究, 研究显示 27 例患者 30 处伤口的样本参与了分析, 在这些伤口中, 29 个显示成功植入, 没有感染或挛缩, 脱细胞人真皮显示出比其他真皮类型更低的感染率。ÁLVARO-AFONSO 等^[35]对 28 项关于脱细胞同种异体真皮的 RCT 研究进行了回顾性分析, 结果显示脱细胞同种异体真皮提高创面愈合率, 但是缺乏大样本报道, 另外对于具有严重合并症的患者未见报道。在此次研究中结果显示与文献报道具有一致性, 数据显示对照术后 8 例患者发生创面植皮修复区域感染, 其中 6 例患者植皮区域组织坏死, 植皮未成活, 经二次手术修复, 2 例患者经过换药治疗后愈合; 观察组术后 2 例发生感染, 创面修复失败, 经过换药治疗后愈合。

此次研究中观察组采用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面, 促进了移植皮片的成活, 缩短了创面愈合时间, 其修复的创面耐摩擦减少糖尿病足创面复发; 相关研究中报道了脱细胞同种异体真皮的支架特性^[36-37], 具有完整的超微结构, 可恢复重建区域的微结构和生理功能^[38], 但是需要进一步的基础实验来验证^[39-40]。

此次研究存在以下局限性: ①该研究是一项回顾性分析而非前瞻性研究; ②该研究为单中心研究; ③样本量小且只有 1 年的随访数据。后续将进一步开展前瞻性队列研究, 在

研究中将增加病理组织学这一直接证据来验证脱细胞同种异体真皮的支架特性, 并且进行更长时间 (如 3 年) 的随访。

综上所述, 采用脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面, 为自体表皮成活及与真皮层进行紧密连接提供良好的条件, 可促进创面愈合, 而且有利于提高修复区皮肤的耐磨、耐压性能。

作者贡献: 高磊负责论文撰写, 秦新愿、李天博、王硕、于泽洋负责数据整理, 高磊、秦新愿负责统计学分析, 王江宁指导研究, 王江宁负责论文修改。

经费支持: 该文章接受了“首都临床特色应用研究与成果推广 (Z171100001017070)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 研究方案经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准。

知情同意问题: 所有患者及家属已签署知情同意书。

写作指南: 该研究遵守《非随机对照临床试验研究报告指南》(TREND 声明)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经由首都医科大学附属北京世纪坛医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] LECHLEITNER M, ABRAHAMIAN H, FRANCESCONI C, et al. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019) [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):141-150.
- [2] YAZDANPANAH L, SHAHBAZIAN H, NAZARI I, et al. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study. Int J Endocrinol. 2018; 2018:7631659.
- [3] 王江宁, 高磊. 糖尿病足慢性创面治疗的新进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2018,32(7):832-837
- [4] ZELEN CM, ORGILL DP, SERENA TE, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. Int Wound J. 2018;15(5):731-739.
- [5] SARKOZYOVA N, DRAGUNOVA J, BUKOVCAN P, et al. Preparation and processing of human allogenic dermal matrix for utilization in reconstructive surgical procedures. Bratisl Lek Listy. 2020;121(6): 386-394.
- [6] 郭海雷, 凌翔伟, 刘政军, 等. 刃厚头皮与异体脱细胞真皮基质复合移植修复特大面积烧伤患者手部深度创面 [J]. 中华烧伤杂志, 2019,35(12):876-878.
- [7] WEAVER ML, HICKS CW, CANNER JK, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. J Vasc Surg. 2018;68(5):1473-1481.

- [8] 柯昌能, 刘坡, 陈杰明, 等. 脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮复合移植烧伤功能部位修复创面 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29):4652-4656.
- [9] BORDIANU A, BOBIRĂ F, PĂTRAȘCU T. Skin Grafting in the Treatment of Diabetic Foot Soft Tissue Defects. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(5):644-650.
- [10] 薛春利, 胡志成, 杨祖贤, 等. 异体脱细胞真皮基质治疗糖尿病足溃疡临床效果荟萃分析 [J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12):725-729.
- [11] SANNIEC K, NGUYEN T, VAN ASTEN S, et al. Split-Thickness Skin Grafts to the Foot and Ankle of Diabetic Patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(5):365-368.
- [12] ZELEN CM, ORGILL DP, SERENA T, et al. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2017;14(2):307-315.
- [13] CAMPITIELLO F, MANCONE M, DELLA CORTE A, et al. To evaluate the efficacy of an acellular flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Updates Surg*. 2017;69(4):523-529.
- [14] WIDJAJA W, TAN J, MAITZ PKM. Efficacy of dermal substitute on deep dermal to full thickness burn injury: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2017;87(6):446-452.
- [15] PIRAYESH A, HOEKSEMA H, RICHTERS C, et al. Glyaderm® dermal substitute: clinical application and long-term results in 55 patients. *Burns*. 2015;41(1):132-144.
- [16] BOHAC M, VARGA I, POLAK S, et al. Delayed post mastectomy breast reconstructions with allogeneic acellular dermal matrix prepared by a new decellularization method. *Cell Tissue Bank*. 2018;19(1):61-68.
- [17] SPECHT M, KELM S, MIRASTSCHUISKI U. Eignung biologischer azellulärer dermaler Matrices als Hautersatz [Suitability of biological acellular dermal matrices as a skin replacement]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2020;52(6):533-544.
- [18] GOODARZI P, FALAHZADEH K, NEMATIZADEH M, et al. Tissue Engineered Skin Substitutes. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1107:143-188.
- [19] NITA M, PLISZCZYŃSKI J, KOWALEWSKI C, et al. New Treatment of Wound Healing With Allogenic Acellular Human Skin Graft: Preclinical Assessment and In Vitro Study. *Transplant Proc*. 2020;52(7):2204-2207.
- [20] KUO S, KIM HM, WANG Z, et al. Comparison of two decellularized dermal equivalents. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(4):983-990.
- [21] HUANG W, CHEN Y, WANG N, et al. The Efficacy and Safety of Acellular Matrix Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6245758.
- [22] DASGUPTA A, ORGILL D, GALIANO RD, et al. A Novel Reticular Dermal Graft Leverages Architectural and Biological Properties to Support Wound Repair. *Plast Reconstr Surg Global Open*. 2016;4(10):e1065.
- [23] CHO H, BLATCHLEY MR, DUH EJ, et al. Acellular and cellular approaches to improve diabetic wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;146:267-288.
- [24] AHMEDBEYLI C, IPCI SD, CAKAR G, et al. Laterally positioned flap along with acellular dermal matrix graft in the management of maxillary localized recessions. *Clin Oral Invest*. 2019;23(2):595-601.
- [25] KUO KC, LIN RZ, TIEN HW, et al. Bioengineering vascularized tissue constructs using an injectable cell-laden enzymatically crosslinked collagen hydrogel derived from dermal extracellular matrix. *Acta Biomater*. 2015;27:151-166.
- [26] WOOD BC, MANTILLA-RIVAS E, GOLDRICH A, et al. Correction of Microstomia Reconstruction with the Use of Acellular Dermal Matrix for Buccal Reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2019;30(3):736-738.
- [27] YANG Z, WU X, CHEN C, et al. Comparison of type I tympanoplasty with acellular dermal allograft and cartilage perichondrium. *Acta Oto-Laryngol*. 139:10:833-836.
- [28] HU Z, ZHU J, CAO X, et al. Composite Skin Grafting with Human Acellular Dermal Matrix Scaffold for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2016;222(6):1171-1179.
- [29] CAZZELL S, VAYSER D, PHAM H, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator. *Wound Repair Regen*. 2017;25(3):483-497.
- [30] ZELEN CM, ORGILL DP, SERENA TE, et al. Human Reticular Acellular Dermal Matrix in the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcerations that Failed Standard Conservative Treatment: A Retrospective Crossover Study. *Wounds*. 2017;29(2):39-45.
- [31] LEE M, JUN D, CHOI H, et al. Clinical Efficacy of Acellular Dermal Matrix Paste in Treating Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2020;32(1):50-56.
- [32] CAZZELL S. A Randomized Controlled Trial Comparing a Human Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care for the Treatment of Venous Leg Ulcers. *Wounds*. 2019;31(3):68-74.
- [33] LUTHRINGER M, MUKHERJEE T, ARGUELLO-ANGARITA M, et al. Human-derived Acellular Dermal Matrix Grafts for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Wounds*. 2020;32(2):57-65.
- [34] KIM YH, HWANG KT, KIM KH, et al. Application of acellular human dermis and skin grafts for lower extremity reconstruction. *J Wound Care*. 2019;28(Sup4):S12-S17.
- [35] ÁLVARO-AFONSO FJ, GARCÍA-ÁLVAREZ Y, LÁZARO-MARTÍNEZ JL, et al. Advances in Dermoepidermal Skin Substitutes for Diabetic Foot Ulcers. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):182-192.
- [36] TCHERO H, HERLIN C, BEKARA F, et al. Failure rates of artificial dermis products in treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and network meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2017;25(4):691-696.
- [37] WALTERS J, CAZZELL S, PHAM H, et al. Healing Rates in a Multicenter Assessment of a Sterile, Room Temperature, Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care Wound Management and an Active Comparator in the Treatment of Full-Thickness Diabetic Foot Ulcers. *Eplasty*. 2016;16:e10.
- [38] TOGNETTI L, PIANIGIANI E, IERARDI F, et al. The use of human acellular dermal matrices in advanced wound healing and surgical procedures: State of the art. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e14987.
- [39] JEON H, KIM J, YEO H, et al. Treatment of diabetic foot ulcer using matriderm in comparison with a skin graft. *Arch Plast Surg*. 2013;40(4):403-408.
- [40] TCHANQUE-FOSSUO CN, DAHLE SE, LEV-TOV H, et al. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(8):1430-1437.

(责任编辑: WZH, ZN, SX)