

# 重组人血小板源生长因子辅助治疗糖尿病足溃疡疗效的Meta分析



王 君<sup>1,2</sup>, 田建洲<sup>1</sup>, 何仁姣<sup>3</sup>, 黄国鑫<sup>3</sup>, 裴 斌<sup>1,3</sup>, 闫 柳<sup>4</sup>, 艾金伟<sup>1,3,4</sup>, 李德胜<sup>3</sup>

1. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院循证医学中心 (湖北襄阳 441000)
2. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院心血管内科 (湖北襄阳 441000)
3. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院骨科三病区/整形外科 (湖北襄阳 441000)
4. 福建医科大学附属协和医院整形外科与再生医学科 (福州 350001)

**【摘要】**目的 评价重组人血小板源生长因子 (recombinant human platelet-derived growth factor, rhPDGF) 辅助治疗糖尿病足溃疡 (diabetes-related foot ulcer, DFU) 的安全性和有效性。方法 系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、维普、万方数据库中 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时间为建库至 2024 年 6 月 28 日。对纳入的研究进行资料提取、方法学质量评价, 运用 RevMan 5.3 和 R 4.3.1 软件进行 Meta 分析, 通过排除中-低质量研究及逐一排除法进行敏感性分析, 绘制漏斗图检测发表偏倚。结果 最终纳入 14 项 RCTs, 合计 1 388 例 DFU 患者。Meta 分析结果显示, 与标准治疗相比, rhPDGF 辅助治疗可增加 DFU 创面愈合率 [总体: OR=1.70, 95%CI (1.33~2.18),  $P < 0.001$ ; 5~12 周: OR=2.32, 95%CI (1.36~3.93),  $P=0.002$ ; 13~24 周: OR=1.57, 95%CI (1.20~2.06),  $P=0.001$ ; 神经性: OR=1.81, 95%CI (1.36~2.41),  $P < 0.001$ ; 非感染性: OR=1.70, 95%CI (1.30~2.22),  $P < 0.001$ ], 然而在创面愈合时间、创面减少面积及并发症发生率方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。排除中-低质量研究后, 合并结果仍显示 rhPDGF 辅助治疗能增加 DFU 创面愈合率 [OR=1.68, 95%CI (1.27~2.23),  $P < 0.001$ ], 采用逐一排除法行敏感性分析结果未发生显著改变, 漏斗图显示本研究存在发表偏倚的可能性小。结论 rhPDGF 辅助治疗 DFU 可增加创面愈合率, 且未增加并发症发生率。受限于纳入研究质量等, 上述研究结论仍需更多高质量 RCTs 予以证实。

**【关键词】**糖尿病足溃疡; 重组人血小板源生长因子; 标准疗法; 创面愈合; Meta 分析

**【中图分类号】** R 587.2 **【文献标识码】** A

## Effects of recombinant human platelet-derived growth factor as adjuvant treatment for diabetes-related foot ulcer: a Meta-analysis

WANG Jun<sup>1,2</sup>, TIAN Jianzhou<sup>1</sup>, HE Renjiao<sup>3</sup>, HUANG Guoxin<sup>3</sup>, PEI Bin<sup>1,3</sup>, YAN Liu<sup>4</sup>, AI Jinwei<sup>1,3,4</sup>, LI Desheng<sup>3</sup>

1. Evidence-Based Medicine Center, Xiangyang No.1 People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202410027

基金项目: 湖北省“323”攻坚行动襄阳市第一人民医院重点专项科研基金项目 (XY2022-323)

通信作者: 艾金伟, 博士, 副主任医师, Email: aquai@163.com

李德胜, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: sunny\_liu2008@163.com

2. Department of Cardiovascular Medicine, Xiangyang No.1 People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

3. The Third Department of Orthopedics/Department of Plastic Surgery, Xiangyang No.1 People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

4. Department of Plastic Surgery and Regenerative Medicine, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding authors: AI Jinwei, Email: aquai@163.com; LI Desheng, Email: sunny\_liu2008@163.com

**【Abstract】Objective** To assess the safety and efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) in adjuvant treatment of diabetes-related foot ulcer (DFU). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on rhPDGF as an adjuvant treatment for DFU were systematically searched in PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, SinoMed, VIP, and WanFang Data from the establishment of databases to June 28, 2024. Data extraction and methodological quality evaluation were conducted on the included studies. RevMan 5.3 and R 4.3.1 softwares were used for Meta-analysis. Sensitivity analysis was performed by excluding moderate-low quality studies and leave-one-out method, and a funnel plot was constructed to detect the risk of publication bias. **Results** 14 RCTs were included, involving a total of 1 388 DFU patients. The results indicated that compared with the standard of care, the rhPDGF adjuvant treatment could increase the wound healing rate of DFU [overall: OR=1.70, 95%CI(1.33-2.18),  $P<0.001$ ; 5-12 weeks: OR=2.32, 95%CI(1.36-3.93),  $P=0.002$ ; 13-24 weeks: OR=1.57, 95%CI(1.20-2.06),  $P=0.001$ ; neuropathic: OR=1.81, 95%CI(1.36-2.41),  $P<0.001$ ; non-infectious: OR=1.70, 95%CI(1.30-2.22),  $P<0.001$ ]. However, there were no significant statistical differences in wound healing time, wound area reduction, and complication rate ( $P>0.05$ ). The combined results after excluding low-quality studies also showed that rhPDGF adjuvant treatment could increase the wound healing rate of DFU [OR=1.68, 95%CI(1.27-2.23),  $P<0.001$ ], and the results of sensitivity analysis by leave-out-one method were not significantly changed. The funnel plot demonstrated that there was a low probability of publication bias in this study. **Conclusion** rhPDGF adjuvant treatment of DFU can increase the wound healing rate without increasing the complication rate. Limited by research quality and other factors, the above conclusions still need to be confirmed by more high-quality RCTs.

**【Keywords】** Diabetes-related foot ulcer; Recombinant human platelet-derived growth factor; Standard of care; Wound healing; Meta-analysis

糖尿病足溃疡也称为糖尿病相关的足溃疡 (diabetes-related foot ulcer, DFU), 是糖尿病高发的、严重的慢性并发症<sup>[1-2]</sup>。据统计, 约 1/4 糖尿病患者一生中会发生 DFU, 其中约 6%~40% 的患者最终需截肢, DFU 导致的截肢占非创伤性截肢的 60%<sup>[3]</sup>。因 DFU 存在下肢感觉神经病变、大血管及微血管病变、慢性炎症等, 常导致创面难以愈合<sup>[4]</sup>, 严重影响患者的生存质量, 并给患者家庭及医疗系统造成沉重的负担。提高 DFU 愈合率是降低患者截肢风险、提升其生存质量的关键, 也是当前整形外科及相关医学领域亟待解决的难题。

临床实践指南推荐的 DFU 标准治疗 (standard

of care, SOC) 主要包括全身支持治疗、血糖水平控制、局部清创、减压、必要时血运重建、适当抗感染等<sup>[5]</sup>。然而, DFU 局部微环境中存在营养不良、代谢异常等, 创面不愈合率仍较高<sup>[6]</sup>。创面内生长因子减少或功能受损是影响 DFU 创面愈合的重要微观因素, 目前多种生长因子如重组人血小板源生长因子 (recombinant human platelet-derived growth factor, rhPDGF)、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、粒细胞集落刺激因子等已用于临床实践, 并显示出较好的治疗效果<sup>[7]</sup>。然而, 当前研究结论不一、临床实践指南推荐意见不一致。《糖尿病足溃疡创面治疗专家共识 (2024)》指出, 在维持

创面生长环境基础上,根据创面情况选择适当的生长因子敷料,以促进 DFU 创面愈合<sup>[8]</sup>。然而,国际糖尿病足工作组(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023 更新)不建议将生长因子作为 DFU 标准治疗的辅助疗法<sup>[9]</sup>,但其证据主要基于有限的、低质量、研究结论不一致的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。rhPDGF 是首个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于糖尿病下肢溃疡的生长因子,也是临床中较广泛应用于创面治疗的生长因子<sup>[10]</sup>。本研究纳入国内外公开发表的 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的 RCTs,采用 Meta 分析方法探讨 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的效果,并根据疗程、原始研究质量等进行亚组分析或敏感性分析,为 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的临床运用提供循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入和排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

①研究类型:RCTs;②研究对象:经临床确诊的 DFU 患者,不限年龄、性别、糖尿病类型、创面大小、病程、DFU 分级;③干预措施:对照组运用 SOC,试验组在 SOC 基础上局部运用 rhPDGF;④主要结局指标:创面愈合率,创面愈合的定义为创面完全再上皮化,无渗出或包扎需求,并且 2 个连续、每两周 1 次的随访中得到证实<sup>[8]</sup>;次要结局指标:创面愈合时间、创面减少面积、并发症发生率(并发症主要包括截肢、感染、新发创面、溃疡复发、死亡等)。多中心、重复发表的文献仅纳入最新发表、随访时间最长、数据最全的研究。

#### 1.1.2 排除标准

①无法获取全文的文献;②研究数据不全或错误,且联系作者无果的文献;③评论、会议论文、信件等;④无本研究关注的结局指标或无共同结局指标的文献;⑤非中、英文文献。

### 1.2 文献检索策略

系统检索 PubMed、the Cochrane Library、Emabse、中国知网、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普、万方数据库中运用 rhPDGF

治疗 DFU 的相关文献,检索时限为建库至 2024 年 6 月 28 日。采用主题词联合自由词的检索方法,运用布尔逻辑运算符“AND”或“OR”进行连接。中文检索词包括糖尿病足、糖尿病足溃疡、糖尿病相关足溃疡、糖尿病足病、糖尿病慢性创面、血小板源生长因子等。英文检索词包括 diabetic foot、diabetic feet、diabetes foot、diabetes feet、diabetes-related foot ulcer\*、diabetes foot ulcer\*、platelet-derived growth factor\*、platelet derived growth factor\*、rhPDGF、PDGF 等。为最大限度纳入符合标准的研究,对纳入文献、综述、相关 Meta 分析的参考文献进行追溯。

### 1.3 文献筛选与资料提取

首先通过文献标题和摘要排除明确不符合的研究,再阅读全文进行复筛。预先制定标准数据提取表,由两名经系统培训的研究者依据纳排标准,独立提取纳入研究数据资料,提取内容主要包括第一作者、发表年份、临床试验注册号、研究中心数、患者基本信息(年龄及性别分布、糖尿病类型、糖尿病病程、DFU 持续时间、溃疡面积)、DFU 分级、病因(神经性、缺血性、混合性)及创面类型(感染性、非感染性)、两组干预细节、本研究所关注的结局指标、方法学质量评价相关条目等。由两名研究者交叉核对数据,如有分歧,与第三方商议裁定。

### 1.4 文献质量评价

由两名经系统培训的研究者独立运用 Cochrane 协作网推荐的 RCT 偏倚风险评估工具 RoB 2.0 进行定性质量评价<sup>[11]</sup>,并运用改良 Jadad 量表进行定量质量评价,改良 Jadad 量表分值界于 0~7 分<sup>[12]</sup>。RoB 2.0 总体风险评价为低风险且改良 Jadad 量表评分 $\geq 4$  的研究为高质量研究。如遇分歧,与第三方商议裁定。

### 1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 和 R 4.3.1 软件进行 Meta 分析。合并效应量:二分类资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示,连续型变量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95%CI 表示。研究间异质性采用  $I^2$  统计量,并结合  $\chi^2$  检验进行评估,当  $I^2 < 50\%$  且  $P \geq 0.1$ ,说明研究间异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析;否则在排除临床异质性的前提下,采用随机效应模型进

行分析,并根据异质性可能来源,如疗程、DFU 病因、创面类型等进行亚组分析。若研究间存在明显的临床异质性,排除产生临床异质性的研究,或对结果仅行定性描述。对主要结局指标采用逐一排除法及排除中-低质量研究进行敏感性分析。绘制漏斗图,根据其对称性及 Egger 检验、Begg 检验识别发表偏倚。检验水准均设定为  $\alpha=0.05$ ,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

各数据库初检出文献 841 篇,NoteExpress 3.1 软件去重后获文献 630 篇,通过其他资源补充获得文献 1 篇,经标题、摘要初筛及阅读全文复筛,纳入 13 项 RCTs,通过文献追溯 1 项研究<sup>[13]</sup>符合纳入标准,最终纳入 14 项 RCTs<sup>[13-26]</sup>,其中英文文献 12 篇<sup>[13-24]</sup>、中文文献 2 篇<sup>[25-26]</sup>。文献筛选流程见图 1。

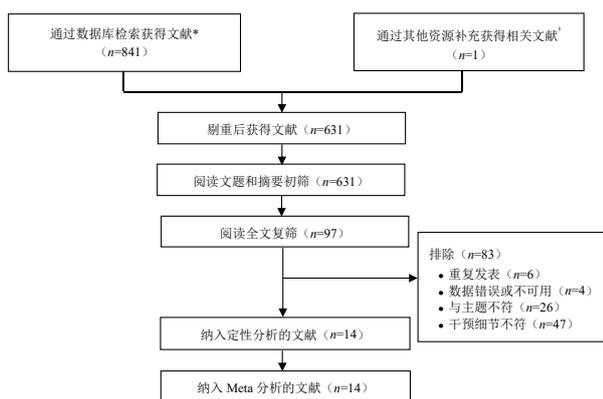


图 1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注: \*检索数据库及具体检出文献为 PubMed ( $n=157$ )、Emabse ( $n=221$ )、the Cochrane Library ( $n=26$ )、中国知网 ( $n=252$ )、SinoMed ( $n=42$ )、维普 ( $n=57$ )、万方 ( $n=86$ ); †文献追溯。

### 2.2 纳入文献基本特征及文献质量评价

14 项研究共纳入 DFU 患者 1 388 例, 1 项研究<sup>[22]</sup>招募的 DFU 患者中, 若存在 2 个创面, 则分别运用 SOC 及 rhPDGF 辅助治疗, 故涉及 1 394 个创面, 其中 SOC 组 568 个、rhPDGF 辅助治疗组 826 个。6 项研究<sup>[14, 16-17, 20, 23, 26]</sup>为多中心研究, 11 项研究<sup>[13, 15-18, 20-25]</sup>DFU 病因为糖尿病神经病变, 10 项研究<sup>[13-17, 20, 22-24, 26]</sup>DFU 为非感染性创面。6 项研究<sup>[14, 17, 19-22]</sup>报告了随机序列产生的方法, 4 项研究<sup>[14, 17, 20, 22]</sup>采用了分配隐藏, 8 项研究<sup>[13-14, 16-17, 21-22, 24, 26]</sup>采用了双盲, 3 项研究<sup>[18-19, 22]</sup>随访过程中有失访, 1 项研究<sup>[22]</sup>SOC 组

失访率为 30%, rhPDGF 组失访率为 5%。10 项研究<sup>[13-14, 16-17, 19-22, 24, 26]</sup>依据 RoB 2.0 评价工具评价为低风险, 9 项研究<sup>[13-14, 16-17, 19-22, 26]</sup>改良 Jadad 量表  $\geq 4$  分, 最终 9 项研究<sup>[13-14, 16-17, 19-22, 26]</sup>评价为高质量。纳入研究基本特征及改良 Jadad 量表评分见表 1, RoB 2.0 质量评价见图 2。

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 创面愈合率

12 项研究<sup>[13-18, 20-24, 26]</sup>报告了创面愈合率, 合计创面数 1 190 个, 其中 rhPDGF 辅助治疗组 724 个、SOC 组 466 个。rhPDGF 辅助治疗组愈合率为 51.38%, SOC 组愈合率为 41.20%。Meta 分析结果显示, rhPDGF 辅助治疗与 SOC 比较, 在创面愈合率方面差异有统计学意义 [OR=1.70, 95%CI (1.33, 2.18),  $P < 0.001$ ], 说明 rhPDGF 辅助治疗能增加创面愈合率, 见图 3。按疗程进行亚组分析, 结果显示两组创面患者治疗 1~4 周愈合率差异无统计学意义, 5~12 周及 13~24 周差异有统计学意义 [1~4 周: OR=2.07, 95%CI (0.61, 6.99),  $P=0.24$ ; 5~12 周: OR=2.32, 95%CI (1.36, 3.93),  $P=0.002$ ; 13~24 周: OR=1.57, 95%CI (1.20, 2.06),  $P=0.001$ ], 见表 2。

11 项研究<sup>[13, 15-18, 20-25]</sup>招募患者为神经性 DFU, 其中 10 项研究<sup>[13, 15-18, 20-24]</sup>报告了两组创面愈合率差异。Meta 分析显示, rhPDGF 辅助治疗与 SOC 比较, 在神经性 DFU 创面愈合率方面差异有统计学意义 [OR=1.81, 95%CI (1.36, 2.41),  $P < 0.001$ ], 说明 rhPDGF 辅助治疗能增加神经性 DFU 创面愈合率, 见表 2。10 项研究<sup>[13-17, 20, 22-24, 26]</sup>招募患者为非感染性 DFU 创面, Meta 分析结果显示, 两组在非感染性 DFU 创面愈合率方面差异有统计学意义 [OR=1.70, 95%CI (1.30, 2.22),  $P < 0.001$ ], 说明 rhPDGF 辅助治疗能增加非感染性 DFU 创面愈合率, 见表 2。

#### 2.3.2 创面愈合时间

3 项研究<sup>[15, 18, 25]</sup>报告了创面愈合时间, 均为神经性 DFU, 合计 DFU 患者 102 例, 其中 rhPDGF 辅助治疗组及 SOC 组各 51 例。Meta 分析结果显示, rhPDGF 辅助治疗与 SOC 在创面愈合时间方面差异无统计学意义 [MD=-8.82, 95%CI (-23.52, 5.88),  $P=0.24$ ], 见图 4。1 项研究<sup>[15]</sup>DFU 为非感染性创面, 结果显示两组在非感染性创面愈合时间方面差异有统计学意义 [MD=

表1 纳入研究基本特征及Jadad量表质量评价  
Table 1. Basic characteristics of included studies and quality evaluation of Jadad scale

第一作者/年份	国家	年龄 (岁)		样本量 (男/女)		溃疡面积 (cm <sup>2</sup> )		DFU病因	DFU类型	疗程 (周)	结局指标	Jadad 评分
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组					
Agrawal RP 2009 <sup>[3]</sup>	伊朗	54.38 ± 8.77	56.24 ± 8.75	14 (9/5)	14 (10/4)	55.61 ± 4.45	33.75 ± 2.48	神经性	非感染性	12	①③	4
Ma C 2015 <sup>[4]</sup>	美国	59.3 ± 6.7	60.1 ± 9.2	23 (23/0)	23 (23/0)	2.62 ± 2.68	3.06 ± 3.43	-	非感染性	16	①	7
Bhansali A 2009 <sup>[5]</sup>	印度	51.7 ± 13.6	49.5 ± 8.8	10 (7/3)	10 (5/5)	18.1 ± 15.9	11.1 ± 9.3	神经性	非感染性	12	①②④	2
Wieman TJ 1998 <sup>[6]</sup>	美国	57.52 ± 11.39	58 ± 11.8	255 (164/91)	127 (91/36)	2.6 ± 3.41	2.8 ± 4.14	神经性	非感染性	20	①④	4
Steed DL 1995 <sup>[7]</sup>	美国	63.2	58.3	61 (43/18)	57 (46/11)	5.5 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	神经性	非感染性	20	①④	7
Khandelwal S 2013 <sup>[8]</sup>	印度	43.4 ± 8.1	45 ± 7.6	20 (11/9)	20 (11/9)	19.26 ± 11.32	9.90 ± 5.59	神经性	-	10	①②③	1
Mohammadi Tofigh A 2022 <sup>[9]</sup>	伊朗	55.8 ± 5.6	60.2 ± 5.2	81 (52/29)	81 (46/35)	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.5	-	-	12	③④	4
Landsman A 2010 <sup>[20]</sup>	以色列	58.1 <sup>a</sup>	56.2 <sup>a</sup>	16	16	1~8	1~8	神经性	非感染性	20	①	5
Jaiswal SS 2010 <sup>[21]</sup>	印度	56.20 ± 11.34	49.92 ± 18.89	25 (19/6)	25 (23/2)	29.96 ± 3.49	26.50 ± 2.50	神经性	-	10	①	6
Samuel A 2016 <sup>[22]</sup>	印度	56.09 <sup>b</sup>	-	29 (17/12) <sup>b</sup>	-	31.43 ± 61.4 <sup>a</sup>	-	神经性	非感染性	24	①	7
Robson MC 2005 <sup>[23]</sup>	美国	-	-	74	72	1.7~12	1.7~12	神经性	非感染性	20	①④	2
Blume P 2011 <sup>[24]</sup>	美国	57.9 ± 10.9	54.8 ± 12.3	72 (50/22)	19 (15/4)	3.1 ± 1.7	2.8 ± 1.3	神经性	非感染性	12	①	2
李德龙 2017 <sup>[25]</sup>	中国	58.5 ± 5.3	59.5 ± 5.2	21	21	-	-	神经性	感染和非感染性	-	②④	2
袁戈恒 2015 <sup>[26]</sup>	中国	60.63 ± 9.64	58.91 ± 11.03	142 (88/54)	69 (44/25)	-	-	-	非感染性	20	①④	6

注: ▲多中心研究; 一数据不可得; \*均值; °两组均值或(均值±标准差); <sup>a</sup>两组总样本量(男/女); DFU, diabetes-related foot ulcer, 糖尿病足溃疡; ①创面愈合率; ②创面愈合时间; ③创面减小面积; ④并发症发生率。

-36.00, 95%CI (-59.92, -12.08), P = 0.003], 见表2。

### 2.3.3 创面减小面积

3项研究<sup>[13, 18-19]</sup>报告了DFU创面减小面积, 合计DFU患者229例, 其中rhPDGF辅助治疗组115例、SOC组114例。Meta分析结果显示, rhPDGF辅助治疗与SOC在创面减小面积方面差异无统计学意义[MD=-11.66, 95%CI (-30.48, 7.16), P=0.22], 见图5。2项研究<sup>[13, 18]</sup>为神经性DFU, Meta分析结果显示, 两组差异有统计学意义[MD=-17.67, 95%CI (-33.58, -1.76), P=0.03], 说明rhPDGF辅助治疗与SOC相比, 能促进神经性DFU创面缩小, 见表2。1项研究<sup>[13]</sup>DFU为非感染性创面, 结果显示两组差异有统计学意义[MD=-25.60, 95%CI (-28.19, -23.01), P < 0.001], 见表2。

### 2.3.4 并发症发生率

7项研究<sup>[15-17, 19, 23, 25-26]</sup>报告了治疗及随访过程中并发症发生率, 合计DFU患者981例, 其中rhPDGF辅助治疗组593例、SOC组388例。rhPDGF辅助治疗组并发症发生率为20.40%, SOC组并发症发生率为23.45%。Meta分析结果显示, rhPDGF辅助治疗组及SOC组在并发症发生率方面差异无统计学意义[OR=0.77, 95%CI (0.55, 1.10), P=0.15], 说明rhPDGF辅助治疗未增加并发症发生率, 见图6。2项研究<sup>[19, 23]</sup>报告了截肢率, 4项研究<sup>[16-17, 23, 25]</sup>报告了创面感染, 2项研究<sup>[15, 23]</sup>报告了新发创面, 3项研究<sup>[16-17, 26]</sup>报告了溃疡复发率, 3项研究<sup>[16-17, 23]</sup>报告了死亡率。合并结果显示, 两组在截肢[OR=0.59, 95%CI (0.08, 4.61), P=0.62]、创面感染[OR=0.76, 95%CI (0.50, 1.16), P=0.21]、新发创面[OR=1.92, 95%CI (0.38, 9.76), P=0.43]、溃疡复发[OR=0.78, 95%CI (0.51, 1.20), P=0.26]及死亡率[OR=0.90, 95%CI (0.23, 3.50), P=0.88]方面差异均无统计学意义, 见表2。

## 2.4 敏感性分析

对主要研究指标DFU愈合率分别运用排除中-低质量研究及逐一排除法进行敏感性分析。纳入的14项研究中, 依据RoB 2.0评价工具及Jadad量表, 5项研究可能存在一定偏倚风险或高风险, 予以排除。最终9项研究<sup>[13-14, 16-17, 19-22, 26]</sup>评价为高质量, 其中8项研究<sup>[13-14, 16-17, 19-22, 26]</sup>报

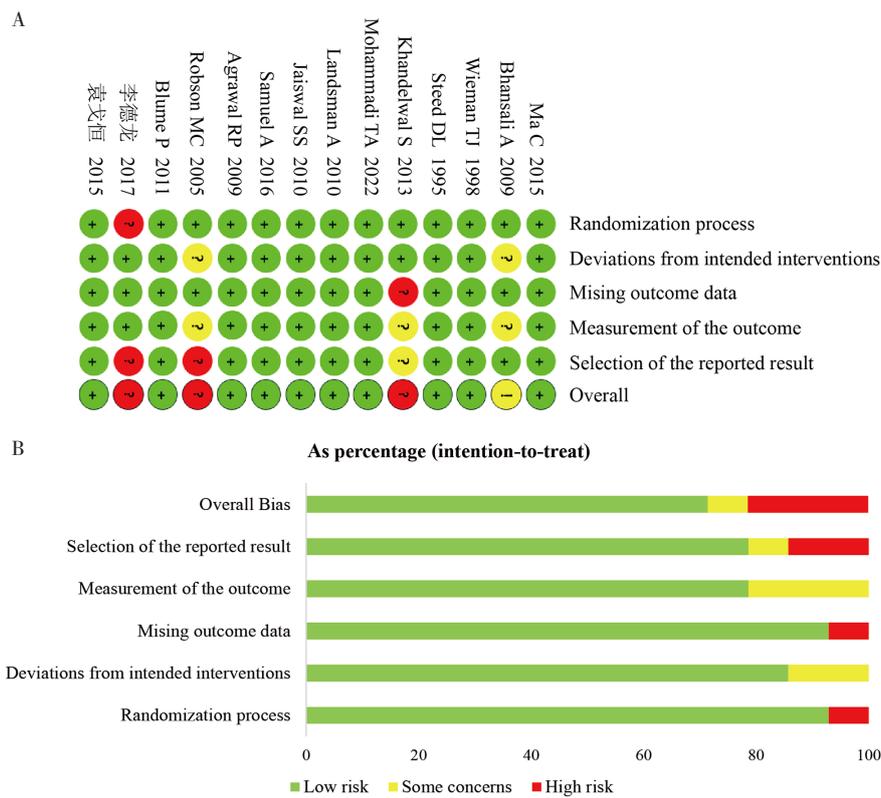


图2 偏倚风险评估  
Figure 2. Risk of bias assessment

注：A. 风险偏倚图；B. 风险偏倚汇总图。

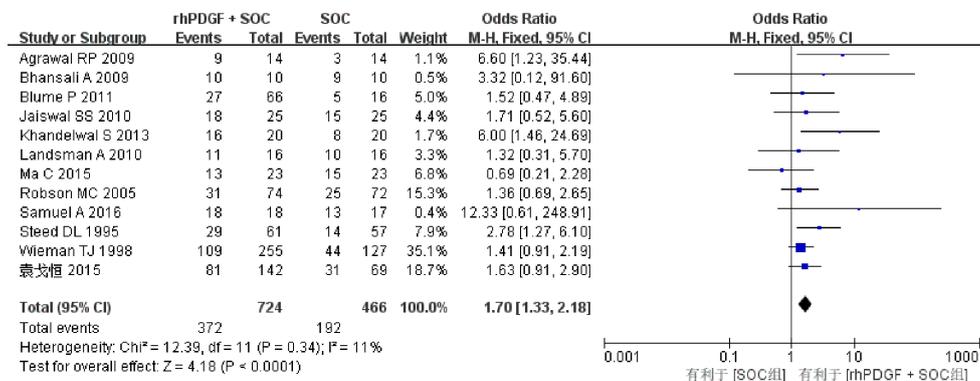


图3 糖尿病足溃疡创面愈合率森林图  
Figure 3. Forest plot of the wound healing rate of diabetes foot ulcer

表2 Meta分析结果汇总  
Table 2. Summary of the Meta-analysis results

指标	组别	纳入研究数	异质性检验		效应模型	Meta分析		
			I <sup>2</sup> 值	P值		合并效应量 OR/MD	95%CI	P值
创面愈合率	总体	12	11%	0.34	固定效应	1.70	1.33~2.18	<0.001
	1~4周	3	9%	0.33	固定效应	2.07	0.61~6.99	0.240
	5~12周	6	0%	0.43	固定效应	2.32	1.36~3.93	0.002
	13~24周	8	0%	0.50	固定效应	1.57	1.20~2.06	0.001
	神经性	10	11%	0.70	固定效应	1.81	1.36~2.41	<0.001
	非感染性	10	8%	0.37	固定效应	1.70	1.30~2.22	<0.001
	高质量研究 <sup>†</sup>	8	19%	0.28	固定效应	1.68	1.27~2.23	<0.001

续表2

指标	组别	纳入研究数	异质性检验		效应模型	Meta分析		
			I <sup>2</sup> 值	P值		合并效应量	95%CI	P值
创面愈合时间	总体/神经性	3	82%	0.004	随机效应	-8.82	-23.52~5.88	0.240
	非感染性	1	-	-	固定效应	-36.00	-59.92~-12.08	0.003
创面减少面积	总体	3	99%	<0.001	随机效应	-11.66	-30.48~7.16	0.220
	神经性	2	96%	<0.001	随机效应	-17.67	-33.58~-1.76	0.030
	非感染性	1	-	-	固定效应	-25.60	-28.19~-23.01	<0.001
并发症发生率	总体	7	7%	0.38	固定效应	0.77	0.55~1.10	0.150
	截肢率	2	0%	0.61	固定效应	0.59	0.08~4.61	0.620
	创面感染	4	0%	0.66	固定效应	0.76	0.50~1.16	0.210
	新发创面	2	0%	0.70	固定效应	1.92	0.38~9.76	0.430
	溃疡复发	3	49%	0.14	固定效应	0.78	0.51~1.20	0.260
死亡率	3	0%	0.40	固定效应	0.90	0.23~3.50	0.880	

注：I<sup>2</sup>敏感性分析结果；OR, odds ratio, 比值比；MD, mean difference, 均数差；CI, confidence interval, 置信区间。

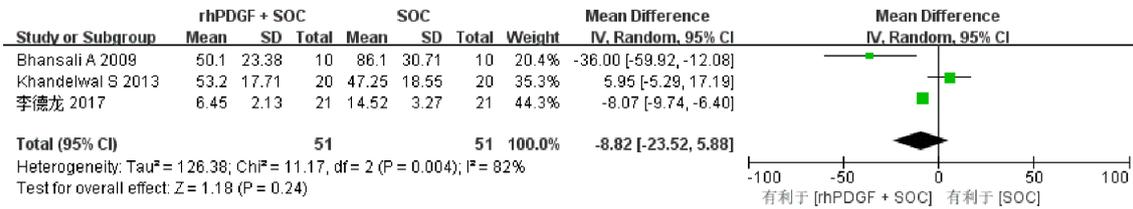


图4 糖尿病足溃疡愈合时间森林图

Figure 4. Forest plot of the healing time of diabetes foot ulcer

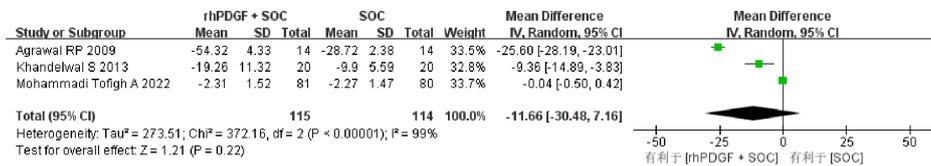


图5 糖尿病足溃疡减少面积森林图

Figure 5. Forest plot of the reduced area of diabetes foot ulcer

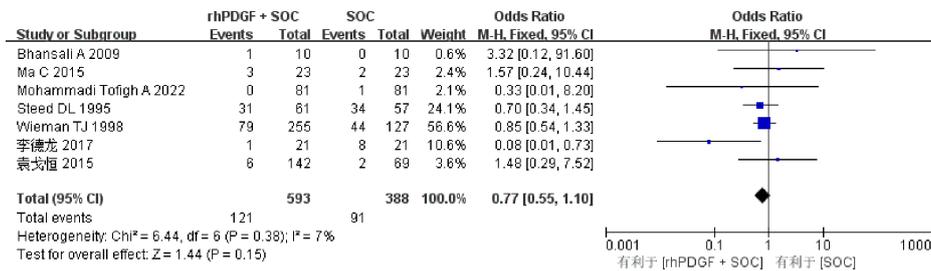


图6 糖尿病足溃疡并发症发生率森林图

Figure 6. Forest plot of incidence of complications of diabetes foot ulcer

告了愈合率。敏感性分析结果显示，rhPDGF 辅助治疗与 SOC 在 DFU 创面愈合率方面差异有统计学意义 [OR=1.68, 95%CI (1.27, 2.23),  $P < 0.001$ ], 仍说明 rhPDGF 辅助治疗能增加 DFU 创面愈合率, 见表 2。采用逐一排除法进行敏感性分析, 结果未发生质的变化, 见图 7。

## 2.5 发表偏倚

对 DFU 创面愈合率绘制漏斗图, 并运用 Egger 检验、Begg 检验识别发表偏倚, 根据其对称性识别发表偏倚。如图 8 所示, 漏斗图基本对称,  $P_{Egger}=0.10$ 、 $P_{Begg}=0.17$ ,  $P$  值均大于 0.05, 说明本研究存在发表偏倚的可能性小。

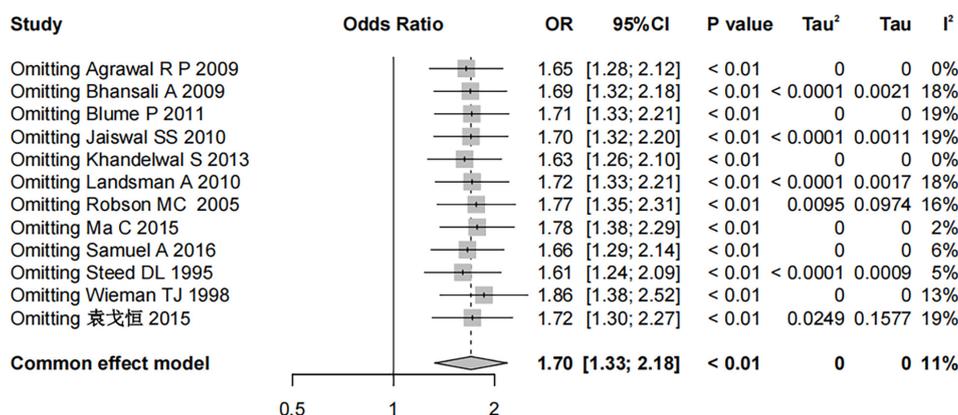


图7 逐一排除法敏感性分析

Figure 7. Sensitivity analysis by leave-one-out method

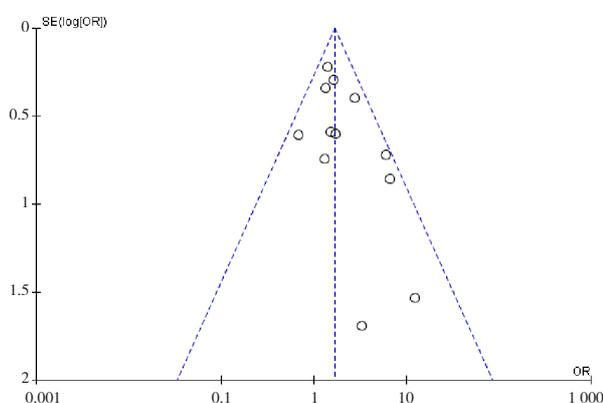


图8 糖尿病足溃疡创面愈合率漏斗图

Figure 8. Funnel plot of the wound healing rate of diabetes foot ulcer

### 3 讨论

DFU 是糖尿病严重的慢性并发症，对其进行积极、有效的治疗具有重要的临床意义及社会价值<sup>[2]</sup>。生长因子缺乏是 DFU 难愈合的重要因素之一，然而受限于研究样本量、研究设计等，现有研究结论不一，临床实践指南 / 专家共识对其推荐意见不一致<sup>[8-9]</sup>。rhPDGF 是美国 FDA 首个批准运用于 DFU 慢性创面的生长因子<sup>[10]</sup>，在临床中运用亦较广泛，因此本研究纳入国内外 rhPDGF 局部运用联合 SOC 与 SOC 比较治疗 DFU 的 RCTs。Meta 分析结果显示，rhPDGF 辅助治疗能增加 DFU 创面愈合率，排除中 - 低质量研究、逐一排除法敏感性分析结果未发生显著变化，发表偏倚检测提示本研究存在发表偏倚的可能性小，因此本研究结论较可靠。在创面愈合时间及创面减少面积方面，两组差异无统计学意义，可

能与纳入研究数量较少有关，仅分别有 3 项研究该结局指标可用，部分研究运用每周创面减少面积<sup>[13, 19-20]</sup>、创面减小面积百分比<sup>[17]</sup>、创面减少 50% 时间<sup>[22]</sup>等，虽然这些研究显示 rhPDGF 辅助治疗与 SOC 相比有显著的优势，但该数据未能纳入本 Meta 分析，因此 rhPDGF 辅助治疗能否缩短创面愈合时间、增加创面减小面积方面有待进一步研究。此外，本 Meta 分析发现，在 SOC 的基础上局部运用 rhPDGF 未增加并发症发生率。

在临床实践中，根据导致 DFU 创面形成的病因，将其分为神经性、缺血性及混合性；根据创面是否存在感染，将其分为感染性和非感染性<sup>[27]</sup>。周围神经病变是 DFU 的主要病因，约占 51%，其次为混合性（34%）和缺血性（10%）<sup>[22]</sup>。创面感染是影响 DFU 愈合甚至导致截肢的重要危险因素。因此，rhPDGF 的运用应建立在 SOC 的基础上，如局部清创、适当控制感染、必要时减压、制动、血运重建等。纳入的 14 项研究中，11 项研究<sup>[13, 15-18, 20-25]</sup>为神经性 DFU 创面，其余 3 项研究<sup>[14, 19, 26]</sup>纳入了不同病因的患者或未明显报告创面病因；10 项研究<sup>[13-17, 20, 22-24, 26]</sup>为非感染性或清创后创面清洁的 DFU 患者，1 项研究<sup>[25]</sup>纳入了感染和非感染 DFU 患者，另外 3 项研究<sup>[18-19, 21]</sup>未描述。本研究通过亚组分析发现，对于神经性、非感染性 DFU，rhPDGF 辅助治疗与 SOC 在创面愈合率、创面减少面积方面差异有统计学意义，1 项研究<sup>[15]</sup>结果显示，rhPDGF 辅助治疗能减少非感染性 DFU 创面愈合时间。因此，结合当前研究数据，可以认为 rhPDGF 辅助治疗对神经性、非感染性 DFU 具有积极的治疗效果，而对于缺血

性和混合性 DFU 的疗效, 还需进一步深入研究。

rhPDGF 促进 DFU 创面愈合的具体机制尚不完全清楚, 可能与以下几个方面有关: 第一, rhPDGF 能促进间充质干细胞有丝分裂, 并促进其向平滑肌细胞、毛细血管内皮细胞、真皮成纤维细胞分化, 从而有利于创面血管新生、血液供应及组织修复; 第二, rhPDGF 对成纤维细胞、平滑肌细胞、单核细胞和中性粒细胞具有较强的趋化作用, 从而使有益于创面愈合的细胞分子向创面及其周围组织聚集, 以促进组织修复; 第三, rhPDGF 可促进成纤维细胞分泌细胞外基质组分, 如纤维连接蛋白、透明质酸等, 从而促进细胞外基质沉积, 加速创面愈合; 第四, rhPDGF 可促进金属蛋白酶的分泌, 从而促进创面内炎症的控制、加速组织重塑<sup>[18-19, 28]</sup>。然而, 对于 rhPDGF 促进 DFU 创面愈合的机制, 仍需大量基础实验予以明确。

2014 年, Zhao 等<sup>[29]</sup> 纳入包含 992 例 DFU 患者的 6 项 RCTs, 对 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的疗效进行了 Meta 分析, 纳入的研究数量及总样本量相对较少, 关注的结局指标亦较少, 该研究发现相较于 SOC, rhPDGF 辅助治疗能增加 DFU 创面愈合率, 与本研究结论一致。但近 10 年有多个相关 RCTs 发表, 并报告了多个重要临床相关结局指标。本研究对此 Meta 分析进行更新, 纳入了更多的研究, 关注更多的结局指标, 并根据 DFU 病因、创面类型等进行了亚组分析, 有了更多的研究发现, 因此, 结论更全面、可靠。

本研究主要存在以下不足: 一是纳入研究的 DFU 患者大多为神经性溃疡, 部分研究未报告 DFU 病因, 对于缺血性、混合性 DFU 的疗效未能进一步评价, 因此建议未来原始研究进一步关注 rhPDGF 对不同病因 DFU 的疗效, 或根据不同病因进行分层分析; 二是部分重要结局指标现有研究报告较少, 或报告方式不一致, 能纳入分析的研究数量少、样本量小, 对本研究部分结果的稳健性可能产生影响, 因此建议未来原始研究能关注更多重要临床结局, 如根据最新国际指南<sup>[9, 30]</sup> 推荐的、与临床决策至关重要的 10 项指标, 即除本研究关注的结局指标外, 还有持续愈合、生存质量、维持功能和进行日常生活活动的的能力、资源利用等, 并进行规范性报告; 三是除创面愈合率外, 大部分研究数量较少, 未能根据原始研

究质量、DFU 病因等进一步进行亚组分析或敏感性分析; 四是受限于当前研究数据, 本研究未能针对糖尿病类型、DFU 分级、创面大小等进行亚组分析。rhPDGF 对不同糖尿病类型的足溃疡、不同分级 DFU 的疗效是否存在差异, 以及其疗效与创面大小是否存在相关性等, 仍需后续研究加以明确。

综上所述, 本研究运用 Meta 分析的方法, 全面纳入国内外公开发表的 14 项 rhPDGF 辅助治疗 DFU 的临床 RCTs, 结果显示 rhPDGF 辅助治疗能促进 DFU 创面愈合, 且未增加并发症率。依据现有数据, rhPDGF 对神经性、非感染性 DFU 创面具有良好的治疗效果, 其他类型的治疗效果仍需进一步研究。基于当前研究的不足, 上述研究结论需大量高质量、长期随访的临床 RCTs 予以证实。

## 参考文献

- 1 Netten JJ, A.Bus S, Apelqvist J, 等. 糖尿病相关的足病的定义和标准 (2023 年更新版)[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(1): 80-85. [Netten JJ, A.Bus S, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update)[J]. Infection Inflammation Repair, 2024, 25(1): 80-85.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2024.01.005.
- 2 Verdin C, Zarick C, Steinberg J. Unique challenges in diabetic foot science[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2024, 41(2): 323-331. DOI: 10.1016/j.cpm.2023.08.003.
- 3 Stone A, Donohue CM. Diabetic foot ulcers in geriatric patients[J]. Clin Geriatr Med, 2024, 40(3): 437-447. DOI: 10.1016/j.cger.2024.03.002.
- 4 Ong EKM, Murray C, Hillier S, et al. Decision-making processes for non-emergency diabetes-related lower extremity amputations: a scoping review[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 206: 111015. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.111015.
- 5 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南 (2019 版)(II)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(3): 161-189. [Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious disease, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration. Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot (2019 edition)(II)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2019, 11(3): 161-189] DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-5809.2019.03.005.
- 6 Raghav SS, Kumar B, Sethiya NK, et al. Diabetic foot ulcer management and treatment: an overview of published patents[J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20(3): e364133618. DOI: 10.2174/1573399820666230612161846.
- 7 Wong AYW, Hooi NMF, Yeo BSY, et al. Improving diabetic wound-healing outcomes with topical growth factor therapies[J].

- J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(8): e1642–e1651. DOI: [10.1210/clinem/dgae128](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae128).
- 8 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖尿病足溃疡创面治疗专家共识(2024)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(7): 565–569. [Chinese Society of Endocrinology, China Endocrinology and Metabolism. Expert consensus on wound treatment of diabetic foot ulcer(2024)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2024, 40(7): 565–569.] DOI: [10.3760/ema.j.cn311282-20240625-00281](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn311282-20240625-00281).
- 9 Chen P, Vilorio NC, Dhatriya K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update)[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(3): e3644. DOI: [10.1002/dmrr.3644](https://doi.org/10.1002/dmrr.3644).
- 10 Nagai MK, Embil JM. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers[J]. Expert Opin Biol Ther, 2002, 2(2): 211–218. DOI: [10.1517/14712598.2.2.211](https://doi.org/10.1517/14712598.2.2.211).
- 11 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版) 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737–744. [Liu JC, Liu C, Hua CG. Risk bias assessment tool RoB2 (revised version 2019) for randomized controlled trial: an interpretation[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(6): 737–744.] DOI: [10.7507/1672-2531.202011144](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202011144).
- 12 黄国鑫, 曹启龙, 田建洲, 等. R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤有效性和安全性的单臂 Meta 分析 [J]. 医学新知, 2023, 33(6): 438–449. [Huang GX, Cao QL, Tian JZ, et al. Efficacy and safety of R-GemOx regimen for relapsed refractory B-cell lymphoma: a single-arm Meta analysis[J]. New Medicine, 2023, 33(6): 438–449.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202212027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202212027).
- 13 Agrawal RP, Jhajharia A, Mohta N, et al. Use of a platelet-derived growth factor gel in chronic diabetic foot ulcers[J]. The Diabetic Foot Journal, 2009, 12(2): 80–88. [https://diabetesonthenet.com/wp-content/uploads/pdf/dotndf-12-2\\_p80-8.pdf](https://diabetesonthenet.com/wp-content/uploads/pdf/dotndf-12-2_p80-8.pdf)
- 14 Ma C, Hernandez MA, Kirkpatrick VE, et al. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial[J]. Wounds, 2015, 27(4): 83–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855851/>
- 15 Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, et al. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers offloaded by a customized contact cast?[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1): e13–e16. DOI: [10.1016/j.diabres.2008.10.005](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.10.005).
- 16 Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study[J]. Diabetes Care, 1998, 21(5): 822–827. DOI: [10.2337/diacare.21.5.822](https://doi.org/10.2337/diacare.21.5.822).
- 17 Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group[J]. J Vasc Surg, 1995, 21(1): 71–81. DOI: [10.1016/s0741-5214\(95\)70245-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70245-8).
- 18 Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, et al. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations[J]. Clin Pract, 2013, 3(1): e9. DOI: [10.4081/cp.2013.e9](https://doi.org/10.4081/cp.2013.e9).
- 19 Mohammadi Tofigh A, Tajik M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: a randomized clinical trial[J]. Diabetes Res Clin Prac, 2022, 185: 109775. DOI: [10.1016/j.diabres.2022.109775](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109775).
- 20 Landsman A, Agnew P, Parish L, et al. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2010, 100(3): 155–160. DOI: [10.7547/1000155](https://doi.org/10.7547/1000155).
- 21 Jaiswal SS, Gambhir RP, Agrawal A, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet derived growth factor on wound healing in patients with chronic diabetic lower limb ulcers[J]. Indian J Surg, 2010, 72(1): 27–31. DOI: [10.1007/s12262-010-0005-8](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0005-8).
- 22 Samuel A, Mahajan A, Mam MK, et al. Platelet derived growth factor in diabetic lower extremity ulcer: a randomized, double blind, placebo controlled study in Indian condition[J]. Int J Pharm Sci Res, 2016, 7(9): 3887–3892. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(9\).3887-92](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(9).3887-92).
- 23 Robson MC, Payne WG, Garner WL, et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers[J]. J Appl Res, 2005, 5(1): 35–45. <https://www.researchgate.net/publication/237748250>
- 24 Blume P, Driver VR, Tallis AJ, et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(3): 302–308. DOI: [10.1111/j.1524-475X.2011.00669.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2011.00669.x).
- 25 李德龙. rhPDGF 凝胶治疗神经性糖尿病足疗效和安全性系统评价 [J]. 双足与保健, 2017, 26(19): 98, 100. [Li DL. Systematic evaluation of efficacy and safety of rhPDGF gel in the treatment of neurodiabetic foot[J]. China Reflexology, 2017, 26(19): 98, 100.] DOI: [10.19589/j.cnki.issn1004-6569.2017.19.098](https://doi.org/10.19589/j.cnki.issn1004-6569.2017.19.098).
- 26 袁戈恒, 郭晓蕙, 冉兴无, 等. 重组人血小板源生长因子凝胶剂治疗慢性糖尿病足溃疡的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 424–428. [Yuan GH, Guo XH, Ran ZX, et al. Efficacy and safety of recombined platelet derived growth factor-BB on chronic diabetic foot ulcer[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(6): 424–428.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.06.008](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.06.008).
- 27 Monteiro-soares M, Game F. Podcast on how to classify foot ulcers in people with diabetes (2023 update of the IWGDF guidelines on classification)[J]. Diabetes Ther, 2024. DOI: [10.1007/s13300-](https://doi.org/10.1007/s13300-)

- 023-01521-2.
- 28 刘洋, 杨少玲, 武姗, 等. 血小板源生长因子在糖尿病足创面中的应用[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(5): 110-112. [Liu Y, Yang SL, Wu S, et al. Application of platelet-derived growth factor in diabetic foot wounds[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2017, 30(5): 110-112.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3429.2017.05.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2017.05.033).
- 29 Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: systematic review and Meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10): 1304-1313. DOI: [10.1016/j.metabol.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.005).
- 30 Chen P, Vilorio CN, Dhatriya K, 等. 促进糖尿病患者足溃疡愈合的干预措施指南(2023年更新版)——《国际糖尿病足工作组: 糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023)》的一部分[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(1): 23-51. [Chen P, Vilorio CN, Dhatriya K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update): part of the 2023 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease[J]. *Infection Inflammation Repair*, 2024, 25(1): 23-51.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8521.2024.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8521.2024.03.001).

收稿日期: 2024 年 10 月 10 日 修回日期: 2025 年 02 月 17 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 王君, 田建洲, 何仁姣, 等. 重组人血小板源生长因子辅助治疗糖尿病足溃疡疗效的Meta分析[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(4): 276-286. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202410027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202410027).

Wang J, Tian JZ, He RJ, et al. Effects of recombinant human platelet-derived growth factor as adjuvant treatment for diabetes-related foot ulcer: a Meta-analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(4): 276-286. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202410027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202410027).