

糖尿病足溃疡局部敷料的进展

唐李^{1*}, 李亚^{2#}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

摘要

糖尿病足溃疡创面情况复杂且经常经久难愈, 由此而造成糖足患者截肢甚至死亡, 是糖尿病严重并发症之一。因此合理选择不同功效的创面敷料能够促进伤口的愈合, 改善治疗效果, 提高患者生活质量, 所以本文就糖尿病足局部溃疡不同种类的创面敷料进行综述。

关键词

糖尿病足溃疡, 敷料, 伤口愈合

Progress of Local Dressing for Diabetes Foot Ulcer

Li Tang^{1*}, Ya Li^{2#}

¹Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 5th, 2023; accepted: May 28th, 2023; published: Jun. 7th, 2023

Abstract

Diabetes foot ulcer wounds are complex and often difficult to heal, which leads to amputation and even death of diabetic foot patients, and is one of the serious complications of diabetes. Therefore, reasonable selection of wound dressings with different effects can promote wound healing, improve treatment effect, and improve the quality of life of patients. Therefore, this article reviews different types of wound dressings for local ulcers of diabetes feet.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 唐李, 李亚. 糖尿病足溃疡局部敷料的进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8986-8991.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361258

Keywords

Diabetes Foot Ulcer, Dressing, Wound Healing

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着现代人民生活水平的提高, 饮食营养的过剩及运动量的减少, 糖尿病的发病率愈来愈高, 糖尿病导致的糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcers, DFU)的发病率也呈上升趋势。有研究表明, 到 2050 年, 三分之一的美国人将患上糖尿病, 34%的糖尿病患者将患上弥漫性足部溃疡(DFU) [1]。DFU 复杂的伤口情况是临床医生的主要挑战, 因为 DFU 不仅是一种破坏性疾病, 而且溃疡创面为典型的慢性创面, 不能有序、及时地通过创面愈合的正常阶段的创面, 尽管采取了清创、控制感染、保持湿润的伤口环境和卸压等干预方式, 但是因为糖尿病足病人特殊的生理条件导致创面不能通过正常的组织修复阶段有序、及时地愈合, 从而导致糖尿病足溃疡患者病程缓慢、病期花费巨大, 生活质量下降。

糖尿病足溃疡除了基础的药物治疗、监控血糖、适当运动外, 还因其糖尿病足溃疡局部的特殊性, 需要特殊处理。因糖尿病足局部治疗的原则是将一个感染或者污染的创面转变成一个相对来说洁净的创面; 将一个慢性创面转变成急性创面, 以促进创面的良好愈合, 其具体方法: 首先对于感染明显、坏死组织比较多的创面进行切开引流, 从而减轻感染和减少组织坏死; 下一步进行分期逐步逐层清创, 在清创去除坏死组织的同时不伤及正常组织及神经血管[2]。在清创的基础上, 根据创面的局部状况进行合理的敷料选择, 简化决策过程, 能显著地提升患者的生活质量和治疗效果, 促进创口的快速愈合。因此本文就糖尿病足局部治疗的除却干性纱布、油纱、棉垫, 绷带等基本敷料外的局部敷料进行综述。

2. 基础材料

1) 水凝胶敷料: 水凝胶是一种以水为分散介质的不溶性亲水性聚氨酯聚合物, 其具有大量的三维多孔网状结构, 含水量可高达 96%, 可以使伤口表面维持湿润, 促进水分的相互交换达到愈合伤口的作用。此外水凝胶能够镇静舒缓伤口、吸收渗出液的同时形成一个独特的空间环境, 提高肉芽组织的再生能力, 加快伤口愈合且不易对愈合的组织造成进一步的伤害。因水凝胶特殊的多孔网状结构, 再水凝胶中加入其他功能性或生物活性物质, 能够精确并广泛地调节慢性伤口的微环境[3]。如 Liu [4]等首次研制出的具有广泛耐温和抗菌能力的多功能水凝胶, 使得水凝胶在极端环境中的使用得到实现。水凝胶种类繁多, 医生可根据糖尿病伤口的特点选用功能不同的水凝胶来满足伤口愈合的多个阶段所需的要求, 前景广阔, 有望在糖尿病创面治疗中得到广泛应用。

2) 水胶体敷料: 水胶体是由交联的聚合物和粘性混合物加工而成的, 它同水凝胶一样能够吸收伤口的渗出液并牢固的粘贴于创口的皮肤边缘, 隔绝外界水、氧气或者细菌的进入, 但因其本身的高含水量可有助于形成潮湿且相对无菌的环境, 有助于血管与肉芽组织的形成[5]。另一方面, 水胶体敷料所提供的密闭环境, 有利于巨噬细胞清除坏死组织, 促进成纤维细胞的增值, 有助于未感染情况下的糖尿病伤口愈合[6] [7]。

3) 薄膜敷料: 薄膜类敷料主要是有聚氨酯类材料和脱敏医用黏胶组成的, 由于其透明的特点, 允许

临床评估愈合过程, 而无需去除敷料。薄膜类敷料虽然能够创造一个湿润的环境, 但是它几乎没有吸收性能, 对水蒸气和氧气可透, 但不能透水或微生物, 所以不能用于死腔或深部腔洞创口, 感染创口、脆弱皮肤同样不适用[8]。

4) 泡沫敷料: 泡沫敷料通常含有亲水性聚氨酯泡沫, 旨在吸收伤口渗出物并保持伤口表面湿润。泡沫敷料有多种不同的版本, 一些泡沫敷料包括额外的吸收材料, 如粘胶和丙烯酸酯纤维或高吸水性聚丙烯酸酯颗粒, 或者是涂有硅胶的非创伤性去除材料。泡沫敷料适用于早期有较多渗出物的烧伤、外伤创面, 容易受到压迫的创面以及不容易包扎的创面[9]。大多数泡沫敷料由三层聚氨酯泡沫制成, 可以在功能上保持湿润的伤口环境, 同时保护伤口免受细菌入侵, 而不会粘附在伤口上, 从而实现非创伤性敷料更换[10]。

5) 藻酸盐敷料: 海藻酸盐一直被研究作为一种用于伤口愈合的材料, 因为它具有高生物兼容性、低成本效益、低毒性的优点, 以及在生理条件下通过渗出液中的钠和海藻酸钠中的钙发生离子交换, 形成可溶的海藻酸钠凝胶, 该敷料具有高吸水性, 在吸收创面渗出液的同时因为钙离子的产生而增强了凝血级联反应具有止血作用。国外一项研究表明富含脂肪酸和维生素 A、E 的海藻酸钠水凝胶促进自溶清创治疗糖尿病足创面的疗效, 此外还有促进增殖细胞的优点[11][12]。

6) 蔗糖八硫酸盐敷料: DFU 特有的炎症期延长, 可能导致基质金属蛋白酶积累增加, 促进生长因子的降解和细胞外基质的破坏, 从而抑制伤口愈合, 而蔗糖八硫酸盐的钾盐能够通过物理机制与生长因子相互作用, 从而阻止过量的基质金属蛋白酶积累, 促进组织的形成[13]。在一项随机试验中, 在 20 周内使用蔗糖八硫酸盐敷料组可以明显提高与神经缺血性糖尿病足部溃疡对照组相比 18% 以上的伤口愈合率, 且减少 8% 的感染率, 因此此项研究将对标治难愈的未感染感神经性缺血性糖尿病足推荐使用[14]。

3. 抗菌材料

1) 含银敷料: 银离子以抗炎和广谱抗菌作用著称, 耐药性发生率低, 因此广泛用于治疗感染的伤口。离子银抗菌作用的机制是与细菌壁结合, 阻止酶的复制, 产生活性氧和自由基, 从而产生杀菌效果。与非银敷料相比, 持续的银质敷料能显著缩小下肢溃疡患者的溃疡面积, 提高愈合率, 因此大多数敷料类型都有含银版本(如纳米银敷料、释银泡沫等)。纳米银敷料除了服务于传统敷料的相应作用外, 还具有特定的抗菌效果, 抗菌效果高效、广谱、难形成耐药性、安全、可靠[15]。有研究表明银缓释泡沫在创面愈合方面比传统的磺胺嘧啶银乳膏更有效, 尤其是在感染的 DFU 和创面护理的早期[16]。

2) 蜂蜜敷料: 蜂蜜是一种常用的天然蜂产品, 而医用级蜂蜜具有抗菌和抗炎特性, 自古以来就被用于治疗各种急性或慢性感染伤口, 它通过释放一定量的过氧化氢而产生的抗菌性, 可在不损害颗粒组织的情况下对坏死组织进行自动清创, 酸度和渗透性效应可将病原体的生长降至最低, 并且通过刺激生长因子的释放来提高愈合速度[17]。有研究表明蜂蜜浸渍敷料可显著缩短溃疡愈合时间和快速消毒, 促进伤口的再上皮化[18][19]。

3) 含碘敷料: 聚维酮碘(Povidone-iodine, PVP-I)是一种抗菌剂, 60 多年来被广泛用于伤口愈合应用。它具有广谱抗菌活性(对抗细菌、病毒和真菌)、抗炎特性和公认的安全性。当暴露在伤口渗出液中时, 释放出游离碘, 这被认为是一种伤口防腐剂。Heui C. Gwak 等研究表明[20], 含有 PVP-I 的泡沫敷料相较于普通泡沫敷料在预防感染上更具有优势。Rong-Fu Chen 等[21]研究表明高分子量透明质酸加聚维酮碘复合敷料能够通过增加新生血管和组织再生, 抑制促炎症反应, 显著促进糖尿病伤口愈合。

4) 抗生素敷料: 局部使用抗生素敷料能够降低全身毒性的风险, 并且使得药物不需进入身体循环而精准达到抗菌的作用[22]。目前局部抗生素使用的抗菌剂主要四环素、环丙沙星、庆大霉素和磺胺嘧啶等[23]。Dorota Kowalczyk 等[24]研究表明负载有环丙沙星铋的抗菌辅料有助于治疗局部感染伤口和预防继

发性细菌感染。

4. 生物材料

1) 胶原基质敷料: 胶原蛋白是人体必不可少的元素, 是细胞外基质的主要成分。胶原蛋白也是形成皮肤、骨骼、肌腱、软骨、血管和牙齿的主要纤维蛋白, 由于其结构简单、易于管理, 被广泛用作医疗器械。由于胶原蛋白是伤口愈合和皮肤形成的基础, 因此含有胶原蛋白的敷料可能有助于治疗糖尿病足溃疡[25]。而 Gholamreza [26]等一项关于 61 名神经性 DFU 患者随机对照试验研究中显示使用的胶原基质敷料加速了难愈合 DFU 患者的愈合过程。

2) 透明质酸: 透明质酸是一种非硫酸化糖胺聚糖, 是皮肤细胞外基质的主要成分, 参与炎症反应、血管生成和组织再生过程。由于 HA 的固有特性(如生物相容性、生物降解性和亲水性), 它已被用于生产不同的伤口敷料, 即海绵、薄膜、水凝胶和静电纺丝膜[27]。Qianwen Yang [28]等研究表明透将天然抗菌肽 ϵ -聚赖氨酸(EPL)中的淀粉替换成透明质酸 HA 纳米纤维毡(OHA-EPL)具有合适的透湿性、良好的生物相容性和广谱抗菌性能。

3) 壳聚糖: 壳聚糖是一种天然高分子材料, 广泛存在与自然界中, 在抗菌剂的开发中具有广阔的应用前景。壳聚糖具有生物相容性和生物降解性、低毒性、抗菌性、抗氧化性和抗癌性等。此外, 能促进伤口愈合, 这使得它适合作为伤口敷料的基本材料。而以壳聚糖为伤口辅料的种类很多, 包括壳聚糖纤维敷料、壳聚糖水凝胶敷料、壳聚糖薄膜辅料等, 由于壳聚糖的存在, 此类敷料能够加速伤口愈合过程, 还可防止伤口感染[29]。

4) 羊膜: 人脱细胞羊膜拥有丰富的氨基酸、生长因子和其他营养物质环境, 在形成胎儿 - 母体间期时促进其宫內功能。人羊膜移植(HAA)可以通过促进细胞迁移和促进修复来支持伤口愈合, 有研究表明羊膜制剂治疗难治性慢性糖尿病足溃疡的愈合时间缩短[30]。

5) 生长因子: 一些人类生长因子已被研究用于 DFU 的辅助治疗, 包括成纤维细胞生长因子、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和血小板衍生生长因子。生长因子和细胞因子在急慢性创面愈合中的作用已被广泛研究, 目前已被广泛用于创面愈合的治疗方法[31]。

6) 血小板: 自体富含血小板血浆(PRP)通常来源于离心的患者血液样本, 随后将血小板分离成富含血小板生长因子的高浓度悬浮液。生长因子可以通过几种技术从血小板中释放出来, 包括添加凝血酶或钙、冷冻或超声波处理。有研究表明当使用 PRP 作为敷料方案时, 以最小的创面尺寸达到最大可能愈合点的时间显著缩短[32]。

7) 生物皮肤工程: 是一种人造皮肤替代物, 在烧伤创面和慢性糖尿病创面等严重创伤的移植治疗中取得了重大进展, 如今已经有几次成功的尝试将生物工程皮肤移植到患者身上。然而, 这些移植大多只是表皮或真皮成分, 或者是种植了患者细胞的脱细胞基质, 而且当前的大多数治疗方案尚未标准化, 而且非常耗时。因此临床应用的全功能皮肤替代物的开发还需要更多的研究和开发[33]。3D 生物打印在工程皮肤领域显示出了希望, 化妆品行业的大量集体投资证明了这一点, 但这项研究仍处于初级阶段。在实现临床适用性之前, 生物打印皮肤的分辨率、血管性、最佳细胞和支架组合以及成本是需要克服的障碍[34]。

5. 复合材料

纳米敷料: 纳米颗粒尺寸较小, 具有较高的表面积与体积比, 增加了生物相互作用和穿透伤口部位的可能性。它们非常适合以持续的方式局部递送药物, 引发细胞间的相互作用、细胞增殖、血管化、细胞信号传导以及有效伤口愈合所需的生物分子的细化。此外, 纳米颗粒能够输送一种或多种治疗药物分

子, 如生长因子、核酸、抗生素和抗氧化剂, 这些分子可以在靶组织内持续释放[35]。纳米技术的作用机制已被探索用于 DFU 的伤口愈合途径。某些分子被定位于使其更具生物利用度, 从而加速伤口愈合过程例如凝血酶触发趋化性, 刺激成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞, 并在伤口愈合的早期阶段发挥重要作用, 因此, 纳米技术已被用于通过将凝血酶与氧化铁纳米颗粒结合来提高凝血酶的生物利用度[36]。

6. 展望

随着未来糖尿病患者人数的不断增多, 糖尿病足溃疡的发病率也将会逐步升高, 然而基础的定期清创、感染治疗和良好的伤口护理已不能满足糖尿病足溃疡复杂的创面情况, 适应相应创口情况敷料的使用率将大大增多, 因此相关创口敷料的进一步研究将会成为今后的研究热点, 而如何提高对糖尿病足溃疡的针对性, 增加相关临床研究的样本量, 提升研究质量、远期疗效等问题将会是以后相关研究的重点。

参考文献

- [1] Frykberg, R.G. and Banks, J. (2011) Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, **4**, 560-582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
- [2] 关小宏. 糖尿病足病的治疗与预防[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, 10(2): 98-102.
- [3] Wang, H., Xu, Z., Zhao, M., Liu, G.T. and Wu, J. (2020) Advances of Hydrogel Dressings in Diabetic Wounds. *Bio-materials Science*, **9**, 1530-1546.
- [4] Liu, H., Li, Z., Zhao, Y., et al. (2021) Novel Diabetic Foot Wound Dressing Based on Multifunctional Hydrogels with Extensive Temperature-Tolerant, Durable, Adhesive, and Intrinsic Antibacterial Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 26770-26781. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c05514>
- [5] Dumville, J.C., Deshpande, S., O'Meara, S., Speak, K. and Cochrane Wounds Group (2013) Hydrocolloid Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, Article No. CD009099.
- [6] Holmes, S.P., Rivera, S., Hooper, P.B., et al. (2022) Hydrocolloid Dressing versus Conventional Wound Care after Dermatologic Surgery. *JAAD International*, **6**, 37-42.
- [7] Takeuchi, T., Ito, M., Yamaguchi, S., Watanabe, S., Honda, M., Imahashi, T., Yamada, T. and Kokubo, T. (2020) Hydrocolloid Dressing Improves Wound Healing by Increasing M2 Macrophage Polarization in Mice with Diabetes. *Nagoya Journal of Medical Science*, **82**, 487-498.
- [8] Ezzelarab, M.H., Nouh, O., Ahmed, A.N., et al. (2019) A Randomized Control Trial Comparing Transparent Film Dressings and Conventional Occlusive Dressings for Elective Surgical Procedures. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 2844-2850.
- [9] Dumville, J.C., O'Meara, S., Deshpande, S. and Speak, K. (2013) Foam Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD009101. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009111.pub3>
- [10] Sik, N., Jae-Eun, J., Young-Don, Y., et al. (2020) Highly Hydrophilic Polyurethane Foam Dressing Versus Early Hydrophilic Polyurethane Foam Dressing on Skin Graft Donor Site Healing in Patients with Diabetes: An Exploratory Clinical Trial. *Advances in Skin & Wound Care*, **33**, 319-323. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000661792.04223.02>
- [11] Barbosa, M.G., Paggiaro, A.O., Carvalho, V., et al. (2018) Effects of Hydrogel with Enriched Sodium Alginate in Wounds of Diabetic Patients. *Plastic Surgical Nursing*, **38**, 133-138. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000228>
- [12] Barros, N.R., Ahadian, S., Tebon, P., et al. (2021) Highly Absorptive Dressing Composed of Natural Latex Loaded with Alginate for Exudate Control and Healing of Diabetic Wounds. *Materials Science and Engineering C*, **119**, Article ID: 111589. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111589>
- [13] Lobmann, R., Grünerbel, A., Lawall, H., et al. (2020) Impact of Wound Duration on Diabetic Foot Ulcer Healing: Evaluation of a New Sucrose Octasulfate Wound Dressing. *Journal of Wound Care*, **29**, 543-551. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.10.543>
- [14] Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J.L., Alfayate-García, J.M., et al. (2017) Sucrose Octasulfate Dressing versus Control Dressing in Patients with Neuroischaemic Diabetic Foot Ulcers (Explorer): An International, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Diabetes Endocrinology*, **6**, 186-196. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30438-2)
- [15] Lin, H., BoLatai, A. and Wu, N. (2021) Application Progress of Nano Silver Dressing in the Treatment of Diabetic Foot. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **14**, 4145-4154. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S330322>
- [16] Kuo, Y.R. (2021) The Effects of Silver-Releasing Foam Dressings on Diabetic Foot Ulcer Healing. *Journal of Clinical*

- Medicine*, **10**, Article 1495. <https://doi.org/10.3390/jcm10071495>
- [17] Kateel, R., Adhikari, P., Augustine, A.J. and Ullal, S. (2016) Topical Honey for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, **24**, 130-133. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.06.003>
- [18] Kamaratos, A.V., Tzirogiannis, K.N., *et al.* (2012) Manuka Honey-Impregnated Dressings in the Treatment of Neuro-pathic Diabetic Foot Ulcers. *International Wound Journal*, **11**, 259-263. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x>
- [19] Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S. and Sanada, H. (2019) Successful Treatment of a Diabetic Foot Ulcer with Exposed Bone Using Trigona Honey: A Case Study. *Journal of Wound Care*, **28**, S4-S8. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup12.S4>
- [20] Gwak, H.C., Han, S.H., Lee, J., *et al.* (2020) Efficacy of a Povidone-Iodine Foam Dressing (Betafoam) on Diabetic Foot Ulcer. *International Wound Journal*, **17**, 91-99. <https://doi.org/10.1111/iwj.13236>
- [21] Chen, R.F., Wang, C.T., *et al.* (2019) Hyaluronic Acid-Povidone-Iodine Compound Facilitates Diabetic Wound Healing in a Streptozotocin-Induced Diabetes Rodent Model. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **143**, 1371-1382. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005504>
- [22] Amirrah, I.N., Wee, M.F.M.R., Tabata, Y., *et al.* (2020) Antibacterial-Integrated Collagen Wound Dressing for Diabetes-Related Foot Ulcers: An Evidence-Based Review of Clinical Studies. *Polymers*, **12**, Article 2168.
- [23] Déborah, S., Miguel, S.P., Ribeiro, M.P., *et al.* (2018) Recent Advances on Antimicrobial Wound Dressing: A Review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **127**, 130-141. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.022>
- [24] Kowalczyk, D., Miazga-Karska, M., Gładysz, A., Warda, P., Barańska, A. and Drop, B. (2020) Characterization of Ciprofloxacin-Bismuth-Loaded Antibacterial Wound Dressing. *Molecules*, **25**, Article 5096. <https://doi.org/10.3390/molecules25215096>
- [25] Park, K.H., Kwon, J.B., Park, J.H., Shin, J.C., Han, S.H. and Lee, J.W. (2019) Collagen Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Center Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **156**, Article ID: 107861. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107861>
- [26] Esmaeeli, D.G., Mehdi, T.S., Bashardoust, T.S., *et al.* (2020) Application of a Collagen Matrix Dressing on a Neuro-pathic Diabetic Foot Ulcer: A Randomised Control Trial. *Journal of Wound Care*, **29**, S13-S18. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup3.S13>
- [27] Graa, M.F.P., Miguel, S.P., Cabral, C.S.D. and Correia, I.J. (2020) Hyaluronic Acid—Based Wound Dressings: A Review. *Carbohydrate Polymers*, **241**, Article ID: 116364. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
- [28] Yang, Q.W., Xie, Z.G., Hu, J.L. and Liu, Y.C. (2021) Hyaluronic Acid Nanofiber Mats Loaded with Antimicrobial Peptide towards Wound Dressing Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **128**, Article ID: 112319.
- [29] Matica, M.A., Aachmann, F.L., Tndervik, A., Sletta, H. and Ostafe, V. (2019) Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5889. <https://doi.org/10.3390/ijms20235889>
- [30] Lakmal, K., Basnayake, O. and Hettiarachchi, D. (2021) Systematic Review on the Rational Use of Amniotic Membrane Allografts in Diabetic Foot Ulcer Treatment. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01084-8>
- [31] Yang, Q., Zhang, Y., Yin, H.Y. and Lu, Y.J. (2019) Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Annals of Vascular Surgery*, **62**, 442-451. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.05.041>
- [32] Elsaid, A., El-Said, M., Youssef, M., *et al.* (2019) Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World Journal of Surgery*, **44**, 1294-1301. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05316-0>
- [33] Choudhury, S. and Das, A. (2021) Advances in Generation of Three-Dimensional Skin Equivalents: Preclinical Studies to Clinical Therapies. *Cytotherapy*, **23**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.10.001>
- [34] Tarassoli, S.P., Jessop, Z.M., Al-Sabah, A., *et al.* (2017) Skin Tissue Engineering Using 3D Bioprinting: An Evolving Research Field. *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **71**, 615-623. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.12.006>
- [35] Ezhilarasu, H., Vishalli, D., Dheen, S.T., Bay, B.H. and Srinivasan, D.K. (2020) Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials (Basel)*, **10**, Article 1234.
- [36] Dixon, D. and Edmonds, M. (2021) Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. *Drugs*, **81**, 29-56. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01415-8>