

原始物品

外周动脉疾病

与健康相关的生活质量的结果
以及住院时间
微碎片化的自体脂肪组织
在糖尿病患者轻度截肢时进行注射
足部溃疡 (MiFraaDiF 试验): 结果来自于
一项随机对照的单中心临床试验

斯特凡诺 GENNAI, 尼古拉利奥尼*, 茶 COVIC, 马蒂亚米格利亚里, 罗伯托罗纳迪, 罗伯托西林加迪

摩德纳大学大学医院, 摩德纳大学和雷吉欧艾米利亚大学, 意大利血管外科

*通讯作者: 尼科拉·里昂, 摩德纳大学血管外科, 雷吉欧·艾米利亚分校, 意大利摩德纳, 1355, 41126。电子邮件: 尼古拉·里昂 md@gmail.com

摘要

背景: 糖尿病足溃疡 (DFU) 是一种高发病率的并发症, 显著损害健康相关生活质量 (HRQoL), 以住院时间延长 (LOS) 为特征。与标准治疗相比, 在 DFU (MiFrAADiF) 病例中, 小截肢伤口的微碎片自体脂肪组织注射对 HRQoL 和 LOS 的影响尚未确定。**方法:** 这是一项两组、6 个月、单独随机对照的单中心临床试验。采用 1:1 随机分为局部注射自体微碎片脂肪组织 (治疗组; N. =57) 或标准临床护理 (对照组; N. =57)。主要目的是 HRQoL。次要终点是 LOS。HRQoL 通过医疗结果研究 36 项短期健康调查进行评估, 该调查提供了 2 个分数, 重点是身体 (PCS) 和心理功能 (MCS)。该试验已在临床试验中注册。gov (NCT03276312)。**结果:** 治疗类型 (P=0.009) 和手术后的时间 (P=0.0000) 显示 PCS 有显著改善。MCS 的改善与治疗无显著相关性 (P=0.21)。手术后的时间对 MCS (P=0.0000) 有显著影响。治疗组和对照组 (P=0.025) 的平均 LOS 分别为 16.2 天和 24.4 天。**结论:** MiFrAADiF 试验显示, 糖尿病患者小截肢伤口注射微碎片自体脂肪组织后, 身体 HRQoL 有显著改善, 住院时间显著缩短。

(引用这篇文章如下：金奈S、莱昂N、科维奇T、米格利亚里M、洛纳尔迪R、西林加尔迪R。微碎片化自体脂肪组织注射后的健康相关生活质量结局和住院时间在糖尿病足溃疡的轻微截肢患者中(MiFrAADiF试验)：来自一项随机对照的单中心临床试验的结果。Int Angiol 2021;40:512-9. DOI: 10.23736/S0392-9590.21.04570-3)
关键词：截肢、糖尿病并发症、足溃疡；外科手术、手术、干细胞；脂肪组织。

Diabetes mellitus is recognized as a high prevalence disease affecting more than 600 million diabetic patients

在国际糖尿病基金会报告的15年内。在过去的几十年里，与糖尿病相关的足部并发症一直在增加，全球的患病率为6.3%。¹⁻⁵根据《欧洲日报》的研究，⁶高达50%的糖尿病足溃疡(DFU)被诊断为伴随的外周动脉疾病和感染，这是一个复杂的临床情况。如其他严重患病的情况下，DFU提出了截肢风险的相关增加。^{7, 8}此外，DFU的存在显著降低了与健康相关的生活质量(HRQoL)。⁹如果出现DFU，应采取多学科的方法，提供一般的健康建议(包括足够的鞋子)，评估血糖控制，排除血管和感染问题，并进行适当的敷料。²⁻⁴如前所述，DFU在下肢截肢时发生了保守入路的严重失败。与保守治疗相比，“小”截肢(指指或经跖骨)能够保留足部负荷，且不会对HRQoL产生负面影响。¹⁰因此，在可行时，应优先考虑。然而，30%的经跖骨干预随后需要同侧大截肢。¹¹改善小规模截肢手术的愈合效果和保持足部的生存能力似乎是合理的。基于干细胞的治疗已经成为一种非常有趣的治疗策略来改善愈合过程。^{12,14}脂肪组织间充质干细胞数量众多，易于获取，并显示出再生性能和良好的初步结果。^{14, 15}我们小组最近发表了第一个关于糖尿病足溃疡患者的微碎片自体脂肪组织注射的随机试验(MiFrAADiF)。¹⁶与标准治疗相比，我们在愈合方面有显著的益处。¹⁶为了回复其他作者声称的“循证干预”可以改善DFU患者的HRQoL结果，我们报道了这些来自MiFrAADiF试验的结果。⁹

据作者所知，目前还没有关于糖尿病患者接受自体微碎片脂肪组织注射后，伤口愈合对HRQoL结果(身心健康)和住院时间(LOS)的影响的出版物。因此，我们分析了一项名为MiFrAADiF的为期6个月的随机对照单中心临床试验的结果，主要目的是评估其对HRQoL和LOS的影响。

材料和方法

MiFrAADiF是一项随机对照的单中心临床试验。它被设计为两个臂(平行分配)，没有掩蔽。“治疗组”是指被分配到局部注射自体微碎片脂肪组织的患者，“对照组”是指在DFU作为指指或前足小截肢后被分配到标准临床实践的患者。试验的所有阶段，包括登记、治疗、随访和数据收集，都已在意大利摩德纳大学巴吉奥瓦拉市血管外科和雷吉艾米利亚市血管外科进行。对2015年4月7日至2017年9月30日期间转诊到我们的糖尿病足部服务(住院和门诊)的所有DFU患者进行筛查以纳入研究。随访时间于2018年3月31日结束。所有参与本试验的患者在入组前都进行了血管造影评估，如果需要通过经皮腔内血管成形术(PTA)进行血管重建。

流程图、纳入和排除标准以前已发表。¹⁶目前结果的具体图表如图1所示。筛选患有糖尿病(1型和2型)和不可逆DFU(指指和/或前足伴溃疡和/或坏疽)的成年患者(年龄>18岁)以纳入研究。一旦保守治疗不能使伤口完全愈合，并且需要截肢，那么DFU就被认为是不可逆的。一

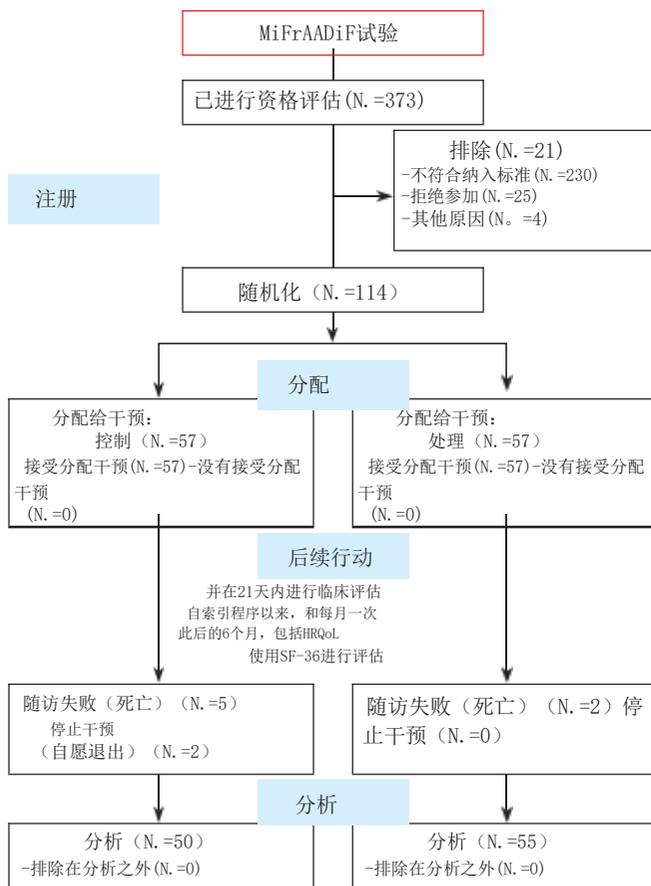


图1.-MiFrAADiF试验的流程图。

溶骨性病变需要x线扫描阴性。其他排除外周动脉疾病的纳入标准为：踝臂指数 ≥ 0.7 ，压指/臂指数和脚趾/臂指数 ≥ 0.6 ，三相或双相多普勒动脉波形，足经皮氧试验 $\geq 30\text{mmHg}$ 。¹⁷那些不符合上述标准的患者被排除在外。额外的排除标准是：在过去5年内正在进行或既往的肿瘤治疗、持续的肿瘤病变、正在进行的皮质类固醇治疗、妊娠和/或哺乳。不能说意大利语的患者不被考虑在内。在进入研究前无法签署知情同意书的患者被排除在外。糖尿病的其他并发症，如心血管疾病和/或慢性肾脏疾病，并不是登记的禁忌症。

对于糖尿病的治疗管理，它不是一个鉴别因素，同时考虑口服降糖药和胰岛素。无愈合的患者

随访结束时的截肢、残端裂开或需要再次手术的感染被排除在第二次治疗之外，因此被排除在试验之外。¹

出现双侧DFU的患者被纳入单个肢体，对侧按照标准护理进行治疗。

当地伦理委员会在审查了当地伦理委员会的知情同意书和病例报告表(<http://www.chirurgiavascolare.unimore.it/site/home/attivita-scientifica/articolo55471.html>)。该试验已在临床试验中注册。gov (NCT03276312)。它是按照《赫尔辛基宣言》的修订规定进行的，遵循良好的临床实践，并遵循目前的准则。²⁻⁴

一旦一名DFU患者被转介到我们的糖尿病足部服务中心，我们的医务人员就进行了临床评估。如上所述，对病变进行了完整的血管物理检查和临床检查。因此，研究团队中选定的医生部分筛选了患者作为纳入标准。所有参与者均签署了书面同意书。入组后，基线数据以病例报告表（纸质和电子表格）的形式收集，并在试验的每个阶段进行保密。

在下肢小截肢后，采用1:1随机分为局部注射自体微碎片脂肪组织（治疗组）或标准临床实践（对照组）。随机化过程的细节以前已经发表过了。¹⁶简单地说，我们使用了一个纸块系统。10个块的床单，5个处理分配和以下5个控制分配被密封在一个空白信封中。这些信封混在一起，编号为1到10。这一过程是由我们医院内部委员会的研究助理完成的。调查人员忽略了用来创建作业的过程。在第一次临床筛查后，研究者收集了知情同意书。患者的随机分组是单独进行，并由研究助理进行。掩盖的医生/调查人员或病人不可能有两个主要原因：脂肪组织的收获是一个侵入性操作，这是不道德上接受执行病人，然后处理它，这是一个外科手术，需要一个熟练的外科医生。然而，统计学家在分析过程中被掩盖了分配问题。

对手术干预的详细描述已经在前面描述过了。¹⁶
所有参与本研究的患者均接受了临床治疗

与目前治疗糖尿病足部问题的指南共舞。2-4所有的试验程序（手术、脂肪处理、药物治疗）和临床评估（入组、随访、研究结束）均由作者完成。

两臂的截肢手术均在局部麻醉下进行，伤口按主要意图闭合。用次氯酸钠和盐盐水清洗后，用石蜡纱布和聚维酮碘溶液（10%的碘）进行药物治疗。

微碎片脂肪组织注射（治疗组）在截肢后立即进行同一手术。所有的手术过程都是在手术室里进行的。采用脂肪吸入技术从腹部获取脂肪。吸入的组织立即在脂质宝石中进行处理®加工试剂盒（脂宝石国际水疗中心；意大利米兰）遵循文献中描述的一步一步的程序。¹⁸该试剂盒是一种一次性使用的商业圆柱形装置。由五个不锈钢弹珠施加的机械力（第一次还原）减小了脂肪组织簇的大小，并消除了油性物质和血液残留物。由于收获的组织完全浸泡在生理溶液中，对细胞的机械相关损伤被最小化。¹⁸脂肪团簇通过一个还原过滤器（直径为300600 μm的团簇）进行第二次分散。倒出处理过的微碎片脂肪，去除多余的生理盐水。最后，用21至25号口径的针头将微碎片液体脂肪组织产物以径向方式注射到截肢伤口中。注射量取决于截肢伤口的延伸程度（范围为10-30mL）。¹⁶在收获现场使用压缩药物24-48小时。所有患者均需绝对休息，卸载肢体，直到伤口完全愈合。

为了评估HRQoL，患者被要求通过医疗结果研究36项短期健康调查(SF-36; <http://www.sf36.org>对其生活质量进行分级。qualitymetric.com)。SF-36是一种通用的患者记录结果测量方法(PROM)，常用于检测慢性疾病的HRQoL。它已被证明对评估DFU的结果是有效的。^{19, 20}此外，SF-36对HRQoL的时间变化是敏感的。¹⁹我们提供了两个具体的分数，并因此在本研究中进行了分析：身体成分总结(PCS)和心理成分总结(MCS)。值范围从0表示最大残疾到100。

LOS被认为是从入院到出院之间的住院时间。

主要结果为组间HRQoL比较，即组间分析PCS和MCS。次要终点是两组间平均LOS的比较。

伦理委员会监测了该试验中是否发生了重大不良事件。如果出现可能与干预措施有关的死亡、与干预措施有关的并发症和危及生命的问题，预计将在24小时内发出通知。委员会要求进行中期评价，以监测中间结果。对临床结果的进一步定义，包括愈合或失败，之前已经发表过。¹⁶

统计分析

根据我们之前发表的文章，¹⁶统计分析计划是在假设治疗提供了50%的减少愈合时间的好处的情况下计算的。考虑下降10%，并将显著性水平设为 $\alpha=0.05$ ，幂次为1； $\beta=0.80$ 。我们计算了每组共57例患者。单因素方差分析已被用于估计各组的主要结果(PCS和MCS)的差异。为了考虑到主要结果的重复测量性质，在配对方差分析中引入了识别单个患者的变量。在时间和治疗之间进行了双向的交互作用。各组均采用Tukey-Kramer两两比较(tk-检验)，分析随访期间PCS和MCS的改善情况。

采用Kaplan-Meier检验和logrank检验，考虑到出院作为二元结果。对于所有的分析，在双侧5%水平($P<0.05$)和95%置信区间(95%CI)及其标准误差下评估统计学意义(SE)。结果被报告到小数点后一位。分析是基于使用Stata15的意向治疗原则。¹(Stata公司；大学站，德克萨斯州，美国)。

结果

从2015年4月7日至2017年9月30日，我们随机分配到微碎片化自体脂肪注射vs.标准护理114例DFU患者。每一组患者负责57名患者。共有373名患者接受了资格评估。最后6个月的随访已于2018年3月31日完成（图1）。队列基线信息，如年龄、性别、吸烟习惯和共病之前已经发表过。¹⁶所有的病人

截肢前进行的血管内血管重建术。在治疗组中，77%的患者采用膝关节以下PTA或股骨/腘窝+膝关节以下PTA(N.=44)和23%(N.=13)的患者。作为对照组的患者，74%的患者接受膝关节以下或股动脉/腘动脉加膝关节以下PTA(N.=42)和26%(N.=15)的病例。

首次接受截肢手术的患者在治疗组和对照组中分别为49例(86%)和53例(93%)。其余的患者在既往截肢的部位接受了手术治疗，其中8例(14%)是治疗组的一部分。4人(7%)属于对照组。两组患者的截肢水平均为49例(86%)，8例(14%)经跖骨。16

在治疗组中，完成随访的患者的愈合率为80%(N.=44/55)和46%(N.对照组的=23/50)。治疗组中伤口未愈合的患者采用指残端修复(N.=9, 82%)或经跖骨截肢(N.=2, 18%)进行治疗。对照组伤口未愈合的患者采用指残端翻修(N.=19, 70%)、前足残端翻修(N.=1, 4%)、经跖骨截肢(N.=5, 19%)或膝关节以下截肢(N.=2, 7%)进行治疗。

主要结果是HRQoL的组间比较，特别是PCS和MCS。每次随访时这两个评分的平均值见表1。

访问
访问
访问
访问
访问

FUP访问7 48.5 (45.5-51.4) 49.5 (47.2-51.7)

结果以平均值和95%置信区间表示。随访(FUP)。
FUP: 随访; PCS: 健康相关生活质量结果; MCS: 健康相关生活质量结果; SF-36: 医疗结果研究36项简短健康调查。

表一。—与健康相关的生活质量的结果。

		对照组n.=57	治疗组n.=57	
PCS	访问			
	熔点	1	28.3 (26.9-29.7)	29.4 (27.9-30.8)
	访问	2	29.9 (27.9-31.8)	30.8 (29.0-32.6)
	熔点	3	34.2 (31.4-36.9)	35.6 (33.3-37.9)
	访问	4	38.8 (35.5-42.1)	41.1 (38.5-43.8)
	熔点	5	41.6 (38.2-44.9)	43.5 (40.9-46.2)
	访问	6	43.6 (40.1-47.0)	46.7 (44.1-49.3)
熔点	7	45.4 (41.9-48.8)	47.6 (44.9-50.2)	
mcs	访问			
	熔点	1	33.9 (32.0-35.8)	35.2 (33.3-37.1)
	访问	2	37.2 (34.7-39.6)	39.1 (36.9-41.4)
	熔点	3	41.5 (38.6-44.4)	43.5 (41.1-45.9)
	访问	4	44.6 (41.7-47.5)	46.1 (43.8-48.5)
	熔点	5	45.3 (42.1-48.5)	47.5 (44.9-50.0)
访问	6	47.5 (44.5-50.5)	48.3 (46.0-50.7)	

用自体微碎片脂肪组织治疗截肢残端对PCS (P=0.001) 有显著的积极影响。当时间变量纳入与治疗的双向交互作用时, 均影响PCS (P=为0.0000, P=为0.009)。相对基线, 治疗组在随访的第三个月表现出显著改善 (PCS1vs。PCS3, 意思是29.4vs。35.6; 差值6.3; TKtest4.4; 研究范围临界值: 4.2)。对照组在随访第4个月有显著改善 (PCS1vs。PCS4, 表示28.3vs。38.8; 差值10.5; TK-测试6.4; 研究范围的临界值: 4.2)。

当用配对方差分析进行检验时, MCS的改善导致了无显著的相关性 (P=0.21)。时间对MCS (P=0.0000) 有显著影响。对于治疗组, 在第二个月时MCS有显著改善 (MCS1vs。MCS2, 意思是35.2vs。39.1; 差值3.9; TK检验4.3; 研究范围临界值: 4.2)。对于对照组, 差异在第三个月变得显著 (MCS1vs。MCS3; 指33.9vs。41.5; 差值7.6; TK检验7.4; 研究范围临界值: 4.2)。

治疗组和对照组的平均LOS分别为16.2天 (95%CI: 13.8-18.7) 和24.4天 (95%CI: 17.4-31.3)。采用Kaplan-

Meier分析, log-rank检验结果显著 (P=0.025) (图2)。治疗组在第10、20、30和40天住院的概率分别为71.9% (SE=6.0; 95%CI: 58.3-81.8), 26.3%

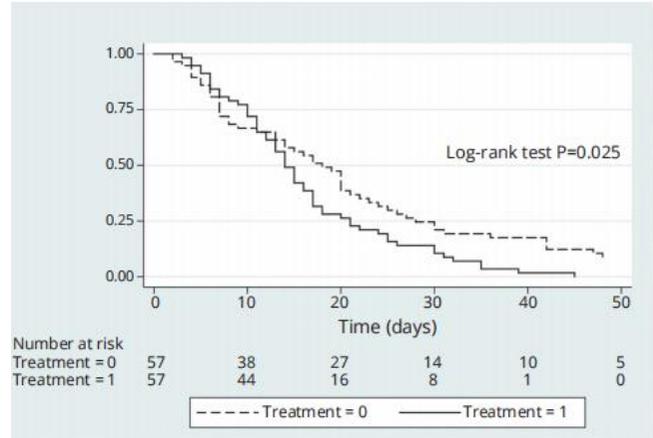


图2.-住院时间的Kaplan-Meier分析及其log-lank检验。
治疗=0为对照组, 治疗=1代表治疗组。

(se=6.0; 95% CI: 15.8-38.1), 10.5% (SE=4.1; 95%可信区间: 4.3-20.0) 和1.8% (SE=1.7; 95%可信区间: 0. 分别为1-8.2)。对照组在10、20、30和40天时的概率分别为64.9% (SE=6.3; 95%CI: 51.1-75.7), 38.6% (SE=6.5; 95% CI: 26.1-50.9), 21. 分别为1% (SE=5.4; 95%CI: 11.6-32.4) 和12.3% (SE=4.3; 95%CI: 5.4-22.2)。

讨论

与标准治疗相比，在小截肢后接受局部微碎片自体脂肪组织注射的糖尿病患者的HRQoL和LOS均得到改善。

然而，有几点需要讨论。身体健康感知与治疗呈显著正相关(P=0.001)。关于心理健康，与治疗的相关性并不显著。治疗后的时间与PCS和MCS均有显著的统计学意义。因此，我们在每次随访时将组内评分与基线评分进行了比较。治疗组在第三次和第二次随访月时分别报告PCS和MCS有显著改善。对照组分别在第4和第三个月随访时PCS和MCS有显著改善。换句话说，作为治疗组成员的患者报告了更好的身体结果。因此，治疗组患者在随访中PCS和MCS有更大的改善(表1)。显然，脂肪组织的获取过程并没有被患者负面地感知，这可能是由于抽脂术的低侵袭性。此外，治疗组的愈合率更高，允许早期活动和有能力完成日常生活活动。¹⁶如前所述，这些都是在本试验中影响身体生活质量的因素。

MiFrAADiF试验显示，治疗组的LOS显著降低。标准护理(16.2vs. 24.4天; P=0.0000)。这些结果可以被认为与一项大型纵向研究的结果相当，该研究包括超过27000名糖尿病患者，截肢后平均时间为21.6天。²¹

MiFrAADiF试验是第一个证明这类患者愈合率改善的RCCT，结果我们之前发表过。目前发表的试验验证了这种新技术对生活质量和LOS的有效性。据作者所知，这是第一个在糖尿病足溃疡患者中研究此类结果的试验。

为了讨论糖尿病患者的HRQoL，需要指出几个问题。SF-36是一种文献中常用的胎膜早破方法。^{19, 22}在文献中提供的大量prom中，没有普遍衡量患者健康结果的金标准测试。^{19, 22}意大利版的SF-36尚未被专门用于糖尿病的评估，然而，在过去的20年里，它已被广泛用于评估患者在不同环境下的相关结果。²³这是一个重要的方面，考虑到患者的文化和种族已被证明对1型和2型糖尿病的自我报告的HRQoL问卷都有影响。^{24, 25}此外，那些出现DFU的患者导致基线HRQoL评分较低。^{9, 20}里布等人。²⁶强调，考虑到DFU患者所经历的重要限制，即使是身体功能的轻微改善也应被认为是相关的。我们的PCS结果(意味着47.6vs. 45.4; 治疗vs. 对照)优于之前报道的6个月时的平均35.5。²⁷考虑到接受小截肢的患者与活动型DFU患者相比，选择采用小截肢而不是保守治疗，这似乎已经支持了更好的身体结果。^{10, 28}如前所述，低PCS是患者死亡率的一个重要预测因子，因此应尽一切努力改善他们的HRQoL和PCS。²⁹我们认为，上述所有方面都将强调来自本试验的HRQoL结果。

在确定DFU糖尿病患者的HRQoL时，心理健康也是一个重要的问题。来自MiFrAADiF试验的MCS结果与Ribu等人发现的结果略有相似。²⁷(48.5和49.5; 对照组和治疗组分别vs. 46.9)。如上所述，上述结果在愈合的DFU患者6个月时被发现。在我们的试验中，当单因素方差分析时，MCS改进是显著的。然而，当进行配对测试时，显著性就消失了。由于其根本原因尚不清楚，因此可以对相关的联合创始人作出许多推测。一种可能的解释可能与老年患者和患病患者的疾病意识和自省能力有关。从文献中可以看出，糖尿病患者并不总是意识到该疾病的整个幽灵和可能出现的并发症的程度。²⁷糖尿病患者也倾向于害怕截肢是最严重的糖尿病并发症，而不是在他们经历了足溃疡后死亡。²⁷换句话说，糖尿病患者的主要恐惧是在溃疡发作前死亡，而之后是死亡

截肢的风险。然而，这种看法的改变并不意味着真正风险的改变。我们还观察到，与PCS相关的患者相比，患者在填写与MCS相关的项目上有更大的困难。高龄、糖尿病、共病，以及可能的潜在认知障碍，可能会影响内省能力，导致有偏见的结果。我们认为，将对心理状态的外部心理评估与对疾病的自我报告意识进行比较，以描述可能的差异，将是很有趣的。

研究的局限性

目前的试验有潜在的局限性。主要的局限性是不能进行双盲研究，因为不需要进一步使用就从对照组患者中获取脂肪组织在伦理上是不可接受的。样本量小代表了一个问题，尽管它是在统计上确定的。我们使用了SF-36，其具体的局限性如上所述。在现有的大量prom中，一直缺乏报告小截肢SF-36结果的研究，而且无法进行直接比较。我们将我们的结果与愈合的DFU报告进行了比较。然而，应该考虑到我们治疗的是那些已经接受了不成功的保守治疗的患者。在我们之前的出版物中，我们强调了自体脂肪组织及其间充质干细胞的一些具体的局限性和未来的展望。¹⁶ 将需要一个更大的多中心试验来证实目前的结果。³⁰ 减少住院时间对总体护理费用的影响是卫生保健提供者的另一个兴趣点。需要对这个具体的主题进行进一步的调查。不同的方面同意增加LOS，如同在上一住院期间进行的血运重建程序，是否有截肢手术室，以及与内科同事一起提供的护理，以处理广泛的共病。然而，这些可能的混杂因素在各组间平均分布，并没有对所发现的差异产生偏差。

本试验的结果是相关的，注射微碎片化的自体脂肪组织应该被认为是改善这些高度病变患者的愈合和身体功能的有效技术。这种治疗可能有几个好处，可以避免与保守治疗相关的一些潜在的肢体威胁并发症，如伤口恶化、感染、延长非活动时间和延长住院时间。³¹

在日常实践中，关于慢性DFU患者需要截肢和截肢时机的临床困境总是存在的。^{10, 32} 一种可以固定截肢伤口愈合和改善患者身心健康的工具可以帮助患者完成这个艰难的决策过程。多学科团队具有对DFU患者使用不同治疗方案的知识 and 技能，可以为患者提供更好的结果，从而减少医疗负担和成本。^{27, 32}

结论

MiFrAADiF试验表明，在糖尿病足溃疡患者中，在小截肢床上注射微碎片化自体脂肪组织后，可改善健康相关的生活质量，缩短住院时间。这项新技术及其操作人员将为糖尿病患者的小截肢开创一种新的治疗模式。

参考文献

1. 博尔顿, 维莱基特, 拉格纳森, 坦纳瓦尔。糖尿病足病的全球负担。柳叶刀2005; 366: 1719-24。
2. 辛戈拉尼A, 拉穆拉利亚总经理, 亨克P, 迈斯纳MH, 罗雷兹L, ZinszerKM等。糖尿病足的治疗: 一种临床实践指南由血管外科学会与美国足病医学协会和血管医学协会。药物J Vasc Surg 2016;63(Suppl):3S - 21S。
3. 弗里克伯格RG, 兹戈尼斯T, 阿姆斯特朗DG, 司机VR, 朱里尼JM, KravitzSR等。: 美国足部和脚踝外科医生学院。Diabetic足部疾病。临床实践指南(2006年修订)。英尺AnkleSurg2006; 45 (附录): S1-66。
4. 北卡, J, 利普斯基, 巴克; 糖尿病足国际工作组(IWGDF)。糖尿病足部问题的预防和管理: 2015年日常实践总结指南, 基于IWGDF指导文件。糖尿病患者的ClinPract2017; 124: 84-92。
5. 张朴, 陆杰、景、唐、朱德、毕。糖尿病足溃疡的全球流行病学: 系统综述和荟萃分析。AnnMed2017; 49: 106-16。
6. J, J, JudeE, 以及其他高流行率的缺血、感染和严重的共病欧洲的糖尿病性脚部疾病患者。基线结果欧洲研究。Diabetologia 2007;50:18 - 25。
7. 法奇尼, 金奈, 朱利安尼, 库奇, 劳里拉, 里昂N, 等。血管内血管重建后慢性肢体缺血大截肢的预后风险评估。Int Angiol 2021;40:206 - 12。
8. 约翰内森, 拉尔松, 吴, 吴, 我。糖尿病和非糖尿病普通人群中下肢截肢的发生率: 一项为期10年的基于人群的队列研究, 研究包括初始的单侧和对侧截肢和再截肢。糖尿病护理2009; 32: 275-80。
9. 昆考, 费尔南德斯, J。成人糖尿病足溃疡患者的健康相关生活质量: 一项荟萃分析。QualLifeRes2019; 28: 1413-27。

10. 皮克韦尔K, SiersmaV, KarsM, 等人。与糖尿病足溃疡患者的保守治疗相比，小截肢不会对健康相关的生活质量产生负面影响：一项观察性研究：小截肢对HRQoL的影响。糖尿病Metab修订版2017；33：2867。
11. ThorudJC, 木星DC, 洛伦扎那J, 阮TT, 柴谷N. 经胫骨截肢后的再手术和再截肢：系统回顾和荟萃分析。J脚踝关节冲浪2016；55：1007-12岁。
12. 舒X, 舒S, 唐S, 杨L, 刘德, 李K等。基于干细胞治疗糖尿病足溃疡的疗效：荟萃分析。Endocr J 2018;65:403 - 13.
13. LopesS, SetiaO, 奥希娜A, 刘S, 胡H, IsajiT, 等。干细胞对糖尿病足溃疡的治疗：临床前和临床研究综述。干细胞在2018年；9：188。
14. 曹勇、刚十、孙C、王G. 间充质干细胞可促进糖尿病足溃疡的愈合。J糖尿病是2017；2017：9328347。
15. 我, 阿布舒姆, 哈马姆, 萨阿德, 阿卜杜勒-达姆. 脂肪来源的干细胞：在糖尿病伤口愈合中的有效性和进展。生物药物其他2018年；107：625-33。
16. 洛纳迪, 里昂, 根内, 特雷维西, 博尔萨里, 科维奇, 西林加迪 R. 自体微碎片脂肪组织用于治疗糖尿病足小截肢：一项随机对照单中心临床试验 (MiFrAADI)。干细胞在2019年；10：223。
17. 艾肯FL, 佩德森BL, BækgaardN, 艾堡JP. 2型糖尿病和外周动脉疾病患者在运动时测量外周血流量的诊断方法：一个系统综述。Int Angiol 2019;38:62 - 9.
18. 比安奇F、马奥利M、莱奥纳尔迪E、奥利维E、帕斯奎内利G、瓦伦特S等。一种新的非酶学方法和装置，通过从人吸脂物中获得温和的机械力来获得富含周细胞样元素的脂肪组织衍生物。细胞移植2013年；22日：2063-77年。
19. 霍格, 桃子G, 价格P, 汤普森, J. 糖尿病相关足病中健康相关生活质量的测量：系统综述。Diabetologia 2012;55:552 - 65.
20. Wukich DK, Raspovic KM. 评估糖尿病足患者的健康相关生活质量：为什么重要，我们如何改善？2017年罗杰E. 佩科拉罗奖讲座。糖尿病护理2018；41：391-7。
21. 程西南, 王赛, 柯勇. 住院的费用和时间
- 由糖尿病相关并发症引起的陷阱。J糖尿病评估中心2019年；2019年：2363292年。
22. 德奥利维拉凯泽, 亚历山大, 罗德里格斯, 科尼利奥我, 德梅利马MH, Sao-JoaoTM. 糖尿病足溃疡骨尺短表 (DFS-SF) 的测量特性及因子分析。Int伤口J2020；17：670-82。
23. 阿波罗G, 莫斯科尼P. 意大利SF-36健康调查：翻译、验证和规范。J Clin流行病学杂志, 1998年；51：1025-36岁。
24. 卡利瓦, 阿卜杜尔, 凯尔, 巴凯, 卢卡奇. 一项关于1型糖尿病儿童和青少年感知健康相关生活质量的跨文化研究。J糖尿病并发症2016年；30：482-7。
25. 川K, 海恩斯, 格兰德内蒂, 张香港. 2型糖尿病患者的抑郁症状与健康相关生活质量之间关系的种族差异。Ethn健康2006；11：59-80。
26. 里布, 伯克兰, 哈内斯坦, 鲁斯登. 一项对糖尿病和足部溃疡患者及其健康相关生活质量：伤口愈合和生活质量变化的纵向研究。J糖尿病并发症2008年；22：400-7。
27. 乌基奇DK, 拉斯波维奇一公里, 苏德尔数控. 糖尿病足病患者更害怕严重的下肢截肢，而不是死亡。脚踝2018；11：17-21。
28. 我的朋友, 我的朋友, 我的朋友, 我的朋友. 糖尿病相关足部并发症的生活质量：下肢截肢和慢性足部溃疡的比较。足踝Int2008；29：1074-8。
29. 早野Y, 福原爱S, 明叶T, 赤川T, 浅野Y, 斋藤S, 等。低健康相关的生活质量与血液透析中的糖尿病患者的全因死亡率相关：日本透析结果和实践模式研究。Diabet Med 2009;26:921 - 7.
30. 阿尔瓦罗-阿方索, 桑兹-科尔巴兰一世, 拉扎罗-马丁内斯, 卡卡吉亚, 帕帕纳斯. 脂肪来源的间充质干细胞治疗糖尿病足溃疡：临床前和临床研究综述。Angiology 2020;71:853 - 63.
31. 野木, 山本K, SeoA, AkaiA, 赤城D, 高山T等。危重肢体缺血血运重建后伤口愈合。Int Angiol 2019;38:225 - 9.
32. 埃文斯, 阿丁格, 阿塔尔, 萨尔加多, 楚, 马尔迪尼, 以及其他人在糖尿病人群中保存肢体的重要性。J糖尿病并发症2011；25：227-31。

利益冲突。-尼古拉·里昂已经获得了摩德纳雷吉亚大学和雷吉欧·艾米利亚大学的不受限制的研究资助。罗伯托·洛纳迪(2016)获得了“摩德纳大学”基金会以及摩德纳大学和雷吉欧·艾米利亚大学的财政支持。

资金。-本研究由“摩德纳大学”基金会和摩德纳大学和雷吉欧·艾米利亚大学资助。# 115/2014-2621/CE).

作者的贡献。-斯蒂芬诺·金奈、尼古拉·里昂、罗伯托·洛纳迪和罗伯托·西林加迪为研究概念和设计做出了重大贡献，尼古拉·里昂、茶·科维奇和马蒂亚·米利亚利对数据收集、斯蒂芬诺·金奈和尼古拉·里昂对手稿撰写做出了重大贡献。所有作者都阅读并批准了该手稿的最终版本。

确认。-作者想感谢菲迪勒马拉和朱利亚特雷维西博尔萨里 (我们的糖尿病足部服务的高级顾问), 临床医务人员 (M. 乔瓦诺尼, G. 拉加齐, G. 塞塔, E. 尼科洛西, Rametta, R. 莫拉托, Rumolo. 劳里切拉, L. Farchioni, F. 罗西) 为他们的临床承诺, 这是目前试验的基础。他们还感谢摩德纳大学语言和文化研究系和雷吉欧·艾米利亚对目前的工作进行了语言修订。

历史。-文章首次在网上发表: 2021年9月13日。-稿件接受日期: 2021年9月3日。-稿件修改日期: 2021年8月16日。-稿件收到: 2020年10月2日。