

自体富血小板血浆局部注射治疗糖尿病足溃疡的临床研究

新愿 秦 (Xinyuan QIN) and 江宁 王 (Jiangning WANG)

Abstract

目的

探讨局部注射自体富血小板血浆（platelet-rich plasma, PRP）治疗糖尿病足溃疡的疗效。

方法

将 2017 年 10 月—2018 年 10 月收治且符合选择标准的 90 例糖尿病足溃疡患者随机分为 3 组：PRP 注射组（A 组，创面及创周局部注射 PRP+水凝胶敷料覆盖创面）、PRP 覆盖组（B 组，PRP 凝胶+水凝胶敷料覆盖创面）和对照组（C 组，单纯水凝胶敷料覆盖创面），每组 30 例。3 组患者性别、年龄、侧别、病程及术前糖化血红蛋白、创面面积、Wagner 分级等一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。比较 3 组患者治疗次数、住院时间及 A、B 组 PRP 使用总量。治疗期间观察创面愈合情况，首次清创术后 3 个月测算创面愈合率。

结果

A、B、C 组治疗次数分别为（ 10.2 ± 0.8 ）、（ 11.4 ± 0.6 ）、（ 12.5 ± 0.5 ）次，A、B 组 PRP 使用总量分别为（ 306 ± 24 ）、（ 342 ± 18 ）mL，组间比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。A、B、C 组住院时间分别为

(40.5±1.8)、(62.1±2.3)、(88.6±1.4) d, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗过程中, 3 组创面坏死渗出均逐渐减少, 创面面积逐渐缩小; A 组均明显优于 B、C 组, B 组优于 C 组。首次清创术后 3 个月, A、B、C 组创面愈合率分别为 93.2%±0.8%、52.1%±1.1%、21.3%±1.3%, 组间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论

PRP 能有效促进糖尿病足溃疡创面修复, 而且 PRP 局部注射疗效优于 PRP 凝胶覆盖。

Keywords: 富血小板血浆, 糖尿病足, 溃疡, 局部注射, 创面修复

由于生活方式、环境因素及饮食行为的变化, 糖尿病患病率在世界范围内呈逐渐上升趋势^[1], 糖尿病相关并发症发生率也逐年增加^[2], 使得糖尿病成为全球健康的主要问题之一^[3-4]。糖尿病足溃疡是糖尿病主要并发症之一, 已成为糖尿病患者因并发症住院的最常见原因^[5-6], 并且是非创伤性下肢截肢的主要原因^[7-11], 糖尿病患者截肢术后死亡率也在逐步升高^[12]。糖尿病足溃疡的高截肢率和高死亡率, 严重影响患者生活质量, 加大了社会的经济负担^[13]。糖尿病患者下肢由于长期高糖侵害, 存在不同程度血管及神经病变^[14-15], 进而导致糖尿病足溃疡经久不愈, 其治疗也成为临床棘手问题。

自 1997 年 Whitman 等^[16]首次提出富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 凝胶概念后, PRP 被陆续应用于骨科、颌面外科、口腔科及烧伤整形科等领域创面的治疗, 并取得了良好效果。目前临床主要采用 PRP 凝胶覆盖创面, 促进其愈合修复, 但存在 PRP 发挥效果局限的问

题。借鉴骨科局部注射 PRP 治疗骨关节炎及肌腱损伤方法^[17-18]，我们通过一项临床对照研究来探讨局部注射自体 PRP 修复糖尿病足溃疡创面的有效性。报告如下。

1. 临床资料

1.1. 患者选择标准

纳入标准：① 2 型糖尿病患者的难愈性糖尿病足溃疡（经常规全身和局部处理 4 周后创面愈合率 $<50\%$ ），Wagner 分级^[19]为 2、3 或 4 级，外科处理后创面相对清洁，无严重感染；② 无严重心、脑、肺、肾功能不全；③ 踝肱指数 ≥ 0.4 ；④ 愿意接受包括局部注射 PRP 的糖尿病足综合治疗。排除标准：① 糖尿病足溃疡创面感染并发生感染性休克；② 血小板 $<100\times 10^9/L$ ，血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ ，白蛋白 $<30\text{ g/L}$ ；③ 妊娠期或哺乳期妇女；④ 存在精神疾患等不能确切表达或者不能配合治疗者。

2017 年 10 月—2018 年 10 月，共 90 例患者符合选择标准纳入研究。将患者编号并随机分为 3 组，分别为 PRP 注射组（A 组，创面及创周局部注射 PRP+水凝胶敷料覆盖创面）、PRP 覆盖组（B 组，PRP 凝胶+水凝胶敷料覆盖创面）和对照组（C 组，单纯水凝胶敷料覆盖创面），每组 30 例。

1.2. 一般资料

A 组：男 14 例，女 16 例；年龄 41~75 岁，平均 66.8 岁。左足 13 例，右足 17 例。糖尿病病程 10~43 年，平均 21.2 年。糖尿病足病程 2 个月~3 年，平均 1.1 年。根据 Wagner 分级：2 级 13 例，3 级 10 例，4 级 7 例。术前患者糖化血红蛋白为 4.8%~6.1%，平均 5.61%。踝肱指数为 0.65~1.05，平均 0.85。创面面积为 9.92~37.21 cm²，平均 23.22 cm²。

B 组：男 18 例，女 12 例；年龄 36~74 岁，平均 65.8 岁。左足 18 例，右足 12 例。糖尿病病程 15~37 年，平均 22.9 年。糖尿病足病程 1 个月~2 年，平均 1.0 年。根据 Wagner 分级：2 级 10 例，3 级 14 例，4 级 6 例。术前患者糖化血红蛋白为 5.2%~5.9%，平均 5.48%。踝肱指数为 0.66~1.12，平均 0.89。创面面积为 9.28~39.65 cm²，平均 21.60 cm²。

C 组：男 13 例，女 17 例；年龄 39~80 岁，平均 65.2 岁。左足 19 例，右足 11 例。糖尿病病程 10~40 年，平均 25.5 年。糖尿病足病程 1 个月~3 年，平均 1.28 年。根据 Wagner 分级：2 级 11 例，3 级 11 例，4 级 8 例。术前患者糖化血红蛋白为 5.1%~6.5%，平均 5.37%。踝肱指数为 0.69~1.15，平均 0.92。创面面积为 10.12~35.99 cm²，平均 23.04 cm²。

3 组患者性别、年龄、侧别、病程及术前糖化血红蛋白、创面面积、Wagner 分级等一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可

比性。3 组患者在既往治疗过程中，根据创面情况均接受清创换药、游离植皮或持续封闭式负压引流治疗，创面未愈合。

1.3. 自体 PRP 制备

因低温能延长凝血时间便于操控^[20]，故 PRP 制备全程温度控制在 -20°C 左右；严格无菌操作。根据创面大小抽取适量动脉血，通常为 20~50 mL，注入 PRP 专用离心机的离心管，第 1 次以离心半径 10 cm、2 000 r/min 离心 10 min，抽取最下层红细胞层至分界面下 3~5 mm 并弃之；将余下部分以离心半径 10 cm、2 200 r/min 离心 10 min 后，吸弃上清液，剩余部分即为 PRP。经检测，制备的 PRP 血小板计数为全血的 (6.2 ± 0.5) 倍。

1.4. 治疗方法

3 组于神经阻滞麻醉下彻底清创，清除坏死及不健康肉芽组织，包括坏死肌肉组织、无活性腱性组织及无血供坏死骨组织；彻底清除坏疽组织，A、B、C 组分别有 3、2、3 例趾坏疽，先行坏疽趾离断术。直至暴露创面新鲜组织后，创面止血，依次用双氧水、稀聚维酮碘溶液及生理盐水彻底冲洗。

彻底清创后，A 组用注射器抽取适量加入凝血酶激活后的自体 PRP（根据创面大小取 20~40 mL），分散注射于创面及创缘周围，然后用水凝胶敷料覆盖创面并包扎。B 组按照 1 mL:200 U 比例，用注射器抽取 5 mL 自体 PRP，加入 1 mL 氯化钙凝血酶（由 10% 氯化钙与 1 000 U 凝血酶

混合而成），根据创面形状制备 PRP 凝胶，均在 30 min 内完成制备。然后将 PRP 凝胶敷于创面，再用水凝胶敷料覆盖并包扎。C 组直接采用水凝胶敷料覆盖创面并包扎。之后 3 组每 3 天同上法治疗 1 次，每次治疗时清理创面坏死组织及渗出。待创面渗液减少、肉芽组织新鲜后，改为每周治疗 1 次；待创面坏死组织及渗出明显减少，肉芽组织新鲜丰富，创面面积明显缩小，炎症指标接近甚至达正常范围后，停止治疗。

1.5. 疗效评价指标

记录 3 组患者治疗次数、住院时间及 A、B 组 PRP 使用总量。治疗期间观察创面愈合以及感染控制情况，包括炎症指标（白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原）、创面分泌物细菌培养、创面及创周红肿疼痛缓解情况。首次清创后 3 个月，采用医用面积测量相机测量创面面积，按照以下公式计算创面愈合率，（原始创面面积－观测时间点测量面积）/原始测量面积×100%^[24]。

1.6. 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计软件进行分析。数据以均数±标准差表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK 检验；检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2. 结果

A、B、C 组治疗次数分别为（10.2±0.8）、（11.4±0.6）、（12.5±0.5）次，A、B 组 PRP 使用总量分别为（306±24）、（342±18）mL，组间

比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；A、B、C 组住院时间分别为 (40.5±1.8)、(62.1±2.3)、(88.6±1.4) d, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗过程中, 3 组创面坏死、渗出均逐渐减少, 创面逐渐缩小, 创面及创周红肿、疼痛均减轻; 白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原均逐渐下降, 并达正常范围; 创面分泌物细菌培养均减少甚至呈阴性; 以上情况 A 组均明显优于 B、C 组, B 组优于 C 组。首次清创术后 3 个月, A、B、C 组创面愈合率分别为 93.2%±0.8%、52.1%±1.1%、21.3%±1.3%, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

[Go to:](#)

3. 典型病例

A 组患者 男, 55 岁。因右足第 4、5 趾溃烂不愈合 3 月余于外院诊断为 2 型糖尿病性足坏疽, Wagner 4 级; 行右足坏疽趾离断术+坏死组织清创术。因创面继续坏死不愈合转至本院。入院后检查创面面积为 15 cm², 行彻底清创并自体刃厚皮片移植修复创面。术后创面皮片成活不良, 局部坏死渗液仍较多, 最终选择彻底清创后于创面及创周局部注射自体 PRP、水凝胶敷料覆盖创面, 每 3 天治疗 1 次; 待创面渗液减少、肉芽组织新鲜后改为每周注射 1 次。患者共注射 PRP 10 次, PRP 使用总量为 300 mL。注射 3 次后创面逐渐缩小, 首次注射 PRP 2 周后创面结痂愈合, 患者住院时间 39 d。首次清创术后 3 个月创面愈合率为 100%。见 [图 1](#)。



图 1

A typical case

典型病例

a. 治疗前； b. 彻底清创后； c. 游离植皮术后 2 周创面； d. 局部注射自体 PRP 治疗； e. PRP 治疗后 2 周创面愈合

a. Before treatment; b. After thorough debridement; c. The wound at 2 weeks after skin grafting; d. Local injection of autologous PRP; e. The wound healed at 2 weeks after PRP treatment

4. 讨论

糖尿病足溃疡属于常见慢性难愈合创面之一，由于血管神经病变和高糖毒性等多重因素介导，糖尿病足溃疡创面的微环境发生改变。其中，高糖毒性导致组织中生长因子分泌减少，各种修复细胞功能障碍甚至凋亡；血管病变致使足部局部血流量下降，组织处于缺氧状态；神经病变致使足部感觉障碍，局部受伤概率大大增加。而基质金属蛋白酶类在上述多重因素介导下增加，它能分解胶原蛋白，破坏修复细胞迁移活化所必需的支架，从

而抑制创面愈合^[14-15, 22]。PRP 促进糖尿病足溃疡愈合的机制主要有以下两方面：① PRP 中的血小板激活后能释放多种高浓度生长因子和细胞因子^[23-24]，如 PDGF、VEGF、EGF、TGF- β 、bFGF、IGF-1、骨连接素、骨钙素、纤维连接素、纤维蛋白原等，促进细胞分裂、加速细胞增殖，促进血管新生和神经修复^[25]，诱导骨基质^[26]和细胞外基质合成，为组织修复重建起到重要辅助作用^[27-31]。② PRP 中含有高浓度白细胞和血小板，为其发挥抗菌作用提供了重要条件^[32]。白细胞抗菌作用与其包含中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞有关。中性粒细胞被病原体、毒素等激活后，发生一系列炎症级联反应，通过趋化、吞噬和直接杀菌作用对病原体微生物进行杀伤；单核细胞进入组织后转变为巨噬细胞和树突状细胞，巨噬细胞能吞噬、清除病原菌，树突状细胞参与免疫反应，呈递抗原，诱导淋巴细胞产生特异性免疫反应；淋巴细胞在机体免疫反应过程中起重要作用，包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，它们在抗原刺激下被激活，并分别执行细胞免疫和体液免疫功能来发挥抗病原微生物的作用^[33]。而血小板释放的抗菌肽、 α 颗粒、趋化因子、过氧化物、免疫球蛋白等物质能够产生抗菌作用，这些物质可以直接抑制或杀灭病原体，也可以通过趋化和激活免疫细胞间接产生抗菌效应^[34-35]。此外，研究发现^[36]，与传统抗生素治疗相比，PRP 不可能诱导抗生素耐药性，并且 PRP 的抗微生物和促进创面愈合特性对预防感染有协同作用。

由于糖尿病足溃疡属于慢性难愈合创面，治疗时间长，愈合速度慢，故本研究将观察期定为首次清创术后 3 个月。本研究 A、B 组均采集患者自

体动脉血制备 PRP，与静脉血相比，动脉血含有大量营养物质，含氧量高，不携带机体代谢废物（如尿素等），对创面具有更好的滋养修复作用。单纯 PRP 凝胶覆盖创面后，其有效成分仅能作用在接触面，随着创面表面坏死渗出，PRP 凝胶被隔绝，即失去抗炎修复作用。而 PRP 注射不仅能在创面表面，还能在创面深部及周围，持续发挥抗炎修复作用，主要表现在以下方面：① 在创面及创周分泌生长因子促进细胞修复再生；② 内含大量纤维蛋白为修复细胞提供良好支架，刺激组织再生，收缩创面；③ 大量白细胞和单核细胞直接抑制或杀灭病原体，清除坏死细胞，起到有效的抗感染作用。

综上所述，PRP 由于富含多种生长因子及抗炎细胞，能有效促进糖尿病足溃疡创面愈合。与 PRP 凝胶覆盖创面相比，局部注射能使 PRP 中有效成分作用于创面表面并直达创面基底及创面交界区，更充分地发挥抗炎作用，加速创面愈合。但 PRP 制备方法尚无统一标准，离心次数及离心时间不同，制备的 PRP 浓度也不同，而不同浓度 PRP 对创面修复作用有无差异尚不明确；动脉血与静脉血制备的 PRP 有无差异也缺乏对比研究；PRP 中血小板激活并释放生长因子如何调控，各种生长因子间的相互作用及其对创面的调控机制亦不清楚。上述问题均有待进一步研究解决。

作者贡献：秦新愿负责数据收集整理、统计分析，文章撰写；王江宁负责研究设计及实施，并对文章的知识性内容作批评性审阅。

利益冲突：所有作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。课题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。

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伦理委员会批准。

[Go to:](#)

Funding Statement

首都临床特色应用研究与成果推广项目（Z171100001017070）

Capital Clinical Characteristic Application Research and Achievement
Promotion (Z171100001017070)

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
2. Kim CH, Moon JS, Chung SM, et al The changes of trends in the diagnosis and treatment of diabetic foot ulcer over a 10-year period: single center study. *Diabetes Metab J*. 2018;42(4):308–319. doi: 10.4093/dmj.2017.0076. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. World Health Organisation. The top 10 causes of death. World Health Organisation. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs310/en/>.
4. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):106–116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Geraghty T, LaPorta G Current health and economic burden of chronic diabetic osteomyelitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(3):279–286. doi: 10.1080/14737167.2019.1567337. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Hurlow JJ, Humphreys GJ, Bowling FL, et al Diabetic foot infection: a critical complication. *Int Wound J*. 2018;15(5):814–821. doi: 10.1111/iwj.12932. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Riaz M, Miyan Z, Waris N, et al Impact of multidisciplinary foot care team on outcome of diabetic foot ulcer in term of lower extremity amputation at a tertiary care unit in Karachi, Pakistan. *Int Wound J*. 2019;16(3):768–772. doi: 10.1111/iwj.13095. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kılıçoğlu ÖI, Demirel M, Aktaş Ş New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Rev*. 2018;3(5):269–277. doi: 10.1302/2058-5241.3.170073. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shin JY, Roh SG, Lee NH, et al Influence of epidemiologic and patient behavior-related predictors on amputation rates in diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(1):14–22. doi: 10.1177/1534734617699318. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. van Netten JJ, Baba M, Lazzarini PA Epidemiology of diabetic foot disease and diabetes-related lower-extremity amputation in Australia: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):101. doi: 10.1186/s13643-017-0488-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Jansen RB, Jørgensen B, Holstein PE, et al Mortality and complications after treatment of acute diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications*. 2018;32(12):1141–1147. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Raghav A, Khan ZA, Labala RK, et al Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(1):29–31. doi: 10.1177/2042018817744513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Georgescu DE, Mustăţea P, Mihalache O, et al Surgical management of diabetic neuropathy foot complications. *Chirurgia (Bucur)* 2018;113(5):634–643. doi: 10.21614/chirurgia.113.5.634. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Astasio-Picado Á, Mart EE, Martín BG. Comparison of thermal foot maps between diabetic patients with neuropathic, vascular, neurovascular, and no complications. *Curr Diabetes Rev*, 2019. [Epub ahead of print]
16. Whitman DH, Berry RL, Green DM Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294–1299. doi: 10.1016/S0278-2391(97)90187-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kim SJ, Kim EK, Kim SJ, et al Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1. doi: 10.1186/s13018-017-0693-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Xing D, Wang Q, Yang Z, et al Mesenchymal stem cells injections for knee osteoarthritis: a systematic overview. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1399–1411. doi: 10.1007/s00296-017-3906-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Smith RG Validation of Wagner’s classification: a literature review. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49(1):54–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Lamboo M, Poland DC, Eikenboom JC, et al Coagulation parameters of thawed fresh-frozen plasma during storage at different temperatures. *Transfus Med*. 2007;17(3):182–186. doi: 10.1111/j.1365-3148.2007.00729.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, et al The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care*. 2011;24(8):357–368. doi: 10.1097/01.ASW.0000403249.85131.6f. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. 韩莉, 伊力哈木江·依马木 糖尿病足病发病机制及诊疗现状 *医学综述* 2014;20(7):1259–1261. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.07.037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Anitua E, Orive G Endogenous regenerative technology using plasma and platelet-derived growth factors. *J Control Release*. 2012;157(3):317–320. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.11.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. 孙妍娜, 张荣明, 毛旭, 等 复合脂肪来源干细胞的脱细胞异种神经联合富血小板血浆修复兔面神经损伤的实验研究 *中国修复重建外科杂志* 2018;32(6):736–744. [[Google Scholar](#)]
26. 纪庆明, 杨育晖, 于庆巍, 等 富血小板血浆辅助前交叉韧带重建治疗的临床疗效分析 *中国修复重建外科杂志* 2017;31(4):410–416. doi: 10.7507/1002-1892.201611056. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Kang YH, Jeon SH, Park JY, et al Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(3-4):349–359. doi: 10.1089/ten.tea.2010.0327. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Mazzucco L, Borzini P, Gope R Platelet-derived factors involved in tissue repair-from signal to function. *Transfus Med Rev*. 2010;24(3):218–234. doi: 10.1016/j.tmr.2010.03.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Singla S, Singla S, Kumar A, et al Role of epidermal growth factor in healing of diabetic foot ulcers. *Indian J Surg*. 2012;74(6):451–455. doi: 10.1007/s12262-012-0447-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Souza TF, Andrade AL, Ferreira GT, et al Healing and expression of growth factors (TGF- β and PDGF) in canine radial ostectomy gap containing platelet-rich plasma. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2012;25(6):445–452. doi: 10.3415/VCOT-10-10-0146. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ruszkowska-Ciastek B, Sokup A, Socha MW, et al A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(6):575–581. doi: 10.1631/jzus.B1400024. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Kim HJ, Yeom JS, Koh YG, et al Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- α and IL-1. *J Orthop Res*. 2014;32(4):551–556. doi: 10.1002/jor.22532. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Li H, Li B PRP as a new approach to prevent infection: preparation and *in vitro* antimicrobial properties of PRP. *J Vis Exp*. 2013;(74):50351. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Deppermann C, Kubes P Platelets and infection. *Semin Immunol*. 2016;28(6):536–545. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Giraldo CE, Álvarez ME, Carmona JU Influence of calcium salts and bovine thrombin on growth factor release from equine platelet-rich gel supernatants. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2017;30(1):1–7. doi: 10.3415/VCOT-16-02-0026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Aggour RL, Gamil L Antimicrobial effects of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens. *Pol J Microbiol*. 2017;66(1):31–37. doi: 10.5604/17331331.1235227. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]