

· 综述 ·

蛆虫疗法在慢性创面中的应用研究进展

韩心怡¹ 吕国忠²¹南京中医药大学无锡中西医结合临床医学院 214041; ²江南大学附属医院(原无锡市第三人民医院)烧伤整形科 214041

通信作者:吕国忠, Email: 1340088355@qq.com



【摘要】 蛆虫疗法是利用蛆虫食用,以清除创面坏死组织,而对有血运的活体组织无任何不良影响的一种生物疗法。该疗法可通过多种机制促进创面愈合,早在几百年前就被用于创面的清创与治疗。随着抗生素的发现及应用,蛆虫疗法曾淡出医学界,但随着近年来抗生素的滥用及细菌的耐药性日渐增强,蛆虫疗法再次引起临床医师的广泛关注。本文对蛆虫疗法在慢性创面的应用进展进行综述。

【关键词】 伤口愈合; 蛆虫疗法; 慢性创面

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.017

Advances in the research of application of maggot therapy in chronic wounds

Han Xinyi¹, Lyu Guozhong²

¹Wuxi Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214041, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University (former Wuxi Third People's Hospital), Wuxi 214041, China

Corresponding author: Lyu Guozhong, Email: 1340088355@qq.com

【Abstract】 Maggot therapy is a kind of biological therapy that uses maggot to eat and remove the necrotic tissue of wounds, while it has no adverse effect on living tissue with blood supply. Besides, maggot therapy can promote wound healing through various mechanisms, which has been used for debridement and treatment of wounds as early as hundreds of years ago. With the discovery and application of antibiotics, maggot therapy faded out of the medical field once. However, with the abuse of antibiotics and increasing drug resistance of bacteria in recent years, maggot therapy attracts widespread attention of clinicians again. This article reviews the advances in the application of maggot therapy in chronic wounds.

【Key words】 Wound healing; Maggot therapy; Chronic wounds

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.017

蛆虫疗法又称幼虫疗法,是一种在不影响有血运的活体组织前提下,利用蛆虫将创面的坏死组织吞噬清除,且通过多种机制促进创面愈合的生物疗法^[1-2]。蛆虫早在几百年前就已被用于创面的清创与治疗^[3],随着抗生素的发现及应用,蛆虫疗法逐渐淡出医学界。近年来,由于抗生素的滥用及细菌耐药性增强,蛆虫疗法再次引起临床医师的广泛关注^[4]。本文对蛆虫疗法作用于慢性创面的具体机制等进行综述,为其进一步临床应用提供参考依据。

1 蛆虫疗法简介

蛆虫疗法选用的是丝光绿蝇特定属的幼虫,是传统中药材五谷虫的一种^[5]。据《本草求原》《本草便读》记载,该虫性寒、无毒,内服可健脾消积,经干燥研磨后,供搽敷外用,能治疗疔疮、唇疔和痈疽等感染性外科疾病。可见在我国,蛆虫被运用于外科疾病的治疗有很悠久的历史。在临床应用中,对蛆虫的虫卵和虫体进行双重消毒后,经过细菌学与病毒学检测,未检测到其中有细菌和病毒的存在^[6-7],说明蛆虫疗法的安全性较高。研究者运用蛆虫疗法进行创面治疗,未观察到患者有明显的医源性感染或全身过敏反应等^[4,8]。目前,美国、英国、德国等国家早已成立专门的生物治疗中心,以进行蛆虫疗法的研究、改进及推广应用。2004年1月,蛆虫成为第1个通过美国食品药品监督管理局(FDA)审批,作为医疗器械用于创面治疗的活体动物。同年2月,英国国家健康中心批准医师开立处方获得医用蛆虫,以开展蛆虫疗法。目前,蛆虫疗法在德国已通过FDA认证,并被纳入医疗保险常规治疗项目。虽然在中国国家食品药品监督管理局数据库中尚未查到已经获得注册的医用蛆虫(活体)作为医疗器械的同类、同种产品,但目前解放军东部战区空军医院^[9]、大连医科大学附属第一医院、大连市第四人民医院^[10]等国内多家医院在患者知情同意的前提下已开展这种生物疗法,该疗法在解放军东部战区空军医院已取得该院伦理委员会批准。因此蛆虫疗法是一种较为可行且安全的创面治疗方法。

医用蛆虫多选择三龄期幼虫,蛆虫在三龄期时体型较大、吞噬性较强、分泌功能相对旺盛,适合用于创面治疗^[8,11]。临床中常使用袋装蛆进行创面治疗。袋装蛆是将蛆虫放置在由高分子材料,如聚乙烯醇制成的袋子中,治疗时将袋装蛆放置于创面上48~72 h,蛆虫的分泌物、排泄物能够透过高分子材料袋消化坏死组织。袋装蛆的应用还可避免蛆虫逃逸,且使用便利^[12],减少了患者对蛆虫的恐惧心理,使蛆虫疗法被更多的患者接受,值得推广。

2 蛆虫疗法的清创作用

蛆虫疗法的清创作用可分为机械清创作用与酶学清创作用。在创面治疗中,蛆虫可发挥创面清道夫的作用,通过食用坏死组织、细胞碎片和创面渗出物,从而加快创面愈合。大量临床随机对照试验表明,蛆虫疗法运用次数越多,创面愈合速度越快。蛆虫进食时紧密贴附于创面,不仅可发挥吞噬、消化坏死组织及病原微生物的作用,同时蛆虫在创面上的爬行蠕动,作为一种物理刺激,促使创面产生浆液性渗出,

创面的液体增加,使附着于创面上的坏死组织与病原微生物被敷料吸附,在换药时一并被清除,从而发挥机械清创作用。

蛆虫分泌物、排泄物中含有胰酶、胰凝乳蛋白酶和胶原酶等各种蛋白水解酶^[13-15]。这些酶可以有针对性地将创面坏死组织通过降解作用分解成半液状泡沫,达到有效的清创,同时对健康组织不产生不利影响^[16]。酶学清创作用对加快创面坏死组织的溶解及清除有重要意义^[17]。

Courtenay 等^[8]运用蛆虫疗法治疗 70 例腿部慢性创面患者,每次 48 ~ 72 h,共应用 3 次后,创面坏死组织面积减少 68%。Sherman^[11]将蛆虫疗法与常规换药分别用于治疗 6 例糖尿病患者下肢溃疡创面,结果表明使用蛆虫疗法的创面在治疗第 9 天坏死组织面积减少了 50%,而使用常规换药治疗的创面达到这一治疗效果需要 29 d;在治疗 4 周后,使用蛆虫疗法的创面的坏死组织被完全清除,而使用常规换药治疗的创面治疗 5 周后仍有超过 33% 的创面被坏死组织覆盖。这些病例说明蛆虫疗法的清创作用是确切有效的。

3 蛆虫疗法的促创面愈合作用

3.1 抗菌作用

蛆虫一般在腐烂的动物尸体等大量细菌滋生的环境中生长,以食用腐败组织为生,并且能够稳定地生存、传代。蛆虫之所以能够免受细菌、真菌、病毒等多种病原微生物的入侵,是因为蛆虫体内由多种抗菌活性物质构成的特殊免疫防御体系发挥了作用。国内外学者利用蛆虫抗菌的特点,运用蛆虫疗法治疗各种慢性创面,以更快控制创面感染。

蛆虫抗菌的作用机制还不明确,可能是以下几个方面的协同作用:(1)蛆虫吞噬并消化创面上的细菌等病原微生物,降低创面细菌负荷,控制创面感染。(2)蛆虫的分泌物、排泄物中含有碱性物质氨,创面的 pH 值升高,为酶发挥作用提供了一个最佳环境,并且该碱性环境不利于多种细菌繁殖,从而控制创面感染。同时蛆虫分泌物、排泄物具有抗真菌特性^[18],Evans 等^[19]通过 CFU 测定法和光密度测定法显示,蛆虫分泌物、排泄物表现出显著的抗真菌特性,并且具有高度热稳定性和抗冻干的抗真菌组分。(3)防御素是在昆虫中广泛存在的抗微生物肽,研究者在蛆虫分泌物、排泄物内也分离出一种被称为萤光素(lucifensin)的抗微生物肽^[20]。该抗微生物肽为环状多肽,含有 40 个氨基酸残基,分子内有 3 个二硫键,这种于蛆虫多种组织、器官中存在的多肽被研究者认为是蛆虫发挥抗菌作用的主要物质,它具有良好的水溶性、热稳定性、广谱抗菌性和分子量低等特点,并且仅对原核细胞和发生病变的真核细胞起作用。抗微生物肽的抗菌机制主要包括细胞膜损伤机制和细胞内损伤机制 2 种。赞成细胞膜损伤机制的研究者认为,这些抗微生物肽大多数属于分子量低于 5×10^3 的阳离子抗微生物肽类,在与生物膜或模拟生物膜的环境,如人工制造的脂质体或十二烷基硫酸钠相互作用后,大多数能够折叠成高度两亲性构象^[21]。在抗微生物肽分子中经常出现带正电荷的氨基酸残基,如精氨酸和赖氨酸,这些残基能使抗微生物肽与病原体细胞膜的阴离子磷脂相互作用,将抗微生物肽整合到病原体细胞膜的脂质双分子层中,并通过不同模式破坏病原体细胞膜结构,使病原体细胞质成分泄漏,最终导致病原体死亡,从

而发挥抗菌作用。赞成细胞内损伤机制的研究者认为,抗微生物肽会干扰病原体细胞代谢或与特定的关键细胞内靶点相互作用,例如阻断 DNA 以及蛋白质合成以杀灭细菌或抑制细菌增殖^[22]。

3.2 抗细菌生物膜(BF)作用

BF 是指细菌黏附于创面,将其自身包绕于自体分泌的多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等物质中而形成的一种膜样细菌聚集物。BF 不但增加了细菌耐药性,而且可导致创面持续性感染及难以愈合等临床问题。蛆虫分泌物、排泄物能够有效阻止 BF 的形成,或者破坏 BF^[23]。此作用是多种不同的机制共同作用的结果。Valachova 等^[24]确定了 5 种新的蛆虫推定蛋白酶,并证明它们可在蛆虫疗法应用期间分泌到创面中。Brown 等^[25]观察到,蛆虫分泌物、排泄物中存在的核酸酶可以消化与铜绿假单胞菌生物膜形成相关的 DNA。Harris 等^[26]观察到蛆虫分泌物、排泄物中的胰凝乳蛋白酶可以破坏蛋白质黏附素介导的葡萄球菌生物膜形成,并观察到一种对表皮葡萄球菌生物膜具有抗菌活性的分子,该分子似乎具有蛋白酶或氨基葡萄糖苷酶活性。另有研究者指出,蛆虫分泌物、排泄物中具有分解金黄色葡萄球菌生物膜作用的潜在分子是属于丝氨酸蛋白酶组的蛋白酶^[27]。然而,蛆虫分泌物、排泄物中具有抗 BF 作用的分子的确切结构尚不清楚。总之蛆虫分泌物、排泄物可明显抑制细菌形成 BF,并将其清除,以降低细菌耐药性,减轻创面的细菌负荷,从而控制创面感染。王寿宇^[7]运用蛆虫疗法治疗 6 例经外敷头孢哌酮和常规清创换药治疗无效的糖尿病足溃疡患者,应用蛆虫疗法之前创面分泌物细菌培养结果为金黄色葡萄球菌,经蛆虫疗法治疗后创面分泌物细菌培养结果为阴性,创面坏死组织被彻底清除,有大量新鲜的肉芽组织生长。

3.3 抗炎作用

慢性创面为无法较快经历创面愈合的炎症期、增殖期和恢复期 3 个主要阶段,而长时间保持在失控的炎症阶段的创面。补体系统的激活在组织损伤的先天性免疫应答中发挥关键作用^[28],这对于正常的创面愈合是必需的,但是不恰当的补体系统的激活可能会导致炎症持续时间延长,使组织持续损伤并且阻碍创面愈合^[29]。

Cazander 等^[30]的体外研究观察到,蛆虫分泌物、排泄物以剂量依赖性方式减少患者血清中的补体活化,推测可能是由于蛆虫分泌物、排泄物通过降解补体成分 C3 和 C4,减轻了创面炎症反应,促进了创面愈合。另外,蛆虫分泌物、排泄物可抑制促炎介质如活性氧物质和补体系统组分的产生、表达和甲酰-亮氨酸-甲硫氨酸肽诱导的嗜中性粒细胞向创面区域迁移。因此,蛆虫分泌物、排泄物可能通过抑制慢性创面持续的炎症反应和组织分解,从而促进创面愈合。

3.4 促进 ECM 重构和 Fb 增殖、迁移

肉芽组织富含 Fb,而 Fb 是产生胶原蛋白、弹性蛋白和纤连蛋白及 ECM 的主要细胞^[31]。当组织受到损伤时,附近的 Fb 分化成肌 Fb,促进创面收缩,Fb 也可分泌蛋白酶。研究表明,蛆虫分泌物、排泄物中含有的主要蛋白酶是丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶,这些酶在创面愈合过程中发挥关键作用,通过分解损伤的蛋白质,重新形成 ECM,促进新的组织形成和创面闭合^[17,32]。另外,该研究表明蛆虫分泌物、

排泄物可溶解纤维蛋白凝块,降解层粘连蛋白、I型和III型胶原蛋白及纤连蛋白^[17]。因此,蛆虫分泌物、排泄物可通过其蛋白酶分解损伤的蛋白质重构ECM来促进创面愈合。

创面修复是一个复杂的过程,需要多种组织和细胞的协同作用,包括细胞的增殖、迁移及创面部位的生长因子和基质的信号传递。在这些修复机制中,一个关键过程是Fb、内皮细胞等细胞从创面周边向创面中心迁移。因此,任何能促进修复细胞迁移的外力,都可以促进创面愈合。Fb通过细胞表面受体整合素与ECM相互作用,ECM内的生长因子和细胞因子可促进Fb增殖和改变形态。研究表明,蛆虫分泌物、排泄物中的丝氨酸蛋白酶可降解胶原和纤连蛋白,从而降低细胞与ECM之间的机械张力,有利于Fb增殖迁移和纤维组织重构,促进创面愈合^[33]。

3.5 促进血管生成

常驻表皮KC和真皮细胞(包括Fb和真皮微血管细胞)从创面边缘迁移到创面床中是创面愈合中的关键步骤。目前广泛研究的调节细胞迁移的信号转导通路是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K):蛋白激酶B1(Akt1)和MAPK激酶1/2:细胞外信号调节激酶1/2通路。蛆虫分泌物、排泄物主要通过激活PI3K: Akt1信号转导通路,诱导人微血管内皮细胞的迁移,而不影响其增殖,从而发挥促进血管生成作用,促进创面愈合。

蛆虫分泌物、排泄物在创面治疗过程中除可减少TNF- α 、IL-12p40、巨噬细胞移动抑制因子、促炎性细胞因子的产生之外,还可增加抑炎性巨噬细胞中促血管生成生长因子,如碱性FGF和VEGF的产生,最终使单核细胞分化为促血管生成性巨噬细胞,而非促炎性巨噬细胞,以促进血管生成。蛆虫分泌物、排泄物在体外则以剂量依赖性的方式增加人脐静脉内皮细胞的增殖,从而促进血管生成,增加创面中VEGF受体2的表达,提高CD34、CD68的水平^[34]。

4 蛆虫疗法的其他优势

蛆虫疗法除了前文中提及的优势外,与其他治疗方式比较,还有如下优势:(1)适用人群广泛,包括门诊和住院患者、可独立行走的和卧床患者,合并症多、病情较重、无法耐受手术清创的患者均可应用^[35],但化脓性关节炎可能不是蛆虫疗法的适应证。(2)可显著降低截肢率。日本的一个医疗团队的研究表明,蛆虫疗法对具有严重肢体缺血患者的创面床准备具有积极作用,可改善患肢血运,降低患者截肢率^[36]。(3)不良反应少,创面愈合后瘢痕较轻。巴西米那斯州圣路易斯医院的研究者近几年一直致力于应用蛆虫疗法治疗患者感染创面的临床研究,结果表明,使用蛆虫疗法的患者创面恢复较快,且创面愈合后瘢痕表浅。(4)治疗费用少,尤其适用于贫困地区及广大发展中国家患者的慢性创面治疗^[37]。在泰国进行的一项回顾性队列研究及荟萃分析显示,蛆虫疗法相较于常规治疗方法使慢性创面的愈合率提高20%,且治疗费用更低^[38]。

5 总结与展望

我国早已将蛆虫用于创面治疗,如今蛆虫疗法治疗慢性创面的效果得到了更多人的认可。但为建立让大众认可的

临床疗效标准及应用指南,还需要进行大量的前瞻性随机对照试验。此外,对于蛆虫疗法清除创面坏死组织、促进创面愈合的机制尚不十分明确,需大力开展相关的分子机制研究,这样才能让蛆虫疗法更容易为大众所接受。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sherman RA. Maggot therapy for foot and leg wounds[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2002, 1(2): 135-142. DOI: 10.1177/1534734602001002009.
- [2] Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, et al. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential [J]. Postgrad Med J, 2007, 83(980): 409-413. DOI: 10.1136/pgmj.2006.055905.
- [3] Dumville JC, Worthy G, Bland JM, et al. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial [J]. BMJ, 2009, 338: b773. DOI: 10.1136/bmj.b773.
- [4] Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care [J]. Am J Clin Dermatol, 2001, 2(4): 219-227. DOI: 10.2165/00128071-200102040-00003.
- [5] 蔺瑞, 边海旭, 郭超, 等. 五谷虫的药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(4): 558-561. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.35.
- [6] Sherman RA, Wyle FA. Low-cost, low-maintenance rearing of maggots in hospitals, clinics, and schools [J]. Am J Trop Med Hyg, 1996, 54(1): 38-41. DOI: 10.4269/ajtmh.1996.54.38.
- [7] 王寿宇. 中药五谷虫对感染创面抗菌作用的临床与分子机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2008.
- [8] Courtenay M, Church JC, Ryan TJ. Larva therapy in wound management [J]. J R Soc Med, 2000, 93(2): 72-74. DOI: 10.1177/014107680009300206.
- [9] 陈金安, 张洁, 孙新娟, 等. 蛆虫清创治疗联合血管腔内成形术对糖尿病足创面的疗效 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(8): 1715-1719. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.020.
- [10] 姚延龙. 五谷虫生物清创法治疗湿热毒蕴型糖尿病足溃疡的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [11] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy [J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 446-451. DOI: 10.2337/diacare.26.2.446.
- [12] Gilead L, Mumcuoglu KY, Ingber A. The use of maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in hospitalised and ambulatory patients [J]. J Wound Care, 2012, 21(2): 78, 80, 82-85. DOI: 10.12968/jowc.2012.21.2.78.
- [13] Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, et al. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds: larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection [J]. Bioessays, 2013, 35(12): 1083-1092. DOI: 10.1002/bies.201300071.
- [14] Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 592419. DOI: 10.1155/2014/592419.
- [15] Pöppel AK, Kahl M, Baumann A, et al. A Jonah-like chymotrypsin from the therapeutic maggot *Lucilia sericata* plays a role in wound debridement and coagulation [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2016, 70: 138-147. DOI: 10.1016/j.ibmb.2015.11.012.
- [16] Pritchard DI, Brown AP. Degradation of MSCRAMM target macromolecules in VLU slough by *Lucilia sericata* chymotrypsin 1 (ISP) persists in the presence of tissue gelatinase activity [J].

- Int Wound J, 2015, 12 (4): 414-421. DOI: 10.1111/iwj.12124.
- [17] Chambers L, Woodrow S, Brown AP, et al. Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the green-bottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds[J]. Br J Dermatol, 2003, 148(1):14-23.
- [18] Pöppel AK, Koch A, Kogel KH, et al. Lucimycin, an antifungal peptide from the therapeutic maggot of the common green bottle fly *Lucilia sericata*[J]. Biol Chem, 2014, 395(6):649-656. DOI: 10.1515/hsz-2013-0263.
- [19] Evans R, Dudley E, Nigam Y. Detection and partial characterization of antifungal bioactivity from the secretions of the medicinal maggot, *Lucilia sericata*[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(3):361-368. DOI: 10.1111/wrr.12287.
- [20] Čeřovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: the story behind maggot therapy [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2014, 7(3):251-264. DOI: 10.3390/ph7030251.
- [21] Brown KL, Hancock RE. Cationic host defense (antimicrobial) peptides[J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(1):24-30. DOI: 10.1016/j.coi.2005.11.004.
- [22] Giuliani A, Pirri G, Nicoletto SF. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics [J]. Centr Eur J Biol, 2007, 2(1):1-33. DOI:10.2478/s11535-007-0010-5.
- [23] Bohova J, Majtan J, Majtan V, et al. Selective antibiofilm effects of *Lucilia sericata* larvae secretions/excretions against wound pathogens[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:857360. DOI:10.1155/2014/857360.
- [24] Valachova I, Majtan T, Takac P, et al. Identification and characterisation of different proteases in *Lucilia sericata* medicinal maggots involved in maggot debridement therapy [J]. J Appl Biomed, 2014, 12(3):171-177. DOI:10.1016/j.jab.2014.01.001.
- [25] Brown A, Horobin A, Blount DG, et al. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm [J]. Med Vet Entomol, 2012, 26(4):432-439. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2012.01029.x.
- [26] Harris LG, Nigam Y, Sawyer J, et al. *Lucilia sericata* chymotrypsin disrupts protein adhesion-mediated staphylococcal biofilm formation[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(4):1393-1395. DOI:10.1128/AEM.03689-12.
- [27] van der Plas MJ, Dambrot C, Dogterom-Ballering HC, et al. Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(5):917-923. DOI: 10.1093/jac/dkq042.
- [28] Cazander G, Jukema GN, Nibbering PH. Complement activation and inhibition in wound healing[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012:534291. DOI:10.1155/2012/534291.
- [29] Tamura T, Cazander G, Rooijackers SH, et al. Excretions/secretions from medicinal larvae (*Lucilia sericata*) inhibit complement activation by two mechanisms[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(1):41-50. DOI: 10.1111/wrr.12504.
- [30] Cazander G, Schreurs MW, Renwarin L, et al. Maggot excretions affect the human complement system [J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(6):879-886. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00850.x.
- [31] Eckes B, Nischt R, Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2010, 3:4. DOI: 10.1186/1755-1536-3-4.
- [32] Kahl M, Gökçen A, Fischer S, et al. Maggot excretion products from the blowfly *Lucilia sericata* contain contact phase/intrinsic pathway-like proteases with procoagulant functions[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(2):277-288. DOI: 10.1160/TH14-06-0499.
- [33] Polakovičova S, Polák Š, Kuniaková M, et al. The effect of salivary gland extract of *Lucilia sericata* maggots on human dermal fibroblast proliferation within collagen/hyaluronan membrane in vitro: transmission electron microscopy study [J]. Adv Skin Wound Care, 2015, 28(5):221-226. DOI: 10.1097/01.ASW.0000461260.03630.a0.
- [34] Sun X, Chen J, Zhang J, et al. Maggot debridement therapy promotes diabetic foot wound healing by up-regulating endothelial cell activity[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(2):318-322. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.009.
- [35] Sun X, Jiang K, Chen J, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers [J]. Int J Infect Dis, 2014, 25:32-37. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.03.1397.
- [36] Nishijima A, Gosho M, Yoshida R, et al. Effective wound bed preparation using maggot debridement therapy for patients with critical limb ischaemia[J]. J Wound Care, 2017, 26(8):483-489. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.8.483.
- [37] Mirabzadeh A, Ladani MJ, Imani B, et al. Maggot therapy for wound care in Iran: a case series of the first 28 patients[J]. J Wound Care, 2017, 26(3):137-143. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.3.137.
- [38] Wilarusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis[J]. Asian J Surg, 2014, 37(3):138-147. DOI: 10.1016/j.asjsur.2013.09.005.

(收稿日期:2018-05-19)

本文引用格式

韩心怡, 吕国忠. 蛆虫疗法在慢性创面中的应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(6):477-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.017.

Han XY, Lyu GZ. Advances in the research of application of maggot therapy in chronic wounds[J]. Chin J Burns, 2019, 35(6):477-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.017.