

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.049

蛆虫清创疗法在难愈性感染创面的临床应用

夏效泳¹ 范媛媛² 史宗新¹ 于远洋¹ 孔祥禄¹ 王江宁³

(1 首都医科大学良乡教学医院 北京 102401; 2 北京大学第一医院 北京 100034; 3 首都医科大学附属世纪坛医院 北京 100038)

摘要: 蛆虫治疗感染创面已有近千年的历史,始载于《本草纲目》,具有良好的疗效。20 世纪 40 年代以后,随着抗生素的广泛使用,蛆虫治疗感染创面的方法逐渐被遗弃。但是随着抗生素的滥用,以及细菌严重耐药性的出现,使得人们开始重新审视这种古老而又充满生机的方法。在难愈性感染创面的治疗过程中,蛆虫通过多种作用机制能够促进创面的愈合,清除大量的坏死组织,促进肉芽组织生长,并有显著的抑菌作用。蛆虫通过多种作用机制协同作用能够促进难愈性感染伤口的愈合,值得进一步的临床研究及推广。本文广泛查阅近年国内外相关文献进行回顾与综合分析。对蛆虫清创疗法在难愈性感染创面的临床应用进行综述。

关键词: 难愈性创面;创面修复;蛆虫清创疗法;作用机制

中图分类号: R282.74; R632.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7186-04

The Clinical Application of Maggot Debridement Therapy in the Refractory Infectious Wound

XIA Xiao-yong¹, FAN Yuan-yuan², SHI Zong-xin¹, YU Yuan-yang¹, KONG Xiang-lu¹, WANG Jiang-ning³

(1 Liangxiang Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing, 102401, China; 2 The First Hospital of Peking Hospital, Beijing, 100034, China; 3 Shijitan affiliated hospital of Capital Medical University, Beijing, 100038, China)

ABSTRACT: Treating infected wounds by maggot, which has a history of nearly one thousand years, was first recorded by the 《Compendium of Materia Medica》, and it had good treatment effect. Since the nineteen forties, with the widespread use of antibiotics, the maggot therapy for infected wounds was gradually abandoned. But with the abuse of antibiotics, and the emergence of serious bacterial drug resistance, people began to re-examine this methods which was ancient but full of vitality. In the course of the treatment of refractory infected wound, maggots could promote wound healing by a variety of mechanisms, clear a lot of necrotic tissue, and promote the growth of granulation tissue, and they have a significant inhibitory effect. Maggots could promote the healing of refractory infected wounds by multiple mechanisms of synergy, and be worthy of further clinical research and promotion. The related biomedical research materials at home and broad were consulted and analyzed to introduce the mechanism of the maggot debridement therapy in the refractory infected wounds.

Key words: Refractory wound; Wound repair; Maggot debridement therapy; Mechanism of action

Chinese Library Classification(CLC): R282.74; R632.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7186-04

前言

难愈性感染创面的愈合是一个复杂的过程,也是外科医生不得不面对的棘手的问题,同时随着抗生素的广泛滥用和细菌的耐药情况日渐严重,以及慢性创面愈合理论——“创面床准备”观念的深入,生物蛆虫清创疗法作为外科治疗的一项新选择,日益引起了外科医生的兴趣。现本文对难愈性感染创面的愈合过程,及其生物蛆虫清创疗法应用于感染创面时的具体作用机制进行综述探讨,为其进一步临床应用提供参考依据。

1 难愈性创面的愈合

难愈性创面目前尚无明确的定义,通常可以理解为由于内在或外界因素作用下创面不能通过正常的愈合进程达到愈合,

进入一种病理性炎症反应状态,从而导致创面经久难愈^[1]。实际上创面愈合呈现连续的阶联反应,通常可以分为出血、炎症、肉芽组织形成和组织塑型 4 个相互联系的过程。而难愈性创面愈合过程中局部呈现延长的炎性阶段,其创面局部炎性反应强度较低,炎症时间延长,不能进入增生期,创面肉芽组织形成不足,已形成的肉芽组织老化,缺乏新生血管长入,缺乏创面愈合所需要的阶联反应^[2]。常见的难愈性创面有压疮、静脉性或动脉性溃疡、糖尿病足溃疡、以及各种慢性感染性创面,这些创面是难以自然愈合的。在处理这些难愈性创面的过程中,除了注意患者的全身及局部情况外,还必须重视对创面本身正确处理,促使难愈性慢性创面愈合。基于对慢性创面的病理性愈合过程国外近年来提出了“创面床准备(Wound bed preparation, WBP)的概念,即:根据导致创面发生的全身情况、局部情况以及创面分期的评估,着重于去除创面的细菌性、坏死性、细胞性负荷;应用敷料、生长因子、酶类等主动创造一个相对适宜的创面微环境,加速创面愈合或为进一步的手术治疗做好准备的系列过程^[3-5]。”创面床准备”是一个全新的概念,不但考虑了慢性

作者简介:夏效泳(1986-),男,硕士,医师,主要研究方向:创伤骨科, E-mail: xi Xiaoyong68@163.com

(收稿日期:2014-04-10 接受日期:2014-04-30)

创面病理性愈合的整体过程,同时也兼顾了创面愈合各个时期所需的条件,而且这个概念使慢性创面的局部处理与急性创面区分开来,成为了一个相对独立而又系统的过程^[6]。"创面床准备"对创面总体的要求是:识别和清除创面愈合的屏障,促进创面的愈合。要求具体应对不同的慢性创面,采用不同的处理。"创面床准备"的概念已经成为伤口处理的一种系统方法,它的原则包括:组织的处理(tissue,T),感染或炎症反应的控制(infection/inflammation,I),湿度平衡的维持(moisture,M)和促进伤口边缘收缩和上皮形成(edge,E),简称TIME原则^[7,9]。在各种难愈性感染创面的清创及其治疗中蛆虫清创疗法(maggot debridement therapy MDT)越来越受到很多临床学者的青睐。蛆虫清创疗法中的蛆虫吃掉坏死、感染组织,杀死及抑制细菌生长,使坏死组织崩解液化保持伤口的湿度,促进肉芽组织生长的作用完全符合慢性创面病理性愈合过程的创面床准备的TIME原则。

2 蛆虫清创疗法(MDT)在难愈性创面的应用

2.1 蛆虫的物理清创作用

蛆虫清创疗法(maggot debridement therapy MDT)又称幼虫清创(larval therapy, LT),是一种古老的清创方式,利用蛆虫以腐败组织为食物,不消化健康的人体组织,更对有血运的活体组织无任何影响的特点,清除创面的坏死组织^[10]。有一些种类的蝇的幼虫能侵袭创缘或体表黏膜,导致人类蝇蛆病,因此并非所有蝇类的幼虫均可临床使用。临床上用于蛆虫清创疗法治疗感染创面的蛆虫主要是丝光绿蝇的幼虫,这种蝇的幼虫是严格腐生,不能消化健康的人体组织^[11,12]。临床应用于创面或伤口内部的蛆虫必须是经过虫卵、虫体双重消毒的,而且经过细菌学、病毒学检验,证实无细菌与病毒存在,这是防止交叉感染的前提^[10,11]。蛆虫的口器中有一对下颚,可使其紧密贴附于组织,并刮食腐败、变性的组织,进食充分后,幼虫的体积会迅速增加,同时蛆虫还能够有效地刺激新鲜肉芽组织的形成^[13]。在置入伤口平均48-72小时后取出时,发现蛆虫体积均比置入创面前增大2~3倍^[14]。而且蛆虫还有快速大量吞食并消化细菌的能力,蛆虫在创面的不断爬行,同样能够刺激肉芽组织的生长从而促进伤口愈合^[15]。蛆虫能够分泌多种蛋白水解酶,包括亮氨酸氨基肽酶、丝氨酸蛋白酶、胶原酶、羧肽酶A和B等,这些酶均具有很强的降解作用,能够将坏死组织分解成半液状泡沫,然后进行消化清除,在加速创面腐败组织的消化及清除上起了重要的作用^[16]。Courtenay等用蛆虫清创疗法治疗了70例腿部溃疡患者,主要包括动脉性或静脉性溃疡、糖尿病足溃疡等,在蛆虫每次应用48-72小时,平均应用3次以后,伤口内部坏死组织面积由52 cm²降至16 cm²,坏死组织面积减少了68%,取得了明显的清创效果^[17]。Sherman等将蛆虫清创疗法应用于糖尿病足溃疡患者的伤口内部,48小时一个疗程,每周应用1-2次,坏死组织面积在治疗前为5 cm²,占伤口总面积的38%,在治疗的第9天坏死组织面积减少了50%,在第14天时平均吃掉了4.1 cm²的坏死组织,坏死组织面积仅占伤口总面积的7%^[18]。蛆虫在充满坏死组织碎片的创面内蠕动有助于对创面的清理,并且蛆虫下颌刺入伤口组织,可分解细胞膜,促进蛋白酶向内渗透,这些机制共同参与对创面的清理^[19]。

2.2 蛆虫的化学治疗作用

2.2.1 抗感染作用 蛆虫主要生长在腐尸和腐烂的鱼肉等含有大量细菌的环境中,以腐败组织为食物,虽然蛆虫生活在病原微生物较多的环境中,但它自身不得病,可见蝇体自身具有独特的免疫防御体系。研究发现多种抗菌活性物质构成了蝇蛆类特殊免疫防御机制,使其能够长期稳定地生存而免受细菌、真菌、病毒、肿瘤细胞和寄生虫等侵袭^[20]。国内外学者利用蛆虫的抗感染的特性,将蛆虫清创疗法应用于各种感染创面,能够使创面的感染得到更快的控制^[21,22]。蛆虫吞噬细菌后产生的分泌物能够杀死耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)以及其他各种耐药菌,并取得了较好的临床效果^[23,24]。这样就显著减少了感染创面的抗生素使用时间和医疗费用,减少了细菌耐药性的产生。蛆虫抗感染的确切作用机制还不明确,可能是以下几个方面协同作用:(1)蛆虫对伤口内的细菌和坏死组织一起进行了吞噬、消化,随之细菌被杀灭^[25]。(2)蛆虫在创面的不断蠕动刺激创面产生浆液性渗出,同时蛆虫自身的分泌物以及消化坏死组织后的分泌物均增加了创面的液体,使定植于创面上的细菌被不断产生的渗出液机械冲洗,并由敷料吸附,换药时随之被清除。(3)蛆虫的分泌物、排泄物中含有氨,提高了创面的pH值,使其偏碱性,而碱性环境不利于多种细菌繁殖^[26]。(4)Cerovsky V.等^[27]在蝇蛆分泌物内分离出一种含有40个氨基酸残基,分子内有3个二硫键的多肽,它存在于蝇蛆多种组织、器官中,他们认为此多肽是蛆虫主要的抗感染物质。同时研究发现此类抗菌肽具有热稳定性、强碱性、水溶性、广谱抗菌性和相对分子量低等特点,其具有独特的抗菌机制:仅仅作用于原核细胞和发生病变的真核细胞,对真核细胞几乎没有作用,且不易产生耐药性^[28,30]。抗菌肽分子能够在细菌细胞质膜上穿孔,从而形成离子孔道,导致细菌细胞膜结构破坏,引起细胞内水溶性物质大量渗出,最终导致细菌的死亡。

另外绿蝇蛆虫肠道内存在一种共生菌-奇异变形杆菌,能够产生一些具有抗菌活性的物质如苯乙酸、苯乙醛^[31]。国内学者将蛆虫分泌物做抗菌实验,发现其对金黄色葡萄球菌有较强的抗菌作用,其抗菌能力强于头孢哌酮;同时将蛆虫应用于经头孢哌酮及常规换药无明显疗效的伴金黄色葡萄球菌感染的糖尿病足溃疡创面,结果平均治疗12天后,溃疡创面坏死组织基本清创干净,大量肉芽组织生长,创面表面无细菌生长^[32]。同时Thomas等研究显示蛆虫清创疗法对多种抗生素耐药的耐金黄色葡萄球菌(MRSA)具有明显的抑制作用^[23]。

2.2.2 促进肉芽组织生长,促进创面愈合 蛆虫在创面的蠕动能够刺激肉芽组织形成,同时蛆虫分泌物作用于溃疡创面,能够促进毛细血管及成纤维细胞增生,形成胶原纤维,促进上皮组织的新生,明显改善微循环,为组织修复提供所必需的氧及丰富的营养物质,从而有利于伤口愈合^[33,34]。并且蛆虫肠道分泌物及血淋巴液含多种生长因子,如表皮生长因子、白细胞介素6等,能够促进组织生长^[35]。蛆虫分泌物还可刺激成纤维细胞移动,诱导细胞变形,重塑细胞之间基质;蛆虫分泌的尿囊素及碳酸氨可使创面pH由酸性变为中性或弱碱性,也可促进肉芽组织生长^[36]。Courtenay等用蛆虫清创疗法治疗了70例腿部溃疡患者,平均治疗9天后,伤口内部肉芽组织面积由治疗前的8 cm²迅速长到29 cm²,生长的肉芽组织的面积接近治疗前面

积的3倍^[17]。Armstrong等在一组住院病人的关于混合型足部坏死伤口的对照研究中,证实蛆虫清创治疗组患者需要抗生素治疗的天数减少,比对照组患者伤口提前了4周愈合,大大的促进了伤口愈合的速度^[17]。

2.2.3 阻止并清除生物被膜 细菌生物薄膜(Bacterial biofilm, BF)是指细菌粘附于接触表面,分泌多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等,将其自身包绕其中而形成的大量细菌聚集膜样物。近年来大量的研究证实,人类的许多慢性和难治性感染大都与细菌生物膜有关,据美国疾病预防控制中心(CDC)专家估计,65%以上的人类细菌感染与生物膜有关。生物被膜不仅仅是引起细菌耐药,而且是持续感染及伤口不愈等的原因。蛆虫的分泌物/排泄物能够阻止各种细菌的生物被膜的形成,最大降低效率可达92%以上^[38],此作用需要多种不同的分子共同作用,同时与蛆虫分泌物/排泄物的抗菌作用无关,而且Mariena等发现蛆虫的分泌物/排泄物对金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌的生物被膜的作用剂量及效果是不同的^[39]。蛆虫分泌物/排泄物明显阻止了细菌生物被膜的形成,并将其清除,降低了细菌的耐药性,加速了细菌的清除,降低了伤口的感染。

3 小结与展望

事实上,我们中医应用蛆虫治疗感染创面已有近千年的历史,使用方法主要是干粉外用。蛆虫,中医学称为五谷虫,为丽蝇科丝光绿蝇、大头金蝇或其它近缘昆虫的幼虫。始载于《本草纲目》,其虫目第四十卷指出:"蛆,蝇之子也。粪中蛆:治小儿诸疳积疔疮,热病谵妄,毒疮作吐。泥中蛆:治目赤,洗净,晒研贴之。马肉蛆,治疗针、箭入肉中。蛤蟆肉蛆:治疗小儿诸疳。凡疔疮、糜烂可用五谷虫研末,香油调而外敷。鲜者更妙,取咸寒解毒,蠕动攻散也。"据中国医药《本草求源》、《本草便读》记载,该虫性寒、无毒,入脾、胃经。经干燥研磨后,供搽敷外用,能治疗疔疮、唇疔和疔疽等感染性外科疾病。《中药志》、《东北动物药》、《中国动物药》均以五谷虫之名收录入药^[40]。中医学发现,作为传统中药材的五谷虫外敷有治疗疔疮的作用。同样在200年前,拿破仑的军队里也使用这个方法为受伤的士兵治疗,并且将这个方推广到了美国内战和一战时期。但上世纪40年代,随着磺胺、青霉素及其它抗生素的使用,人们就渐渐不再使用蛆虫来治疗感染伤口,使得蛆虫清创疗法被遗弃,用蛆治病成了一种简陋而不科学的土方法。Ronald A. Sherman博士在1989年开始进行蛆虫清创的临床实验,将蛆虫用于临床治疗,完成了蛆虫治疗难以愈合伤口的研究,他发现蛆虫能在1周时间内完全清除大多数创面的坏死组织,并且创面愈合率较传统治疗方法更高。之后蛆虫清创疗法不断地被应用于临床, Courtenay^[17]等用蛆虫清创疗法治疗腿部溃疡患者,治疗后,伤口内部生长的肉芽组织的面积接近治疗前面积的3倍;Armstrong^[17]等在一组关于混合型足部坏死伤口的对照研究中,证实蛆虫清创治疗组大大的促进了伤口愈合的速度;王寿宇^[12]等将蛆虫的分泌物做抗菌实验,发现其对金黄色葡萄球菌有较强抗菌作用,其抗菌能力强于头孢哌酮。随着蛆虫的逐渐应用以及其独特的作用,2004年1月,蛆虫成为第一个通过FDA审批的作为医疗器械用于清创伤口的活体动物。同年2月,英国国家健康中心

也批准了医生可以使用处方来获得医用蛆虫。难愈性感染创面的治疗及修复是一个非常复杂的过程,特别是很多单纯外科清创不能处理的伤口,以及随着抗生素的滥用,导致了广泛的细菌耐药。此时,生物蛆虫清创疗法开始逐渐被大家重视,蛆虫在感染创面的作用机制逐渐被大家所认识,同时蛆虫的分泌物的研究也逐步开展。蛆虫清创疗法为难愈性感染创面的治疗提供了又一可供选择的方法,有待于临床及科研工作的进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Menke N B, Ward K R, Witten T M, et al. Impaired wound healing[J]. Clin Dermatol, 2007, 25(1): 19-25
- [2] 高方,薛耀明.正确认识和处理糖尿病足及下肢的慢性创面[J].中华损伤与修杂志, 2007, 2(2): 124-125
Gao Fang, Xue Yao-ming. The correct understanding and treatment of diabetic foot and the chronic wound of leg [J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing, 2007, 2(2): 124-125
- [3] Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds[J]. Wound Repair Regen, 2000, 8(5): 347-352
- [4] Douglass J. Wound bed preparation: a systematic approach to chronic wounds[J]. Br J Community Nurs, 2003, 8(6S1): S26-34
- [5] 宋飞,简华刚.糖尿病足溃疡创面床准备及清创处理[J].创伤外科杂志, 2011, 13(2): 180-183
Song Fei, Jian Hua-gang. Wound bed preparation and debridement in management of foot ulcer in diabetes patients[J]. Journal of Traumatic Surgery, 2011, 13(2): 180-183
- [6] Jude D. Wound bed preparation: a systematic approach to chronic wounds[J]. Wound Care, 2003, 8(6): 26-35
- [7] Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management[J]. Wound Repair Regen, 2003, 1(11 suppl): 1-28
- [8] Panuncialman J, Falanga V. The science of wound bed preparation[J]. Clin Plast Surg, 2007, 34(4): 621-632
- [9] Gregory S, Schultz, David J, et al. Wound bed preparation and a brief history of TIME[J]. Int Wound J, 2004, 1(1): 19-32
- [10] Sherman RA. Maggot therapy for foot and leg wounds[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2002, 1(2): 135-142
- [11] Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care[J]. American journal of clinical dermatology, 2001, 2(4): 219-227
- [12] Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers [J]. Wound Repair Regen, 2002, 10(4): 208-214
- [13] Thomas S. The use of sterile maggots in wound management[J]. Nurs Times, 2002, 98(36): 45-46
- [14] 王寿宇,张振,刁云鹏,等.活体五谷虫对压疮创面的生物清创技术研究[J].中华中医药学刊, 2010, 28(4): 741-743
Wang Shou-yu, Zhang Zhen, Diao Yun-peng, et al. Study of living maggot bio-debridement technique for pressure ulcers [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28(4): 741-743
- [15] Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care[J]. Am J Clin Dermatol, 2001, 2(4): 219
- [16] Chambers L, Woodrow S, Brown A P, et al. Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds[J]. Br J Dermatol, 2003, 148(1): 14

- [17] Courtenay M, Church J. Larva therapy in wound management[J]. Journal of the royal society of medicine, 2000, 93 (2): 72
- [18] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy [J]. Emerging treatments and technologies, 2003, 26(2): 446-451
- [19] 蒋克春.慢性创面的蛆虫治疗[J].实用临床医学, 2010, 11(12): 128-132
- Jiang Ke-chun. Maggot therapy for chronic wounds [J]. Practical Clinical Medicine, 2010, 11(12): 128-132
- [20] Graczyk TK, Knight R, Gilman RH, et al. The role of non-biting flies in the epidemiology of human infectious diseases[J]. Microbes Infect, 2001, 3(3): 231-235
- [21] Jakli D, Lapanje A, Zu pani K, et al. Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria[J]. J Med Microbiol, 2008, 57 (5): 617-625
- [22] Daeschleina G, Mumcuoglu KY, Assadianc O, et al. In vitro Antibacterial Activity Of *Lucilia sericata* Maggot Secretions [J]. Skin Pharmacology and Physiology, 2006, 20(2): 112-115
- [23] Thomas S. Cost of managing chronic wounds in the U.K with particular emphasis on maggot debridement therapy [J]. J Wound Care, 2006, 15: 465-469
- [24] Glinel K, Jonas AM, Jouenne T, et al. Antibacterial and antifouling polymer brushes incorporating antimicrobial peptide [J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(1): 71-77
- [25] Ler ch K, Linde H J, Lehn N, et al. Bacteria ingestion by blowfly larvae: an in vitro study[J]. Dermatology, 2003, 207(4): 362-366
- [26] Beasley W D, Hirst G. Making a meal of MRSA-the role of bio-surgery in hospital-acquired infection[J]. J Hosp Infect, 2004, 56(1): 6-9
- [27] Cerovsky V, Zdarek J, Fuck V, et al. Lu cifensin , the long-sought antimicrobial factor of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia sericata*[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67 (3): 455-466
- [28] Ukena SN, Koenecke C, Geffers R, et al. T helper type 2 differentiation is associated with induction of antibacterial defense mechanisms in blood lymphocytes of patients with sarcoidosis[J]. Immunol Invest, 2009, 38(1): 49-66
- [29] Glinel K, Jonas AM, Jouenne T, et al. Antibacterial and antifouling polymer brushes incorporating antimicrobial peptide [J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(1): 71-77
- [30] Cai M, Sugumaran M, Robinson WE. The crosslinking and antimicrobial properties of tunichrome[J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2008, 151(1): 110-117
- [31] Mumcuoglu K Y, Mill er J, Mumcuoglu M, et al. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae)[J]. J Med Entomol, 2001, 38(2): 161-166
- [32] 王寿宇,王江宁,吕德成,等.蛆虫治疗糖尿病足溃疡的临床与实验研究[J].中国实用美容整形外科杂志, 2005, 16(6): 349-350
- Wang Shou-yu, Wang Jiang-ning, Lv Deng-cheng, et al. The clinical and experimental study of maggot therapeutics for footulcer of diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Practical Aesthetic and Plastic Surgery, 2005, 16(6): 349-350
- [33] Wollina U, Kinscher M, Fengler H. Maggot therapy in the treatment of wounds of exposed knee prostheses[J]. Int J Dermatol, 2005, 44 (10): 884-886
- [34] 王寿宇,吕德成,王江宁,等.蛆虫分泌物对糖尿病大鼠溃疡组织 bFGF 和结缔组织生长因子表达的影响及抗菌作用研究[J].中国修复重建外科杂志, 2008, 22(4): 472-475
- Wang Shou-yu, Lv Deng-cheng, Wang Jiang-ning, et al. Influence of maggot secretion on expression of bFGF and connective tissue growth factor in ulcer tissue of diabetes mellitus rat and antibacterium study [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2008, 22(4): 472-475
- [35] Turkmen A, Gmham K, McGrouther DA. Therapeutic applications of the larvae for wound debridement[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(1): 184-188
- [36] Wollina U, Liebold K, Schmidt W D, et al. Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds: clinical data and remittance spectroscopy measurement [J]. In t J Dermatol, 2002, 41 (10): 635-639
- [37] Armstrong DG, Salas P, Short B, et al. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2005, 95(3): 254-257
- [38] Caz ander G, van de Veerdonk M C, Vandenbroucke Grauls C M, et al. Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(10): 2789-2796
- [39] VanderPlas M J, Jukema G N, Wai S W, et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(1): 117-122
- [40] 张振,王寿宇,刁云鹏,等.五谷虫及活体蛆虫治疗慢性感染创面的研究进展[J].中国中药杂志, 2009, 34(24): 3162-3164
- Zhang Zhen, Wang Shou-yu, Diao Yun-peng, et al. The research progress of wuguchong and living maggot therapy in the treatment of chronic infected wounds[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2009, 34(24): 3162-3164