

Review Article / 총설

당뇨병성 족부 궤양의 외용 연고 처치에 대한 고찰

정미래¹ · 허은나¹ · 김철윤² · 권강³ · 서형식³
부산대학교 한방병원 안이비인후과 (1수련의, 3교수)
생기한의원(2대표원장)

A Review on the of External Ointment Treatment for Diabetic Foot Ulcer

Mi-rae Jeong¹ · Eun-na Heo¹ · Chul-yun Kim² · kang Kwon³ · Hyung-sik Seo³

^{1,3}Dept. of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, Pusan National University
Korean Medicine Hospital.
²Saengki Korean Medicine Clinic

Abstract

Objectives : Diabetic Foot Ulcer(DFU) is one of the common complications of diabetes. DFU is difficult to treat compared to other chronic wounds and clinically effective treatments are limited. The purpose of this study is to review the of external ointment treatment for DFU.

Methods : 8 databases such as PubMed, EMBASE, CENTRAL, CNKI, NDSL, RISS, KISS, OASIS including English, Korean and Chinese were searched by structured search strategies that consist of terms as 'diabetic foot', 'diabetic foot ulcer(DFU)' and 'randomized' from January 2001 to January 2021. All randomized controlled trials(RCTs) involving treatment group as external ointment or in combination with conventional treatment were included.

Results: A total of 20 RCTs was identified and analyzed. In treatment group, ointment was applied based on conventional treatment. A total of 16 different ointments were used, and the frequency of use was highest in the order of Heat-clearing drug, Blood-activating and stasis-dispelling drug, Tonifying and Replenishing drug and Orifice-opening drug. The most used herbs were in the order of *Coptis chinensis Franch.*, *Phellodendron chinense Schneid.*, *Borneolum syntheticum.*, *Angelica sinensis(Oliv.) Diels.* In treatment group, a clinically effective effect was obtained compared to the contrast group.

Conclusions : The result of this study suggest that external ointment treatment based on conventional treatment can be applied to DFU.

Key words : Diabetic foot ulcer; External ointment; DFU; Diabetes

I. 서 론

당뇨병은 만성 대사성 질환 중 하나로 전 세계적으로 꾸준히 증가하는 추세이다. 2019년 전 세계 당뇨병 유병률은 9.3%로 추정되며, 2030년까지 10.2%, 2045년까지 10.9%로 증가할 것으로 예상된다¹⁾. 국민건강영양조사에 따르면, 2018년 국내 30세 이상 당뇨병 유병률은 13.8%, 65세 이상 성인의 유병률은 27%로 국내에서도 당뇨병은 꾸준히 증가하고 있는 추세이다²⁾. 당뇨병의 유병률이 증가함에 따라 각종 당뇨 합병증 또한 증가하고 있으며, 이는 만성적인 경과를 가지는 질환이므로 이에 대한 적절한 치료가 중요하다.

당뇨병성 족부(Diabetic foot, DF)는 비교적 흔하게 당뇨병 환자에게 나타나는 합병증 중의 하나로, 넓은 의미로는 궤양, 감염, 심부조직의 손상이 있는 발로 정의하며, 좁은 의미로는 궤양이 생긴 발을 의미한다^{3,4)}. 당뇨병성 족부궤양(Diabetic foot ulcer, DFU)는 DF의 하위 개념으로 당뇨합병증으로 족부에 천창, 심층 궤양의 피부 병변이 생긴 경우를 의미한다. 본 논문은 당뇨 합병증으로 인하여 족부에 궤양성 피부 병변이 있는 좁은 의미의 DF와 DFU로 대상 질환을 한정하여 연구를 진행하였다.

DF는 당뇨병 환자의 약 15%가 평생 동안 1회 이상 이환되는 것으로 보고되고 있으며, 당뇨병 환자의 생존 기간이 연장되면서 DF의 유병률도 더욱 증가되고 있는 실정이다⁵⁾. 당뇨병 환자의 약 1/3은 DF의 주요한 위험 인자인 말초신경병증 및 혈관 질환을 가지고 있다고 알려져 있으며, 당뇨병 환자에서 DF의 유병률은 약 2-7%이고, 3%는 하지 절단을 경험한다고 한다^{6,7)}.

DFU는 치유되는 데에는 평균 11-14주가 소요되며⁸⁾, 치유되더라도 5년 이내 재발률이 65.0% 정도에 이르는 것으로 나타났다⁹⁾. DFU는 당뇨병에 이환된 환자에서

신경장애와 혈류장애를 기반으로 여러 가지 위험인자들이 서로 복합적으로 관여하여 발생한다. DFU의 치유 기전은 다른 만성 상처와 달리 복잡하고 임상적으로 여전히 유의미하고 효과적인 치료 방법이 부족하다.

DFU 치료에 사용할 수 있는 외용제로는 연고제, 훈증, 족욕제, 세척제, 파우더, 텅크제 등이 있다¹⁰⁾. 외용제는 발병 부위에 직접적으로 작용하고, 국부 약물의 농도가 높고 위치가 정확히 발병 부위이기 때문에 치료 효과를 더욱 분명히 확인할 수 있다는 장점이 있다^{11,12)}. 그 중 연고는 습윤 치유의 개념에 부합하며, 상처를 공기로부터 격리시켜 효과적으로 보습하며, 기계적 과사 조직 제거가 필요 없이 과사조직을 자가 분해하여 제거하는 효과가 있다¹³⁾.

기존 국내 한의계 논문 중 DFU 치료 관련된 논문은 9건이었으며, 1건¹⁴⁾은 DFU에 있어 laser를 이용한 고찰 논문, 나머지 8건¹⁵⁻²²⁾은 모두 DFU 치료 증례 보고이었다. 이외 국외에서는 DFU 치료에 있어 양약과 한약의 효과를 비교하는 논문²³⁾이 있었으나, 내치와 외치를 구별하지 않고 양약에 비해 한약 또는 한·양방 병용 치료가 효과가 있는지 없는지에 대해서 연구한 논문이었다. 따라서 본 연구에서는 문헌 고찰을 바탕으로 DFU에 있어 활용된 외용 연고의 구성과 적용 방법을 분석하고, 이를 바탕으로 DFU에 있어 외용 연고 처치를 적용해 볼 수 있을지에 대하여 알아보고자 한다.

II. 방 법

1. 연구 대상 및 자료 수집 방법

문헌 검색은 다음 8개의 전자 데이터베이스에서 연구진 2명이 독립적으로 수행하였다. 검색 기간은 2021년 3월 5일부터 시작하여 2021년 5월 4일까지 진행하였으며, 2001년 1월부터 2021년 1월까지 출간된 논문으로 한정하였다. 국외 논문은 Public/Publisher MEDLINE(PubMed), Excerpta Medica dataBASE(EMBASE), Cochrane Central Register of

Corresponding author : Hyung-sik Seo, Department of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Pusan National University Korean Medicine Hospital, 20, Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yongsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea. (Tel : 055-360-5636, E-mail : aran99@naver.com)

•Received 2022/6/27 •Revised 2022/8/9 •Accepted 2022/8/16

Controlled Trials(CENTRAL), China National Knowledge Infrastructure(CNKI)를 통해 검색하였고, 국내 연구를 수집하기 위해 NDSL(National Discovery for Science Leaders), RISS(Research Information Sharing Service), KISS(Korea Studies Information Service System), OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)를 추가 검색하였다. "당뇨병성 족부"와 "당뇨병성 족부 궤양"이라는 용어를 사용하여 한국 데이터베이스에서 수행하였으며, 나머지 데이터베이스는 구조화된 검색 전략으로 검색했다. 자세한 검색 전략은 부록에 설명되어 있다.

2. 선정과 제외기준

DF 및 DFU를 진단받은 환자를 대상으로 하는 무작위 대조군 논문(RCT)을 연구 대상으로 하였다. 논문 선별 시에 발행 언어는 제한하지 않았고, 기타 병행 치료 없이 외용 연고 치료만 단독으로 사용한 논문을 포함하였다. 치료 유효율을 1차 평가지표로 선정하였고, 유효율이 제시되지 않은 경우 치료 전, 후 궤양의 넓이, 궤양 치유 시간, 궤양의 상태 등 육안상 관찰할 수 있는 것이나, TCM syndrome score, 통증의 정도(VAS, NRS)와 같은 주관적인 증상이 제시된 경우, DF 치유에 영향을 주거나 받는 검사 상의 수치가 제시된 경우를 연구 대상에 포함하였다.

논문의 주제가 피부 병변을 동반한 DF가 아닌 경우, 논문이 증례군 및 증례 보고, 실험실 연구(in vivo or in vitro), 문헌 고찰, 비대조군 임상연구 등의 RCT가 아닌 경우, 연고 외의 치료가 병행된 경우, 연고 외 다른 제형의 외용제가 사용된 경우, 적절한 결과 평가 지표가 제시되지 않은 경우, 논문 원본을 구할 수 없는 경우, 중복 게재된 경우는 제외하였다.

3. 자료 추출 및 분석

선정, 배제 기준에 맞는 자료를 추출하기 위해 잠재

적으로 관련이 있거나 초록만으로 확인이 불분명한 모든 연구의 전체 텍스트를 검색하였다. 자료 적합성에 대한 두 검토자 사이의 의견 불일치는 토론을 통해 조정하였다. 논문 제목, 저자, 출판일자, 연구 데이터가 같을 경우 중복연구로 간주하였으며, 포함된 연구의 데이터는 저자, 출판 연도, 환자 상태(질병 유형, 평균 연령, 질병 기간), 실험군 및 대조군에 대한 치료, 치료 기간, 결과에 따라 정렬하였다.

III. 결 과

1. 기본 정보

총 20건의 연구가 선별되었고(Fig. 1), 기본 특성은 다음과 같다(Table 1).

1) 연구 출판 연도 및 출판 언어

20건의 논문 중 연도별 분포는 2019년 3건, 2018년 2건, 2015년 5건, 2014년 3건, 2012년 2건, 2011년, 2010년, 2009년, 2006년 각각 1건이었다. 20건의 논문 중 1건³⁹⁾만이 영어로 작성되었으며, 나머지 19건은 모두 중국어로 된 논문이었다.

2) 연구 대상자

수집된 연구들의 대상자 특성을 분석하였을 때, 전체 연구 대상자는 총 1,767명이었고, 성별에 따른 분포가 제시되지 않은 2건의 논문을 제외하고, 남성은 879명, 여성은 673명이었다. 대상자의 연령은 22-89세였고, 연령 평균은 60대에 가장 많이 분포하였다. 당뇨병 이환 기간의 평균은 제시되지 않은 2건의 논문을 제외하고, 13건에서 10년 이상이었고, 궤양이 발생한 기간은 최소 1주에서 최대 5.5년이었다. 궤양의 크기는 최소 1x1cm², 최대 7x9cm²의 범주에 있었다.

3) 당뇨병 및 DFU 진단 기준

① 당뇨병 진단 기준을 제시한 논문은 11건이었으며,

대부분 1999 WHO diagnostic criteria for diabetes를 사용하였고, 나머지 1건⁴²⁾은 1997 ADA diabetes diagnosis standard을 사용하였다.

- ② 5건^{28,31,32,38,41)}은 각각 중국 내 학회에서 제시한 기준을 사용하여 DF 및 DFU를 진단하였다.
- ③ 辨證 유형을 제시한 논문은 3건^{26,37,41)}이었으며, 모두 濕熱辨證에 해당하였다.

4) DFU 분류 기준

DFU의 분류 기준은 Wagner's grade scale (WGS)(Table 2) 분류법을 사용하고 있으며, 최근에는 감염과 허혈이 동반된 경우를 포함하여 분류하는 텍사

스 대학 분류법(University of Texas classification (UTC)(Table 3)을 사용하기도 한다^{3,4)}.

본 논문에 포함된 연구 중 14건^{13,24-6,28-31,36-9,41,42)}은 WGS을 사용하였고 1건⁴⁰⁾은 UTC을 사용하였고, 나머지 6건은 보고하지 않았다.

총 20건의 연구에서의 치료 방법은 다음과 같다 (Table 4).

① 치료 빈도, 치료 기간

㉞ 치료 빈도는 1일에 1회 시행하는 것이 가장 많았으며, 1일에 최대 2번, 최소 3일에 1회는 치료를 시행하였다.

㉟ 치료 기간은 최소 3주에서 최대 20주까지 시행

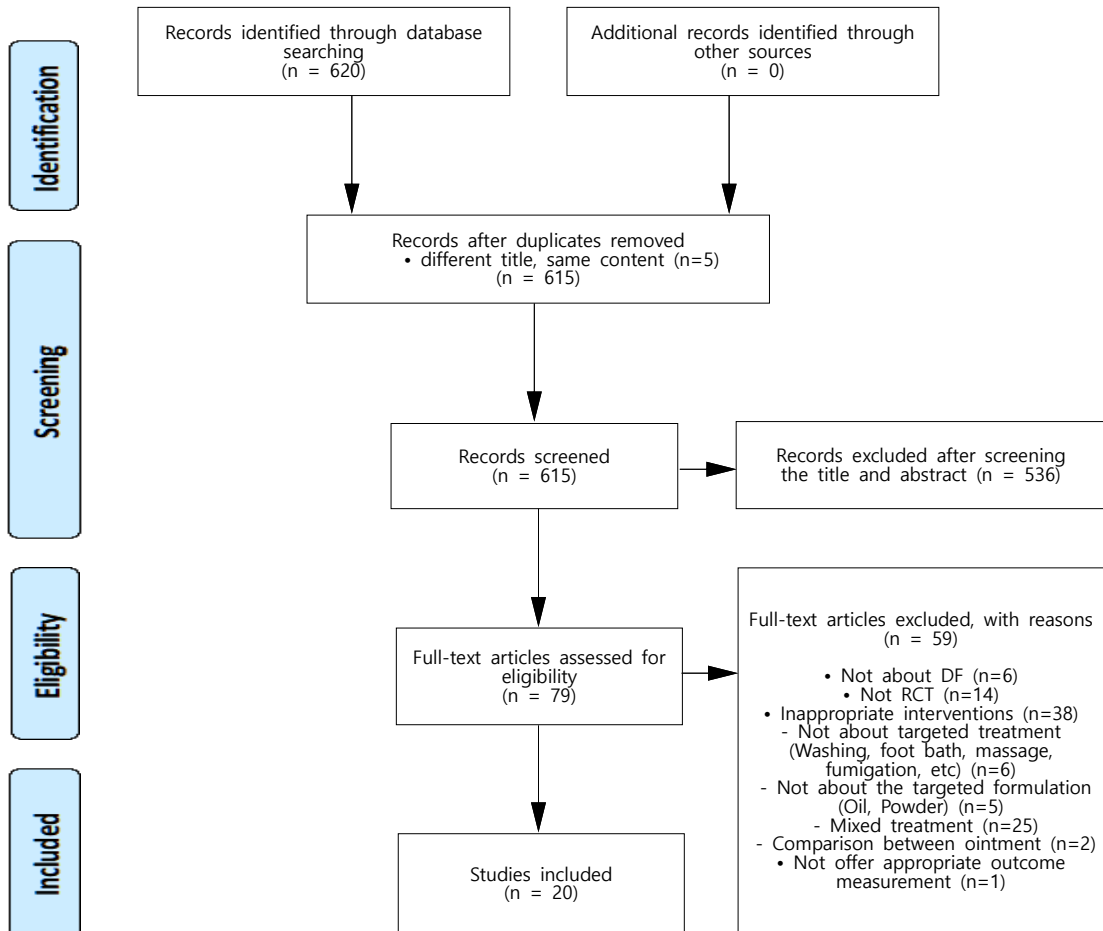


Fig. 1. Flowchart of Study Selection
DF: diabetic foot; RCT: randomized clinical trial

Table 1. General Characteristics of the Included Studies

Author (year)	Type of disease	Participants (T:C)	Male/fe male	Mean age(y)(range)	Mean-duration of disease(y)(range)	Mean duration of ulcer	Wound area(mm ²)	Grade of diabetic foot	Diagnostic criteria
Yu WX ²⁴⁾ (2019)	DF	90(60:30)	T:34/26 C:17/13	T:63.21±15.76 C:62.53±14.89 A:(0.5-33)	T:18.8 C:19.4	T:21±3(d) C:22±4(d)	T:26.09±7.74 C:24.76±6.81	WG 3-4	1) WHO 1999 2) WGS
Wang HY ²⁵⁾ (2019)	DFU	84(42:42)	NR	62.1±6.5(45-75)	10.1±6.4(2-24)	NR	10.6±8.1(2-40)	NR	1) WHO 1999 2) WGS
Qie FH ²⁶⁾ (2019)	1) DRU 2) Damp-heat & blood-stasis type	60(30:30)	39/21	67.0±11.8(45-89)	13.9±6.1	NR	NR	WG 2-3	1) WGS 2) TCM
Huang ZF ²⁷⁾ (2018)	DFU	96(48:48)	T:26/22 C:25/23	T:70.2±12.3 C:68.8±14.3	NR	at least 4w	T:15.7±5.3 C:16.0±6.3	NR	NR
Chen C ²⁸⁾ (2018)	DF	204(102:102)	T:63/39 C:61/41	T:51.01±7.38 C:50.83±7.46	T:5.52±1.20 C:5.44±1.15	T:2.01±0.32(y) C:2.05±0.33(y)	NR	WG 2-5 T:42/47/10/3 C:39/48/12/3	1) CS 2) WGS
Wang Z ²⁹⁾ (2015)	DF	200(100:100)	T:53/47 C:56/44	T:54.37±4.12(42-72) C:53.12±3.98(43-70)	T:12.13±1.35(5-20) C:12.24±1.45(6-19)	NR	NR	WG 1-4	1) 1999 WHO 2)WGS
Wang ZB ³⁰⁾ (2015)	DF	200(100:100)	T:56/44 C:54/46	T:57.66±14.23(41-70) C:57.12±12.79(40-70)	T:13.22±5.32(7-20) C:13.65±5.21(8-20)	NR	NR	WG 2-4 T:46/38/16 C:46/38/26	WGS
Zhao ZF ³¹⁾ (2015)	DFU	80(40:40)	37/43	77.98±11.19(41-85)	9.99±4.97(2-25)	NR	NR	WG 2-4 5/61/14	1) WHO 1999 2) WGS 3) CS
Li JF ³²⁾ (2015)	DF	60(30:30)	T:14/16 C:15/15	T:44.1±19.2 C:43.87±20.2	T:11.3±3.2m C:12.1±2.9m	NR	NR	NR	CS
Jiang YF ³³⁾ (2015)	1) DFU 2)T2D	131(67:64)	NR	T:61.6±16.5 C:63.3±12.3	T:11.6±6.5 C:12.1±7.2	T:45.7±68.3(d) C:52.5±79.6(d)	T:16.7±6.1 C:15.9±8.3	NR	NR
Wang J ³⁴⁾ (2014)	DF	64(32:32)	41/23	63±22(36-84)	17±9(1-32)	37d	(1x1-9x7)	NR	1999 WHO
Cao BL ³⁵⁾ (2014)	DFU	40(21:19)	T:14/7 C:10/9	T:58.62±8.15 C:60.21±8.93	NR	T:58.62±8.15(d) C:60.21±8.93(d)	T:58.62±8.15 C:60.21±8.93	NR	NR

하였고, 1달(30일, 4주)이 가장 많았다.

② 공통 치료

㉞ 내과적 치료, 환자 교육

제시되지 않은 두 건의 연구 이외에 모든 연구에서는 기본 내과적 치료를 동반하였다. 20건의 논문에서 공통된 기본 내과적 치료는 혈당 조절이었다. 이외에 제시된 치료로는 혈압 조절, 혈중 지질 조절, 감염 조절, 항혈전 치료, 혈액순환 개선(미세순환 개선 포함), 신경영양 치료, 저단백혈증, 혈중 전해질농도, 빈혈 교정 등을 위한 약물 복용 또는 IV 치료가 있었다. 또한 DFU 환자에 있어 당뇨 식이, 부하 금지, 심리적 상담, 운동, 발 관리 등의 건강 관련 교육을 동반하였다.

㉟ 상처 치료(Wound care)

- 세척(Irrigation), 소독(Disinfection) : 본 논

문에 포함된 연구에서 대부분은 병변부 세척과 병변부 및 주변부 소독을 시행하였고, 세척에는 대부분 생리식염수(normal saline), 소독에는 과산화수소수(hydrogen peroxide solution), 0.9% 염화나트륨용액(0.9 sodium chloride solution), 아이오도포 용액(iodophor solution)이 사용되었다.

- 괴사조직제거술(Debriment) : 20건 중 14건의 연구에서 세척 및 소독 후 물리적으로 괴사조직제거술을 시행하였다.
- 기타 치료로는 microwave 조사, 봉대 치료, 병변 부위 항생제 또는 insulin 용액 적용이 있었다.

③ 치료군 치료 방법

㉞ 사용된 연고

- 연고 명칭이 제시되지 않은 1건의 연고를 제외하고 연구에서 사용된 연고는 甲珠黃連油膏, 全蝎軟膏, 良罌粟膏, 生肌玉紅膏, 生肌愈皮膏, 立奇膏, 八寶生肌膏, 京万紅軟, 馬應龍痔瘡膏, 十四味連黃燒傷軟膏, 活膚膏, SM膏, 清熱解毒利濕中藥膏, 像皮生肌膏, Tanzu Yuyang ointment였으며, 그 중 全蝎軟膏, 生肌玉紅膏, 生肌愈皮膏, 京万紅軟膏는 각각 2건의 논문에서 사용되었다.

㉟ 연고 구성

- 연고의 구성과 제조 방식은 Table 5에 제시하였다. Table 5에서는 중복된 4개의 연고를 제

Table 2. Wagner's Grade Scale

Grade	Description
0	No ulcer, but high risk foot
1	Superficial, full-thickness ulcer
2	Deep ulcer, may involve tendons, but without bone involvement
3	Deep ulcer with osteomyelitis
4	Local gangrene
5	Gangrene of whole foot

Table 3. University of Texas(UT) Classification

Classification	Grade			
	0	1	2	3
A	Completely epithelialized wound	Superficial wound	Wound penetrates to tendon or capsule	Wound penetrates to bone or joint
B	+ Infection	+ Infection	+ Infection	+ Infection
C	+ Ischemia	+ Ischemia	+ Ischemia	+ Ischemia
D	+ Infection and ischemia	+ Infection and ischemia	+ infection and ischemia	+ Infection and ischemia

Table 4. Treatment Schemes of the Included Studies

Author (year)	Internal therapy (Common treatment)	Wound care (Common in both group)		Treatment period	Duration	
		Wound care in the treatment group	Wound care in the control group			
Yu WX ²⁴ (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, BP, LP(statin), IF Prevent PA(aspirin) Correct hypoproteinaemia 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS), drainage, debriment 	Rivanol gauze (ethacridine lactate(胍夫诺尔溶液))	1/d	4w	
Wang HY ²⁵ (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, LP, IF Health care education(diet) 	<ul style="list-style-type: none"> Debriment Sterilze gauze, bandage 	<ul style="list-style-type: none"> Quaxie oint (1-2mm tk) +ointment soaked gauze 	<ul style="list-style-type: none"> Silver ion ointment(1-2mm tk) +silver ion soaked gauze 	1/d	4w
Qie FH ²⁶ (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Control IF Improve BC 	<ul style="list-style-type: none"> Debriment 	<ul style="list-style-type: none"> Poppy oint (1-2mm thick (wound) + congested area) +sinus/abscess cavity were soaked with gauze strips *daily close (10g 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(0.9 sodium chloride solution) +sinus/abscess cavity were soaked with liquid guaze (5% povidone-iodine, 0.9 sodium chloride solution) 	2/d	NR
Huang ZF ²⁷ (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, BP, LP Health care education(diet, smoking) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS), disinfection(0.9 sodium chloride solution) 	<ul style="list-style-type: none"> Jin Wanhong oint(3mm tk) 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfadiazine zinc gels(3mm tk) 	1/2d	16w
Chen C ²⁸ (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, BP, LP, IF Health care education(diet, exercise) 	<ul style="list-style-type: none"> DF sol soaked guaze for 10m, and then remove +shengji Yuhong oint (thickness that covers all wounds) 	<ul style="list-style-type: none"> DF sol soaked guaze 	1/d	1m	
Wang Z ²⁹ (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS(insulin) Health care education(diet) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation, debriment 	<ul style="list-style-type: none"> Shengji Yupi oint(2mm tk) 	<ul style="list-style-type: none"> Benzyl(dodecyl)dimethylammonium Bromide (0.1% 新洁尔灭) 	C:1/d T:1/1-3d	1m
Wang ZB ³⁰ (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, IF Improve BC(alprostadil) Health care education(diet) 	<ul style="list-style-type: none"> Disinfection(新洁尔灭= Benzyl(dodecyl)dimethylammonium Bromide) Microwave0.5h 	<ul style="list-style-type: none"> Shengji Yupi oint(2mm tk) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin+黄芪, 丹参 external use 	1/1-3d	3w

Author (year)	Internal therapy (Common treatment)	Wound care (Common in both group)		Treatment period	Duration
		Wound care in the treatment group	Wound care in the control group		
Zhao ZF ³¹⁾ (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, IF Nerve nutrition, Improve BC Health care education(:diet, foot care, psychological care) 	<ul style="list-style-type: none"> Disinfection(iodophor), irrigation(NS), debriment Bactericide soaked gauze(百克瑞) Sterilize gauze 	<ul style="list-style-type: none"> Disinfection(iodophor), irrigation(NS), debriment Bactericide soaked gauze(百克瑞) Sterilize gauze 	1/1-3d	12w
Li JP ³²⁾ (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS 	<ul style="list-style-type: none"> Irigation, disinfection, debriment 	<ul style="list-style-type: none"> Babao shengji oint 	T:1/2d C:1/d	4w
Jiang YF ³³⁾ (2015)	NR	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS) Sterilize gauze 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfadiazine zinc gel 	1/2d	20w
Wang J ³⁴⁾ (2014)	<ul style="list-style-type: none"> Control Control BS, BP, LP, IF Nerve nutrition Improve BC 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation, debriment Sterilize gauze, bandage 	<ul style="list-style-type: none"> Quanxie oint + MEBQ Silver ion gauze 	1/d	28d
Cao BJ ³⁵⁾ (2014)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS Nerve nutrition Micro circulation improving Health care education(:diet: spicy food) 	<ul style="list-style-type: none"> Disinfection 	<ul style="list-style-type: none"> Among the three oints, choose according to 0.1 ethacridine lactate sol the condition of the ulcer (葡夫诺尔凝胶) 	1/d	30d
Long CX ³⁶⁾ (2014)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, IF 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(:NS), disinfection(:3% hydrogen peroxide sol), elastic bandage 	<ul style="list-style-type: none"> Mayinglong hemorrhoid ointment+Yunnan Baiyao (1:1) 	1/d	40d
Zhu X ³⁷⁾ (2013)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS(insulin, oral hypoglycemic drugs), BP, LP, IF Health care education(:diet-no greasy food/alcohol, exercise) Improve BC(:alprostadii,salvia) Check the arteries of the dorsal foot Correct hypoproteinemia, electrolyte disorder, acid-base balance disorders, anemia 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS), disinfection(3% hydrogen peroxide sol), debriment Sterilize gauze 	<ul style="list-style-type: none"> Shengji Yuhong oint soaked gauze CT 	1/d (for 10d) 1/2d (for 10d)	20d
Wang A ³⁸⁾ (2012)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, LP, IF 	<ul style="list-style-type: none"> Disinfection(hydrogen peroxide, iodophor), irrigation(NS) Sterilize gauze, bandage 	<ul style="list-style-type: none"> Shisiweilianhuang burn oint Vaseline gauze 	1/1-2d	30d

Author (year)	Internal therapy (Common treatment)	Wound care (Common in both group)		Treatment period	Duration
		Wound care in the treatment group	Wound care in the control group		
Gao CY ⁽¹³⁾ (2012)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS:(insulin), LP Prevent PA Health care education(:diet) Improve BC(:oral medicine Tongxinluo Capsules) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS), disinfection(3% hydrogen peroxide sol), debriment Sterilize gauze 	<ul style="list-style-type: none"> Wound care in the control group 	1/2d	30d
Li SP ⁽³⁹⁾ (2011)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, BP, LP, IF(only oral) Health care education(:off loading) 	<ul style="list-style-type: none"> Huofu oint (Coin-thick, wider than the wound) · Vaseline gauze · Iodophor soaked gauze (cavity, if nessasary) 	<ul style="list-style-type: none"> Wound care in the control group 	1/1-3d	Until wound healing
Su DB ⁽⁴⁰⁾ (2010)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, IF Prevent PA Health care education(:diet, foot care) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS), disinfection, debriment SM1 oint:dark/yellow phases SM2 oint:granulation, epithelialization phase 	<ul style="list-style-type: none"> Wound care in the control group 	1-2/d	60d
Yuan XM ⁽⁴¹⁾ (2009)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS:(insulin), BP, LP, IF(:oral) Improve BC (脉络宁注射液, 胰凝乳蛋白酶抑制剂) Prevent PG(:Aspirin) Nutrition supply(:Methylcobalamin) Health care education(:diet) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(NS, 3% hydrogen peroxide solution), disinfection(iodophor, ethanol), debriment Gentamycin+insulin(654-2) wet dressing 	<ul style="list-style-type: none"> Wound care in the control group 	1/d	60d
Fu LJ ⁽⁴²⁾ (2006)	<ul style="list-style-type: none"> Control BS, IF(:Gentamycin 80000U+NS 1ml wet dressing, oral anti-) Prevent PG Improve BC Nerve nutrition Health care education(:diet) 	<ul style="list-style-type: none"> Irrigation(80000U gentamycin+NS 50ml), disinfection(iodophor), debriment Apply(insulin 8U+NS 1ml) 	<ul style="list-style-type: none"> Wound care in the control group 	1/d	60d

NR: not reported; CT(appearing in treatment group and control group): conventional therapy; BS: blood sugar; BP: blood pressure; LP: lipid; IF: infection ; PG: platelet aggregation ; BC: blood circulation; sol: solution; oint: ointment; inj: injection; d: day; w: week; NS: normal saline; tk: thickness

Table 5. The Herbal Preparation of the Included Studies

Author (year)	Preparation name	Chinese name	Composition(dose)	Base	Manufacture
Yu WX ²⁴ (2019)	Jiazhu Haunglian ointment	甲珠黄连油膏	穿山甲(炒), 赤芍藥, 黃連, 大黃, 天花粉, 蒼朮, 黃柏, 陳皮	sesame oil	NR
Wang HY ²⁵ (2019)	Quanxie ointment	全蝎软膏	全蝎, 蜈蚣, 冰片	vaseline	The ratio of 全蝎:蜈蚣 = 7:1+冰片 2钱
Qie FH ²⁶ (2019)	Poppy ointment	良罌粟膏	罌粟殼(100g)	sesame oil (500ml)	1. 罌粟殼 soaked in the sesame oil for 1 day, simmered and boiled. 2. The medicine is slightly withered. (not burnt), the residue is removed to make an ointment, and the in filtration of the poisonous gauze is eliminated.
Haung ZF ²⁷ (2018)	Jin Wanhong ointment	京万应软膏	大黃, 紫草, 冰片, 黃連, 黃芩(+NR herbs)	NR	NR(Manufactured medicine)
Chen C ²⁸ (2018)	Sheungji Yuhong ointment	生肌口流口膏	白芷, 甘草, 血竭, 輕粉, 當歸, 紫草	NR	NR(Manufactured medicine)
Wang Z ²⁹ (2015)	Shengji Yupi ointment	生肌愈皮膏	生地黃(40g), 合歡皮(20g), 紫草(10g), 生甘草(5g), 當歸(30g), 沒藥(10g), 乳香(10g), 橡皮(20g), 血竭(20g)	sesame oil (500g)	1. Put 当归, 生地, 合欢皮, 甘草 in sesame oil to boil first 2. Add 紫草 and boil for 15minutes 3. Add 蜜蠟(60g) and cool. 4. Add 乳香, 沒藥, 橡皮, 血竭
Wang ZB ³⁰ (2015)	Shengji Yupi ointment	生肌愈皮膏	黃連, 黃柏, 乳香, 沒藥, 蜂蟻	NR	NR(Manufactured medicine)
Zhao ZF ³¹ (2015)	Li qi ointment	立奇膏	珍珠, 牛黃, 象牙, 琥珀, 龍骨, 輕粉, 冰片, 爐甘石	sesame oil	NR
Li JP ³² (2015)	Babao shengji ointment	八寶生肌膏	乳香, 沒藥, 血竭, 大黃, 紫草(+NR herbs)	NR	NR(Manufactured medicine)
Jiang YF ³³ (2015)	Jirwanhong ointment	京万应软膏	全蝎, 蜈蚣, 冰片	NR	NR(Manufactured medicine)
Wang J ³⁴ (2014)	Quanxie ointment	全蝎软膏	1) 大黃, 側柏葉, 當歸, 白芍藥, 川芎, 丹參, 生地黃, 黃芩, 黃柏, 黃芪, 黨白, 甘草 2) 大黃, 黃芩, 黃芪, 當歸, 川芎, 白芍藥, 防風, 獨活, 蜀椒, 蔥白, 附子, 細辛 3) 大黃, 黃連, 牡蠣(煅), 龍骨(煅), 黃芩, 黃芪, 三七, 升麻, 白芍, 川芎, 甘草	NR	NR
Cao BL ³⁵ (2014)	NR	NR	麝香(人工), 珍珠, 牛黃(人工), 琥珀, 硼砂, 冰片, 爐甘石 (+NR herbs)	NR	NR
Long CX ³⁶ (2014)	Mayinglong hemorrhoid ointment	馬應龍痔瘡膏 +云南白药		NR	NR

Author (year)	Preparation name	Chinese name	Composition(dose)	Base	Manufacture
	+ Yunmanbaiyao				
Zhu XJ ³⁷⁾ (2013)	Sheungji yuhong ointment	生肌玉红膏	當歸, 白芷, 輕粉, 甘草, 紫草, 血竭	NR	1. Put 當歸, 白芷, 甘草, 紫草, 血竭 in oil for 3d. 2. drag over low heat to remove the residue 3. Remove the ingredients 4. Add 蠶蠟, and 輕粉
Wang A ³⁸⁾ (2012)	Lian Huang Burn ointment	十四味連黃燒傷膏	當歸(40g), 川芎(25g), 白朮(40g), 白芷(40g), 白芨(25g), 虎杖根(40g), 蚯蚓(50g), 紫草(40g), 黃蓮(40g), 大黃(炭)(20g), 地榆(炭)(20g), 赤石脂(15g), 燻甘石(15g), 冰片(2g)	sesame oil (800g)	NR (蠶蠟 60g)
Gao GY ¹³⁾ (2012)	Huofu ointment	活膚膏	黃芪(20g), 桂枝(6g), 白芷(15g), 黃連(15g), 黃芩(15g), 白芨(10g), 乳香(15g), 血竭(10g), 白礬(15g)	sesame oil (600g)	1. Put the sesame oil, herbs, soak for 24h 2. Start heating, when the oil is near boiling, switch to as low fire(2hr) 3. Remove the medicine residue 4. Put the 蠶蠟 (40-50℃) 5. Put 乳香, 血竭 and 白礬 the ointment, stir.
Li SF ³⁹⁾ (2011)	Tangzu Yuyang ointment	NR	黃連, 川芎, 蒼朮, 三七, 當歸, 黃柏, 大黃, 冰片, 血竭, 紫草, 石膏	sesame oil	1. Herbs were immersed in the sesame oil proportionally for 5-7d. 2. Boiled with slow fire. 3. Remove all insoluble substance. 4. 血竭, 蠶蠟 were put into the boiled oil and stirred continually until melted. 5. Add 石膏, and the slightly cooled oil was stirred to form a homogeneous cream
Su DB ⁴⁰⁾ (2010)	SM ointment	SM膏	SM1膏: 芙蓉(200g), 冰片(30g), 黃連(50g), 蚯蚓(100g), 穿山甲(50g), 三七(250g), 紅花(50g) SM2膏: 豹皮(200g), 電板(100g), 三七 (200g), 人參(200g), 珍珠(100g), 黃連(500g)	dog oil (1000ml)	1. Add herbs in dog oil and simmer for 1h
Yuan XM ⁴¹⁾ (2009)	NR	清熱解毒利濕中藥膏	黃柏, 蒲公英, 紫花地丁, 金銀花, 茵陳蒿, 梔子, 益母草(各30g)	vaseline	1. 30g each of herb is ground into fine powder 2. Made it into 30-50% ointment with vaseline
Fu LJ ⁴²⁾ (2006)	Xiangpi shengji ointment	象皮生肌膏	當歸, 石膏, 生地黃, 電板(+NR herbs)	NR	NR

NR: not reported

Table 6. Classification of Herbs in Categories Based on the Textbook of Medical Herbology

Main category	frequency	Subcategory	Herbal name(Scientific name)	Frequency
Exterior-releasing drug	4	Wind-cold dispersing	白芷(<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>), 蔥白(<i>Allii Fistulosi Bulbus</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 細辛(<i>Asia Radix</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>)	4
		Wind-heat dispersing	升麻(<i>Cimicifugae Rhizoma</i>)	1
		Heat-clearing and fire-purging	梔子(<i>Gardeniae Fructus</i>), 石膏(<i>Gypsum</i>), 天花粉(<i>Trichosanthis Radix</i>)	4
Heat-clearing drug	14	Heat-clearing and dampness-drying	黃芩(<i>Scutellariae Radix</i>), 黃連(<i>Forsythiae Fructus</i>), 黃柏(<i>Phellodendri Cortex</i>)	9
		Heat-clearing and blood-cooling	紫草(<i>Lithosperimi Radix</i>), 生地黃(<i>Rehmanniae Radix</i>), 赤芍藥(<i>Paeoniae Radix Rubra</i>)	8
		Heat-clearing and detoxicating	牛黃(<i>Bezoar Bovis</i>), 白藜(<i>Ampelopsis Radix</i>), 蒲公英(<i>Taraxaci Herba</i>), 紫花地丁(<i>Violae Herba</i>), 金銀花(<i>Lonicerae Flos</i>)	4
Purging drug	5	Diarrhea-inducing	大黃(<i>Rhei Rhizoma</i>)	5
Aromatic drug for dampness	2	-	蒼朮(<i>Atractylodis Rhizoma</i>)	2
Dampness Draining Diuretic drug	1	Strangury-relieving diuretic	茵陳蒿(<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>)	1
Interior-warming drug	1	-	蜀椒(<i>Zanthoxyli Fructus</i>), 附子(<i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i>)	1
Qi-regulating drug	1	-	陳皮(<i>Citri Pericarpium</i>)	1
Hemostatic drug	5	Astringent and hemostatic	白芨(<i>Bletillae Rhizoma</i>)	3
		Blood-cooling and hemostatic	側柏葉(<i>Thujae Orientalis Folium</i>), 地榆炭(<i>Sanguisorbae Radix</i>)	2
		stasis-dispelling and hemostatic	三七(<i>Notoginseng Radix</i>)	3
Blood-activating and stasis-dispelling drug	11	-	穿山甲(<i>Manitis Squama</i>), 乳香(<i>Olibanum</i>), 沒藥(<i>Myrrha</i>), 血竭(<i>Draconis Resina</i>), 丹參(<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>), 紅花(<i>Carthami Flos</i>), 益母草(<i>Leonuri Herba</i>), 虎杖根(<i>Polygoni Cuspidati Radix</i>), 川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>)	11
Liver pacifying drug	4	Liver pacifying and wind extinguishing	蚯蚓(<i>Lumbricus</i>), 全蠍(<i>Scorpio</i>), 蜈蚣(<i>Scolopendra</i>)	3
		Liver pacifying and subdue yang	珍珠(<i>Margarita</i>), 牡蠣(<i>Ostreae Concha</i>)	4
Orifice-opening drug	7	-	冰片(<i>Borneolum Syntheticum</i>), 麝香(<i>Moschus</i>)	7

Main category	Frequency	Subcategory	Herbal name(Scientific name)	Frequency
Tranquilizing drug	4	-	合歡皮(<i>Albizziae Cortex</i>), 琥珀(<i>Succinum</i>), 朱砂(<i>Cinnabaris</i>), 龍骨(<i>Fossilis Osis Mastodi</i>)	4
Tonifying and Replenishing drug	10	Qi-tonifying	人蔘(<i>Ginseng Radix</i>), 黃芪(<i>Astragali Radix</i>), 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix</i>), 蜂蜜(<i>Me</i>)	6
		Blood-tonifying	當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>)	6
		Yin-tonifying	龜板(<i>Testudinis Plastrum</i>)	1
Astringent drug	3	Antidiarrheal drug	罌粟殼(<i>Papaveris Fructus Deseminatus</i>), 赤石脂(<i>Halloysitum Rubrum</i>)	2
		Essence-securing, urination-reducing and vaginal discharge stanching	白礬(<i>Alumen</i>)	1
External use drug	4	-	硼砂(<i>Borax</i>), 輕粉(<i>Calomelas</i>), 爐甘石(<i>Calamina</i>)	4
Etc		-	象皮, 芙蓉	3/1

Table 7. Frequency and Category of Herbs on Ointment

Herbal name	Frequency
黃連	8
黃柏, 冰片, 當歸	6
紫草, 大黃, 血竭	5
乳香, 沒藥	4
生地黃, 白芨, 三七, 珍珠, 甘草, 爐甘石, 白芷, 川芎	3
石膏, 黃芩, 牛黃, 蒼朮, 穿山甲, 蚯蚓, 龍骨, 琥珀, 黃芪, 輕粉	2

외한 16개의 연고에서 사용된 본초의 명칭, 대/소분류와 사용 빈도를 나타냈다.

- 대분류상 淸熱藥(14회), 活血祛瘀藥(11회), 補益藥(10회) 순이었으며 소분류상 活血祛瘀藥(11회), 淸熱燥濕藥(9회), 淸熱涼血藥(8회), 補血藥(7회), 開竅藥(7회) 순이었다(Table 6).
- 사용된 약제는 黃連이 8회로 가장 많았으며, 黃柏, 冰片, 當歸는 6회 사용되었으며, 紫草, 大黃, 血竭은 5회, 乳香, 沒藥은 4회 사용되었다

(Table 7).

- 연고 제조에 있어 기재(base)가 제시된 논문은 총 11건이었으며, 식물성 기름인 麻油(참기름)가 가장 많이 사용되었고, vaseline은 2건^{25,41)}, 동물성 기름인 狗油(dog oil)가 1건⁴⁰⁾의 논문에서 사용되었다.
 - 연고 제조 방법이 제시된 논문은 8건이었으며, 연고 구성 약재의 용량이 제시된 논문은 9건이었다.
 - 연고 중 마약류 약재가 포함된 연구는 1건²⁶⁾이었으며, 관련하여 마약류 약재 사용방법이 제시되었다. 병원 약무과에서 정신의약품 봉인 카드 기재하고, 약품 감독 관리과에서 승인 신청, 지정플랫폼을 통해 구매하는 방식을 통하여 약재를 사용하였다.
- ㊦ 치료군 연고 도포 방법(Table 4)
- 20건의 연구에서 연고 치료군은 직접 연고를 도포하거나, 연고를 적신 거즈를 병변부에 도포하였다. 직접 연고를 도포한 경우 1-3mm 두께로 병변부를 모두 포함할 정도의 범위로 도포하

였고, 상처 주위 울혈된 피부까지 포함하여 도포한 경우도 있었다. 2건^{25,37)}의 논문에서는 연고를 멸균 거즈에 적셔 병변부에 도포하는 방식으로 연고를 적용하였다. 연고만을 도포하거나 연고를 적신 거즈를 병변부에 덮은 후에는 그 위에 멸균 거즈로 덮어 2차적으로 상처 표면을 보호하였다.

- 치료군에서 상처에 공동(Sinus or Cavity)이 있는 경우 연고를 적신 거즈를 채워 넣었다.
- 상처의 단계에 따라 연고를 선택한 연구는 2건^{35,40)}이 있었다. Su(2010)⁴⁰⁾의 논문에서는 상처 기저부의 색이 흑색-노란색인 경우와 육아조직이 형성되고 상피화가 되는 붉은색-분홍색인 경우 각각 다른 2개의 연고를 사용하였다. Cao(2014)³⁵⁾의 논문에서는 상처의 깊이(표재성, 심층), 분비물의 양과 성상(다소, 화농성 분비물의 유무), 상처의 발생 시기에 따라서 3개의 다른 연고를 사용하였다.

④ 대조군 치료 방법(Table 4)

- ㉞ 소독, 항균 물질이 적혀 있는 거즈(Ethacridine lactate, Silver ion, 5% povidone-iodine solution, 0.9 sodium chloride solution, Benzyl dodecyl dimethyl ammonium Bromide), insulin을 함유한 거즈, vaseline 거즈를 도포하거나 양방 연고(Sulfadiazine zinc gels, 10% povidone-iodine ointment)를 적용한 경우가 있었으며, 추가적인 치료 없이 기본적인 상처 치료만 시행한 경우가 있었다.

2. 평가 지표 및 결과(Table 8)

1) 1차 평가 지표

본 논문에 포함된 연구 중 2건^{24,30)}을 제외한 18건의 논문에서 1차 평가 지표로 치료가 임상적으로 유효한 정도를 제시하였고, 상처 치유율(Ulcer Healing-100%=UH-100%), 임상적 유효율(Clinical effect rate=CE) 두 가지를 제시하였다. 임상 유효율(CE)을 계

산하는 과정에서는 궤양의 넓이가 몇 % 만큼 호전되었는지, WGS상의 변화, 증상의 경감 정도(%), 궤양의 상태, 치유까지 걸리는 시간(d)에 따라 3단계(markedly effective, progress, ineffective) 또는 4단계(cure, markedly effective, improved, invalid로 나누었으며, ineffective/invalid를 제외하고 CE를 계산하였다.

20건의 논문 중 1차 평가 지표가 제시된 논문은 17건이었으며, CE가 제시된 논문은 15건이었다. UT-100%를 제시한 논문은 6건이었으며, 각 군에서 치유된 빈도(f)로 제시한 논문은 2건, 비율(%)로 제시한 논문은 4건이었다. CE와 UT-100% 모두를 제시한 논문은 4건이었다. CE를 제시한 논문 15건 중 1건³²⁾을 제외하고 14건에서 치료군이 대조군보다 임상 유효율이 높았다는 것이 통계적으로 유의하였다. CE를 제시한 15건의 임상 유효율은 치료군 93.06±6.84, 대조군 73.06±9.35로 나타나 치료군이 높은 것으로 나타났다. UT-100%은 2건^{26,27)}을 제외한 4건의 논문에서 통계적으로 유의하였다.

2) 2차 평가 지표

2차 평가 지표로는 상처 세균총의 억제율, 상처 넓이, lab 검사상 수치(High-sensitivity C-reactive protein, VEGF, expression of PDGFR- α), TCM syndrome score, 치유 시간(치유까지 걸리는 시간(Fig. 4), 육아조직 형성시간, 상피화 시간), 통증의 정도(VAS, NRS), 족부 절단율, 입원 비용, 동맥 혈류 속도 등을 사용하였다.

15건의 논문에서 2차 평가 지표가 제시되었으며, 치료 후에 치료군, 대조군에서 모두 DF가 호전되는 방향으로 평가 지표를 변화시켰다. 1건³⁹⁾의 논문을 제외하고는 치료군에서 대조군보다 현저하게 호전 시켰으며, 그 차이가 통계적으로 유의하였다.

3. 이상반응(Table 8)

7건의 논문에서 이상반응을 언급하였으며, 4건의 논문에서는 이상반응이 없었고, 2건^{28,35)}의 논문에서도 심

Table 8. Summary of Finding

Author (year)	Outcome observation time	1 st outcome (Clinical effect) (T:C)	2 nd outcome	Adverse events (T/C)	Result summary
Yu WX ²⁴⁾ (2019)	1, 2, 3, 4w	NR	1)Wound flora inhibition ↑ # 2)Wound area ↓ # 3)High-sensitivity C-reactive protein ↓ #	NR	Jiazhu Huanglian oint combined with basal debriment is superior to single-use debriment treatment in DF patients with moderate to severe infection.
Wang HY ²⁵⁾ (2019)	4w	CE(%) 95.24:83.33(p<0.05)	TCM syndrome scores ↓ #	NR	Quanxie oint is better than silver ion dressing in the treatment of DFU
Qie FH ²⁶⁾ (2019)	NR	UH-100%(%) 30:20(p>0.05)	1)Time until granulation tissue is formed ↓ # 2)Time to epithelialization ↓ # 3)Healing time ↓ #	NR	Poppy oint can significantly shorten the time of granulation tissue growth, epithelialization and the time of healing.
Huang ZF ²⁷⁾ (2018)	4, 8, 12, 16w	UH-100%(4w, f) 0/48:0/48 UH-100%(8w, f) 3/48:1/48 UH-100%(12w, f) 32/48:28:48 UH-100%(16w, f) 45/48:47/48	1)Healing time ↓ 2)VAS ↓ #	NR	Jingwanhong ointment and nano-silver gel both have the effect of promoting the healing of chronic wounds of DF. But Jinwanhong ointment is more comfortable and more release pain.
Chen C ²⁸⁾ (2018)	1m	CE(%) 92.16:78.43(p<0.05)	1)Level of VEGF ↑ # 2)Level of expression of PDGFR-α in granulation tissues ↑ #	No severe AE (pain, numbness, skin darkening, liver, kidney damage) 4:90:5.88(%)	Shengji yuhong ointment can effectively increase the expression of PDGFR-α, improve clinical efficacy, and high clinical application value in the treatment of DFU.
Wang Z ²⁹⁾ (2015)	1m	CE(%) 97.0:72(p<0.01)	1)Dorsal foot artery blood flow velocity and superficial peroneal nerve sensory conduction velocity ↑ # 2)Cost of the treatment ↓ # 3)Treatment period ↓ # 4)Amputation rate ↓ #	NR	Shengji Yupi ointment in DF can significantly improve the blood flow velocity of the dorsal foot artery and the sensory conduction velocity of the superficial peroneal nerve, and promote wound healing, improving curative effect, has high clinical value.
Wang ZB ³⁰⁾ (2015)	3w	NR	1)Area of ulcer ↓ #	NR	Shengjiyupi ointment has better clinical effect than conventional medicine in treating DFU.
Zhao ZF ³¹⁾ (2015)	12w	CE(%) 95.0:57.5(p<0.05) UH-100%(f) 29/40:12/40	1)NRS ↓ # 2)Area of ulcer ↓ #	NR	Liqi ointment combined with baikerui gauze wet compress has a significant effect on the treatment of grade 2-4 DFU, and it is safe, effective, and convenient treatment method.
Li JP ³²⁾ (2015)	4w	CE(%) 70.00:67.00(p>0.05)	Symptoms and signs scores ↑ #	NR	Babao shengji ointment is effective in the treatment of DF.
Jiang YF ³³⁾ (2015)	2, 5, 10, 15, 20w	NR	1)Area of ulcer ↓ # 2)Healing time ↓ #	NR	Both Jingwanhong ointment and compound of sulfadiazine zinc cream could promote healing of DFU, and the effect of Jinwanhong ointment is superior.
Wang J ³⁴⁾ (2014)	28d	CE(%) 96.87:84.37:75(p<0.05)	None	NR	Quanxie ointment with MEOB has better curative effect on DF than Silver ion gauze dressing.
Cao BJ ³⁵⁾ (2014)	0, 10, 20, 30d	CE(%) 95:23 : 63.15(p<0.05)	Area of ulcer ↓ #	No severe AE (mild skin itching)	The traditional chinese medicine ointment can promote the wound healing of DFU.

Author (year)	Outcome observation time	1 st outcome (Clinical effect) (T/C)	2 nd outcome	Adverse events (T/C)	Result summary
Long CX ⁽⁶⁾ (2014)	40d	CE(%) : 96.6:73.4(p<0.05)	1)Time until granulation tissue is formed ↓# 2)Time to epithelialization ↓# 3)Healing time ↓#	NR	Ma yinglong hemorrhoid ointment combined with Yunnan baiyao applied to DFU has the function of promoting wound healing, improving the quality of wound healing and shortening the healing time of wounds .
Zhu XJ ⁽⁷⁾ (2013)	0, 10, 20d	CE(%) : 92.9:71.4(p<0.05)	1)Time until granulation tissue is formed ↓# 2)Healing time ↓#	None	Shengji yuhong ointment for the treatment of DFU(damp-heat and poisonous type) has clinical effect without obvious adverse reactions.
Wang A ⁽⁸⁾ (2012)	30d	CE(%) : 96.67:76.67(p<0.05) UH-100%(%) 56.67:36.67(p<0.05)	Healing time ↓#	None	Shisiweilianhuang burn ointment can improve the cure rate and total effective rate of DFU treatment, and can shorten the time.
Gao GY ⁽¹³⁾ (2012)	30d	CE(%) 96.67:66.67(p<0.01)	None	NR	Huofu ointment is effective in treating DFU.
Li SP ⁽³⁹⁾ (2011)	0, 4, 12, 24w	CE(%) 12w 79.2:41.7(p<0.05) 24w 91.7:62.5(p<0.05)	Healing time ↓	AE 8/8 Serious AE 4/2 Death 3/2 UGB1/0	Tangzu Yuyang Ointment is more effective than conventional treatment in the management of chronic DFU and has few side-effects
Su DB ⁽⁶⁾ (2010)	30, 60d	CE(%) 96.67 : 93.33(p<0.05) 30d UT-100%(%) 86.67:50.00(p<0.05) 60d UT-100%(%) 93.33:66.67(p<0.05)	None	None	External application of chinese medicine(SM oint) has a good effect on DFU.
Yuan XM ⁽⁴¹⁾ (2009)	60d	CE(%) 93.4:78.6(p<0.05) UT-100%(%) 56.7:39.3(p<0.05)	Area of ulcer ↓#	NR	Ointment for clearing heat, detoxifying and removing dampness combined with topical antibiotics in the treatment of DFU is more effective than antibiotics alone.
Fu LJ ⁽²⁾ (2006)	60d	CE(%) 89.24:68.18(p<0.05)	None	None	Xiangpi shengji ointment can accelerate wound healing and increase cure rate of DFU.

CE: Clinical effect; UH-100%: Ulcer healing completed; UH-n%: Ulcer healing n%; #: The difference between the treatment group and the control group is statistically significant; AE: Adverse event; UGB: Upper gastrointestinal bleeding; f: frequency; VEGF: peripheral blood vascular endothelial growth factor; PDGFR- α ; Platelet-derived growth factor receptor- α ; d: day; w: week; m: month; oint: ointment; NR: Not reported; T: Treatment group; C: Control group

각한 이상반응을 일으킨 경우는 없었으며, 1건³⁹⁾의 논문에서 심각한 이상반응 및 기타 이상반응(절단, 재발 등)을 보고하였지만, 대조군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

IV. 고 찰

당뇨병은 만성 대사성 질환 중 하나로 전 세계적으로 당뇨병 유병률은 점차 증가하고 있다¹⁾. 이러한 추세는 국내에서도 동일하며, 국민건강영양조사 자료에 따르면 국내 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 2001년 8.9%에서 2018년 12.4%로 증가하였다. 특히, 65세 이상 노인은 2001년 16.6%에서 2018년 25.1%로 증가하여, 4명 중 1명은 당뇨병으로 나타났다⁴³⁾. 당뇨병의 유병률이 점차 증가하는 이유는 당뇨병의 90%를 차지하는 제2형 당뇨병(T2D)이 고령화, 운동량 감소, 서구화된 식사 등의 변화로 인해 증가하고, 삶과 의학의 발전에 따라 조기 진단 및 치료가 가능해져 조기 사망률 감소시켰기 때문이다⁴⁴⁾.

당뇨병이 있는 사람의 6% 정도는 DFU와 같은 당뇨병성 합병증을 가지는 경향이 있다⁶⁾. 당뇨병 유병률이 증가하고, 특히 당뇨병 환자의 평균 수명이 연장됨에 따라 만성 당뇨병 합병증은 동시에 증가하고 있어⁴⁵⁾, 당뇨 질환 자체를 치료할 뿐만 아니라 합병증에 대한 예방 및 적절한 치료 또한 필요하다.

《東醫寶鑑·消渴門》에서는 “消渴久病, 變成發癰疽, 或成水病, 或雙目失明⁴⁶⁾.”라 하여, 消渴의 합병증에 대하여 언급하고 있으며, “渴疾須預防發癰疽⁴⁷⁾.”라 하여 특히 消渴 합병증으로서의 癰疽 예방의 중요성을 말하고 있다. 《東醫寶鑑·癰疽門·脫疽疔》에서도 “內經曰, 膏粱之變, 足生大疔. 蓋因膏粱酒色, 蘊積惡毒, 或久患消渴之餘, 多有此瘡. 靈樞經所謂, 發於足傍, 名曰厲疽. 發於足指, 名曰脫疽. 其狀赤黑者, 死不治. 治不衰, 急斬之, 否則死, 正謂此也. 謂之脫疽, 以其指節潰爛脫去也(入門)⁴⁸⁾.”라 하여 脫疽, 즉 DFU의 원인에 대하여 말하고 있으며, 적절히 치료하지 않으면, 절단하거나 사망하게 됨을 말하고 있다.

DFU는 혈관병증 및 혈액순환장애와 당뇨병성 신경병증이 가장 중요한 병인으로 알려져 있으며, 특히 동맥 경화증으로 인한 족부 혈류 장애가 DFU의 예후와 연관이 큰 것으로 알려져 있다. 그 외에 발 변형, 외상 등이 DFU를 야기할 수 있으며, 임상적으로 DFU는 여러 가지 병인이 혼재된 양상을 보인다^{49,50)}.

DFU는 치유되는 데에 평균 11-14주가 소요되며⁸⁾, 치유되더라도 5년 이내 재발률이 65.0%에 이르는 것으로 나타났다⁹⁾. 당뇨가 있는 경우, proteases 농도 증가, 성장인자의 농도 감소, 인슐린 분비의 불안정성으로 인해 콜라겐 합성과 축적이 방해되어 상처 치유가 느리다. 당뇨는 백혈구의 기능을 약화시키며, 이에 따라 감염에 취약해져 상처 치유에 나쁜 영향을 준다. 특히 DFU의 발생 기전 중 폐쇄성 혈관 질환이 동반되어 있는 경우⁴⁹⁾ 상처 치유에 악화 요인이 된다. 이처럼 DFU는 일반적인 상처보다 치유 속도가 느리고, 감염에 대한 위험성이 높으며, 다양한 기전이 복합적으로 연결되어 있어 치료가 어렵다.

최근 은 함유 항균제, 생물학적 활성 제품, 전신 고압 산소 치료, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 및 혈관 내피 유래 성장 인자(VEGF)와 같은 내인성 성장 인자 함유 제품, 생체공학적 피부 대용품도 사용되고 있지만, 유효한 효과는 확인되지 않았다⁵¹⁻⁶⁾. 임상적으로 은 함유 드레싱 제제는 비약물 내성 항균 효과로 인해 상처 치료 용으로 많이 사용되고 있으나, 피부가 검게 변하고 통증이 있는 등의 합병증이 있다⁵⁷⁾. Park(2009)⁵⁸⁾에 따르면 현재 DFU 치료의 69%는 항생제 치료와 변연절제술만으로 이루어진다.

감염을 조절하기 위한 항생제의 적용은 감염을 조절하기 위하여 DFU 치료에 중요한 부분이지만, DFU에 국소 항균제를 사용하는 것은 피부 궤양 증상 자체를 개선할 수 없으며, 저농도의 항생 물질을 장기간 이용할 경우 세균 내성을 유발할 가능성이 크다⁵⁹⁾. 또한 상처가 종종 건조되고 유착되기 쉽기 때문에 통증이 악화되고, 육아조직 형성에 도움이 되지 않는다⁶⁰⁻²⁾.

DFU 치료에 있어 임상적으로 여전히 유의미하고 효

과적인 치료 방법이 부족한 실정인데, 최근 한의, 양의 통합 요법이 DF 치료에 큰 이점이 있음을 보여주고 있어⁶³⁻⁵⁾, 본 논문에서는 DFU에 있어 한의 외용제 중에서도 연고제의 치료 효과를 고찰하고자 하였다. 한의 외용제의 제형 및 치료방식으로는 훈증/족욕제, 세척제, 텅크제, 연고제, 분말, 오일 등이 있을 수 있다. 적절한 유효 성분을 가진 외용제 사용은 염증 인자, 통증 유발 인자를 제어하여 항생제 사용을 줄이며, 통증을 줄이고⁶⁶⁾, 상처 치유를 촉진할 수 있다. 그 중 연고제는 다른 외용제에 비해 습윤 환경을 유지시켜주고, 적용하기 쉽다는 장점이 있다.

Winter 등이 1962년 밀폐요법 시 재생 상피화가 빠름을 보고한 이후로, 창상 치유에 있어 습윤 드레싱의 효과에 대해 많은 보고가 있었으며, 이후 습윤 환경이 상처 치유를 촉진할 수 있다는 이론이 널리 받아들여졌다⁶⁷⁾. 습윤 치유 이론은 爛胙生肌와 같은 맥락에 있으며, 다음과 같은 특성으로 상처 주변의 환경을 개선하여 상처 치유를 효과적으로 촉진한다^{13,68)}. 첫째, 상처 표면의 산소 장력을 조절하고 모세혈관 형성을 촉진한다. 둘째, 괴사조직과 섬유소의 용해를 돕고 괴사조직의 자가분해를 촉진하며 2차 손상 방지, 드레싱 교체 중 육아조직에 가해지는 통증 감소시킨다. 셋째, 다양한 성장인자의 방출을 촉진하며, 상처의 일정한 온도, 습도를 유지하며, 조직 성장을 도와주며, 신경 종말을 보호하고, 통증을 감소시킨다. 넷째, 가피 생성을 막고 상처에 수분을 공급하며 흉터 형성을 줄인다.

연고는 습윤 치유의 개념에 부합하며, 상처를 공기로부터 격리시켜 효과적으로 보습하며, 기계적 괴사조직 제거가 필요 없이 괴사조직을 자가분해 시켜 제거를 용이하게 하는 효과가 있다¹³⁾. 따라서 DFU 치료에 있어 사용된 연고의 효과의 특성과 효과를 알아보기 위하여 본 논문에서는 이와 관련된 연구를 분석하게 되었다.

문헌 선별과정을 거쳐 총 20건의 논문이 확인되었고, 수집된 연구들의 대상자 특성을 분석하였을 때, 연구 대상자 나이의 평균은 60대에 가장 많이 분포하였다. 당뇨병 이환 기간의 평균은 대부분 10년 이상으로 만성

적이었으며, 궤양이 발생한 기간은 최소 1주에서 최대 5.5년이었다. DFU 등급에 있어서는 Wagner's grade scale(WGS)상 1-5 등급까지 포함되어 경증부터 중증까지 상이하게 포함하였으며, University of Texas classification(UTC)를 사용한 1건⁴⁰⁾의 논문에서는 C, D단계가 해당되어 감염 및 허혈이 동반된 경우를 포함하였다.

DFU에서 가장 널리 사용된 분류법은 WGS(Table 2)로, 궤양의 깊이, 괴저 등의 유무에 따라 6개의 등급으로 분류한다. 최근에는 감염과 허혈이 동반된 경우를 포함하여 등급과 단계를 분류하는 UTC(Table 3)을 사용하기도 한다^{3,4)}. Oyibo(2001)⁶⁹⁾에 따르면 WGS과 UTC을 비교한 연구에서 UTC에 있어 절단 위험과의 연관성 및 상처 치유 예측 수준이 더 높았다고 하였는데, 이는 UTC에서 궤양의 일반적인 특성뿐만 아니라 DFU 예후에 영향을 주는 허혈, 감염의 유무를 보았기 때문으로 짐작된다. DFU는 피부 외과적 질환 중 하나이므로 일반적인 피부 궤양의 단계를 파악하는 것도 의미가 있다. 하지만, 일반 피부 궤양에 비해 DFU는 허혈, 감염의 유무 등에 다양한 인자에 영향을 받으므로, 이에 대한 특이성 고려하는 것이 예후 및 치료에 있어 DFU의 상태, 단계, 악화인자를 고려할 수 있으므로 효과적이다. 따라서 추후의 DFU에 대한 연구에 있어서 UTC를 사용하는 것이 효과적일 것으로 사료된다.

본 논문에 있어서 치료군, 대조군 공통 치료는 다음과 같다. DFU는 기본적으로 당뇨병이라는 기저 질환을 바탕으로 하여 내과적 치료도 중요하기 때문에 제시되지 않은 두 건의 연구 이외에 모든 연구에서는 기본 내과적 치료를 병행하였고, 병변부 세척, 소독, 괴사조직 제거술(Debridement) 등을 시행하였다. 치료 빈도는 1일에 1회 시행하는 것이 가장 많았으며, 1일에 최대 2번, 최소 3일에 1회는 치료를 시행하였다. 치료 기간은 최소 3주에서 최대 20주까지 시행하였고, 치료 기간은 1달(30일, 4주)이 가장 많았다.

치료군에 있어서 연고를 도포하였는데, 직접 연고를 도포한 경우 1-3mm 두께로 병변부를 모두 포함할 정도

의 범위로 도포하였고, 2건^{13,26)}의 연구에서는 상처 주위 피부까지 포함하여 도포한 경우도 있었다. 2건^{25,37)}의 논문에서는 연고를 멸균 거즈에 적서 병변부에 도포하는 방식으로 연고를 적용하였다. 또한 치료군에서 상처에 공동(sinus or cavity)이 있는 경우 연고를 적신 거즈를 채워 넣었다.

본 논문에 포함된 연구에서는 거즈를 제외한 다른 기타 드레싱 제재를 사용하지 않았다는 특징이 있다. 습윤 환경이 상처 치료에 더 효과적이라는 이론이 널리 밝혀진 이후 만성 상처에 있어 습윤 환경 조성을 위해 폼(foam), 하이드로겔(hydrogel) 등의 여러 드레싱 제재가 사용되고 있으며, DFU에 있어 하이드로겔(hydrogel) 드레싱이 다른 전신, 국소 항생제보다 효과적이라는 것이라는 연구가 있다⁷⁰⁾. 연고와 거즈를 병변부에 적용하는 것으로 습윤 환경을 유지시켜 효과적인 상처 치유를 도모할 수 있지만, 추후에 연고와 하이드로겔을 적용했을 때의 추가적인 연구도 필요할 것으로 보인다.

연구에서 사용된 본초는 총 64개이며, 중복된 4개의 연고를 제외한 16개의 연고에서 사용된 본초는 대분류상 淸熱藥(14회), 活血祛瘀藥(13회), 補益藥(10회) 순으로 빈도가 높았으며, 소분류상 活血祛瘀藥(11회), 淸熱燥濕藥(9회), 淸熱涼血藥(8회), 補血藥(7회), 開竅藥(7회) 순이었다(Table 6). 사용된 본초는 黃連이 8회로 가장 많았으며, 黃柏, 冰片, 當歸는 6회 사용되었으며, 紫草, 大黃, 血竭은 5회, 乳香, 沒藥은 4회 사용되었다(Table 7).

2015년 중의학 외과학회는 DFU에 대한 근거 기반 임상 진료 지침인 《糖尿病足潰瘍中醫循證臨床實踐指南》을 만들었다. 이 가이드는 DFU를 濕熱毒盛, 血脈瘀阻, 熱毒傷陰, 氣血兩虛 4가지 증후군으로 유형을 분류하였다⁷¹⁾. 즉, DFU의 기본 병리는 火, 熱, 濕, 毒으로 인하며, 만성화가 진행될수록 血瘀, 血虛가 동반된다고 볼 수 있다. 《東醫寶鑑》에서도 “消渴未傳癰疽者何也, 此火邪勝也⁷²⁾.”, “猛火自炎, 留於分肉, 則發爲癰疽⁷³⁾.”라 하여 당뇨 합병증으로 癰疽가 생길 수 있으며, 이는 火가 盛해서 라고 하고 있다. 또한 《編輯外科心法要訣》에서는

“癰疽原是火毒生, 經絡阻隔氣血凝⁷⁴⁾.”라 하여 癰疽는 원래 火毒에서 생겨나는데, 기혈이 응체되어 경락을 막기 때문이라고 하였다. 火, 熱, 濕, 毒은 현대적인 의미로 염증이 과도하거나 또는 감염의 상태이며, 血瘀, 血虛는 현대적인 의미로 혈액 순환이 느려지고 막혀 혈액 공급이 잘 안 되는 병리적인 상태라 볼 수 있다⁷⁵⁾. 이에 따라 과도한 염증, 감염을 치료하기 위해 淸熱藥 계통이 다용되었고, 피부 회복의 증식 단계에 있어 혈관 신생을 돕고, 육아조직의 형성 촉진, 콜라겐 형성 등을 촉진하기 위하여 活血祛瘀藥, 補血藥 계통이 많이 사용되었다고 짐작된다.

20건의 연구 중 DFU의 단계와 상태에 따라 다른 연고를 사용한 논문은 2건^{35,40)}이었다. DF를 포함한 모든 상처에서는 깊이와 상처 기저부의 색(color of wound bed) 관찰을 통한 상태 및 예후 파악이 가능하다. 상처 기저부의 색은 크게 흑색, 노란색, 붉은색, 분홍색으로 볼 수 있으며, 흑색으로 갈수록 악화된 상태를 의미하며, 예후가 좋지 않다. 흑색, 노란색은 괴사된 부위로 괴사조직제거술이 필요한 단계이며, 붉은색은 육아조직이 형성되는 단계, 분홍색은 상피화 단계를 의미한다. Su DB(2010)⁴⁰⁾의 논문에서는 상처 기저부의 색이 흑색-노란색인 경우와 육아조직이 형성되고 상피화가 되는 붉은색-분홍색인 경우 각각 다른 2개의 연고를 사용하였다. Cao BL(2014)³⁵⁾의 논문에서는 상처의 깊이(표재성, 심층), 분비물의 양과 성상(다소, 화농성 분비물의 유무), 상처의 단계에 따라서 3개의 다른 연고를 사용하였다. 《東醫寶鑑·癰疽門》에서는 治癰疽大法에 대하여 “初覺則散腫內消, 已潰則排膿斂毒, 膿盡則去腐內塞, 惡肉盡則生肌付痂, 此定則也⁷⁶⁾.”라 하여, 그 단계와 상태에 따라 치료할 것을 원칙으로 하고 있다. 단계와 상태에 따른 다른 연고 사용은 상처의 상태에 따른 적절한 효과를 제공할 수 있기 때문에 큰 의미가 있다. 앞서 DFU에 있어 사용된 본초에 대하여 살펴보면 淸熱藥, 活血祛瘀藥, 補血藥 계통이 다용되었다. 피부의 치유 과정을 살펴보면 염증이, 증식기, 성숙기로 나누어 지는데⁷⁷⁾ 각 단계와 상태에 적절한 효과를 제공하기 위하여, 염증이

에는 清熱藥 계통, 증식기에는 活血祛瘀藥, 補血藥 계통을 나누어 사용하는 것이 효과적일 것으로 보인다.

DFU의 평가에 있어서는 1차 평가 지표로 치료가 임상적으로 유효한 정도를 제시하였고, 상처 치유율(Ulcer Healing-100%=UH-100%), 임상적 유효율(Clinical effect rate=CE) 두 가지를 제시하였다. 임상 유효율(CE)을 계산하는 과정에서는 궤양의 넓이가 몇 %만큼 호전되었는지, WGS상의 변화, 증상의 경감 정도(%), 궤양의 상태, 치유까지 걸리는 시간(d)에 따라 3단계(markedly effective, progress, ineffective) 또는 4단계(cure, markedly effective, improved, invalid)로 나누었으며, ineffective/invalid를 제외하고 CE를 계산하였다.

20건의 논문 중 1차 평가 지표가 제시된 논문은 17건이었으며, 그 중에서 임상적 유효율(Clinical effect rate=CE)이 제시된 논문은 15건이었다. 상처 치유율(Ulcer healing-100%=UH-100%)을 제시한 논문은 6건이었으며, 그 중에서 각 군에서 치유된 빈도(f)로 제시한 논문은 2건, 비율(%)로 제시한 논문은 4건이었다. 임상적 유효율과 상처 치유율 모두를 제시한 논문은 4건이었다.

CE를 제시한 논문 15건 중 1건³²⁾을 제외하고 14건에서 치료군이 대조군보다 임상 유효율이 높았다는 것이 통계적으로 유의하였다. CE를 제시한 15건의 임상 유효율은 치료군 93.06±6.84, 대조군 73.06±9.35로 나타나 치료군이 높은 것으로 나타났다.

UT-100%은 6건 중 4건의 논문에서 통계적으로 유의하였으며, 통계적으로 유의하지 않은 2건^{26,27)} 중 Haung ZF(2018)²⁷⁾의 경우에 대조군에서 치료군보다 UT-100%가 높았다. 이는 12주까지의 상처 치유가 된 환자 수는 치료군에서 더 높았으나, 16주에 상처 치유가 된 환자 수가 대조군에서 더 높았기 때문이다(Table 8). 하지만, 치료군, 대조군 모두에 있어 16주에 UT-100%가 93.75%, 97.92%로 높았기 때문에 양군 모두 효과가 있었다고 볼 수 있으며, 2차 평가 지표인 VAS에 있어서 치료군에 있어 대조군보다 유의미하게

낮았으며, 이는 대조군에 이용된 nano-silver gel이 부작용으로 통증을 호소하는 것에 비해 연고 치료군에 있어 통증이 적었기 때문에, 연고 사용에 있어 의미가 있을 것으로 보인다.

2차 평가지표로는 궤양의 넓이, 치유 시간(치유까지 걸리는 시간, 육아조직 형성시간, 상피화 시간), 궤양의 상태(grade 상의 변화, 색, 분비물, 냄새 등) 등 육안적으로 관찰할 수 있는 것뿐만 아니라, TCM syndrome score, 통증의 정도(VAS, NRS)와 같은 주관적인 증상도 포함하였으며, DF 치유에 영향을 주거나 받는 lab 검사상 수치(High-sensitivity C-reactive protein, VEGF, expression of PDGFR- α 등), 동맥 혈류 속도도 포함되었다.

15건의 논문에서 2차 평가 지표가 제시되었으며, 2차 평가 지표로서는 완전 치유까지 걸리는 시간이 가장 많이 사용된 지표였다. 완전 치유까지 걸리는 시간이 통계적으로 유의한 차이를 보였던 논문을 살펴보면, 치료군/대조군은 Qie(2019)²⁶⁾에서 38.7±14.9/56.4±21.6(d)(p<0.01)으로 이었으며, Jiang YF(2015)³³⁾에서 46.5±15.6/67.9±17.9(d)(p<0.05), Long(2014)³⁶⁾에서 29±8(d)/38±7(d)(P<0.01), Zhu XJ(2013)³⁷⁾에서 15.30±2.43/20.20±2.36(d)(p<0.05), Wang(2012)³⁸⁾에서 38.5±10.5/59.6±15.3(d)(p<0.05)으로 24-35% 정도 치료 시간이 대조군에 비해 치료군에 있어 단축되었고 통계적으로 유의했다. 제시된 치유 시간을 고려하면 DFU의 25%가 기본적인 치료로 치유까지 12주, 31%가 20주가 걸리는 것^{8,78)}에 비해 치료군에서 연고 치료 시에 치유 기간은 짧아 효과가 있었다고 사료할 수 있다.

이외에 2차 평가 지표로 상처 세균총의 억제율, 상처 넓이, DF 회복에 영향을 미치는 lab 검사상 수치(High-sensitivity C-reactive protein, VEGF, expression of PDGFR- α), TCM syndrome score, 치유 시간(육아조직 형성시간, 상피화 시간), 통증의 정도(VAS, NRS), 족부 절단율, 입원 비용, 동맥 혈류 속도 등을 사용하였다. 치료 후에 치료군, 대조군에서 모

두 DF가 호전되는 방향으로 위의 평가 지표를 변화시켰다. 1건³⁹⁾의 논문을 제외하고는 치료군에서 대조군보다 현저하게 호전 시켰으며, 그 차이가 통계적으로 유의하였다. 하지만, 상처 넓이(area of ulcer)를 제공한 연구가 4건, 육아조직 형성 시간을 제공한 연구가 3건, 이외에 다른 지표들은 각 연구에서 1번씩 제공되어, 본 논문에서 그 의미를 논하기에는 한계가 있으며, 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 논문의 한계는 다음과 같다. 연구에서 사용된 연고들 중 生肌玉紅膏, 馬應龍痔瘡膏, 生肌愈皮膏, 京萬紅軟膏, 十四味連黃燒傷軟膏, 八寶生肌膏, 象皮生肌膏는 피부 궤양, 화상, 항문 열상, 욕창 등의 다른 피부 외과적 질환에 적응증이 있어, 연고에 있어 DFU 치료 특이성이 떨어진다. 본 논문에 포함된 연구 중 분류가 제시된 14건의 논문 중에서 1건⁴⁰⁾을 제외하고 WGS을 이용해 DFU를 분류하였는데, 이는 궤양의 깊이와 정도의 차이를 고려하여 질환을 이해하고 치료를 하시기 때문에 DFU 특이성이 떨어졌을 것이라고 짐작된다. 하지만, DFU는 다른 궤양에 비해 다양한 기전이 복합적으로 연결되어 있고, 특히 허혈성 질환과의 연관성이 크기 때문에 다른 접근 방식이 필요하다. 최근 DFU 특이성을 고려한 분류법과 예후에 대한 예측 모형에 대한 연구가 이루어지고 있다^{79,80)}. 이와 더불어 치료에 있어서도 DFU의 특이성을 고려한 외용 연고에 대한 연구가 필요하다.

또한 연고에서 사용된 본초 중 罌粟殼, 象皮, 芙蓉은 한국에 공급되지 않고 있다. 또한 본 논문에서 사용된 64개의 약재 중 17개에서 한국과 중국에서 사용되는 약재가 다르다. 각 연구에서 사용된 연고는 본문에서 기원 식물이 제시되어 있지는 않지만, 해당 중국 약재를 기반으로 사용하였기 때문에 한국에서 사용되는 것과 차이가 있어 한계가 있기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

DFU는 당뇨병의 유병률이 높아지고, 만성화됨에 따라 함께 증가하고 있어 치료에 관심을 가져야 하는 질환임에도 불구하고, 아직 효과적인 치료법이 없는 상황

이다. 이에 따라 본 논문에서는 DFU에 대한 외용 연고 치료에 대한 연구들의 양은 부족하지만, 한약재로 구성된 외용 연고 사용 시에 기존 치료보다 임상적으로 유효한 효과를 거두었으며, 특정 계통의 한약재들이 주로 사용되고 있다는 점을 비추어 볼 때, 향후 DFU의 외용 연고제에 대한 임상 연구 및 사용이 활발히 진행될 필요가 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

외용 연고의 당뇨병성 족부 궤양에 대한 효과 및 치료 방법에 대해 문헌 고찰을 중심으로 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 당뇨병성 족부 궤양(Diabetic foot ulcer; DFU) 관련 외용 연고 치료와 관련된 무작위 대조군 연구(RCT)는 총 20건이 있으며, 총 16개의 다른 연고도 사용되었고, 연고의 구성은 活血祛瘀藥, 清熱燥濕藥, 清熱涼血藥, 補血藥, 開竅藥 순으로 많았으며, 가장 많이 사용된 본초는 黃連, 黃柏, 水片, 當歸, 紫草, 大黃, 血竭, 乳香, 沒藥 순이었다.
2. 외용 연고를 도포한 치료군에서 대조군보다 임상적으로 유효한 효과를 거두었고, 치료군에서 대조군보다 24-35% 치유기간은 짧아졌으며, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.
3. 전체 연구 중 2건에서 단계에 따른 다른 연고를 사용하였는데, 상처의 깊이와 기저부의 색(color of wound bed), 분비물의 양과 성상 등에 따라 상처의 상태 및 예후 파악이 가능하며, 적절한 효과를 제공할 수 있기 때문에 고려해야할 부분이다.
4. DFU의 내과적 치료와 병행하여 외용 연고 치료를 시행했을 때 DFU 치료에 보다 효과적이다.
5. 본 논문에서는 당뇨로 인한 족부 궤양을 연구대상으로 하였고 이 과정에서 DFU에 있어 외용 연고의 효과를 확인하였으나 당뇨가 가지는 질환 특수성의 고려에 있어서 부족함이 있었다. 이와 관련하여 다른

질환으로 인한 족부 궤양과 구별되는 DFU의 분류법의 적용 및 외용 연고에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

VI. 감사의 글

본 연구는 2022년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

ORCID

Mi-rae Jeong
(<https://orcid.org/0000-0002-7737-3812>)

Eun-na Heo
(<https://orcid.org/0000-0002-1559-4409>)

Chul-yun Kim
(<https://orcid.org/0000-0002-6471-5334>)

kang Kwon
(<https://orcid.org/0000-0002-7250-2603>)

Hyung-sik Seo
(<https://orcid.org/0000-0003-2410-4704>)

References

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
2. Jung CH, Son JW, Kang SN, Kim WJ, Kim HS, Kim HS, et al. Diabetes Fact Sheets in Korea, 2020: An Appraisal of Current Status. *Diabetes Metab J.* 2021;45(1):1-10.
3. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam:The International Working Group on the Diabetic Foot. 1999:20-96.
4. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* 2012;3:4.
5. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *J. Wound Care.* 2010;19:333-7.
6. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49:106-16.
7. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):3-6.
8. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet.* 2005;366(9498):1719-24.
9. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine.* 2017;376(24):2367-75.
10. Chi JM. *Practical Diabetes.* Beijing:People's Medical Publishing House. 2009: 577-88.
11. Korean dermatological association. *Textbook of Dermatology.* Seoul:daehan medical book, Inc. 2015:859-62.
12. Textbook Compilation Committee of National University of Traditional Korean Dermatology & Surgery. *Textbook of Traditional Korean Dermatology & Surgery.*

- Busan:Sunwo. 2007:129,130.
13. Gao GY, Wang L, Zhao YM. Curative Effect Observation on 30 Cases of Diabetic Foot Treated by External Application of Huofu Ointment. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2012;31(7):478,479.
 14. Kang KW, Kang JY, Jeong MJ, Kim HJ, Seo HS, Jang IS. The Effect of Laser Therapy for Diabetic Ulcer : Systmenatic Review. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2017;30(4):62-74.
 15. Choi YN, Ko HJ, Kang HR, Kim HR, Jung CY, Cho HS, et al. A case report of a patient with diabetic foot lesions improved by acupuncture and bee-venom pharmacopuncture. *Journal of the Spine&joint Korean Medicine*. 2016;13(1):99-106.
 16. Kim YJ, Kim BW, Kim HJ, Kwak JJ, Jeon SY, Hong S. A Case Report of a Patient with Diabetic Foot Lesions. *J Int Korean Med*. 2004;25(3):684-9.
 17. Kang SB. A Clinical Report about the Effects of Sogalchiong-tang on Diabetic Foot Lesion. *The Korea Journal of Herbology*. 2003;18(3):9-13.
 18. Go WS, Kim KS, IM EC. A Case Report on a patient diagnosed as Diabetic Foot. *J Sasang Constitut Med*. 2002;14(2):169-74.
 19. Kim JH, Song JM, Kim HW. A Clinical Case Report of Diabetic patient with Foot ulcers. *J Sasang Constitut Med*. 2002;14(2):132-7.
 20. Lee JS, Kim SW, Baek KM, Jang WS. Integrated Medicine Therapy for a Patient with a Diabetic Foot Infection. *J Int Korean Med*. 2015;36(2):207-16.
 21. Lee ME, Jeong MR, Kwon K, Kim MH, Seo HS. A Case Study of Wound Dressing Treatment in a Patient with Diabetic Foot Ulcer. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2021;34(2):80-5.
 22. Kim BW. A case report of a patient with diabetic foot lesion. *J Int Korean Med*. 2004;25(3):684-9.
 23. Wang Y, Cao HJ, Wang LQ, Lu CL, Yan YQ, Lu H, et al. The effects of Chinese herbal medicines for treating diabetic foot ulcers: A systematic review of 49 randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;44:32-43.
 24. Yu WX, Wang M, Yao B, Liu AR, Lyu SQ, Yang ZH, et al. Effect of Traditional Chinese Medicine Application Therapy on Diabetic Foot Wound Flora. *Diabetes New World*. 2019;22(24):15,16.
 25. Wang HY, Guo WG. Clinical observation on the treatment of diabetic foot ulcer wound healing by external application of Quanxie ointment. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine*. 2019;37(12):112,113.
 26. Qiu FH. Obsevation on the effect of modified poppy ointment in treating diabetic foot of damp-heat and blood-stasis type. *Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy*. 2019;26(20):28,29.
 27. Huang ZF, Zheng SY, Lai W, Xiong B, Liu ZA, Li HH, et al. Comparison of clinical effects of Jing Wan Hong ointment and nano silver gel in treating diabetic foot ulcer. *Chinese journal of injury repair and wound healing(Electronic edition)*. 2018; 13(6):455-8.
 28. Chen C, Wu Y, Chen Q. Clinical Effect of

- Shengji Yuhong Ointment on Diabetic Foot Ulcers and its Effect on Expression of PDGFR- α in Wound Tissue. Chinese Aesthetic Medicine. 2018;25(9):58-61.
29. Wang ZB, Xie YF, Zhou M, Wang W, Li JQ. Comparison of the curative effect of self-made Shengjiyupi prescription and Xinjieermei on the treatment of diabetic foot. Chinese journal of clinical rational drug use. 2015;8(12):37-9.
30. Wang ZB, Xie YF, Zhou M, Wang W, Li JQ. Comparison of the clinical efficacy of Shengjiyupi ointment self-made prescription and conventional Chinese and western medicine in the treatment of diabetic foot. Chinese journal of clinical rational drug use. 2015;8(28):50,51.
31. Zhao ZF, Zhang M, Zhu YZ. Clinical study on Bactericide soaked gauze combined with Liqi ointment for treatment of patients with diabetic foot. Chinese General Practice Nursing. 2015;13(27):2706,2707.
32. Li JP, Wang Z. Clinical Study on Treatment of 60 Cases of Diabetic Foot with Babao Shengji Ointment. Diabetes New World. 2015;12:42,43.
33. Jiang YF, Xu ZR, Lu SL, Han CM, Ran XW, Cao YM, et al. A multicenter randomized study on the clinical effect of Jingwanhong ointment on chronic wounds of feet of diabetic patients as compared with routine treatment. Infection, inflammation, repair. 2015;16(1):33-6.
34. Wang J, Cuo WG, Teng L, Zhang HL, Hui XY, Yu Y. Treatment of 32 Cases of Diabetic Foot with Quanxie Ointment and Moist Burn Ointment. Chinese Medicine Modern Distance Education of China. 2014;12(17):33,34.
35. Cao BL, Miao GZ, Zhu XM, Li CG, Miao JA, Wang LQ, et al. Clinical Research of Traditional Chinese Medicine Ointment for the treatment of Diabetic Foot Ulcer. Chinese medicine modern distance education of china. 2014;15:11-3.
36. Long CX, Lan YR, Yu GF. Application of Ma Ying Long hemorrhoids ointment combined with Yunnanbaiyao in diabetic foot ulcers in patients. Nursing research. 2014;28(9):1102,1103.
37. Zhu XJ, Zhang DD, Yao J, Wang YY, Yao J, Zuo MJ, et al. Observation on the effect of external application of compound Shengjiyuhong ointment on the treatment of diabetic foot damp-heat toxin. Journal of nursing. 2013;20(6):61-3.
38. Wang A, Hua J, Liu HQ, Yu QH, Zhu CH. Clinical analysis of fourteen-ingredient Lian Huang Burn Ointment treatment diabetic foot ulcers. Guangzhou medical journal. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine. 2012;31(7):478,479.
39. Li SF, Zhao JY, Liu JP, Xiang F, Lu DB, Liu BY, et al. Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcer: A preliminary report. Journal of Ethnopharmacology. 2011;133:543-50.
40. Su DB. 30 Cases of Diabetic Foot Ulcer Treated by External Application of Chinese Medicine. Henan Traditional Chinese

- Medicine. 2010;30(5):488.
41. Yuan XM. Clinical Observation on the Treatment of Diabetic Foot with Local and External Application of Recipe for Clearing Heat, Detoxification and Eliminating Dampness. *Gansu Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2009;22(12):22,23.
 42. Fu IJ, Li T, Fu XL. Observation on Curative Effect of Xiangpi Shengji Ointment in Treating Diabetic Foot Ulcer. *Chinese Journal of Misdiagnostics*. 2006;6(9):1677,1678.
 43. Korean Statistical Information Service. 2020[cited 2021 Sep 10]. Available from: URL:http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N102&conn_path=I2
 44. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10085):2239-51.
 45. Marble A. Late complications of diabetes. A continuing challenge. *Diabetologia*. 1976;12:193.
 46. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/8/volume/14#content_1080
 47. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/8/volume/14#content_1092
 48. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/8/volume/16#content_135
 49. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* . 2003;26:3333-41.
 50. Adler A. Risk factors for diabetic neuropathy and foot ulceration. *Curr Diab Rep*. 2001;1:202-7.
 51. Ip M, Lui SL, Poon VKM, Lung I, Burd A. Antimicrobial activities of silver dressings: an in vitro comparison. *J Med Microbiol*. 2006;55(1):59-63.
 52. Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D 150): effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):405-11.
 53. Apelqvist J, Bakker K, Van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):181-7.
 54. Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop*. 2009;33(2):441-6.
 55. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:115.
 56. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, et al. Specific guidelines on wound and wound-bed management. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(1):188,189.
 57. Chen Yu. Research progress of silver sulfadiazine. *China modern medicine application*. 2013;7(23):224,245.

58. Park SA, Ko SH, Lee SH, Cho JH, Moon SD, Jang SA, et al. Incidence of diabetic foot and associated risk factors in type 2 diabetic patients: a five-year observational study. *Korean Diabetes J.* 2009;33:315-23.
59. Zhou B, Tan WS, Yan YH, Feng F. Comparison of procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with mixed infection and multidrug-resistant infection of diabetic foot. *China Modern Doctor.* 2018;56(32):19-23.
60. Wen G, Sun T. The current research status of cross-theoretical model applied to the dietary behavior changes of diabetic patients. *Nursing research.* 2014;28(10):3719-21.
61. Cao M. Current status and research progress of diabetes health education. *General nursing.* 2014;12(27):2513-6.
62. Zhou L, Chen J. The clinical experience of Bactericide for treating necrotizing fasciitis with drug-resistant chains. *Tianjin Pharmacy.* 2007;19(2):37,38.
63. Lesse G, Macalpine R, Schofield C, McMurray B, Libby G, Golden J, et al. Scottish foot ulcer risk score predicts foot ulcer healing in a regional specialist foot clinic. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2064-9.
64. Zhang X, Fang Z. Clinical treatment and research progress of diabetic foot in traditional chinese medicine. *Clinical Journal of traditional chinese medicine.* 2012;24(2):185,186.
65. Wang Y, Cao HJ, Wang LQ, Lu CL, Yan YQ, Lu H, et al. The effects of Chinese herbal medicines for treating diabetic foot ulcers: A systematic review of 49 randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine.* 2019;44:32-43.
66. Wang J, Xu Y. Evidence-based clinical practice guidelines of traditional Chinese medicine for diabetic foot ulcers. *Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine.* 2015;21(5):540-3.
67. Shu L, Xu B, Wang W. New concept of wound healing. *Chinese journal of practical aesthetic plastic surgery.* 2004;6:336.
68. Mai J, Yang H, Liu G. Analysis of the correlation between wet healing and pus swelling and myogenesis. *Liaoning journal of traditional chinese medicine.* 2012;39(9):1730-2.
69. Oyibo S, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Bolton A. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes care.* 2001;24(1):84-8.
70. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. *Diabetes Care.* 1992;15(1):29-31.
71. Zhou GY, Zhang WK. Preliminary comparison of curative effect of traditional chinese medicine and western medicine in the treatment of diabetic foot. *Journal of microcirculation.* 2015;28(1):34-6.
72. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/8/volume/14#content_1079
73. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from:URL: https://mediclassics.kr/books/8/volume/14#content_1081

74. MEDICCLASSICS. 2015[cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/100/volume/1#content_333
75. Wang P, Zhang C. Dermatology 500 questions. 1st ed. Kyeungsan:Omniherb. 2012:177-90.
76. MEDICCLASSICS. 2015 [cited 2021 Sep 14]. Available from: URL:https://mediclassics.kr/books/8/volume/15#content_860
77. Lee HK, Kim KJ, Kim JY, Sim MY, Um IH, Lee YJ, et al. Wound management. 2nd ed. Seoul:Fornurse.2009:13-24.
78. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. 1999;22(5):692-5.
79. Lee EJ. Development of predictive models for diabetic foot ulceration. [Doctorate]. [Pusan]:Department of Nursing the Graduate School Pusan National University;2018.1-75.
80. Lee EJ, Jeong IS, Woo SH, Jung HJ, Han EJ, Kang CW, et al. Development of a diabetic foot ulceration prediction model and nomogram. J korean Acad Nurs. 2018; 51(3):280.

Appendix. Search Strategy

PubMed(MEDLINE)

- #1. diabetic foot [MeSH Terms] OR diabetic foot ulcer [Title/Abstract] OR diabetic foot leg [Title/Abstract]
- #2. Drugs chinese herbal [Title/Abstract] OR Chinese medicine[Title/Abstract] OR herbal medicine[Title/Abstract] OR Chinese drugs [Title/Abstract] OR traditional Chinese medicine [Title/Abstract]
- #3. randomized controlled trial[Title/Abstract] OR clinical trial[Title/Abstract] OR random[Title/Abstract] OR randomized [Title/Abstract]
- #4. Ointment OR External drug [Title/Abstract]
- #5. #1 AND #2 AND # 3 AND #4

EMBASE

- #1. 'diabetic foot':ab,ti OR 'diabetic foot ulcer':ab,ti
- #2. 'ointment':ab,ti OR 'external drug':ab,ti
- #3. 'Chinese medicine'/exp OR 'herbs'/exp OR 'drugs chinese herbal'/exp
- #4. 'randomized controlled trial'/exp
- #5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

Cochrane Central Register of Controlled Trials

- #1. Drugs chinese herbal [Title/Abstract/Keywords] OR Chinese medicine[Title/Abstract/Keywords] OR herbal medicine[Title/Abstract/Keywords] OR Chinese drugs[Title/Abstract/Keywords] OR traditional Chinese medicine [Title/Abstract/Keywords]
- #2. diabetic foot[Title/Abstract/Keywords] OR diabetic foot ulcer [Title/Abstract/Keywords] OR diabetic foot leg [Title/Abstract/Keywords]
- #3. randomized controlled trial[Title/Abstract/Keywords]
- #4. Ointment OR External drug [Title/Abstract]
- #5. #1 AND #2 AND # 3 AND #4

China National Knowledge Infrastructure (CNKI)

- #1. 中醫 OR 中藥 OR zhongyi(traditional Chinese medicine) OR zhongyao (traditional herbs) OR zhongchengyao(Chinese patent medicine) OR caoyao(herb)
- #2. 糖尿病性足部 OR 糖尿病性足部潰瘍 OR tangniaobingzu(diabetic foot ulcer) OR tangniaobingzukuuiyang(diabetic foot ulcer)
- #3. Suiji(random) OR duizhao (Control)
- #4. 軟膏 OR ruangao(ointment)
- #5. dongwu(animal) OR shu(mouse) OR quan(dog) OR tu(rabbit) OR xitongzongshu (systematic review) OR xitongpingjia (systematic review) OR meta
- #6. #1 AND #2 AND # 3 AND #4 NOT #5