



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.09.030

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.09.030>

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(9): 813-815

· 论著 ·

人工真皮移植联合藻酸盐辅料治疗糖尿病足的疗效评估

谢群 张瑞瑞 山超 杨靖 胡强

【摘要】 **目的** 探讨人工真皮移植联合藻酸盐辅料对糖尿病足慢性溃疡创面愈合的疗效评估及对血清碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、C 肽及瘦素受体水平的影响。**方法** 2015 年 4 月~2018 年 2 月, 我院接受治疗的糖尿病足慢性溃疡病人 64 例, 用随机数字表将其分为对照组和观察组。对照组给予含藻酸盐辅料的无菌纱布换药治疗, 观察组在传统的清创消毒后, 按创面大小准备人工真皮联合藻酸盐辅料治疗。观察两组临床疗效, 血清 bFGF、C 肽, 瘦素受体及炎症因子水平。**结果** 观察组和对照组换药次数分别为 (8.43 ± 2.18) 次和 (13.61 ± 2.87) 次, 换药需时分别为 (10.46 ± 2.78) 分钟和 (14.72 ± 3.72) 分钟, 创面愈合需时分别为 (26.07 ± 2.78) 天和 (34.13 ± 3.33) 天, 临床治愈率分别为 75% 和 40.6%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组和对照组血清血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 分别为 $(0.68 \pm 0.13) \mu\text{g/ml}$ 和 $(1.02 \pm 0.24) \mu\text{g/ml}$, 成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 分别为 $(15.14 \pm 3.18) \text{pg/ml}$ 和 $(19.02 \pm 2.17) \text{pg/ml}$, 血清餐后 2 小时血糖 (2hCP) 分别为 $(7.03 \pm 1.47) \text{mmol/L}$ 和 $(4.12 \pm 1.23) \text{mmol/L}$, 血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 分别为 $(15.34 \pm 2.43) \text{pg/ml}$ 和 $(18.42 \pm 2.31) \text{pg/ml}$, 白介素 (IL)-6 分别为 $(2.64 \pm 0.23) \text{pg/ml}$ 和 $(9.38 \pm 1.18) \text{pg/ml}$, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 人工真皮移植联合藻酸盐辅料可有效促进糖尿病足慢性溃疡创面愈合, 降低血清瘦素, 上调瘦素受体表达。

【关键词】 人工真皮; 藻酸盐辅料; 糖尿病足; 疗效

糖尿病足对病人的生活质量造成严重不良影响^[1-2], 是导致糖尿病病人伤残的重要原因^[3-4]。采取有效措施, 促进创面愈合是临床亟需解决的课题。传统的清创、消毒虽然能够加速创面愈合, 降低感染的发生率, 但仍不能满足临床需要。目前, 人工真皮在疾病或创伤引起的全层皮肤缺损重建过程发挥了重要作用^[5-6]。藻酸盐敷料是一种新型水胶体敷料, 与伤口渗液接触即变成凝胶状, 具有较强渗液吸收和保持能力^[7]。本研究旨在分析人工真皮移植联合藻酸盐辅料对糖尿病足慢性溃疡创面愈合的疗效评价及其对相关生物标志物的影响。

对象与方法

一、对象

2015 年 4 月~2018 年 2 月本院接受治疗的糖尿

病足慢性溃疡病人 64 例, 根据随机数字表分为对照组和观察组, 每组各 32 例。其中对照组男性 22 例, 女性 10 例, 年龄 38~64 岁, 平均年龄 (57.21 ± 4.71) 岁, 平均溃疡面积 $(4.23 \pm 0.32) \text{cm}^2$, 平均溃疡形成时间 (2.32 ± 0.43) 个月, 餐后 2 小时血糖 $(12.84 \pm 3.17) \text{mmol/L}$ 。观察组男性 22 例, 女性 10 例, 年龄 38~64 岁, 平均年龄 (56.81 ± 4.35) 岁, 平均溃疡面积 $(4.13 \pm 0.24) \text{cm}^2$, 平均溃疡形成时间 (2.21 ± 0.43) 个月, 餐后 2 小时血糖 $(12.92 \pm 2.93) \text{mmol/L}$ 。两组性别比例, 年龄, 餐后血糖, 溃疡情况等基础资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: 符合糖尿病足诊断标准; 能够配合完成研究过程及后续随访内容。排除标准: 伴有其他因素导致的下肢血流动力学障碍的病人; 踝肱指数 (ABI) 在 0.6 以内; 伴有严重肾功能不全; 无法正常进食; 局部广泛坏死或需要立即截肢。

二、方法

1. 治疗方法: 两组病人均进行常规的清创、消毒。

对照组给予含藻酸盐辅料的无菌纱布换药治疗,清创后前 3 天,每天换药 1 次,此后根据伤口愈合情况换药。观察组在传统治疗基础上,按创面大小准备人工真皮(PELNAC),将其填塞于窦道、创腔及潜行,再在其上覆盖无菌纱布,根据创面的渗出情况,每隔 3 天换药 1 次,每次换药时对创面周围皮肤的渗出液进行清洗,并用生理盐水擦拭人工真皮表面分泌物,再用含有藻酸盐辅料的无菌纱布换药。根据创面渗出情况,每隔 3 天换药 1 次。

2. 观察指标:(1)临床指标:2 周后比较两组的伤口感染率、换药次数、换药时间、创面愈合时间。(2)临床疗效评定:治疗 4 周后,分别对两组病人临床疗效进行评价,溃疡面愈合,炎症消退,血流动力学正常为痊愈;溃疡面明显缩小达 60% 以上,创面明显改善为显效;溃疡面减少 20% ~ 60%,创面有所改善为好转;溃疡面缩小不足 20%,创面体征无改善甚至加重则为无效。(3)血清 C 肽、瘦素及受体、VCAM-1 和 FGF2 含量测定:采用酶联免疫吸附法检测血清瘦素(Lep-tin)及受体含量(OB-R)。血清 bFGF、VEGF、C 肽、VCAM-1 和 FGF2 含量均采用酶联免疫吸附法测定。(4)血清炎性因子:治疗前及治疗后 4 周,测定血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 水平。

三、统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验,计数资料以例(%)表示,以 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人临床指标比较见表 1。结果显示,观察组换药次数少于对照组,每次换药时间和创面愈合时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 两组病人临床疗效比较见表 2。结果显示,观察组治愈率高于对照组,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。两组病人临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 两组病人治疗前后 VCAM-1、C 肽及 FGF2 含量比较见表 3。治疗前两组病人血清 VCAM-1、FCP,

2hCP 及 FGF2 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组病人血清 VCAM-1 及 FGF2 水平低于对照组,血清 2hCP 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组病人治疗后血清 FCP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组病人临床指标比较

| 组别 | 例数 | 换药次数(次) | 换药时间(分钟) | 创面愈合时间(天) |
|----------|----|------------------|------------------|------------------|
| 对照组 | 32 | 13.61 \pm 2.87 | 14.72 \pm 3.72 | 34.13 \pm 3.33 |
| 观察组 | 32 | 8.43 \pm 2.18 | 10.46 \pm 2.78 | 26.07 \pm 2.78 |
| <i>t</i> | | 8.131 | 5.189 | 10.511 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 2 两组病人临床疗效比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 无效 | 好转 | 显效 | 治愈 | 治愈率 |
|------------|----|----|----|-------|----|----------|
| 观察组 | 32 | 2 | 2 | 4 | 24 | 24(75.0) |
| 对照组 | 32 | 6 | 7 | 6 | 13 | 13(40.6) |
| u/χ^2 | | | | 3.123 | | 7.751 |
| <i>P</i> | | | | 0.002 | | 0.005 |

4. 两组病人治疗前后血清瘦素及受体水平比较见表 4。治疗前,两组病人血清瘦素及受体含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组病人血清瘦素含量低于对照组,OB-R 含量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5. 两组病人炎性指标比较见表 5。治疗前两组病人血清 TNF- α 、IL-6 及 CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组病人血清 TNF- α 、IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病足溃疡是常见的糖尿病继发病,若不能及时控制溃疡发展,截肢风险会大大增加。尽管目前临床治疗方案较多,但治疗结局均不甚理想。海藻酸盐是一种水溶性聚合物,具有良好的锁水性能,其既能吸收伤口液体,又能向干燥伤口提供水分。当其接触人体渗出液时,纤维中的钙离子与钠离子发生离子交换,从而使大量水分进入纤维内部形成柔软凝胶,使得辅料能够吸湿、易去除,临床上应用的海藻酸盐纤维辅料

表 3 两组病人治疗前后 VCAM-1、C 肽及 FGF2 含量比较

| 组别 | 例数 | VCAM-1 ($\mu\text{g/ml}$) | | FCP (nmol/L) | | 2hCP (nmol/L) | | FGF2 (pg/ml) | |
|----------|----|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 32 | 1.32 \pm 0.35 | 1.02 \pm 0.24 | 1.31 \pm 0.23 | 1.38 \pm 0.18 | 2.41 \pm 0.37 | 4.12 \pm 1.23 | 21.52 \pm 4.12 | 19.02 \pm 2.17 |
| 观察组 | 32 | 1.29 \pm 0.31 | 0.68 \pm 0.13 | 1.28 \pm 0.19 | 1.47 \pm 0.17 | 2.52 \pm 0.37 | 7.03 \pm 1.47 | 22.07 \pm 3.87 | 15.14 \pm 3.18 |
| <i>t</i> | | 0.363 | 7.047 | 0.569 | 2.037 | 1.189 | 8.588 | 0.550 | 5.701 |
| <i>P</i> | | 0.718 | 0.000 | 0.572 | 0.053 | 0.239 | 0.000 | 0.584 | 0.000 |

注:FCP:空腹 C 肽;2hCP:餐后 2hC 肽;FGF2:成纤维细胞生长因子 2; VCAM-1:血管细胞黏附分子-1

表 4 两组病人治疗前后血清瘦素及受体水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | Leptin(μg/L) | | OB-R(μg/L) | |
|----------|----|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 32 | 4.92 ± 0.35 | 3.42 ± 0.24 | 78.31 ± 4.23 | 87.38 ± 5.18 |
| 观察组 | 32 | 4.99 ± 0.31 | 2.18 ± 0.13 | 79.28 ± 4.19 | 98.47 ± 6.17 |
| <i>t</i> | | 0.847 | 26.599 | 0.922 | 7.787 |
| <i>P</i> | | 0.401 | 0.000 | 0.360 | 0.000 |

注:Leptin:瘦素,OB-R:瘦素受体

表 5 两组病人炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TNF-α(pg/ml) | | IL-6(pg/ml) | |
|----------|----|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 32 | 21.40 ± 1.35 | 18.42 ± 2.31 | 21.45 ± 2.45 | 9.38 ± 1.18 |
| 观察组 | 32 | 21.34 ± 1.28 | 15.34 ± 2.43 | 21.64 ± 2.38 | 2.64 ± 0.23 |
| <i>t</i> | | 0.182 | 5.197 | 0.315 | 26.955 |
| <i>P</i> | | 0.856 | 0.000 | 0.754 | 0.000 |

主要用于烧伤创面、静脉溃疡、窦道伤口以及中-重度渗出液创面的护理。我们对近年来临床应用较多的人工真皮及含藻酸钠盐辅料对糖尿病足慢性溃疡创面愈合的效果进行探讨。

本研究结果表明,观察组换药次数少于对照组,每次换药时间和创面愈合时间短于对照组,观察组治愈率高于对照组。上述结果说明,人工真皮移植联合藻酸钠盐辅料对糖尿病足慢性溃疡创面愈合的疗效更加明显。其原因可能是人工真皮是以抗原性极低的无末端 I 型胶原蛋白为材料制备多孔三维支架结构,在为组织提供营养的同时还能诱导真皮样组织的生长,同时能够遮盖已暴露的骨骼和肌腱,有助于真皮重建。人工真皮覆盖创面后,胶原酶促进、诱导成纤维细胞生长,单核细胞及新生血管的生长,且新生长的胶原支架架构有序排列。之后胶原蛋白逐渐被吸收,由不易脱落、不易出血、更接近自体组织的类似真皮样组织取代^[8-10]。

Leptin 与创面愈合存在密切关系,能够促进成纤维细胞生长,刺激胶原合成,促进血管生成,加速真皮修复。当 Leptin 信号通路出现异常,Leptin 的敏感性降低,造成周围组织的胰岛素抵抗,从而大大增加糖尿病足发生的风险。有研究表明,糖尿病组织中 OB-R 表达量极低,可能是造成糖尿病足创面迁延不愈的重要原因之一。本研究结果表明,观察组病人血清 Leptin 低于对照组,OB-R 水平高于对照组,说明治疗后糖尿病足病情恶化的相关信号受到正向调节,与文献报道一致^[11-12]。

处于炎症活动度较高的机体的创面不易恢复^[13]。

VCAM-1 是免疫球蛋白超家族的一种,在炎症反应、免疫调节等多种生理、病理过程中具有重要作用。在炎症状态下,细胞因子和细胞外基质分子诱导内皮细胞 VCAM-1 表达升高。研究表明,糖尿病足病人血清高浓度 VCAM-1 促进机体炎症反应活动度增高,可能是创面迁移不愈的主要原因。本研究结果表明,治疗后观察组病人血清 VCAM-1、FGF2、TNF-α、IL-6 水平低于对照组,血清 2hCP 高于对照组。FGF2 能够通过促进血管生成,促进创面修复,其含量降低可能是机体已完成创面修复,血清 FGF2 适应性降低。有研究表明,血清 C 肽含量升高是糖尿病足创面愈合的保护因素之一,空腹 C 肽水平较高或胰岛功能较好者将有更大可能较快愈合。

人工真皮移植联合藻酸钠盐辅料可有效促进糖尿病足慢性溃疡创面愈合,降低血清瘦素,上调瘦素受体表达。

参考文献

- [1] 莫泽伟,陈道雄,全会标,等. 初发糖尿病足溃疡病人的生存预后研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(28):77-84.
- [2] 陈静,程庆丰,陈悦,等. 糖尿病足患者截肢及生存预后影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(2):123-127.
- [3] 赵月强,朱占永,李爱林,等. 自体脂肪干细胞在糖尿病足创面治疗中的应用[J]. 临床外科杂志,2018,26(1):63-66.
- [4] 张敏,乌洪芳,孙茜,等. 糖尿病足患者感染铜绿假单胞菌携带 β-内酰胺类耐药基因的流行趋势研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(7):1461-1464.
- [5] 王晨,李廷,罗鹏飞,等. 人工真皮支架在大面积撕脱伤救治中的应用[J]. 第二军医大学学报,2016,37(9):1134-1137.
- [6] 李廷,王晨,程大胜,等. 人工真皮支架早期修复特重烧伤手足深度创面[J]. 第二军医大学学报,2016,37(1):1-4.
- [7] 田彭,周业平. 藻酸钠敷料对瘢痕皮肤供皮区创面愈合的临床效果研究[J]. 中国全科医学,2014,17(24):2871-2873.
- [8] 李日绍,余东,关术,等. 真空负压引流技术联合人工真皮治疗糖尿病足的效果[J]. 广东医学,2016,37(14):2114-2115.
- [9] 俞泽浩,肖亮,邹崎葩,等. 人工真皮复合自体刃厚皮片修复关节处皮肤缺损创面的临床研究[J]. 重庆医学,2014,43(28):3727-3729.
- [10] 王成,陈欣,胡晓骅,等. 人工真皮和自体皮移植修复肌腱外露创面的研究[J]. 山东医药,2011,51(32):23-25+119.
- [11] Grasso P. Novel approaches to the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus: bioactive leptin-related synthetic peptide analogs[J]. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov, 2011, 5(3): 163-175.
- [12] Goren I, Kämpfer H, Podda M, et al. Leptin and Wound Inflammation in Diabetic ob / ob Mice: Differential Regulation of Neutrophil and Macrophage Influx and a Potential Role for the Scab as a Sink for Inflammatory Cells and Mediators [J]. Diabetes, 2003, 52(11): 2821-2832.
- [13] Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2937-2947.

(收稿日期:2019-01-23)

(本文编辑:杨泽平)