

本文引用: 刘佳莅, 姜伟华, 夏成勇, 乔威. 生肌玉红膏联合封闭负压引流术对糖尿病足患者溃疡创面血管新生及氧化应激指标的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 257-261.

生肌玉红膏联合封闭负压引流术对糖尿病足患者 溃疡创面血管新生及氧化应激指标的影响

刘佳莅, 姜伟华, 夏成勇, 乔威*
(江苏省中医院 血管外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨生肌玉红膏联合封闭负压引流术(vacuum sealing drainage, VSD)对糖尿病足溃疡创面血管新生及氧化应激指标的影响。**方法** 选取70例糖尿病足溃疡患者随机分为两组, 每组35例。所有患者均给予常规清创处理及VSD, 观察组加用生肌玉红膏联合负压引流术治疗。观察比较两组患者治疗后创面愈合时间、创面愈合率、踝肱指数变化情况; 评价创面血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、内皮抑素(endostatin, ES)表达情况及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、晚期蛋白氧化产物(advanced oxidation protein products, AOPP)等氧化应激指标。**结果** 与对照组相比, 治疗后观察组患者创面愈合时间缩短, 创面愈合率及踝肱指数升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组创面VEGF、bFGF表达的平均吸光度值高于对照组($P < 0.05$), 创面ES的水平明显低于对照组($P < 0.05$); 观察组SOD水平高于对照组, MDA、AOPP水平低于对照组($P < 0.05$)。1年随访发现对照组患者溃疡复发率高于观察组($P < 0.05$), 但两组患者的截肢率及病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 生肌玉红膏联合VSD可以缩短糖尿病足溃疡创面愈合时间, 促进创面的修复, 其作用机制可能与调节VEGF、bFGF、ES、SOD、MDA、AOPP等因子表达, 促进溃疡创面血管新生, 改善机体氧化应激有关。

[关键词] 糖尿病足; 生肌玉红膏; 封闭负压引流术; 血管新生; 氧化应激

[中图分类号] R261; R587.2 **[文献标志码]** B **[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.02.025

Effect of Shengji Yuhong Plaster Combined with Vacuum Sealing Drainage on Wound Angiogenesis and Oxidative Stress Indices in Patients with Diabetic Foot Ulcers

LIU Jiali, JIANG Weihua, XIA Chengyong, QIAO Wei*

(Department of Vascular Surgery, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Shengji Yuhong Plaster combined with vacuum sealing drainage (VSD) on wound angiogenesis and oxidative stress indices in patients with diabetic foot ulcers. **Methods** A total of 70 patients with diabetic foot ulcers were randomly divided into observation group and control group, with 35 patients in each group. All patients received routine debridement and VSD, and the patients in the observation group were given Shengji Yuhong Plaster combined with negative pressure drainage in addition to routine debridement and VSD. The two groups were compared in terms of wound healing time, wound healing rate, change in ankle-brachial index, expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and endostatin (ES) in wound, and oxidative stress indices including

[收稿日期] 2018-09-16

[基金项目] 江苏省干部保健科研项目(BJ2014013)。

[作者简介] 刘佳莅, 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 中医外科疮疡、糖尿病足、下肢动静脉疾病。

[通讯作者] * 乔威, 男, 博士, 副主任医师, E-mail: dailyw@sina.com。

superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and advanced oxidation protein products (AOPP). **Results** Compared with the control group, the observation group had a significantly shorter wound healing time and significantly higher wound healing rate and ankle-brachial index ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had significantly higher mean optical density of VEGF and bFGF and a significantly lower level of ES in wound (all $P<0.05$), as well as a significantly higher level of SOD and significantly lower levels of MDA and AOPP (all $P<0.05$). Follow-up at 1 year showed that the control group had a significantly higher ulcer recurrence rate than the observation group ($P<0.05$), while there were no significant differences in amputation rate and mortality rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Shengji Yuhong Plaster combined with VSD can shorten the wound healing time of diabetic foot ulcers and promote wound repair, possibly by regulating the expression of VEGF, bFGF, ES, SOD, MDA, and AOPP, promoting ulcer wound angiogenesis, and improving oxidative stress.

[**Keywords**] diabetic foot; Shengji Yuhong Plaster; vacuum sealing drainage; angiogenesis; oxidative stress

糖尿病足溃疡是糖尿病的严重并发症之一,它是由于糖尿病患者长期血糖控制不佳导致下肢动脉硬化闭塞,血管狭窄闭塞,足部缺血缺氧,进而出现足部麻木、疼痛,甚至感染破溃,严重甚至出现坏疽^[1]。目前糖尿病足溃疡的临床治疗方案包括改善血运,控制血糖、控制感染、清创及使用敷料等综合性治疗^[2],但传统方法的疗效并不理想,如何有效降低截肢率及致残率是本病研究的热点。封闭负压引流术(vacuum sealing drainage, VSD)是一种负压辅助治疗技术,其将负压吸引装置与医用高分子泡沫材料相结合,提高创面持续负压状态,引流渗液,改善局部血运循环,从而促进溃疡创面愈合^[3-4]。近年来,VSD逐渐成为老年糖尿病足溃疡的新技术。生肌玉红膏出自《外科正宗》,具有提毒祛腐、敛疮生肌之功效,多项研究均已证实本方可以有效促进溃疡创面的愈合^[5-6]。本研究探讨了生肌玉红膏联合VSD在糖尿病足溃疡创面愈合中的临床疗效,旨在为临床治疗方案的选择提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本次试验共入组患者70例,均来自于江苏省中医院血管外科2014年1月至2017年1月期间住院患者,所有入组患者均获得知情同意,并且此项研究获得医院伦理委员会批准。采用随机数字表法将入组患者分为观察组和对照组,每组35例。其中观察组中女15例,男20例;年龄42~84(56.8±9.7)岁;溃疡病程1个月~2年(5.7±3.2)月;溃疡面积3.5~16.8(8.2±5.6)cm²;其中Wagner II级17例,Wagner III

级18例。对照组中女12例,男23例;年龄45~79(53.0±8.8)岁;溃疡病程0.7个月~1.7年(5.3±2.9)月;溃疡面积4.1~15.8(8.5±6.1)cm²;其中Wagner II级16例,Wagner III级19例。两组患者年龄、溃疡病程、溃疡面积等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

(1)年龄40~85岁;(2)符合《糖尿病足诊治指南》诊断标准^[7];(3)Wagner分级^[8]为II-III级;(4)溃疡面积≤20 cm²;(5)凝血功能正常者;(6)签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)Wagner分级为0、I级和IV级以上者;(2)患肢ABI低于0.5者;(3)存在肝肾功能以及凝血功能异常,难以完成临床试验方案;(4)使用过免疫抑制剂及抗凝治疗的患者。

1.4 治疗方法

所有患者入院后根据细菌培养结果,选择相对应的抗生素治疗;严格控制血糖、血压及其他合并症,并加强营养支持治疗,如有严重大中型动脉硬化闭塞影响血运者先行血运重建手术治疗;在上述治疗的基础上所有患者创面均进行严格扩大清创,对照组清创后单纯予VSD处理,而观察组在清创后,将生肌玉红膏(江苏省中医院院内制剂,苏药制字Z0400396,处方组成:当归60g、白芷60g、紫草60g、甘草60g、血竭24g)制成大网孔生肌玉红膏纱布敷于创面,后予VSD负压材料封闭持续负压吸引处理,两组VSD敷料完全覆盖糖尿病足溃疡创面,将引流管从创面直接引出后连接负压吸引装置

持续负压(-0.20~0.25 kPa)处理,负压材料 5~7 d 更换 1 次。疗程 2 周。

1.5 观察指标

1.5.1 创面愈合时间 记录患者自第一次清创至创面完全愈合,达到治愈标准的时间天数。

1.5.2 创面愈合率 于溃疡治疗前及治疗 2 周后,应用数码相机对溃疡创面拍照留取影像数据,后导入计算机,通过图形计算软件进行计算。

创面愈合率=(原始溃疡创面面积-未愈合创面面积)/原始溃疡创面面积 \times 100%。

1.5.3 踝肱指数(ABI)测定 治疗前后应用欧姆龙科林 VP-1000 型全自动动脉硬化检测仪测量踝肱指数^[4]。

1.5.4 血液学指标测定 受试者清晨空腹采静脉血 5 mL,检测治疗前后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、内皮抑素(endostatin, ES)表达情况及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、晚期蛋白氧化产物(advanced oxidation protein products, AOPP)水平;试剂盒购自南京科维思生物科技股份有限公司。

1.5.5 两组患者均随访 1 年,统计比较两组患者治疗 1 年后溃疡复发率、截肢率及病死率情况。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,应用独立样本 t 检验,计数资料以频数或百分数表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后创面愈合时间及创面愈合率比较

观察组溃疡创面的愈合时间短于对照组 ($P<0.05$);而经过 2 周治疗,在创面愈合率方面,治疗组也明显优于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗后创面愈合时间、肉芽覆盖率比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	创面愈合时间/d	创面愈合率/%
对照组	23.14 \pm 3.01	38.17 \pm 10.63
观察组	17.80 \pm 2.36 Δ	64.19 \pm 18.75 Δ

注:与对照组相比, $\Delta P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后 ABI 水平比较

治疗前,两组患者患肢 ABI 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);疗程结束后,两组患者患肢 ABI 均较治疗前升高 ($P<0.05$),但观察组高于对照组 ($P<0.05$),表明治疗后观察组血运改善情况更佳。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 ABI 水平比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	0.69 \pm 0.38	0.81 \pm 0.21 Δ \blacktriangle
对照组	0.70 \pm 0.43	0.76 \pm 0.37 Δ

注:与同组治疗前相比, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后相比, $\blacktriangle P<0.05$

2.3 两组治疗前后血管新生指标的比较

与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 VEGF、bFGF 水平均较治疗前显著升高,ES 水平较治疗前下降,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后观察组患者血清 VEGF、bFGF 水平均高于对照组,ES 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血管新生指标比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	时间	VEGF/(ng \cdot L $^{-1}$)	bFGF/(ng \cdot L $^{-1}$)	ES/(ng \cdot mL $^{-1}$)
对照组	治疗前	88.71 \pm 10.43	51.61 \pm 7.34	63.73 \pm 7.55
	治疗后	101.28 \pm 12.56 Δ	68.76 \pm 10.52 Δ	50.48 \pm 8.23 Δ
观察组	治疗前	90.36 \pm 11.72	53.54 \pm 8.93	62.14 \pm 7.31
	治疗后	137.03 \pm 13.28 Δ \blacktriangle	84.61 \pm 10.76 Δ \blacktriangle	39.33 \pm 6.14 Δ \blacktriangle

注:与同组治疗前相比, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后相比, $\blacktriangle P<0.05$

2.4 两组治疗前后氧化应激指标的比较

与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 SOD 水平均较治疗前显著升高,MDA、AOPP 水平较治疗前下降,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后观察组患者血清 SOD 水平高于对照组 ($P<0.05$),MDA、AOPP 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	时间	SOD/(U \cdot mL $^{-1}$)	MDA/(nmol \cdot L $^{-1}$)	AOPP/(\mu mol \cdot L $^{-1}$)
对照组	治疗前	66.38 \pm 13.17	5.49 \pm 1.46	61.29 \pm 14.38
	治疗后	78.54 \pm 12.79 Δ	3.48 \pm 1.06 Δ	49.38 \pm 15.91 Δ
观察组	治疗前	65.91 \pm 11.04	5.52 \pm 1.58	62.43 \pm 17.55
	治疗后	94.40 \pm 15.52 Δ \blacktriangle	2.37 \pm 0.83 Δ \blacktriangle	35.23 \pm 14.66 Δ \blacktriangle

注:与同组治疗前相比, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后相比, $\blacktriangle P<0.05$

2.5 两组溃疡复发率、截肢率及病死率比较

接受治疗患者 1 年随访结果显示,观察组患者的溃疡复发 1 例(2.86%)明显低于对照组 6 例(17.14%),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在 1 年随访中治疗组

有1例患者死于心肌梗死,对照组有1例患者死于脑梗死,而两组均无截肢情况发生,两组在1年随访时间内的截肢率及病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病足溃疡是糖尿病严重并发症之一,其在糖尿病患者中的发病率约为15%,严重的糖尿病足溃疡需要截肢,甚至造成死亡,严重影响患者的生活质量^[9]。在糖尿病足溃疡的早期及时进行控制血糖、创面处理,必要时及时行动脉重建等手术治疗,可以明显降低截肢率及病死率。虽然传统的清创方法很成熟,但是需要频繁换药、不能有效清除创面渗出物及坏死组织,同时换药的疼痛感也影响了患者的配合。所以新兴的清创以及负压辅助治疗技术已经在临床上得到了越来越多的支持和应用。创面炎症反应阶段,创面分泌各种酶类和生长因子,调节新生血管的生成和肉芽组织的生长,多种生长因子对创面修复、细胞的增殖分化和生理代谢起到非常重要的调控作用。

VSD技术作为一种负压辅助治疗技术,予VSD材料封闭创面,通过外界持续的负压将溃疡创面渗出物予以吸出,保持创面干洁,减少细菌的繁殖,减少感染风险,并可在负压刺激下有效地促进新生血管的形成,加快创面肉芽组织的生长,促进创面愈合^[10-11]。贺赛玉等^[12]研究发现,与非负压伤口相比,VSD技术治疗糖尿病足溃疡可以明显提高创面愈合率、缩短创面愈合时间。朱新华等证实VSD技术可以提高糖尿病足溃疡创面Ⅱ期植皮条件,缩短治疗时间,疗效明显优于传统疗法^[13]。近年有不少研究者将VSD技术与传统中医药外治法相结合治疗糖尿病足溃疡,取得了较好的临床疗效^[14-15]。

生肌玉红膏出自清代陈实功所著《外科正宗》,该方药有提毒祛腐、敛疮生肌之功效,在临床上生肌玉红膏在外科疮疡疾病各个阶段的治疗均有广泛应用。姚昶等发现生肌玉红膏可改善大鼠后肢缺血组织的血流灌注,促进微血管新生,从而达到促进组织修复^[16]。严婷婷的研究发现生肌玉红胶原海绵可以增加创面的血红素氧化酶1(HO-1)和转化生长因

子- β 1(TGF- β 1)的表达,进而提高创面愈合率,缩短创面愈合时间^[17]。

本研究中,我们将生肌玉红膏制作成大网孔纱布外覆于清创后创面,可以发挥其促进创面生长作用,同时,大网孔设计不影响局部VSD负压吸引作用,我们观察了VSD技术联合生肌玉红膏外敷治疗糖尿病足溃疡创面的临床治疗效果。结果显示,VSD技术联合生肌玉红膏可以显著地提高糖尿病足溃疡的临床疗效。而观察组溃疡面愈合时间、2周时创面愈合率情况均优于对照组,可能与生肌玉红膏增加溃疡局部细胞生长因子表达和分泌,刺激组织毛细血管扩张,血管新生,进而促进肉芽组织生长有关^[18]。本研究发现观察组ABI水平较治疗前明显升高,但是有些研究的结果与我们的相反,这可能是由于ABI反应的是局部红细胞的浓度和移动的速度,并不能完全的反应溃疡局部组织的灌注情况^[4,19]。另外,本研究中短期内两组患者均无截肢和病死情况发生,而在1年随访期间,对照组患者溃疡复发率高于观察组,而在截肢率、病死率方面两组无明显差异。对于观察组复发率较低情况可能与患者局部创面肉芽生长组织重建较好,避免二次感染频繁发生有关。

创面中VEGF的表达增加,对肉芽组织中的血管形成起重要作用;而bFGF是一种活性多肽,具有促进微血管内皮的生长,加速新血管的生成。VEGF与ES呈正相关,ES抑制VEGF的表达,进而抑制血管新生。本研究结果显示,观察组创面VEGF、bFGF表达的MOD值高于对照组($P<0.01$),创面ES的水平明显低于对照组,提示生肌玉红膏联合VSD可以有效促进创面毛细血管含量表达,从而有利于创面肉芽组织生长与修复。糖尿病足的患者由于体内自由基增高,从而导致机体抗氧化能力下降,脂质过氧化物增多。本研究结果显示,治疗后AOPP、MDA水平降低、而SOD水平增高,说明生肌玉红膏联合VSD对糖尿病足患者有抗氧化、调节免疫应答的作用。

综上所述,对于糖尿病足溃疡患者采用生肌玉红膏联合VSD进行治疗,可以有效改善患者的临床症状,明显改善局部创面血运,提高创面愈合率,缩短溃疡创面愈合时间,同时可降低糖尿病足溃疡的复发率,明显提高患者的生活质量。但本研究样本量

偏少,在以后的治疗过程中尚需多中心、大样本研究,以进一步验证两者联合的长期疗效。

参考文献

- [1] 何敏,郑焱玲,邓武权,等.超声清创刀联合负压创面系统治疗糖尿病足溃疡的疗效观察[J].局解手术学杂志,2015,24(1):1-3.
- [2] JIANG Y, RAN X, JIA L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China[J]. The International Journal of Lower Extremity Wounds, 2015, 14(1): 19-27.
- [3] BANWELL P E, TÉOT L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy[J]. Journal of Wound Care, 2003, 12(1): 22-28.
- [4] 刘宇,徐刚,刘宣.超声清创术联合封闭负压引流术在糖尿病足溃疡中的应用[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5942-5944.
- [5] 李晨,姚昶,张晶,等.生肌玉红膏促进下肢慢性溃疡愈合257例临床多中心研究[J].北京中医药,2012,31(11):803-807.
- [6] 张晶,姚昶,尹恒,等.生肌玉红膏促进下肢慢性创面愈合257例随机对照多中心临床研究[J].中医杂志,2013,54(1):35-38.
- [7] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会.糖尿病足诊治指南[J].介入放射学杂志,2013,22(9):705-708.
- [8] HOBIZAL K B, WUKICH D K. Diabetic foot infections: current concept review[J]. Diabetic Foot and Ankle, 2012, 3(1):18409.
- [9] MARTINS-MENDES D, MONTEIRO-SOARES M, BOYKO E J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk [J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2014, 28(5): 632-638.
- [10] 张耀文.智能负压创伤治疗泵治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J].河北医学,2014,21(5):768-770.
- [11] 徐成,鲁延龄,范锬韬.负压封闭引流在糖尿病足治疗中的应用研究[J].中国临床研究,2016,29(5):627-628.
- [12] 贺赛玉,单桂秋,范艳飞,等.临床用药研究同源异体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的疗效[J].广东医学,2013,34(1):129-131.
- [13] 朱新华,柴益民,叶吉忠,等.负压封闭引流和传统修复方法促进糖尿病足愈合的比较[J].中国组织工程研究,2014,18(34):5548-5554.
- [14] 李秀敏.中药换药结合改良负压封闭引流治疗糖尿病足的观察与护理[J].天津护理,2013,21(4):333-334.
- [15] 郑红波,刘毅斌,刘强,等.中药浸泡配合负压封闭引流技术治疗糖尿病足25例临床观察[J].河北中医,2015,37(1):29-32.
- [16] 姚昶,陈德轩,卞卫和,等.生肌玉红胶原促进大鼠后肢缺血组织血管新生的实验研究[J].中国普外基础与临床杂志,2013,20(4):389-394.
- [17] 严婷婷,熊猛,周勇,等.生肌玉红胶原海绵修复创面损伤[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(29):5367-5370.
- [18] 冯泽宇,许岩磊,张妮,等.生肌玉红膏提取液促进脂肪干细胞增殖的实验研究[J].中华中医药学刊,2017,35(2):355-358.
- [19] 曹瑛,薛耀明,赖西南,等.超声清创术对糖尿病足溃疡创面细菌清除及微循环作用的临床研究[J].中国糖尿病杂志,2010,18(8):597-600.

(本文编辑 马薇)