

本文引用:谢先敏,王林华,谢心军,唐子佳,段航.胫骨横向骨搬移技术联合外用象皮生肌膏对糖尿病足兔溃疡愈合影响的实验观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):18-21.

胫骨横向骨搬移技术联合外用象皮生肌膏对糖尿病足兔溃疡愈合影响的实验观察

谢先敏¹,王林华^{2*},谢心军²,唐子佳¹,段航¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

[摘要] **目的** 采用胫骨横向骨搬移技术联合外用象皮生肌膏治疗糖尿病足兔溃疡,观察其溃疡愈合速度。**方法** 将32只新西兰大白兔随机分成4组,每组8只,分别是模型组(A组)、象皮生肌膏组(B组)、横向骨搬移组(C组)、横向骨搬移+象皮生肌膏组(D组),通过高脂高糖饲料喂养后用四氧嘧啶溶液耳缘静脉注射诱导糖尿病模型,再用磁片压迫法建立糖尿病足溃疡模型,A组络合碘换药,B组象皮生肌膏换药,C组骨搬移法治疗,D组骨搬移法联合象皮生肌膏换药治疗,于第1天和第14天分别测量溃疡面积大小。**结果** 通过四氧嘧啶溶液注射后实验兔出现精神倦怠、体质量减轻,血糖明显升高,证明糖尿病造模成功;干预14d后,与A组比较,B、C组实验兔溃疡面积明显减小($P<0.01$);与B组比较,C组实验兔溃疡面积有所减小($P<0.05$);与C组比较,D组实验兔溃疡面积显著减小($P<0.01$)。**结论** 胫骨横向骨搬移技术联合外用象皮生肌膏能明显促进兔糖尿病足溃疡的愈合,值得临床推广。

[关键词] 糖尿病足溃疡;胫骨横向骨搬移;象皮生肌膏

[中图分类号] R285.5;R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.005

Experimental Observation of the Effects of Transverse Tibial Bone Removal Technology and External Application of Xiangpi Shengji Ointment on Healing Diabetic Foot Ulcer in Rabbits

XIE Xianmin¹, WANG Linhua^{2*}, XIE Xinjun², TANG Zijia¹, DUAN Hang¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To treat diabetic foot ulcers in rabbits by tibia transverse bone transfer technique combined with external application of Xiangpi Shengji ointment, and to observe the ulcer healing rate of rabbits in each group. **Methods** A total of 32 New Zealand white rabbits were randomly divided into 4 groups, with 8 rabbits in each group, which were a model group (group A), a Xiangpi Shengji Ointment group (group B), a transverse bone transfer group (group C), and a transverse bone transfer + Xiangpi Shengji Ointment group (group D). After feeding with high-fat and high-sugar feed, diabetic model was induced by intravenous injection of tetraoxypyrimidine solution in the ear margin, and diabetic foot ulcer model was established by magnetic disk compression method. Group A received dressing change of complex iodine. Group B received dressing change of Xiangpi Shengji Ointment. Group C was treated with bone removal method. Group D was treated with bone removal method combined with dressing change of Xiangpi Shengji Ointment. The ulcer area was measured on day 1 and 14 respectively. **Results** After the injection of alloxan solution, the experimental rabbits showed mental burnout, weight loss, and significantly increased blood sugar. The rabbit diabetes model was successfully built; After 14 days of intervention, compared with group A, the ulcer area of group B and group C was significantly reduced ($P<0.01$); Compared with group B, the area of ulcer in group C decreased ($P<0.05$);

[收稿日期] 2019-03-31

[基金项目] 湖南省自然科学基金青年基金项目(2017JJ3244);湖南省教育厅科学研究项目(17C1227)。

[作者简介] 谢先敏,男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治创伤修复的研究。

[通讯作者] *王林华,男,主治医师,E-mail:724964535@qq.com。

Compared with group C, the area of ulcer in group D decreased significantly ($P<0.01$). **Conclusion** Tibia transverse bone removal technique combined with external application of Xiangpi Shengji Ointment can significantly promote the healing of diabetic foot ulcer in rabbits, which is worthy of clinical promotion.

[**Keywords**] diabetic foot ulcer; tibia transverse bone removal; Xiangpi Shengji Ointment

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病中最严重,致残、致死率最高,致经济费用最高的一种并发症,所有进行低位远端截肢手术的患者中,有40%~70%与糖尿病有关,在某些地区甚至高达70%~90%,而在所有糖尿病相关的低位远端截肢中,85%是由于足溃疡所致^[1-2]。象皮生肌膏是我院骨伤科根据古籍研制的自制药,已经在临床应用多年,在促进创面修复上有着一定的疗效,而胫骨横向骨搬移技术是治疗DF的一种较新的技术,它能促进下肢微血管再生^[3],在促进溃疡面修复上具有一定的效果,有效地降低了DF的截肢率^[4]。本研究通过使用胫骨横向骨搬移技术与外用象皮生肌膏两种方法治疗糖尿病足溃疡兔,观察其对创面愈合的疗效,为临床应用提供依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

通过湖南中医药大学动物实验中心代购32只新西兰大白兔,5月龄,雌雄各半,体质量(2.5±0.5) kg。

1.2 药物及试剂

乌拉坦(合肥巴斯夫生物科技有限公司),四氧嘧啶(合肥博美生物技术有限责任公司),象皮生肌膏(本院自制,批号:20180829),青霉素(华北制药股份有限公司,批号:F3082108),甘舒霖N(通化东宝药业股份有限公司,批号:N12018010133),0.9%氯化钠溶液(湖南康源制药有限公司,批号:A18092703d)以及其他相关材料。

1.3 造模方法

根据葛良鹏文献[5]所述缺血-再灌注原理,运用埋植磁片循环压迫的方法诱导糖尿病足溃疡,即采用外源磁片与体内移植磁片相互产生吸引,从而对皮肤产生压力,造成局部皮肤缺血。

首先进行实验兔磁片埋植手术,在实验兔单侧后足皮下埋入直径1.1 cm大小圆形磁片,再进行糖尿病兔造模:适应性喂养高脂高糖饲料1周后,给实验兔按100 mg/kg耳缘静脉推注5%的四氧嘧啶溶液诱

导糖尿病发生,注射四氧嘧啶溶液3 d后,若空腹随机血糖连续3 d大于16.0 mmol/L或一次随机血糖大于20.0 mmol/L,即视为造模成功^[6],监测糖尿病兔造模前后血糖值,并观察实验兔造模前后精神状况、饮食、排便以及体质量变化,造模成功后每天早晚测实验兔的空腹血糖值,并根据血糖值使用甘舒霖N皮下注射,控制空腹血糖小于8 mmol/L;最后进行DF溃疡兔造模:糖尿病兔造模成功后在植入磁片对应的皮肤外直接添加外源磁片。局部压迫致缺血2 h,恢复血流30 min,如此进行1个循环。每只实验兔每日进行3个连续的循环,连续5 d,即可诱导出直径约1.1 cm大小溃疡。

1.4 分组与手术方式

按随机数表将32只实验兔随机分成4组:模型组(A组)、象皮生肌膏组(B组)、横向骨搬移组(C组)、横向骨搬移+象皮生肌膏组(D组),每组8只。

于DF溃疡兔建模成功1周后,在空腹血糖控制在小于8 mmol/L的前提下,对C组、D组造模成功后的实验兔进行胫骨横向骨搬移手术,见图1。

使用乌拉坦对实验兔全身麻醉,并常规消毒、铺单;按Ilizarov法^[7]对实验兔进行胫骨横向骨搬移手术:在小腿内侧取一长约3 cm切口,小心剥离并保护骨膜,先在骨嵴中段钻两个小孔以备装上支架,然后用Stryker摆锯于胫骨内峭开窗,切取2 cm×0.5 cm骨块,仅锯开皮质,避免伤及骨髓组织,将特制的横向搬移牵引支架固定于截骨的骨块和胫骨上;缝合骨膜及皮肤,使用无菌纱布包扎伤口。

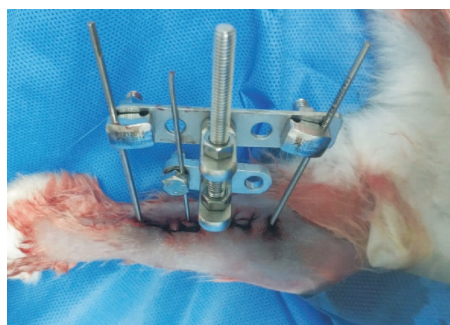


图1 实验兔胫骨横向骨搬移术

1.5 调整外固定架方式

于截骨术后第5天起旋动支架上螺旋装置,使实验兔的骨块以每天0.5 mm的速度缓慢向外搬移(每天分5次完成),向外搬移7 d,再回搬7 d。

1.6 换药方法

于开始旋动支架上螺旋装置当天开始给予4组实验兔溃疡伤口定期换药。(1)A、C组:每次换药时用干棉球拭净创面分泌物,再用络合碘对创面常规消毒并常规包扎,每2天换药1次;(2)B、D组:每次换药时用干棉球拭净创面分泌物及残留药渣,用络合碘对创面常规消毒,将象皮生肌膏涂抹于无菌纱布上,厚度约2 mm、宽度以超过创缘2 mm为度,覆盖于创面上,使药物充分接触创面,常规包扎,每2天换药1次;(3)施行胫骨横向骨搬移手术后对C、D组实验兔外固定架针眼处滴入酒精消毒,每天1次。

1.7 观察指标

(1)造模前、造模成功后用体质量秤称量实验兔体质量及用血糖仪测量耳缘静脉血糖;(2)运用无菌薄膜勾边法^[8]测量并记录各组干预前以及干预后第14天溃疡面积的大小,即通过记号笔描出溃疡边缘,通过薄膜自带网格(每格0.1 cm²)计算面积。

1.8 统计学处理

本实验中的数据计量资料均采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用SPSS 21.0软件进行统计处理,造模前后体质量及血糖变化用配对设计资料 t 检验比较,未愈合面积用多样本单因素方差分析比较, $P<0.05$ 认为有统计学意义, $P<0.01$ 认为所检验的差别有非常显著性。

2 结果

2.1 造模前后实验兔体质量及血糖比较

使用四氧嘧啶溶液注射后实验兔出现精神状态倦怠、慵懒、体质量减轻的表现,并且出现血糖明显升高,符合糖尿病表现,见表1。

表1 糖尿病模型造模前后体质量及血糖比较($\bar{x}\pm s, n=32$)

指标	造模前	造模后
体质量/kg	2.49±0.08	2.16±0.09 [△]
血糖/(mmol·L ⁻¹)	4.90±0.65	23.21±1.58 [△]

注:与造模前比较,△ $P<0.01$

2.2 各组实验兔未愈合面积比较

各组实验兔第1天的溃疡面积相互之间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,与A组比较,B、C组溃疡面积明显减小($P<0.01$);与B组比较,C组溃疡面积有所减小($P<0.05$);与C组比较,D组溃疡面积显著减小($P<0.01$),见表2。

表2 四组实验兔未愈合面积比较($\bar{x}\pm s, \text{mm}^2$)

组别	n	第1天	第14天
A组	8	95.78±1.17	53.12±2.99
B组	8	96.17±1.51	26.59±1.46 [#]
C组	8	96.09±0.98	24.49±1.40 ^{#▲}
D组	8	96.60±1.32	0.00±0.00 ^{△△}

注:与A组比较,# $P<0.01$;与B组比较,▲ $P<0.05$;与C组比较,△ $P<0.01$

3 讨论

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFU)发生的主要原因有以下几点^[9-12]:(1)外周血管病变;(2)运动神经病变、感觉神经病变以及植物神经病变;(3)感染。DF病程长,费用高,痛苦大,易反复,大部分患者最终要面对截肢的悲剧。据资料显示:我国DFU的发病率已达到糖尿病住院患者人数的15%,且发病年龄日趋年轻化,成为糖尿病患者致残、致死的重要原因,给家庭、社会造成了沉重的负担^[3]。因此,针对DF的治疗,如何最大限度地减轻患者痛苦,保全肢体、减少患者经济负担和心理压力是当前迫切需要解决的难题。

骨搬移技术最早应用于治疗有大段骨缺损的骨髓炎患者^[14],曲龙等^[15]设计了胫骨横向骨搬移微血管网再生技术,将之应用于血栓闭塞性脉管炎的治疗,末梢血循环系统再生效果确切。随后,花奇凯等逐步将该技术运用到治疗DF患者身上,并在临床上取得了不错的疗效^[6],胫骨横向骨搬移技术可以重建患肢以下的微血管网,促进创面愈合,促进周围神经及周围血管的恢复,具有手术简单、疗效确切以及保肢成功率高的优点,是临床治疗DF的理想方法之一。针对该技术的原理,主流的有“张力-应力”法则、促进基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)的分泌、诱导SDF-1 α 的表达等说法^[17],该技术通过特制外固定架每天缓慢的牵拉,促进患足血管网的再生,从而有利于DFU的愈合。

我院自制的象皮生肌膏源自于张山雷《疡科纲要》，主要成分有象皮、当归、血余炭、生地黄、龟甲、生石膏、炉甘石等。方中象皮去腐生肌；当归活血补血；血余炭消瘀生肌；生地黄、龟甲清热滋阴；生石膏煨用敛疮生肌；煨炉甘石除湿止痒敛创。全方具有“祛腐生肌、煨脓长肉”之功效，该药在我院用于DFU的治疗已经有了多年的历史，临床疗效可靠。

本文通过胫骨横向骨搬运技术联合象皮生肌膏治疗兔DFU，研究结果表明治疗14d后，骨搬运组和象皮生肌膏组愈合面积大于模型组，胫骨横向骨搬运技术联合象皮生肌膏组的溃疡愈合面积大于其他组，骨搬运组愈合面积大于象皮生肌膏组。

综上，胫骨横向骨搬运技术与象皮生肌膏都具有促进DFU创面愈合的功效，其中两者联合使用效果更佳，本实验为胫骨横向骨搬运技术联合象皮生肌膏促进DFU创面愈合提供了实验依据，为临床运用的进一步推广提供了科学依据，中西医结合治疗DFU，有效减低病人的痛苦，缩短病程，减少治疗费用。

参考文献

- [1] 国际糖尿病足工作组.糖尿病足国际临床指南[M].许樟荣,敬华,译.北京:人民军医出版社,2003:2.6.
- [2] MACRAE M J. Screening for type 2 diabetes.[J]. British Journal of General Practice the Journal of the Royal College of General Practitioners, 2004,54(507):785.
- [3] 臧建成,秦泗河.从 Wolff 定律和 Ilizarov 张力-应力法则到骨科自然重建理念[J].中国骨伤,2013,26(4):287-290.
- [4] 王林华,周富强,卢敏,等.应用 Ilizarov 横向骨搬运技术微创截骨治疗糖尿病足 13 例[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(11):42-45.
- [5] 葛良鹏,魏泓.大鼠糖尿病溃疡动物模型的初步研究[J].中国实验动物学报,2005,13(2):88-90,132.
- [6] 张帆,詹聃婷,苟诗然,等.四氧嘧啶诱导 1 型糖尿病兔模型最佳剂量的实验研究[J].西南医科大学学报,2017,40(1):51-55.
- [7] 花奇凯,秦泗河,赵良军,等. Ilizarov 技术胫骨横向骨搬运术治疗糖尿病足[J].中国矫形外科杂志,2017,25(4):303-307.
- [8] 王艳,刘关键,袁南兵,等.数码照相结合 Image J 医学图像分析软件法与无菌薄膜勾边法测量糖尿病皮肤溃疡面积的可靠性比较[J].中国修复重建外科杂志,2008,5(5):563-566.
- [9] 滕皋军,秦永林.重视介入手段在糖尿病足综合治疗中的作用[J].介入放射学杂志,2008,5(9):305-308.
- [10] LAVERY L A, PETERS E J G, WILLIAMS J R, et al. Reevaluating the Way We Classify the Diabetic Foot: Restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot[J]. Diabetes Care, 2008,31(1):154-156.
- [11] PINZUR M S. Diabetic peripheral neuropathy.[J]. Foot & Ankle Clinics, 2011,16(2):345-349.
- [12] MUTHUURI J M. Characteristics of patients with diabetic foot in Mombasa, Kenya[J]. East African Medical Journal, 2008, 84(6):251-258.
- [13] 刘佳莅,姜伟华,夏成勇,等.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.
- [14] 杨大威,纪效民,石健.胫骨横向骨搬运术治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床应用[J].哈尔滨医科大学学报,2004,38(2):201-202.
- [15] 曲龙,王爱林,汤福刚.胫骨横向骨搬运血管再生术治疗血栓闭塞性脉管炎[J].中华医学杂志,2001,81(10):622-624.
- [16] 杨万凤,谢薇,田恬,等.糖尿病足溃疡中医外治法研究进展[J].中西医结合护理(中英文),2018,4(9):94-97.
- [17] 孙震,王涛,张启福.胫骨横向骨搬运术治疗糖尿病足的研究进展[J].中国当代医药,2018,25(26):39-41.

(本文编辑 杨 瑛)