

前列地尔联合西洛他唑、莫匹罗星 治疗老年糖尿病足的效果

单珊, 徐婷, 代伶俐

南京医科大学附属老年医院内分泌科, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 探讨前列地尔联合西洛他唑、莫匹罗星治疗老年糖尿病足患者的效果。**方法** 选取2012年1月至2020年1月于南京医科大学附属老年医院住院诊治的糖尿病足老年患者64例,按照纳入和排除标准进行筛选,对符合要求的51例患者的临床资料进行回顾性分析。暴露组20例为前列地尔治疗基础上加用西洛他唑、莫匹罗星,非暴露组31例为单用前列地尔治疗。出院前比较两组各项临床指标、治疗时长及糖尿病足治疗总有效率。**结果** 基线尿微量白蛋白/肌酐(UACR)水平暴露组[71.00(43.50,172.83)mg/g]高于非暴露组[48.90(31.50,60.00)mg/g],差异有统计学意义($P<0.05$);非暴露组足背动脉搏动减弱或消失发生率稍高于暴露组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。暴露组和非暴露组治疗时长分别为(10.71±3.79)d、(12.60±4.72)d,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。暴露组总有效率高于非暴露组,差异有统计学意义(90.00% vs 64.52%, $P<0.05$)。两组均未发现明显药物不良反应。**结论** 前列地尔联合西洛他唑、莫匹罗星治疗糖尿病足较前列地尔治疗总有效率更高,且联合治疗有缩短治疗时长的趋势,这可能与药物联合应用更加针对糖尿病足的发病机制有关。

关键词: 糖尿病足; 前列地尔; 西洛他唑; 莫匹罗星

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)08-1061-04

Effect of alprostadil combined with cilostazol and mupirocin in the treatment of elderly patients with diabetic foot

SHAN Shan, XU Ting, DAI Ling-li

Department of Endocrinology, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: DAI Ling-li, E-mail: lwwhere@163.com

Abstract: Objective To explore the effect of alprostadil combined with cilostazol and mupirocin in the treatment of elderly patients with diabetic foot. **Methods** Out of 64 elderly patients with diabetic feet hospitalized between January 2012 and January 2020, 51 patients meeting inclusion and exclusion criteria were selected and retrospectively studied. The patients were categorized as exposed group ($n=20$) and non-exposed group ($n=31$). Cilostazol and mupirocin were used on the basis of alprostadil in exposed group, while alprostadil alone was used in non-exposed group. The clinical indexes, treatment duration and total effective rate were compared between two groups. **Results** The baseline level of urinary micro albumin-to-creatinine ratio (UACR) in exposed group was significantly higher than that in non-exposed group [71.00 (43.50, 172.83) mg/g vs 48.90 (31.50, 60.00) mg/g, $P<0.05$]. The incidence of unpalpable dorsalis pedis artery pulse in non-exposed group was slightly higher than that in exposed group ($P>0.05$). There was no significant difference in treatment duration between exposed group and non-exposed group [(10.71±3.79)d vs (12.60±4.72)d, $P>0.05$]. The total effective rate in exposed group was significant higher than that in non-exposed group (90.00% vs 64.52%, $P<0.05$). No obvious adverse drug reactions occurred in both groups. **Conclusions** The total effective rate of combined drug treatment is higher, with a shorter treatment duration, which may be related to its mechanism being more targeted at the pathogenesis of diabetic foot.

Keywords: Diabetic foot; Alprostadil; Cilostazol; Mupirocin

糖尿病足是指糖尿病患者并发神经病变、血管病变以及合并足部感染、溃疡或足部深层组织破坏^[1]。

在西方国家,糖尿病患者的足溃疡患病率为5%~10%,糖尿病患者截肢率约为1%,许多国家截肢的首要病因是糖尿病。2004年我国开展一项多中心研究,有14所医院合作评估我国糖尿病足的现状,研究指出我国糖尿病足患者常见于老年人,并发症较多,治疗足病花费较高,约70%足病患者合并感染,但足病并不严重,只要处理得当,足溃疡可以痊愈,从而避免截肢^[2]。因此,本研究分析探讨安全有效的糖尿病足治疗方案,以期为临床工作提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年1月至2020年1月于南京医科大学附属老年医院住院诊治糖尿病足的老年患者64例的临床资料,按照纳入和排除标准进行筛选,将符合要求的病例结合其病历记录资料,按照治疗期间在使用前列地尔常规治疗的基础上,是否使用西洛他唑和莫匹罗星为标准,将研究对象分为暴露组20例和非暴露组31例。非暴露组仅使用前列地尔(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H10980023)10 μg,1次/d,静脉滴注。暴露组在同样前列地尔常规治疗基础上加用西洛他唑(浙江大家制药有限公司,国药准字H10960014)50 mg,2次/d口服,及莫匹罗星软膏(2%:5 g,中美天津史克制药有限公司,国药准字H10930064)外用。纳入标准:(1)符合WHO对糖尿病足的诊断标准;(2)均住院接受系统治疗;(3)年龄≥60周岁;(4)入院时签署临床研究知情同意书。排除标准:(1)诊断为1型糖尿病的患者;(2)合并出血性疾病的患者;(3)合并重症肺炎或严重心、肝、肾功能不全或恶性肿瘤者。

1.2 方法 在病历资料中,详细采集以下信息:性

别、年龄、糖尿病病程、糖尿病足破溃面积、临床症状体征,入院时血常规、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿微量白蛋白/肌酐(UACR)、踝肱指数(ABI)、震动感觉阈值(VPT)及治疗方法,有无药物不良反应,治疗时长,预后情况等。

1.3 观察指标 比较两组患者出院时的创面治疗效果和治疗时长。创面治疗效果评定标准如下:临床症状(如麻木、疼痛、肿胀、跛行等)彻底消失,且病变部位皮肤恢复正常,创面彻底愈合即为痊愈;临床症状基本消失,病变部位皮肤恢复正常,创口愈合>80%即为显著;临床症状有所减轻,病变部位皮肤有改善,创口部分愈合,肉芽生长良好即为有效;临床症状无好转,病变部位皮肤无改善,创口无愈合趋势,甚至需要截肢即为无效。总有效率=(痊愈+显著+有效)例数/总例数×100%。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 21.0软件进行统计分析。连续变量符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本t检验;非正态分布以中位数(第一四分位数,第三四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]描述,采用秩和检验;分类变量用例(%)描述,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线情况 本研究共纳入51例患者。所有患者治疗总体方向一致,均积极控制血糖,促使血糖达标;经验性选择青霉素类等抗菌药物抗感染,采集创面分泌物做细菌培养+药敏,及时调整抗菌药物的使用;定期予碘伏消毒创面,清除腐肉,并适时联系外科等相关科室,及时切开引流或必要时截肢。51例患者中暴露组20例,非暴露组31例。两组基线资料比较结果见表1。两组性别、年龄、糖尿

表1 两组患者的基线资料比较

指标	暴露组(n=20)	非暴露组(n=31)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别[例(%)]				
男	16(80.00)	17(54.84)	3.370	0.066
女	4(20.00)	14(45.16)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.30±11.09	76.39±16.70	0.665	0.339
糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	12.45±6.95	12.81±8.34	0.160	0.873
有临床症状[例(%)]	14(70.00)	18(58.06)	0.740	0.389
足背动脉搏动减弱或消失[例(%)]	11(55.00)	25(80.65)		0.064 ^a
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	8.07±3.78	7.77±2.81	0.324	0.747
hs-CRP[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.27(1.38, 33.82)	12.47(4.32, 34.86)	1.351	0.177
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	8.65±1.84	8.49±1.34	0.359	0.721
UACR[mg/g, $M(Q_1, Q_3)$]	71.00(43.50, 172.83)	48.90(31.50, 60.00)	2.431	0.015
ABI($\bar{x} \pm s$)	0.77±0.29	0.87±0.26	1.282	0.206
VPT($\bar{x} \pm s$)	41.55±10.69	39.81±9.61	0.604	0.549
溃疡面积[cm ² , $M(Q_1, Q_3)$]	2.63(0.44, 4.75)	1.00(1.00, 4.00)	0.305	0.761
治疗时长(d, $\bar{x} \pm s$)	10.71±3.79	12.60±4.72	1.504	0.139

注:^a为Fisher精确概率法。

病病程、临床症状发生率、WBC、hs-CRP、HbA1c、ABI、VPT、溃疡面积差异无统计学意义($P>0.05$)。暴露组UACR高于非暴露组($P<0.05$)，非暴露组足背动脉搏动减弱或消失发生率稍高于暴露组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者糖尿病足治疗效果比较 暴露组和非暴露组治疗时长分别为(10.71±3.79)d、(12.60±4.72)d，暴露组较非暴露组有所缩短，但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。暴露组总有效率为90.00%，非暴露组总有效率为64.52%，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。两组均未发现明显药物不良反应。

表2 两组患者糖尿病足疗效对比 (例)

组别	例数	痊愈	显著	有效	无效	总有效率(%)
暴露组	20	7	6	5	2	90.00
非暴露组	31	3	10	7	11	64.52
χ^2 值						4.157
P 值						0.041

3 讨论

糖尿病足的病理机制是缺血、神经病变和感染，属糖尿病的并发症之一。在发达国家，约5%的糖尿病患者存在足的问题，卫生资源消耗占比在12%~15%，且截肢的医疗费用更高；在发展中国家，这一占比可高达40%^[2]。因此，探求安全、有效、经济的糖尿病足治疗方案，降低截肢率，显得十分重要。

作为一项回顾性研究，如何避免重大偏倚是研究过程中的一个重要问题。本研究的相关数据均为真实事件的回顾性临床数据，是否加用西洛他唑、莫匹罗星属于临床医生的个人经验行为。经咨询，使用联合药物的临床医生认为该治疗方案能更加针对糖尿病足的发病机制，可能更好的改善缺血和感染，而单选用前列地尔的医生认为单药治疗已具有很好的疗效，治疗选择属于个人经验性习惯，并非因病情轻重。且住院患者被医生接诊具有随机性，并不按照病情等指定医生。

前列地尔是目前临床中应用广泛的改善循环的药物之一，属前列腺素类物质，对于治疗糖尿病下肢血管病变、神经病变已有较多的临床依据，在我国2型糖尿病防治指南中亦有所提及。刘强等^[3]研究指出，前列地尔是目前认可的治疗动脉疾病的药物，可有效增加患者下肢动脉血流峰值，降低血管阻力，增加血流速度，改善患者肢体疼痛、麻木等症状。李松泽等^[4]研究认为，前列地尔可促使损伤的血管内皮

分泌一氧化氮、血管内皮生长因子，促进血管内皮功能恢复，增加血管通透性，促进血管生成，有利于新生肉芽组织生长、封闭创面，从而加速创面愈合。亦有研究提示前列地尔通过抗血小板聚集、扩张血管，提升胰岛素作用，对糖尿病周围神经病变起到修复作用^[5]。西洛他唑亦是抗糖尿病下肢血管病变的有效药物之一，可抑制血小板磷酸二酯酶活性，阻碍环磷酸腺苷降解及转化，改善血液高凝状态，扩张血管，改善微循环，从而提高神经细胞血氧供给，改善神经病变的症状。有研究将西洛他唑和前列地尔作对比，发现对糖尿病下肢血管病变均能达到较好的治疗效果，均可改善患者的ABI及足背动脉血流^[6]。有研究发现，西洛他唑联合前列地尔治疗糖尿病下肢血管病变或糖尿病足更具优势，联合治疗组对患者麻木、疼痛、跛行等临床症状改善显著，对ABI、足背动脉血流量改善更明显，糖尿病足治疗总有效率更高，西洛他唑与前列地尔具有良好的协同作用，疗效优于前列地尔单药治疗^[7-9]。这些研究中西洛他唑用量多为100 mg 2次/d，而本研究资料来自老年医院，多为老年患者，且高龄患者多，遂常规予患者50 mg 2次/d口服。莫匹罗星软膏是一种白色亲水性软膏，可应用于多种感染性创面，对革兰阳性菌有很强的抗菌活性，对某些革兰阴性菌也有一定的作用。有研究将莫匹罗星应用于糖尿病足的治疗^[10-11]，如将莫匹罗星联合超激光治疗早期糖尿病足溃疡患者，发现有利于促进创面愈合，减轻疼痛，可能是因为莫匹罗星抗菌的同时，也为创面提供生理湿润环境，改善创面微循环，从而促进创面修复^[12]。

本研究通过回顾既往老年糖尿病足患者的治疗经过，发现暴露组联合药物治疗的总有效率更高，差异有统计学意义；联合药物治疗组足背动脉搏动减弱或消失发生率、ABI有降低趋势，治疗时长有缩短趋势，但与非暴露组间差异无统计学意义。暴露组的优势可能与药物联合应用更加针对糖尿病足的发病机制有关，可更好地促进创面愈合。两组老年患者均未发现明显的药物不良反应，耐受性尚可。但由于较轻的糖尿病足患者可在门诊治疗、换药，遂收入病房患者数量有限，本研究受样本量及回顾性研究所固有的缺点所限，研究结果仍需大样本的前瞻性临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] Saif AB, Jabbar S, Akhtar MS, et al. Effects of topical Vancomycin Dressing on Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)

- positive diabetic foot ulcers [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35 (4): 1099-1103.
- [2] 许曼音, 陆广华, 陈名道, 等. 糖尿病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 495-497.
- [3] 刘强, 游东, 陈小丽. 前列地尔对糖尿病足患者疗效及对尿微量白蛋白水平的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40 (15): 1867-1869.
- [4] 李松泽, 荣新洲, 张涛, 等. 负压封闭引流联合前列地尔促进糖尿病足溃疡创面愈合的疗效和机制研究 [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2020, 15 (2): 133-138.
- [5] 韩亚娟, 高方, 薛耀明, 等. α -硫辛酸注射液联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 广东医学, 2011, 32 (18): 2464-2466.
- [6] 沈邢妹. 前列地尔和西洛他唑治疗糖尿病下肢血管病变的疗效对比 [J]. 中国处方药, 2018, 16 (4): 60-61.
- [7] 张毅, 于晓静, 唐田. 前列地尔联合西洛他唑治疗糖尿病下肢血管病变疗效观察 [J]. 糖尿病新世界, 2014 (5X): 12-13.
- [8] 谢新, 陈艳蕊, 曹国芸, 等. 前列地尔联合西洛他唑、阿托伐他汀治疗 84 例糖尿病足临床检验疗效分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (A1): 254-256.
- [9] 李健. 前列地尔联合西洛他唑治疗高龄糖尿病患者下肢动脉病变疗效观察 [J]. 中国保健营养 (中旬刊), 2013 (4): 22-23.
- [10] 张永梅. 探析红外线照射与莫匹罗星软膏联合用于糖尿病足溃疡有效性及与外科护理对策 [J]. 糖尿病新世界, 2015, 35 (7): 191.
- [11] 晏玫, 梁泽容. 红外线照射联合莫匹罗星软膏治疗糖尿病足溃疡的疗效与护理 [J]. 激光杂志, 2014, 35 (7): 117-118.
- [12] 麦素贞, 杨惠芳. 莫匹罗星软膏及超激光治疗早期糖尿病足溃疡时的护理 [J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26 (4): 492-495.
- 收稿日期: 2020-12-09 修回日期: 2021-03-20 编辑: 王娜娜
- (上接第 1048 页)
- [5] Togao O, Mihara F, Yoshiura T, et al. Cerebral hemodynamics in Moyamoya disease: correlation between perfusion-weighted MR imaging and cerebral angiography [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27 (2): 391-397.
- [6] Suzuki J. Cerebrovascular "moyamoya" disease [J]. Arch Neurol, 1969, 20 (3): 288.
- [7] Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, et al. Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Clinical and neuroradiological evaluation [J]. J Neurosurg, 1984, 61 (6): 1032-1037.
- [8] Mugikura S, Takahashi S, Higano S, et al. The relationship between cerebral infarction and angiographic characteristics in childhood moyamoya disease [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20 (2): 336-343.
- [9] Yamada I, Himeno Y, Suzuki S, et al. Posterior circulation in moyamoya disease: angiographic study [J]. Radiology, 1995, 197 (1): 239-246.
- [10] Mugikura S, Takahashi S, Higano S, et al. Predominant involvement of ipsilateral anterior and posterior circulations in moyamoya disease [J]. Stroke, 2002, 33 (6): 1497-1500.
- [11] Zhao M, Zhang D, Wang S, et al. Posterior circulation involvement in pediatric and adult patients with moyamoya disease: a single center experience in 574 patients [J]. Acta Neurol Belg, 2018, 118 (2): 227-233.
- [12] Cho WS, Kim JE, Kim CH, et al. Long-term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease [J]. Stroke, 2014, 45 (10): 3025-3031.
- [13] 韩宏彦, 陈国强, 冯增伟, 等. 新型直接联合间接血管重建术治疗烟雾病的疗效观察 [J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33 (1): 30-35.
- [14] Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, et al. How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography [J]. Childs Nerv Syst, 2004, 20 (10): 734-741.
- [15] Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, et al. Moyamoya disease in pediatric patients: outcomes of neurosurgical interventions [J]. Neurosurg Focus, 2008, 24 (2): E16.
- [16] Houkin K, Ito M, Sugiyama T, et al. Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52 (5): 267-277.
- [17] 杨树源. 烟雾病外科治疗的新进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29 (6): 638-641.
- [18] 李斌, 段炼. 烟雾病合并后循环病变的临床特征 [J]. 临床误诊误治, 2012, 25 (3): 71-74.
- [19] Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, et al. Posterior cerebral artery Stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease [J]. J Neurosurg Pediatr, 2018, 21 (6): 632-638.
- [20] 曹文锋, 凌锋. 颅内外血管搭桥在缺血性脑血管病中的应用 [J]. 国外医学 (脑血管疾病分册), 2002, 10 (3): 201-204.
- [21] 于嵩林, 王成伟. 烟雾病的治疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37 (1): 42-45.
- 收稿日期: 2020-04-11 编辑: 王娜娜