

· 临床研究 ·

负压封闭引流联合前列地尔及依帕司他 治疗糖尿病足溃疡

张亮¹, 张继春², 张立才¹, 王伟¹, 平伟¹

1. 河北省定州市人民医院骨二科, 河北 定州 073000;

2. 河北医科大学第三医院手外 2 科, 河北 石家庄 050051

摘要: **目的** 探讨负压封闭引流(VSD)联合前列地尔及依帕司他治疗糖尿病足溃疡的疗效及其安全性。**方法** 选取 2017 年 6 月到 2018 年 12 月接受治疗的糖尿病足患者 104 例,采用随机数字表法将患者分为研究组(52 例)和对照组(52 例)。对照组采用 VSD 进行治疗,研究组采用 VSD 联合前列地尔及依帕司他进行治疗。治疗 21 d 后评价,比较两组患者的创面愈合情况、总有效率、感觉传导速度、踝肱指数(ABI)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)以及不良反应。**结果** 治疗 21 d 后评价,研究组患者的创面愈合率(98.08% vs 84.62% $P=0.036$)和有效率(92.31% vs 76.93% $P=0.030$)均高于对照组;研究组腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度和 ABI 高于对照组($P<0.01$);研究组的血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平低于对照组($P<0.01$);两组患者均未出现明显的不良反应。**结论** VSD 联合前列地尔及依帕司他治疗糖尿病足溃疡有较好的临床疗效,可有效降低患者体内炎症反应、改善微循环和感觉传导速度,且安全性较好。

关键词: 糖尿病足; 负压封闭引流; 前列地尔; 依帕司他; 神经感觉传导速度; 踝肱指数; 炎症因子

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0359-04

Vacuum sealing drainage combined with alprostadil and epalrestat in the treatment of diabetic foot ulcer

ZHANG Liang*, ZHANG Ji-chun, ZHANG Li-cai, WANG Wei, PING Wei

*Second Department of Orthopedics, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou, Hebei 073000, China

Corresponding author: ZHANG Ji-chun, E-mail: 932592366@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of vacuum sealing drainage (VSD) combined with alprostadil and epalrestat in the treatment of diabetic foot ulcers. **Methods** A total of 104 patients with diabetic foot treated from June 2017 to December 2018 were enrolled and were randomly divided into study group and control group ($n=52$, each). VSD was performed in control group, and VSD combined with alprostadil and epalrestat was given in study group. After treatment for 21 days, the wound healing rate, total effective rate, sensory conduction velocity, ankle brachial index (ABI), serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and adverse reactions were observed and compared between two groups. **Results** The wound healing rate (98.08% vs 84.62%, $P=0.036$) and total effective rate (92.31% vs 76.93%, $P=0.030$) in study group were significantly higher than those in control group. The sensory conduction velocity of common peroneal nerve, superficial peroneal nerve and tibial nerve and ABI statistically increased in study group compared with control group (all $P<0.01$). The serum levels of TNF- α , hs-CRP and IL-6 in study group were significantly lower than those in control group (all $P<0.01$). There were no obvious adverse reactions in two groups. **Conclusion** VSD combined with alprostadil and epalrestat has a good clinical effect in the treatment of diabetic foot ulcers, which can effectively reduce the inflammatory response, improve microcirculation and sensory conduction velocity safely.

Key words: Diabetic foot; Vacuum sealing drainage; Alprostadil; Epalrestat; Sensory conduction velocity; Ankle brachial index; Inflammatory factor

Fund program: Hebei Medical Science Research Key Project Plan (20180965)

糖尿病足是糖尿病常见的严重并发症,由下肢微血管病变和神经病变引起,主要临床表现为慢性溃疡,若未得到及时有效的治疗可导致截肢,据统计约有 14%~24% 的糖尿病足溃疡患者需要截肢^[1],给患者带来极大的痛苦和沉重的医疗负担,严重影响患者的生活质量。对于 Wagner 分级在 2 级或以上的糖尿病足患者,单纯的内科或外科治疗往往难以达到理想的治疗效果,需要外科清创、闭合创面,内科控制血糖、改善神经功能及微循环,内外结合方能起到较好的治疗效果。负压封闭引流(VSD)是一种用于复杂创面处理的方法,具有促进创面炎症消退、刺激创面肉芽生长的作用,最早应用于四肢皮肤软组织缺损的治疗,近年来在糖尿病足溃疡的治疗中得到了广泛的应用^[2-3]。前列地尔是前列腺素 E1 脂溶微球载体剂,具有抗炎、抑制血小板聚集、改善微循环的作用^[4],是《中国糖尿病足诊治指南》中首推的治疗糖尿病足的前列腺素类药物^[5]。依帕司他是一种醛糖还原酶抑制剂,可对葡萄糖转化为山梨醇产生抑制作用,减少山梨醇对神经细胞功能的影响,临床常用于治疗糖尿病神经病变^[6]。本研究分析 VSD 联合前列地尔及依帕司他治疗糖尿病足溃疡的临床疗效及其对患者血清炎症因子的影响,以期为该治疗方案的临床应用提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 6 月至 2018 年 12 月收治的糖尿病足患者 104 例,纳入标准:(1)诊断标准均参考《中国糖尿病足诊治指南》中的相关规定^[5];(2)Wagner 分级为 2 级或 3 级,下肢血管彩色多普勒超声或血管造影显示下肢主干血管不完全狭窄;(3)肢体无大范围坏死及血管危象;(4)患者及其家属对本研究知情同意。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤、重度低蛋白血症、严重器质性疾病、甲状腺功能异常者;(2)存在下肢动脉闭塞、下肢血管畸形;(3)对研究药物过敏者;(4)治疗依从性不高,未能按照医嘱用药者;(5)合并有精神疾病无法配合者。本研究经本院伦理委员会批准。采用随机数字表法将患者分为研究组(52 例)和对照组(52 例),两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见

表 1。

1.2 治疗方法 两组患者均给予胰岛素控制血糖;首先经验性给予广谱抗菌药物治疗,后根据药物敏感试验选用敏感抗菌药物行抗感染治疗;高血压患者采用降压药物进行治疗,将血压控制在 140/85 mm Hg 以下;高血脂患者采用他汀类药物进行治疗,将低密度脂蛋白胆固醇水平控制在 2.1 mmol/L 以下。在入院 2~3 d 后对创面进行彻底清创,清创后根据创面大小将负压吸引泡沫敷料封闭创面,敷料要超出创缘表面 1~2 cm,其下放置 1 根冲洗管、1 根抽吸管,调节恒定负压保持在 $-10.6 \sim -8.0$ kPa。以 7 d 为 1 个治疗周期,每完成 1 个治疗周期后拆除敷料,若创面达到移植皮片/皮瓣修复条件则行移植术治疗,若未达到条件则再次行 VSD 治疗。研究组患者在此基础上联用前列地尔及依帕司他进行治疗,前列地尔(华润赛科药业,国药准字 H20084274)10 μ g/d,静脉输注,依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业,国药准字 H20040012)50 mg/次,口服,3 次/d,共治疗 21 d。

1.3 观察指标 (1)创面愈合率和有效率^[7]:在治疗 21 d 后评价,创面愈合率 = 创面愈合例数/总例数 $\times 100\%$;治疗后创面面积较治疗前有所减小则为有效,治疗后创面面积与治疗前比较无差异或有所扩大为无效,有效率 = 有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)踝肱指数(ankle brachial index, ABI)神经的感觉传导速度:在治疗前、治疗 21 d 后,采用欧姆龙 BP-203RPE III 动脉硬化检测仪测定 ABI,采用美国四通肌电诱发电位仪检测腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度。(3)血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平:在治疗前、治疗 21 d 后,抽取两组患者的空腹静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,提取血清,置于 -20 $^{\circ}$ C 的冰箱中保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 、IL-6 水平,采用免疫透射比浊法检测血清 hs-CRP 水平。(4)统计所有患者在治疗过程中出现的不良反应。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。总有效率、创面愈合率等计数资料以例(百分率)的形式表示,进行四格表 χ^2 检验及其校正法;感

表 1 两组患者的一般资料比较 ($n = 52, \bar{x} \pm s$)

组别	性别(例)		年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	糖尿病病程 (年)	创面大小 (cm ²)	空腹血糖 (mmol/L)	Wagner 分级(例)		基础疾病(例)	
	男	女						2 级	3 级	高血压	高血脂
对照组	32	20	57.62 \pm 9.33	22.69 \pm 2.13	13.64 \pm 3.21	10.69 \pm 4.43	11.88 \pm 1.23	29	23	15	7
研究组	37	15	56.39 \pm 8.94	21.97 \pm 3.02	14.26 \pm 3.75	10.21 \pm 4.89	12.31 \pm 1.34	31	21	12	9
χ^2/t 值	1.077		0.686	1.405	0.906	0.525	1.705	0.158	0.450	0.295	
P 值	0.299		0.494	0.163	0.367	0.601	0.091	0.691	0.502	0.587	

觉传导速度、炎症因子水平等计量资料经检验均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t 检验。将 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者的创面愈合率和总有效率比较 研究组患者的创面愈合率(98.08% vs 84.62%, $P = 0.036$)和有效率(92.31% vs 76.92%, $P = 0.030$)均高于对照组。见表 2。

2.2 两组患者腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度和 ABI 比较 治疗前,两组患者的腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度和 ABI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 21 d 后,两组患者腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度和 ABI 较治疗前均升高($P < 0.05$),且研究组高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组患者血清炎症因子比较 治疗前,两组患者的血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平比较差异无统计

表 2 两组患者的创面愈合率和总有效率比较

[$n = 52$, 例(%)]

组别	有效	无效	愈合	不愈合
对照组	44(84.62)	8(15.38)	40(76.92)	12(23.08)
研究组	51(98.08)	1(1.92)	48(92.31)	4(7.69)
χ^2 值	4.379		4.727	
P 值	0.036		0.030	

表 3 两组患者腓总神经、腓浅神经及胫神经的感觉传导速度和 ABI 比较 ($n = 52, \bar{x} \pm s$)

组别	感觉传导速度(m/s)			ABI
	腓总神经	腓浅神经	胫神经	
对照组				
治疗前	36.18 \pm 3.12	29.78 \pm 2.52	35.98 \pm 2.78	0.77 \pm 0.11
治疗后	38.64 \pm 3.67 ^a	32.94 \pm 2.49 ^a	38.02 \pm 2.81 ^a	0.86 \pm 0.13 ^a
研究组				
治疗前	35.87 \pm 2.92	30.17 \pm 2.63	35.31 \pm 2.64	0.81 \pm 0.15
治疗后	40.52 \pm 3.16 ^a	35.64 \pm 3.01 ^a	40.11 \pm 2.92 ^a	0.94 \pm 0.14 ^a
t^b 值	2.799	4.984	3.719	3.020
P^b 值	0.006	0.000	0.000	0.003

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$; t^b 、 P^b 值为治疗后两组间比较。

表 4 两组患者的血清炎症因子比较 ($n = 52, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/ml)	hs-CRP(ng/ml)	IL-6(pg/ml)
对照组			
治疗前	23.58 \pm 5.32	12.64 \pm 4.51	183.16 \pm 20.37
治疗后	17.34 \pm 4.68 ^a	7.35 \pm 3.78 ^a	131.67 \pm 15.34 ^a
研究组			
治疗前	24.12 \pm 5.18	12.02 \pm 3.69	180.29 \pm 21.34
治疗后	12.15 \pm 3.97 ^a	4.03 \pm 2.15 ^a	108.35 \pm 11.94 ^a
t 值 ^b	6.098	5.505	8.651
P 值 ^b	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$; t^b 、 P^b 值为治疗后两组间比较。

学意义($P > 0.05$);治疗 21 d 后,两组患者的血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平较治疗前均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 两组患者的不良反应比较 在治疗过程中,两组患者均未出现明显的不良反应。

3 讨论

糖尿病是以慢性高血糖为主要特征的糖脂代谢紊乱性疾病,流行病学调查显示,在 2015 年全球约有 4.15 亿的糖尿病患者,而到 2040 年预计糖尿病患者将增长至 6.42 亿^[8]。自胰岛素等降糖药物问世之后,糖尿病患者的高血糖状态已得到较好的控制,糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒等糖尿病急性并发症已较少发生,但强化血糖控制并不能有效阻止糖尿病慢性并发症的发生^[9]。糖尿病足是糖尿病常见的慢性并发症之一,据统计,糖尿病患者一生中发生足部溃疡的风险约为 25%,糖尿病足是糖尿病患者截肢的主要原因,并可增加糖尿病患者心血管疾病风险和全因死亡风险^[10-11]。由此可见糖尿病足已成为威胁糖尿病患者生命健康的重要疾病,探讨治疗糖尿病足的有效方案具有重要的临床意义和社会价值。

VSD 是将负压泡沫材料覆盖在创面区域并用无菌贴膜进行封闭,形成相对密闭的环境,并通过可控负压持续引流渗液,可有效促进创面肉芽生长以及伤口愈合。一项纳入 2 880 例糖尿病足患者的荟萃分析显示,与传统修复方法相比,VSD 可有效促进糖尿病足溃疡创面的愈合,降低截肢率^[12]。目前 VSD 已被纳入到糖尿病足治疗国际指南^[13]。VSD 主要通过以下几点促进糖尿病足溃疡创面的愈合^[14-15]:(1) VSD 可维持创面湿度平衡,提供一个较好的恢复环境;(2) VSD 使创面局部与周围组织间形成压力差,增加创面的血流灌注,进而为创面的修复提供充足的营养物质和氧气;(3) 持续引流除去创面过多液体,减轻腔隙内水肿,减少机体组织对毒性产物的重吸收;(4) VSD 可刺激血管内皮细胞分泌一氧化氮、鸟苷酸环化酶等活性因子,促进血管扩张;(5) VSD 可提高糖尿病足创面组织中转化生长因子- $\beta 1$ 及其 II 型受体的表达,促进肉芽组织生长,进而起到加快创面愈合的作用。

前列地尔是一种新型载体制剂,其主要成分前列腺素 E1 具有广泛的生理药理作用,可抑制神经末梢分泌去甲肾上腺素,并可以与细胞膜上的去甲肾上腺素受体结合,进而有效减少去甲肾上腺素的再摄取,有效抑制血管收缩、扩张血管、提高血流量^[16];同时还可抑制血栓素 A2 生成,从而抑制血小板聚集,改

善缺血区域的微循环^[17]。此外,还有明显的抗炎作用,其对单核细胞 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路有一定的抑制作用,可有效减少该通路的下游 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的分泌^[18],张高芝等^[19]的研究也显示,前列地尔可有效抑制糖尿病足患者体内的炎症反应。山梨醇是一种可影响神经细胞功能的物质,其在神经元内蓄积会引起糖尿病性支配感觉运动的外周神经症状,醛糖还原酶在葡萄糖向山梨醇转化的过程中起到重要作用,而依帕司他作为一种醛糖还原酶抑制可有效抑制多元醇代谢中葡萄糖向山梨醇转化,进而减轻山梨醇对神经细胞功能的影响^[20-21]。李平等^[22]的研究显示,依帕司他可有效改善糖尿病周围神经病变患者的神经病变的症状和神经传导速度。本研究显示,研究组创面愈合率和有效率均高于对照组,且感觉传导速度、ABI、血清炎症因子的改善情况优于对照组,说明与单用 VSD 治疗相比,VSD 联合前列地尔及依帕司他治疗糖尿病足溃疡具有更好的临床疗效,可能由于该治疗方案可更有效的降低患者体内炎症反应、改善微循环和感觉传导速度,进而起到更好的治疗效果。另一方面,两组患者均未出现明显的不良反应,提示该治疗方案有较好的安全性。

综上所述,VSD 联合前列地尔及依帕司他治疗糖尿病足溃疡有较好的临床疗效,可有效降低患者体内炎症反应、改善微循环和感觉传导速度,且安全性较好。临床对 Wagner 分级为 2 级或 3 级的糖尿病足溃疡患者,可考虑采用 VSD 联合前列地尔及依帕司他进行治疗。

参考文献

- [1] Mauricio D, Jude E, Piaggese A, et al. Diabetic foot: current status and future prospects[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 5691305.
- [2] Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0124446.
- [3] 伍美艺, 邱辉, 李春光, 等. 应用 VSD 联合臭氧和生理盐水持续冲洗治疗糖尿病足 [J]. 中华显微外科杂志, 2017, 40(1): 91-93.
- [4] 谭萨萨. 前列地尔辅助治疗早期糖尿病肾病疗效及对血清中炎症因子水平影响 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(1): 97-99.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 251-258.
- [6] 王晓彤, 林海雄. α -硫辛酸对比依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的系统评价 [J]. 中国药房, 2017, 28(6): 786-790.
- [7] 胡建武, 任继魁, 孙晶洁, 等. 自体富血小板血浆联合负压封闭引流治疗糖尿病足溃疡的临床观察 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(1): 46-48.
- [8] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 40-50.
- [9] 杨立勇. 关注糖尿病微血管并发症研究进展 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016(8): 449-451.
- [10] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the society for vascular surgery in collaboration with the American podiatric medical association and the society for vascular medicine [J]. J Vasc Surg, 2016, 63(2 Suppl): 3S-21S.
- [11] 杨中方, 白姣姣, 潘习, 等. 足溃疡与糖尿病患者全因和心血管疾病病死率关系的 Meta 分析 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(9): 88-91.
- [12] Wang RR, Feng YH, Di B. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 12548-12556.
- [13] 许樟荣, 李翔. 2011 国际糖尿病足工作组糖尿病足处置和预防指南介绍 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(1): 70-72.
- [14] 梁庆晨, 田彦捷. 负压封闭引流技术治疗糖尿病足皮肤溃疡疗效的 Meta 分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, 9(3): 196-200.
- [15] Cychosz CC, Phisitkul P, Belatti DA, et al. Preventive and therapeutic strategies for diabetic foot ulcers [J]. Foot Ankle Int, 2016, 37(3): 334-343.
- [16] 费扬, 余少初, 孙丽琴, 等. 前列地尔对糖尿病下肢血管病变患者炎症因子和氧化应激的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 789-791, 819.
- [17] Hong Y, Peng JY, Cai XP, et al. Clinical efficacy of alprostadil combined with α -lipoic acid in the treatment of elderly patients with diabetic nephropathy [J]. Open Med (Wars), 2017, 12: 323-327.
- [18] 张雪雁, 王岩, 黄玫, 等. 前列地尔对 2 型糖尿病患者外周血单核细胞 TLRs 信号通路及糖代谢、肾功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(11): 1097-1100.
- [19] 张高芝, 黄晓燕, 林宏献, 等. 糖尿病足氧化应激与炎症因子的变化及前列地尔治疗的效果观察 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(1): 104-105.
- [20] 侯静雯, 侯志梅, 王娜, 等. 依帕司他联合甲钴胺治疗老年 2 型糖尿病周围神经病变的疗效 [J]. 医学综述, 2017, 23(5): 1013-1017.
- [21] 黄翠玲. 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果 [J]. 中国医药, 2015, 10(9): 1315-1318.
- [22] 李平, 马建华, 高佳麟, 等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变安全性和有效性的随机、对照、多中心临床研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(9): 743-747.

收稿日期: 2019-05-15 修回日期: 2019-07-18 编辑: 石嘉莹