

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.031

自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂对糖尿病足溃疡患者创面愈合、血管生成因子及生活质量的影响*

汪发莲¹ 张健² 杨生仁³ 李舜君¹ 孙成芝¹

(1 西宁市第一人民医院内分泌科 青海 西宁 810001;

2 首都医科大学基础医学院 北京 100000; 3 西宁市大通县第一人民医院内分泌科 青海 西宁 810100)

摘要 目的:探讨自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂对糖尿病足溃疡患者创面愈合、血管生成因子及生活质量的影响。**方法:**选取西宁市第一人民医院于2016年8月~2018年8月间收治的糖尿病足溃疡患者54例,依据数表法将患者随机分为对照组(n=27)和观察组(n=27)。对照组采用常规基础治疗,观察组在对照组基础上序贯使用自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗。比较两组疗效、溃疡愈合时间、住院时间,比较两组患者治疗前及治疗20d后的肉芽组织中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达水平以及糖尿病患者生存质量特异性量表评分。**结果:**观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组溃疡愈合时间和住院时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗20d后,两组患者肉芽组织bFGF、VEGF表达水平均明显升高($P<0.05$),且观察组肉芽组织bFGF、VEGF表达水平均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗20d后,两组患者生理功能、社会关系、心理或精神以及治疗影响四个维度评分均明显下降($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗糖尿病足溃疡疗效确切,可提高患者生活质量,可促进肉芽组织中血管生成和创面愈合。

关键词:自体富血小板凝胶;冷沉淀;糖尿病足溃疡;创面愈合;血管生成因子

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)09-1745-04

Effects of Autologous Platelet Rich Gel Combined with Cold Precipitating Agents on Wound Healing, Angiogenic Factors and Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcers*

WANG Fa-lian¹, ZHANG Jian², YANG Sheng-ren³, LI Shun-jun¹, SUN Cheng-zhi¹

(1 Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Xining, Xining, Qinghai, 810001, China;

2 School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing, 100000, China;

3 Department of Endocrinology, Xining Datong First People's Hospital, Xining, Qinghai, 810100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of autologous platelet rich gel combined with cold precipitating agents on wound healing, angiogenic factors and quality of life in patients with diabetic foot ulcers. **Methods:** 54 patients with diabetic foot ulcer who were treated in The First People's Hospital of Xining from August 2016 to August 2018 were selected, they were divided into control group (n=27) and observation group (n=27) according to random number table method. The control group was treated with routine basic treatment, while the observation group was treated with autologous platelet rich gel combined with cold precipitating agents on the basis of the control group. The curative effect, ulcer healing time and hospitalization time were compared between the two groups. The expression levels of basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in granulation tissue, and the quality of life specific scale scores of diabetic patients before treatment and 20 days after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The average ulcer healing time and hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). 20 days after treatment, the expression levels of bFGF and VEGF in granulation tissue of the two groups were significantly increased ($P<0.05$). The expression levels of bFGF and VEGF in granulation tissue were significantly higher in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). 20 days after treatment, the scores of physiological function, social relationship, psychological or spiritual factors and treatment impact in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Autologous platelet rich gel combined with cold precipitating agents is effective in treating diabetic foot ulcers, which can promote angiogenesis and wound healing in granulation tissue, it can improve the quality of life of patients.

* 基金项目:青海省卫生计生系统科研项目(2016wjzdx1075)

作者简介:汪发莲(1979-),女,本科,副主任医师,研究方向:内分泌及代谢性疾病,E-mail:wfl20091029@163.com

(收稿日期:2019-09-07 接受日期:2019-09-30)

Key words: Autologous platelet rich gel; Cold precipitation; Diabetic foot ulcers; Wound healing; Angiogenic factors

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)09-1745-04

前言

随着经济的发展,全球糖尿病的发病率日益增高,糖尿病已成为威胁人类健康的一个重大问题^[1]。糖尿病足溃疡是糖尿病严重的并发症之一,是导致糖尿病患者截肢的最主要原因,15%以上的糖尿病患者将在其生活的某一时间出现足溃疡^[2]。糖尿病足溃疡患者由于缺血性病变、神经性病变和神经缺血性病变,可导致足部微循环障碍、感觉受损、创面愈合困难、伤口出现感染和坏疽,严重影响患者的生命健康和生活质量^[3]。目前临床对于糖尿病足溃疡主要采用血糖控制、伤口敷料、局部外敷抗生素、负压封闭引流技术等方法进行治疗,但以上方法效果均欠佳,并不能降低患者的截肢率^[4]。导致糖尿病足溃疡难以愈合的机制尚不完全清楚,目前认为其与创面细胞、细胞外基质、细胞因子等因素密切相关^[5,6]。自体富血小板血浆是自体全血经过离心分离出的含高浓度血小板的血浆,其对于一些难治性皮肤溃疡有较好的效果^[7]。冷沉淀是新鲜冰冻血浆中提纯出来的血液成分制品,以往常被用于烧伤、压疮等皮肤创面的修复^[8,9]。本研究采用自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗糖尿病足溃疡患者,观察其对创面愈合、血管生成因子及生活质量的影响,以期临床治疗糖尿病足溃疡提供一种更为有效的治疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年8月~2018年8月在西宁市第一人民医院接受治疗的54例糖尿病足溃疡患者作为此次研究对象。本研究经西宁市第一人民医院伦理委员会批准通过。纳入标准:(1)均符合1999年世界卫生组织制定的相关诊断标准^[10];(2)创面Wagner分级为2~4级;(3)患者均经彩色多普勒超声检查确诊,存在患肢供血明显不足;(4)患者均近3个月内均未使用糖皮质激素、免疫制剂等进行治疗;(5)知情同意,且签署同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾功能严重不全者;(2)下肢大动脉闭塞者;(3)合并抑郁症者;(4)血红蛋白水平 $<90\text{ g/L}$;(5)哺乳期或妊娠期妇女;(6)血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ 。依据随机数表法将患者分为观察组($n=27$)和对照组($n=27$)。观察组:男16例,女11例,年龄41~77岁,平均 (61.54 ± 8.06) 岁;糖尿病病程4~31年,平均 (13.15 ± 5.21) 年;有糖尿病家族史17例;足溃疡持续时间3个月~2年,平均 (0.84 ± 0.29) 年;足溃疡类型:神经性溃疡8例,缺血性溃疡12例,混合型溃疡7例;Wagner分级:2级12例,3级11例,4级4例;合并病原菌感染14例。对照组:男15例,女12例,年龄40~79岁,平均 (62.48 ± 7.76) 岁;糖尿病病程3~29年,平均 (12.74 ± 4.93) 年;有糖尿病家族史15例;足溃疡持续时间4个月~2年,平均 (0.91 ± 0.32) 年;足溃疡类型:神经性溃疡10例,缺血性溃疡11例,混合型溃疡6例;Wagner分级:2级10例,3级12例,4级5例;合并病原菌感染13例。两组一般资料比较无差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组采用常规基础治疗,包括控制血糖、抗感染、控制血压、抗血小板聚集、改善微循环、清理创面、营养神经等治疗。观察组在对照组基础上序贯使用自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗,具体如下:采用以1:10的比例交替滴注葡萄糖酸钙凝血酶与富血小板血浆覆盖创面,自行凝固成为凝胶状,即富血小板凝胶,采用油性纱布覆盖包扎,3d后打开敷料观察创面生长情况,间隔一周,采用与患者血型相同的冷沉淀制剂(由本市血站提供)于37℃条件下水浴融化后,覆盖创面,采用油性纱布覆盖包扎,3d后打开敷料观察创面生长情况。若创面未愈合,则一周后再次给予上述方案序贯治疗,直至创面愈合。

自体富血小板血浆制备方法:根据患者溃疡面积,以 $10\text{ mL}/\text{cm}^2$ 的标准进行采血,在22℃、2000 r/min、离心半径6 cm的条件下离心5 min,吸取上层全部血浆,在22℃、4000 r/min、离心半径6 cm的条件下离心5 min,弃去上层乏血小板血浆,摇匀,即为富血小板血浆。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者的溃疡愈合时间、疗效、住院时间。(2)分别于治疗前及治疗20d后取体积极约为 1 cm^3 的患者创面肉芽组织,置于-80℃条件下保存待用。将肉芽组织和冰冻生理盐水加入0.5 mL玻璃匀浆器中匀浆,所得匀浆液在4℃、6000 r/min、离心半径6 cm的条件下离心5 min,取上清液置于-80℃条件下保存待用。采用酶联免疫吸附法检测肉芽组织中碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)和血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平。操作均严格按照说明书(美国赛默飞世尔科技公司)进行。(3)治疗前及治疗20d后采用糖尿病患者生存质量特异性量表^[11]对两组患者生活质量进行评价,该量表包括生理功能、社会关系、心理或精神以及治疗影响四个维度,分值越高则表明患者生活质量受到的影响越严重。

1.4 疗效评价

治疗后对患者疗效进行评价:治愈:患者溃疡或坏疽创面形成瘢痕或痂皮,或完全愈合;显效:患者坏死组织大部分脱落,部分肉芽新生,创面缩小 $\geq 60\%$,溃疡或坏疽分泌物明显减少;有效:患者部分坏死组织脱落,部分肉芽新生,创面缩小30%~59%,溃疡或坏疽分泌物减少;无效:患者溃疡或坏疽创面未见明显缩小甚至扩大,分泌物无明显减少。总有效率=100%-无效率^[12]。

1.5 统计学方法

采用SPSS22.0软件对本研究数据处理分析。计数资料以"率"表示,采用 χ^2 检验;计量资料以"均数 $\pm$ 标准差"的形式表示,采用双侧t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

观察组总有效率高高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

Table 1 Comparison of therapeutic effects between two groups [n(%)]

Groups	n	Cured	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group	27	4(14.81)	9(33.33)	8(29.63)	6(22.22)	21(77.78)
Observation group	27	7(25.93)	12(44.44)	7(25.93)	1(3.70)	26(96.30)
χ^2	-					4.103
P	-					0.043

2.2 两组溃疡愈合时间及住院时间比较

观察组溃疡愈合时间和住院时间分别为 (34.72±5.69)d、(38.19±6.37)d, 均明显短于对照组的 (43.21±6.83)d、(46.57±7.42)d, 差异有统计学意义 ($t=4.963$ 、 4.453 , $P=0.000$ 、 0.000)。

2.3 两组患者肉芽组织血管生成因子水平比较

治疗前, 两组肉芽组织 bFGF、VEGF 表达水平比较无差异 ($P>0.05$)。治疗 20d 后, 两组肉芽组织 bFGF、VEGF 表达水平均升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肉芽组织 bFGF、VEGF 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of bFGF and VEGF expression in granulation tissue between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	bFGF(ng/100 μ g)		VEGF(ng/100 μ g)	
		Before treatment	After treated for 20d	Before treatment	After treated for 20d
Control group	27	2.35±0.47	12.34±2.41*	3.34±0.53	14.87±3.62*
Observation group	27	2.27±0.51	17.03±3.42*	3.17±0.62	19.82±4.15*
t	-	0.599	5.825	1.083	4.671
P	-	0.552	0.000	0.284	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组生活质量比较

治疗前, 两组生存质量特异性量表各维度评分比较无差异 ($P>0.05$)。治疗 20d 后, 两组生理功能、社会关系、心理或精神

以及治疗影响四个维度评分均下降, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组生活质量比较($\bar{x}\pm s$, 分)Table 3 Comparison of quality of life between two groups ($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	n	Physiological function		Social relations		Psychology or Spirit		Therapeutic impact	
		Before treatment	After treated for 20d	Before treatment	After treated for 20d	Before treatment	After treated for 20d	Before treatment	After treated for 20d
Control group	27	37.84±6.32	31.12±7.35*	13.82±3.87	11.64±2.69*	28.56±6.32	21.43±6.14*	12.43±2.82	7.94±2.25*
Observation group	27	37.19±6.73	22.64±6.58*	14.11±3.62	8.31±3.14*	28.94±5.87	14.73±5.59*	12.15±2.71	5.83±2.57*
t	-	0.366	4.467	0.284	4.185	0.229	4.193	0.372	3.210
P	-	0.716	0.000	0.777	0.000	0.820	0.000	0.711	0.002

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

国际糖尿病工作组将糖尿病足定义为与糖尿病患者下肢外周血管病变及神经异常相关的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏, 慢性足溃疡是其最常见的结局^[13-15]。糖尿病足溃疡患者由于腿部肌肉萎缩和足部畸形、营养状况差, 因此患者易出现脱毛、干燥、龟裂等症状, 从而加重了损伤^[16-18]。糖尿病足溃疡患者因长期处于高血糖状态, 易引发微血管基底膜增厚和血管痉挛使血供不足, 从而进一步导致足溃疡创面难以愈合^[19-21]。据统计, 约有 85% 的糖尿病截肢患者有糖尿病足溃疡病史^[22]。目前临床中糖尿病足溃疡的防治方案对于降低患者的截肢风险大多效果不佳^[23], 因此探寻更为有效的糖尿病足溃疡治疗方案具

有重要的临床意义。

本研究中, 观察组总有效率为 96.30%, 明显高于对照组的 77.78%, 同时观察组平均溃疡愈合时间和住院时间也明显短于对照组, 提示采用自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗糖尿病足溃疡能明显提升疗效, 加快患者创面愈合。自体富血小板凝胶是患者全血经离心、分离、浓缩得到的富血小板血浆与钙剂凝血酶按一定比例混合后形成的凝胶状物质, 其应用于糖尿病足溃疡, 一方面可通过其中含有的丰富纤维蛋白牵拉创面促进愈合, 另一方面血小板可释放二十多种生长因子, 其可通过改善内皮功能、增加血管通透性、促进血管再生、修复神经损伤等作用, 达到修复创面的效果^[24, 25]。冷沉淀制剂是新鲜冰冻血浆中提纯的血液成分制品, 其主要的有效成分包括纤维蛋白原、

纤维结合蛋白、血管性假血友病因子、凝血因子 VIII 等^[26]。冷沉淀可在创面迅速形成网状结构,防止局部持续性血栓形成,为上皮细胞的再生创造良好环境,同时其具有减少炎症反应、促进创伤组织修复和肉芽组织再生、维持渗透压等多种功能^[27],因此自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂可对改善糖尿病足溃疡患者症状起到较好的作用。bFGF 可刺激成纤维细胞和胶质细胞分裂,VEGF 可以诱导上皮细胞增殖和迁移,两者均是参与创伤愈合过程的重要因子^[28,29]。相关实验研究发现^[30],bFGF 和 VEGF 对胶原蛋白合成、新血管生成、肉芽组织和上皮组织增生等均有促进作用,从而可进一步促进创面愈合。本研究发现,经过治疗后,观察组患者肉芽组织 bFGF、VEGF 表达水平均明显升高且高于对照组,可以推测,外源性补充相关生长因子是自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗糖尿病足溃疡的主要机制之一。糖尿病患者生存质量特异性量表是临床中评价医疗措施对患者治疗后的健康状况和生活质量的常用量表,本研究结果表明,治疗后观察组患者生理功能、社会关系、心理或精神以及治疗影响评分低于对照组,进一步说明自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂能有效改善糖尿病足溃疡患者的生活质量。

综上所述,自体富血小板凝胶联合冷沉淀制剂治疗糖尿病足溃疡疗效确切,能促进创面愈合,提高患者生活质量。目前此疗法尚未见报道,且此次研究纳入样本较少,今后将增大样本量并进一步观察患者治疗后的复发情况,以获取更为全面的数据。

参考文献(References)

- [1] 侯清涛,李芸,李含予,等.全球糖尿病疾病负担现状[J].中国糖尿病杂志,2016,24(1):92-96
- [2] Smith-Strøm H, Iversen MM, Igland J, et al. Severity and duration of diabetic foot ulcer (DFU) before seeking care as predictors of healing time: A retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177176
- [3] 丁莉,曾誌復,官常荣,等.糖尿病足溃疡患者不同程度感染的临床治疗方案分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(9):1982-1983,2001
- [4] 王冰洋,牛广明,杜华,等.不同敷料在糖尿病足溃疡伤口治疗中的研究与应用[J].中国组织工程研究,2016,20(34):5155-5162
- [5] Yang S, Geng Z, Ma K, et al. Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2016, 15(2): 120-125
- [6] 吴民松,杨莹,彭辉,等.细胞因子水平与糖尿病足的相关性研究[J].现代生物医学进展,2016,16(23):4590-4593
- [7] Faghihi G, Keyvan S, Asilian A, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: A split-face randomized clinical trial [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2016, 82(2): 162-168
- [8] 胡捷,刘庚勤,江小工,等.冷沉淀外敷对家兔感染创面修复的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(28):16-21
- [9] 丁雪,冯秋斌,赵苏丹,等.病毒灭活冷沉淀联合温阳活血汤治疗压疮的护理效果观察[J].河北医药,2017,39(20):3183-3186
- [10] 张业.宁心舒情汤治疗 2 型糖尿病患者抑郁症 30 例观察[J].浙江中医杂志,2016,51(6):425-425
- [11] 任伶俐,任晓红,杨秋,等.2 型糖尿病患者生活质量研究 [J].四川医学,2018,39(8):877-880
- [12] 马英丽,姬秋和.清创换药联合康复新液对糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J].陕西医学杂志,2016,45(5):63
- [13] Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer [J]. Diabetologia, 2016, 59(7): 1542-154
- [14] Aliakbar AH, Alsaadi MA, Barrak AAZ. Evaluation of the Surgical and Pharmacological Treatment of Diabetic Foot Infection: A Retrospective Study [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(9): 1499-1504
- [15] Jaju K, Pichare A, Davane M, et al. Profile and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Pathogens Associated With Diabetic Foot Ulcers From a Rural Area[J]. Wounds, 2019, 31(6): 158-162
- [16] 孙莉,邓大同,陈明卫.糖尿病足患者腓神经传导速度及相关因素分析[J].安徽医科大学学报,2017,52(5):736-739
- [17] Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(1): 112-126
- [18] Lavery LA, Bhavan K, Wukich DK. Biofilm and diabetic foot ulcer healing: all hat and no cattle[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(7): 159
- [19] 海星.分级护理干预方法对糖尿病足患者血糖调控与预后的影响[J].现代诊断与治疗,2017,28(7):1345-1346
- [20] Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, et al. Prevalence and related risk factors of diabetic foot ulcer in Ahvaz, south west of Iran [J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(4): 519-524
- [21] Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, et al. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(3): 512-520
- [22] 鲍艳江,刘素珀,范俊丽,等.糖尿病足的中医外治法治疗研究进展[J].中国临床医生杂志,2017,45(8):20-22
- [23] 周甜,胡家才,邓巧莉,等.糖尿病足的中西医结合治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(28):3189-3192
- [24] Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Bosc R, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma/Thrombin Gel Combined with Split-Thickness Skin Graft to Manage Postinfectious Skin Defects: A Randomized Controlled Study[J]. Adv Skin Wound Care, 2017, 30(11): 502-508
- [25] Wu Q, Lei X, Chen L, et al. Autologous platelet-rich gel combined with in vitro amplification of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat the diabetic foot ulcer: a case report [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(15): 307
- [26] 王艳清,杨颜菁,龔嘉聪,等.4 种原料血浆制备的冷沉淀质量分析[J].临床血液学杂志(输血与检验),2016,29(6):972-974
- [27] 康琼英,沈莉,张庆富,等.冷沉淀在小鼠烧伤创面铜绿假单胞菌感染模型的应用研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(19):4345-434
- [28] Jia YY, Zhou JY, Chang Y, et al. Effect of Optimized Concentrations of Basic Fibroblast Growth Factor and Epidermal Growth Factor on Proliferation of Fibroblasts and Expression of Collagen: Related to Pelvic Floor Tissue Regeneration [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(17): 2089-2096
- [29] Zhao M, Yu Z, Li Z, et al. Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG1 in colon cancer after bevacizumab treatment in vitro: A potential self-regulating mechanism [J]. Oncol Rep, 2017, 37(1): 601-607
- [30] 沈江涌,马强,杨智斌,等.紫草油剂对全层皮肤缺损大鼠创面愈合的影响及相关机制[J].中华烧伤杂志,2017,33(9):562-567