

异种脱细胞真皮治疗 2 型糖尿病足溃疡效果观察

赵营宇, 辛霞, 董英, 阮瑞霞, 金鲜珍, 李豹

Effect of acellular xenogenic dermal matrix on diabetic foot ulcers Zhao Yingyu, Xin Xia, Dong Ying, Ruan Ruixia, Jin Xianzhen, Li Bao

摘要:目的 探讨异种脱细胞真皮治疗糖尿病足溃疡的效果。方法 将 92 例糖尿病足溃疡患者随机分为两组各 46 例,均进行全身基础治疗,待局部伤口床准备充分,伤口进入重塑期后对照组使用湿性敷料换药;观察组使用异种脱细胞真皮基质覆盖创面,外敷碳敷料加压包扎换药。8 周后评价效果。结果 观察组溃疡面积缩小率及疼痛评分显著优于对照组;观察组愈合天数较短、创面感染发生率较低且治疗花费较少,与对照组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结论 异种脱细胞真皮基质能够促进糖尿病足溃疡创面愈合,缩短愈合天数及减轻患者换药疼痛。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病足; 异种脱细胞真皮; 湿性敷料; 换药; 溃疡; 疼痛; 不良事件

中图分类号: R473.6 **文献标识码:** B **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.03.007

国际糖尿病联盟(IDF)发布的第 8 版全球糖尿病地图显示,目前全球有 4.25 亿糖尿病患者,预计到 2045 年,将会有近 7 亿糖尿病患者^[1]。我国目前仍是糖尿病患病率最高的国家^[2]。约有 25% 糖尿病患者在 其一生中会发生糖尿病足溃疡,溃疡持久不愈会导致更严重的并发症如截肢甚至死亡,患者 5 年生存率约为 40%^[3],相较于未发生足溃疡的患者其生理功能、心理状态、社会角色等生活质量更低,且给患者及家庭带来沉重的经济负担^[4]。因此,足溃疡的治疗成为并发症远期治疗当中最重要的一环。随着“湿性愈合理论”的提出,各种湿性敷料在临床已取得不错的效果,但也各自有其利弊^[5]。异种脱细胞真皮(ADM)作为具有生物活性的敷料,已较好地应用于烧伤整形等科室^[6],国外将异种脱细胞真皮应用于糖尿病足溃疡创面的治疗研究已取得一定效果^[7],但国内尚未见相关研究,为了解异种脱细胞真皮在糖足溃疡愈合中的临床效果,本研究将异种脱细胞真皮与已取得较好临床效果的湿性敷料进行对比,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在西安交通大学第一附属医院 2016 年 6 月至 2018 年 6 月诊治的 2 型糖尿病足患者为研究对象。纳入标准:①由 2 型糖尿病引起的深达皮下或更深的慢性病理性足部皮肤溃疡;② Wagner 分级标准 2~3 级;③溃疡部位有充分血液供应[踝肱指数(ABI)0.8~1.2];④空腹血糖 ≤ 10 mmol/L;⑤年龄 40~65 岁。排除标准:①电、化学、放射性、静脉曲张性等其他原因引起的皮肤溃疡及溃疡处有恶性病变;②血红蛋白(Hb) < 90 g/L,血清白蛋白

(ALB) < 30 g/L,血压 $\geq 180/110$ mmHg;③近期接受过放射性治疗,以及激素、化疗、生长因子类敷料及免疫抑制剂治疗;④心功能、肝功能、肾功能异常(心功能 ≥ 3 级,肝功能结果高于正常 2.5 倍,血清肌酐高于正常 1.5 倍)。共入选 92 例,利用随机数字表法分为两组各 46 例,自理水平多为中度依赖,联合 TIME 原则确认伤口床准备充分^[8];患者局部及全身感染得到控制,坏死物质清除干净,创面多为红色新生肉芽组织,伤口少量渗液且无坏死气味,周围可见健康创缘,周围护场形成后,开始分组治疗,为本研究记录起点。两组一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 创面护理方法

1.2.1.1 基础治疗 ①控制血糖在 10 mmol/L 以下;②清创及药物治疗控制感染;③非负重等要求,如穿着保护足部的特制鞋,使用助行工具;休息时注意患肢的摆放;④其他治疗,如调节电解质、进行营养支持、纠正贫血及低蛋白血症等,改善溃疡皮肤血供;⑤健康教育,注意足部保护保暖,穿大小合适略宽松的鞋袜,患肢适当运动,以促进静脉回流和动脉供血,给予低糖高蛋白高维生素饮食。

1.2.1.2 分组治疗方法 坏死物质基本清除干净,炎症控制后伤口周围护场形成,对照组清创后使用湿性敷料如藻酸银,根据伤口情况,每周至少换药 2 次。观察组清创后选取江苏优创生物科学有限公司生产的异种(猪)脱细胞真皮(产品型号:DU-ADM-a 型),根据创面缺损情况,修剪所需真皮大小,16 号针头穿刺形成引流孔,光洁面向上,粗糙面直接贴敷覆盖创面,碳敷料(碳敷料为吸收性敷料,不具有其他治疗效应,与纱布作用相同)及纱布加压包扎,7 d 换药评估 1 次。

1.2.2 随访及治疗周期 根据临床溃疡伤口愈合经验及影响伤口愈合的因素显示,糖尿病足患者多为中晚期疾病,全身状况较差,伤口进入重塑期后,愈合速

作者单位:西安交通大学第一附属医院(陕西 西安,710061)

赵营宇:女,硕士,护士

通信作者:辛霞,1074116614@qq.com

科研项目:西安交通大学资助项目(XJTUIAF-CRF-2016T-13)

收稿:2018-09-25;修回:2018-11-21

度依然缓慢,将分组治疗的观察周期定为 8 周。分组治疗开始至 8 周,任何时间伤口完全愈合(100%上皮化无渗出或不再需要敷料,连续 2 周随访结果仍保持愈合状态)即可停止;观察期结束仍未完全愈合,结束

试验,以末次评估结果为试验终止结果。由伤口造口治疗师重新评价未愈合原因及是否继续或使用其他治疗方法。每 7 天记录换药时伤口缩小情况及换药敷料去除时的疼痛评分。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	随机血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ABI ($\bar{x} \pm s$)
		男	女					
对照组	46	34	12	56.28±6.19	22.47±0.12	7.50±1.67	8.26±0.99	0.87±0.15
观察组	46	37	9	55.91±6.74	22.25±0.13	7.22±1.60	7.93±1.18	0.85±0.13
统计量		$\chi^2=0.562$		$t=-0.274$	$t=1.249$	$t=-1.223$	$t=1.881$	$t=1.896$
P		0.467		0.792	0.215	0.234	0.063	0.061

组别	例数	溃疡位置(例)				Wagner 分级(例)		溃疡面积 [cm ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	溃疡深度 (cm, $\bar{x} \pm s$)	溃疡存在时间 [d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
		足底前脚掌	足跟	足背	其他	2 级	3 级			
对照组	46	31	6	5	4	29	17	14.70(8.53, 18.30)	3.72±1.22	17.50(7.00, 23.25)
观察组	46	30	8	6	2	24	22	15.30(7.50, 19.08)	3.36±1.86	14.90(10.00, 21.25)
统计量		$\chi^2=1.060$				$\chi^2=1.113$		$Z=-0.547$	$t=0.693$	$Z=-0.344$
P		0.787				0.291		0.585	0.264	0.731

1.2.3 评价方法 因临床操作的现实性,只对研究结果测评者采取盲法。评价指标:溃疡完全愈合时间;溃疡面积缩小率(PAR);敷料去除时的疼痛得分;患者的换药费用(诊疗费及敷料费用总和)。本研究根据每例患者伤口床大小修剪真皮,按所用敷料占整张敷料的百分比计算费用,伤口床大小不等换药费用不同。敷料相关过敏反应,指敷料使用导致的过敏反应,如创面周围出现损伤、皮疹,创面出现水疱等;溃疡感染控制一段时间后再度发生感染,患者发生感染计为 1 例。本研究观察期内 2 例患者因在观察期并发尿毒症等其他严重并发症而退出研究,仍将末次观察结果作为缺失数据进行意向性治疗分析。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件进行 χ^2 检

验, t 检验、重复测量的方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。两组不同时间溃疡面积缩小率及疼痛评分数据均不符合球形检验假设,重复测量之间存在相关性,采用 Greenhouse-Geisser 的校正结果。愈合天数以 Kaplan-Meier 法绘制两组愈合时间曲线(设置 3 个变量:愈合时间变量,以实际观察值输入;结局变量,观察期结束分为愈合、未愈、失访 3 种;组别变量,分为对照组与观察组),对生存函数进行 Log-Rank 检验。

2 结果

2.1 两组不同时间溃疡面积缩小率及疼痛评分比较 见表 2。

表 2 两组不同时间溃疡面积缩小率及疼痛评分比较

组别	例数	第 1 周		第 2 周		第 3 周		第 4 周	
		PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分
对照组	46	38.45±8.57	4.12±1.41	47.45±9.70	3.65±1.48	55.23±10.34	3.04±1.38	62.25±12.79	2.65±1.52
观察组	46	63.46±13.66	3.12±1.49	81.12±12.50	1.26±1.42	91.47±10.19	0.70±1.13	96.46±5.70	0.26±0.68

组别	例数	第 5 周		第 6 周		第 7 周		第 8 周	
		PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分	PAR(%)	疼痛评分
对照组	46	69.22±14.76	2.17±1.62	75.83±16.99	1.70±1.69	80.52±18.36	1.43±1.77	85.2±18.31	1.04±1.78
观察组	46	98.97±2.31	0.09±0.41	99.62±1.37	0.04±0.30	99.86±0.97	0	99.95±0.34	0

注:两组比较,溃疡面积缩小率 $F_{\text{时间}}=475.973, F_{\text{组间}}=135066.951, F_{\text{交互}}=34.185$, 均 $P=0.000$;疼痛评分 $F_{\text{时间}}=160.043, F_{\text{组间}}=68.747, F_{\text{交互}}=12.242$, 均 $P=0.000$ 。

2.2 两组愈合天数比较 至 8 周观察期结束对照组未达到 75%的愈合比例,故仅以 P_{25} 、 P_{50} 作描述。对照组愈合天数 $P_{25}=41$ d、 $P_{50}=56$ d,观察组分别为 28、35 d,Log-Rank 检验结果显示两组愈合天数的生存曲线分布差异有统计学意义($\chi^2=60.670, P<0.01$),结合两组的生存曲线图(见图 1)可直观地发现观察组的愈合天数显著短于对照组。

2.3 两组敷料相关过敏反应及创面感染发生率、治

疗费用比较 见表 3。

3 讨论

3.1 糖尿病足难愈合的原因 正常伤口愈合包括凝血阶段、以炎症细胞释放包括基质金属蛋白酶、生长因子等化学物质对伤口处的细菌和异物发挥固有免疫的炎症阶段^[9],巨噬细胞释放细胞因子及生长因子,经信号转导与上皮细胞和成纤维细胞表面配体发生级联放大反应,使成纤维细胞和血管内皮细胞增

生,完成血管的重建增生期开始,成纤维细胞分泌细胞外基质形成肉芽组织,填补组织缺损,胶原进一步的沉积及基质交联形成瘢痕组织,使愈合处的组织强度增大,利于伤口愈合^[10]。有研究认为糖尿病足难愈合与皮肤局部特殊的微环境、机体应答免疫障碍、血糖堆积及相关的生长因子数量改变有关^[11],加上吞噬等功能减低及炎症的长期存在改变了表皮微环境,抑制新生血管的形成和功能,从而延迟伤口愈合^[12-14]。

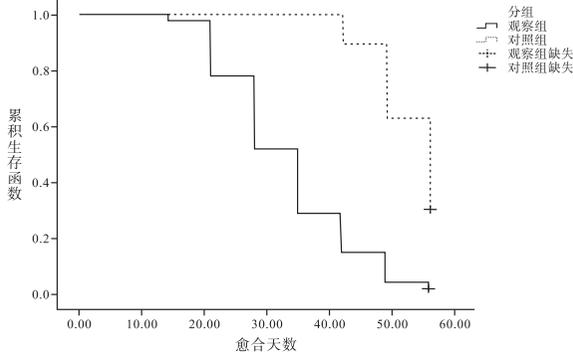


图 1 两组愈合天数曲线图

表 3 两组敷料相关过敏反应及创面感染发生率、治疗费用比较

组别	例数	创面感染(例)	治疗费用(元, $\bar{x} \pm s$)
对照组	46	7	2012.78 ± 487.56
观察组	46	1	1265.17 ± 512.58
χ^2/t		9.103	-3.702
<i>P</i>		0.001	0.003

注:两组均未发生敷料相关过敏反应。

3.2 异体脱细胞真皮作用机制及优势 作为与人体皮肤最相似的敷料,动物皮敷料主要包括自体皮、同种异体皮及异种皮,自体皮会加重患者痛苦且会在供皮区域形成新的创面导致不易愈合,同种皮受伦理道德等因素的限制导致同种皮源极为有限。但创面进入增生期后,上述敷料作用便不再明显。而异种皮是此期最理想的创伤敷料,异体脱细胞真皮去除皮肤中表皮层及真皮中会引起免疫反应的细胞成分,仅保留真皮层中免疫活性很弱或无免疫活性的非细胞成分,形成基底膜面与真皮面两个面,真皮面朝向伤口移植到创面后,创面血管化加快,为成纤维细胞的生长提供良好的生物支架^[15],成纤维细胞形成通过对异体脱细胞真皮胶原成分的改建,形成形态结构及排列正常的胶原纤维,减轻瘢痕的形成及挛缩,而基底膜面对移植于其表面的断层皮片的生长、表皮细胞的分化、成熟和移植皮的外观与功能起着重要的促进作用;保证通透性的前提下,有效隔绝创面与外界的接触,维持创面湿性环境,阻挡细菌的侵入,在这种相对密闭、干湿得当、适宜酸碱的微环境下,酶清创发挥适

当的作用,坏死组织被酶性分解、脱落,使正常的生态组织恢复^[16]。国外将异种脱细胞真皮应用于糖尿病足创面的治疗,采用多中心研究,并取得积极的效果^[17],研究显示使用异种脱细胞真皮敷料患者的创面愈合率升高,截肢率及患者再入院率降低,明显优于传统敷料。

本研究显示,无因敷料使用而导致的免疫因素引起的过敏反应,均为在治疗过程中溃疡再次感染,慢性伤口的感染不易觉察,且会产生多重耐药菌,一旦感染便不易控制^[18],异种脱细胞真皮敷料在加速溃疡愈合的前提下降低创面感染的发生率;临床研究发现换药时疼痛感与伤口床状况如溃疡面积、深度、干湿度等有关^[19],糖尿病足疼痛的研究机制显示,疼痛会诱发机体一系列神经内分泌的应激反应^[20],激活体内激素-酶系统的异常代谢而影响蛋白合成,却加速组织的病理分解,给愈合带来负面影响,异体脱细胞真皮在促进溃疡愈合不断缩小溃疡面积的同时,也会减轻患者的换药清创时的疼痛。本研究结果显示,两组不同时间溃疡面积缩小率及疼痛评分的组间效应、时间效应、交互效应存在统计学差异,观察组显著优于对照组;观察组愈合天数较短、创面感染发生率较低且治疗花费较少,与对照组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

使用注意事项:在异种脱细胞真皮基质的使用过程中发现,因真皮基质本身不具有吸收渗液的功效,且敷料本身无真皮层的覆盖后,敷料极易脱水干燥,这与国内将真皮基质作为覆盖物的微粒皮移植修复烧伤的研究出现的问题一致^[21],针对这些问题,在使用真皮基质时,用 16 号针头在覆盖皮上穿刺引流孔,外敷可吸收渗液和防止真皮基质过早干燥的碳敷料及纱布,控制伤口床的湿度以便脱细胞真皮基质能更好地发挥作用。

4 小结

异体脱细胞真皮对重塑期的糖尿病足创面愈合具有促进作用,缩短愈合天数,减轻患者换药的疼痛感及创面感染发生率,同时节省治疗费用,减轻患者的就医负担。但本研究为单中心研究,且纳入的对象均为 2 型糖尿病足患者,未来还需更大样本量及多中心研究证实。

参考文献:

[1] International Diabetes Federation. The eighth edition of the global diabetes map[EB/OL]. [2018-04-26]. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.

[2] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8): 467-469.

[3] Jupiter D C, Thorud J C, Buckley C J, et al. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: from ulceration to death, a systematic review[J]. Int Wound J, 2016, 13(5): 892-903.

[4] Rice J B, Desai U, Cummings A K, et al. Burden of diabe-

tic foot ulcers for medicare and private insurers[J]. *Diabetes Care*,2014,37(3):651-658.

[5] 赵营宇,董英,辛霞.基于循证理念下不同敷料在促进糖尿病足溃疡中的应用[J]. *实用临床护理学电子杂志*,2017,2(29):194-195.

[6] 张兆新,吕磊,刘小龙,等.异种脱细胞真皮基质在难愈性创面修复中的应用研究[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*,2011,6(6):894-901.

[7] Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*,2017,40(2):1-7.

[8] 仇铁英,黄金.“TIME”原则在伤口准备中的应用研究现状[J]. *中华护理杂志*,2013,48(9):855-858.

[9] Soliman A M, Das S, Ghafar N A, et al. Role of MicroRNA in proliferation phase of wound healing [J]. *Front Genet*,2018,38(9):1-12.

[10] Orłowski P, Zmigrodzka M, Tomaszewska E, et al. Tannic acid-modified silver nanoparticles for wound healing: the importance of size [J]. *Int J Nanomedicine*,2018,13:991-1007.

[11] Khanfholi S, Majid F A, Berwary N J, et al. The mechanisms of inhibition of advanced glycation end products formation through polyphenols in hyperglycemic condition[J]. *Planta Med*,2016,82(1-2):32-45.

[12] 朱万博.糖尿病患者创面难愈合机制及治疗研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*,2016,24(12):1135-1139.

[13] 徐妮,麦梨芳,李永洁,等.不同部位糖尿病足溃疡愈合情况分析[J]. *护理学杂志*,2017,32(3):12-14.

[14] 陆晔,谢雯俊,刘彦.糖尿病足风险分级管理对患者自我

管理能力和足溃疡发生的影响[J]. *护理学杂志*,2015,30(13):33-35.

[15] 姜笃银,陈壁,徐明达,等.异种脱细胞真皮基质的制作和临床应用观察[J]. *中华烧伤杂志*,2002,18(1):15-18.

[16] 张永虎,宋国栋,左海斌,等.人、猪、大鼠来源网状层真皮组织学及材料学表征的比较[J]. *中国组织工程研究*,2014,18(47):7608-7614.

[17] Cazzell S, Vayser D, Pham H, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator[J]. *Wound Repair Regen*,2017,25(3):483-497.

[18] Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N. Influence of multidrug resistant organism on the outcome of diabetic foot infection[J]. *Int J Infect Dis*,2018,2(1):9712-9718.

[19] Paschou S A, Stamou M, Vuagnat H, et al. Pain management of chronic wounds:diabetic ulcers and beyond [J]. *Maturitas*,2018,117:17-21.

[20] Cwajda-Białasik J, Szewczyk M T, Moscicka P. Influence of ulceration etiology on the global quality of life and its specific dimensions, including the control of pain, in patients with lower limb vascular insufficiency[J]. *Postepy Dermatol Alergol*,2017,34(5):471-477.

[21] 田诗政,杨萍,王鹏,等.脱细胞猪皮为覆盖物的微粒皮移植修复大面积深度烧伤创面[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2011,15(5):851-854.

(本文编辑 赵梅珍)

(上接第3页)

患沟通难度。未来需联合各部门,开发适合我院慢性病患者的健康管理平台,借助自媒体及互联网信息管理平台,创建覆盖门诊、住院、出院患者的闭环式糖尿病智能管理网络及特色糖尿病云病房,使糖尿病教育活动覆盖更多人群。

参考文献:

[1] 冯正仪.内科学护理[M].上海:上海科学技术出版社,2001:227.

[2] 张启新.糖尿病健康教育研究进展[J]. *继续医学教育*,2012,26(3):59-62.

[3] 牟利宁.授权教育在糖尿病健康教育中的研究进展[J]. *中华护理杂志*,2010,45(4):372-374.

[4] 郭晓蕙,孙子林,楼青青,等.糖尿病教育管理“二重认证”模式在中国的实践探索——糖尿病教育管理单位认证项目实施的意义和价值[J]. *中国糖尿病杂志*,2015,23(7):660-671.

[5] Yuan C, Lai C W, Chan L W, et al. The effect of diabetes self-management education on body weight, glycemic control, and other metabolic markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*,2014,22(7):789-898.

[6] 崔轶男,孟朝琳,王媛媛,等.糖尿病专科护士主导的住院

糖尿病患者系统化健康教育[J]. *护理学杂志*,2015,30(15):89-91.

[7] 宋冬红.非药物因素在中老年Ⅱ型糖尿病治疗中的作用[J]. *医学与社会*,2012,25(6):17-19.

[8] 杨玲凤,刘芳,黄金,赵丽萍,等.糖尿病多学科教育团队的建立与培训[J]. *护理学杂志*,2014,29(9):54-56.

[9] Diabetes U K, TREND-UK, Royal College of Nursing. Position statement. Diabetes specialist nurses: improving patient outcomes and reducing costs[EB/OL]. (2014-02) [2018-06-29]. https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/diabetes-specialist-nurses_improving-patient-outcomes-and-reducing-costs-position-statement-february2014.pdf.

[10] Riordan F, McHugh S M, Murphy K, et al. The role of nurse specialists in the delivery of integrated diabetes care: a cross-sectional survey of diabetes nurse specialist services[J]. *BMJ Open*,2017,7(8):e015049.

[11] Vrijhoef H J M, Diederiks J P M, Spreeuwenberg C, et al. The nurse specialist as main care-provider for patients with type 2 diabetes in a primary care setting: effects on patient outcomes[J]. *Int J Nurs Stud*,2002,39(4):441-451.

(本文编辑 赵梅珍)