

• 综 述 •
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.028
网络首发 <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1428.057.html>(2019-06-19)

糖尿病足慢性溃疡的治疗方法新进展

汤 洋 综述,简华刚 审校
(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[摘要] 糖尿病足是糖尿病最严重的并发症之一。糖尿病足足部感染导致创面经久不愈,严重者可导致骨髓炎、骨质破坏,具有较高的截肢可能。临床上,随着对糖尿病足慢性溃疡认识及治疗水平的提高,近年来涌现出各种治疗糖尿病足慢性感染性溃疡的方式。除传统的内科治疗通过药物控制血糖和感染的措施外,清创术、新型创面敷料、创面负压吸引术、高压氧疗、利用自体富含血小板凝胶和表皮生长因子进行组织修复,以及光动力疗法等治疗方式纷纷出现。本文通过对一些临床上糖尿病足慢性感染性溃疡治疗方法的进展进行综述,为今后治疗慢性难愈合糖尿病足创面提供相应的参考。

[关键词] 糖尿病足;清创术;负压伤口疗法;高压氧;伤口敷料

[中图分类号] R632.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3180-04

New progress on treatment for chronic ulcer of diabetic foot
YANG Yang ,JIAN Huagang
(Department of Emergency Surgery,the Second Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] Diabetic foot is one of the most serious complications of diabetes. Diabetic foot infections will cause the wound surface unhealing for a long time,and even result in osteomyelitis or bone destruction if serious,which shows high risk of amputation. Clinically,there have been various treatments for the chronic infectious ulcer of diabetic foot emerging in recent years with the improvement in the understanding and treatment technology of chronic ulcer of diabetic foot. In addition to the traditional treatments to control blood glucose and infection through drugs,a lot of treatments have also emerged,such as debridement,new wound dressings,wound surface vacuum aspiration,hyperbaric oxygen therapy,tissue repair with autologous platelet-rich gel and epidermal growth factor,photodynamic therapy and so on. The progress on the treatment of chronic infectious ulcer of diabetic foot clinically has been briefly reviewed in this paper,thus providing a reference for the treatment of chronic intractable diabetic foot wounds in the future.

[Key words] diabetic foot; debridement; negative-pressure wound therapy; hyperbaric oxygenation; wound dressing

糖尿病是一种慢性疾病,在世界范围内发病率呈逐年增长趋势。与神经病变和阻塞性外周血管疾病密切相关的足部并发症即为糖尿病足,糖尿病足每年在全球范围内造成超过 100 万例截肢。糖尿病足溃疡是典型的慢性伤口,是一种难以治愈的疾病。其内在于原因为糖尿病患者的一系列致病异常,包括缺血和血管生成的内在缺陷,以及对感染的免疫力下降^[1]。糖尿病足被定义为与下肢神经异常和各种程度的外周血管疾病相关的深部组织感染,因其经常导致患者截肢,故其为糖尿病最严重的并发症之一^[2]。

因为糖尿病足慢性溃疡发病率不断上升,并有较为不良的预后,该疾病近年成为了临床疾病研究的重点,各种不同的治疗方法纷纷涌现出来。本文主要对于糖尿病足慢性溃疡的一些治疗的新方法进行简要

综述,为今后的临床治疗糖尿病足慢性溃疡提供相应的参考。

1 糖尿病足慢性溃疡的治疗方法

1.1 清创法(Debridement)

从外科的角度来看,不论糖尿病足的溃疡处于皮层、肌层或者更深的层次,影响其愈合的主要因素应当是各种感染,深部感染是糖尿病患者截肢的主要原因;由于深部感染的攻击性,必须被认为是绝对的手术紧急情况。严重的、受感染的溃疡常与深层局部脓肿、筋膜脓肿、败血性关节炎、骨髓炎,以及足部或腿部的坏死性筋膜炎有关。在深部感染的情况下,往往是多种微生物感染,这就导致了抗生素对于这类局部感染几乎无法起效。所以对于受感染的表面溃疡进行手术治疗是非常必要的,其目的是对病变的破坏和治疗,直到痊愈。溃

疡的清除包括清除所有坏死或不重要的组织,并暴露在一个健康和流血的伤口床上^[3-6]。首选的方法是尖锐的清创术,包括基于临床的清创术和基于手术的切除手术。基于临床的清创术包括使用手术刀、剪刀和小杯。由于疼痛和无法控制过多的出血导致无法积极地破坏组织。经常需要进行局部麻醉,具有手术并发症的风险,如出血和深层结构损伤等缺点,所以基于临床的清创术受到了一定的限制^[7-9]。

1.2 伤口敷料 在糖尿病足慢性溃疡的治疗过程中,较为理想的伤口敷料应提供湿润的伤口环境,使得创面免受继发感染,有效吸收伤口渗出物并促进组织再生。然而,现有的敷料不能满足治疗相关的所有要求,并且敷料的正确选择取决于伤口类型和阶段、患者的状况和所涉及的组织^[10]。一般而言,根据糖尿病足主要类型和特征,最常用于促进糖尿病伤口愈合的伤口敷料可以分类如下。

1.2.1 水凝胶系列敷料 水凝胶是湿润的伤口敷料,通常包括背衬材料(例如半透膜、泡沫或非织造聚酯纤维)和具有亲水/胶体颗粒的层,其可包含由蛋白质制成的生物相容性凝胶(例如胶原、明胶)。当与伤口渗出液接触时,这些敷料会吸收伤口液,从而形成潮湿的环境。它们还具有半透水 and 氧气的 ability。然而,水凝胶敷料在重度感染伤口中的应用受到质疑,因为缺氧和过度潮湿的环境可能加剧坏死组织的自溶,从而增加伤口部位感染的风险。水凝胶通常用于造粒和上皮形成伤口,因此它们也可用于坏死伤口以促进伤口清创。这些材料可以在糖尿病足慢性溃疡创面上维护 1 周以上。然而,在比较浅表且感染相对较轻的糖尿病足伤口的情况中,水凝胶敷料似乎并不适用于此类情况^[11-12]。

1.2.2 泡沫系列敷料 泡沫类的敷料被开发为水凝胶敷料的替代品,用于渗出物较多的糖尿病足慢性溃疡创面。它们吸收伤口液的能力通常取决于所用的特定聚合物材料和泡沫厚度。这些敷料具有高吸水性、缓冲性、保护性和适应体表的功能。此外,它们易于操作,并且可以裁剪成各种形状以适应所需的伤口大小,而这种裁剪基本不影响其性能。由于它们的吸收性和保护特性,泡沫型敷料最多可停留在糖尿病足慢性溃疡创面上 1 周。基于以上的优点,泡沫型敷料也成为糖尿病足慢性溃疡创面的首选敷料之一^[13]。

1.2.3 薄膜系列敷料 薄膜类的伤口敷料通常是透明的、耐用的、适形的、易于操作的、黏合的、可以半透氧气和水蒸气,并且通常不透液体和细菌污染。薄膜型敷料的主要缺点是只能用于几乎没有渗出物的伤口,即作为浅表压力伤口的保护性敷料。在糖尿病足慢性溃疡创面的治疗中,该类敷料主要是与其他类型的敷料联合使用,以便更好地固定创面中的敷料和作为整个创面的流体屏障^[14]。

1.2.4 新型合成敷料 目前在各项研究中已经发现

了各种不同的合成材料,以及它们的混合物,这些材料通过不同加工方法制作成敷料。其中一些材料已经商业化并在临床上使用。这类敷料主要包括(1)包含甲壳素、壳聚糖、透明质酸、弹力蛋白等各种天然存在的有助于伤口修复物质的敷料。(2)包含聚氨酯、聚乙烯醇等由人工合成的有助于伤口修复物质的敷料。不过新型敷料普遍存在的问题为投入使用的时间较短,所获得的临床相关资料不齐全,目前暂未发现有力的临床数据支持其对于糖尿病足慢性溃疡创面的愈合作用优于传统的敷料类型^[15]。

1.3 负压伤口治疗(NPWT) NPWT 也是一种应用于糖尿病足慢性溃疡创面的主要临床治疗方法。其方法为首先对糖尿病足慢性溃疡创面进行全面清创,切除所有坏死和受感染的组织,直到创面完全见到健康的、血供良好的组织。在清创后,伤口被彻底清洗,之后使用真空辅助闭合(VAC)装置系统,包括真空泵,具有连接管的罐,开孔泡沫和敷料^[16]。开放性的创面选择合适的伤口敷料覆盖,一组吸管连接到伤口敷料上。在敷料和周围皮肤上附着黏附的塑料膜以密封伤口床。标准的负压 -125 mm Hg 被应用于创面,持续性地进行的负压吸引。当患者感到疼痛或有过多的出血,使用的负压约为 $-75\sim 100\text{ mm Hg}$ 。为了避免感染,经常更换敷料,以便进行更常规的伤口检查和清洗。对于慢性糖尿病足部溃疡,在病房中每 $48\sim 76$ 小时,由训练有素的医疗人员或护士在病房中进行更换。一旦决定停止使用负压吸引术,则意味着创面达到了能够通过手术方式闭合的程度,立即进行相应的手术(例如清创缝合、局部的清创后植皮术等)^[17]。包括随机对照试验在内的许多研究表明,NPWT 是有效的,这可能是由于伤口水肿的减少,伤口细菌清除率的提高,局部血液灌注的增加及伤口肉芽的刺激^[18]。然而,促进 NPWT 伤口愈合反应的机制仍未完全被阐明,需要更多的实验数据支持该方法在临床上的应用。并且由于该治疗系统需要在住院条件下进行,不适用于门诊患者,对于其推广也造成了一定的阻碍。

1.4 高压氧疗(HBOT) HBOT 被认为是可以促进糖尿病足慢性创面愈合的一种重要的辅助治疗方法。最近的一项研究提供了证据,证明在糖尿病足慢性溃疡患者中,与未进行 HBOT 的对照组相比,患有糖尿病溃疡的患者减少了截肢的整体风险,尤其是截肢手术($13.63\% \text{ vs. } 30.07\%$)^[19]。据报道,HBOT 的好处包括通过生产氧自由基和增强白细胞活性控制细菌的产生^[20]。在治疗过程中,通常会有超过 $1\ 000\text{ mm Hg}$ 的动脉氧紧张,导致血浆中生长因子的调节,以及炎性细胞分裂的调节,增加了纤维细胞激活,促进周围血管生成,抗菌效果和抗生素作用增强。

HBOT 的治疗过程要求患者被限制在一个密闭的容器内,并给予百分之百的氧气供呼吸。通常每天

进行 45~120 min,治疗慢性伤口的典型疗程需要 20~30 次。尽管在体外和许多动物模型中都有很好的实验数据,但是 HBOT 在治疗慢性伤口上的有效性临床证据却很少,而且很难解释其有效的结果是否是 HBOT 单独作用形成的。另外一项重要的阻碍该疗法推广的原因是其治疗费用较为昂贵,且治疗周期相对较长,并且其对于 Wagner 3 级和 4 级的糖尿病足慢性溃疡的疗效存在争议^[21]。

1.5 自体富含血小板凝胶 (APG) APG 作为一种新兴的生物制剂自 1986 年证明其可以促进慢性难治性溃疡的愈合后,便开始逐步应用于临床^[22]。APG 主要是通过患者自身静脉血经梯度离心分层后提取的血小板,通过氯化钙及凝血酶激活后形成凝胶,并用于促进局部创面的愈合。据报道,几种血小板衍生产品已经作为辅助治疗,应用于整形外科、口腔颌面外科、整形外科、眼科等领域的组织再生。在糖尿病足慢性溃疡治疗的领域,其作为一种辅助手段较为广泛的应用于临床中。APG 联合清创抗感染的局部治疗应用被证实对于糖尿病足慢性溃疡创面愈合具有一定的优势,与单纯的清创与抗感染治疗相比,它可以改善伤口愈合等级,缩短愈合时间并加快愈合速度,且不会引起不良反应。其缺点主要为应用的时间须在糖尿病足慢性创面的感染已经得到控制的基础之上进行,这导致了患者治疗周期较长。其治疗过程中费用较为昂贵,远期疗效评价证据不足。

1.6 表皮生长因子 (EGF) 最近的研究显示,糖尿病患者的组织中生长因子水平将会降低,特别是 EGF。这会导致糖尿病足创面的不愈合,从而导致慢性非愈合创面,在创面底部和四壁上注射 EGF,可以促进肉芽组织生长和伤口闭合^[23]。在进一步的研究中,单一或重复的 EGF 系统或局部注射产生了明确的细胞保护和增殖反应,表明 EGF 在超生理浓度上的内在能力,以触发组织修复所必需的生物事件。经典的研究表明,生长因子能有效地促进创面愈合。但在注射前,需要通过尖锐的清创和感染消除做好适当的创面准备。虽然一部分实验及临床研究结果表明,EGF 在糖尿病足慢性创面注射能够促进愈合。但仍有相当多的研究表明,EGF 注射在糖尿病足慢性创面治疗中的疗效尚无特别肯定的结论,并且在相关临床研究中,该技术对于 Wagner 3 级或 4 级的糖尿病足慢性溃疡的治疗作用很小^[24]。

1.7 光动力疗法 (PDT) PDT 目前正在被开发为一种新型的抗微生物治疗。其原理为其使用光敏药物和可见光的组合,在光活化后,在体外杀死广谱细菌。这种新技术具有多种潜在的临床应用^[16]。许多研究在体外已经证实对细菌、真菌和病毒的细胞杀死的功效。几乎所有光敏剂都显示出对抗革兰阳性细菌的光动力学活性^[24]。许多抗微生物 PDT 的实验研究在小型啮齿动物中的软组织进行,通过治疗证实该方法

对动物体感染有效^[25]。也有一些体外证据表明,该方法可以在不出现抗微生物效果的情况下,刺激生长因子以促进愈合^[26]。PDT 作为新开发的一种疗法,目前为止尚未在临床广泛应用,其相关的临床疗效的研究证据也较少^[27-30]。

1.8 其他的一些治疗手段 包括体外冲击波治疗 (ESWT)、血管介入治疗、脱水羊膜移植 (DAMA) 及非接触式低频超声 (NCLF-US),这些治疗方法则因为临床相关研究资料的不充分,疗效的评价不确切、成本昂贵、预后不佳,以及涉及伦理学等问题,目前尚处在小范围的科学研究和理论完善阶段,需要更多科研及临床证据支持该方法的有效性。

2 展 望

综上所述,糖尿病足慢性溃疡是一种临床常见的难治性的糖尿病并发症。随着目前我国糖尿病患者的不断增加,糖尿病足慢性溃疡患者的数目也随之上升,这对于整个医疗系统而言是巨大的挑战。

糖尿病足慢性溃疡的治疗基础包括定期清创、感染治疗和良好的伤口护理,但这种基础治疗仍不能满足部分难治性糖尿病足慢性溃疡患者的治疗需求。目前越来越多的研究及临床实践仍在探寻治疗难治性糖尿病足慢性溃疡的新方法。这些新方法各有所长,并且可以相互补充,在合理的时机可以供临床医师选择,对糖尿病足创面进行干预。但目前各类新方法均存在临床研究样本不足、研究质量不高、远期疗效难以评价等问题。这些问题需要进一步研究及探讨,以尽快形成临床上对糖尿病足慢性溃疡治疗的指导性意见。

参考文献

[1] CARAVAGGI C,SGANZAROLI A,GALEND A P,et al. The management of the infected diabetic foot[J]. Curr Diabetes Rev,2013,9(1):7-24.

[2] WENG J P,BI Y. Epidemiological status of chronic diabetic complications in China[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(24):3267-3269.

[3] ARMSTRONG D G,LAVERY L A. Diabetic foot study consortium. negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation; a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet,2005,366(9498):1704-1710.

[4] KIM P J,STEINBERG J S. Complications of the diabetic foot[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2013,42(4): 833-47.

[5] FELDER J,Goyal S S,ATTINGER C E. A systematic review of skin substitutes for foot ulcers[J]. Plast Reconstr Surg,2012,130(1):145-64.

[6] MOURA L I,DIAS A M,CARVALHO E,et al. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—a review[J]. Acta Biomater, 2013,9(7):7093-7114.

[7] YANG S L,HAN R,LIU Y,et al. Negative pressure

- wound therapy is associated with up-regulation of bFGF and ERK1/2 in human diabetic foot wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(4): 548-554.
- [8] NATHER A, CHIONH S B, HAN A Y, et al. Effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the healing of chronic diabetic foot ulcers[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39(5): 353-358.
- [9] WACKENFORS A, SJÖGREN J, GUSTAFSSON R, et al. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow[J]. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(6): 600-606.
- [10] BASSETTO F, LANCEROTTO L, SALMASO R, et al. et al Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy[J]. *Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012, 65(1): 91-99.
- [11] ANDREWS K L, HOUDEK M T, KIEMELE L J. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine [J]. *Prosthet Orthot Int*, 2015, 39(1): 29-39.
- [12] LI L, CHEN D, WANG C, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(4): 495-505.
- [13] KNIGHTON D R. Treatment of chronic nonhealing wounds: Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors PDWHF[J]. *Ann Surg*, 1986, 204(3): 322-330.
- [14] KRUPSKI W C, REILLY L M, PEREZ S, et al. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report[J]. *J Vasc Surg*, 1991, 14(4): 526-532; discussion 532-6.
- [15] NIKOLIDAKIS D, JANSEN J A. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2008, 14(3): 249-258.
- [16] WROTONIAK M, BIELECKI T, GAZDZIK T S. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery[J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2007, 9(3): 227-238.
- [17] BHANOT S, ALEX J C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery[J]. *Facial Plast Surg*, 2002, 18(1): 27-33.
- [18] BERLANGA J, FERNANDEZ J I, LOPEZ E, et al. Heberprot-P: a novel product for treating advanced diabetic foot ulcer[J]. *MEDICC Rev*, 2013, 15(1): 11-15.
- [19] MORLEY S, GRIFFITHS J, PHILIPS G, et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(3): 617-624.
- [20] BROWN S B, BROWN E A, WALKER I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment[J]. *Lan Oncol*, 2004, 5(8): 497-508.
- [21] MALIK Z, HANANIA J, NITZAN Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins—an alternative approach to antimicrobial drugs[J]. *J Photochem Photobiol B*, 1990, 5(3/4): 281-293.
- [22] JORI G, BROWN S B. Photosensitized activation of microorganisms[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2004, 3(5): 403-405.
- [23] BERTHIAUME F, REIKEN S R, TONER M, et al. Antibody-targeted photolysis of bacteria in vivo[J]. *Biotechnology (N Y)*, 1994, 12(7): 703-706.
- [24] HAMBLIN M R, O'DONNELL D A, MURTHY N, et al. Rapid control of wound infections by targeted photodynamic therapy monitored by in vivo bioluminescence imaging[J]. *Photochem Photobiol*, 2002, 75(1): 51-57.
- [25] LAMBRECHTS S A, DEMIDOVA T N, AALDERS M C, et al. Photodynamic therapy for *Staphylococcus aureus* infected burn wounds in mice[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2005, 4(7): 503-509.
- [26] WONG T W, WANG Y Y, SHEU H M, et al. Bactericidal effects of toluidine blue-mediated photodynamic action on *Vibrio vulnificus*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(3): 895-902.
- [27] DEMIDOVA T N, GAD F, ZAHRA T, et al. Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2005, 81(1): 15-25.
- [28] SIMONETTI O, CIRIONI O, ORLANDO F, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with a single treatment of RLP068/Cl in an experimental model of *Staphylococcus aureus* wound infection[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(5): 987-995.
- [29] BYUN J Y, CHOI H Y, MYUNG K B, et al. Expression of IL-10, TGF-beta(1) and TNF-alpha in Cultured Keratinocytes (HaCaT Cells) after IPL Treatment or ALA-IPL Photodynamic Treatment[J]. *Ann Dermatol*, 2009, 21(1): 12-17.
- [30] JY B, LEE G Y, CHOI H Y, et al. The expressions of TGF-b1 and IL-10 in cultured fibroblasts after ALA-IPL photodynamic treatment[J]. *Ann Dermatol*, 2011, 23(1): 19-22.