

复方多黏菌素 B 软膏在老年非手术糖尿病足溃疡创面修复中的应用

吕磊 张兆新

【摘要】 目的 探讨复方多黏菌素 B 软膏在老年糖尿病足溃疡创面非手术修复中的应用。方法 128 例老年糖尿病足患者根据创面使用药物不同随机分为试验组(复方多黏菌素 B 组)及对照组(磺胺嘧啶银组), 每组 64 例。分别在开始治疗后 1、2、3、4 周观察比较两组患者创面组织细菌定量、创面愈合率及表皮生长因子的表达。结果 (1) 在开始治疗后 3 周时试验组患者创面组织细菌定量均值小于对照组 ($P < 0.05$), 第 4 周后明显小于对照组 ($P < 0.01$); (2) 两组患者创面愈合率在治疗 1、2、3 周后无统计学差异, 4 周后试验组创面愈合率明显高于对照组 ($P < 0.01$); (3) 治疗 3 周后两组患者创面的表皮生长因子比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 第 4 周差异更明显 ($P < 0.01$)。结论 复方多黏菌素 B 软膏适用于全身感染已被控制但局部感染较重、高龄、基础病变多、难以承受多次麻醉手术清创后植皮封闭创面的老年患者, 对治疗修复糖尿病足溃疡创面是一种安全、有效、简易的外用药物。

【关键词】 糖尿病足; 老年人; 非手术

Application of compound B multi-fungal ointment hormone in elderly non-surgical wound healing in diabetic foot ulcers Lyu Lei, Zhang Zhaoxin. Department of Burns, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Zhang Zhaoxin, Email: sskzxx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the compound polymyxin B ointment application operation repair in non senile diabetic foot ulcers. **Methods** 128 cases of elderly patients with diabetic foot wound using drugs according to different randomly divided into experimental group(compound compound nystatin group), and control group (silver sulfadiazine group), each group of 64 cases. In the expression of 1 weeks after treatment, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks were compared between the two groups of patients the wound tissue bacterial quantity, wound healing rate and the expression of epidermal growth factor. **Results** (1) In 3 weeks after the start of treatment when the patients in experimental group wound tissue bacterial quantity mean less than that of the control group ($P < 0.05$), after fourth weeks was significantly less than the control group($P < 0.01$); (2) Two groups of patients the wound healing rate in the treatment of 1, 2, 3 weeks had no obvious difference, was significantly higher than that in control group, the experimental group was after 4 weeks of healing($P < 0.01$); (3) 3 weeks after the treatment, two patients with epidermal growth factor was statistically significant($P < 0.05$), fourth weeks had significant difference ($P < 0.01$). **Conclusions** Compound nystatin B ointment applied to systemic infection has been controlled, but local infection is heavy, old base lesions, difficult to withstand repeated anesthesia operation after debridement and skin grafting wound closure in elderly patients. The compound multi nystatin ointment topical B is a safe, effective, easy to repair and treatment of diabetes foot ulcer.

【Key words】 Diabetic foot; Aged; Non operation

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.14.001

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2012211A090)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院烧伤、创面修复外科

通讯作者: 张兆新, Email: sskzxx@163.com

至2011年我国有糖尿病患者9 240万例,居全球第一位^[1]。随着糖尿病发生率逐年上升,糖尿病足患者也逐年增多,已占糖尿病患者的4%~10%^[2]。老年糖尿病患者动脉硬化发生率增高,体内激素水平也相应发生变化,组织代谢及损伤后修复能力下降,从而导致截肢率明显增高^[3],老年患者相对年轻患者,更期望手术一次性解除痛苦,而对功能要求较低,截肢率更高^[4]。据文献报道,糖尿病足截肢患者的死亡率高达74%^[5]。有研究证明合并如心血管疾病和肾脏疾病的老年糖尿病足患者的死亡率明显增高^[6-12]。糖尿病足溃疡创面很难治愈,常需要多次手术清创治疗,而反复麻醉、手术对老年糖尿病足患者的创伤较大,并发症多,术后死亡率较高^[13-14]。因此,对于基础病变多、一般情况差的老年糖尿病足溃疡患者除简单的手术清创外,局部清创换药缩小甚至闭合创面是一种十分理想的治疗方案。笔者采用复方多黏菌素B软膏治疗糖尿病足溃疡创面取得了良好的效果。

资料与方法

一、临床资料

1. 一般资料:所选病例均来自新疆维吾尔自治区人民医院烧伤、创面修复外科2013年1月至2014年1月收住的糖尿病足患者共128例,男78例,女50例;年龄60~83岁,平均(14.61±3.58)岁;糖尿病病程10~20年,平均(15.52±10.33)年;空腹指端血糖水平5.7~8.6 mmol/L,平均(6.66±1.19) mmol/L(血糖测定采用美国强生公司One-Touch血糖仪测定);溃疡(坏疽)病程20~160 d,平均(122.3±34.50) d;患者合并有糖尿病肾病、视网膜病变及心血管病变(冠心病、高血压、脑梗死等)。

2. 纳入标准:(1)糖尿病足诊断^[15]符合美国糖尿病协会(The American Diabetes Association, ADA)糖尿病防治指南(2010版)制定的糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准。(2)所有患者的溃疡创面经简单清创去除坏死组织后均处于黄期阶段,无明显肉芽组织生长。(3)全身感染被控制,基础病变基本平稳。(4)所有患者经我院麻醉科医师会诊,采用美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)的标准分级均在III~IV级,难以承受全麻及长时间手术,预计术后死亡率较高。

3. 排除标准:(1)治疗期间死亡病例;(2)

治疗期间糖尿病足溃疡创面感染加重、全身扩散需紧急截肢者;(3)自动出院或放弃治疗者。

本研究得到新疆维吾尔自治区人民医院医疗伦理道德委员会审批通过,同时将试验内容告知患者及家属,并签署志愿书。入组病例确保患者ASA评分、溃疡创面大小等无统计学差异。

二、方法

1. 分组:按随机数字表法将128例患者随机分为两组,A组64例为试验组;B组64例为对照组。

2. 创面处理:清除创面附着的焦痂和坏死组织,对没有明显坏死液化的肌腱、神经均予以保留,尽量保留间生态软组织,作为后期修复的支架。

3. 清创换药和标本采集:A组:生理盐水清创创面后均匀涂复方多黏菌素B软膏(浙江日升昌药业有限公司提供)。B组:生理盐水清创创面后均匀涂磺胺嘧啶银软膏(昆明圣火药业有限公司)。入院时和治疗后1、2、3、4周取材。取材前生理盐水纱布擦拭创面,除去渗液及坏死组织,以无菌方法取创面中央组织,大小约2 mm×2 mm×2 mm,称重后玻璃匀浆器制成1.0 ml的匀浆液,按1:10进行不同比例稀释。于各梯度取0.5 ml标本稀释液接种于琼脂平板上。37℃孵育24 h,计数平板上的细菌菌落。每克组织内的细菌数=菌落数×稀释倍数/标本重量,单位cfu/g(cfus: colony-forming unit,菌落形成单位)。

4. 创面愈合率的观察:治疗前用透明描图纸描记两组溃疡原始创面面积,于治疗后1、2、3、4周同法描记两组创面大小,扫描入计算机。用计算机图像分析软件(德国451型Olympus图像分析系统)计算肉芽组织生长程度,公式:肉芽组织生长程度=(原始创面面积-无肉芽覆盖创面面积)/原始创面面积×100%^[16]。

5. 蛋白印迹法检测:分别取两组患者创面组织,剪成小块,用2.5 g/L胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(EDTA,美国Gibco公司)37℃消化1 h,振荡吹打,制备细胞悬液。取 5×10^7 个细胞,沉淀后加入10 mmol/L N-2-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES,上海生工生物工程技术有限公司)细胞裂解液;10.0 mmol/L KCl, 0.1 mmol/L EDTA, 0.5 mmol/L 二硫苏糖醇, 0.2 mmol/L 苯甲基磺酰氟, 0.1 mmol/L 2-氨基乙基四乙酸(EGTA,华美生物工程公司)。冰浴裂解30 min, $12\ 000 \times g$ 离心15 min,收集上清液,二喹啉(BCA)法检测各组上清液中的总蛋

表1 两组患者创面细菌计数的比较 (cfu/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后1周	治疗后2周	治疗后3周	治疗后4周
A组	64	$(1.21 \pm 0.42) \times 10^9$	$(7.05 \pm 1.29) \times 10^6$	$(9.28 \pm 3.76) \times 10^{4a}$	$(5.86 \pm 1.31) \times 10^{3b}$
B组	64	$(1.28 \pm 0.51) \times 10^9$	$(7.54 \pm 1.34) \times 10^6$	$(0.72 \pm 0.34) \times 10^6$	$(3.27 \pm 4.12) \times 10^5$

注: 与B组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

白浓度, 依蛋白浓度吸取适量体积样品使蛋白含量为 50 μg 。行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分析, 结果在 Fluors Mutilmager 图像分析仪上用美国 Bio-Rad 公司 Quantity One 4.0 版图像分析软件进行分析, 以相应蛋白条带平均光密度值 (mean value intensity, MVI) 表示表皮生长因子 (EGF) 的表达。

三、统计学分析

所有的数据统计分析采用 SPSS 16.0 统计软件进行, 所有测定结果均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 组织细菌定量培养: 糖尿病足 128 例, 共采集创面溃疡组织标本 128 例, 培养、鉴定出病原体 214 株, 其中 57 例培养出 2 株以上的病原体。

共分离病原体 214 株, 细菌株 200 株, 真菌株 14 株。在细菌性病原体中, 革兰阳性菌 115 株, 革兰阴性菌 85 株。调查中也发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、泛耐药鲍曼不动杆菌 (MDR-AB) 的细菌株。

2. 创面细菌计数 (表1): 在开始治疗后 3 周时 A 组创面组织细菌定量均值小于 B 组 ($P < 0.05$)。第 4 周后明显小于 B 组 ($P < 0.01$)。

3. 创面愈合率 (表2): 两组创面愈合率在治疗 1、2、3 周后无统计学差异, 4 周后 A 组创面愈合率明显高于 B 组 ($P < 0.01$)。

表2 开始治疗后各时间点两组创面愈合率的比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后1周	治疗后2周	治疗后3周	治疗后4周
A组	64	9.42 \pm 1.89	15.37 \pm 0.15	35.29 \pm 1.68	68.29 \pm 2.51
B组	64	9.46 \pm 1.73	15.14 \pm 1.18	34.17 \pm 1.57	50.14 \pm 2.38 ^a

注: 与A组比较, ^a $P < 0.01$

4. EGF (图1): 治疗后, 创面中的 EGF 含量随时间的增加不断积累, A 组与 B 组的变化趋势一致, 治疗 3 周和 4 周后, A 组 EGF 含量明显高于 B 组, 各检

测时间点差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

讨 论

随着社会的老龄化, 高龄糖尿病足患者所占比例逐渐提高, 其大多伴有不同程度的基础疾病, 耐受手术和麻醉的能力差, 容易出现术后并发症和术后死亡。此次研究入组的患者的 ASA 分级均在 III~IV 级, 有研究表明^[17]ASA 分级 I 级的病死率为 0.1%, II 级为 0.7%, III 级为 3.5%, IV 级升高明显, 为 18.3%, 而 V 级高达 93.3%。因此, 使用简单手术清创、局部换药对于基础病变多、一般情况差的老年糖尿病足溃疡患者是十分必要的。

多数患者使用静脉注射抗生素后 7~10 d 即可控制炎症反应 (体温、白细胞、中性粒细胞均明显下降), 但局部足溃疡感染仍较为严重, 分析其原因是由于糖尿病代谢紊乱、血管病变及坏疽感染、炎症、细菌毒素等致病因子的作用, 足部血供不足, 溃疡局部缺血、缺氧, 组织细胞营养物质不能吸收, 代谢产物堆积影响组织修复, 静脉注射抗菌药物到达局部的疗效较差。针对此种治疗难题, 选择一种抗菌谱广、不良反应小的抗菌药物用于创面换药是十分必要的。相对于传统的磺胺嘧啶银软膏易产生局部耐药, 复方多黏菌素 B 软膏优势在于其为硫酸多黏菌素、硫酸新霉素、杆菌肽的复方制剂, 对革兰阴性杆菌 (如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、嗜酸杆菌等) 有抑制或杀菌作用, 对葡萄球菌属 (甲氧西林敏感株)、棒状杆菌属、大肠埃希菌、克雷白菌属、变形杆菌属等肠杆菌科细菌有良好抗菌作用, 对革兰阳性细菌 (如葡萄球菌属和链球菌属) 具强大的抗菌作用^[18]。

向军等^[19]研究表明创面中的坏死物质可成为细菌的良好培养基, 增加创面感染的机会而导致创面加深; 此外, 坏死组织释放出的毒性物质如内毒素等不仅能过度激活局部炎症细胞, 而且含有高浓度毒性物质的坏死组织常可损伤创缘和创面残存的组织修复细胞, 如成纤维细胞、内皮细胞和角朊细胞, 并阻止这些修复细胞向创面迁移而影响修复。坏死组织的存在则能抑制创面组织分泌生长因

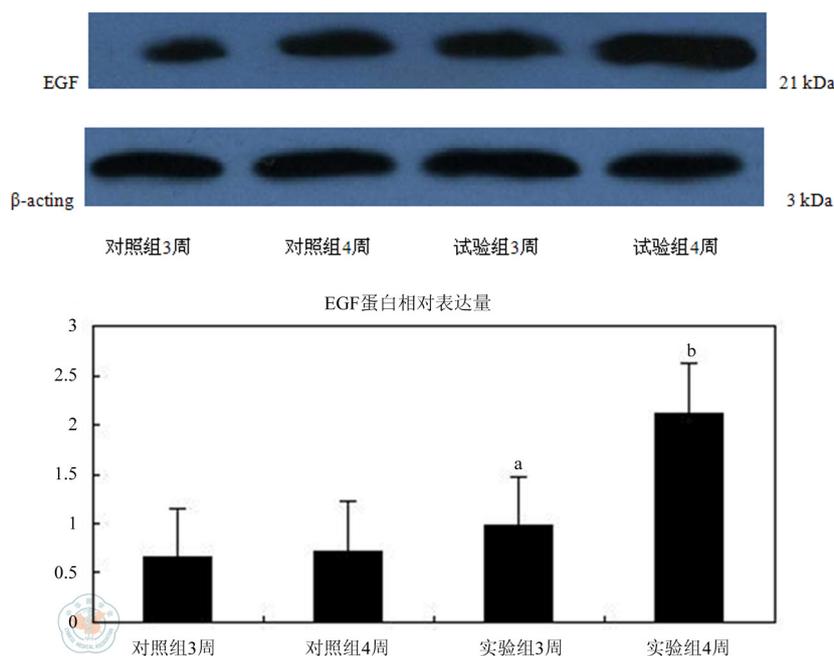


图1 各组创面中EGF的表达量比较。与对照组3周比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组4周比较, ^b $P < 0.01$

子,使创面新生肉芽形成和表皮修复的生物学功能受抑制。EGF、成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2) 和血小板源性生长因子-AB (PDGF-AB) 释放量增加与组织修复存在不可分割的联系。本研究在开始治疗后3周,发现A组创面中EGF表达明显高于B组,创面组织细菌定量低于B组,说明有效控制糖尿病足溃疡创面感染有利于创面的愈合、缩短治疗时间、减轻患者痛苦。

参考文献

- [1] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426; author reply 2426.
- [2] 费扬帆, 王椿, 陈大伟, 等. 住院糖尿病足患者截肢率与截肢危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(24): 1686-1689.
- [3] 艳军, 毕会民. 糖尿病足发生发展的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(6): 1153-1156.
- [4] 赵波, 贺西京, 李晟. 糖尿病足截肢(趾)32例临床分析[J]. 中国骨伤, 2008, 21(7): 546-547.
- [5] Robbins JM, Strauss G, Aron D, et al. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration?[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2008, 98(6): 489-493.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会足病学组. 我国糖尿病足病防治的现状及其存在的问题[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 681-682.
- [7] 许樟荣. 重视下肢动脉病变的诊治是降低糖尿病截肢率的重要措施[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 589-590.
- [8] 肖婷, 王爱红, 许樟荣, 等. 436例糖尿病足截肢相关因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 591-594.
- [9] 王玉珍, 李翔, 许樟荣, 等. 沙格雷酯与阿司匹林治疗糖尿病下肢血管病变的随机、对照临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 595-597.
- [10] 史琳涛, 许樟荣, 王玉珍, 等. 新诊断2型糖尿病的代谢和慢性并发症分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26: 1045-1049.
- [11] 李秋, 张海清, 陈青, 等. 严重的下肢动脉病变与糖尿病足相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 598-603.
- [12] 张杉杉, 顾雪明, 刘宏, 等. 糖尿病足病情严重性与全身情况和甲状腺功能状态的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25: 604-607.
- [13] Weck M, Slesaczeck T, Paetzold H, et al. Structured health care for subjects with diabetic foot ulcers results in a reduction of major amputation rates[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 45.
- [14] Wong KL, Nather A, Liang S, et al. Clinical outcomes of below knee amputations in diabetic foot patients[J]. Ann Acad Med Singapore, 2013, 42(8): 388-394.
- [15] Dall TM, Narayan KM, Gillespie KB, et al. Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines[J]. Popul Health Metr, 2014, 12: 12.
- [16] Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients[J]. J Urol, 2003, 169(1): 20-23.
- [17] Wolters U, Wolf T, Stützer H, et al. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome[J]. Br J Anaesth, 1996, 77(2): 217-222.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 2.
- [19] 向军, 陆树良, 王志勇, 等. 伤后24小时内削痂对深II度烧伤创面局部生长因子释放及愈合的影响[J]. 感染·炎症·修复, 2002, 9(3): 153-155.

(收稿日期: 2014-05-28)

(本文编辑: 吴莹)