

论著·临床研究

局部注射酸性成纤维细胞生长因子对糖尿病足创面愈合的影响^{*}

王久清, 陈 腾

(河南大学第一附属医院骨科, 河南 开封 475001)

[摘要] 目的 探讨局部注射酸性成纤维细胞生长因子对糖尿病足创面愈合的影响。方法 选取 2020 年 10 月至 2021 年 12 月该院骨科、内分泌科收治的 Wagner 分级 2 级糖尿病足患者 96 例, 其中接受成纤维细胞生长因子外用治疗者 32 例为外用组, 局部注射酸性成纤维细胞生长因子者 32 例为注射组, 其余给予常规清创者 32 例为对照组。主要观察指标包括临床疗效、肉芽组织出现时间、创面愈合时间、药物不良反应。结果 观察 4 周, 注射组患者治疗有效率为 96.9% (31/32), 优于对照组 [65.6% (21/32)] 和 外用组 [71.9% (23/32)], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。注射组患者创面肉芽组织出现时间、创面愈合时间均优于外用组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间未见明显药物不良反应。结论 局部注射酸性成纤维细胞生长因子可显著促进糖尿病足创面愈合, 安全性良好。

[关键词] 糖尿病足; 酸性成纤维细胞生长因子; 注射液; 创面愈合

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.006

中图法分类号: R634; R587.2

文章编号: 1009-5519(2023)09-1466-03

文献标识码: A

Effect of local injection of acidic fibroblast growth factor on wound healing of diabetic foot^{*}

WANG Jiuqing, CHEN Teng

(Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate effect of local injection of acidic fibroblast growth factor on wound healing of diabetic foot. **Methods** A total of 96 diabetic foot patients with Wagner grade 2 admitted to the department of orthopedics and department of endocrinology in the hospital from October 2020 to December 2021 were selected, among which 32 patients who received external application of fibroblast growth factor were in the external group, 32 cases who received local injection of fibroblast growth factor were in the injection group, and the other 32 cases given conventional debridement were in the control group. The main observation indicators included clinical efficacy, appearance time of wound granulation tissue, wound healing time and adverse drug reactions. **Results** After four weeks, the effective rate of treatment in the injection group was 96.9% (31/32), which was better than the control group 65.6% (21/32) and the external group 71.9% (23/32), the all differences were statistically significant ($P < 0.05$). The appearance time of wound granulation tissue and wound healing time in the injection group were better than those in the control group and the external group, with statistically differences ($P < 0.05$). No obvious adverse drug reactions were observed during the treatment. **Conclusion** Local injection of acidic fibroblast growth factor can significantly promote the wound healing of diabetic foot with good safety.

[Key words] Diabetic foot; Acid Fibroblast growth factor; Injection; Wound healing

糖尿病足是糖尿病所导致的下肢远端外周血管病变、局部神经异常相关的足部感染、溃疡等组织破坏, 严重者可因下肢坏疽而被截肢, 是糖尿病最常见的慢性并发症之一^[1-2]。由于血管病变, 糖尿病足创面愈合缓慢, 治疗难度较大。成纤维细胞生长因子可

刺激血管内皮再生, 促进新生血管的形成, 进而促进软组织创面的愈合^[3], 故在糖尿病足的治疗中应用广泛。成纤维细胞生长因子临床常规为外用给药, 但起效相对较慢, 效果并不十分满意。作者采用局部注射酸性成纤维细胞生长因子给药治疗糖尿病足, 获得了较

^{*} 基金项目: 河南省卫生健康委员会医学科技攻关计划项目(2018020325); 河南省开封市科学技术局科技发展计划项目(2204011)。

作者简介: 王久清(1988—), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事骨创伤疾病的研究。

满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2021 年 12 月本院骨科、内分泌科收治的糖尿病足患者 96 例,其中男 54 例,女 42 例;年龄 42~76 岁,平均(60.4±1.4)岁;糖尿病病程 2~13 年,平均(5.7±1.2)年。接受成纤维细胞生长因子外用治疗者 32 例为外用组,局部注射酸性成纤维细胞生长因子者 32 例为注射组,其余给予常规清创者 32 例为对照组。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准。

表 1 3 组患者一般资料比较

| 组别 | 年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁) | 性别 (男/女,n/n) | 溃疡面积 ($\bar{x}\pm s$,cm ²) | 溃疡形成时间 ($\bar{x}\pm s$,d) |
|-------------|----------------------------|-----------------|---|--------------------------------|
| 外用组 | 59.4±1.7 | 16/16 | 8.5±1.6 | 19.4±3.6 |
| 注射组 | 59.7±1.5 | 17/15 | 9.4±2.1 | 20.3±2.5 |
| 对照组 | 60.1±2.0 | 16/16 | 8.8±1.7 | 19.8±2.8 |
| F/ χ^2 | 1.264 4 | 0.084 5 | 2.042 2 | 0.734 8 |
| P | 0.287 2 | 0.958 6 | 0.135 5 | 0.482 3 |

1.1.2 纳入标准 (1)临床确诊为糖尿病患者;(2)患者糖尿病足 Wagner 分级均为 2 级;(3)患者创面愈合困难,创面周缘未见明显的肉芽组织生长;(4)患者精神、认知功能正常;(5)患者及家属知情同意。

1.1.3 排除标准 (1)创面广泛坏死或严重感染而需立即行截趾/肢或其他手术治疗;(2)近半个月出现糖尿病酮症、酮症酸中毒;(3)重度营养不良;(4)凝血功能异常。

1.2 方法

1.2.1 清创后用药 3 组患者均皮下注射胰岛素控制血糖,餐后 2 h 血糖控制在 8 mmol/L 以下。创面有渗出物者取标本行细菌培养+药敏试验,依据检验结果选取敏感抗生素防治感染。创面清创彻底,后给予每天换药 1 次。

外用组每天在清创、消毒后,以生理盐水冲洗残留聚维酮碘等消毒液,然后以重组人酸性成纤维细胞生长因子溶液(上海腾瑞制药有限公司,国药准字:S20060102,规格:25 000 U/2 mL)浸透的纱布覆盖创面,用量 100 U/cm²。注射组每天在清创、消毒后,将重组人酸性成纤维细胞生长因子溶液注射于创面周围及深层软组织,用量 100 U/cm²,注射过程中注意回抽,避免注入血管;后以敷料包扎。对照组每天给予常规创面清理、消毒。

1.2.2 观察指标 观察 4 周,主要评估指标包括:

(1)临床疗效^[4-5]。痊愈为创面完全愈合;显效为肉芽组织生长良好,创面较前缩小 75%以上,无或较少渗出物;好转为肉芽组织生长基本覆盖创面,创面较前缩小 25%~75%,渗出物明显减少;无效为未见明显肉芽组织生长,创面无明显缩小,分泌物较多。总有效率=痊愈率+显效率+好转率。(2)肉芽组织出现时间。清创后,观察创面出现肉芽组织的时间。(3)创面愈合时间。记录创面愈合时间。如至 4 周末创面仍未愈合,则将愈合时间记录为 4 周。(4)不良反应。记录用药期间药物相关不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的多组数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较 观察 4 周,注射组患者治疗有效率为 96.9%,优于外用组的 71.9%和对照组的 65.6%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者临床疗效比较

| 组别 | 痊愈(n) | 显效(n) | 好转(n) | 无效(n) | 总有效率(%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| 注射组 | 12 | 13 | 6 | 1 | 96.9 |
| 外用组 | 4 | 8 | 11 | 9 | 71.9 ^a |
| 对照组 | 2 | 6 | 13 | 11 | 65.6 ^b |

注:与注射组比较, $\chi^2=5.290 7$,^a $P=0.021 4$; $\chi^2=16.200 0$,^b $P=0.000 1$ 。

2.2 3 组患者创面愈合相关指标比较 清创后,3 组患者创面肉芽组织出现时间、创面愈合时间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两两比较,注射组患者创面肉芽组织出现时间、创面愈合时间均优于外用组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者创面愈合相关指标比较($\bar{x}\pm s$,d)

| 组别 | 肉芽组织出现时间 | 创面愈合时间 |
|-----|----------------------|-----------------------|
| 注射组 | 2.3±1.6 | 22.6±5.9 |
| 外用组 | 3.8±1.9 ^a | 28.5±5.4 ^d |
| 对照组 | 5.3±2.1 ^b | 34.6±4.8 ^c |
| F | 19.861 5 | 38.268 0 |
| P | <0.001 | <0.001 |

注:与注射组比较,^a $t=3.458$,^b $t=6.352$,^c $t=8.750$,^d $t=4.242$, $P<0.001$ 。

2.3 不良反应 治疗期间,仅注射组患者在注射药物时自觉疼痛,但可耐受;其余均未见皮疹、瘙痒等明

显药物不良反应。

3 讨 论

由于肢体血管病变和周围神经病变引起肢体缺血、感觉减退,加之局部感染,上述诸多因素导致糖尿病患者易发生糖尿病足,即患侧肢体出现溃疡、感染和坏疽,严重者需截肢,甚至多次截肢治疗。糖尿病足由于溃疡并发耐药菌感染的发生率较高,且创面愈合缓慢,因而治疗困难。

目前,我国糖尿病患病率已超过 4.27%^[6]。尽管糖尿病尚不能预防和根治,得益于医疗技术的进步,绝大部分患者不再过早死于心血管并发症、糖尿病肾病、感染及酸中毒,显著增加了其生存期,但也在一定程度上增加了糖尿病足的发病率。因此,有必要进一步探讨糖尿病足的治疗方法。

成纤维细胞生长因子是临床常用的促进创面愈合的药物之一。成纤维细胞生长因子可诱导上皮细胞的迁移并促进其分裂增生,促进肉芽组织中成纤维细胞、血管内皮细胞的增殖与分化,其通过与成纤维细胞、血管内皮细胞等细胞膜的酪氨酸激酶受体结合,加快肉芽组织的生长速度^[7-8],缩短创伤愈合时间。此外,酸性成纤维细胞生长因子与受体的亲和力为碱性成纤维细胞生长因子的 200 倍左右,且酸性成纤维细胞生长因子的促愈合能力更强,主要机制为酸性的环境可抑制细菌产氨,减少氨气对伤口愈合的抑制作用^[9-10]。故临床多使用酸性成纤维细胞生长因子制剂。

本研究中,作者分别采用局部外用与局部注射酸性成纤维细胞生长因子方式,观察该药物对糖尿病足创面愈合的影响,并与常规清创换药方案进行对照。结果显示,应用酸性成纤维细胞生长因子后,创面愈合时间明显缩短。而在对局部注射给药方式进行观察显示,接受该治疗的患者肉芽组织出现时间、创面愈合时间均具有显著优势,总体有效率提高。究其原因,除上述作用机制外,酸性成纤维细胞生长因子局部注射后,显著刺激血管内皮再生,促进周围神经及新生血管的形成,进而促进组织愈合。

在药物安全性方面,治疗期间,仅注射组患者在注射药物时自觉疼痛,但可耐受,均未见皮疹、瘙痒等明显药物不良反应,表明局部注射酸性成纤维生长因子具有较好的使用安全性。

目前,采用局部注射酸性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足的报道较少,因此对其临床具体疗效尚不明确。尽管本研究结果显示,采取局部注射酸性成纤

维细胞生长因子对促进糖尿病足创面愈合的作用更强,且使用安全性较高,但限于样本量少、评价方法为非盲法及个体差异难以排除等限制,该结论尚需进一步开展随机、多中心、双盲实验予以证实。尽管如此,本研究仍为糖尿病足的治疗提供了一条新的思路。

参考文献

- [1] 马翠,花奇凯,何晓红,等. 负压封闭引流术对重度糖尿病足患者胫骨横向骨搬运术后炎症指标及创面愈合的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(7):1630-1634.
- [2] 刘敏峰,邓智明,朱振兴,等. 抗生素骨水泥联合改良胫骨横向骨搬运治疗重症糖尿病足[J]. 骨科,2022,13(4):353-357.
- [3] 吴佳南,刘洋. sdLDL-C、Hcy 及 HbA1c 在糖尿病足患者诊断中的应用价值研究[J]. 现代医药卫生,2021,37(16):2797-2800.
- [4] 池家敏. 实用糖尿病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2009:492.
- [5] 王盈盈. 康复新液与重组牛碱性成纤维细胞生长因子对早期糖尿病足的疗效观察[J]. 福建医药杂志,2014,36(5):99-100.
- [6] 王玉珍,许樟荣. 第五届国际血管外科暨第一届国际糖尿病血管疾病会议(糖尿病足部分)纪要[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13(2):152-153.
- [7] 杜红霞,胡媛媛. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子辅助治疗凹陷性痤疮瘢痕的临床观察[J]. 中国医学科学院学报,2022,44(2):208-212.
- [8] 陆超,沈思远,刘拓,等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子温敏凝胶及 Rg3 水凝胶促进 SD 大鼠烫伤创面愈合的作用机制[J]. 中国生物制品学杂志,2020,33(11):1240-1246.
- [9] 李廷慧,常春娟,秦梓源. LED 联合重组人酸性成纤维细胞生长因子和多黏菌素 B 软膏治疗老年难治性皮肤溃疡的疗效[J]. 中国激光医学杂志,2022,31(3):164-168.
- [10] 杨正兵,杨邢彪,吴裕恒,等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子联合负压封闭式引流治疗深 II 度烧伤创面临床疗效[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2022,25(2):187-190.

(收稿日期:2022-08-28 修回日期:2023-03-17)