

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.20.011

中药熏蒸联合西医常规治疗对糖尿病足溃疡愈合及创面渗出液中 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 的影响

白现花, 尹兰英, 杨海庆^{*}, 高俊香, 李练, 宋登浩, 高铎

(河北医科大学第二医院, 河北省石家庄市和平西路 215 号, 050000)

摘要 目的 探讨中药熏蒸联合西医常规治疗糖尿病足溃疡的疗效及作用机制。方法 糖尿病足溃疡患者 64 例随机分为对照组与观察组, 每组 32 例。对照组实施西医常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上结合中药熏蒸治疗, 两组均治疗 14 天。治疗前后收集患者创面渗出液, 测定治疗前、治疗 7 天、治疗 14 天创面渗出液中血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 及基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 的含量, 并比较治疗后两组患者的创面愈合率。结果 两组治疗 14 天的创面愈合率均高于治疗 7 天 ($P < 0.05$), 观察组治疗 7 天和 14 天的愈合率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 7 天和 14 天, 对照组 VEGF 及 TIMP-1 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), MMP-2 高于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组 VEGF 及 TIMP-1 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), MMP-2 低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组治疗 7 天和 14 天的 VEGF 及 TIMP-1 含量高于对照组 ($P < 0.05$), MMP-2 含量低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗 14 天 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 含量与治疗 7 天比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 中药熏蒸治疗可有效促进糖尿病足溃疡创面的愈合, 这可能与降低创面渗出液中的 MMP-2 含量, 增加 VEGF 及 TIMP-1 的含量有关。

关键词 糖尿病足; 中药熏蒸; 溃疡; 创面愈合; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶

糖尿病患者残疾与死亡的重要影响因素是糖尿病慢性并发症, 包括视力障碍、外周血管疾病、心脏病、卒中及糖尿病足等^[1]。糖尿病足是由于糖尿病患者机体血管病变或神经病变、感染等因素引起的患者足部组织的损坏, 具有致残性和致死性^[2]。对于糖尿病足溃疡创面的愈合治疗, 临床上多采用传统的创面敷料、局部负压治疗或中药贴敷等治疗方式。创面贴敷治疗不利于溃疡面透气恢复, 局部负压治疗方式存在仪器成本较高、操作较为繁琐的问题。研究认为, 糖尿病足溃疡患者创面渗出液中血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 以及基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 的含量与溃疡愈合情况存在相关性^[3]。我们采用中药熏蒸联合西医常规治疗糖尿病足溃疡, 并对患者创面渗出液中 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 的水平进行检测, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照 2016 年美国糖尿病学会 (ADA) 制定的

糖尿病及糖尿病足诊断标准^[4]。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 38 ~ 79 岁; 病程 5 ~ 270 天; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并肿瘤、骨髓炎、免疫系统紊乱等影响糖尿病足愈合的疾病; 长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗凝剂; 接受化疗、放疗者。

1.4 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月于河北医科大学第二医院门诊的糖尿病足溃疡患者 64 例, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 32 例。对照组中女 18 例, 男 14 例; 年龄 38 ~ 78 岁, 平均 (67.4 ± 10.1) 岁; 糖尿病足溃疡病程为 7 ~ 270 天, 平均 (150.3 ± 10.5) 天; 15 例病灶动脉期呈周边缓慢较均匀增强区域, 17 例表现为溃疡缺损区消失, 动脉期病灶呈缓慢均匀增强区域, 超声显示平均最大溃疡区域为 (6.4×3.2) cm; 下肢动脉 CT 血管成像检查: 14 例患者股浅动脉受累, 15 例膝下动脉受累, 10 例腘动脉受累。观察

* 通讯作者: hbyhq@sina.com, 15130119919

组中女 17 例,男 15 例;年龄 40 ~ 79 岁,平均 (68.0 ± 9.3) 岁;糖尿病足溃疡病程为 5 ~ 260 天,平均 (157.6 ± 12.5) 天;17 例病灶动脉期呈周边缓慢较均匀增强区域,15 例表现为溃疡缺损区消失,动脉期病灶呈缓慢均匀增强区域,超声显示平均最大溃疡区域为 (6.2 ± 3.5) cm;下肢动脉 CT 血管成像:12 例股浅动脉受累,13 例膝下动脉受累,11 例患者腘动脉受累。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者进行西医常规治疗,具体方法如下:1) 控制局部感染:对患者创面渗出物进行细菌培养及药敏检测,根据药敏试验选择敏感抗菌药物(如美罗培南、头孢哌酮舒巴坦等);2) 控制血糖:口服降糖药(如格列吡嗪、二甲双胍、罗格列酮等)或皮下注射胰岛素,空腹血糖控制在 5 ~ 7 mmol/L,餐后血糖控制在 6 ~ 10 mmol/L;3) 控制高血压、高血脂等合并症,给予阿司匹林、改善内皮、扩张血管的常规药物治疗。4) 创面清创:进行常规的创面消毒处理,清除足溃疡面的坏死组织、脓液,用等渗生理盐水反复冲洗创面,涂覆适量聚维酮碘膏,采用无菌纱布进行覆盖,每日换药 1 次。

观察组在西医常规治疗的基础上给予中药熏蒸治疗,依照创面形状对医用海绵进行剪裁后覆盖在创面上,海绵孔径为 400 ~ 600 μm ,待创面周围消毒、冲洗,擦干后,将创面周围纱布封闭,超出创面皮肤边缘 5 cm 左右,避免产生空鼓褶皱,然后将患处放置中药蒸汽上熏蒸(熏蒸仪器由佛缘蒸汽设备有限公司生产,型号: FYZQ-C3.0/FYZQ-C4.5)。熏蒸处方:桃仁 10 g,吴茱萸 8 g,红花 15 g,当归 15 g,透骨草 10 g,川芎 12 g,桂枝 14 g,细辛 10 g,赤芍 12 g,海桐皮 10 g,乳香 10 g,独活 8 g,没药 10 g,地龙 12 g,鸡血藤 5 g。将中药加入 2 L 水煎煮 30 min,蒸汽温度控制在 38 ~ 40℃,熏蒸 25 ~ 30 min/次,每天早 8:00 与晚 20:00 各 1 次,共治疗 14 天。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 创面愈合率 治疗 7 天及 14 天后观察创面达到上皮化即为愈合,计算创面愈合率,愈合率 =

(原始创面面积 - 未愈合创面面积) / 原始创面面积 $\times 100\%$ [8]。

2.2.2 创面渗液中 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 水平

两组患者在治疗前和治疗 7 天和 14 天后收集创面渗液,收集方式即采集创面部位的纱布,放置于离心管内,4℃,3000 r/min 离心 5 min,将采集的样本置于 -80℃ 保存待测。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验进行检测,操作方法参照 RD 公司 ELISA 试剂盒(批号: kt50044)说明书严格执行,分别用酶标仪(Bio-Tek 公司,型号: synergy H1)测定 450 nm 下的 OD 值,根据试剂盒公式进行相应计算得到含量结果。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗后不同时间创面愈合率比较

表 1 示,两组治疗 14 天的创面愈合率均高于本组治疗 7 天 ($P < 0.05$),观察组治疗 7 天和 14 天的创面愈合率均高于同时间对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组糖尿病足溃疡患者治疗后不同时间创面愈合率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	创面愈合率
对照组	治疗 7 天	32	26.4 ± 8.5
	治疗 14 天	32	29.3 ± 10.2*
观察组	治疗 7 天	32	35.2 ± 6.5 [△]
	治疗 14 天	32	52.3 ± 11.2* [△]

注:与本组治疗 7 天比较,* $P < 0.05$;与对照组同一时间比较,[△] $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后不同时间创面渗出液 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 水平比较

表 2 示,治疗 7 天和 14 天,对照组 VEGF 及 TIMP-1 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$),MMP-2 高于治疗前 ($P < 0.05$);观察组 VEGF 及 TIMP-1 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$),MMP-2 低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组治疗 7 天和 14 天的 VEGF 及 TIMP-1 含量高于对照组 ($P < 0.05$),MMP-2 含量低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗 14 天后 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 含量与治疗 7 天后比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组糖尿病足溃疡患者治疗前后不同时间创面渗出液 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VEGF (ng/L)	MMP-2 (μg/L)	TIMP-1 (μg/L)
对照组	治疗前	32	566.3 ± 187.3	2.4 ± 0.8	15.2 ± 1.6
	治疗 7 天	32	462.3 ± 189.2*	2.7 ± 1.0*	13.3 ± 1.2*
	治疗 14 天	32	458.2 ± 178.9*	2.8 ± 0.9*	13.9 ± 1.8*
观察组	治疗前	32	579.2 ± 122.4	2.5 ± 0.9	16.2 ± 2.1
	治疗 7 天	32	683.2 ± 192.3*△	1.8 ± 0.8*△	17.9 ± 1.7*△
	治疗 14 天	32	642.5 ± 191.1*△	1.7 ± 0.7*△	17.4 ± 1.6*△

注: VEGF, 血管内皮生长因子; MMP-2, 基质金属蛋白酶 2; TIMP-1, 基质金属蛋白酶抑制剂 1; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时时间比较, △ $P < 0.05$

4 讨论

中医将糖尿病足归为“消渴”“脱疽”范畴,认为糖尿病足的发病以正气不足、气阴两虚为本,气血瘀滞、脉络瘀阻、湿热火毒炽盛为其标^[8]。本研究使用的中药方剂中,桂枝、鸡血藤、红花、乳香具有活血通络之功效,透骨草、乳香、吴茱萸等具有除湿、解毒和止痛的功效,方剂经煎煮后,蒸汽熏蒸患处具有活血化瘀、通痹止痛、益气通络的功效,可以减轻患处麻木、疼痛等症状^[9]。

在足部溃疡创面的愈合过程中,细胞外基质要经过合成、沉积、更新、迁移和再上皮化的过程,这个过程主要通过酶促反应来完成集体肉芽组织中的胶原降解,从而促进肉芽组织的生长、收缩和愈合^[8]。VEGF 是一种与血管生长相关的特异性生长因子,其可以与内皮细胞表面的特异性受体结合,促进血管内皮细胞增殖,其在创面渗液中的高表达可以增加创面的愈合速度^[8]。基质金属蛋白酶家族 (MMPs) 中的 MMP-2 主要参与创面修复和瘢痕形成的过程,研究结果认为 MMP-2 的高表达不益于创面的愈合, TIMP-1 可以通过抑制 MMPs 促进坏死物的清除、细胞迁移和细胞外基质降解重塑,从而加速创面愈合程度^[10-11]。

本研究结果显示,两组患者治疗 14 天后的创面愈合率均高于治疗 7 天后,观察组治疗 7 天和 14 天的愈合率均高于对照组,说明在相同治疗时间内,中药熏蒸治疗方法可以提高创面愈合率,使得创面愈合速度加快,缩短治疗时间,不仅可以减轻患者住院治疗的经济负担,还可以减少患者在治疗过程中产生的消极心理。糖尿病患者机体中的 VEGF 及 TIMPs 的表达含量较正常人体偏低,其机体本身对创面的恢复和愈合能力均弱于正常人^[8],观察组治疗 7 天和 14 天的 VEGF 及 TIMP-1 含量高于对照组, MMP-2 含量低于对照组,说明中药熏蒸方法可以降低糖尿病足溃疡患者溃疡创面

中的 MMP-2 含量,增加 VEGF 及 TIMP-1 含量,从而促进创面愈合。

综上所述,中药熏蒸治疗方法可以减少糖尿病足溃疡患者溃疡创面渗出液中的 MMP-2 含量,增加 VEGF 及 TIMP-1 的含量,从而有效促进糖尿病足患者溃疡创面的愈合。

参考文献

- [1] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015(8): 467-469.
- [2] CRAIG ME, JEFFERIES C, DABELEA D, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents [J]. Pediatric Diabetes, 2015, 15(S20): 4-17.
- [3] 戴建英, 鲍艳芳, 周冬玲. 糖尿病足相关危险因素探讨 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(2): 127-130.
- [4] 苏杭, 周健, 贾伟平. 2016 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准解读 [J]. 中国医学前沿杂志电子版, 2016, 31(1): 16-20.
- [5] 林娴, 李莉, 徐锐, 等. 糖尿病足溃疡伤口愈合率与细菌感染情况分析 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(2): 175-177.
- [6] 郭勇英, 刘红利, 孙颖, 等. 糖尿病足的中医药治疗的研究进展 [J]. 中国老年学, 2015, 35(24): 7242-7245.
- [7] 黄晓红, 王琼. 中药熏洗对湿毒蕴阻型糖尿病足患者血管内皮、炎性因子的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(7): 858-859.
- [8] BABAEI S, BAYAT M. Pentoxifylline accelerates wound healing process by modulating gene expression of MMP-1, MMP-3, and TIMP-1 in normoglycemic rats [J]. J Invest Surg, 2015, 28(4): 196-201.
- [9] ROHANI MG, PARKS WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair [J]. Matrix Biol, 2015, 25(44-46): 113-121.
- [10] 强燕, 肖青青, 连侃, 等. MMP-3 和 TIMP-1 在不同类型慢性皮肤溃疡创面表达研究 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(2): 74-77.
- [11] 宋怡夏, 李青, 曹卫娟, 等. 2 型糖尿病肾病 VEGF 与 VEGF-A 的表达及治疗后的变化 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(1): 15-18.

(下转第 1782 页)

atinine (Scr), urine creatinine (Ucr) levels and 24h urine protein quantitation in rats of each group were determined, and mesangial positive target integrated optical density (IOD), the expressions of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) protein and mRNA in renal tissue were detected. **Results** Compared with NC group, the 24 hours urinary protein quantitative, levels of BUN and serum Scr in DN group were significantly increased, and the level of Ucr was significantly decreased, and the IOD was significantly increased. The kidney basement membrane was thickened obviously, mesangial cells were obviously proliferated and nodular sclerosis was formed. The IGF-1 protein and mRNA expressions were increased significantly in DN group ($P < 0.05$). Compared with the DN group, the levels of 24 hours urinary protein quantitative, BUN and Scr in EL and EH groups were significantly decreased, and the level of Ucr was significantly increased. The IOD was significantly decreased, and the pathological damage of kidney tissue was significantly alleviated. The IGF-1 protein and mRNA expressions were decreased significantly ($P < 0.05$). The changes of EH group were more obviously than EL group. **Conclusion** Modified Zhenwu Decoction can reduce the levels of 24-hour urine protein, BUN and Scr, increase the levels of Ucr, and alleviate the pathological damage of kidney tissue in diabetic nephropathy rats. The molecular mechanism may be related to the regulation of Zhenwu Decoction on IGF-1 expression.

Keywords diabetic nephropathy; Zhenwu Decoction; insulin-like growth factor 1; kidney function

(收稿日期: 2018-03-01; 修回日期: 2018-07-10)

编辑: 王利芬

(上接第 1765 页)

Effects of Traditional Chinese Medicine Fumigation Combined with Conventional Treatment on Healing of Diabetic Foot Ulcer and VEGF, MMP-2 and TIMP-1 in Wound Exudation

BAI Xianhua, YIN Lanying, YANG Haiqing, GAO Junxiang, LI Lian, SONG Denghao, GAO Duo

(The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000)

ABSTRACT Objective To explore the clinical efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) fumigation combined with conventional treatment on healing of diabetic foot ulcer. **Methods** A total of 64 patients with diabetic foot ulcer were randomly divided into control group and observation group, with 32 cases in each group. Control group was treated with conventional method while observation group was additionally treated with TCM fumigation on the basis of the same treatment for 14 days. The wound exudation was collected before and after treatment, and the vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) were detected before and after treatment on the 7th day and the 14th day of treatment, and the wound healing rate of both groups after treatment were compared. **Results** The wound healing rate of both groups on the 7th day treatment was higher than that on the 14th day of treatment ($P < 0.05$), and the healing rate of observation group was higher than that of control group on the 7th day and 14th day treatment ($P < 0.05$). After 7 and 14 days of treatment, the levels of VEGF and TIMP-1 in the control group were decreased ($P < 0.05$), and the content of MMP-2 was increased ($P < 0.05$). The VEGF and TIMP-1 levels in the observation group were increased more than that in the observation group ($P < 0.05$), and the content of MMP-2 was decreased ($P < 0.05$). The levels of VEGF and TIMP-1 in the observation group were increased more than those in the control group at 7th and 14th day treatment ($P < 0.05$), and the content of MMP-2 decreased more than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of VEGF, MMP-2 and TIMP-1 between the 2 groups at 14 days after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** TCM fumigation treatment can effectively promote the healing of diabetic foot ulcer wounds, which may be related to reducing MMP-2 content and increasing VEGF and TIMP-1 levels in wound exudation.

Keywords diabetic foot; Chinese medicine fumigation; ulcer; wound healing; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase

(收稿日期: 2018-01-25; 修回日期: 2018-08-16)

编辑: 侯建春