

糖尿病足溃疡基础及辅助治疗的研究进展

宋爱波 孙劲[▲]

三峡大学第三临床医学院 国药葛洲坝中心医院骨科，湖北宜昌 443002

[摘要] 糖尿病足溃疡（DFU）是糖尿病患者致残率最高的晚期并发症之一。其在治疗过程中往往存在耗时长、显效慢、易复发等难题。目前临床治疗 DFU 的方法很多，除去原发病的处理，大体可分基础治疗和辅助治疗两部分。其中基础治疗包含：彻底清创、卸荷、控制感染等；辅助治疗则包含：氧疗、负压疗法、外用生长因子、能量疗法等。近年来，对于采用联合方案治疗 DFU 的临床报道越来越多，这或将为 DFU 治疗方式的研发提供新的方向。因而本文在此特就以上 DFU 基础及辅助治疗的研究进展做一简要综述，以期为临床医生在选择 DFU 的联合治疗方案时提供思路与帮助。

[关键词] 糖尿病足溃疡；基础治疗；辅助治疗；研究进展

Review on therapies of basic and adjuvant of diabetic foot ulcer

SONG Aibo SUN Jin[▲]

Department of Orthopedics, the Third Clinical Medical College of China Three Gorges University, Gezhouba central hospital of sinopharm, Yichang 443002, China.

[Summary] DFU, one of the advanced complications with the highest disability rate in diabetic patients, which has many problems during treatment such as time-consuming, slow effect, easy to relapse, etc. Currently, there are various treatment methods for DFU, which can be divided into basic treatment and adjuvant treatment except the treatment of primary disease. The basic treatment includes thorough debridement, unloading and infection control, and the adjuvant therapy includes: oxygen therapy, negative pressure therapy, growth factor, energy therapy, etc. In recent years, there have been more and more clinical reports on the use of combination regimen for DFU treatment, which may provide a new direction for the development of DFU treatment. Therefore, this paper makes a brief review of the above research progress of DFU basic and adjuvant therapy, in the hope of providing ideas and helps for clinicians to choose DFU combination therapy.

[Key words] Diabetic foot ulcer; Basic therapy; Adjuvant therapy; Research progress

[基金项目]湖北省卫生健康科研基金资助项目（WJ2019H568）。

[作者简介]宋爱波（1991-），男，三峡大学 2017 级外科学专业在读硕士研究生；研究方向：创面修复。

[通讯作者]孙劲（1977-），男，硕士，主任医师，硕士生导师；研究方向：创伤与创面修复。

糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer, DFU）是糖尿病患者中晚期严重慢性并发症之一。新数据表明，DFU 年发病率约为 2.8%^[1]；与没有患足溃疡的糖尿病

患者相比，DFU 患者的死亡风险增加了 2.5 倍，治疗费用增加了 10 倍以上^[2]；在各种非外伤性的截肢中，DFU 导致的截肢占首位，患者截肢后 5 年死亡率更是高达 40%！^[3]。目前临床上用于治疗 DFU 的方法很多，除去原发病的处理，大体可分基础治疗和辅助治疗两部分。其中基础治疗主要包括：彻底清创、卸荷和抗感染等^[4]。近年来，辅助疗法代表了被认可的新的治疗模式，主要包括如下几种：氧气疗法、负压疗法、重组人生长因子、能量疗法等^[5]。现就以上基础及辅助治疗的研究进展做一简要综述。通过分类罗列，分析这些治疗方法的着重点、临床疗效及潜在研究价值。

1 基础治疗

1.1 彻底清创

彻底清创是指清除所有阻止创面愈合的坏死和愈伤组织，不留死腔^[6]。清创方式中，除却传统外科清创外，还包含一些新型清创技术，如：超声清创术、自溶清创、生物清创、水疗法等。但由于研究方法或是研究对象的局限性和不精确性，这些清创方式有效的证据质量普遍较低，彼此之间的疗效对比数据也相对缺乏^[7]。因此，建议临床医生在选择清创方式时，尽可能根据患者适应证、耐受性及其主观意愿等角度综合考虑。最终目的是有效清创、降低风险、促进 DFU 创面愈合。还应注意的是清创不规范可能引发难以控制的出血或损伤其他功能性组织，因而专业性较强，操作时应当由经过培训的专业医务人员实施。

1.2 卸载创面压力（卸荷）

研究发现 DFU 患者足底剪切应力及足底压力分布异常^[8]。尤其是在行走过程中，DFU 患者由于足底区域失去敏感性会不自主地改变步态模式，使得足底应力点区域压力逐渐增大，导致足底皮肤破损，发现时多数已形成溃疡。因而卸载足底压力和剪切应力是改善 DFU 创面愈合的关键。卸载压力应根据溃疡位置选择合理方式，同时还要考虑患者是否有周围血管疾病病史。目前临床卸荷装置款式多样。其中完全接触支具(total contact casting, TCC)被认为是卸荷装置选择的金标准^[9]。有研究表明^[10]，DFU 患者使用 TCC 可通过器械壁将患侧足底压力重新分布到整个小腿，从而将前足的峰值压力降低 87%，保护愈合创面，最终达到减少创面愈合时间及提高愈合百分比的效果。国际糖尿病足工作组(IWGDF)建议^[11]，对于及膝卸荷器械有禁忌、不耐受，或者属于非足底溃疡的患者，如果没有其他

生物假体卸荷，可以使用有包裹泡沫的合适鞋子。通常只有在高危患者非手术治疗失败的情况下，才建议采用手术卸荷。

1.3 控制感染

糖尿病足感染(diabetic foot infection, DFI)往往提示创面愈合不良或可能存在截肢风险^[12]。DFI 的正确判断和抗生素的恰当使用是改善创面预后的关键。但在临床中，即使有些患者并无感染征象，医生也会习惯性的对每一位 DFU 患者进行抗生素“治疗”，他们认为抗生素能预防感染，实际却没有证据支持这些假设。相反，滥用抗生素可能会对人体产生一些不利因素^[13]。美国感染病协会（IDSA）在 DFI 抗生素的使用标准中着重提出^[14]，为降低抗菌药物的细菌耐药性、不良反应和成本，一旦感染的临床症状和体征消失，抗生素应当停止使用。

最近，局部应用抗生素治疗 DFI 成为一个研究热点，该方法认为局部用药能够在感染区域提供较高浓度的抗生素，并限制全身吸收，副作用小^[15]。但存在的问题有：如何避免抗生素过敏；用量如何计算；怎样杜绝耐药菌株的产生。若能解决上述问题，局部抗生素或将成为 DFI 控制的一项关键技术。

2 辅助治疗

2.1 氧疗

多数 DFU 患者创面存在氧合能力丧失。而通过外界给氧（氧疗）能够纠正创面缺氧。同时，氧还能参与组织的细胞增殖、胶原蛋白合成、再上皮化并抵御厌氧菌滋生^[16]。目前氧疗主要分局部氧疗和高压氧疗两种。局部氧疗（topical oxygen therapy, TOT or TWO₂）是一种通过氧疗仪器或氧敷料直接对溃疡创面供氧的治疗方法。有研究显示 TOT 能提高创面组织携氧量，从而缩短 DFU 创面愈合时间^[17]。这为新型氧敷料的研制提供了有力的理论依据。高压氧疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)是指在高压的环境下，呼吸纯氧或高浓度氧以治疗缺氧相关疾患的方法^[6]。尽管从目前的一些数据来看，HBOT 具有良好的临床疗效^[18]，但其副作用也较为明显：对比 TOT 毒性更大，价格更高，可能出现氧中毒、气压伤、减压病等^[19]。同时对患者依从性要求高。因而今后的研究方向应该着重于病人的耐受性、临床疗效及适用人群。

2.2 负压疗法

现已证实负压疗法（negative pressure wound therapy, NPWT）能加快 DFU

创面愈合并提高其愈合质量。宏观水平上：负压的维持能减少创面周围组织水肿；刺激创面血管、肉芽组织生长；提高局部组织的血流、含氧量及抗感染能力，使得创面湿润；此外，NPWT还创造了一个适当的伤口床，为可能行皮肤移植的患者提供手术条件^[20]。分子水平上：它能促进创面细胞增殖；增加创面关键生长因子的表达，同时降低炎症因子表达^[21]。此外，NPWT装置使用方便，能明显减少DFU创面清创及换药次数。为临床医生节省大量时间。需要注意的是，在负压装置使用前，必须确保伤口区域有足够的血流量，并排除深层组织感染。尽管NPWT的使用日渐成熟，并且取得了较好的临床效果，但临床还是会出现极少感染、出血、水肿等不良事件的发生。所以仍然需要进一步明确其使用人群、最佳压力水平、间歇或连续压力的选择以及覆盖伤口的填充材料的选择。

2.3 重组人生长因子

DFU患者创面迁延难愈^[22]，主要表现为慢性、持续性炎症，大量炎性渗出，细菌载量增加等。这些过程往往由免疫反应激活的特化细胞释放的生长因子介导。目前越来越多的生长因子通过生物工程重组后被用于临床治疗DFU^[23]。Ojalvo AG等^[24]发现重组人表皮生长因子（rhEGF）能减轻DFU患者氧化应激反应，恢复人体氧化还原平衡。除此之外，它还能加速创面肉芽组织生成和上皮细胞增殖，从而缩短创面愈合时间，提高创面修复质量；最近，一项临床对比试验研究得出，rhEGF在治疗DFU上可能优于其他重组人生长因子^[25]。然而，由于缺乏确切的临床疗效对比，多数生长因子的作用机制及实用性尚不清晰。

2.4 能量疗法

能量疗法是采用冲击波、电磁和光等物理因子从外部刺激DFU创面组织生长。是一种无创、无痛的新方法。其原理是通过这些刺激来促进创面组织免疫应答，减少创面氧化应激和炎症反应，同时提高创面修复细胞增殖，加速DFU创面愈合和改善机体微循环，活化血管及改善溃疡创面血流灌注率等^[26,27]。目前对于能量疗法的临床研究多为小样本短期试验。尽管许多试验结果都是有效的，但其真实性及安全性仍有待验证。考虑其前景价值，笔者认为有必要加大样本量及设计更加合理的对照实验进行深入研究。

3 小结

在我国，DFU的发病率逐年升高，如果算上复发的病人，患病数量就更加庞

大。尽管现阶段临床上治疗 DFU 的方法很多，但也存在如：传统方法治疗 DFU 效果欠佳；一些治疗方法的临床实用性有待验证；DFU 防治流程和认识相对欠缺；联合疗法开展受限等诸多问题。随着多学科的迅速发展，越来越多的学者意识到，包含基础、辅助治疗在内的联合治疗将成为提高临床 DFU 治愈率的新方向^[28]。国外已有学者倡导加强临床及护理专业的本科和研究生课程，使 DFU 管理成为主流临床教育的一部分^[29]。而在国内，DFU 的被重视程度远远不够。省市级医疗单位应当成立 DFU 防治专科，逐步完善集筛查、诊疗、护理、随访、宣传于一体的多学科管理流程，同时投入更多资金来支持 DFU 项目研究。基础、辅助治疗联合多学科管理的推广有望进一步降低 DFU 的发病率。

bmr.202004.00003V1

参考文献

- [1] Leila Y , Hajieh S , Iraj N , *et al.* Incidence and Risk Factors of

- Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)—Two-Year Follow-Up Study[J]. *Int J End*, 2018, 2018 (39) :1-9.
- [2] Hicks CW , Selvarajah S , Mathioudakis N , *et al.* Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs[J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 33:149-158.
- [3] Xu Z , Ran X . Diabetic foot care in China: challenges and strategy[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2016, 4(4):297-298.
- [4] Lavery LA , Davis KE , Berriman SJ , *et al.* WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(1):112-126.
- [5] Everett E , Mathioudakis N.Update on management of diabetic foot ulcers[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2018, 1411(1):153-165.
- [6] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, *et al.* The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine[J].*J Vasc Surg*,2016, 63(2):3-21.
- [7] Michailidis L, Bergin SM, Haines TP, *et al.* A Systematic Review to Compare the Effect of Low-frequency Ultrasonic Versus Nonsurgical Sharp Debridement on the Healing Rate of Chronic Diabetes-related Foot Ulcers[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2018, 64 (9) : 39-46.
- [8] Yavuz M , Ersen A , Hartos J , *et al.* Plantar shear stress in individuals with a history of diabetic foot ulcer: An emerging predictive marker for foot ulceration[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(2):e14-e15.
- [9] Bus SA , Armstrong DG , Van Deursen RW , *et al.* IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32:25-36.
- [10] Bus SA . The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence[J]. *Plastic Reconstr Surg*, 2016, 138 (3) :179-187.
- [11] Bus SA , Van Netten JJ , Lavery LA , *et al.* IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes[J]. *Diabetes*

- Metab Res Rev, 2016, 32 (1) :16-24.
- [12] Acar E, Kacira BK. Predictors of Lower Extremity Amputation and Reamputation in the Diabetic Foot[J]. Journal Foot Ankle Surg, 2017, 56(6):1218-1222.
- [13] Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds[J]. Expert Opinion Pharmacother, 2015, 16(6):821-832.
- [14] Tae KT , Armstrong DG. Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections[J]. Infect Chemother, 2018, 50(1):11-20.
- [15] Markakis K , Faris AR , Sharaf H , *et al.* Local Antibiotic Delivery Systems: Current and Future Applications for Diabetic Foot Infections[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2018, 17(1):14-21.
- [16] De Smet GHJ , Kroese LF , Menon AG , *et al.* Oxygen therapies and their effects on wound healing[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25 (4) : 591-608.
- [17] Driver VR , Reyzelman A , Kawalec J, *et al.* A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers[J]. Ostomy wound Manag, 2017, 63(4):12-28.
- [18] Perren S, Gatt A, Papanas N, *et al.* Hyperbaric Oxygen Therapy in Ischaemic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes: A Clinical Trial[J]. Open Cardiovasc Med J. 2018, 12:80–85.
- [19] Chen W, Liang X, Nong Z, *et al.* The Multiple Applications and Possible Mechanisms of the Hyperbaric Oxygenation Therapy[J]. Med Chem. 2019;15(5):459-471.
- [20] Jaffe L, Wu SC. Dressings, Topical Therapy, and Negative Pressure Wound Therapy.[J]. Clin Podiatr Med Surg. 2019, 36(3):397-411.
- [21] 常宇, 韩睿. 负压封闭引流术治疗糖尿病足的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(36):32-35.
- [22] 李军, 张莉莉, 张凤新, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子促进慢性溃疡性创面愈合的临床研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31):49-51.

- [23] Jhamb S,Vangaveti VN, Malabu UH.Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review[J].J Tissue Viability, 2016 , 25 (4) : 229-236.
- [24] Ojalvo AG, Acosta JB, Marí YM, *et al.* Healing enhancement of diabetic wounds by locally infiltrated epidermal growth factor is associated with systemic oxidative stress reduction[J].Int Wound J, 2017, 14 (1) : 214-225.
- [25] Sridharan K,Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: Mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials: Growth factors for diabetic foot ulcers[J].Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(3): 434-444.
- [26] Piaggese A,Sambataro M,Nicoletti C,*et al.* Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial[J].J Wound Care, 2016, 25(12):704-711.
- [27] 王军辉, 王利君, 卞学平, 等. 不同物理因子治疗糖尿病足研究进展[J]. 中国医药导报, 2010, 7(2):13-14.
- [28] Brocco E,Ninkovic S,Marin M,*et al.*Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2018, 59(5):670-684.
- [29] Kasiya MM, Mang'anda GD, Heyes S,*et al.* The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi[J].Malawi Med J, 2017, 29(2):218-223.

基金项目资助、科研计划立项证明

兹证明我单位 宋爱波 同志参与承担了下列基金项目、科研课题的研究。

项目批准单位：湖北省卫生健康委员会

基金名称：湖北省卫生健康委员会联合基金

立项课题名称：负压封闭引流联合重组人表皮生长因子治疗糖尿病足溃疡难愈创面的基础及临床研究


项目编号：WJ2019H568

项目成员：孙劲、付纳新、黄晖、宋爱波

立项时间：2019年

项目完成时间：2019年01月至2022年01月

特此证明。

单位名称（盖章）：

时间：2020年01月17日