

· 临床 ·

## 煨脓长肉中医外治方案治疗 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡的临床疗效

樊炜静<sup>1</sup>, 王宏飞<sup>1</sup>, 杨宝钟<sup>2</sup>, 徐磊<sup>1</sup>, 柳国斌<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

**[摘要]** 目的:观察煨脓长肉中医外治方案治疗 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡的临床疗效及安全性。方法:采用随机对照试验设计,2021年5月至2021年9月上海中医药大学附属曙光医院血管外科门诊及病房的96例患者随机分为观察组和对照组,每组48例,在两组患者接受基础治疗后,分为采用煨脓长肉外治方案和常规清创换药技术联合纳米银医用抗菌敷料的治疗方案,观察治疗前后两组患者的溃疡愈合率、溃疡面积、溃疡深度、中医证候评分、VAS评分、经皮氧分压、创面血流量、炎症因子(C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ )、生长因子指标(血管内皮生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 、成纤维细胞生长因子- $\beta$ )、不良事件和终点事件。结果:与本组治疗前比较,两组患者的溃疡面积、溃疡深度、中医证候评分、VAS评分、C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta_1$ 均显著降低( $P<0.01$ );经皮氧分压、创面血流量、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子- $\beta$ 均显著升高( $P<0.01$ )。治疗后观察组溃疡愈合率显著升高( $P<0.01$ );溃疡面积、溃疡深度、VAS评分、经皮氧分压、创面血流量、C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、血管内皮生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 、成纤维细胞生长因子- $\beta$ 的改善程度均显著优于对照组( $P<0.01$ )。两组不良事件与终点事件发生差异无统计学意义。结论:煨脓长肉中医外治方案治疗 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡安全有效,不仅能够极大程度减小糖尿病足溃疡的面积和深度,改善中医证候评分、提高溃疡的愈合率,同时能够显著减轻患者疼痛,提高溃疡局部的微循环血流供应,其作用机制可能与降低创面局部的炎症反应,改善成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖功能有关。

**[关键词]** 煨脓长肉;紫朱软膏;糖尿病足;糖尿病溃疡;Wagner 2~3级;中医外治

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R969.4;R587.1;R781.6+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0107-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221495

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220523.1124.004.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-23 15:16

### Clinical Observation on Wagner 2-3 Diabetic Foot Ulcer Treated by TCM External Treatment Scheme for Enriching Pus for Tissue Growth

FAN Weijing<sup>1</sup>, WANG Hongfei<sup>1</sup>, YANG Baozhong<sup>2</sup>, XU Lei<sup>1</sup>, LIU Guobin<sup>1</sup>

(1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of TCM, Beijing 100078, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) external therapeutic protocol of enriching pus for tissue growth (EPTG) in the treatment of Wagner 2-3 diabetic foot ulcer. **Method:** The randomized controlled trial (RCT) design was adopted. Patients receiving

**[收稿日期]** 2022-01-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774310);国家自然科学基金青年科学基金项目(81804095);上海市中医药标准化技术委员会项目(ZYYBZH-202101);浦东新区卫生健康委员会浦东名中医培养计划(PWRzm2020-18);浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(PW2020E-4)

**[第一作者]** 樊炜静,博士,从事中医血管外科疾病研究,E-mail:18811023202@163.com

**[通信作者]** \*柳国斌,博士,主任医师,从事周围血管疾病等中医外科疾病的中西医结合治疗研究,E-mail:15800885533@163.com

basic treatment were divided into the EPTG group and the control group (debridement and change of nano-silver medical antibacterial dressing). Ulcer healing rate, ulcer area, ulcer depth, TCM symptom score, visual analogue scale (VAS), transcutaneous partial pressure of oxygen, wound blood flow, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], growth factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), and fibroblast growth factor- $\beta$  (FGF- $\beta$ )], adverse events, and outcome events of the two groups before and after treatment were observed. **Result:** Compared with the conditions before treatment, the ulcer healing rate, ulcer area, ulcer depth, TCM symptom score, VAS score, transcutaneous partial pressure of oxygen, wound blood flow, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF, TGF- $\beta_1$ , and FGF- $\beta$  were significantly improved ( $P < 0.01$ ). In terms of the improvement in the ulcer healing rate, ulcer area, ulcer depth, VAS score, transcutaneous partial pressure of oxygen, wound blood flow, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF, TGF- $\beta_1$ , and FGF- $\beta$ , the EPTG group was superior to the control group ( $P < 0.01$ ). There were no statistically significant differences in adverse events and outcome events between the two groups. **Conclusion:** The TCM external therapeutic protocol of EPTG is safe and effective in the treatment of Wagner 2-3 diabetic foot ulcer. It can greatly reduce the area and depth of diabetic foot ulcer, improve the ulcer healing rate and TCM symptom score, relieve the pain of patients, and improve the microcirculatory blood supply in the local ulcer. Its mechanism of action may be related to the reduction of the local inflammatory response of the wound and the improvement of the proliferation of fibroblasts and vascular endothelial cells.

**[Keywords]** enriching pus for tissue growth; Zizhu ointment; diabetic foot; diabetic ulcer; Wagner 2-3; etraditional Chinese medicine external treatment

糖尿病足溃疡是我国糖尿病患者致残致死的主要严重并发症之一,其治疗难度大、治疗费用高,已经成为重要的公共卫生问题,严重危害大部分糖尿病患者的身心健康<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡在临床中占比最高,同时 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡处于糖尿病足溃疡的临床转折期,疾病进一步加重则截肢和死亡风险数倍增加<sup>[2]</sup>。因此针对 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡的治疗成为糖尿病足综合防治的重中之重。

目前糖尿病足溃疡在临床中主要在血管重建、营养神经、控制感染的基础上采用负压吸引、局部清创、医用敷料、干细胞移植等方法进行治疗,效果有限却费用较为昂贵<sup>[3-9]</sup>。中医外治糖尿病足溃疡历史悠久,中药配合中医外用技术,不仅简便效廉,而且起到 1+1>2 的作用,已经成为国内糖尿病足溃疡治疗的新策略<sup>[10-15]</sup>。

紫朱软膏(专利号 ZL201010186284.X)是已故上海市名中医奚九一教授验方,经临床应用有较好疗效,相关研究成果获得 2018 年中华中医药学会科学技术一等奖<sup>[16-17]</sup>。在多项上海市科委及上海市地方标准化委员会课题支持下,课题组对多项传统中医外治技术进行标准化,相关成果及操作标准作业程序(SOP)已写入 2021 年版《糖尿病足病中医病证

结合诊疗指南》<sup>[18]</sup>。

煨脓长肉中医外治方案是奚九一教授创造性提出,由浦东名中医柳国斌教授改良和规范而成,方案将中医外用药物紫朱软膏和中医外治技术有机结合,将治疗重点聚焦于溃疡本身,在临床应用当中,无论是神经性溃疡还是缺血性溃疡,在常规治疗基础上联合煨脓长肉外治方案,能显著提高糖尿病足溃疡的愈合率<sup>[19-21]</sup>。本次研究采用国内外公认的糖尿病足溃疡评判标准,评估煨脓长肉外治方案治疗 Wagner 2~3 级糖尿病足溃疡的临床疗效,以期为糖尿病足溃疡的治疗提供标准化中医外治方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有纳入病例均来源于 2021 年 5 月至 2021 年 9 月上海中医药大学附属曙光医院血管外科门诊及病房,本研究通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审查通过,伦理批号为 2021-977-52-01。

采用 SPSS 22.0 统计分析软件产生随机数字,按照 1:1 分为观察组及对照组,观察组 48 例,对照组 48 例。由于外治方案与对照组治疗有较大差异,无法实现盲法,研究将采用独立第三人疗效评价方式减少偏倚。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** Wagner 2~3级糖尿病足溃疡诊断标准参照2020版《中国糖尿病足诊治指南》<sup>[22]</sup>制订。主要借助病史、临床表现、体征、皮肤温度、踝臂指数(ABI)、超声、计算机体层血管成像(CTA)等检查综合判断。糖尿病患者临床表现为足部有较深层次溃疡,可合并软组织感染,可有深部脓肿或骨髓炎。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 糖尿病足溃疡中医证候诊断标准参照2021版《糖尿病足病中医病证结合诊疗指南》<sup>[18]</sup>制订。患处红肿热痛,溃破腐烂,脓液稠厚,无新鲜红活肉芽或肉芽色白,肌肤甲错,身热口干,纳差,倦怠,便秘溲赤,舌质暗红苔黄腻,脉滑数或涩。

**1.3 纳入标准** 同时符合下述各条者方可纳入,①符合糖尿病足溃疡诊断标准的门诊或住院患者;②符合Wagner临床分级2~3级的糖尿病足溃疡患者;③年龄45~85岁;④本人或其监护人同意参加随机对照试验并签署知情同意书者。

**1.4 排除标准** 符合以下任意1条者即予排除,①有精神疾患或其他因素不能配合治疗及随访者;②对外用药物过敏者;③1个月内参加过同类疾病临床试验者;④近3个月出现糖尿病酮症等严重糖尿病并发症者;⑤有心、脑、肾等严重基础疾病者。

**1.5 脱落、剔除、中止标准** ①试验过程中无法继续主动退出者;②依从性差,不能按照试验规定进行干预及随访者;③试验过程中突发严重不良事件需紧急处理者;

**1.6 样本量估算** 主要结局指标是溃疡愈合率,根据统计学要求采用优效性检验, $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.2$ ,根据文献常规清创换药治疗Wagner 2~3级糖尿病足溃疡12周,溃疡愈合率为40%<sup>[23]</sup>,前期采用中医外治技术方案治疗糖尿病足溃疡,溃疡愈合率在65%~75%,预期溃疡愈合率较对照组提高30%,本次试验假设 $\alpha=0.05$ (双侧), $\text{power}=0.80$ , $P_1=0.388$ , $P_2=0.688$ , $n_1:n_2=1:1$ ,根据以下公式 $N=(U_\alpha+U_\beta)24P(1-P)/(P_1-P_2)^2$ , $P=(P_1+P_2)/2$ ,要求达到试验组优于对照组,每组样本量至少为40例,再考虑约20%的脱落率,总计需要样本量为96例(每组48例)。

**1.7 干预措施** 基础治疗,参照《中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第1版)》<sup>[24]</sup>制订,两组患者均针对原发病进行降压、降糖、降脂等治疗。如患者伴发下肢缺血,根据缺血严重程度选择药物或腔内治疗;如患者出现足部感染,结合药敏结果适当

选用抗生素治疗(治疗方案主要针对促进糖尿病足溃疡愈合,对于神经病变、血管病变等溃疡诱发因素等需对症进行处理)。

观察组,采用煨脓长肉外治方案,每3d换药1次,相关操作技术(中医蚕食术、中医鲸吞术、中药填充术)的SOP见2021版《糖尿病足病中医病证结合诊疗指南》<sup>[18]</sup>。

紫朱软膏组成为黄芪9g、紫草9g、朱砂9g、龙血竭6g、阿胶6g、冰片3g(武汉马应龙药业集团股份有限公司,批号130301)。紫朱软膏纱布敷料制作方法为将紫朱软膏和无菌纱布以3:1按照标准工艺制成紫朱软膏纱布敷料,经2次132℃压力蒸汽灭菌后备用。

**中医蚕食术操作流程:**在标准消毒铺巾及基本备皮清创后,进行疮面蚕食清创,沿坏死中心作十字形切口,沿切口向周边方向切开,逐层分离,切除坏死组织。要点为①分多次清除坏死组织,间隔1周以上。②切口接近未变性坏死的皮缘,如果3d内出现皮缘变黑,提示范围偏大。③逐层分离时,逐渐缩小范围,呈倒锥体状。术毕,再次使用双氧水和生理盐水洗疮面,并根据疮面情况选择相应中医外用药物局部填充;覆盖无菌纱布,绷带包扎固定。

**中医鲸吞术操作流程:**在标准消毒铺巾及基本备皮清创后,进行疮面鲸吞清创,沿局部肿胀波动处或溃破腐烂处,利于引流的方向行局部切开,逐层分离,将坏死组织、碎骨等清除。沿筋膜及神经肌腱走行探查坏死边缘,对弹性差、灰暗无光泽度的组织进行一次性清除,术后随时进行局部高压冲洗。根据疮面情况选择相应中医外用药物局部填充;覆盖无菌纱布,绷带包扎固定。

**中药填充术操作流程:**在疮面进行充分清创后,根据疮面愈合的不同阶段进行半定量局部填充给药。将纱布敷料剪至溃疡形状,溃疡愈合早期即炎症坏死期,使用3层纱布敷料填充,局部压力可适当加大,最高可达30mmHg(1mmHg $\approx$ 0.133kPa);中期即肉芽生长期,使用2层纱布敷料填充,局部可施加中等程度压力,即20mmHg左右;后期即疤痕长皮期,使用1层纱布敷料填充,局部可施加较低压力,即10mmHg左右。具体操作流程见图1-图3。

对照组,采用常规清创换药技术联合纳米银医用抗菌敷料(北京康乐保公司生产,型号3760,大小10cm $\times$ 10cm,批号210301),每3d换药1次,银离子敷料具有高度抗菌性和吸收性,同时可以为创面提

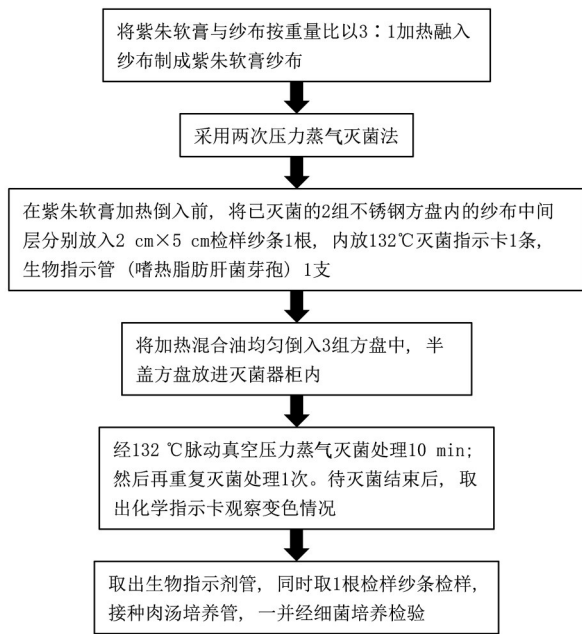


图1 紫朱软膏纱布制作 SOP

Fig. 1 SOP for making Zizhu ointment gauze

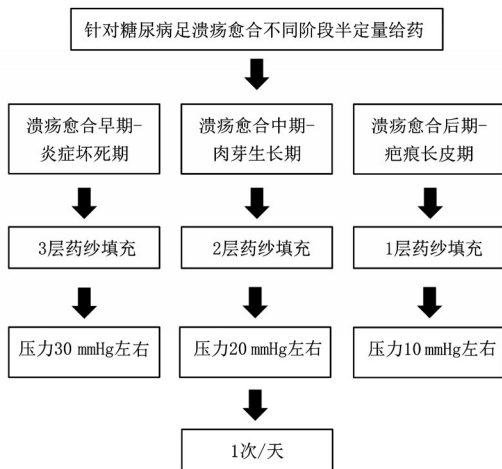


图2 中药填充术 SOP

Fig. 2 SOP for traditional Chinese medicine filling

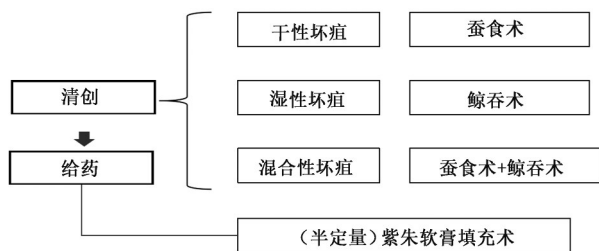


图3 煨脓长肉外治方案操作流程

Fig. 3 Operation flow chart of external treatment scheme for Weinong Zhangrou

供湿性的愈合环境,是目前临床中治疗糖尿病足溃疡最为常用的外用敷料,被临床指南推荐<sup>[24]</sup>。

观察组与对照组均进行为期12周的临床干预,

并在干预开始前(第0周)与干预结束后(第12周)对疗效指标和安全性指标进行临床观察和统计评价。

### 1.8 结局指标

**1.8.1 主要结局指标** 溃疡愈合率,治疗前及治疗后使用EK001型InSight创面3D拍照测量系统(由爱尔兰EKARE公司)对创面进行识别和面积测量,采用尼莫地平法计算溃疡愈合率,溃疡愈合率=[(治疗前溃疡面积-治疗后溃疡面积)/治疗前溃疡面积]×100%(选择依据为溃疡是否愈合与患者能否提高生活质量密切相关,也是患者最关注的结局指标,能够反映患者的真实获益)。

**1.8.2 次要结局指标** 溃疡深度:治疗前及治疗后使用InSight创面3D拍照测量系统对创面进行识别和深度的测量。

糖尿病足溃疡中医证候评分:参照既往文献报道及指南推荐,综合溃疡局部脓液、腐肉、肉芽3个因素进行评价<sup>[24-27]</sup>。见表1。

疼痛评分,使用模拟视觉量表(VAS)评分进行评估。经皮氧分压,使用PeriFlux6000型经皮氧分压检测设备(瑞典PeriMed公司)对创面长轴和短轴进行标记,选取创面4个点进行经皮氧分压测定,取均值。测量前贴片部位皮肤进行消毒清理,尽量避开局部角化皮肤。创面血流量,使用基于激光多普勒血流微循环成像仪(瑞典PeriMed公司)的PeriCam PSI成像系统对创面局部的微循环血流灌注进行检测,室温设置为20℃,探头距离设置为25cm,对创面长轴和短轴进行标记,选取创面中心点2cm×2cm进行血流检测。炎症相关指标,C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。其他生长因子指标,血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>)、成纤维细胞生长因子-β(b-FGF)。

**1.8.3 安全性评价** 对两组患者治疗前后的血尿常规、肝肾功能等安全性指标进行监测和评价。对治疗期间出现的过敏、疼痛加剧等不良反应进行记录。一旦出现立刻停止干预并对症处理,过程进行详细记录。

**1.8.4 终点事件** 对研究过程中纳入患者出现的终点事件进行记录,如截肢、死亡等,一旦发生则研究中止。

**1.9 统计学分析** 采用SPSS 22.0统计分析软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布或方差齐性的计量资料采用M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示,组内比较采用配对样本t检验,组间比较采用

表1 中医证候评分表

Table 1 TCM syndrome score table

局部项目	主要证候	0分	1分	2分	3分	4分
疮面脓液	量	无	少量	中量	大量	巨量
	色	-	色泽鲜明	黄白	黄浊	秽浊/绿黑
	质	-	黏稠	稠厚	清稀	稀薄
	味	无	淡腥	臭秽	恶臭	有气泡
疮面腐肉	量	无	小	中	大	大部分
	腐脱情况	-	拉之易脱	附着紧密	修后反复出现	干燥
疮面肉芽	色泽	-	红活	暗红	色淡/苍白	紫暗/灰暗
	颗粒	-	欠均匀	粗大	水肿	无颗粒
	上皮量	布满	大部分	大	中	小

独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较 观察组脱落4例(其

中失访3例,退出1例),最终完成44例;对照组脱落6例(其中失访3例,退出3例),最终完成42例。两组患者基线资料差异无统计学意义。见表2。

表2 两组患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between two groups

组别	例数	年龄/岁	性别/男/女	吸烟史/例(%)	高血压/例(%)	冠心病/例(%)	脑血管病/例(%)	TBI
观察组	44	70.95±7.70	26/18	31(70.45)	21(47.73)	12(27.27)	4(9.09)	0.83±0.14
对照组	42	71.12±6.52	20/22	27(64.29)	20(47.62)	11(26.19)	5(11.90)	0.86±0.15

### 2.2 两组患者治疗前后溃疡愈合率、溃疡面积、溃疡深度、中医证候评分比较 两组患者治疗前溃疡面积、溃疡深度、中医证候评分差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者溃疡面积、溃疡

深度、中医证候积分均显著降低( $P < 0.01$ )。与对照组治疗后比较,观察组的溃疡愈合率显著升高( $P < 0.01$ ),观察组溃疡面积、溃疡深度、中医证候评分均显著降低( $P < 0.01$ )。见表3。

表3 两组患者治疗前后溃疡愈合率、溃疡面积、溃疡深度、中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of ulcer healing rate, ulcer area, ulcer depth, and traditional Chinese medicine syndrome score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	溃疡愈合率/%	溃疡面积/cm <sup>2</sup>	溃疡深度/cm	中医证候评分/分
观察组	44	治疗前		5.23±1.60	0.81±0.16	20.68±2.82
		治疗后	79.41±10.68	1.09±0.58 <sup>1,2)</sup>	0.15±0.08 <sup>1,2)</sup>	4.05±1.88 <sup>1,2)</sup>
对照组	42	治疗前		5.14±1.68	0.83±0.15	20.55±2.66
		治疗后	63.57±23.62 <sup>2)</sup>	1.77±0.75 <sup>1)</sup>	0.18±0.09 <sup>1)</sup>	6.43±2.69 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表4-表6同)

### 2.3 两组患者治疗前后VAS疼痛评分、经皮氧分压、创面血流量比较 两组患者治疗前VAS疼痛评分、经皮氧分压、创面血流量差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,两组治疗后VAS疼痛评分降低、经皮氧分压和创面血流量均显著升高( $P < 0.01$ )。与对照组治疗后比较,观察组对VAS疼痛评分、经皮氧分压、创面血流量均显著升高( $P < 0.01$ )。见表4。

后CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P < 0.01$ )。与对照组治疗后比较,观察组对CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P < 0.01$ )。见表5。

### 2.4 两组患者治疗前后CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较 两组患者治疗前CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者治疗

### 2.5 两组患者治疗前后VEGF、TGF- $\beta_1$ 、b-FGF水平比较 两组患者治疗前VEGF、TGF- $\beta_1$ 、b-FGF水平差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者治疗后VEGF、b-FGF水平升高,TGF- $\beta_1$ 水平降低( $P < 0.01$ )。与对照组治疗后比较,观察组VEGF、TGF- $\beta_1$ 、b-FGF水平均显著升高( $P < 0.01$ )。见表6。

### 2.6 两组患者不良事件情况观察比较 研究过程

表4 两组患者治疗前后VAS疼痛评分、经皮氧分压、创面血流量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of VAS score, percutaneous oxygen partial pressure and wound blood flow were compared between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	VAS疼痛评分/分	经皮氧分压/mmHg	创面血流量/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
观察组	44	治疗前	5.45±0.73	25.14±4.44	0.66±0.08
		治疗后	1.52±0.95 <sup>1,2)</sup>	31.98±5.07 <sup>1,2)</sup>	0.79±0.06 <sup>1,2)</sup>
对照组	42	治疗前	5.69±0.78	24.60±4.76	0.64±0.09
		治疗后	2.29±0.94 <sup>1)</sup>	28.69±4.38 <sup>1)</sup>	0.76±0.06 <sup>1)</sup>

表5 两组患者治疗前后CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
观察组	44	治疗前	22.68±2.18	21.13±2.05	17.18±1.16
		治疗后	12.53±1.50 <sup>1,2)</sup>	8.56±1.20 <sup>1,2)</sup>	9.60±1.43 <sup>1,2)</sup>
对照组	42	治疗前	23.16±2.39	21.09±2.36	17.07±1.35
		治疗后	13.88±1.89 <sup>1)</sup>	10.95±1.30 <sup>1)</sup>	10.74±1.47 <sup>1)</sup>

表6 两组患者治疗前后VEGF、TGF- $\beta_1$ 、b-FGF水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of VEGF, TGF- $\beta_1$  and b-FGF levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	VEGF	TGF- $\beta_1$	b-FGF
观察组	44	治疗前	106.09±12.51	319.45±13.93	92.07±9.91
		治疗后	124.07±13.87 <sup>1,2)</sup>	228.24±18.48 <sup>1,2)</sup>	122.18±12.02 <sup>1,2)</sup>
对照组	42	治疗前	107.07±12.34	322.15±13.79	89.79±8.63
		治疗后	114.82±12.26 <sup>1)</sup>	278.52±15.33 <sup>1)</sup>	113.12±12.26 <sup>1)</sup>

中两组患者未见严重不良反应,经处理后均好转。两组患者血尿常规、肝肾功能等安全性指标治疗前后及组间对比差异均无统计学意义。不良事件差异无统计学意义。见表7。

表7 两组患者不良事件情况观察比较

Table 7 Comparison of adverse events between two groups 例

组别	例数	过敏	创面大量出血	疼痛、烧灼等	其他不良事件
观察组	44	1	0	1	0
对照组	42	1	2	1	1

2.7 两组患者终点事件情况观察比较 研究过程中,观察组中3例进行腔内治疗,对照组中1例出现溃疡面积扩大,3例进行腔内治疗,1例进行截趾。两组患者各项终点事件及复合终点事件发生情况均无统计学意义。见表8。

### 3 讨论

糖尿病足溃疡是糖尿病的严重并发症,研究结

表8 两组患者终点事件情况观察比较

Table 8 Observation and comparison of endpoint events between two groups 例

组别	例数	溃疡面积扩大	腔内治疗	截肢(截趾)	死亡	复合终点事件
观察组	44	0	3	0	0	3
对照组	42	1	3	1	0	5

果显示,糖尿病足溃疡已经成为糖尿病患者住院治疗的最大单一因素。而糖尿病足溃疡一旦发生截肢,患者的5年死亡率高达44%~68%,高于乳腺癌、前列腺癌、结肠癌三者5年死亡率之和<sup>[28-29]</sup>。糖尿病足溃疡患者一旦进展到Wagner 4级,截肢率会数倍增高,疾病进入几乎不可逆转的阶段。而Wagner 2~3级糖尿病足患者正处于溃疡逐步加深的疾病转折点,同时糖尿病足溃疡患者在此阶段会在一定程度上认识到疾病的严重性,就诊概率最高。因此,Wagner 2~3级糖尿病足溃疡是目前糖尿病足治疗和预防截肢的重要节点。

糖尿病足溃疡经常合并严重的周围神经病变、周围血管病变及严重的足部感染,针对糖尿病足溃疡的治疗更应对这些阻碍溃疡愈合的因素有清晰的认识,而促进糖尿病足溃疡愈合的第一步就是充分暴露这些因素并逐一进行祛除。只有当这些因素逐渐减少,糖尿病足的治疗才能更加聚焦在溃疡本身。糖尿病足溃疡难愈的原因主要在于溃疡局部的气血的不足和“毒”“瘀”病理产物的清除。由于“毒”“瘀”的存在,周身气血运行难以到达溃疡局部,因此外治对于糖尿病足溃疡愈合有着无可替代的作用<sup>[30-31]</sup>。煨脓长肉外治方案一方面通过外用药物局部填充提脓祛腐拔毒,增加局部脓液的渗出,使“邪”有出路;另一方面将有针对性的中医清创方式可控的清除坏死组织,通过机械清创和化学清创联合的方法助力坏死组织的液化、为创面肉芽增生、表皮的生长提供条件。其关键是液化坏死组织,增强创面组织的抗感染能力,同时改善局部微循环及创面血管再生、细胞代谢的微环境。紫朱软膏由黄芪、紫草、朱砂、龙血竭、阿胶、冰片六味中药组成,方中黄芪、阿胶补益气血,朱砂、龙血竭解毒生肌,紫草、冰片清热凉血,诸药共奏煨脓长肉、补虚生肌之效。同时中药填充术通过局部加压增加中药与溃疡局部的接触,刺激药物渗透。方案针对不同类型溃疡采用不同的清创方式,进一步为药物吸收扫清障碍,例如针对溃疡创面肉芽的水肿使用搔刮等清创技巧激活局部气血,针对创面及创周组

织角化老化等情况使用中药切割蚕食等方法清除药物吸收的屏障。

国内外多项研究显示糖尿病足溃疡患者溃疡发生发展过程中伴随着炎症因子、生长因子的表达异常,如CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、VEGF、b-FGF的显著增高,TGF- $\beta_1$ 的显著降低<sup>[32-34]</sup>。而VEGF、TGF- $\beta_1$ 、b-FGF对于成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖有重要的作用。本次研究显示煨脓长肉外治方案能够不同程度改善上述指标,与文献报道结果相吻合。

如何能够打破糖尿病足溃疡局部微循环障碍、炎症期延长、坏死负荷等恶性循环是溃疡愈合的关键。经皮氧分压和创面血流检测作为目前微循环检测最先进的办法,其研究结果也证实了煨脓长肉外治方案对溃疡局部微循环障碍的改善<sup>[35-36]</sup>。此外,煨脓长肉外治方案中采用的中医蚕食术清创方式更加缓和,配合外用药物提供的创面局部湿性环境,能够最大程度保护创面新生的肉芽组织,避免对神经末梢产生强刺激。这一点也在VAS评分显著降低的研究结果中得到证实。

本次临床研究采用随机、阳性对照、第三方疗效评价的设计,对煨脓长肉外治方案治疗Wagner 2~3级糖尿病足溃疡的有效性和安全性进行了客观评价。研究表明煨脓长肉外治方案不仅能够极大程度减小糖尿病足溃疡的面积和深度,提高溃疡的愈合率,同时能够显著减轻患者疼痛,提高溃疡局部的微循环血流供应,其作用机制可能与降低创面局部的炎症反应,改善成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖功能有关。同时在保证安全性的前提下,综合的治疗效果明显优于阳性对照治疗方案。为煨脓长肉外治方案的进一步推广提供了临床证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.

[2] 邓明群,潘琦,肖新华,等.《中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)》解读[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11):954-959.

[3] JEON B J, CHOI H J, KANG J S, et al. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation[J]. Int Wound J, 2017, 14(3):537-545.

[4] OYIBO S O, JUDE E B, TARAWNEH I, et al. A

comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: The Wagner and the University of Texas wound classification systems[J]. Diabetes Care, 2001, 24(1):84-88.

[5] 刘畅,孙爽,陶立波. 寡糖类敷料与非寡糖类敷料对比治疗糖尿病足溃疡的卫生经济学评价[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(12):1160-1165.

[6] 房晨斐,水润英,白姣姣,等. 集束化减压技术在糖尿病足神经性溃疡患者中的护理体会[J]. 上海护理, 2021, 21(12):43-45.

[7] 钟云雪,李莉,王达利,等. 扩创联合抗生素骨水泥在严重感染糖尿病足溃疡治疗中的应用研究[J]. 中华损伤与修复杂志:电子版, 2022, 17(1):60-64.

[8] 李颜沁,胥学冰,张华,等. 蔗糖八硫酸盐敷料在治疗糖尿病足溃疡慢性伤口中的获益研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(12):1190-1192.

[9] 屈姣姣,周红梅,郭中书. 封闭负压疗法联合清创游离植皮治疗糖尿病足溃疡的效果[J]. 当代医学, 2021, 27(35):61-63.

[10] 黄洁雅,陈丽,周忠志,等. 解毒生肌膏对糖尿病溃疡大鼠创面局部IL-6、TNF- $\alpha$ 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10):1567-1571.

[11] 吴黎,郭卉,杨易森,等. 回阳生肌膏治疗糖尿病足溃疡的作用机制探讨[J]. 北京中医药, 2021, 40(9):956-962.

[12] 陈盛业,甘宇. 生肌玉红膏对大鼠糖尿病足溃疡组织bFGF、HIF-1 $\alpha$ 及VEGF表达的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(9):23-26.

[13] 杨沙丽,何春红. 益气活络生肌汤口服联合复方黄柏液外洗对糖尿病足溃疡患者周围神经感觉阈值及炎症指标的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(4):459-461.

[14] 徐旭英,杨博华,赵进喜,等. 论糖尿病足中医外治法及其实践[J]. 北京中医药, 2021, 40(12):1336-1339.

[15] 侯小丽,徐俊,王鹏华,等. 复方黄柏液辅助治疗糖尿病足溃疡的临床疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4):159-163.

[16] 王丽翔,陆姿赢,柳国斌. 紫朱软膏外用治疗下肢慢性溃疡疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(10):81-83.

[17] 韩强,柳国斌,秦亮,等. 紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及NF- $\kappa$ B/JNK/PI3K信号表达的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(2):226-234.

[18] 陆灏,倪青,柳国斌,等. 糖尿病足病中医病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(12):1099-1104.

[19] 李文惠,王丽翔,何伟,等. 紫朱软膏对糖尿病缺血性溃疡愈合中miRNAs影响的研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1):151-154.

- [20] 王丽翔,李文惠,柳国斌. 紫朱软膏对糖尿病非缺血型溃疡愈合及相关炎症因子的干预作用[J]. 四川中医, 2018, 36(6): 69-71.
- [21] 胡啸明,黄仁燕,韩强,等. 紫朱软膏对急性创面愈合过程中IL-1 $\beta$ 、MMP-9和TGF- $\beta$ 的作用及自噬相关性研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(11): 1-9.
- [22] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 19-27.
- [23] 李友山,刘凤桐,杜玉清,等. 银芪软膏外治糖尿病足溃疡对创面形态及生长因子的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1217-1221.
- [24] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第1版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(5): 379-402.
- [25] 李创,鞠上,杨博华,等. 羧甲基壳聚糖生物胶液负压滴灌治疗糖尿病足溃疡的疗效[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(3): 222-226.
- [26] 杜玉青,连晓彤,李创,等. 液体伤口敷料联合负压滴灌治疗糖尿病足感染的临床效果观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(1): 52-57.
- [27] 黄仁燕,柳国斌. 中医特色外治方案治疗Wagner2~4级糖尿病足溃疡临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2117-2120.
- [28] Diabetics with Amputation Study Group Chinese Diabetes Society. Clinical characteristics and medical costs of diabetics with amputation at central urban hospitals in China[J]. CMJ, 2012, 92(4): 224-227.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [30] 樊炜静,柳国斌. 从气血理论探讨难愈性创面的中医药防治[J]. 中医药学报, 2020, 48(5): 6-8.
- [31] 肖长栓,刘娅平,孙奎,杨景哲,陈红雨. 复方黄柏液涂剂对深II度烧伤创面的干预作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 102-110.
- [32] 王广勇,马萍,王菲菲,等. 当归补血汤合二妙散对糖尿病足患者疼痛程度及TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、COX-2水平的干预作用[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-7 [2022-01-15]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20220107.1025.003.html>.
- [33] 王雪,王伟,王萍,等,刘淑梅. 糖尿病足感染患者血清miRNA表达与创面修复因子及免疫功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(22): 3422-3426.
- [34] 方金赢. 炎症反应抑制对糖尿病足溃疡患者血清血管生长因子、炎症因子的影响研究[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(11): 1700-1702.
- [35] 王春梅,贾建国,庞书勤,等. 糖尿病患者足背经皮氧分压结果的分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(11): 814-817.
- [36] 李小红,杨彩哲,朱迪,等. 经皮氧分压预测糖尿病足愈合的价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(14): 1684-1688.

[责任编辑 王鑫]