

前列地尔脂微球注射液联合银离子敷料治疗糖尿病足的临床观察

勾煜成*,曾毅文#,李文君,王建敏,廖娟(重庆医科大学附属永川医院,重庆 402160)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0714-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.13

摘要 目的:观察前列地尔脂微球注射液联合银离子敷料治疗糖尿病足的临床疗效和安全性。方法:将104例2型糖尿病患者按随机数字表法均分为治疗组和对照组。治疗组患者给予前列地尔脂微球注射液10 μg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,qd;足部溃疡给予0.9%氯化钠清洗后,按溃疡面积给予爱康肤银离子敷料贴于创面。对照组患者给予丹参注射液20 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,qd,足部溃疡给予0.9%氯化钠清洗后,用碘伏、双氧水消毒杀菌,创面用无菌纱布覆盖并固定于创面。两周为1个疗程,两组患者均治疗2个疗程。观察所有患者的临床疗效及治疗前后血液流变学、胫后神经传导速度、足部动脉血流速度、踝动脉/肱动脉(ABI)值、溃疡面分泌物细菌培养结果、换药次数及不良反应发生情况。结果:治疗组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血浆黏度、血小板聚集率、纤维蛋白原均低于同组治疗前,且治疗组低于对照组;胫后神经传导速度、足部动脉血流速度、ABI值及溃疡面分泌物细菌阴性例数均显著高于同组治疗前,且治疗组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者换药次数显著少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。除治疗组患者出现1例左上肢静脉炎外,其他患者均未见明显不良反应发生。结论:前列地尔脂微球注射液联合银离子敷料治疗糖尿病足,疗效显著,且安全性较好。

关键词 前列地尔;脂微球载体;银离子敷料;糖尿病足

Clinical Observation of Alprostadil Lipid Microsphere Injection Combined with Silver Ion Dressing on Diabetic Foot

GOU Yu-cheng, ZENG Yi-wen, LI Wen-jun, WANG Jian-min, LIAO Juan (Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Alprostadil lipid microsphere injection combined with silver ion dressing on diabetic foot. METHODS: 104 patients with type 2 diabetes were randomly divided into therapy group and control group. Therapy group received Alprostadil lipid microsphere injection 10 μg diluted in 0.9% Sodium chloride injection 100 ml intravenously, once a day; cleaning the diabetic foot ulcer with 0.9% sodium chloride followed by Aikangfu silver ions dressing on the wound according to ulcer area. Control group received Danshen injection 20 ml diluted in 0.9% Sodium chloride injection 250 ml intravenously once a day; cleaning the diabetic foot ulcer with 0.9% sodium chloride, disinfecting with iodophor and hydrogen peroxide followed by sterile gauze covering and fixing the wound. Both groups were treated for 2 courses, 2 weeks as a course. Clinical efficacy, hemorrheology, posterior tibial nerve conduction velocity, foot artery blood flow velocity, ankle/brachial index (ABI), bacterial culture results of secretion from ulcer surface, the frequency of dressing change and ADR of all patients were observed before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of therapy group is significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). After treatment, blood viscosity, platelet aggregation rate and fibrinogen concentration of 2 groups were all lower than before, and those of therapy group were lower than those of control group; while posterior tibial nerve conduction velocity, artery blood flow velocity, ABI and negative culture results of secretion from ulcer surface in two groups after treatment were higher before, and those of therapy group were higher than those of control group; there were statistical significance ($P<0.05$). The times of dressing change in therapy group were significantly less than in control group; there were statistical significance ($P<0.05$). A patient suffered from left upper limb phlebitis in therapy group, and no other obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Alprostadil lipid microsphere injection combined with silver ion dressing is effective and safe in the treatment of diabetic foot.

KEYWORDS Alprostadil injection; Lipid microsphere; Silver ion dressing; Diabetic foot

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,糖尿病足是一种严重的糖尿病慢性并发症。该病系因糖尿病血管病变和/或神经病变和感染等因素,导致糖尿病患者足或下肢组织

被破坏的一种病变。其不仅严重影响患者生活质量,甚至危及患者生命。糖尿病足患者截肢的总人数占总截肢人数的60%,其中80%为足部溃疡恶化引起^[1]。目前,临床治疗以改善患者血液微循环、营养周围神经和局部清创加传统换药为主,但治疗效果并不理想。前列地尔(脂微球载体,Lipo-PGE₁)具有改善微循环,营养神经的作用,银离子敷料具有杀菌抗感染的作用。在本研究中,笔者观察了前列地尔脂微球注射液

* 药师。研究方向:医院药学。电话:023-85382972。E-mail: 276663138@qq.com

通信作者:医师。研究方向:内分泌。电话:023-85381651。E-mail: 247198966@qq.com

联合银离子敷料治疗糖尿病足的疗效和安全性,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年3月—2013年8月收治的2型糖尿病患者104例。纳入标准:(1)所有患者均符合世界卫生组织(WHO)定义的糖尿病足诊断标准;(2)足部溃疡按瓦格纳(Wagner)分级^[2]为I~IV级。排除标准:严重心力衰竭及有出血倾向患者。按随机数字表法将所有患者均分为治疗组和对照组。治疗组男性28例,女性24例;年龄37~83岁,平均(52.57±4.64)岁;Wagner分级I级15例,II级21例,III级11例,IV级5例;糖尿病病程5~17年,平均(13.21±1.13)年。对照组男性29例,女性23例;年龄38~83岁,平均(51.37±3.28)岁;Wagner分级I级16例,II级21例,III级10例,IV级5例;糖尿病病程4~17年,平均(13.19±1.12)年。两组患者性别、年龄、病程、Wagner分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均给予糖尿病饮食、胰岛素降血糖、糖尿病教育等常规治疗。在此基础上,治疗组患者给予前列地尔脂微球注射液(哈药集团生物工程股份有限公司)10 μg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,qd;足部溃疡给予0.9%氯化钠清洗后,根据溃疡面积给予爱康肤银离子敷料(美国康维德公司,规格:4 cm×20 cm)贴于创面,用无菌纱布覆盖并妥善固定,根据黏附在敷料上的渗液情况,确定是否换药。对照组患者给予丹参注射液(四川升和制药有限公司)20 ml,加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,qd;足部溃疡给予0.9%氯化钠清洗后,用碘伏、双氧水消毒杀菌,创面外用无菌纱布覆盖并妥善固定,根据最外层纱布的渗液情况,确定是否换药。两周为一个疗程,两组患者均治疗2个疗程。

1.3 观察指标

观察所有患者治疗前后溃疡面积、血液流变学、胫后神经传导速度、足背动脉血流速度、踝动脉/肱动脉(ABI)值、溃疡面分泌物细菌培养(分别取治疗前、治疗14 d后、治疗28 d后溃疡面分泌物做细菌培养)结果、换药次数及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[3-4]

以溃疡面愈合率进行疗效判定。痊愈:愈合率为100%;显效:愈合率≥90%;有效:愈合率≥40%且<90%;无效:愈合率<40%。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%;总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验和秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组患者总有效率显著高于对照组患者,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率, %
治疗组	52	10(19.23)	24(46.15)	16(30.77)	2(3.85)	96.15
对照组	52	3(5.77)	7(13.46)	29(55.77)	13(25.00)	75.00

2.2 两组患者治疗前后血液流变学比较

治疗前,两组患者各血液流变学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血浆黏度、血小板聚集率、纤维蛋白原均显著低于同组治疗前,且治疗组低于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血液流变学比较($\bar{x}±s$)

Tab 2 Comparison of hemorrheology between 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	n	血浆黏度, mPa·s		血小板聚集率, %		纤维蛋白原, g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	52	1.92±0.29	1.39±0.26**	62.86±7.15	40.89±5.95**	4.09±0.23	3.07±0.26**
对照组	52	1.93±0.20	1.84±0.23	62.73±6.64	59.19±4.35	4.08±0.25	3.95±0.30

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

vs. same group before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后胫后神经传导速度、足部动脉血流速度及ABI值比较

治疗前,两组患者胫后神经传导速度、足部动脉血流速度及ABI值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者3项指标均显著高于同组治疗前,且治疗组高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后胫后神经传导速度、足部动脉血流速度及ABI值比较($\bar{x}±s$)

Tab 3 Comparison of nerve conduction velocity, foot artery blood flow velocity and ABI between 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	n	胫后神经传导速度, m/s		足部动脉血流速度, cm/s		ABI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	52	41.35±1.24	49.95±1.65**	37.72±0.67	41.70±1.26**	0.82±0.05	1.03±0.07**
对照组	52	41.51±1.35	46.21±1.06	37.97±1.05	40.20±0.98	0.82±0.05	0.88±0.05

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

vs. same group before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: # $P<0.05$

2.4 两组患者换药次数及治疗前后溃疡面分泌物细菌培养结果比较

治疗组患者换药次数显著少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者溃疡面分泌物细菌培养结果比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d、28 d后,溃疡面分泌物细菌阴性例数均显著高于同组治疗前,且治疗组高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

除治疗组患者出现1例左上肢静脉炎外,其他患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

糖尿病足为糖尿病下肢血管及神经病变合并感染所致。

表4 两组患者换药次数和治疗前后溃疡面分泌物细菌培养结果比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the times of dressing change and bacterial culture of secretion from ulcer surface between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	换药次数,次	溃疡面分泌物细菌培养结果,阴性		
			治疗前,例	治疗后14 d,例	治疗后28 d,例
治疗组	52	9 ^a	5	43 ^{**}	49 ^{**}
对照组	52	27	6	23 [*]	19 [*]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同期对照组治疗后比较: ^a $P < 0.05$; 与对照组比较: ^b $P < 0.05$

vs. same group before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment in the same time: ^a $P < 0.05$; vs. control group: ^b $P < 0.05$

目前,国内、外糖尿病周围神经病变的临床治疗方案尚未统一^[6],因此探索一种安全、高效的糖尿病足治疗方案已成为临床研究的重点。有研究认为,糖尿病足主要是因糖尿病患者内分泌紊乱、微量元素平衡失调、血流变学异常、血小板黏附聚集以及前列环素合成减少和血栓素生成增多而引起动脉闭塞,从而导致下肢缺血^[6]。

前列地尔(脂微球载体)主要成分为前列腺素 E₁(PGE₁),其可通过抑制血管平滑肌细胞的钙离子(Ca²⁺),减小血管交感神经释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌细胞舒张,激活腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷(cAMP)升高,抑制血栓素 A₂(TXA₂)释放,抑制血小板黏附聚集,从而起到防止血栓形成的作用。与其他扩张血管药物及传统的前列地尔相比,前列地尔(脂微球载体)具有以下优势^[7]:(1)靶向性:脂微球聚集在病变部位;(2)持续性:以脂微球作为保护屏障,PGE₁在体内的灭活时间显著降低;(3)高效性:仅需传统前列地尔剂量的1/10,疗效却更高。此外,还具有改善微循环,防止动脉硬化的功能。该药适应证为治疗慢性动脉闭塞症引起的四肢溃疡及微小血管循环障碍引起的四肢静息疼痛,可改善心脑血管微循环障碍^[8]。本研究结果显示,治疗组患者总有效率显著高于对照组;治疗后两组患者胫后神经传导速度、足部动脉血流速度及ABI值均显著高于同组治疗前,且治疗组高于对照组,两组比较差异均有统计学意义。表明治疗组患者给予较少剂量的前列地尔(脂微球载体),可持续作用于患者的病变部位,改善微循环,促进溃疡面愈合。有研究显示,前列地尔能有效改善神经传导速度^[9],张晶等^[10]报道前列地尔可改善浅神经感觉传导速度和足部动脉血流速度,王彦等^[11]研究发现ABI值越高,周围神经病变和足部溃疡的发生率越低,与本研究结果一致。

本研究结果还显示,治疗组患者换药次数显著少于对照组;治疗14 d、28 d后溃疡面分泌物细菌阴性例数均显著高于同组治疗前,且治疗组高于对照组,两组比较差异均有统计学意义。表明糖尿病足溃疡面给予逐次清创,可以去除糖尿病足的细菌性、坏死性、细胞负荷性^[12]。银离子敷料是一种银离子(Ag⁺)与活性银相结合的全新银形态,具有杀灭和抑制细菌的作用,并能持续提供一定浓度的动态活性银,杀菌活性可持续7 d^[13];此外,银离子有抑制细菌的功能,有助于给创面提供一个抗菌环境^[14]。银离子敷料属于亲水性敷料,可吸收自身重量25倍的液体,强大的吸附功能可使其充分吸收渗液,有效防

止足部周围皮肤的浸润,减少交叉感染,从而加快伤口的愈合,达到减少换药次数、减轻患者痛苦的目的。有研究表明,银离子敷料的抗菌效果显著高于碘伏及双氧水,可有效控制局部感染,含有银离子成分的抗菌敷料是治疗早期伤口感染的首选药物^[15]。安全性方面,两组均表现出较好的安全性。

综上所述,前列地尔脂微球注射液联合银离子敷料治疗糖尿病足,疗效和安全性均较好。由于纳入观察的样本较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Malik RA, Tesfaye S, Ziegler D. Medical strategies to reduce amputation in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(8):893.
- [2] Berry RM, Raleigh ED. Diabetic foot care in a long-term facility[J]. *J Gerontol Nurs*, 2004, 30(4):8.
- [3] Meaume S, Couilliet D, Vin F. Prognostic factors for venous ulcer healing in a non-selected population of ambulatory patients[J]. *J Wound Care*, 2005, 14(1):31.
- [4] Ogbonnaya IS, Olaitan PB. Dog bite of the face in an adult Nigerian--a case report[J]. *Niger J Med*, 2005, 14(1):95.
- [5] 佟爱华.前列地尔联合甲钴胺辅治糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(17):15.
- [6] 李爱珍.前列地尔治疗糖尿病足的临床疗效观察[J]. *内蒙古医学杂志*, 2010, 42(5):543.
- [7] 马东波.前列地尔(脂微球载体制剂)治疗糖尿病足疗效观察[J]. *河北医药*, 2013, 35(1):100.
- [8] 汤晟凌,梁晓美,张国勇.前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(25):2383.
- [9] 钱峰,李辛,祝应俊,等.前列地尔治疗2型糖尿病周围神经病变临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(1):31.
- [10] 张晶,张丹丹,董群.前列地尔脂微球注射液与糖脂平颗粒剂合用治疗糖尿病足临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(6):1339.
- [11] 王彦,陈兵.踝肱压指数与趾肱压指数在评估糖尿病患者下肢血供中的意义[J]. *重庆医学*, 2004, 33(4):591.
- [12] 王金文,严祥,滕永军.银离子敷料联合水凝胶局部治疗糖尿病足创面[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(6):749.
- [13] Jones SA, Bowler PG, Walker M, et al. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing[J]. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(3):288.
- [14] Bowler PG, Jones SA, Walker M, et al. Microbicidal properties of a silver-containing hydrofiber dressing against a variety of burn wound pathogens[J]. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25(2):192.
- [15] 秦益民.含银医用敷料的抗菌性能及生物活性[J]. *纺织学报*, 2006, 27(11):113.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-11-25)