

湿润烧伤膏对 Wagner 2 ~ 3 级糖尿病足患者神经修复的作用研究

Effect of MEBO on Nerve Repair in Patients with Wagner Grade 2 – 3 Diabetic Foot

李 平 魏翠艳

Li Ping, Wei Cuiyan

作者单位: 476600 河南 永城, 永城市人民医院

通信作者: 李平, Email: ychlb2009@163.com

Affiliation: The People's Hospital of Yongcheng, Yongcheng City, Henan 476600, China

Corresponding author: Li Ping, Email: ychlb2009@163.com

【摘要】 目的 对比分析湿润烧伤膏与外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子对 Wagner 2 ~ 3 级糖尿病足患者的神经修复作用。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月永城市人民医院收治的 156 例 Wagner 2 ~ 3 级糖尿病足患者作为研究对象, 并按照随机数表法将其随机分为研究组与对照组, 每组 78 例。研究组患者局部创面于外科清创后行湿润烧伤膏换药治疗, 对照组患者局部创面于外科清创后行外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗, 对比观察两组患者神经病变评分、腓总神经传导速度、氧化应激水平变化情况 & 临床疗效。**结果** 治疗 14、28 d 时, 两组患者密歇根神经病变筛选法 (MNSI) 评分及总症状评分法 (TSS) 评分均降低, 腓总神经运动传导速度 (MCV) 及感觉传导速度 (SCV) 均升高, 且两组间无明显差异 (14 d: $t = 0.358$ 、 2.747 、 0.498 、 0.546 , $P = 0.721$ 、 0.457 、 0.619 、 0.586 ; 28 d: $t = 0.495$ 、 0.432 、 0.340 、 0.476 , $P = 0.621$ 、 0.667 、 0.735 、 0.635); 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平均明显升高、丙二醛 (MDA) 水平均明显降低, 且研究组患者 SOD 水平明显高于对照组 ($t = 2.082$ 、 2.581 , $P = 0.039$ 、 0.011), MDA 水平明显低于对照组 ($t = 2.608$ 、 2.294 , $P = 0.010$ 、 0.023)。治疗 28 d 时, 研究组患者临床疗效与对照组无明显差异 ($Z = -0.675$, $P = 0.500$)。**结论** 湿润烧伤膏可有效促进糖尿病足患者的神经修复, 进而加快创面愈合, 且抑制机体氧化应激反应可能是其部分作用机制。

【关键词】 湿润烧伤膏; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子; 糖尿病足; 神经; 修复; 氧化应激

【标志符】 doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2021.02.004

【文章类型】 临床应用

【Abstract】 Objective To compare and analyze the nerve repair effect of MEBO and externally-used recombinant bovine basic fibroblast growth factor (rbFGF) gel on patients with Wagner grade 2 – 3 diabetic foot. **Methods** 156 patients with Wagner grade 2 – 3 diabetic foot, admitted to The People's Hospital of Yongcheng from September 2017 to September 2019, were selected as the research subjects to be divided, according to the random number table, into a study group and a control group, 78 cases each group. After surgical debridement, the patients in the study group were treated with MEBO, while the patients in the control group with rbFGF gel. The score of neuropathy, conduction velocity of common peroneal nerve, changes in oxidative stress level and clinical efficacy in the two groups were compared and observed. **Results** On

day 14 and day 28 of treatment, the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) scores and Total Symptom Score (TSS) all decreased in the two groups, and motor conduction velocity (MCV) and sensory conduction velocity (SCV) of common peroneal nerve all elevated, and the differences between the two groups were not statistically significant (day 14: $t=0.358, 2.747, 0.498$ and $0.546, P=0.721, 0.457, 0.619$ and 0.586 ; day 28: $t=0.495, 0.432, 0.340$ and $0.476, P=0.621, 0.667, 0.735$ and 0.635). The levels of superoxide dismutase (SOD) in the both groups increased substantially while the levels of malondialdehyde (MDA) declined significantly. Moreover, the SOD levels in the study group were significantly higher than that in the control group ($t=2.082, 2.581, P=0.039, 0.011$), the MDA levels were significantly lower than that in the control group ($t=2.608, 2.294, P=0.010, 0.023$). On day 28 of treatment, there was no significant difference in terms of clinical efficacy between the two groups ($Z=-0.675, P=0.500$). **Conclusion** MEBO can help repair the nerves of patients with diabetic foot, thereby speeding up wound healing process. Inhibiting oxidative stress response in such patients may be part of its mechanism of action.

【Key words】 MEBO; Recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel; Diabetic foot; Nerve; Repair; Oxidative stress

糖尿病足是糖尿病患者因下肢血管与周围神经病变导致的足部软组织破溃坏死，严重时可危及患者生命^[1]。流行病学研究资料显示，近年来随着人口老龄化的加剧及人们生活水平的提高致使糖尿病发病率不断升高，由此导致的糖尿病足发病率也呈逐年升高的趋势，且一旦治疗不及时或治疗不当可最终发展至截肢^[2]；因糖尿病足截肢者约占非创伤截肢患者的 50% 以上，糖尿病足已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因^[3]。随着研究的不断深入，有研究学者指出约 50% 的糖尿病足由糖尿病导致的神经病变所致^[4]，修复病变神经已成为糖尿病足治疗的关键。笔者鉴于湿润烧伤膏在糖尿病足的治疗中取得了较为满意的临床疗效^[5-6]，但有关其对糖尿病足患者神经修复的作用研究却较少，故对其进行了相关研究，以期湿润烧伤膏的进一步临床应用提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月永城市人民医院收治的 156 例 Wagner 2 ~ 3 级糖尿病足患者作为研究对象，并按照随机数表法将其随机分为研究组与对照组，每组 78 例。两组患者性别、年龄、糖尿病病程等一般资料对比，差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)，具有可比性，详见表 1。本研究经永城市人民医院伦理委员会批准，且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：符合 2 型糖尿病及 Wagner 2 ~ 3 级糖尿病足的诊断标准，且为首次出现糖尿病足；年龄 ≥ 50 岁；对本研究知情，并自愿签署知情同意书。排除标准：血管闭塞引起的干性坏疽；下肢血管严重病变必须行截肢治疗；入院前 1 个月内接受

表 1 两组糖尿病足患者一般资料对比
Table 1 Comparison of general data of patients with diabetic foot between the two groups

组别 Group	例数 Number of cases	性别 (例) Gender (n)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) Age (year, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$) Duration of diabetes (year, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病足病程 (月, $\bar{x} \pm s$) Duration of diabetic foot (month, $\bar{x} \pm s$)	Wagner 分级 (例) Wagner classification (n)	
		男 Male	女 Female				2 级 Grade 2	3 级 Grade 3
研究组 Study group	78	52	26	67.50 $\pm$ 9.79	12.78 $\pm$ 4.10	55.29 $\pm$ 10.47	32	46
对照组 Control group	78	55	23	67.98 $\pm$ 11.10	13.27 $\pm$ 3.99	56.10 $\pm$ 12.26	35	43
χ^2/t 值 χ^2/t value		0.289		0.286	0.756	0.444	0.235	
P 值 P value		0.605		0.775	0.451	0.658	0.628	

注：研究组采用湿润烧伤膏治疗，对照组采用外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗
Note: Patients in the study group were treated with MEBO while patients in the control group were treated with recombinant bovine basic fibroblast growth factor (rbFGF) gel for external use

过生长因子、皮质类固醇激素等药物治疗；合并有恶性肿瘤或严重心肝肾等重要脏器功能障碍；合并有认知功能障碍性疾病；妊娠期及哺乳期女性；对本研究所用药物成分过敏或为过敏体质。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者入院后均给予强化糖尿病健康教育、调控血糖（空腹血糖 < 8.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖 < 11.0 mmol/L）、改善血液循环、营养神经、抗感染等全身综合治疗。与此同时，研究组患者局部创面于外科清创后均匀涂抹湿润烧伤膏，并依次覆盖湿润烧伤膏药纱及无菌纱布包扎，每天早晚各换药 1 次；对照组患者局部创面于外科清创后均匀涂抹外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶，并覆盖无菌纱布包扎，每天早晚各换药 1 次。

2.2 观察指标及评价标准

对比观察两组患者神经病变评分、腓总神经传导速度、氧化应激水平变化情况及临床疗效。

分别于入院时及治疗 14、28 d 时，采用密歇根神经病变筛选法（Michigan neuropathy screening instrument, MNSI）^[7]、总症状评分法（total symptom score, TSS）^[8] 评估患者神经病变程度，MNSI 共包含足外观、踝反射、拇趾振动觉 3 项，总分为 0 ~ 10 分，分值越高表示神经病变程度越重；TSS 共包含拇趾上行感觉、肢体共济失调、膝反射和踝反射、上肢症状、足部症状 5 项，总分为 0 ~ 19 分，分值越高表示神经病变程度越重。

分别于入院时及治疗 14、28 d 时，应用 Key-point 台式肌电诱发电位仪（美国尼高力仪器公司生产）检测患肢腓总神经运动传导速度（motor conduction velocity, MCV）及感觉传导速度（sensory conduction velocity, SCV）。

分别于入院时及治疗 14、28 d 时，抽取患者外周静脉血 5 mL，3000 r/min 离心 10 min 后，取上层血清，采用硫代巴比妥酸反应法检测超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）及丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平。

治疗 28 d 时，评估两组患者临床疗效：显效为创面愈合 75% 以上，有效为创面愈合 25% ~ 75%，无效为创面愈合 25% 以下，总有效率 = （显效例数 + 有效例数）/ 总例数 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学处理

将所得数据带入 SPSS 20.0 统计软件进行统计

学分析，符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示，组间两两比较采用独立样本 t 检验；计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验或等级资料的秩和检验；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者神经病变评分、神经传导速度及氧化应激水平对比

治疗前，两组患者 MNSI、TSS 评分，腓总神经 MCV、SCV 以及 SOD 与 MDA 水平均无明显差异（ P 均 > 0.05 ），具有可比性。治疗 14、28 d 时，两组患者 MNSI、TSS 评分均降低，腓总神经 MCV、SCV 均升高，且两组间无明显差异（ P 均 > 0.05 ）；SOD 水平明显升高、MDA 水平明显降低，且研究组患者 SOD 水平明显高于对照组（ P 均 < 0.05 ），MDA 水平明显低于对照组（ P 均 < 0.05 ），详见表 2。

3.2 两组患者临床疗效对比

治疗 28 d 时，研究组患者中显效 42 例、有效 33 例、无效 3 例，总有效率为 96.15%；对照组患者中显效 38 例、有效 36 例、无效 4 例，总有效率为 94.87%。两组患者临床疗效对比，差异无统计学意义（ $Z = -0.675$ ， $P = 0.500$ ）。

4 讨论

糖尿病周围神经病变为糖尿病患者并发糖尿病足的主要原因之一，且能够进一步导致糖尿病足继发感染及迁延不愈^[9]。糖尿病周围神经病变为周围神经组织及细胞脱髓鞘等导致的神经损伤和坏死，临床表现为运动及感觉功能障碍。研究数据显示，约 50% 的糖尿病患者患有周围神经病变^[10]。近年来，有研究学者将修复糖尿病患者病变神经作为预防和治疗糖尿病足的靶点，取得了一定成果，且笔者发现在糖尿病足治疗中取得显著疗效的湿润烧伤膏也可能参与了糖尿病足患者的神经修复过程，遂于本研究中对进行了深入分析。

随着糖尿病及其周围神经病变病理生理机制研究的不断深入，有研究学者认为氧化应激、细胞因子调节及活性异常、代谢异常、微循环障碍等多种因素与周围神经病变的发生及发展密切相关^[11-12]。如糖尿病患者糖代谢异常所致的晚期糖基化终末产物（advanced glycation end product, AGE）等多种代谢产物的生成除可通过增强炎症蛋白的表达而损伤周围神经组织中施万细胞、神经胶质细胞等神经细胞，致使营养并维持神经正常功能的胰岛素样生

表 2 两组糖尿病足患者神经病变评分、神经传导速度及氧化应激水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of neuropathy score, nerve conduction velocity and oxidative stress level of patients with diabetic foot between the two groups ($\bar{x} \pm s$)										
组别 Group	例数 Number of cases	MNSI 评分 (分) MNSI score (point)			TSS 评分 (分) TSS score (point)			MCV (m/s)		
		治疗前 Before treatment	14 d	28 d	治疗前 Before treatment	14 d	28 d	治疗前 Before treatment	14 d	28 d
研究组 Study group	78	5.34 ± 1.10	4.52 ± 2.08	3.57 ± 1.68	10.37 ± 3.45	8.73 ± 2.38	6.66 ± 1.98	39.31 ± 3.87	40.38 ± 4.57	41.54 ± 4.47
对照组 Control group	78	5.47 ± 2.69	4.64 ± 2.11	3.70 ± 1.60	9.98 ± 3.56	8.42 ± 2.79	6.80 ± 2.07	39.22 ± 3.66	40.02 ± 4.45	41.30 ± 4.36
t 值 t value		0.395	0.358	0.495	0.694	2.747	0.432	0.149	0.498	0.340
P 值 P value		0.693	0.721	0.621	0.488	0.457	0.667	0.882	0.619	0.735

组别 Group	例数 Number of cases	SCV (m/s)			SOD (U/L)			MDA (μmol/L)		
		治疗前 Before treatment	14 d	28 d	治疗前 Before treatment	14 d	28 d	治疗前 Before treatment	14 d	28 d
研究组 Study group	78	35.46 ± 4.55	36.65 ± 4.32	37.71 ± 4.55	26.01 ± 4.08	30.57 ± 4.38	35.81 ± 4.69	7.13 ± 1.14	5.38 ± 0.81	4.19 ± 0.65
对照组 Control group	78	35.61 ± 4.63	36.28 ± 4.14	37.37 ± 4.37	25.93 ± 4.16	29.05 ± 4.73	33.98 ± 4.15	7.21 ± 1.23	5.71 ± 0.77	4.44 ± 0.71
t 值 t value		0.204	0.546	0.476	0.121	2.082	2.581	0.421	2.608	2.294
P 值 P value		0.839	0.586	0.635	0.904	0.039	0.011	0.674	0.010	0.023

注：MNSI 为密歇根神经病变筛选法，TSS 为总症状评分法，MCV 为运动传导速度，SCV 为感觉传导速度，SOD 为超氧化物歧化酶，MDA 为丙二醛；研究组采用湿润烧伤膏治疗，对照组采用外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗

Note: MNSI - Michigan Neuropathy Screening Instrument, TSS - Total Symptom Score, MCV - Motor Conduction Velocity, SCV - Sensory Conduction Velocity, SOD - Superoxide Dismutase, MDA - Malondialdehyde. Patients in the study group were treated with MEBO while patients in the control group were treated with externally-used recombinant bovine basic fibroblast growth factor (rbFGF) gel

长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 以及神经营养因子-3 (neurotrophin 3, NT-3) 等分泌减少外, 还可通过升高活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平而破坏神经组织的结构及功能, 最终导致神经传导速度减慢^[13]。本研究通过对比湿润烧伤膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶对糖尿病足患者神经病变评分、腓总神经传导速度及氧化应激水平的影响发现, 湿润烧伤膏治疗组患者 MNSI、TSS 评分, 腓总神经 MCV、SCV 与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗组无明显差异, 但 SOD 水平明显高于重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗组, MDA 水平明显低于重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗组; 治疗 28 d 时, 两组患者临床疗效无明显差异。SOD 作为一种抗氧化金属酶, 能够通过激活超氧阴离子自由基歧化反应, 增加氧和过氧化氢的产生而参与机体氧化与抗氧化平衡的调节^[14]。MDA 作为膜脂过氧化的重要产物之

一, 可通过加剧细胞膜损伤而参与机体的氧化应激反应, 与膜脂过氧化程度呈正相关性^[15]。可见, 湿润烧伤膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶均可有效抑制糖尿病足患者的机体氧化应激反应, 从而改善患者的神经病变程度, 促进创面愈合。与治疗第 14、28 天, 患者 MNSI 评分及 TSS 评分较治疗前明显降低的结果相一致。其中, 碱性成纤维细胞生长因子能够通过旁分泌作用促进成纤维细胞及神经细胞的增殖分化, 进而促进损伤周围神经轴突残端再生分支, 修复损伤神经结构的功能已在临床研究中得以证实^[16]。而本研究结果足以证明, 湿润烧伤膏在糖尿病足患者神经修复过程中具有与碱性成纤维细胞生长因子同等的作用, 且湿润烧伤膏抑制糖尿病足患者机体氧化应激反应的作用效果更为显著, 与损伤神经修复程度及临床疗效的统计学分析结果未能一致, 可能与本研究样本量较小有关, 有待进一步深入研究探讨。

[3] 郭亚峰, 左百军, 张立康, 等. 犀角地黄汤联合创面清洗治疗糖尿病足 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25 (6): 934 – 937.

[4] 陈红英, 戴丽华, 汤春菊. 活血化瘀中药离子导入联合前列地尔注射液治疗 0 级糖尿病足疗效观察 [J]. 河北中医, 2019, 41 (7): 1030 – 1034.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 4 – 67.

[6] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南糖尿病足 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9 (19): 140 – 143.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 11.

[8] 李云平, 矫浩然, 王刚, 等. 关于糖尿病足溃疡中医证候疗效评价体系探讨 [J]. 天津中医药, 2012, 29 (3): 251 – 253.

[9] 罗晓燕. 中药熏洗方联合穴位艾灸治疗早期糖尿病足临床研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39 (8): 1077 – 1079.

[10] 单锋波, 高丽丽. 探讨中药内服并浸泡对糖尿病足的治疗作用 [J]. 双足与保健, 2019, 28 (19): 8 – 9, 12.

[11] 邹梅林, 谭甘露, 湛巧玲, 等. 中医辨证施护结合踝泵运动训练在糖尿病足患者的应用 [J]. 广西大学学报 (自然科学版), 2019, 44 (5): 1499 – 1504.

[12] 程学哲, 陈鹏, 杨海娜, 等. 芪丹通络汤联合封闭负压引流治疗糖尿病足临床疗效及对溃疡区微炎症状态、血管新生的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26 (12): 31 – 35.

[13] 陈明环. 糖尿病足患者主要照顾者心理一致感现状及其影响因素研究 [J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25 (34): 4505 – 4509.

[14] 侯世佳, 肖艳, 刘宏旭. 四黄膏联合甲钴胺治疗 0 – 1 级糖尿病足临床疗效的研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42 (10): 1340 – 1343.

[15] 王旭, 余明明. 活生肌汤联合自体骨髓干细胞移植对糖尿病足创面的修复作用研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40 (10): 1364 – 1366.

(收稿日期: 2020-01-13)

(上接 94 页)

综上所述, 湿润烧伤膏可有效促进糖尿病足患者的神经修复, 进而加快创面愈合, 能够达到与碱性成纤维细胞生长因子同等的效果, 且抑制机体氧化应激反应可能是其修复神经的作用机制之一, 值得进一步深入研究探讨。

参考文献

[1] 李琳琳, 霍磊, 李品川, 等. 糖尿病足病不同程度感染患者临床特点分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26 (2): 290 – 295.

[2] 苏瑜, 赵霞. 早期健康教育对于糖尿病足预后的效果研究 [J]. 新疆医学, 2014, 44 (12): 129 – 132.

[3] 潘国新. 糖尿病合并糖尿病足 12 例临床分析 [J]. 医药产业资讯, 2005, 2 (8): 43.

[4] 蒋雪松. 糖尿病足病的预防及护理 [J]. 河南预防医学杂志, 2005, 16 (2): 101, 106.

[5] 亓铸刚. 湿润烧伤膏配合中药足浴在 2 型糖尿病足治疗中的应用研究 [J]. 双足与保健, 2019, 28 (3): 21 – 22.

[6] 曹建辉, 杨秀军, 汤金波, 等. 美宝湿润烧伤膏联合高压氧治疗糖尿病足溃疡效果观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (15): 1638 – 1641.

[7] 杨晓玲. 糖尿病周围神经病变的相关因素分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18 (19): 77 – 78.

[8] 常湛, 冯红, 孟令华, 等. 不同评分法在糖尿病周围神经病变

诊断中的应用价值 [J]. 成都医学院学报, 2016, 11 (1): 65 – 68.

[9] 朱翠翠, 张社峰. 糖尿病周围神经病变中医临床研究进展 [J]. 中医研究, 2020, 33 (6): 75 – 78.

[10] 郑敏, 杜义斌, 陈必勤, 等. 中西医结合抗氧化应激对糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37 (2): 30 – 31.

[11] 王永闯, 肖兴军. 氧化应激在周围神经病变发病机制中的作用 [J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23 (1): 73 – 74, 封 3.

[12] 张倩, 梁晓春. 氧化应激与糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (11): 1000 – 1003.

[13] 高利娟. 2 型糖尿病大血管并发症与晚期糖基化终末产物和氧化应激水平的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.

[14] 符黄德, 舒清峰, 唐乾利, 等. MEBT/MEBO 对 Wagner II 级糖尿病足溃疡病人 28 d 创面愈合率及周围神经病变的影响研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40 (3): 209 – 212.

[15] 刘洋. 不同运动训练强度对小鼠血清 MDA 含量和 SOD 活性的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016 (12 上): 231 – 233.

[16] 符黄德, 葛斌, 唐乾利, 等. MEBT/MEBO 对 Wagner 2 级糖尿病足患者 MNSI 评分及患肢神经肌肉电生理的影响 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2018, 30 (5): 305 – 313.

(收稿日期: 2020-07-20)