

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0110-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.024



虎黄烧伤搽剂联合常规疗法治疗 Wagner 1 - 2 级糖尿病足临床观察*

王洪林¹, 沙前坤², 钱妍³, 彭期兵^{1△}

(1. 重庆医科大学附属大足医院, 重庆 402360; 2. 重庆央都生物研究院有限公司, 重庆 408000; 3. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨虎黄烧伤搽剂联合常规疗法治疗 Wagner 1 - 2 级糖尿病足的临床疗效。方法 选取重庆医科大学附属大足医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 Wagner 1 - 2 级糖尿病足患者 94 例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 47 例。两组患者均予常规降糖药物, 并以蚕食清创法清除坏死组织; 观察组患者加用虎黄烧伤搽剂治疗。两组均连续治疗 28 d。结果 观察组疗效优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组糖尿病足感染率为 2.13%, 显著低于对照组的 14.89% ($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组患者治疗第 7, 14, 28 天创面面积显著缩小, 创面愈合时间显著缩短, 创面组织中血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、基质金属蛋白酶抑制剂 - 1 (TIMP - 1)、转化生长因子 - β (TGF - β) 水平均显著升高, 基质金属蛋白酶 - 9 (MMP - 9) 水平显著降低 ($P < 0.05$)。结论 虎黄烧伤搽剂联合常规疗法治疗 Wagner 1 - 2 级糖尿病足, 可进一步上调创面组织中 VEGF, EGF, TIMP - 1, TGF - β 水平, 降低 MMP - 9 水平, 加速创面愈合。

关键词: 虎黄烧伤搽剂; 糖尿病足; 血管内皮生长因子; 表皮生长因子; 基质金属蛋白酶抑制剂 - 1; 基质金属蛋白酶 - 9; 转化生长因子 - β ; 临床疗效

Clinical Observation of Huhuang Burn Liniment Combined with Conventional Therapy in the Treatment of Diabetic Foot of Wagner Grades 1 - 2

WANG Honglin¹, SHA Qiankun², QIAN Yan³, PENG Qibing¹

(1. Dazu Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 402360; 2. Chongqing Yangdu Biology Research Institute Co., Ltd., Chongqing, China 408000; 3. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huhuang Burn Liniment combined with conventional therapy in the treatment of diabetic foot of Wagner grades 1 - 2. **Methods** A total of 94 patients with diabetic foot of Wagner grades 1 - 2 admitted to the Dazu Hospital of Chongqing Medical University from January 2022 to June 2023 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 47 cases in each group. The patients in the two groups were treated with conventional hypoglycemic drugs, and the necrotic tissue was cleared by the silkworm - feeding debridement method, on this basis, the patients in the observation group were treated with Huhuang Burn Liniment. Both groups were treated continuously for 28 d. **Results** The efficacy in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The infection rate of diabetic foot in the observation group was 2.13%, which was significantly lower than 14.89% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the wound surface area in the observation group significantly decreased, the wound surface healing time significantly shortened, the vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), tissue inhibitor of metalloproteinases - 1 (TIMP - 1) and transforming growth factor - β (TGF - β) levels significantly increased, the matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9) level significantly decreased on the 7th, 14th and 28th days of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Huhuang Burn Liniment combined with conventional therapy in the treatment of diabetic foot of Wagner grades 1 - 2 can increase the VEGF, EGF, TIMP - 1, TGF - β levels, decrease the MMP - 9 level, and promote the wound surface healing.

Key words: Huhuang Burn Liniment; diabetic foot; vascular endothelial growth factor; epidermal growth factor; tissue inhibitor of metalloproteinases - 1; matrix metalloproteinase - 9; transforming growth factor - β ; clinical efficacy

糖尿病足是引起糖尿病患者伤残、死亡的主要原因之一^[1]。机体长期处于高血糖环境, 导致糖尿病足患者生长因子等分泌减少, 故创面肉芽组织难以形成, 进

而影响伤口创面愈合^[2]。目前, 临床常采用封闭式负压引流术、超声水刀清创术、高压氧、自体富血小板凝胶等治疗糖尿病足, 但疗效欠佳^[3-5]。虎黄烧伤搽剂由虎

*基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目 [cstc2021jcyj - mssxmX0367]。

第一作者: 王洪林, 男, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) hmllovewhl@163.com。

△通信作者: 彭期兵, 男, 大学本科, 副主任中医师, 研究方向为中药临床药学, (电子信箱) dzpenging@163.com。

杖、黄连、黄柏、红花等8味中药组方,药理作用多样^[6],已有研究证明其治疗Ⅲ期褥疮^[7]、混合痔疮^[8]、放射性皮肤损伤^[9]、急性创伤^[10]方面,以及与抗生素联用中均有较好疗效^[11-12]。该药物可显著缩减伤口创面康复周期,并有效控制炎症因子水平,同时减轻疼痛,提升创面修复蛋白表达水平,促进创伤愈合^[13-14]。为提高糖尿病足的治疗效果,本研究中将虎黄烧伤搽剂用于Wagner 1-2级糖尿病足的治疗,观察创面愈合情况,探讨血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和转化生长因子- β (TGF- β)蛋白表达水平在糖尿病足修复治疗中的作用,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[15]及参照《中国糖尿病足诊治指南》^[16]制订糖尿病足诊断标准,并按Wagner分级标准分级^[17]。

纳入标准:符合糖尿病、糖尿病足诊断标准,糖尿病足Wagner分级1-2级;年龄60~80岁。本研究经重庆医科大学附属大足医院医学伦理委员会审批(受理编号:2023LLSC098),患者签署知情同意书。

排除标准:严重心脑血管疾病,肝、肾、免疫系统等疾病;精神类疾病;依从性差;血糖控制欠佳;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取重庆医科大学附属大足医院2022年1月至2023年6月收治的Wagner 1-2级糖尿病足患者94例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各47例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 47$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$)		糖化血红蛋白 ($\bar{X} \pm s$,%)	Wagner分级(例)	
			糖尿病(年)	糖尿病足(d)		1级	2级
对照组	23/24	65.04 \pm 3.99	14.20 \pm 3.58	63.10 \pm 18.95	10.72 \pm 1.34	28	19
观察组	26/21	65.30 \pm 3.74	15.70 \pm 4.07	65.94 \pm 21.45	10.49 \pm 1.42	24	23
χ^2/t 值	0.384	-0.320	-1.895	-0.680	0.826	0.689	
P 值	0.536	0.750	0.061	0.498	0.411	0.407	

1.2 方法

基础治疗:两组患者入院后均进行饮食控制、营养支持治疗,规律服用降糖药或注射胰岛素,定期监测血糖水平。创面合并感染时,首先经验性给予广谱抗菌药物,然后根据创面分泌物培养及药物敏感性试验检测结果更换敏感试验抗菌药物。

局部治疗:两组患者均清洁足部创面,碘伏消毒,如有明显坏死组织及时清除(以蚕食清创法为主),并用

0.9%氯化钠注射液冲洗创面。以凡士林纱布(河南亚都实业有限公司,7.5 cm \times 10 cm)覆盖创面。观察组患者加用虎黄烧伤搽剂(重庆喜旋生物科技有限公司,国药准字Z20010151,规格为每瓶50 mL)浸湿敷布,敷布拧至干湿适宜并处理平整后敷患处,每隔5~10 min用无菌镊子夹取纱布浸药液淋于敷布,保持湿度与温度,30~60 min后撤下敷布,再用凡士林纱布覆盖创面,每日1次,连续治疗28 d。嘱患者有瘙痒、疼痛等症状时摘除纱布。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗第1,7,14,28天(换药前)将创面残留药物及分泌物清除干净,记录创面面积,并选创面与正常皮肤交界处,切取创面组织(约0.3 cm \times 0.3 cm \times 0.2 cm)为样本,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测量组织标本中的VEGF,EGF,TIMP-1,MMP-9水平,严格按试剂盒说明书操作;采用免疫组化法检测TGF- β 蛋白表达水平。

疗效判定:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》判定。痊愈,治疗后创面完全愈合,形成痂皮或瘢痕;显效,治疗后创面缩小幅度不小于治疗前的1/2,局部分泌物明显减少,坏死组织大部分脱落或有部分肉芽新生;好转,治疗后创面缩小幅度小于治疗前的1/2;无效,创面无明显变化,分泌物无明显变化,局部无明显变化,或出现恶化。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效、创面面积、愈合时间及糖尿病感染率

结果见表2、表3(其中治疗第1天为用药前结果,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 47$]

组别	痊愈	显效	好转	无效
对照组	23(48.94)	21(44.68)	2(4.26)	1(2.13)
观察组	37(78.72)	8(17.02)	2(4.26)	0(0)
χ^2 值	10.094			
P 值	0.018			

表3 两组患者创面面积及愈合时间比较($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

Tab. 3 Comparison of wound surface area and healing time between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

组别	创面面积(cm ²)				创面愈合 时间(d)
	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	
对照组	24.80 \pm 3.54	16.91 \pm 1.58	12.53 \pm 1.43	9.00 \pm 0.59	53.61 \pm 3.63
观察组	25.91 \pm 3.10	12.10 \pm 1.76	8.41 \pm 0.94	4.91 \pm 0.53	38.90 \pm 5.34
t 值	-1.613	13.966	16.498	35.333	15.617
P 值	0.110	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者创面组织中VEGF与EGF水平比较($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 47$)

Tab. 4 Comparison of VEGF and EGF levels in wound surface tissue between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 47$)

组别	VEGF				EGF			
	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天
对照组	62.52 ± 0.80	66.42 ± 0.87	75.32 ± 1.93	85.56 ± 2.10	3.97 ± 0.54	4.83 ± 0.39	5.53 ± 0.30	6.98 ± 0.60
观察组	62.39 ± 0.75	70.01 ± 1.24	81.77 ± 1.17	92.11 ± 2.08	4.11 ± 0.61	5.43 ± 0.34	6.52 ± 0.27	8.50 ± 0.88
t值	0.804	-16.256	-19.559	-15.229	-1.133	-7.996	-16.820	-9.765
P值	0.423	0.000	0.000	0.000	0.260	0.000	0.000	0.000

表5 两组患者创面组织中TIMP-1与MMP-9水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g} / \text{mL}, n = 47$)

Tab. 5 Comparison of TIMP-1 and MMP-9 levels in wound surface tissue between the two groups ($\bar{X} \pm s, \mu\text{g} / \text{mL}, n = 47$)

组别	TIMP-1				MMP-9			
	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天
对照组	1.04 ± 0.60	2.04 ± 0.60	1.92 ± 0.45	1.92 ± 0.61	24.03 ± 1.26	21.11 ± 1.14	17.59 ± 0.80	11.50 ± 0.84
观察组	1.09 ± 0.59	2.52 ± 0.31	2.91 ± 0.63	2.43 ± 0.26	23.88 ± 1.33	14.56 ± 0.99	10.48 ± 0.86	7.51 ± 0.90
t值	-0.445	-4.876	-8.777	-5.191	0.555	29.772	41.481	22.284
P值	0.658	0.000	0.000	0.000	0.580	0.000	0.000	0.000

下表同)。与治疗第1天比较,对照组治疗第7天的创面面积缩小31.81%,观察组缩小53.30%;对照组治疗第14天缩小49.48%,观察组缩小67.54%;对照组治疗第28天缩小63.71%,观察组缩小81.05%。观察组创面愈合时间较对照组缩短27.44%。对照组患者糖尿病感染率显著高于观察组(14.89%比2.13%, $\chi^2 = 4.919, P = 0.027$)。

2.2 创面组织中VEGF和EGF水平

结果见表4。与治疗第1天比较,对照组治疗第7天的创面组织中VEGF水平提高6.23%,观察组提高12.21%;治疗第14天分别提高20.47%和31.06%;治疗第28天分别提高36.85%和47.64%。两组患者创面组织中EGF水平均显著增加,但观察组创面组织中EGF含量增幅更大。与治疗第1天比较,对照组治疗第7天创面组织中EGF水平提高21.66%,观察组提高32.12%;第14天分别提高39.29%和58.64%;第28天分别提高75.82%和106.81%。

2.3 创面组织中TIMP-1和MMP-9水平

结果见表5。与治疗第1天比较,对照组治疗第7天创面组织中TIMP-1水平提高96.15%,观察组提高131.19%;治疗第14天分别提高84.62%和167.97%;治疗第28天分别提高84.62%和122.94%。与治疗第1天比较,对照组治疗第7天的创面组织中MMP-9水平下降12.15%,观察组下降39.03%;治疗第14天分别下降26.80%和56.11%;治疗第28天分别下降52.14%和68.55%。

2.4 创面组织中TGF-β蛋白表达水平

结果见表6。与治疗第1天比较,两组治疗第7天创面组织中TGF-β水平分别提高11.30%和38.08%;治疗第14天分别提高4.54%和30.75%;治疗第28天分

表6 两组患者创面组织TGF-β蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s, n = 47$)

Tab. 6 Comparison of TGF-β protein expression level in wound surface tissue between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 47$)

组别	治疗第1天	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天
对照组	18.94 ± 0.58	21.08 ± 0.62	19.80 ± 0.54	19.02 ± 0.60
观察组	19.12 ± 0.58	26.40 ± 0.90	25.00 ± 0.60	21.97 ± 0.57
t值	-1.57	-33.34	-44.11	-24.35
P值	0.120	0.000	0.000	0.000

别提高0.42%和14.91%。

3 讨论

糖尿病是以血糖水平升高为特征的慢性内分泌系统代谢紊乱疾病^[18]。机体长时间维持高血糖水平时,细菌生长速率会加快,而机体免疫系统中的白细胞对病菌的吞噬能力则相对较弱,导致机体的免疫力、抵抗力明显降低。在此情况下,一旦遭受外部创伤易出现感染。此外,在高血糖环境中,生长因子的分泌会减少,不利于肉芽组织等的形成,从而阻碍伤口创面的修复^[19]。有研究指出,糖尿病足患者伤口难以痊愈的主要因素为创面组织中生长因子及其受体的减少,故常见的临床治疗手段主要包括基于生物活性的干细胞疗法、生长因子疗法,伤口敷料等^[20-21]。但上述治疗方法的疗效欠佳。

创面修复过程中最重要的就是肉芽组织的生长和愈合,故创面组织中相关生长因子的水平为建立新生肉芽组织时不可或缺的重要因素。张旭艳等^[22]发现,封闭式负压引流治疗糖尿病足,可提高创面VEGF水平,并促进创面愈合。白现花等^[23]发现中药熏蒸联合西医治疗糖尿病足,创面愈合与VEGF水平的提高

显著相关。戚世玲等^[24]、康前雁等^[25]的研究也发现,上调创面组织中 VEGF, EGF 的表达水平能显著促进糖尿病足创面新生肉芽形成及创面愈合。本研究结果与上述结论基本相符,表明虎黄烧伤搽剂有助于加速伤口修复过程。

细胞外基质的动态平衡对创面的修复愈合也起着重要作用,而基质金属蛋白酶(MMP)和基质金属蛋白酶抑制剂(TIM P)为参与调节细胞外基质平衡的关键因子,两者共同影响创面坏死物的清除及创面组织的重塑。LIU 等^[26]的研究表明, MMP - 9 与转化生长因子 - 1 (TGF - 1)水平具有显著相关性,且高水平 MMP - 9 环境预示伤口愈合不良。周忠志等^[27]的研究表明,治疗皮肤溃疡过程中, MMP - 9 水平下降, TIM P - 1 水平升高,两者的比值与创口的愈合程度显著相关。TGF - β 超家族能调节细胞生长和分化,因而也与创面修复存在密切联系。胡承浩等^[28]、唐乾利等^[29]的研究表明,增加糖尿病足创面中 TGF - β_1 表达能加速创面愈合。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者创面组织中 TIM P - 1, TGF - β 水平显著提高, MMP - 9 水平显著降低,且创面面积显著缩小,愈合时间显著缩短。这与上述研究的结论基本一致。表明虎黄烧伤搽剂能有效改善糖尿病足患者病情,且提示糖尿病足创面的形成可能与 TGF - β 信号通路受抑制,以及 MMP 和 TIM P 家族表达活性失衡有关。

综上所述,虎黄烧伤搽剂联合常规疗法治疗糖尿病足,能提高患者创面组织中的 VEGF, EGF, TIM P - 1, TGF - β 水平并降低 MMP - 9 水平,加速伤口创面修复。

参考文献

- [1] 耿树军, 杨军, 莫爵飞. 132例缺血性糖尿病足溃疡患者局部病变的中医证候特征[J]. 中医杂志, 2022, 63(20): 1958 - 1964.
- [2] SHI GJ, SHI GR, ZHOU JY, et al. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 101: 510 - 527.
- [3] BORYSS, LUDWIG - SLOMCZYNSKA AH, SEWERYN M, et al. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers may be mediated through differential gene expression[J]. Acta Diabetologica, 2019, 56(1): 115 - 120.
- [4] LI Y, GAO YY, GAO Y, et al. Autologous platelet - rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Journal of Diabetes, 2019, 11(5): 359 - 369.
- [5] 周琪, 莫志洋, 孙爱杰, 等. 中国糖尿病足溃疡创面病人治疗的网状 Meta 分析[J]. 青岛大学学报(医学版), 2022, 58(6): 818 - 822.
- [6] 金梅, 张成志. 虎黄烧伤搽剂治疗烧伤患者的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4539 - 4541.
- [7] 黄丹, 张乐园, 袁光洪, 等. 虎黄烧伤搽剂治疗Ⅲ期褥疮临床疗效评价[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(12): 2337 - 2339.
- [8] SHA QK, CHENG M, ZHOU FY, et al. Effects of Huhuang Burn Liniment on wound healing and changes in IL - 10 and MMP - 9 levels in patients with mixed hemorrhoids[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(10): 7434 - 7442.
- [9] 杜江蓉, 廖玉芳, 李飞. 虎黄烧伤搽剂防治鼻咽癌患者放射性皮炎的临床观察[J]. 中国药房, 2020, 31(17): 2141 - 2145.
- [10] 王勇, 张华, 谭兵, 等. 虎黄烧伤搽剂联合头孢类抗菌药物治疗急性创伤临床观察[J]. 中国药业, 2023, 32(3): 102 - 104.
- [11] 沙前坤, 刘富春, 陈瑾, 等. 虎黄烧伤搽剂联合抗生素治疗深Ⅱ度烧伤的疗效评价[J]. 中国医学创新, 2018, 15(29): 45 - 49.
- [12] SHA QK, CHENG M, ZHOU FY, et al. The effect of Huhuang burn liniment combined with mupirocin on treating *Staphylococcus aureus* infections in patients with small - and medium - sized burns[J]. Int J Clin Exp Med, 2021, 14(2): 1087 - 1094.
- [13] 沙前坤, 谭小平, 张佼, 等. 虎黄烧伤搽剂对小鼠烫伤 MRSA 感染模型中 miR - 155, miR - 146a 及炎症因子的影响[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2768 - 2772.
- [14] 沙前坤, 张成伟, 程竞, 等. 虎黄烧伤搽剂联合硫酸庆大霉素对深二度烧伤大鼠创面愈合及免疫系统变化的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 157 - 161.
- [15] 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.
- [16] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 251 - 258.
- [17] WAGNER FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment[J]. Foot Ankle, 1981, 2(2): 64 - 122.
- [18] 王新建, 刘鹏, 高莹, 等. 中西医结合治疗糖尿病足(肢端坏疽)研究述评[J]. 中医药学刊, 2003, 21(3): 413 - 416.
- [19] 马艳, 庄俊华. 氧化型低密度脂蛋白与 2 型糖尿病[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(2): 52 - 55.
- [20] 郭新红, 郑滨珠, 袁凤山. 自体干细胞激活疗法治疗 2 型糖尿病大鼠的疗效及安全性探讨[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(10): 64 - 67.
- [21] 马冰洋, 牛广明, 杜华, 等. 不同敷料在糖尿病足溃疡伤口治疗中的研究与应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 34(20): 5155 - 5162.
- [22] 张旭艳, 王中京, 丁胜, 等. 封闭负压引流治疗糖尿病足溃疡的疗效及对 VEGF、MMP - 2 及 TIM P - 1 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1289 - 1291.
- [23] 白现花, 尹兰英, 杨海庆, 等. 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 TIM P - 1 的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1763 - 1765.