

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0097-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.022



姜黄凝胶联合自体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡临床观察*

李勇, 唐 偲, 鄢国义, 杨 亭, 方 芳[△]

(重庆市中医院, 重庆 400021)

摘要:目的 探讨姜黄凝胶联合自体富血小板凝胶(APG)治疗糖尿病足溃疡(DFU)的临床疗效。方法 选取2021年9月至2022年12月医院内分泌科收治的DFU患者125例,采用随机数字表法分为对照组(常规换药,32例)、CUR组(常规+姜黄凝胶换药,31例)、APG组(常规+APG换药,31例)、CUR+APG组(常规+姜黄凝胶+APG换药,31例),4组患者均予基础治疗及每天以对应方法换药,均连续治疗12 d。结果 CUR+APG组总有效率为96.77%,显著高于对照组的53.13%,CUR组的80.65%,APG组的77.42% ($P < 0.05$),CUR组、APG组总有效率均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。CUR+APG组患者治疗后溃疡的面积、愈合率、愈合时间,踝动脉与肱动脉收缩压的比值,以及C反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9均显著优于其余3组 ($P < 0.05$);CUR组和APG组患者上述指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 姜黄凝胶联合APG治疗DFU,可显著提升疗效,改善患者溃疡状况。

关键词:糖尿病足溃疡;Wagner分级;自体富血小板凝胶;姜黄凝胶;临床疗效

Clinical Observation of Turmeric Gel Combined with Autologous Platelet - Rich Gel in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer

LI Yong, TANG Cai, YAN Guoyi, YANG Bei, FANG Fang

(Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing, China 400021)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of turmeric gel combined with autologous platelet - rich gel (APG) in the treatment of diabetic foot ulcer (DFU). **Methods** A total of 125 patients with DFU admitted to the Endocrinology Department of the hospital from September 2021 to December 2022 were selected and randomly divided into the control group (routine drugs, 32 cases), CUR group (routine drugs + turmeric gel, 31 cases), APG group (routine drugs + APG, 31 cases) and CUR + APG group (routine drugs + turmeric gel + APG, 31 cases). All patients were given basic treatment and daily corresponding dressing change. All groups were treated for 12 d. **Results** The total effective rate in the CUR + APG group was 96.77%, which was significantly higher than 53.13% in the control group, 80.65% in the CUR group, and 77.42% in the APG group ($P < 0.05$), and that in the CUR group and APG group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The ulcer area, healing rate, healing time, ankle - brachial index (ABI), C - reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), vascular endothelial growth factor (VEGF), and matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9) in the CUR + APG group after treatment were significantly better than those in the other three groups ($P < 0.05$); the above indicators in the CUR group and APG group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Curcuma gel combined with APG in the treatment of DFU can significantly improve the efficacy and ulcer healing.

Key words: diabetic foot ulcer; Wagner grading; autologous platelet - rich gel; turmeric gel; clinical efficacy

糖尿病(DM)慢性并发症众多,其中糖尿病足溃疡(DFU)约占20%,可导致伤口愈合困难,且随着坏疽、溃疡面积的不断扩大,或面临截肢的风险^[1]。DFU可由创伤、血糖控制欠佳、糖尿病周围神经病变等多种因素引起,治疗难度大。既往研究提示,抗凝、降糖等基础治疗配合常规清创换药(含更换敷料)等溃疡标准治疗效果欠佳^[2]。近年来,各种治疗DFU的新方法应运而生,其中包括自体富血小板凝胶(APG)与中药姜黄凝胶。APG

技术是采用离心方式从全血中提取的血小板浓缩液,含大量白细胞,如单核细胞、中性粒细胞及淋巴细胞等,可增强机体及创面的抗感染能力,较常规创面治疗具有安全性高、制作简单、愈合效果显著等优势^[3];姜黄始载于《新修本草》,入肝、脾经,既善破血行气、通络止痛,又能散风寒湿邪、除痹痛,姜黄素是姜黄中的略带酸性的酚性化学成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、促进伤口愈合等多种药理作用,且毒性小^[4],但现阶段对

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2022MSXM164]。

第一作者:李勇,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病性皮肤病的诊治,(电子信箱)282552931@qq.com。

[△]通信作者:方芳,女,博士研究生,主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的发生机制,(电子信箱)fnf7703@163.com。

于两者联合治疗DFU的相关研究较少。基于此,本研究探讨了中药姜黄凝胶联合APG换药治疗Wagner分级2-3级DFU的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:确诊为2型DM,符合糖尿病足(DF)诊断标准(Wagner分级2-3级)^[5];年龄 ≥ 18 岁,有独立行为能力;免疫抑制剂近期剂量未变或未使用。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理审查意见号2022-ky-9),患者均签署知情同意书。

排除标准:妊娠期或哺乳期;合并严重心、脑、肝、肾及内分泌系统、造血系统、精神系统疾病,不能耐受清创操作;过敏体质,或已知对本次研究中拟用药物或其中某成分过敏;创面首次治疗前血红蛋白 < 11 g/L,血小板计数 $< 1.5 \times 10^9$ /L;正在参与其他药物临床研究或正在治疗其他疾病。

病例选择与分组:选取2021年9月至2022年12月医院内分泌科收治的Wagner分级2-3级DFU患者125例,按随机数字表法分为对照组(32例)、CUR组(31例)、APG组(31例)、CUR+APG组(31例)。4组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

患者均在给予控制血糖、改善溃疡皮肤供血条件、营养支持、纠正电解质紊乱等基础治疗的基础上采取对症治疗。对照组患者予常规换药,根据创面位置行神经阻滞麻醉或局部麻醉后,采用过氧化氢溶液、碘伏消毒液、生理盐水冲洗创面,反复3次,常规手术区域消毒,去除创面及周围的分泌物、坏死组织、肌肉,尤其是创面基层和腔隙内部的坏死组织,包括肉芽组织、坏死骨质、异物等,必要时扩大以充分暴露创口。若创面合并瘘管,将其切开后用刮勺刮除脓性分泌物,注意避免损伤创面周围神经、血管。彻底清创后用注射器持续压力脉冲冲洗,直到创面及周围腔隙无坏死组织、脓性分

泌物、异物等。无菌纱布包扎。CUR组患者在对照组基础上予姜黄凝胶治疗,姜黄色凝胶处方为姜黄素5 g、95%乙醇10 mL、纯化水90 mL、卡波姆940 1.6 g、亚硫酸氢钠0.15 g、氢氧化钠饱和溶液0.1 mL,取姜黄素提取物5 g,溶于10 mL 95%乙醇中,待用,取纯化水90 mL,加入卡波姆1.6 g,亚硫酸氢钠0.15 g,快速搅拌充分溶胀、溶解,加入姜黄素乙醇溶液,继续搅拌均匀,加入氢氧化钠饱和溶液0.1 mL,搅拌至凝固,即得(院内制剂室制作),DFU常规换药后将姜黄凝胶均匀涂抹在溃疡外周末破溃皮肤表面,形成均匀的凝胶薄层(厚度约2 mm),无菌纱布包扎。APG组患者在对照组基础上予APG治疗,从患者体内抽取的静脉血送医院检验科制备富血小板凝胶,DFU常规换药后将APG外敷溃疡表面或注入窦道内,每3 d用生理盐水清洗创面,祛除陈旧凝胶,无菌纱布包扎。CUR+APG组患者在对照组基础上予CUR+APG治疗,DFU常规换药后姜黄凝胶均匀涂抹在溃疡外周末破溃皮肤表面,将APG外敷溃疡表面或者注入窦道内,每3 d用生理盐水清洗创面,祛除陈旧凝胶,无菌纱布包扎。4组患者均予每天换药,祛除脱落坏死组织,然后重新更换外层敷料,包扎处理,均连续治疗12 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

溃疡愈合情况:采用数码相机微距对焦方式,对溃疡面进行垂直拍照,并导入计算机,对记录溃疡面积及溃疡愈合时间,并计算溃疡愈合率,溃疡愈合率=(原始创面面积-未愈合创面面积)/原始溃疡面积 $\times 100\%$ (每3 d测定创面容积1次,取平均值)。

溃疡相关指标水平:采用多普勒血管探测仪测定治疗前后患者上下肢收缩压,并计算踝动脉与肱动脉收缩压的比值(ABI)。抽取治疗前后患者空腹静脉血,采用双抗体夹心法测定C反应蛋白(CRP)水平。采用磁微粒化学发光法测定降钙素原(PCT)水平。采用血沉仪检测红细胞沉降率(ESR)。

DFU相关蛋白表达水平:提取患者溃疡组织总蛋

表1 4组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' baseline data among the four groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$,%)	Wagner分级(例)		病程($\bar{X} \pm s$)	
				II级	III级	DM(年)	DFU(d)
对照组(n=32)	18/14	57.15 \pm 5.37	9.4 \pm 0.53	15	17	6.86 \pm 1.57	23.77 \pm 4.12
CUR组(n=31)	17/14	57.07 \pm 5.25	9.2 \pm 0.51	14	17	6.38 \pm 1.61	24.76 \pm 4.25
APG组(n=31)	18/13	57.38 \pm 5.36	9.4 \pm 0.54	13	18	6.49 \pm 1.51	24.81 \pm 4.32
CUR+APG组(n=31)	16/15	58.76 \pm 5.49	9.3 \pm 0.52	14	17	6.27 \pm 1.42	24.55 \pm 4.13
χ^2/F 值	0.385	0.497	0.839	0.607		0.263	0.351
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

白,采用Western Blot法检测促新生血管生长相关蛋白[包括血管内皮生长因子(VEGF)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)]的表达水平。

疗效判定:痊愈,创面愈合率100%,局部症状消失;显效,创面明显缩小,基底部见较多新生肉芽组织爬行,基底红润,创面愈合率为80%~<100%;有效,创面部分缩小,坏死组织减少,脓性分泌物消失,可有少许新生肉芽组织形成,创面愈合率为>40%~<80%;无效,创面无明显改变,甚至创面扩大或加重,创面愈合率≤40%。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间均数比较行单因素方差分析,组间比较行t检验;计数资料以频数(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 4组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy among the four groups [case (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=32)	4(12.50)	6(18.75)	7(21.88)	15(46.87)	17(53.13)
CUR组(n=31)	11(35.48)	9(29.04)	5(16.13)	6(19.35)	25(80.65)*
APG组(n=31)	10(32.26)	8(25.81)	6(19.35)	7(22.58)	24(77.42)*
CUR+APG组(n=31)	13(41.94)	11(35.48)	6(19.35)	1(3.23)	30(96.77)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与CUR组或APG组比较,* $P < 0.05$ 。表3至表6同。

Note: Compared with those in the control group,* $P < 0.05$, and compared with those in the CUR group or APG group,* $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 6).

表3 4组患者溃疡愈合情况比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of ulcer healing among the four groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	面积(cm ²)	愈合率(%)	愈合时间(d)
对照组(n=32)	6.27±1.24	33.16±6.46	63.45±7.28
CUR组(n=31)	4.77±1.16*	43.28±6.69*	43.76±6.74*
APG组(n=31)	4.83±1.09*	42.12±6.53*	45.19±6.85*
CUR+APG组(n=31)	4.51±0.69*	53.18±7.12*	34.58±6.39*

表4 4组患者ABI及CRP水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of ABI and CRP level among the four groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	ABI		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=32)	0.48±0.12	0.53±0.20	30.96±10.35	28.46±2.44
CUR组(n=31)	0.50±0.13	0.72±0.24*	31.46±10.29	26.48±2.31*
APG组(n=31)	0.49±0.16	0.68±0.23*	30.77±10.16	27.08±2.15*
CUR+APG组(n=31)	0.52±0.15	0.88±0.26*	30.03±10.07	25.17±2.09*

表5 4组患者PCT水平及ESR比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of PCT level and ESR among the four groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PCT(ng/mL)		ESR(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=32)	5.56±1.31	3.16±1.20	63.18±11.53	44.16±5.13
CUR组(n=31)	5.71±1.28	2.16±1.15*	64.07±12.06	40.31±4.85*
APG组(n=31)	5.49±1.19	2.23±1.18*	63.58±11.62	41.28±4.91*
CUR+APG组(n=31)	5.68±1.21	1.06±0.52*	63.69±11.75	37.08±4.51*

表6 4组患者DFU相关蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of DFU-related protein expression levels among the four groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)		MMP-9(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=32)	521.52±121.24	531.06±131.05	615.38±121.85	600.13±119.68
CUR组(n=31)	517.18±133.16	623.75±168.72*	633.15±118.72	426.38±108.16*
APG组(n=31)	520.79±110.86	615.34±161.07*	628.39±123.08	438.26±109.75*
CUR+APG组(n=31)	522.08±126.31	643.15±175.13*	603.84±119.85	387.49±96.42*

表7 4组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions among the four groups [case (%)]

组别	皮疹	红肿	疼痛	合计
对照组(n=32)	1(3.12)	2(6.25)	2(6.25)	5(15.62)
CUR组(n=31)	2(6.45)	1(3.23)	4(12.90)	7(22.58)
APG组(n=31)	1(3.23)	1(3.23)	3(9.68)	5(16.13)
CUR+APG组(n=31)	3(9.68)	4(12.90)	2(6.45)	9(23.03)
χ^2 值	2.266			
P值	0.519			

3 讨论

DM属多器官全身性疾病,DFU为其常见的严重并发症,由末梢神经病变、肢体缺血性病变或两者相互作用引起^[6]。目前对DFU的治疗目的以保证伤口尽快愈合为主,但伤口愈合是一个有序且复杂的生物愈合过程,各种原因导致的伤口愈合异常均将影响病情转归和结局^[7]。尤其对于DM患者,血糖升高造成组织微小血管及神经病变而造成下肢动脉供血不足,极易导致患者足部缺血或形成溃疡且愈合困难^[8],严重情况下将导致残疾或死亡,故亟需采取安全高效的治疗方式进行干预。

APG可为溃疡部位细胞生长及组织修复提供支架且可通过牵拉创面促进创缘向创面中心移动,在促进创面愈合方面效果良好。DFU属中医“脱疽”“消渴”范畴,以湿热火毒、炽盛脉络阻滞为标,气阴两虚、正气不足为本^[9],姜黄凝胶以姜黄素为主要成分,可通过抑制多种酶活性及前列腺素合成产生抗炎活性。本研究结

果显示, CUR + APG 组总有效率明显高于其余 3 组, 且 CUR 组、APG 组明显高于对照组; CUR + APG 组患者治疗后的溃疡面积小于其余 3 组, 溃疡愈合率高于其余 3 组, 溃疡愈合时间短于其余 3 组, 提示两药联用可显著提升疗效, 改善溃疡愈合情况。究其原因, 姜黄凝胶中的姜黄素可通过疏水性作用渗透细胞质并积聚于质膜、核膜等膜性结构发挥抗炎、抗坏血酸等作用, 从而促进创面血管新生^[10]。另外, 将 APG 外敷于溃疡处, 凝血酶可作为 APG 的络合剂将药物凝固为胶状物贴于溃疡面, 封闭保护创面的同时营造了低氧潮湿的环境, 有利于溃疡处的毛细血管增生、细胞因子分泌, 从而加速愈合^[11]。相关研究表明, DFU 患者存在不同程度的病变, 血流充盈度差且管腔僵硬、狭窄, 而 ABI 可反映动脉僵硬程度, 因此可作为疗效判断的有效指标^[12]; CRP 由肝细胞合成, 当机体产生炎症反应后 CRP 水平升高且于 48 h 内达到峰值^[13]; 相关研究表明, 当机体受到细菌侵袭时 PCT 高于正常水平, 表明其水平升高与炎症因子密切相关, 可作为检测与诊断细菌炎症性感染的参数^[14]; 吴静等^[15]的研究表明, DFU 患者 ESR 水平显著升高, 故临床可将 ESR 水平变化作为评判患者预后的指标。本研究结果显示, 4 组患者治疗后, CUR + APG 组 ABI 水平显著高于其余 3 组, CRP、PCT、ESR 水平显著低于其余 3 组。

目前临床反映 DFU 病变程度的常用指标为 VEGF 和 MMP - 9。VEGF 为特异性生长因子, 与血管生长密切相关, VEGF 与内皮细胞表面的特异性受体结合后在溃疡渗液中高表达以促进创面愈合, 将 APG 外敷后血小板经激活剂激活释放 VEGF, 升高 VEGF 水平, 从而加快溃疡部位恢复。MMP - 9 水平升高将导致细胞外基质过度分解, 防御功能下降, 当机体出现急性伤口时溃疡快速发展、上皮角质化及迁移受到抑制, 导致溃疡愈合困难^[16]。使用姜黄凝胶后, 姜黄素通过抑制核因子 NF - κ B 活化对其位点与 MMP - 9 启动子区结合的生物活性产生抑制作用, 继而对 MMP - 9 的表达产生影响, 从而达到治疗 DFU 的作用^[17]。4 组患者治疗后 CUR + APG 组 VEGF 水平高于其余 3 组, MMP - 9 水平低于其余 3 组。

综上所述, 姜黄凝胶联合 APG 治疗 DFU, 可显著提升疗效, 改善患者溃疡愈合情况。但本研究所用样本量较少, 可能导致研究结果存在一定偏倚, 后续将通过扩大样本量开展相关研究进一步验证。

参考文献

[1] IZADI M, KHEIRJOU R, MOHAMMADPOUR R, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 822 - 825.

[2] 王洪林, 沙前坤, 钱 妍, 等. 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[J]. 中国药业, 2024, 33(10): 110 - 114.

[3] 苏佩琼, 陈雪丽, 赵汉儒, 等. 自制血小板凝胶佐治糖尿病足临床观察[J]. 中国药业, 2022, 31(14): 105 - 108.

[4] 凌 益, 徐 晖, 黄 颖, 等. 基于网络药理学探讨姜黄 - 白芍治疗类风湿关节炎协同机制[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1094 - 1100.

[5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(I) [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92 - 108.

[6] 王美君, 许洪梅, 葛甜甜, 等. 糖尿病足患者溃疡愈合后 5 年复发和死亡的随访结果及其危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(3): 227 - 232.

[7] 吴 然, 白姣姣, 赵 楠, 等. 纠正可改变的足溃疡的危险因素是预防糖尿病足的关键[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(5): 454 - 456.

[8] 郑 若, 李志斌, 余 谦, 等. 改良 VSD 技术联合网状中厚皮片移植在糖尿病足难治性溃疡患者中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(14): 1832 - 1835.

[9] 冯海霞, 彭新宇, 董 峰. 阳和汤加减联合银离子敷料治疗糖尿病足溃疡临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 900 - 902.

[10] 赵 晶, 徐守竹, 刘香柠, 等. 姜黄素抑制纤维蛋白肽诱导血管内皮细胞炎症反应的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 806 - 807.

[11] RAINYS D, CEPAS A, DAMBRAUSKAITE K, et al. Effectiveness of autologous platelet - rich plasma gel in the treatment of hard - to - heal leg ulcers: a randomised control trial[J]. J Wound Care, 2020, 28(10): 658 - 667.

[12] 张 迪. 血塞通粉针联合低强度激光疗法对糖尿病足患者足背动脉血流动力学及 IGF - 1 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(16): 1785 - 1788.

[13] POPE JE, CHOY EH. C - reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities [J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 51(1): 219 - 229.

[14] 单雅娟, 俞建洪, 高 倩, 等. 血清 CRP 与 PCT 及白细胞计数在糖尿病足感染中的临床价值探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3776 - 3779.

[15] 吴 静, RAJU BISTA, 查盼盼, 等. 糖尿病足患者炎症标志物特征及其与足溃疡预后关系[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(6): 1233 - 1238.

[16] MUSCELLA A, VETRUGNO C, COSSA LG, et al. TGF - β ₁ activates RSC96 Schwann cells migration and invasion through MMP - 2 and MMP - 9 activities [J]. J Neurochem, 2020, 153(4): 525 - 538.

[17] 薛海英, 蒋国英, 李 永, 等. 姜黄素对哮喘大鼠肺组织 MMP - 9 与 TIMP - 1 的表达以及气道重构的影响[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(1): 46 - 48.

(收稿日期: 2024 - 04 - 15; 修回日期: 2024 - 09 - 19)