

## MEBT/MEBO 治疗 Wagner I ~ III 级糖尿病足的临床研究<sup>①</sup>

黄国林<sup>1</sup>, 舒清峰<sup>2</sup>, 黄欣<sup>3</sup>, 刘明<sup>3</sup>, 黄汉基<sup>3</sup>, 尹星<sup>3</sup>, 周洋<sup>2</sup>, 唐乾利<sup>2②</sup>

(1. 广西岑溪市中医医院, 广西 岑溪 543200;

2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000;

3. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

**摘要:** **目的** 应用皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)治疗 Wagner I ~ III 级的糖尿病足患者,探讨该技术治疗糖尿病足的疗效和作用机制。**方法** 选择 Wagner I ~ III 级糖尿病足患者共 60 例,随机分为治疗组和对照组 2 组,每组 30 例。治疗组用 MEBT/MEBO,对照组用贝复济,连续治疗 28 d,观察治疗效果,用 ELISA 检测创面组织中血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)的表达量变化。**结果** 经 28 d 治疗后,治疗组创面愈合有效率(93.33%)高于对照组(76.67%);在治疗第 14 d VEGF 含量高于对照组,在治疗第 14 d 和第 28 d EGF 含量高于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.001$ )。**结论** MEBT/MEBO 能通过增加创面中 VEGF、EGF 的含量,有效减小创面范围,促进糖尿病足溃疡创面修复,适合临床推广使用 MEBT/MEBO 治疗糖尿病足。

**关键词:** MEBT/MEBO; 糖尿病足; VEGF; EGF; 创面修复

**中图分类号:** R587.29

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2017)06-0432-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.06.002

## A clinical trial for MEBT/MEBO in the treatment of Wagner grade I ~ III diabetic foot ulcers

Huang Guolin<sup>1</sup>, Shu Qingfeng<sup>2</sup>, Huang Xin<sup>3</sup>, Liu Ming<sup>3</sup>, Huang Hanji<sup>3</sup>,  
Yin Xing<sup>3</sup>, Zhou Yang<sup>2</sup>, Tang Qianli<sup>2</sup>

(1. *Cenxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Cenxi 543200, Guangxi;*

2. *Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi;*

3. *First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi*)

**Abstract:** **Objective** The skin regenerative healing technique (MEBT/MEBO) was used in treatment of Wagner grade I ~ III diabetic foot ulcers, and its therapeutic results and effective mechanism were explored.

**Methods** Sixty patients with Wagner grade I ~ III diabetic foot were selected in this study. Patients were randomly divided into a therapeutic group and a control group, 30 cases in each group. The therapeutic group patients received MEBT/MEBO treatment and the control group received Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor For External Use (rb-BFGF) treatment for 28 days continuously. The treatment results were observed and the vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF) expressions in wound tissues were measured by using ELISA method. **Results** The therapeutic group had higher effective rate of wound healing (93.33%) than the control group (76.67%) after treatment for 28 days; on day 14 during treatment the therapeutic group had higher VEGF contents than the control group; on day 14 and day 28 during treatment the therapeutic group had higher EGF contents than the control group; comparing the three mentioned above indexes of the therapeutic group with those of the control group yielded that there were all

① **基金项目:** 2017 年中国红十字基金会资助科研课题(中国红基会[2017]188 号)及 2014 年广西壮族自治区卫生计生委中医药科技专项(GZSY14-08)

② **通信作者,** E-mail: htmgx@163.com

statistically significant differences ( $P < 0.05$  or  $P < 0.001$ ). **Conclusion** MEBT/MEBO can effectively shorten wound area and facilitate the wound repair for diabetic foot ulcers, and it is appropriate that the use of MEBT/MEBO in diabetic foot is clinically recommended.

**Key words:** MEBT/MEBO; diabetic foot; VEGF; EGF; wound repair

糖尿病足患者通常因为下肢神经、血管发生病变,从而导致下肢皮肤、肌肉组织发生溃疡,更为严重者可感染至筋膜、骨骼,使得创面难以愈合<sup>[1]</sup>。笔者的前期课题研究证明皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)能调控创面修复相关信号通路,影响细胞因子、蛋白酶等的代谢,促进创面修复<sup>[2-3]</sup>。本文笔者通过对应用MEBT/MEBO治疗Wagner I~III级糖尿病足患者的观察,研究血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)的表达量变化,探讨皮肤再生医疗技术促进糖尿病足溃疡创面修复的作用机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取从2017年1月—2017年10月于广西中医药大学第一附属医院创面修复与周围血管科及岑溪市中医医院治疗的糖尿病足溃疡患者60例。所选患者均为2型糖尿病患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组30例;治疗组用MEBT/MEBO治疗,对照组用贝复济治疗。两组患者在性别、年龄、病程等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者在治疗前均告知并签署知情同意书,在治疗结束1个月后完成随访。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 以2011年中华中医药学会糖尿病分会《糖尿病足中医诊疗标准》<sup>[4]</sup>和中华医学会糖尿病学分会制订《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》<sup>[5]</sup>作为指导,选取符合以下前3项,及④~⑧任意1项诊断的患者:①随机血糖、葡萄糖负荷后2h血糖检测 $\geq 11.1$  mmol/L,或空腹血糖检测 $\geq 7.0$  mmol/L;②糖尿病患者合并有下肢神经血管病变和(或)合并感染;③符合糖尿病足溃疡Wagner I~III级标准者;④踝肱指数(ABI)在0.3~0.9之间并有缺血的症状和体征;⑤下肢血管彩超提示有肢端血管变细,血流量减少等的肢端缺血病变;⑥血管造影检查均明确血管腔狭窄或阻塞;⑦经电生理检查,提示周围神经传导速度减慢,或肌电图体感诱发电位有异常改变者;⑧经皮氧分压测定(TcPO<sub>2</sub>)不足3.99 kPa,提示有周围血管供血不足。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:符合上述糖尿病足溃疡诊断,创面面积不超过25 cm<sup>2</sup>,意识清楚,未患有

精神类疾病,能配合进行研究治疗者。排除标准:①Wagner IV~V级,ABI $< 0.3$ ,出现坏疽等严重下肢病变者;②合并有严重的心脑血管疾病及合并有急性传染性疾病者;③入院前3个月以内或正在使用糖皮质激素者;④严重肝、肾功能异常者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥对治疗过敏或出现其他不良反应的患者<sup>[6]</sup>。

1.4 疗效评定标准 痊愈:创面基本愈合,创面愈合率在90%以上(包括90%)。显效:创面面积明显缩小,肉芽组织新鲜红活,上皮爬行良好,未见坏死组织及脓苔,创周浸润带基本消失,创面愈合率为60%~90%(含60%)。有效:创面面积较前有所缩小,肉芽组织可有轻度水肿,有上皮生长,可伴有少量坏死组织或脓苔,创周可呈现淡紫色浸润带,创面愈合率30%~60%(含30%)。无效:创面无明显好转,或缩小程度轻,甚至较前加重,创面愈合率在30%以下。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 治疗用药 治疗组用药:湿润烧伤膏(MEBO);生产厂家:北京光明中医烧伤创疡研究所汕头经济特区美宝制药厂;规格:40克/支;药品批准文号:国药准字Z20000004。对照组用药:贝复济(重组牛碱性成纤维细胞生长因子);生产厂家:珠海亿胜生物制药有限公司;规格:36000 AU/15 ml,药品批准文号:国药准字:S19991021。

1.6 治疗方案 60例患者在治疗全程给予必要的控制饮食、抗感染、稳定血压血糖等基础治疗。创面处理依据2015年国际糖尿病足工作组(IWGDF)和美国创伤愈合学会(WHS)制订的糖尿病足创面处理指南<sup>[7]</sup>。入院后评估创面及患者下肢缺血情况,如无严重程度缺血,首次换药前用手术刀将创面的腐烂坏死组织、创面周围的痂皮进行清除,用无菌生理盐水清洗创面,治疗中至少每周评估创面一次,在患者耐受的情况下,及时清除坏死腐烂组织。治疗组患者按皮肤再生医疗技术原则<sup>[8]</sup>外用MEBO;对照组按无菌操作原则外用贝复济(重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶)。将药物浸透2层无菌纱布(100 U/cm<sup>2</sup>),均匀覆盖于创面及其周围红肿部位,视创面渗出情况最后用无菌纱布或增加棉垫覆盖、包扎,每日换药2次。共治疗28 d,分

别于入院第1 d、第14 d、第28 d记录观察指标。

1.7 标本采集及测定 所有患者分别于入院后第1 d、第14 d、第28 d在当日换药前将创面残留药物及分泌物清除干净,选创面基底部组织,用眼科剪刀剪取 $0.3\text{ cm}\times 0.3\text{ cm}$ 大小创面组织。按照ELISA试剂盒的操作说明,使用ELISA双抗体夹心法测量组织标本中VEGF、EGF的含量水平。

1.8 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析,所有计数资料采用秩和检验,而计量资料采用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者在经过28 d治疗后,治疗组患者总有效率达93.33%,对照组患者总有效率为76.67%。治疗组患者的创面恢复情况优于对照组的患者,两组患者在治疗效果上差异具有统计学意义( $Z = -2.94, P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者治疗效果情况

组别	$n$	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	10	13	5	2	93.33
对照组	30	4	7	12	7	76.67

2.2 创面组织中VEGF、EGF含量比较 经过28 d治疗后,治疗组与对照组创面组织中VEGF含量比较,两组在第1 d相比( $t = 0.493, P = 0.624$ )、第28 d相比( $t = 1.639, P = 0.107$ )差异均无统计学意义,但在第14 d相比( $t = 2.130, P = 0.038$ )差异有统计学意义,见表2。治疗组与对照组创面组织中EGF含量比较,两组在第1 d相比( $t = 0.480, P = 0.633$ )差异无统计学意义;在第14 d相比( $t = 3.889, P = 0.003$ )、第28 d相比( $t = 4.379, P < 0.001$ )差异均具有统计学意义,见表3。

表2 创面组织中VEGF含量比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mg}$ )

组别	$n$	VEGF含量	$t$	$P$
第1 d			0.493	0.624
治疗组	30	$65.02 \pm 3.89$		
对照组	30	$64.52 \pm 3.96$		
第14 d			2.130	0.038
治疗组	30	$81.75 \pm 8.38$		
对照组	30	$76.96 \pm 9.03$		
第28 d			1.639	0.107
治疗组	30	$92.62 \pm 11.70$		
对照组	30	$87.45 \pm 12.72$		

表3 创面组织中EGF含量比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mg}$ )

组别	$n$	EGF含量	$t$	$P$
第1 d			0.480	0.633
观察组	30	$4.30 \pm 2.26$		
对照组	30	$4.04 \pm 1.92$		
第14 d			3.889	0.003
观察组	30	$6.32 \pm 1.16$		
对照组	30	$5.13 \pm 1.21$		
第28 d			4.379	<0.001
观察组	30	$8.42 \pm 1.87$		
对照组	30	$6.59 \pm 1.32$		

## 3 讨论

糖尿病足患者的创面修复一直以来都是一个治疗难点,尤其是由于足部长期受到压力,易使关节变形,影响血运,加重溃疡症状<sup>[9]</sup>。笔者采用MEBT/MEBO治疗糖尿病足,大部分患者创面恢复良好,创面明显缩小,少数患者创面仍有水肿、坏死肉芽等炎症反应。与对照组相比较,治疗组有效率达93.33%,30例患者仅有2例无效,有效率远高于对照组。说明MEBT/MEBO能有效缩小创面面积,祛除坏死组织,促进新生肉芽填充创面<sup>[2]</sup>。MEBT/MEBO的湿润暴露环境还能对创面起到浅部引流的作用,有效防止感染加重<sup>[3]</sup>。重建新生血管网,修复神经组织,使溃疡创面修复愈合<sup>[10]</sup>。其修复创面的作用机制可能与MEBT/MEBO调控VEGF、EGF的含量及TGF- $\beta$ 1、P-smad3表达等有关<sup>[11-12]</sup>。

创面修复的关键在于产生成熟的肉芽组织,并建立有效的血运和神经系统,改善局部缺血缺氧的病理状态<sup>[13]</sup>。VEGF、EGF在建立新生肉芽的过程中具有重要作用<sup>[14]</sup>。VEGF的靶向目标是血管内皮细胞,VEGF的高表达能调控血管内皮细胞进行有丝分裂,促进血管网形成,并增加血管通透性,稳定内环境,维持血管网良性增长<sup>[15]</sup>。EGF可同时促进多种创面修复相关细胞大量增殖分化,激活其下游底物酪氨酸蛋白酶的活性,逆向调控创面修复通路信号的释放,促进诸如成纤维细胞等非胶原性蛋白的合成<sup>[16]</sup>。笔者利用ELISA测定不同时期各组患者创面中VEGF、EGF的含量,研究发现VEGF含量在第14 d明显增多,而在第28 d时,治疗组与对照组VEGF含量稳定在相同水平,说明使用MEBT/MEBO与使用贝复济治疗糖尿病足均能在一定时间内使VEGF含量增多,促进肉芽组织增生以及溃疡创面愈合,但使用MEBT/MEBO能更快地提升VEGF含量水平,加速创面愈合,与传统的治疗方式相比能在更短的时间内改善局部症

状,缓解病症<sup>[17]</sup>。两组患者从第14 d开始,治疗组EGF含量明显高于对照组,说明MEBT/MEBO在治疗全过程中能始终提升EGF含量,大量的EGF聚集创面,促进多种细胞增殖分化,诱导创面修复相关细胞形成特定的组织结构,促进创面修复<sup>[18]</sup>。

MEBT/MEBO与传统的清创换药相比能更好地治疗糖尿病足患者,尤其是针对Wagner I~III级糖尿病足局部溃疡严重的患者,MEBT/MEBO能通过增加体内VEGF、EGF含量,使其大量聚集在损伤创面,建立有效的肉芽组织填充局部病灶,在进行创面修复的过程中,不影响正常组织修复进程<sup>[1]</sup>。MEBT/MEBO的湿润暴露环境有利于减小创面,改善局部症状,防止炎症反应过度表达<sup>[19]</sup>。对推广中医药外治糖尿病足溃疡的发展提供更安全、更有效的治疗手段。

#### 参考文献:

- [1] 唐乾利,李辉,李杰辉,等. MEBT/MEBO对糖尿病足溃疡创面超微病理及TGF- $\beta$ 1、Smad3蛋白表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志,2015,27(6):392-405.
- [2] 李杰辉,黄欣,唐乾利,等. MEBT/MEBO治疗糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志,2016,28(1):22-25.
- [3] 吴标良,唐乾利,覃晓洁,等. 烧伤皮肤再生医疗对糖尿病足ERK1/2和p38信号通路分子的调控[J]. 中国全科医学,2015,18(29):3592-3595.
- [4] 范冠杰,赵玲,唐咸玉,等. 糖尿病足中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(7):618-625.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(3):26-89.
- [6] Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetologia, 2013, 56(5):973-984.
- [7] 杨川.《国际糖尿病足工作组糖尿病足慢性创面处理指南》中文译文[J]. 糖尿病天地(临床),2015,9(10):502-506.
- [8] 徐荣祥. 人体再生复原科学[M]. 北京:中国科学出版社,2009.
- [9] Ernst A Chantelau. Nociception at the diabetic foot, an uncharted territory[J]. World J Diabetes, 2015, 6(3):391-402.
- [10] Sabine A Eming, Paul Martin, Marjana Tomic-Canic. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. Sci Transl Med,2014,6(265):265sr6.
- [11] Qian-Li Tang, Shan-Shan Han, Jing Feng, et al. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF [J]. Molecular Medicine Reports. 2014,9(4):1277-1282.
- [12] 唐乾利,李利青,李辉,等. MEBT/MEBO对大鼠糖尿病足创面组织TGF- $\beta$ 1、smad3、P-smad3表达及形态结构的影响[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(3):283-288.
- [13] Seok Jong Hong, Sheng-Xian Jia, Ping Xie, et al. Topically delivered adipose derived stem cells show an activated-fibroblast phenotype and enhance granulation tissue formation in skin wounds[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e55640.
- [14] Jia J, Dellinger AE, Weiss ES, et al. Direct evidence of target inhibition with anti-VEGF, EGFR, and mTOR therapies in a clinical model of wound healing[J]. Clin Cancer Res,2015,21(15):3442-3452.
- [15] E G, Cao Y, Bhattacharya S, et al. Endogenous vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) maintains endothelial cell homeostasis by regulating VEGF receptor-2 transcription[J]. J Biol Chem,2012,287(5):3029-3041.
- [16] Estelle Rousselet, Suzanne Benjannet, Edwidge Marcinkiewicz, et al. Proprotein convertase PC7 enhances the activation of the EGF receptor pathway through processing of the EGF precursor[J]. J Biol Chem,2011,286(11):9185-9195.
- [17] Diana Zepeda-Orozco, Hsiang M Wen, Bradley A Hamilton, et al. EGF regulation of proximal tubule cell proliferation and VEGF-A secretion[J]. Physiol Rep,2017,5(18). pii:e13453.
- [18] Mahmoud El-Daly, Mahmoud Saifeddine, Koichiro Mihaara, et al. Proteinase-activated receptors 1 and 2 and the regulation of porcine coronary artery contractility: a role for distinct tyrosine kinase pathways[J]. Br J Pharmacol,2014,171(9):2413-2425.
- [19] 黄许森,黄欣,王洪生,等. MEBT/MEBO病证结合治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 右江民族医学院学报,2016,38(6):595-597.

收稿日期:2017-10-30