

Ilizarov 微循环重建技术对糖尿病足溃疡的临床疗效观察

韦积华¹, 唐乾利², 罗群强¹, 唐毓金¹, 莫雄革¹, 周传晓¹,
阮文武¹, 班华登¹, 马爱国¹, 覃洲¹, 陈载霞¹

(1. 右江民族医学院附属医院骨科, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨 Ilizarov 微循环重建技术对糖尿病足溃疡修复的疗效及影响机制。方法 选取 2016 年 11 月—2018 年 3 月在右江民族医学院附属医院接受住院治疗的 20 例 2 型糖尿病足溃疡患者, 在入院时用数字表法分为两组: Ilizarov 组(实验组, $n=9$)、贝复新组(对照组, $n=11$), 按照 Wagner 分级法进行糖尿病足分级, 其中 3 级 3 例, 4 级 17 例。实验组给予创面清创换药并在患足侧实施胫骨横搬术, 对照组创面清创后给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶外用。**结果** 实验组 9 例患者行胫骨横搬术后 2 周创面开始有新鲜肉芽组织生长, 4 周后可以看到创面明显缩小, 第 4 周及第 8 周时, 愈合速度较对照组明显加快, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。最终实验组所有足部溃疡均得到愈合, 平均愈合时间(9.0 ± 1.9)周, 较对照组(13 ± 3.7)周明显缩短, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。实验组愈合后瘢痕组织较少。术后 8 周血管造影显示小腿及足部侧支动脉及局部微小动脉明显增加, 术后 12 周测量踝肱指数显示, 实验组治疗后踝肱指数较治疗前好转 ($P<0.05$)。实验组治疗后第 1 周、第 2 周和第 4 周外周血清 VEGF、bFGF 较术前明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 对照组治疗后第 2 周外周血清 VEGF、bFGF 较术前有所升高, 其余各个时间点无明显变化 ($P>0.05$)。**结论** ① Ilizarov 微循环重建技术能够刺激糖尿病足溃疡患者肢体远端缺血组织的血管再生, 促进糖尿病足溃疡的修复。② Ilizarov 微循环重建技术可能通过增强 VEGF、bFGF 的表达, 发挥其增进血管新生、重建微循环的作用, 从而促进糖尿病足溃疡的愈合、提高创面愈合率、缩短愈合时间、减轻瘢痕增生。

关键词: 糖尿病足; 溃疡; Ilizarov; 胫骨横搬术; 微循环重建

中图分类号: R587.29 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2019)03-0239-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.001

Clinical observation of the efficacy of Ilizarov microcirculation reconstruction technique in diabetic foot ulcer

Wei Jihua¹, Tang Qianli², Luo Qunqiang¹, Tang Yujin¹, Mo Xiongge¹, Zhou Chuanxiao¹,
Ruan Wenwu¹, Ban Huadeng¹, Ma Aiguo¹, Qin Zhou¹, Chen Jixia¹

(1. Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of Ilizarov microcirculation reconstruction technology on diabetic foot ulcer repair. **Methods** Twenty diabetic foot ulcer patients with type 2 diabetes who were hospitalized in Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities from November 2016 to March 2018 were selected. At the time of hospital admission, they were randomly divided into two groups using the random number table method: Ilizarov group (experimental group, $n=9$), bFGF group (control group, $n=11$). Diabetic foot grading was performed according to Wagner grading method, there were 3 cases of grade 3 and 17 cases of grade 4. The experimental group was given wound debridement and dressing

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560776); 广西高校中青年骨干教师基础能力提升项目(2018KY0443)

第一作者简介: 韦积华(1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 四肢创面修复, E-mail: 1261290953@qq.com

通信作者简介: 唐乾利(1961-), 男, 医学博士, 外科教授、主任医师, 博士研究生导师、博士后合作导师, 研究方向: 慢性创面修复, E-mail: htmgx@163.com

change, and tibia transverse grafting was performed on the side of diseased foot, while the control group was treated with recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel after wound debridement. **Results** In the experimental group, fresh granulation tissue began to grow on the wound surface of all 9 patients 2 weeks after the tibial transverse grafting, and the wound surface was significantly reduced after 4 weeks. At the fourth and the eighth week, the healing speed of the experimental group was significantly faster than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Finally, all foot ulcers were healed in the experimental group, the average healing time was (9.0 ± 1.9) weeks which was significantly shorter than that of the control group (12.7 ± 3.7) weeks, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and there was less scar tissue after the healing in experimental group. Eight weeks after the operation, angiography showed a significant increase in the collateral arteries of the lower leg and foot as well as local small arteries. The ankle-brachial index measured at the 12th week after surgery showed that the ankle-brachial index in the experimental group was better than before treatment ($P < 0.05$). Peripheral blood serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and basic fibroblast growth factor(bFGF) in the experimental group were significantly increased at the first, the second and the fourth week after treatment compared with those before surgery, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Peripheral blood VEGF and bFGF in the control group were increased at the second week after treatment compared with those before surgery, and no significant changes were observed at other time points ($P > 0.05$). **Conclusion** ① Ilizarov microcirculation reconstruction technology can stimulate the angiogenesis of the limb distal ischemic tissue in diabetic foot ulcer patients, and promote the repair of diabetic foot ulcer. ② Ilizarov microcirculation reconstruction technology may play its role in promoting angiogenesis and reconstructing microcirculation by enhancing the expression of VEGF and bFGF, thereby promoting the healing of diabetic foot ulcer, improving the healing rate of wound surface, shortening the healing time and reducing scar hyperplasia.

Key words: diabetic foot; ulcer; Ilizarov; tibia transverse grafting; microcirculation reconstruction

糖尿病是一种严重影响人类健康的全球性常见病、多发病。糖尿病足溃疡是与糖尿病相关的最常见的严重的并发症^[1]。传统对于糖尿病足溃疡治疗多采用内科为主、外科为辅的综合干预措施,主要包括控制血糖、抗感染、局部清创等方法,然而效果不理想,很多患者最后仍需要截肢或截趾。近年来许多学者报道^[2-3],使用胫骨横向搬移术或称 Ilizarov 微循环重建技术在治疗严重糖尿病足溃疡方面取得了成功,开创了治疗糖尿病足溃疡一条新途径。本研究采用 Ilizarov 微循环重建技术治疗糖尿病足溃疡取得了较好的临床疗效,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取 2016 年 11 月—2018 年 3 月在右江民族医学院附属医院接受住院治疗的 2 型糖尿病足溃疡患者。糖尿病诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[4],糖尿病足溃疡的诊断是根据 2011 年中华中医药学会糖尿病分会制订的《糖尿病足中医诊疗标准》^[5],糖尿病足严重程度分级参照 Wagner 分级。本研究经过右江民族医学院附属医院伦理委员会批准,并且与研究对象签署了知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ① 按以上标准诊断为 2 型糖尿病合并糖尿病足溃疡的患者;② 创面大小为 $\geq 5 \text{ cm}^2$ 或有骨髓炎,Wagner 分级 ≥ 3 级且经内科换药 1 个月以

上溃疡不愈合或无明显缩小者;③ 患者认知功能正常,对本研究知情,自愿参与并签署知情同意书等相关医疗文书者。

1.1.2 排除标准 ① 双侧小腿截肢患者、小腿中上段局部皮肤感染、肢体偏瘫、膝关节以上动脉栓塞未经再通治疗者;② 伴恶性肿瘤患者;③ 严重心脑血管疾病、急性肺部感染性疾病或严重肝肾功能损害者;④ 血糖未得到有效控制者;⑤ 严重骨质疏松者;⑥ 妊娠或哺乳期患者;⑦ 重度低蛋白血症(血清白蛋白 $< 25 \text{ g/L}$),未经控制者;⑧ 血红蛋白 $< 90 \text{ g/L}$,未经控制者;⑨ 因精神障碍因素或心理方面原因不能配合治疗者。

1.1.3 剔除标准 治疗过程中因病情变化或患者自身原因自动要求出院未能进行预期相关指标检测和资料收集者。

1.2 病例分组 本课题入选 20 例 2 型糖尿病足溃疡患者,按照 Wagner 分级法进行糖尿病足分级,其中 3 级 3 例,4 级 17 例。在入院时用随机数字表法随机分为两组:Ilizarov 组(简称实验组)、贝复新组(简称对照组),最终完成 20 例试验。实验组患者男性 7 例,女性 2 例,对照组患者男性 7 例,女性 4 例,两组患者性别、年龄、体质指数、创面面积等比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而空腹血糖比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),实验组空腹血糖较对照组高,入院后经治疗

后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1、表2。

表1 两组患者入院时的一般资料比较

项目	实验组 ($n=9$)	对照组 ($n=11$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	60.56 \pm 4.93	59.36 \pm 4.86	0.542	0.985
性别(男/女,例)	7/2	7/4	—	0.605
体质指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.04 \pm 0.89	23.75 \pm 0.88	0.751	0.462
糖尿病持续时间($\bar{x} \pm s$,年)	8.78 \pm 4.38	8.00 \pm 5.60	0.340	0.738
糖尿病足溃疡持续时间($\bar{x} \pm s$,周)	2.67 \pm 1.11	3.09 \pm 1.92	-5.851	0.566
糖尿病足溃疡病史(n ,%)	3(33.33)	3(27.27)	—	0.605
溃疡大小($\bar{x} \pm s$,cm ²)	66.22 \pm 48.41	64.36 \pm 41.20	0.093	0.927
空腹血糖值($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	23.50 \pm 12.55	14.50 \pm 4.49	2.223	0.039
糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$,%)	12.23 \pm 1.97	11.83 \pm 2.47	0.399	0.695
肌酐水平($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	79.00 \pm 19.89	94.36 \pm 23.67	-1.549	0.139
白蛋白水平($\bar{x} \pm s$,g/L)	27.61 \pm 4.19	29.57 \pm 5.71	-0.857	0.403
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	18.03 \pm 5.27	15.86 \pm 5.22	0.858	0.402
ABI($\bar{x} \pm s$)	0.49 \pm 0.06	0.52 \pm 0.07	0.133	0.912

表2 两组糖尿病足不同部位溃疡大小及程度

部位	大小		实验组 ($n=9$)	对照组 ($n=11$)
	(cm \times cm)	程度		
足背	>5 \times 5	骨髓炎	2/7	1/10
	<5 \times 5	骨髓炎 坏疽	1/8	
足底	>5 \times 5	骨髓炎	2/7	4/7
	<5 \times 5	骨髓炎 坏疽		1/10
趾蹠间	>5 \times 5	骨髓炎	3/6	3/8
	<5 \times 5	骨髓炎 坏疽		1/10
足背+足底	>5 \times 5	骨髓炎		2/9
	<5 \times 5	骨髓炎 坏疽	1/8	

1.3 研究材料 胫骨横向搬移系统:由博奥公司提供,固定钉及横搬钉为不锈钢,固定横杆为碳素杆(见图1)。



图1 胫骨横向搬移系统及其安装过程

注:a:胫骨横向搬移系统;b:设计皮瓣切口并确定提拉钉孔的位置;c:置入2枚提拉钉;d:拔除提拉钉后切取皮瓣;e:截取横搬骨块;f:安装横搬系统

1.4 术前准备 所有患者均在治疗前行双下肢CTA血管造影检查以了解下肢血管病变情况。术前溃疡创

面取分泌物作细菌培养,并根据药敏结果静脉使用敏感抗生素治疗,体温正常3d后进行创面清创、在患侧的胫骨上安装胫骨横搬移系统。如创面坏死组织多,渗出多者,清创后,创面植入负压封闭引流装置(vacuum sealing drainage, VSD)。

1.5 治疗方案

1.5.1 常规治疗 两组患者入院后均给予糖尿病内科常规治疗。①控制血糖:每天检测空腹、三餐后及夜间微量血糖,并使用胰岛素强化治疗,围手术期控制空腹血糖<7.8 mmol/L,餐后血糖<10.0 mmol/L,具体实施参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4]。②应用抗生素:根据抗菌药物使用规范常规应用头孢类抗生素抗感染治疗,并根据药敏结果调整。③营养支持:入院时予糖尿病饮食。低蛋白血症或者贫血者术前输人血白蛋白及输血,使血清白蛋白>30 g/L,血红蛋白>90 g/L。④溃疡创面的处理:对照组和实验组创面均接受类似的常规糖尿病足溃疡标准治疗,包括伤口积极清创、消毒液清洗、再使用无菌敷料维持伤口湿润或VSD引流。

1.5.2 实验组的治疗 实验组在血糖控制符合上述要求后在患足侧实施胫骨上段横向骨搬移术(手术过程见图1)。①手术方式:麻醉生效后,以胫骨中上1/3内侧作为骨块横向搬移区。以胫骨结节下方约3 cm处、胫骨内外棘的中点为胫骨搬移块的上提拉钉的进针点,相距该点下方5 cm胫骨内外棘的中点为另一提拉钉进针点,分别经皮钻孔(仅钻穿单侧骨皮质)以安装2枚3 mm搬移提拉针,用于搬移骨块。以上述两处提拉钉孔为中心,在胫骨内侧做一长约6 cm弧形皮肤切口,锐性分离皮下组织至骨膜(保留骨膜的完

整),向外侧翻转皮瓣,显露需要搬移的胫骨。标志出需要搬移的胫骨块的大小(长5 cm,宽2 cm),在截骨器的定位下,用光滑的2.0克氏针分离搬移骨块,使其形成可活动的骨瓣。注意在钻孔过程中持续冲水,防止局部温度过高而损伤骨髓细胞。在需要横搬骨块内置入2~3 mm提拉针,用于搬移骨块。安装提拉钉后轻轻掀动骨块,感觉骨块可轻松向外提拉后,在骨窗近、远端胫骨侧各拧入1~2枚4 mm的外固定针,安装固定各固定钉及提位钉,全层缝合切口,术口敷料包扎,各针眼处以酒精纱条缠绕。②术后处理:术后在骨搬移前即行胫骨正侧位X线检查。术后第4 d开始胫骨横向搬移,首先向外搬移,每天搬移的距离是1 mm,分4次完成,每次旋转调节螺母1/4圈(2个数字),早上8:00开始,间隔4 h搬移1次,至晚上20:00结束一天的搬移量。连续向外搬移14 d后胫骨骨块向外搬移14 mm。向外搬移结束后第2 d即朝相反的方向每天往回搬移1 mm,方法同上。术后每个针道以酒精纱布缠绕,并每日更换,预防钉道感染。往回搬移14 d后结束搬移,并拆除外固定支架,骨质明显疏松或依从性差者予石膏外固定4周,并扶拐行走8周。

1.5.3 对照组的处理 对照组的创面清创至无明显坏死组织后或拆除VSD后再给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(rb-bFGF)外用,剂量300 IU/cm²(根据说明书),外盖凡士林纱布,再用无菌纱布保护创面。

1.6 观察指标

1.6.1 胫骨横向搬移效果评定 分别于术后第1 d、胫骨向外横搬后2周、结束搬移后第1 d及4周、8周行胫腓骨正侧位X线检查,了解胫骨块横向搬移效果、骨窗愈合情况、有无发生骨折。用探头式皮温测量器测定胫骨搬移处局部皮温。

1.6.2 溃疡的愈合效果评定 溃疡的愈合效果的评定在开始治疗前、治疗后第2周、第4周和第8周用打格法进行测定溃疡面积的大小。记录完成各时间点的面积后,计算创面的愈合百分率,计算公式:创面愈合率=(初始创面面积-观察日创面面积)/初始创面面积×100%。记录创面完全愈合的时间,根据Wagner的分类0级或1级被认为是愈合的。

1.6.3 血管再生效果评定 治疗前及治疗后8周测定踝肱指数、行双下肢CTA血管造影检查了解肢端血管再生情况。

1.6.4 ELISA检测血清VEGF、bFGF水平 实验组分别于术前、术后1周、术后2周和术后4周,对照组于用药前、用药后1周、用药后2周和用药后4周抽取空腹时肘静脉血3 ml,离心取上清液放于-80℃冰箱保存,实验结束后统一用酶联免疫吸附法测定VEGF、

bFGF水平,均严格按试剂盒(武汉优尔生商贸有限公司提供)的说明书进行操作。

1.6.5 并发症情况 记录胫骨横向搬移的主要并发症:切口不愈合、钉道感染、钉道脂肪液化、局部皮瓣坏死、骨折、骨瓣坏死等。

1.7 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立t检验和 χ^2 检验计算各组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胫骨横向搬移效果分析 实验组胫骨骨块向外搬移2周后的距离平均为12 mm(见图2),实施向外搬移的第3 d即出现搬移骨块周围皮温升高,平均升高约1~1.5℃(见图3)。

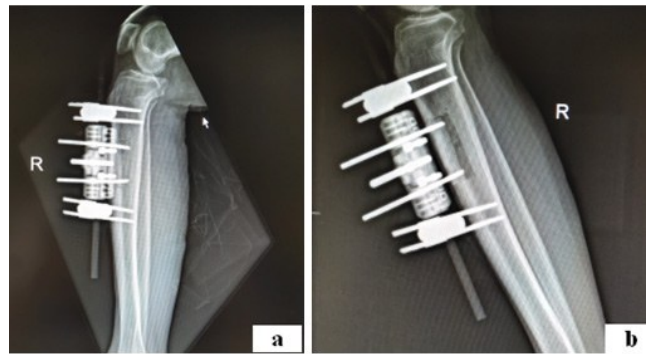


图2 DR侧位片显示胫骨块横搬情况
注:a:骨块未搬移前;b:骨块向外搬移后

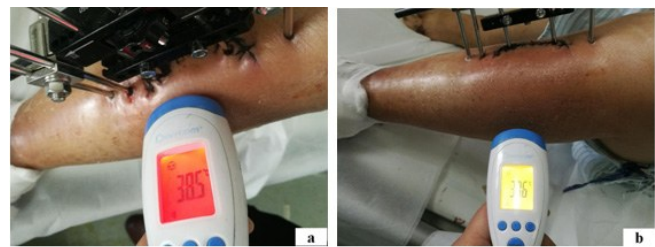


图3 胫骨横向搬移后第3 d横搬局部皮温开始升高
注:a:胫骨横搬处皮温;b:胫骨横搬周围皮温

2.2 溃疡愈合情况 所有患者获得随访3~20个月,实验组所有患者行胫骨横搬术后2周创面开始有新鲜肉芽组织生长,4周后创面开始缩小,6~8周后创面明显缩小或愈合,最终全部足部溃疡包括足趾远端溃疡、巨大溃疡和深达骨髓的深部溃疡都得到愈合,而且溃疡创面修复的组织主要以外观与正常的皮肤组织相似的组织为主,瘢痕组织较少。实验组愈合时间平均(9.0±1.9)周,较对照组(12.7±3.7)周明显缩短,差异有统计学意义($t = -2.881, P = 0.011$)。对照组3例治疗前无足趾缺血表现,治疗2个月后出现了足趾缺血坏死,最终行前足截肢术。两组治疗后溃疡愈合速度情况比较,术后第2周时比较差异无统计学意义

($P > 0.05$), 第 4 周及第 8 周时, 实验组愈合速度较对照组明显加快, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前溃疡愈合率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	第 2 周	第 4 周	第 8 周
实验组	9	12.20 ± 5.95	55.74 ± 11.36	93.21 ± 7.47
对照组	11	7.97 ± 5.74	26.12 ± 10.26	59.95 ± 15.77
t		1.611	6.123	6.195
P		0.125	<0.001	<0.05

2.3 两组治疗前后血管再生情况 实验组在实施胫骨横搬术后 8 周行下肢 CTA 血管造影检查发现小腿中下段, 特别是胫骨横搬处周围新生出许多直径 0.5 ~ 1.0 mm 小动脉, 这些细小动脉遍及肌肉和皮下组织, 小腿及足部血管网明显增多 (见图 4)。对照组小腿及足部无明显再生小动脉。术前及术后 12 周测量踝肱指数, 实验组治疗后踝肱指数较治疗前好转 ($P < 0.05$), 见表 4。

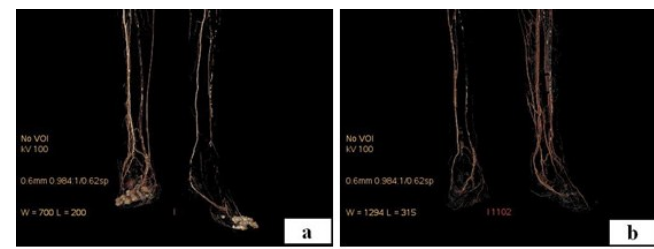


图 4 胫骨横搬前后 CT 血管成像

注: a: 行胫骨横搬术前左小腿、足部血管网稀疏; b: 术后 2 个月复查, 显示小腿及足部血管网明显增多

表 5 两组治疗前后各时间节点血清 VEGF、bFGF 水平变化 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	n	治疗前	第 1 周	第 2 周	第 4 周
VEGF					
实验组	9	71.34 ± 8.43	88.04 ± 3.79 ^{ad}	85.12 ± 5.36 ^{abd}	81.47 ± 6.81 ^{ad}
对照组	11	67.99 ± 7.08	67.95 ± 9.60	75.37 ± 8.01 ^a	62.81 ± 11.02 ^b
t		1.234	6.360	3.244	4.423
P		0.235	<0.05	<0.05	<0.001
bFGF					
实验组	9	120.77 ± 11.71	149.06 ± 14.53 ^{ad}	199.83 ± 10.38 ^{abd}	129.80 ± 13.25 ^c
对照组	11	125.10 ± 6.83	133.79 ± 13.19	140.43 ± 8.79 ^{ab}	124.10 ± 12.01 ^{bc}
t		-0.982	2.435	13.636	0.998
P		0.345	0.027	<0.05	0.333

注: 与术前相比, a: $P < 0.05$; 与治疗前 1 周相比, b: $P < 0.05$; 与治疗前 2 周相比, c: $P < 0.05$; 与对照组相比, d: $P < 0.05$

2.6 典型病例分析 病例一, 女性患者, 52 岁, 糖尿病史 8 年, 因异物刺伤右足背致皮肤破损、渗液、伤口

表 4 两组治疗前后踝肱指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后第 12 周	t	P
实验组	9	0.49 ± 0.06	0.82 ± 0.14	-7.018	<0.001
对照组	11	0.52 ± 0.07	0.56 ± 0.09	-1.087	0.302

2.4 两组治疗前后血清 VEGF、bFGF 水平变化

2.4.1 VEGF 水平变化 与治疗前相比, 实验组在治疗后外周血清 VEGF 水平持续显著升高, 并呈升高-下降趋势。其中, 术后 3 个时间点 (横搬术后 1 周、2 周、4 周), VEGF 的水平与横搬前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组横搬后 1 周、2 周和 4 周血清中的 VEGF 水平高于同时间点对照组 ($P < 0.05$)。对照组在治疗后 2 周高于治疗前 ($P < 0.05$), 其余各时间点与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.4.2 bFGF 水平变化 与治疗前相比, 实验组在治疗后 (横搬后 1 周和横搬后 2 周) bFGF 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈升高-下降趋势。横搬术后 4 周与横搬前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验组横搬后 1 周和横搬后 2 周血清中的 bFGF 水平高于同时间点对照组 ($P < 0.05$)。对照组在治疗后 2 周高于治疗前 ($P < 0.05$), 其余各时间点与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.5 并发症情况 本研究 9 例患者胫骨横搬处切口均愈合, 无切口脂肪液化, 无皮瓣坏死, 未发现足部溃疡感染加重。所有患者在拆除外固定支架前后均未出现钉道感染, 外固定架未出现松动及断裂情况。有 1 例患者术后发生胫骨截骨处骨折经石膏外固定后愈合, 见图 5。

不愈合 20 d 入院。入院时检测空腹血糖 40.1 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 15.7%, 见图 5。



图5 病例一术前、术后溃疡及愈合情况

注:a:胫骨横搬术前第1、2趾间巨大溃疡;b:进行胫骨横搬及溃疡创面换药;c,d:胫骨横搬术后8周溃疡完全愈合;e,f:胫骨横搬术后发生骨折,石膏外固定术后12周骨折愈合

病例二,女性患者,67岁,糖尿病史2年,因左足红肿疼痛、溃烂渗液1个月入院。入院时检测空腹血糖47.30 mmol/L,HbA1c13.8%,白细胞计数(WBC)



图6 病例二术前、术后溃疡及愈合情况

注:a:胫骨横搬术前第2、3趾坏死;b:截除坏死趾后残留足背、足底巨大溃疡;c,d:胫骨横搬术后20周溃疡完全愈合;e:胫骨横搬术后20周胫骨截骨处部分愈合

3.2 Ilizarov 微循环重建技术对 VEGF 和 bFGF 的影响 众所周知,VEGF 是目前已知的最强的促进血管生成、增强血管通透性的细胞因子。研究表明 VEGF 的低表达反映了糖尿病足溃疡愈合能力受损^[10]。本研究发现,与治疗前相比,实验组在治疗后(横搬后1周和横搬后2周)VEGF 水平显著升高,差异有统计学意义。其中,横搬术后1周升高最为明显,2周后下降,4周后恢复到基线水平。基于上述发现,本研究认为,Ilizarov 微循环重建技术促使糖尿病足溃疡血管再生可能是通过刺激机体产生 VEGF。其他促进糖尿病足溃疡愈合的方法,如烧伤湿性医疗技术(MEBT/MEBO),也能通过增加创面中 VEGF 的含量,促进糖尿病足溃疡创面修复。黄国林等^[11]应用 MEBT/MEBO 治疗 Wagner I~III 级的糖尿病足溃疡患者,其创

面愈合有效率 93.33%,经 ELISA 检测创面组织中的 VEGF 和 EGF 发现,在治疗第 14d 时 VEGF 和 EGF 表达量升高,其认为 MEBT/MEBO 能通过增加创面中 VEGF 和 EGF。以往的研究表明:当机体发生骨折,骨的完整性被破坏,伴有血管损伤,骨组织的血供被破坏,骨折部位产生了大量炎症因子、细胞因子(如 VEGF)等炎症介质,并向血循环释放,细胞因子动员骨髓中的内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPC),EPC 向外周循环迁移,且靶向到达缺血部位,促进骨折处的血管再生和新骨的形成,恢复骨折部位血供和促进骨折愈合^[12]。由此推论,Ilizarov 微循环重建技术刺激机体产生 VEGF 的另一个原因可能是人为地使胫骨发生了骨折,骨折部位向血循环释放了 VEGF。此现象将在我们今后的研究中进一步证实。

3 讨论

Ilizarov 牵张成骨技术发明的初期阶段,主要应用于四肢骨骼方面的病变,如:骨折、骨不连、骨缺损、慢性骨髓炎和肢体畸形,后期逐渐扩展至软组织畸形与颌面畸形的矫形与功能重建。许多研究表明,通过对胫骨骨块行三周左右的持续牵张,能使许多与血管病变相关性疾病如糖尿病、血栓闭塞脉炎、下肢动脉硬化闭塞症等引起的慢性溃疡愈合^[2-3,6-7]。

3.1 Ilizarov 微循环重建技术对第 4 周、第 8 周创面愈合率的影响 慢性创面经久不愈合的一个重要共同特征是周围血管病变,也是糖尿病发展到一定的时期出现的一个重要共同特征^[8]。本研究发现,第 2 周时两组的创面愈合率差异无统计学意义。而到第 4 周和第 8 周时实验组愈合明显加快,差异有统计学意义,说明 Ilizarov 微循环重建技术在促进难愈合创面的愈合效果在治疗的中后期较贝复新效果好。其原因可能是微循环的重建是在胫骨横搬 2 周后才明显活跃,此时血管才出现再生,伤口的微循环才开始得到重建,创面愈合加快,与杨大威等^[9]的研究结果相吻合,其研究发现,进行胫骨搬移后的 7~21 d 时毛细血管再生现象最为显著。

在促进血管再生方面,与 VEGF 密切联系的另一个重要细胞因子是成纤维细胞生长因子(FGF)。bFGF 能促进细胞增殖、生长、分化,促进血管新生,改善细胞生活微环境,促进受损神经再生及血管、肌肉、皮肤等的修复^[13]。本研究发现,实验组在治疗后(横搬后 1 周和横搬后 2 周)bFGF 水平显著升高,差异有统计学意义。与对照组相比,横搬后 1 周和横搬后 2 周外周血 bFGF 水平高于同时间点对照组。分析其可能机制是胫骨横搬后可能起到上调 bFGF 的作用,bFGF 通过调节和促进血管内皮及成纤维细胞生长,促进溃疡创缘上皮细胞增殖,加速溃疡伤口的愈合。并且愈合后瘢痕组织较少,其可能原因是 bFGF 刺激胶原酶的大量生成,有效抑制羟脯氨酸合成,bFGF 表达增强可能是瘢痕增生较少的原因。唐乾利等^[14]用超微病理技术研究(MEBT/MEBO)治疗糖尿病足溃疡的修复细胞的超微结构时发现 MEBT/MEBO 治疗组的肉芽组织细胞核结构完整,部分线粒体超微结构功能完整。免疫组化检测大鼠溃疡创面肉芽组织 TGF- β 1、Smad 的表达量呈现先升高后下降的趋势,其认为 MEBO 在促进糖尿病足溃疡创面愈合过程中,通过动态调节 TGF- β 1、Smad 蛋白的表达在一定程度上减少瘢痕的形成。Ilizarov 微循环重建技术是否影响糖尿病足溃疡创面肉芽组织中 TGF- β 1、Smad 的表达将在今后研究中进一步证实。实验研究发现^[15],MEBT/MEBO 除了调控创面肉芽组织中血管的 VEGF 外,还能调控 bFGF 的表达,促使皮肤溃疡创面愈合。

4 Ilizarov 微循环重建技术治疗糖尿病足溃疡存在的问题

4.1 适应证 见诸报道的 Ilizarov 微循环重建技术治疗糖尿病足溃疡通常选取糖尿病足分级为 Wagner 3~4 级的患者^[2-3]。本研究也选取溃疡症状较重的 Wagner 3~4 级的患者作为研究对象,其中 4 级以上占 85%,与上述研究结果类似。选用症状较重的患者作为研究对象主要是考虑到溃疡较轻的患者通过一般的内外科综合治疗即能取得较好的临床疗效。另外胫骨横向搬移技术属于一种有创技术,可能带来相对较严重的并发症,针对症状严重的溃疡治疗,在其他治疗方法效果不佳时的一种治疗方案,患者的可接受程度较高。由此引申出的问题是对于溃疡症状轻微或刚开始出现微循环障碍的患者是否适用该技术尚在进一步的探索之中。

4.2 并发症 胫骨横向搬移术的主要并发症有:切口不愈合、钉道感染、钉道脂肪液化、局部皮瓣坏死、骨瓣坏死、骨折、外固定架松动、固定杆断裂等。本研究 9 例患者中出现了 1 例胫骨截骨处骨折,可能与其摔倒有关。

4.3 复发率 Ilizarov 微循环重建技术组有 1 例患者在术后 11 月出现对侧的糖尿病足溃疡复发情况,经清创换药治疗 3 周后愈合。手术侧溃疡愈合好无复发。

其他学者在随访期间(洗呈等^[2] 20 个月,张定伟等^[3] 12 个月,花奇凯等^[16] 19 个月)未发现复发情况。更长时间的复发情况尚待进一步的随访研究。

虽然 Ilizarov 微循环重建技术尚有许多问题:诸如病例的适应证、横搬骨块的大小、横搬的时间、拆除的时间等等未得统一的认识,但其在保肢方面取得的成功是巨大的^[16]。

参考文献:

- [1] 关小宏. 关于我国糖尿病足防治策略的探讨[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2016, 11(2): 84-89.
- [2] 洗呈, 赵劲民, 苏伟, 等. 外固定架骨搬移系统修复糖尿病足: 功能与影像学评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(46): 7539-7544.
- [3] 张定伟, 秦泗河, 臧建成. Ilizarov 微循环重建技术治疗 Wagner 4 级糖尿病足临床疗效分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(4): 354-356.
- [4] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [5] 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.
- [6] 徐显章, 王爱林, 靖冬梅. 胫骨迁移血管再生治疗血栓闭塞性脉管炎 35 例分析[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(6): 523-524.
- [7] 花奇凯, 王林, 洗呈, 等. Ilizarov 胫骨横向骨搬移微循环重建技术治疗下肢慢性缺血性疾病的临床疗效[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(21): 2007-2011.
- [8] Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, et al. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update[J]. Am J Clin Dermatol, 2014, 15(3): 267-281.
- [9] 杨大威, 徐玉东, 周冬枫. 骨搬移法对下肢缺血性疾病疗效的基础研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2003, 37(2): 137-139.
- [10] 任国强, 李炳辉, 李恭驰, 等. 糖尿病创面基质金属蛋白酶 9 对血管内皮生长因子表达的影响[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(2): 123-127.
- [11] 黄国林, 舒清峰, 黄欣, 等. MEBT/MEBO 治疗 Wagner I~III 级糖尿病足的临床研究[J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39(6): 432-435.
- [12] Zigdon-Giladi H, Rudich U, Michaeli-Geller G, et al. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells[J]. World J Stem Cells, 2015, 7(3): 630-640.
- [13] Marie PJ, Miraoui H, Sévère N. FGF/FGFR signaling in bone formation: progress and perspectives[J]. Growth Factors, 2012, 30(2): 117-123.
- [14] 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- β 1、Smad3 蛋白表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015, 27(6): 392-405.
- [15] 唐乾利, 韩珊珊, 付军, 等. MEBT/MEBO 对皮肤创面愈合过程中 VEGF、bFGF、EGF mRNA 表达影响的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 597-601.
- [16] 花奇凯, 秦泗河, 赵良军, 等. Ilizarov 技术胫骨横向骨搬移术治疗糖尿病足[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(4): 303-307.

收稿日期: 2019-03-25; 修回日期: 2019-04-28