

封闭负压引流促进糖尿病足溃疡愈合机制的研究

焦娇 王鹏华 褚月颖 郑丛丛 李喜文

【摘要】目的 探讨封闭负压引流(VAC)对糖尿病足溃疡创面中血管内皮细胞生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9 以及组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)的影响。**方法** 采用随机分组方法(抛硬币法)将 31 例清创术后的糖尿病足溃疡患者分为负压组与对照组,其中负压组 17 例,对照组 14 例。对负压组给予创面封闭负压引流(压力 $-450 \sim -125$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 7 d,去除负压后,分别收集 0,3,7 和 14 d 的创面渗液。同时收集经过 7 d 常规换药的对照组 0,3,7 和 14 d 的创面渗液。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验测定渗液中 VEGF, MMP-2, MMP-9 及 TIMP-1 含量的变化。分别计算负压组拆除负压后第 1,2,3,4 周以及对照组相应时间的创面愈合率。**结果** 与对照组相比,负压组的住院天数及住院期间总费用明显较少,差异具有统计学意义($t=-3.556$, -3.449 ; P 均 <0.05)。负压组各时段的创面愈合率均明显高于对照组($Z=2.159, 2.239, -2.688, -3.033$; P 均 <0.05)。负压组各时段创面渗液中 VEGF (0 d 除外, $P>0.05$, P 均 <0.05), MMP-2 (P 均 <0.05), MMP-9 (P 均 <0.05)、TIMP-1 (P 均 <0.05) 的含量及 MMP-9/TIMP-1 (P 均 <0.05) 与对照组相比较,差异均具有统计学意义。与对照组相比,负压组 VEGF 含量较多,但差异具有统计学意义是从拆除负压后 3 d 开始出现的。负压组各时段创面渗液中 MMP-2、MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 均少于对照组,两组间 MMP-2 含量的差别逐渐增大,于拆除负压 14 d 后达高峰;而两组间 MMP-9 含量以及 MMP-9/TIMP-1 差别的高峰则出现在拆除负压后 7 d。与对照组相比,负压组各时段 TIMP-1 含量均较多,差别的高峰出现在拆除负压后 7 d。**结论** VAC 能够减少糖尿病足溃疡创面中 MMP-2、MMP-9 的含量及增加 VEGF、TIMP-1 的含量,从而促进创面愈合。

【关键词】 封闭负压引流;糖尿病足溃疡;血管内皮细胞生长因子;基质金属蛋白酶;组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1

Study of the mechanism of vacuum assisted closure in promoting the healing of diabetic foot ulcers

Jiao Jiao, Wang Penghua, Chu Yuejie, Zheng Congcong, Li Xiwen. Department of Diabetic Foot, The Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Wang Penghua, Email: penghuawang2011@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of vacuum assisted closure on the changes of vascular endothelial cell growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1 in diabetic foot ulcers. **Methods** Randomized method (Coin toss method) was used to divide 31 patients with diabetic foot ulcer who suffered debridement into negative pressure group ($n=17$) and control group ($n=14$). Negative pressure group were treated with wound vacuum assisted closure (pressure $-450 \sim -125$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) for 7 days. After removal of negative pressure, the wound exudates at 0, 3, 7 and 14 day were collected. Meanwhile the wound exudates from control group who went through conventional dressing for 7 days were collected. Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the changes of VEGF, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in the wound exudates. The wound healing rate in negative pressure group after removal of negative pressure

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.003

基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(10JCZDJC19800);天津市卫生局科技基金(09kz87);天津医科大学科学基金(2008KY17)

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院糖尿病足科

通信作者:王鹏华, Email: penghuawang2011@163.com

1, 2, 3, 4 w and the corresponding time of control group were calculated respectively. **Results** Compared with control group, the hospitalization days and the expenses of negative pressure group were significantly less, and the difference was statistically significant ($t = -3.556, -3.449$; all $P < 0.05$). The wound healing rate of each period in negative pressure group was significantly higher than that in control group ($Z = 2.159, 2.239, -2.688, -3.033$; all $P < 0.05$). Compared the concentrations of VEGF (excepted for the 0 d, $P > 0.05$, all $P < 0.05$), MMP-2 (all $P < 0.05$), MMP-9 (all $P < 0.05$), TIMP-1 (all $P < 0.05$) and MMP-9/TIMP-1 (all $P < 0.05$) from wound exudates at every time point of negative pressure group with control group, the differences have statistical significance. Compared with control group, the concentration of VEGF in negative pressure group was higher, but the statistical significance of the difference occurred from the 3rd day after the demolition of negative pressure. Compared the concentrations of MMP-2, MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 at every time point of negative pressure group with control group, those in the former group were lower. The difference of concentration of MMP-2 between two groups gradually increased, after the 14 d that demolished the negative pressure, the difference was the biggest. While the difference of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 between two groups was the biggest after the 7 d that demolished the negative pressure. Compared with control group, the concentrations of TIMP-1 at every time point were higher in the negative pressure group, and the difference also was the biggest after the 7 d that demolished the negative pressure. **Conclusion** Vacuum assisted closure can promote wound healing in the diabetic foot ulcers by reducing the concentrations of MMP-2, MMP-9 and increasing the concentrations of VEGF, TIMP-1.

【Key words】 Vacuum assisted closure; Diabetic foot ulcer; Vascular endothelial cell growth factor; Matrix metalloproteinases; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 10-14)

糖尿病足是糖尿病最严重的和治疗费用最高的慢性并发症之一, 严重者可导致截肢。糖尿病患者下肢截肢的相对危险是非糖尿病者的 40 倍。大约 85% 的截肢是由于足溃疡引发的, 15% 左右的糖尿病患者会在其一生中发生足溃疡^[1]。预防和治疗足溃疡可以明显降低截肢率。封闭负压引流(VAC)经过近 20 年的发展沿用至今, 适用于不同原因引起的各种慢性难愈性创面, 在临床中有明显的疗效^[2]。但是 VAC 促进糖尿病足溃疡创面愈合机制的研究鲜有报道。本研究通过观察施加 VAC 与常规换药后糖尿病足溃疡患者创面渗液中血管内皮细胞生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 以及组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)的变化, 进一步探讨 VAC 促进糖尿病足溃疡创面愈合的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 所采集病例均来自于 2012 年 7 月—2013 年 5 月天津医科大学代谢病医院足病科住院的糖尿病足溃疡患者, 所有患者均符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准及 1999 年世界卫生组织糖尿病足的定义, 共 31 例, 其中男性 18 例, 女性 13 例。年龄 37 ~ 89 岁, 平均(65.9 ± 14.0)岁; 糖尿病病程 3 ~ 38 年, 中位数为 15 年; 糖尿病足溃疡病程 3 ~ 720 d, 中位数为 30 d。患者自收住院后, 根据具体的临床表现及各项检查结果给予对症处

理, 除局部创面行每天常规换药外, 尚需全身应用药物控制血糖(根据患者既往血糖控制情况, 选择适当降糖方案)、抗感染(先根据经验选用抗生素, 待足分泌物药敏结果回报后再作调整)、营养神经(口服或肌注甲钴胺, 静脉应用 α -硫辛酸)、改善微循环(口服胰激肽原酶肠溶片、西洛他唑, 静脉应用前列地尔注射液)以及针对其他并发症及合并症进行治疗。以 2004 年由国际糖尿病足工作组编写的《糖尿病足国际临床指南》为标准, 入组对象均需外科干预。基于患者入院后的基础治疗, 待基本情况有所改善后行择期手术。所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 分组和记录临床资料 采用随机分组方法(抛硬币法, “数字面”为负压组, “花面”为对照组)将 31 例清创术后的糖尿病足溃疡患者分为负压组与对照组, 其中负压组 17 例, 对照组 14 例。按 Wagner 分类标准在 3 级(为深部溃疡, 常影响到骨组织, 并有深部脓肿或骨髓炎)的病例数为 12 例, 4 级[为局限性坏疽(趾、足跟或前足背)]的病例数为 19 例。其中负压组 Wagner 3 级的病例数为 4 例, 4 级为 13 例; 对照组 Wagner 3 级的病例数为 6 例, 4 级为 8 例。术后的基本治疗措施同前。分别记录每位患者的创面愈合情况、住院天数及住院期间总费用以及基本情况、生化指标。

1.2.2 创面处理 经严格消毒后,去除创面的坏死组织及死骨,清创过程中应由浅入深仔细进行,分别将失去活性的脂肪组织、肌肉、深筋膜及骨组织逐一清除,以达到消除窦道及感染灶的目的,同时留下一个整齐的基底,将既往坏疽或失活创面变为新鲜的、可愈合的伤口,从而加快溃疡的愈合。清创完成后创面先后应用生理盐水冲洗。术后负压组依创面形状剪裁医用海绵(孔径 400~600 μm),使海绵的外端略超出皮肤平面(约 1~2 cm),擦干皮肤,创面及其周围用粘帖薄膜(成分为聚氨脂的半透膜)完全封闭,边缘超过创缘皮肤 3~5 cm,注意粘帖紧密,避免空鼓皱褶。塑料引流管带侧孔的一端插入海绵,另用小块海绵或纱布覆盖创面要与负压吸引装置直接接触的部位,借此引出渗液(所用负压套装由威海世创医疗科技有限公司生产,型号规格为 NPWT-1/7.5*5)。引流管另一端则连接到中心吸引的负压吸引装置(山东迈帝生物科技有限公司,ZN100 智能负压吸引器),调整负压为 $-450 \sim -125 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$),海绵塌陷无漏气且患者未主述伤口疼痛为吸引满意。术后 48 h 内可根据情况持续吸引(当引流管内有大量新鲜血液被吸出时,应立即撤除负压,仔细检查创面内是否有活动性出血,止血后方可继续使用),48 h 后采取持续吸引 5 min,间隔 2 min 的间断吸引。每天应用生理盐水冲洗引流管,帮助脓性分泌物及血痂顺利排出,同时防止创面填充敷料干结变硬,连续应用 7 d^[3]。对照组术后则应用无菌敷料包扎。隔日即按照常规的换药技术,创面给予碘伏消毒,“蚕食法”清除创面内坏死组织,生理盐水冲洗,局部紫草膏外敷,每日换药。

1.2.3 创面渗液收集 负压组在应用 7 d 负压吸引之后,与对照组按照同样的方式进行常规换药。分别收集手术 7 d 后,0,3,7 和 14 d 时放置在患者创面内 24 h 的海绵来提取渗液。将所收集的海绵经 4℃ 以 2 500 rpm(离心半径为 5 cm)离心 5 min 后,取上清液,注入经消毒的干燥 Eppendorf 管中并作标记,贮存于 -80°C 冰箱内备用。

1.2.4 创面愈合率计算 分别计算负压组拆除负压后第 1,2,3,4 周以及对对照组相应时间的创面愈合率。创面愈合率=(原始创面面积-未愈合创面面积)/原始创面面积 $\times 100\%$ ^[4]。

1.2.5 标本的检测 采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验分别检测 MMP-2, MMP-9, TIMP-1 和 VEGF,试剂盒购于天津市灏洋生物制品科技有限公司,按说明书准备试剂,样品和标准品→加入准备

好的样品和标准品,37℃温育 30 min→洗板 5 次,加入酶标试剂,37℃温育 30 min→洗板 5 次,加入显色液 A、B,37℃反应 15 min→加入终止液→15 min 内读 OD 值。

1.2.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。数据资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合者用中值[四分位数间距, $M(QR)$]表示;同一时点两组间比较用独立样本 t 检验,不符合正态分布者则应用非参数 Mann-Whitney U 检验,两组间不同时间采用重复测量的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料比较 两组患者在年龄、病程、疾病严重程度及各项生化指标等方面的差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表 1)。

表 1 两组患者基本临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$ 或 $M(QR)$]

| 临床资料 组别(n) | 负压组(17) | 对照组(14) | $t/Z/\chi^2$ 值 | P 值 |
|---------------|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| 年龄(年) | 69.0(20.0) | 67.0(35.0) | -0.135 | 0.893 |
| DM 病史(年) | 15.0(14.0) | 11.5(13.8) | -0.135 | 0.893 |
| DF 病史(d) | 60.0(74.0) | 30.0(18.8) | -0.766 | 0.444 |
| 分级 | 4(0) | 4(1) | -1.127 | 0.260 |
| HbA1c(%) | 9.2 \pm 2.5 | 10.3 \pm 1.6 | -0.724 | 0.480 |
| FM(mmol/L) | 0.32 \pm 0.06 | 0.36 \pm 0.03 | -1.244 | 0.229 |
| CRP(mg/L) | 14.50(2.85) | 15.65(5.52) | -1.010 | 0.313 |
| FIB(g/L) | 4.56 \pm 1.16 | 4.61 \pm 1.33 | -0.068 | 0.947 |
| ABI | 0.71 \pm 0.41 | 0.90 \pm 0.23 | -0.882 | 0.390 |

注:DM:糖尿病;DF:糖尿病足;FMN:果糖胺;CRP:C 反应蛋白;FIB:血浆纤维蛋白原;ABI:踝肱指数

2.2 两组患者临床疗效比较 负压组在彻底清创基础上持续应用封闭负压引流后,均可见新鲜肉芽组织生长,拆除负压后改为常规换药,其中 16 例患者创面最终完全愈合。另 1 例患者由于创面较深或感染严重经二次清创后,继续应用封闭负压引流 7 d,肉芽组织开始生长,改为常规换药,最终痊愈出院。所有患者的创面均达到完全愈合(上皮化)。与对照组相比,负压组的住院天数及住院期间总费用明显较少,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。对于两组患者手术 7 d 后各时段创面愈合率的比较,负压组各时段的创面愈合率均明显大于对照组(P 均 < 0.05),随着时间的推移,负压组与对照组间的差别也逐渐明显(表 2)。

2.3 两组患者手术 7 d 后各时段创面渗液中 VEGF, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 的含量及 MMP-9/TIMP-1 比较 负压组各时段(0 d 除外)创面渗液中 VEGF 含

表 2 两组患者临床疗效比较[$(\bar{x} \pm s)$ 或 $M(QR)$]

| 组别 | n | 创面愈合率(%) | | | | 住院天 数(d) | 住院期间 总费用(元) |
|-----|----|------------|-------------|---------------|---------------|-------------|---------------------|
| | | 1 周 | 2 周 | 3 周 | 4 周 | | |
| 负压组 | 17 | 34.9 ± 8.5 | 40.9 ± 10.4 | 37.90 (28.80) | 46.21 (17.40) | 41.5 ± 11.4 | 30 468.8 ± 8 235.2 |
| 对照组 | 14 | 25.4 ± 3.0 | 28.8 ± 5.3 | 18.80 (13.40) | 16.55 (5.60) | 64.3 ± 12.2 | 47 110.9 ± 10 763.7 |
| t 值 | | 2.159 | 2.239 | -2.688 | -3.033 | -3.556 | -3.449 |
| Z 值 | | | | | | | |
| P 值 | | 0.044 | 0.037 | 0.007 | 0.002 | 0.002 | 0.003 |

量与对照组相比,差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。与对照组相比,负压组各时段 VEGF 含量均较多,其中负压组 VEGF 含量呈增加趋势,而对照组则出现降低趋势,两组 VEGF 含量差别最大出现在拆除负压后 3 d。负压组各时段(0,3,7,14 d)创面渗液中 MMP-2, MMP-9, TIMP-1 的含量及 MMP-9/TIMP-1 与对照组相比,差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。负压组各时段创面渗液中 MMP-2、MMP-9 的含量均少于对照组(P 均 <0.05),两组 MMP-2 含量随着研究时间均呈现逐渐降低的趋势,差别于拆除负压后 14 d 达高峰;两组 MMP-9 含量亦大致呈现降低趋势,而两组间 MMP-9 含量差别的高峰则出现在拆除负压后 7 d。负压组各时段创面渗液中 MMP-9/TIMP-1 均小于对照组(P 均 <0.05),负压组 MMP-9/TIMP-1 有所降低,对照组则无明显变化,差别的高峰也出现在拆除负压后 7 d。与对照组相比,负压组各时段

TIMP-1 含量均较多,负压组 TIMP-1 含量逐渐增多,对照组则略有降低,差别的高峰出现在拆除负压后 7 d(表 3)。

3 讨论

VAC 自 1992 年由德国 Ulm 大学创伤外科 Fleischman 博士首创以来,经过多年发展及应用,在糖尿病足溃疡的治疗中的有效性和安全性方面均得到充分证实^[5-6]。本试验观察到,无论是创面愈合率还是住院时间、住院期间总费用比较,负压组均较对照组显示出了明显优势。从临床上充分验证了 VAC 在糖尿病足溃疡创面中应用的有效性,这与 Karatepe 等^[7]的研究结果一致。对于两组患者各时段创面愈合率的比较,负压组各时段的创面愈合率均明显高于对照组(P 均 <0.05),且两组之间的差距随着研究时间的推移呈现出增大的趋势,说明 VAC 在治疗糖尿病足溃疡时具有较好的远期疗效。

在创面的修复和愈合过程中,细胞外基质的合成、沉积、更新和再上皮化是愈合的关键。正常情况下,创面内胶原的合成与降解维持着动态平衡,决定着肉芽组织的强度、伤口的收缩以及愈合情况。体内胶原的降解主要是通过酶促反应来完成,其中 MMPs 与细胞外基质的降解和修复密切相关,是影响创面胶原降解的重要因素。MMPs 是一组结构依赖钙离子、活性位点含有锌离子的蛋白水解酶,现有 20 余种,其中与创面修复和瘢痕形成关系密切的主要是 MMP-2 及 MMP-9^[8]。李金清等^[9]以人的慢性创

表 3 两组各时段创面渗液中 VEGF, MMP-2, MMP-9 及 TIMP-1 的含量及 MMP-9/TIMP-1 的比较[$(\bar{x} \pm s)$ 或 $M(QR)$]

| 组别 | VEGF (ng/L) | | | | MMP-2(μg/L) | | | | MMP-9(μg/L) | | | |
|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | 0 d | 3 d | 7 d | 14 d | 0 d | 3 d | 7 d | 14 d | 0 d | 3 d | 7 d | 14 d |
| 负压组 | 581.6 ± 189.3 | 697.3 ± 205.0 | 718.0 ± 191.6 | 687.5 ± 218.8 | 2.0 ± 0.5 | 1.7 ± 0.6 | 1.5 ± 0.7 | 1.9 ± 0.6 | 3.9 ± 1.6 | 3.6 ± 1.7 | 2.7 ± 1.4 | 3.4 ± 1.4 |
| 对照组 | 502.0 ± 252.0 | 400.4 ± 143.7 | 446.7 ± 243.3 | 414.9 ± 224.4 | 2.8 ± 1.0 | 2.7 ± 1.0 | 2.4 ± 1.1 | 3.0 ± 1.4 | 5.8 ± 1.5 | 5.6 ± 1.2 | 5.7 ± 1.6 | 5.6 ± 1.6 |
| t 值 | 0.715 | 2.717 | 2.434 | 2.232 | -2.424 | -2.415 | -2.228 | -2.452 | -2.115 | -2.173 | -3.784 | -2.726 |
| P 值 | 0.483 | 0.014 | 0.025 | 0.038 | 0.025 | 0.026 | 0.038 | 0.020 | 0.048 | 0.043 | 0.001 | 0.013 |

| 组别 | TIMP-1(μg/L) | | | | MMP-9/TIMP-1 | | | |
|---------|--------------|------------|------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| | 0 d | 3 d | 7 d | 14 d | 0 d | 3 d | 7 d | 14 d |
| 负压组 | 16.3 ± 1.8 | 16.7 ± 1.6 | 17.8 ± 2.0 | 17.2 ± 1.8 | 0.24(0.14) | 0.25(0.15) | 0.15 ± 0.07 | 0.20 ± 0.08 |
| 对照组 | 14.1 ± 1.7 | 13.8 ± 1.6 | 14.1 ± 1.7 | 14.1 ± 1.8 | 0.41(0.15) | 0.40(0.10) | 0.40 ± 0.08 | 0.40 ± 0.09 |
| t 值/Z 值 | 2.175 | 3.081 | 3.407 | 3.048 | -2.687 | -2.866 | -6.325 | -4.478 |
| P 值 | 0.042 | 0.006 | 0.003 | 0.007 | 0.007 | 0.004 | 0.000 | 0.000 |

注: 重复测量的方差分析结果为, VEGF: $F=18.142, P=0.003$; MMP-2: $F=13.372, P=0.020$; MMP-9: $F=32.622, P=0.000$; TIMP-1: $F=12.611, P=0.028$; MMP-9/TIMP-1: $F=11.613, P=0.041$; VEGF: 血管内皮生长因子; MMP: 基质金属蛋白酶; TIMP-1: 组织型金属蛋白酶抑制剂

面为模型,测定了创面渗液中 MMPs 的含量及活性变化,认为 MMP-2 及 MMP-9 的水平过高不利于创面愈合,而 VAC 则可以通过降低其水平从而促进创面愈合。另外,创面愈合也与 TIMPs 密切相关。正常伤口愈合过程中,MMPs/TIMPs 在清除坏死物、细胞迁移和细胞外基质降解重塑过程中起重要作用,其中 MMP-9/TIMP-1 在创面的愈合过程中尤为重要^[10]。Mouës 等^[11]通过对慢性创面渗液中 MMP-9/TIMP-1 的检测,发现应用 VAC 的患者较常规换药的患者创面渗液中 MMP-9/TIMP-1 差距随着时间的推移逐渐增大,认为 VAC 通过降低创面局部 MMP-9/TIMP-1 促进慢性创面的愈合。本试验负压组各时段创面渗液中 MMP-2、MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 均少于对照组,差异均具有统计学意义。两组间 MMP-2 含量的差距于拆除负压后 14 d 达高峰;而两组间 MMP-9 含量以及 MMP-9/TIMP-1 差距的高峰则出现在拆除负压后 7 d。与对照组相比,负压组各时段 TIMP-1 含量均较多,差距的高峰出现在拆除负压后 7 d。两组 MMP-9、TIMP-1 以及 MMP-9/TIMP-1 的差距变化基本一致,均于拆除负压后 7 d 达高峰,而 MMP-2 含量差距高峰则于 14 d 时出现,说明 MMP-9 与 TIMP-1 存在内在联系,TIMP-1 优先与 MMP-9 结合。

另外,VEGF 作为一种特异性的与血管生长有关的生长因子,能与内皮细胞表面的特异性受体结合,促进血管内皮细胞增殖,刺激体内新生血管生成,是目前已知最强的内皮细胞选择性促有丝分裂因子和血管生成因子。VEGF 的生物学效应是通过特异的膜受体 Flt1、KDR 及 Flt4 等实现的,而内皮细胞则是 VEGF 的靶细胞^[12]。与正常人相比,糖尿病患者体内 VEGF 水平明显降低,因此,VEGF 的调节缺陷与糖尿病伤口愈合障碍有密切关系^[13]。Labler 等^[14]以外伤患者为研究对象,观察到 VAC 能够通过增加创面局部 VEGF 的含量从而加速创面愈合。本试验负压组各时段创面渗液中 VEGF(0 d 除外)与对照组相比较,差异均具有统计学意义。与对照组相比,负压组 VEGF 含量较多,差异出现统计学意义从拆除负压后 3 d 开始,之后两组间差距开始呈现缩小趋势,即此时为渗液中 VEGF 达峰时间,这与临床上两组患者创面愈合率之间差距的变化并不平行。可能是由于糖尿病患者体内的病理性高糖状态导致 VEGF

受体或 VEGF 本身发生糖基化而丧失生物学活性,不能有效刺激血管内皮细胞增殖以及高糖对血管内皮细胞的毒性作用所致^[15]。

本试验所用标本直接取自糖尿病足溃疡患者足部创面,试验结果能较准确地反映创面局部的实际情况,进一步验证了 VAC 通过减少创面中 MMP-2、MMP-9 的含量,增加 VEGF、TIMP-1 的含量,从而有效地促进糖尿病足溃疡创面愈合。

参 考 文 献

- [1] Izumi Y, Satterfield K, Lee S, et al. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 566-570.
- [2] Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, et al. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(6): 685-692.
- [3] Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J*, 2008, 5(4): 1-19.
- [4] 陈玉林, 黄康. 创面愈合的评价指标[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(8): 1080-1081.
- [5] Karatepe O, Eken I, Acet E, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot[J]. *Acta Chir Belg*, 2011, 111(5): 298-302.
- [6] Saraiya HA, Shah MN. Use of indigenously made negative pressure wound therapy system for patients with diabetic foot[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2013, 26(2): 74-77.
- [7] Karatepe O, Eken I, Acet E, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot[J]. *Acta Chir Belg*, 2011, 111(5): 298-302.
- [8] Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(6): 423-432.
- [9] 李金清, 陈绍宗, 李学拥, 等. 封闭负压引流技术对加速慢性创面愈合的机制[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(4): 520-521.
- [10] Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 117-119.
- [11] Mouës CM, van Toorenbergen AW, Heule F, et al. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(4): 488-494.
- [12] 沈诚, 范士志, 蒋耀光. 血管内皮细胞生长因子及临床应用策略[J]. *国外医学分子生物学分册*, 2003, 25(1): 6-9.
- [13] Howdieshell TR, Riegner C, Gupta V, et al. Normoxic wound fluid contains high levels of vascular endothelial growth factor[J]. *Ann surg*, 1998, 228(5): 707-715.
- [14] Labler L, Rancan M, Mica L, et al. Vacuum-assisted closure therapy increases local interleukin-8 and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds[J]. *J Trauma*, 2009, 66(3): 749-757.
- [15] Tchaikovski V, Olieslagers S, Böhrer FD, et al. Diabetes mellitus activates signal transduction pathways resulting in vascular endothelial growth factor resistance of human monocytes[J]. *Circulation*, 2009, 120(2): 150-159.

(收稿日期: 2013-05-16)