

富血小板凝胶在糖尿病足溃疡治疗中的应用

吴开泽 郑思强 林文锋 孙嘉

【摘要】 富血小板凝胶是近年来新出现的辅助治疗糖尿病足溃疡(DFU)的方法之一。局部应用富血小板凝胶治疗 DFU 可有效改善 DFU 的难愈合性并提高溃疡愈合率,且无明显不良反应发生;也可降低截肢率,且没有增加医疗总费用。富血小板凝胶治疗 DFU 的作用机制可能与其中富含的生长因子、细胞因子和白细胞等有关,还可能与凝胶超微结构、溃疡中基质金属蛋白酶的变化有关。

【关键词】 富血小板凝胶;糖尿病;糖尿病足溃疡

Application of platelet-rich gel in the treatment of diabetic foot ulcer Wu Kaize*, Zheng Siqiang, Lin Wenfeng, Sun Jia. *Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Sun Jia, Email: nfmsj@126.com

【Abstract】 Platelet-rich gel is one of the new adjuvant therapies of diabetic foot ulcer (DFU). The topical application of platelet-rich gel is efficient in reversing the nonhealing character and improving the outcomes of DFU, with no serious adverse events. It also reduces the amputation risk of lower limbs without increasing the total medical expenditure. Platelet-rich gel is rich in growth factors, cytokines and white blood cells, which may be the underlying mechanism for its efficiency in DFU treatment; moreover, the special ultrastructure and the stimulation of matrix metalloproteinase in the ulcers may also helpful for the growth of ulcer tissue.

【Key words】 Platelet-rich gel; Diabetes mellitus; Diabetic foot ulcer

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 130-132)

糖尿病足是常见的糖尿病慢性并发症之一,也是导致糖尿病患者截肢的主要原因^[1]。糖尿病足溃疡(DFU)是下肢截肢和死亡最常见的独立危险因素^[2]。在美国,DFU 患者每年的住院治疗费用估计超过 150 亿美元且有显著上升趋势,但其截肢率仍未见下降趋势^[3]。由此可见,DFU 已严重影响了患者生活质量并且增加医疗费用,已成为全球公共卫生难题。目前 DFU 的治疗方法包括伤口清创、抗感染、促进血管再生等,但效果并不理想,从而促进多种辅助疗法的研究,其中包括富血小板血浆疗法^[4]。自体富血小板凝胶(APG)是将富含血小板的患者血浆加入含有凝血酶、氯化钙激活物和生长因子的凝胶样物质,局部应用能促进损伤组织修复再生,在临床已广泛应用于颌面外科、整形外科、骨科等^[5]。2001 年 Margolis 等^[6]开始研究应用 APG 治疗 DFU,发现其疗效优于标准治疗组。近年来,APG 技术是辅助治疗

DFU 的研究热点。本文主要对 APG 技术治疗 DFU 的临床研究及作用机制作一综述。

1 APG 治疗 DFU 的临床研究

1.1 APG 治疗 DFU 的愈合率与不良反应发生率

Mehranian 等^[7]报道了应用 APG 成功治疗 1 例对其他常规治疗无效的难愈合性 DFU 患者。患者经多次常规治疗无效后,应用 APG 局部治疗,20 d 后伤口开始有肉芽颗粒组织长出、表皮形成,8 个月后溃疡愈合良好。此外 Driver 等^[8]进行了一项样本量较大的前瞻性、随机对照试验以评估 APG 治疗难愈合性 DFU 的效果与安全性。研究者将 129 例患者随机分成两组:APG 治疗组(标准治疗加 APG 治疗)与对照组(标准治疗加生理盐水凝胶治疗)。观察 12 周后,APG 治疗组治愈率明显高于对照组,两组的愈合时间也有显著差异。在治疗过程中无明显不良反应发生。同样,de Leon 等^[9]进行了一项多中心临床研究,结果显示应用 APG 治疗可使 96.5% 的创面在 2.2 周内出现快速的愈合反应。因此,上述研究表明 APG 能够成功用于 DFU 的治疗,且其愈合率较高,也无明显不良反应发生,是较为安全有效的治疗方法。

1.2 APG 治疗 DFU 的溃疡复发率与截肢率 Frykberg

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2015.02.016

作者单位:510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(吴开泽,郑思强,林文锋);510282 广州,南方医科大学珠江医院内分泌科(孙嘉)

通信作者:孙嘉,Email:nfmsj@126.com

等^[10]进行了一系列前瞻性病例分析,以 16 例难愈性 DFU 患者为治疗对象,经过平均 2.8 周的 APG 局部治疗后,97% 的伤口愈合情况有所改善。说明 APG 局部治疗可以逆转慢性伤口的难愈合状况。另外, Sakata 等^[11]则进行一个回顾性纵向研究,以 39 例慢性难愈性下肢伤口溃疡患者为对象,研究分为两个治疗周期:第一个为初次就诊至标准治疗后的时间段,第二个为标准治疗结束后至 APG 治疗后的时间段。结果发现,在第一个治疗周期内用标准治疗处理,没有出现伤口愈合情况;在第二个治疗周期内用 APG 局部治疗,83% 的伤口愈合良好,仅有 1 例患者需要进行截肢。以上两个较大样本的临床研究说明 APG 可逆转 DFU 的难愈合性趋势,且可降低 DFU 患者的截肢率。

1.3 APG 治疗 DFU 的医疗总费用与住院时间 由于 APG 需要通过制备、保存等过程,可能增加患者的治疗费用。因此,李兰等^[12]进行了一项单中心、前瞻性随机对照试验以评估 APG 局部治疗难愈性糖尿病皮肤溃疡的经济效益。研究者将 117 例难愈性糖尿病皮肤溃疡患者随机分为标准治疗组与 APG 治疗组。结果发现,APG 治疗组中有 84.75% 的患者皮肤溃疡得以完全愈合,且 98.31% 的患者皮肤溃疡得到改善,高于标准治疗组的 68.97%、75.86%。另外,这两组的医疗总费用和住院时间差异并没有统计学意义。提示应用 APG 能有效治疗难愈性糖尿病皮肤溃疡的同时,并没有明显增加医疗总费用和住院时间。另外,马丽^[13]选取 62 例糖尿病足和糖尿病皮肤慢性溃疡患者,随机分为 APG 治疗组和常规治疗对照组。结果发现 APG 治疗组的治疗有效率显著高于对照组,而愈合时间、治疗总费用均显著低于对照组。

2 同源异体富血小板凝胶的临床研究

虽然 APG 有不错的治疗效果,但缺点是当患者本身健康状况不佳或者同时合并其他严重疾病时,难以获取满足治疗效果的自身血小板数量和质量。所以近两年来有学者开展同源异体富血小板凝胶的临床研究。Shan 等^[14]以 21 例糖尿病下肢慢性溃疡患者为研究对象,将采自健康志愿者血液制备的 ABO 血型相容性同源异体富血小板凝胶用于治疗溃疡伤口。结果发现在最初 2 周内所有病例的伤口快速长出肉芽组织、伤口面积缩小等,最后 18 例患者溃疡伤口完全愈合。在治疗过程中,所有病例无不良反应发生,在患者血液中检测不出人白细胞抗原 1 型抗体、人类血小板抗原抗体。Motolese 等^[15]则

应用同源异体富血小板血浆治疗 15 例糖尿病脂性渐进性坏死伤口患者,发现伤口愈合情况可以得到显著改善,且无不良反应发生。以上研究表明,同源异体富血小板凝胶对糖尿病下肢慢性溃疡有促进作用,其有望作为治疗 DFU 的一种有效治疗方法。

3 APG 治疗 DFU 的作用机制

血小板凝胶治疗 DFU 的作用机制尚未完全明确,但较为公认的主要是其中富含的生长因子、细胞因子和白细胞等共同作用的结果^[16]。近年来有研究新发现血小板凝胶的疗效可能还与凝胶超微结构、溃疡中基质金属蛋白酶变化有关。

3.1 促血管生长及抗感染作用 袁南兵等^[17]应用 APG 治疗 DFU 患者后检测溃疡愈合过程中肉芽组织内多种生长因子的水平,发现血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、转化生长因子均有不同程度的增加,提示多种生长因子与细胞因子的表达增加可能是 APG 治疗 DFU 的机制之一。Bir 等^[18]则通过研究发现富血小板血浆中含有强效的血管内皮生长因子,其通过刺激血管生成与动脉生成,以恢复糖尿病小鼠伤口中的血液灌注。此外,Chen 等^[19]通过体外试验研究来自 DFU 患者 APG 的抗感染作用,发现 APG 对金黄色葡萄球菌有抗菌作用,但对大肠埃希菌与铜绿假单胞菌无明显抗菌作用。说明 APG 中的白细胞等成分可能有一定的抗感染作用,联合应用抗生素有协同抗菌作用。

3.2 调节细胞外基质作用 Shin 和 Oh^[20]研究发现,用富血小板凝胶治疗糖尿病大鼠,伤口组织中基质金属蛋白酶(MMP)-2、9 mRNA 表达水平高于对照组,愈合过程中 MMP-9 mRNA 表达水平则下降。此外,何利平等^[21]将 86 例难愈性糖尿病皮肤溃疡患者分为标准治疗组与 APG 治疗组(标准治疗基础上加 APG 治疗),并在治疗过程中检测溃疡肉芽组织中 MMP-1、9 及组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1 的动态变化,同时观察溃疡愈合情况。结果发现,APG 可以降低溃疡肉芽组织中 MMP-1、9 水平,增加组织型基质金属蛋白酶抑制因子-1 水平。上述研究提示 APG 可以调节细胞外基质,对难愈性糖尿病皮肤溃疡的蛋白水解平衡有纠正作用。这也为临床应用 APG 促进糖尿病伤口加速愈合提供证据。

3.3 改变超微结构及增加促生长因子 Textor 等^[22]运用 10 只健康马的全血离心出富血小板血浆后注进普通的纤维蛋白凝胶中,并通过研究发现:凝胶中的超微结构有所改变,其中的血小板衍生生长因子-BB 和转化生长因子- β 1 有所增加。而 Dohan

Ehrenfest 等^[23]研究也发现血小板凝胶中纤维蛋白基质的超微结构能够影响转化生长因子- β 1、血小板衍生生长因子-AB 和血管内皮生长因子等 3 种生长因子的释放。以上研究提示富血小板凝胶的临床应用可能与其中的超微结构相关。

综上所述,APG 技术在 DFU 治疗中可使溃疡快速愈合,且无明显不良反应,也可有效降低 DFU 患者的截肢率,是一种安全、经济、行之有效的治疗方法。但是,APG 治疗 DFU 仍然存在诸多不足。首先,当应用 APG 治疗 DFU 时,必须同时联合标准治疗方法如清创术、控制感染等以确保有充足的血液供应到下肢^[24]。其次,目前关于 APG 治疗 DFU 有效性和安全性的高质量随机对照试验较少,因此在更多明确的临床证据出现之前对其推广应用仍需保持谨慎态度。此外,虽然近年来开展的同源异体富血小板凝胶有着诱人的应用前景,但是大样本、设计严格的随机对照试验也需积极开展以探讨其疗效与安全性。总之,富血小板凝胶技术的深入研究与临床试验的积极开展,将更加有利于其临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Won SH, Chung CY, Park MS, et al. Risk factors associated with amputation-free survival in patient with diabetic foot ulcers[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(5): 1373-1378.
- [2] Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(5): 632-638.
- [3] Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, et al. Trends and determinants of costs associated with the inpatient care of diabetic foot ulcers[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(5): 1247-1254.
- [4] Waniczek D, Kozowicz A, Muc-Wierzoń MA, et al. Adjunct methods of the standard diabetic foot ulceration therapy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(2013): 243568.
- [5] Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 26(2 Suppl 1): 3S-22S.
- [6] Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 483-488.
- [7] Mehrannia M, Vaezi M, Yousefshahi FA. Platelet rich plasma for treatment of nonhealing diabetic foot ulcers: a case report[J]. *Can J Diabetes*, 2014, 38(1): 5-8.
- [8] Driver VR, Hanft J, Fyling CP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2006, 52(6): 68.
- [9] de Leon JM, Driver VR, Fyling CP, et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2011, 24(8): 357-368.
- [10] Frykberg RG, Driver VR, Carman D, et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2010, 56(6): 36.
- [11] Sakata J, Sasaki S, Handa K, et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2012, 58(4): 36.
- [12] 李兰, 王椿, 王艳, 等. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病慢性难愈合皮肤溃疡的住院时间和住院费用分析. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(5): 762-765.
- [13] 马丽. 自体富血小板凝胶在治疗糖尿病足和糖尿病皮肤慢性溃疡中的临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(8): 86-88.
- [14] Shan GQ, Zhang YN, Ma J, et al. Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(1): 22-29.
- [15] Motolese A, Vignati F, Antelmi A, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipidica diabetorum ulcers[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(1): 39-41.
- [16] Akingboye AA, Giddins S, Gamston P, et al. Application of autologous derived-platelet rich plasma gel in the treatment of chronic wound ulcer: diabetic foot ulcer[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2010, 42(1): 20-29.
- [17] 袁南兵, 龙洋, 张祥迅, 等. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病难治性皮肤溃疡作用机制的初步探讨. *四川大学学报(医学版)*, 2009, 40(2): 292-294.
- [18] Bir SC, Esaki J, Marui A, et al. Therapeutic treatment with sustained-release platelet-rich plasma restores blood perfusion by augmenting ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis in diabetic mice[J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(3): 195-205.
- [19] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers *in vitro*[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 269527.
- [20] Shin HS, Oh HY. The effect of platelet-rich plasma on wounds of OLETF rats using expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 mRNA[J]. *Arch Plast Surg*, 2012, 39(2): 106-112.
- [21] 何利平, 王椿, 陈大伟, 等. APG 治疗糖尿病难治性皮肤溃疡对创面肉芽组织中 MMP-1、MMP-9 及 TIMP-1 水平的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(5): 757-761.
- [22] Textor JA, Murphy LC, Leach JK, et al. Ultrastructure and growth factor content of equine platelet-rich fibrin gels[J]. *Am J Vet Res*, 2014, 75(4): 392-401.
- [23] Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(7): 1145-1152.
- [24] O'Connell SM, Hessler K, Dardik H. Cascade® autologous system platelet-rich fibrin matrix in the treatment of chronic leg ulcers[J]. *Adv wound care (New Rochelle)*, 2012, 1(1): 52-55.

(收稿日期: 2014-11-30)