

· 临床研究 ·

抗生素骨水泥地塞米松棕榈酸酯治疗糖尿病足溃疡[△]

高立胜¹, 姜厚森², 曹振昊², 衣兰凯², 李忠^{2*}

(1. 潍坊医学院, 山东潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院手足骨外科, 山东潍坊 261000)

摘要: [目的] 探究抗生素骨水泥 (antibiotic-loaded bone cement, ABC) 联合小剂量地塞米松棕榈酸酯 (dexamethasone palmitate, DXP) 治疗糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 的有效性。[方法] 2020年11月—2022年5月, 将36例DFU患者随机分为DXP组和盐水组。DXP组在应用ABC术后3、6、9 d在创面局部注射小剂量DXP, 而盐水组局部注射等量的0.9% NaCl生理盐水, 两组进行对照。[结果] DXP组住院时间、创面愈合时间、创面愈合率均显著优于盐水组 ($P<0.05$)。随时间推移两组VAS显著降低 ($P<0.05$), 治疗第9、15 d时此评分DXP组显著优于盐水组 ($P<0.05$)。随时间推移, 两组创面细菌培养阳性率均显著下降 ($P<0.05$), 相应时间点两组间细菌培养阳性率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前相比, 治疗15 d两组TNF- α 和IL-6均显著下降 ($P>0.05$)。治疗后15 d, DXP组的TNF- α 和IL-6显著低于盐水组 ($P<0.05$)。[结论] ABC联合小剂量DXP用于治疗DFU可以有效促进创面恢复, 提高治愈率。

关键词: 糖尿病, 糖尿病足溃疡, 抗生素骨水泥, 地塞米松棕榈酸酯

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 05-0459-04

Antibiotic-loaded bone cement combined with dexamethasone palmitate for diabetic foot ulcer // GAO Li-sheng¹, JIANG Hou-sen², CAO Zhen-hao², YI Lan-kai², LI Zhong². 1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053; 2. Department of Hand and Foot Bone Surgery, People's Hospital of Weifang City, Weifang, Shandong 261000

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy of antibiotic-loaded bone cement (ABC) combined with low-dose dexamethasone palmitate (DXP) for diabetic foot ulcer (DFU). [Methods] From November 2020 to May 2022, 36 patients with DFU were randomly divided into the DXP group and the saline group. After debridement and ABC application, the DXP group was injected low-dose DXP locally at 3, 6 and 9 days, while the saline group received normal saline injection locally. The clinical data were compared between the two groups. [Results] The DXP group proved significantly superior to the saline group in terms of hospital stay, wound healing time and wound healing rate ($P<0.05$). The VAS for pain significantly decreased over time in both groups ($P<0.05$), which in the DXP group was significantly better than the saline group at 9 and 15 days after treatment ($P<0.05$). With regard to laboratory test, the positive rate of wound bacterial culture decreased significantly in both groups over time ($P<0.05$), without a significant difference in the positive rate between the two groups at any corresponding time points ($P>0.05$). Compared with those before treatment, the TNF- α and IL-6 significantly decreased in both groups 15 days after treatment ($P<0.05$), which in the DXP group proved significantly lower than the saline group at 15 days after treatment ($P<0.05$). [Conclusion] ABC combined with low-dose DXP does effectively promote wound healing for diabetic foot ulcer.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot ulcer, antibiotic-loaded bone cement, dexamethasone palmitate

糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 是糖尿病的一种严重并发症, DFU并不是一种疾病, 而是一组足部疾病的总称^[1], 主要表现为足部皮肤软组织长期溃烂不愈合^[2]。目前DFU的发生是否为血管神经病变作用未得到证实^[3], 治疗DFU的方法如胫骨横间骨搬运技术在临床上的疗效也尚不明确^[4]。抗生素骨水泥 (antibiotic-loaded bone cement, ABC) 技

术以其良好的抗感染特性, 特别是对于DFU的严重感染, 疗效显著^[5]。地塞米松棕榈酸酯 (dexamethasone palmitate, DXP) 是一种新型的糖皮质激素缓释剂, 能够以较少的剂量抑制炎症反应表达, 局部使用时药物浓度高而全身不良反应轻微, 因此DXP可以作为良好的临床用药应用于DFU的临床治疗^[6]。本研究旨在探讨ABC联合DXP治疗DFU的临床疗

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.05.15

[△]基金项目: 山东省潍坊市卫生健康委项目 (编号: wfwjskj_2019_257)

作者简介: 高立胜, 硕士研究生, 研究方向: 手足骨外科, (电话)17853737360, (电子信箱)1597579416@qq.com

* 通信作者: 李忠, (电话)13516367970, (电子信箱)Lizhongshouzu@163.com

效，现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2020年11月—2022年5月，选择本科 Wagner 分级为 2~4 级、无严重低蛋白血症、无严重心脑血管疾病及肾功能不全、踝肱指数 ≥ 0.4 且愿意接受 ABC 联合 DXP 治疗的 DFU 患者 36 例。根据是否应用 DXP 治疗采用随机数字表法分为 ABC 组+局部注射 DXP (DXP 组)、ABC 组+局部注射生理盐水 (盐水组)。两组年龄、性别、溃疡病程等对比通过统计学分析，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。经本研究医院医学伦理委员会批准，所有患者均知情同意并签署同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前准备

两组患者在入院时均在溃疡创面取分泌物行细菌培养。在 3 d 时间内，将空腹血糖控制在 7 mmol/L 以下，餐后 2 h 血糖控制在 11 mmol/L 以下，根据血糖水平，及时调整胰岛素用量。术前告知患者术中及术后可能会发生的情况以及相应的处理预案。

1.2.2 手术过程

腰硬联合麻醉或者神经阻滞下彻底清创。用大量生理盐水、双氧水及浓度 0.1% 的碘伏水反复冲洗溃疡区，切除坏死的软组织及骨质，再次冲洗，术中尽量清除，直到显露新鲜创面。

彻底清创后，将万古霉素同骨水泥按 3:40 的比例充分混合，加入单体调成糊状，根据创面形状塑形；冷却后覆盖创面，缝线固定，无菌敷料覆盖。

1.2.3 术后治疗

DXP 组：在术后第 3、6、9 d 时在创面周围局部注射 DXP。方法是先用碘伏消毒 ABC 周围的注射位置，抽取 2 ml DXP 在局部注射。

盐水组：在术后的第 3、6、9 d 于创面周围局部注射 2 ml 生理盐水。其余操作同 DXP 组。

两组术后均给予抗生素抗感染至全身炎症反应减轻，一般用药周期为 7 d 左右。监测并及时调整患者血糖。术后的第 3、6、9、15 d 时给予换药，观察创面愈合情况。术后 20 d 再次清创去除骨水泥。

1.3 评价指标

记录患者的住院时间、创面愈合时间、1 个月时愈合率及治疗后第 3、6、9、15 d 疼痛视觉模拟评分

(visual analogue scale, VAS)。于术后 3、6、9、15 d 行细菌培养；于术前 1 d 及术后 15 d 取静脉血检测 IL-6、TNF- α 含量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料呈正态分布时，两组间比较采用独立样本 t 检验，组内两时间点比较采用配对 T 检验；资料呈非正态分布时，采用秩和检验。计数资料采用 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

两组患者临床资料见表 1，DXP 组在住院时间、创面愈合时间和愈合率均显著优于盐水组 ($P<0.05$)。随时间推移，两组 VAS 评分均显著下降 ($P<0.05$)；治疗第 9、15 d 时 DXP 组的 VAS 评分显著低于盐水组 ($P<0.05$)。

2.2 检验结果

检验结果见表 2，随时间推移，两组创面细菌培养阳性率均显著下降 ($P<0.05$)，相应时间点两组间细菌培养阳性率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前相比，治疗 15 d 两组 TNF- α 和 IL-6 均显著下降 ($P>0.05$)；治疗前两组间 TNF- α 和 IL-6 的差异无统计学意义 ($P>0.05$)，治疗后 15 d，DXP 组的 TNF- α 和 IL-6 显著低于盐水组 ($P<0.05$)。

表 1 两组患者临床资料与比较

指标	DXP 组 (n=18)	盐水组 (n=18)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.1 \pm 5.9	66.2 \pm 7.1	0.631
性别 (例, 男/女)	10/8	11/7	1.000
溃疡病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	16.3 \pm 12.6	19.0 \pm 12.0	0.519
住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	21.1 \pm 6.9	34.9 \pm 7.9	<0.001
创面愈合时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	21.1 \pm 10.9	31.1 \pm 14.1	0.023
愈合率 [例 (%)]	18 (100.0)	13 (72.2)	0.045
VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)			
治疗前	7.5 \pm 0.9	7.6 \pm 0.8	0.888
治疗后 3 d	6.6 \pm 0.8	6.7 \pm 0.7	0.913
治疗后 6 d	5.2 \pm 0.9	5.5 \pm 0.9	0.501
治疗后 9 d	3.4 \pm 0.9	4.2 \pm 1.0	0.019
治疗后 15 d	2.3 \pm 0.7	3.0 \pm 0.8	0.027
P 值	<0.001	<0.001	

表 2 两组患者检验结果 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	时间点	DXP 组 (n=18)	盐水组 (n=18)	P 值
创面细菌阳性 [例 (%)]	治疗前	18 (100.0)	18 (100.0)	>0.999
	治疗后 3 d	14 (77.8)	13 (72.2)	>0.999
	治疗后 6 d	10 (55.6)	9 (50.0)	>0.999
	治疗后 9 d	4 (22.2)	3 (16.7)	>0.999
	治疗后 15 d	1 (5.6)	2 (11.1)	>0.999
	P 值		<0.001	<0.001
TNF- α (ng/L)	治疗前	23.4 \pm 2.2	23.1 \pm 2.2	0.598
	治疗后 15 d	12.4 \pm 2.3	18.0 \pm 1.5	<0.001
	P 值	<0.001	<0.001	
IL-6 (ng/L)	治疗前	23.7 \pm 3.9	23.0 \pm 2.3	0.535
	治疗后 15 d	12.9 \pm 2.1	17.1 \pm 2.3	<0.001
	P 值	<0.001	<0.001	

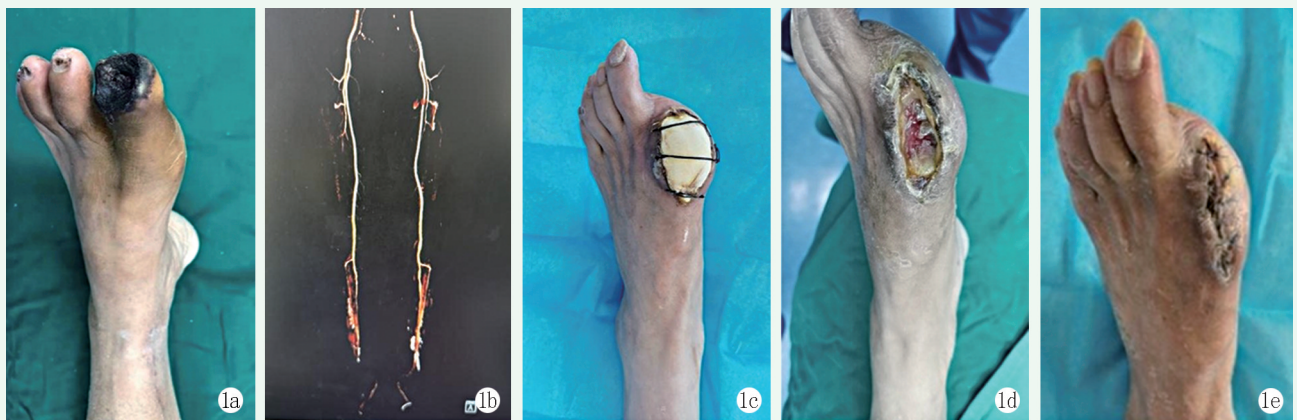


图 1 患者,女,67岁,II型糖尿病性坏疽,行趾骨死骨去除术+皮肤和皮下坏死组织清创术 1a:入院时左跟趾干性坏死 1b:双下肢 CTA 见双下肢血管闭塞 1c:入院后 3 d 给予创面局部清创,放置骨水泥 1d:术后 3、6、9 d 时局部注射 DXP 治疗;术后 20 d 拆除骨水泥,见创面肉芽组织增生旺盛,血运良好 1e:再次清创,缝合创面;术后 30 d 时换药见创面愈合良好,伤口未见明显异常后出院

3 讨论

目前 DFU 是骨科中较为常见且棘手的疾病,DFU 治疗方法层出不穷,有研究表明负压封闭引流技术(VSD)有助于 DFU 创面的愈合。临床医师应该积极探索多种治疗方式的结合,为患者提供更加高效优质的治疗方案^[7-9]。ABC 技术治疗 DFU 的原理是一方面在创面局部形成诱导膜,增加创面血运;另一方面,以其洗脱性使其中混合的抗生素慢慢释放,在局部维持稳定的抗生素浓度。在无菌膜覆盖的情况下,最多可达到 7 d 换一次药,可极大减轻患者负担^[10-14]。在 DXP 中,起主要作用的成分是地塞米松,其通过抑制其中的环氧合酶 2 (COX-2) 的表达,从而减少相关炎性介质形成,同时降低炎性细胞

趋向性,抑制过度的炎性反应,促进创面愈合,且具有长效、不良反应轻微的优点^[15]。

本研究中所有患者均行药敏试验,在术后的 3、6、9、15 d 均局部取样进行细菌培养来判断 DXP 组与盐水组治疗效果。研究结果表明,两组各时间点的阳性患者数相比较差异无统计学意义。过度集中的炎性因子可致 DFU 局部肉芽组织生长不良,炎性因子浓度检测有助于判断抗炎作用的有效性。本试验中,在术前 1 d 及术后 15 d 测定 TNF- α 、IL-6 含量差异的变化。相对于盐水组,DXP 组中两种炎性因子的下降率更高,差异有统计学意义,表明在应用 DXP 后,其可能通过减轻局部的过度炎症反应,从而促进创面愈合。同时,本研究对患者相关愈合指标进行了量化分析,统计了患者的住院时间、创面愈合时间、1 个月时愈合率及 VAS 评分。相对于盐水组,DXP

组明显地缩短了创面愈合的时间,减少了患者的住院时间,提高了患者治愈率。这充分说明局部注射DXP后可减少炎症对局部创面的刺激,减轻疼痛,促进创面愈合,进而缩短临床治疗时间。但本研究样本量较小,其临床应用效果仍需进一步研究探索。

综上所述,ABC联合小剂量DXP可抑制DFU过度炎症反应,有效促进溃疡创面恢复,缩短住院时间,提高治愈率。

参考文献

- [1] Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, et al. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom [J]. *Diabet Med*, 2016, 33 (11): 1493-1498.
- [2] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势 [J]. *中国科学:生命科学*, 2018, 48 (8): 812-819.
- [3] 黎立, 艾尔肯·热合木吐拉, 司裕, 等. 骨搬运联合 Dellon 三联神经松解术治疗糖尿病足 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (7): 660-662.
- [4] 覃承诃, 周春豪, 张红安, 等. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足疗效观察 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19): 1809-1812.
- [5] 钟云雪, 李莉, 王达利, 等. 扩创联合抗生素骨水泥在严重感染糖尿病足溃疡治疗中的应用研究 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志 (电子版)*, 2022, 17 (1): 60-64.
- [6] 黄乐天, 李燕, 熊志宏. 地塞米松棕榈酸酯在老年性腰椎间盘突出症诊断性治疗中的价值 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11 (2): 27-29.
- [7] Schäfer Z, Mathisen A, Svendsen K, et al. Toward machine-learning-based decision support in diabetes care: a risk stratification study on diabetic foot ulcer and amputation [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 601602.
- [8] 陈英, 袁丽, 李饶, 等. 糖尿病足患者压力性损伤危险现状调查及影响因素分析 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41 (2): 254-256.
- [9] 周慧, 杨晓萍, 高玉镭, 等. 负压封闭引流技术 (VSD) 治疗糖尿病足溃疡 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (13): 1244-1245.
- [10] 吕厚山, 马迪, 丁海明. 三种抗生素骨水泥抗菌作用和机械强度的研究 [J]. *中华外科杂志*, 1998, 36 (S1): 50-52.
- [11] Bendich I, Zhang N, Barry JJ, et al. Antibiotic-laden bone cement use and revision risk after primary total knee arthroplasty in U.S. Veterans [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102 (22): 1939-1947.
- [12] Anagnostakos K, Sahan I. Are cement spacers and beads loaded with the correct antibiotic(s) at the site of periprosthetic hip and knee joint infections [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10 (2): 143.
- [13] 于健, 郭亚莉. 抗生素骨水泥治疗骨科感染的利与弊探讨 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14 (6): 298-299.
- [14] 黄红军, 牛希华, 杨冠龙, 等. 抗生素骨水泥在糖尿病足溃疡创面应用的临床效果 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35 (6): 464-466.
- [15] 招淑珠, 郭紫石, 于清宏, 等. 地塞米松棕榈酸酯注射液治疗急性痛风性关节炎的临床疗效和安全性研究 [J]. *新医学*, 2018, 49 (11): 821-827.

(收稿:2022-11-07 修回:2022-12-05)

(同行评议专家: 于其龙 刘兴龙 封亮亮)

(本文编辑: 闫承杰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于建立《中国矫形外科杂志》同行评议专家库的通知

为促进期刊更好的发展,服务于国家医疗卫生事业和全民健康,更广泛的动员骨科及相关专业人员参与本刊建设,公开公正、高效及时的处理作者来稿,以不断提升本刊影响力、公信力和学术质量,并动态化更新发展本刊编辑委员会,现决定逐步建立与完善《中国矫形外科杂志》同行评议专家库。采用个人申请、所在单位同意、动态考察的方法逐步推开。

凡从事骨科及相关临床、康复、护理、教学、基础研究和医疗辅助工作10年以上、副高级职称或获得博士学位人员均可报名。本刊原有编辑委员亦应申报入库。可在本刊远程投稿系统(<http://jxwk.ijournal.cn>)下载申请表,填写并加盖所在单位公章后,制成PDF文件,上传至本刊电子信箱:jxwxms@126.com,完成入库。编辑部将依据您的专业特长,向您分发需审阅评议的稿件。

此项评议工作为志愿性,但您的工作会在本刊留下有价值的印迹。专家库采用动态管理,将根据评议质量、效率和工作量作为改选进入或再次当选编委的依据。

《中国矫形外科杂志》编辑部

2021年1月30日