

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.020>

蛆虫清创治疗联合血管腔内成形术对糖尿病足创面的疗效

陈金安, 张洁, 孙新娟, 王雷, 胡志为, 王爱萍

(解放军第四五四医院内分泌科, 南京 210002)

[摘要] 目的: 观察蛆虫清创治疗联合血管腔内成形术治疗糖尿病足的疗效。方法: 选取2013年1月至2015年12月解放军第四五四医院内分泌科收治的缺血性糖尿病足患者, 应用踝肱指数(ankle-brachial ratio, ABI)、多层螺旋CT血管成像(CT angiography, CTA)等评估周围血管病变, 用Wagner分级系统评估创面情况, 将患者随机分成2组, 试验组接受蛆虫清创治疗(maggot debridement therapy, MDT)联合腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)治疗, 对照组仅接受PTA治疗。结果: PTA术后患者疼痛症状、冷感、间歇性跛行均有不同程度的改善, 患者ABI较术前提高明显($P<0.05$); 试验组较对照组创面愈合时间明显缩短($P<0.05$)。结论: PTA是治疗下肢缺血性疾病的有效方法, MDT联合PTA能明显缩短糖尿病足创面的愈合时间。

[关键词] 糖尿病足; 蛆虫清创治疗; 腔内血管成形术; 创面愈合

Effect of maggot debridement therapy combined with endovascular angioplasty on diabetic foot

CHEN Jin'an, ZHANG Jie, SUN Xinjuan, WANG Lei, HU Zhiwei, WANG Aiping

(Department of Endocrinology, The 454th Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

Abstract **Objective:** To observe the therapeutic effect of maggot debridement therapy combined with endovascular angioplasty in the treatment of diabetic foot. **Methods:** We collected patients with ischemic diabetic foot ulcers in Department of Endocrinology in The 454th Hospital of PLA from January 2013 to December 2015. The peripheral vascular disease was assessed by ankle-brachial index (ABI) and multi-slice spiral CT angiography. Wagner grading system was used to assess the wound grade. The patients were randomly divided into 2 groups: the experiment group received either maggot debridement therapy (MDT) or percutaneous transluminal angioplasty (PTA), while the control group received only PTA. **Results:** All patients who were with pain, cold, intermittent claudication had different degrees of improvement after surgery, and ABI increased significantly ($P<0.05$); patient who were treated with MDT, wound healing time was significantly shortened ($P<0.05$). **Conclusion:** PTA was an effective method for the treatment of ischemic diseases of the lower extremities. MDT combined with PTA could significantly shorten the healing time of diabetic foot wounds.

Keywords diabetic foot ulcers; maggot debridement therapy; percutaneous transluminal angioplasty; wound healing

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-10

通信作者 (Corresponding author): 王爱萍, Email: 27966509@qq.com

糖尿病足是糖尿病患者因周围神经病变和/或周围血管病变及感染导致的足部病理性改变, 有高度截肢甚至死亡风险^[1]。糖尿病周围动脉病变(peripheral arterial disease, PAD)由动脉粥样硬化导致, 常表现为肢体远端缺血, 其影响足部创面愈合, 是糖尿病患者截肢的主要原因。研究^[2]表明: PAD发生率与糖尿病病程有关, 病程10年者约15%, 20年者则高达45%。血管重建术是目前改善PAD的有效手段, 分为血管腔内成形术联合腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)和血管旁路术(bypass of PA), 国内多采用PTA治疗。但是受到成形术后再狭窄等影响, 往往创面愈合疗效不佳。

蝇蛆清创治疗(maggot debridement therapy, MDT)利用丝光绿蝇幼虫(蛆)只蚕食腐肉的特性清除创面坏死组织^[2]。MDT在糖尿病足等难治性创面治疗中具有抗感染、清创及促进创面愈合等多重作用。研究^[3]表明: MDT能有效缩短创面愈合时间, 并能缩短住院时间及减少抗生素的使用。因此, MDT应用于包括糖尿病足等在内的一切难治性创面, 然而应用于治疗缺血性糖尿病足创面的研究鲜有报道, 无相关的临床指导。本研究旨在探讨血管腔内成形术联合蛆虫清创治疗对缺血性糖尿病足患者创面治疗的效果。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入人群: 解放军第四五四医院糖尿病足中心2013年1月至2015年12月住院的缺血性糖尿病足(diabetic foot ulcers, DFUs)患者; 符合2型糖尿病和下肢动脉硬化闭塞症诊断标准; 下肢严重静息痛、溃疡或坏疽。

排除标准: 合并严重的心脑血管疾病, 不能耐受手术; 血管闭塞性脉管炎; 严重的凝血功能异常; 严重出血及抗凝禁忌; 踝以上严重坏疽; 需要接受传统手术搭桥患者。

收集入选人群如下资料: 1)年龄、性别、糖尿病病程等基本情况; 2)糖尿病足的创面进行Wagner's分级^[4]; 3)下肢多排螺旋CT血管成像(CT angiography, CTA)及踝肱指数(ankle brachial index, ABI)检测评估下肢血管病变程度; 4)介入方案; 5)创面愈合时间; 6)手术是否成功: 至少开通一支闭塞血管或术后狭窄<30%, 有直达足部的

血流为手术成功; 7)并发症情况包括穿刺部位血肿、血管破裂、假性动脉瘤、动脉夹层形成等手术相关并发症和脑血管意外等其他并发症^[5]。本研究的伦理审查由解放军第四五四医院伦理委员会批准(批准号为2017003), 患者均知情同意。

1.2 方法

踝部收缩压和臂部收缩压之比称为踝肱指数(ankle-brachial ratio, ABI)。住院患者由专人行ABI检查。ABI正常值范围为1.0~1.3。而ABI<0.9已被确定为下肢外周动脉血管疾病的诊断标准, <0.5表明严重狭窄, <0.3则提示发生坏疽的可能^[6]。

下肢CTA检查由解放军第四五四医院放射科进行, 并由两位主任医师级别医师进行读片、报告。血管狭窄程度评分: 狭窄程度<50%为0分, 狭窄程度50%~75%为1分, 狭窄程度>75%~100%为2分, 管腔完全闭塞为3分^[7]。

对于血管狭窄程度>1分和/或ABI<0.5的患者, 无禁忌证条件下行PTA治疗; 手术由副主任医师及以上级别医师作为操作者, 术后无禁忌证的情况下, 阿司匹林(100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)口服1年, 后改为阿司匹林(100 mg/d)长期维持。

MDT治疗: 1)制备无菌蛆虫。采取丝光丽蝇, 在无菌环境下饲养, 连续3代, 使用3代以后的丝光丽蝇制作可供临床使用的无菌蝇蛆。本组采取2步法获取无菌蝇蛆: ①蝇卵灭菌法。用0.1%汞、3.5%甲醛生理盐水溶液序贯消毒蝇卵各5 min, 无菌生理盐水冲洗消毒后, 置于无菌食物中饲养2 d; ②使用前用无菌盐水洗涤幼虫虫体, 将虫体放入5%碘仿溶液和放入75%乙醇溶液中各5 min, 再经无菌生理盐水冲洗后即得临床可使用的无菌蝇蛆。经上述处理, 不影响蛆虫活力, 且经细菌学和病毒学检验证实, 无致病细菌和病毒存在。2)MDT应用方法: 准备消毒的尼龙网, 面积小于纱布敷料、大于创面面积; 伤口周围的组织用无菌凡士林纱布覆盖; 将无菌蛆虫放于创面, 以带有尼龙网的无菌纱布将创面完全覆盖, 绷带包扎; 第2天更换外层纱布, 以便吸收创面的分泌物; 隔日更换蛆虫及敷料。

创面愈合标准: 1)痊愈。创面上皮完全覆盖, 瘢痕坚实, 经1周观察创面未再发生溃烂。2)显效。创面缩小75%, 肉芽组织新鲜, 症状缓解。3)好转。创面缩小25%, 肉芽组织较新鲜, 症状改善; 4)无效。创面虽较前新鲜, 但缩小不足25%,

肉芽组织生长很少^[8]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行分析。数据对比采用配对t检验及t检验, 百分比对比采用卡方检验。双侧P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析

实验组67人, 其中男38人, 女29人; 对照组91人, 男49人, 女42人; 两组相比: 性别、年龄、吸烟、糖尿病病程、HbA1c等指标差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 PTA 术后疗效评价

术前患侧ABI为0.52±0.24, PTA术后患侧ABI为0.89±0.20, 差异有统计学意义(P<0.001; 图1, 2)。

表1 两组基本资料

Table 1 Comparison of baseline demography in the 2 groups

参数	PTA+MDT	非MDT	P
年龄/岁			0.929
<60	11	17	
60~70	24	31	
>70	32	43	
性别			0.387
男	38	49	
女	29	42	
吸烟史			0.913
是	14	19	
否	23	34	
戒烟	30	38	
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	9.2 ± 4.1	10.7 ± 5.0	0.016
Wagner 分级			0.913
2	1	2	
3	17	21	
4	49	68	
糖尿病病程/年	10.3 ± 6.9	13.6 ± 8.2	0.25
足溃疡病程/d	72.4 ± 38.5	68.3 ± 86.7	0.333

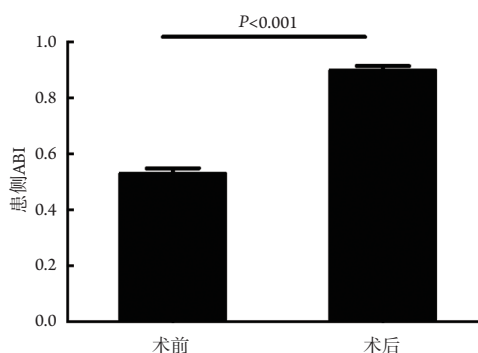


图1 PTA术前及术后患侧ABI情况

Figure 1 ABI of Ulcer side before and after PTA



图2 PTA术前及术后患侧血管造影情况

Figure 2 Angiography test before and after PTA

2.3 PTA 联合 MDT 疗效评价

2.3.1 创面愈合时间

与非MDT联合PTA组相比, MDT联合PTA组的创面愈合(创面缩小>75%)的时间[(39.8±10.4) d]明显短于非MDT组[(72.8±21.6) d], 差异有统计学意义(P<0.001, 图3)。

2.3.2 医疗费用

与非MDT联合PTA组相比, MDT联合PTA组的医疗费用[(45 186.5±12 242.6)元]明显少于非MDT组[(59 254.7±18 579.5)元], 差异有统计学意义(P<0.001)。

2.3.3 保肢率

对行PTA手术的患者进行为期1年的保肢情况随访, 结果显示: 与非MDT联合PTA组相比, MDT组的保肢率(95.5%±1.5%)高于非MDT组保肢率(95.6%±2.0%), 差异没有统计学意义(P>0.05)。

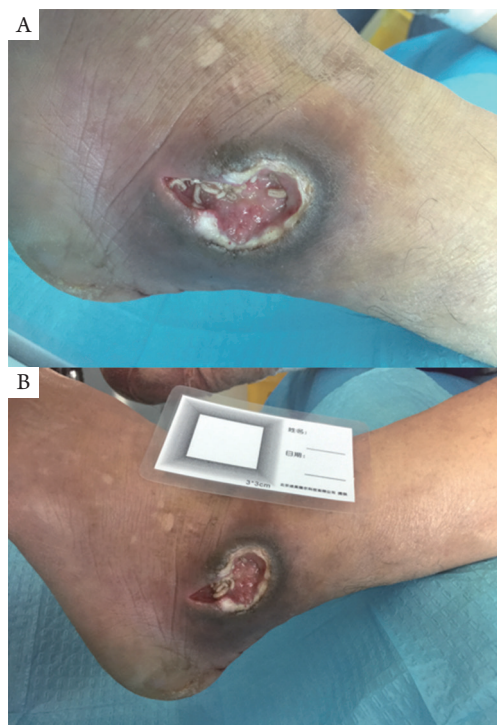


图3 MDT治疗中(A)及治疗后(B)的创面情况

Figure 3 Wound status in (A) and after (B) MDT

3 讨论

糖尿病PAD患者有其临床特殊性。动脉粥样硬化常导致下肢动脉狭窄或闭塞, 继而出现肢体远端缺血, PAD形成是糖尿病足溃疡的重要病因之一^[9]。治疗糖尿病足的临床思路是恢复动脉血流灌注, 保证下肢充足的血供。血管腔内成形术是最常规的治疗手段, 具有微创性和可重复性操作的优势, 通过加压器压迫动脉内的粥样斑块、扩张管腔, 必要时还能植入支架对管腔进行支撑。

植入支架会对动脉壁造成损伤, 同时支架会激活凝血功能、加速局部血栓形成的过程, 造成血管狭窄的发生, 据统计, 血管腔内成形术后再狭窄的发生率达30%~50%^[10], 严重影响治疗效果。因此, 血管腔内成形术后尽快封闭创面对缺血性糖尿病足创面的治疗具有重要意义。

MDT在糖尿病足等难治性创面治疗中具有抗感染、清创及促进创面愈合等多重作用, 蛆虫清创治疗具有显著的促进创面愈合的作用^[11]。MDT清创作用的机制可能为蛆虫对伤口内的坏死组织吞噬和消化^[12-13]。蛆虫有一双颚/钩, 用于移动和附着, 有利于伤口的机械引流; 蛆虫排泄物/分泌物(excretions/secretions, ES)含有蛋白水解酶,

发挥类似糜蛋白酶和胰蛋白酶样作用, 能使坏死组织降解和液化^[14]。MDT抗感染作用的机制可能为: 蛆虫直接吞噬含细菌的坏死组织, 并在近段消化道内消化和杀死细菌。67%蛆虫咽喉部存在活细菌, 到结肠只剩18%含有活细菌^[15]; 蛆虫分泌氨基类物质, 提高局部组织pH值, 创造一种不利于细菌生长的环境^[16]; 蛆虫的分泌物也是一种天然的抗生素。其抗菌作用是多种因素的, 一方面依赖于蛆的质量, 另一方面依赖于蛆居住环境中微生物和物理化学的条件^[17]; 蛆虫ES对许多种致病细菌有强力作用。MDT促生长作用的机制可能为: 蛆虫肠道产生多种生长因子, 如表皮生长因子、白细胞介素-6, 促进组织生长; 蛆虫提高了伤口处组织的氧合作用; 蛆虫ES上调糖尿病足创面血管内皮细胞的活性而达到促进创面愈合的作用^[18]; MDT及ES具有促进创面肉芽增长、纤维沉积及血管生成的作用, 能够显著地促进创面慢性愈合。MDT应用于包括糖尿病足等在内的一切难治性创面, 然而应用于缺血性糖尿病足创面的治疗国内少有相关报道。

本科室利用蛆虫清创治疗促进创面愈合方面的优势, 在PTA改善下肢血供的基础上联合MDT治疗糖尿病足, 结果显示MDT联合PTA能显著缩短缺血性溃疡的愈合时间, 减少患者的花费并有效提高保肢率, 为糖尿病足患者保肢提供了有效的治疗方法。

参考文献

1. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(2): 491-494.
 2. Baer WS. The classic: the treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). 1931[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(4): 920-944.
 3. Jiang KC, Sun XJ, Wang W, et al. Excretions/secretions from bacteriapretreated maggot are more effective against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49815.
 4. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot?[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(Suppl 1): S75-S83.
 5. 马鲁波, 杨永久, 庄百溪. 糖尿病下肢严重缺血腔内治疗单中心临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(5): 455-457.
- MA Lubo, YANG Yongjiu, ZHUANG Baixi. Single-center clinical analysis of severe ischemic intracavitary treatment of diabetic lower

- limbs[J]. Chinese Journal of Surgery, 2013, 51(5): 455-457.
6. Wang Z, Hasan R, Firwana B, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot[J]. J Vasc Surg, 2016, 63(2 Suppl): 29S-36S.
 7. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers[J]. Diabetes Care, 1998, 21(4): 625-630
 8. 付小兵. 创伤修复基础[M]. 北京: 人民军医出版社, 1997.
FU Xiaobing. Wound repair foundations[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 1997.
 9. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, et al. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48(4): 440-446.
 10. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, et al. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia[J]. Cytotherapy, 2014, 16(12): 1733-1738
 11. Sun X, Chen J, Zhang J, et al. Maggot debridement therapy promotes diabetic foot wound healing by up-regulating endothelial cell activity[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(2): 318-322.
 12. Chan DC, Fong DH, Leung JY, et al. Maggot debridement therapy in chronic wound care[J]. Hong Kong Med J, 2007, 13(5): 382-386.
 13. Harris LG, Bexfield A, Nigam Y, et al. Disruption of Staphylococcus epidermidis biofilms by medicinal maggot *Lucilia sericata* excretions/secretions[J]. Int J Artif Organs, 2009, 32(9): 555-564.
 14. Kawabata T, Mitsui H, Yokota K, et al. Induction of antibacterial activity in larvae of the blowfly *Lucilia sericata* by an infected environment[J]. Med Vet Entomol, 2010, 24(4): 375-381.
 15. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): CD003556.
 16. van der Plas MJ, Andersen AS, Nazir S, et al. A novel serine protease secreted by medicinal maggots enhances plasminogen activator-induced fibrinolysis[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92096.
 17. Smith AG, Powis RA, Pritchard DI, et al. Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds[J]. Biotechnol Prog, 2006, 22(6): 1690-1696.
 18. Zhang Z, Wang J, Zhang B, et al. Activity of antibacterial protein from maggots against *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(5): 1159-1165.

本文引用: 陈金安, 张洁, 孙新娟, 王雷, 胡志为, 王爱萍. 蛆虫清创治疗联合血管腔内成形术对糖尿病足创面的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(8): 1715-1719. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.020

Cite this article as: CHEN Jin'an, ZHANG Jie, SUN Xinjuan, WANG Lei, HU Zhiwei, WANG Aiping. Effect of maggot debridement therapy combined with endovascular angioplasty on diabetic foot[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(8): 1715-1719. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.020