

- tion;an update[J]. *Ann Intern Med*,2008,149(3):177-184.
- [17] Dheda K,Smit RZ,Badri M,et al. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis:clinical utility in high-burden vs low-burden settings[J]. *Curr Opin Pulm Med*,2009,15(3):188-200.
- [18] 孙道芳,陈延芳,蒋保云,等. 血清 T 细胞亚群 SIL-2R 水平测定对肺结核的诊断价值[J]. *预防医学论坛*,2006,12(1):67-68.
- [19] Lacoma A,Garcia-Sierra N,Prat C,et al. GenoType MT-BDR plus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples[J]. *J Clin Microbiol*,2008,46(11):3660-3667.
- [20] Ling DI,Flores LL,Riley LW,et al. Commercial nucleic acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens:meta-analysis and meta-regression[J]. *PLOS ONE*,2008,3(2):e1536.
- [21] Tomita N,Mori Y,Kanda H,et al. Loop-mediated isothermal amplification(LAMP)of gene sequences and simple visual detection of products[J]. *Nat Protoc*,2008,3(5):877-882.
- [22] Pandey BD,Poudel A,Yoda T,et al. Development of an in-house loop-mediated isothermal amplification(LAMP) assay for detection of Mycobacterium tuberculosis and evaluation in sputum samples of Nepalese patients[J]. *J Med Microbiol*,2008,57(Pt 4):439-443.
- [23] Hillemann D,Galh J,Vollmer E,et al. Real-time PCR assay for improved detection of Mycobacterium tuberculosis complex in paraffin-embedded tissues[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2006,10(3):340-342.
- [24] 程刚,何蕴韶,周新宇,等. 结核分支杆菌荧光 PCR 试剂盒的研制及临床试验[J]. *第一军医大学学报*,2002,22(6):533-535.
- [25] 黄明翔,王琳,张丽水,等. DNA 芯片鉴定分支杆菌的研究[J]. *中国人兽共患病学报*,2010,26(6):555-557.
- [26] 何启军,姚敏,吴多荣. 蛋白芯片法诊断结核病的评价[J]. *中国热带医学*,2010,10(5):523-524.
- [27] 沈云华. 蛋白芯片技术快速诊断结核病的临床应用[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*,2009,15(34):87-88.
- [28] 彭超,王洪海. 结核分支杆菌潜伏感染诊断方法的新进展[J]. *生物技术通讯*,2010,21(1):107-111.

(收稿日期:2011-01-04 修回日期:2011-07-20)

· 综 述 ·

## 封闭负压引流对改善糖尿病足溃疡微循环的研究进展

刘锡松 综述,简华刚 审校

(重庆医科大学附属第二医院创伤烧伤科 400010)

**关键词:**糖尿病足;微循环;引流术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.035

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2011)22-2267-03

糖尿病足溃疡是糖尿病微循环病变常见的慢性并发症之一,其创面的治疗是临床上最为棘手的难题之一,封闭负压引流技术经过近十年的发展,在临床治疗糖尿病足溃疡中有较明显的疗效。但是封闭负压引流的机制还远没有揭示清楚,现将其对改善糖尿病足溃疡微循环,从而促进糖尿病足溃疡创面愈合的作用综述如下。

### 1 概 述

**1.1 糖尿病足(diabetic foot,DF)** DF是由于糖尿病血管、神经病变引起的下肢病变的总称,是指糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和(或)深部组织的破坏<sup>[1]</sup>,是以糖代谢紊乱为前提的综合因素作用的结果。其发生过程主要经过下列环节:糖尿病-代谢异常-神经、血管病变-感染、坏死、溃烂。糖尿病代谢异常引起的高血糖、高血脂及其所产生的代谢产物,一方面可致神经轴突、鞘膜及雪旺细胞变性致使感觉、运动、自主神经功能障碍,导致感觉缺失、皮肤干裂、组织抵抗力降低易并发感染坏疽;另一方面可使血小板聚集力增强,血液黏稠度增加,促进动脉粥样硬化及血栓形成,使血管腔狭窄或闭塞,即糖尿病外周动脉病变(peripheral arterial disease,PAD),导致肢端缺血、坏死、溃烂。有研究发现约 11.6%糖尿病患者存在 PAD<sup>[2]</sup>。缺血及神经损伤又使局部组织愈合、抗感染能力降低因而伤口不易愈合。糖尿病足溃疡是糖尿病的严重并发症及糖尿病患者致残、致死的

重要原因之一,有研究发现约 10%的糖尿病患者患有糖尿病足溃疡,15%以上将在其生活的某一时间发生足溃疡或坏疽<sup>[3]</sup>。14%~24%的糖尿病足溃疡患者需要截肢。在非外伤性下肢截肢患者中,糖尿病足溃疡在许多国家已是截肢的首位原因<sup>[4]</sup>,美国每年糖尿病的医疗费用中 1/5 用在了糖尿病足病的治疗上<sup>[5]</sup>。

**1.2 微循环** 微循环是组织器官内微动脉与微静脉之间的血液循环,它和微淋巴管一起组成微循环功能单元,由细动脉、终末细动脉、毛细血管、细静脉和神经纤维等组成。其中皮肤微循环还可细分为具有特征性营养毛细血管的非常浅表的薄层(距皮肤表面 0.01~0.05 mm)和具有温度调节血管的深层(0.05~2.00 mm)<sup>[6]</sup>。微循环承担血液与组织液之间氧、营养、必需物质和代谢产物的交换,能量、信息传输,承担血液流通、分配、组织灌注,以及一系列反馈调节、内环境稳定机制。因此,微循环不仅是整体循环系统的末梢部分,也是许多器官中独立的功能单位。它在保持人体正常生理功能,各种疾病的发生、发展和药物作用机制中均占有突出地位。

**1.3 封闭负压引流** 负压创面疗法(negative pressure wound therapy,NPWT)是利用负压吸引装置与特殊创面敷料连接,间歇地或持续地在创面处产生低于大气压的压力,并通过引流管达到全创面引流,使创面渗出物及时被清除。持续负压有促进创面血液循环、减轻组织水肿、机械牵拉等作用。封闭敷料

使创面与外界隔绝,有效防止污染和感染。对于浅表创面,薄膜和泡沫材料组成复合型敷料,其功能近似皮肤,使局部环境接近生理环境,为创面修复创造了有利条件,从而促进了创面的愈合。作为一种新技术、新方法,封闭负压引流的应用对急、慢性创面修复产生了革命性的变化。1993 年德国外科医师 Fleischmann 和 Strecke<sup>[7]</sup> 最先提出封闭负压引流,并用于四肢感染性创面的治疗,取得了明显效果。Morykwas 等<sup>[8]</sup> 发展了负压伤口疗法,运用动物模型比较 NPWT 与盐水纱布敷料对慢性伤口的疗效,结果显示,NPWT 疗法对增加创面局部血流量、促进成纤维细胞的生长、降低细菌数量等方面显著优于对照组。此后德国、美国将该技术成功应用于临床,近年来在我国也逐渐得到应用。其与传统的盐水纱布包扎换药的方法相比,对于创面愈合有诸多优势:封闭负压辅助治疗技术能防止创面污染,充分引流和刺激创面肉芽组织快速良好生长,缩短治疗时间,简单安全,更少痛苦,经济、有效,不良反应少<sup>[9-10]</sup>。

## 2 皮肤微循环的研究方法

微循环的观察方法有离体标本及活体观察两大类。离体方法主要是微血管灌注、铸型、组织切片染色等。组织切片能精确观察微血管内皮细胞及其超微结构,但不能显示微血管的立体分布、构型。经灌注、铸型后的标本能很好地显示微血管的三维构型,并可测量微血管长、宽以及面积,缺点是只能用于死亡或术后离体脏器微血管的观察,不能反映生理状态下的情况。活体观察是在各种显微镜下直接观察微血管的形态、舒缩运动,血流速度,红细胞及白细胞的流动、渗出过程等。激光多普勒血流仪(laser Doppler flow meter, LDF)、激光多普勒成像仪、激光扫描共聚焦显微镜技术(laser scanning confocal microscopy, LSCM)、正焦偏振光谱成像技术(orthogonal polarization spectral, OPS)、体积描记法、毛细血管显微镜等,其他的还有荧光示踪、红外热像、热转导、放射性核素氙清除(Xenon washout technique)等都可用于活体皮肤微循环血流的测量。其中 LDF<sup>[11]</sup> 可以扫描表层组织的血流灌注,不需要肢体的接触、染色剂或示踪剂的使用,因而减小了对血流灌注的影响,减少了感染的危险和患者的不适感,并且可以在短时间内探测到皮肤任何部位的血流。OPS 能对皮肤及创面微血管管径、红细胞流速、微血管密度、白细胞活动等精确地进行活体无损观察,并能定量分析<sup>[12]</sup>。

## 3 糖尿病足创面微循环的特点

糖尿病微循环障碍既是导致糖尿病组织器官损害的病理基础,也是影响糖尿病肢端坏疽治疗与预后的重要相关因素。糖尿病患者高血糖增加大血管内皮细胞激酶 C 的活性,增加内皮胶原 VI 的含量,缩血管内皮素分泌增多,引起血管收缩,血管内凝血作用加速,糖蛋白增加、毛细血管基底膜增厚及内皮细胞增生等使血管口径变小、内壁粗糙、管壁的弹性及收缩力减弱,导致血液淤滞,血流不畅、阻断。同时血液黏度增高,红细胞变形能力降低和血小板黏附力增强,血流缓慢,血栓形成进而阻塞血管腔,微循环出现障碍。感染时上述改变更为明显,最终导致组织缺血、缺氧、坏疽而久治不愈<sup>[13]</sup>。

Schramm 等<sup>[14]</sup> 发现血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的功能障碍导致血管舒张能力减弱。董雪红等<sup>[15]</sup> 采用毛细血管恢复试验法测定了 276 例 2 型糖尿病患者和 20 例糖耐量正常的非糖尿病患者的微血管舒张功能,结果发现,2 型糖尿病患者毛细血管恢复率比糖耐量正常者明显降低,提示 2 型糖尿病患者有明显的微血管舒张功能障碍;而且肥胖和糖尿病家族史与微血管舒张功能的障碍密切相关;其次糖尿病创面有效血流灌

注明显减弱。患糖尿病时由于血糖的升高,糖蛋白增加,毛细血管基底膜增厚及内皮细胞增生等使血管口径变小、内壁粗糙、管壁的弹性及收缩力减弱,导致血液淤滞,血流不畅、阻断。同时血液黏度增高,红细胞变形能力降低和血小板黏附力增强,血流缓慢,血栓形成进而阻塞血管腔,微循环出现障碍。有研究发现,糖尿病足患者的微循环表现为异型袢增多,管袢输入支变细;血流速度明显减慢,呈粒摆流及泥沙流,血管袢周围有渗出,出血斑较多<sup>[16]</sup>。另外糖尿病周围多发性神经病变使得微循环调节功能减退,进一步减弱微血管的舒张能力。且有新观点认为血管舒张功能障碍和神经轴突反射受损是糖尿病患者伤口愈合不良的主要原因<sup>[14]</sup>。

## 4 封闭负压引流对微循环的作用

**4.1 负压对创面血流的影响** 负压可引起微循环流速和血管口径的变化,其机制可能为<sup>[17]</sup>:(1)负压作用局部与周围组织表面的压力差促进创面血流灌注;(2)负压环境下组织压力下降,血管透壁压升高引起微血管扩张,并促进毛细血管床的开放;(3)血管壁的伸展刺激和血流速度的增大可以影响血管内皮细胞的形态、结构和功能,促进其分泌一些血管活性因子,如 NO、cGMP 等,进一步扩张微血管。王璐宇等<sup>[18]</sup> 研究发现,封闭负压引流可以改善糖尿病足坏疽局部血运,减轻局部水肿。Morykwas 等<sup>[8]</sup> 用激光多普勒血流仪检测猪全层皮肤新鲜缺损创面血流量,结果发现,持续负压下局部血流量迅速增加,峰值最大可达到基线血流的 4 倍。李靖等<sup>[19]</sup> 以兔耳背急性全层皮肤缺损创面为模型,研究 NPWT 对创面微形态及超微结构的影响,结果证实,NPWT 治疗能显著提高创缘毛细血管数目,引起创面毛细血管管径增大,血流加快,促进毛细血管和内皮细胞恢复正常的形态和结构,并刺激毛细血管出芽和内皮细胞增生,恢复基膜完整性,缩小内皮细胞间隙,进而增加创面血流量。在对猪创面的研究中发现,负压吸引可以使距伤口数厘米的毛细血管血流量增加<sup>[20]</sup>。蒋立等<sup>[21]</sup> 研究发现负压创面疗法还能减少创面早期内皮素的含量,增加一氧化氮的合成,改善创面微循环血供,促进创面的愈合。

**4.2 改善血管通透性减轻组织水肿** 水肿压迫创伤局部的微血管,不利于组织灌注,创面缺血、低氧,使创面得不到愈合所应有的营养物质,因而抑制了创面的愈合速度。NPWT 有助于减少创面及创周淤滞的液体,减轻水肿,从而减轻因创面及创周组织水肿造成的组织细胞间距离的加大,有利于组织细胞间的物质交换,使创面有害物质如组胺、5-羟色胺、前列腺素、缓激肽等促使血管通透性增大的促炎性细胞因子,能得到及时清除,从而降低了创周组织中微血管的通透性,也减轻了因创面及创周组织水肿引起的微血栓的形成,减轻了创面微血管的后负荷,促进了创面微循环的通畅,增加了创面愈合营养的供给,减少了局部感染的机会。Sepulveda 等<sup>[22]</sup> 报道封闭负压引流可以除去创面的液体,减轻水肿。有研究通过对 300 例各类创面的治疗结果观察认为,封闭负压引流能较快消除慢性水肿,增加局部血流,促进肉芽组织生长<sup>[8]</sup>。吕小星等<sup>[23]</sup> 用组织称质量法和伊文氏蓝渗出法研究 NPWT 对创周组织水肿影响,结果显示,治疗后 2 d,创周组织含水量较对照组减少,治疗后第 4、6、8 天与相应时间点对照组比较创周组织含水量也显著减少。治疗后 4 d,治疗组创周组织渗出量比对照组显著减少,且随着 NPWT 治疗时间延长二者差异更为明显。Morykwas 等<sup>[24]</sup> 通过对生理基础的研究指出,NPWT 治疗有利于消除过多组织间液造成的压力梯度,使间质性压力降低,使毛细血管开放并流向创面组织。

4.3 促进血管生长因子的分泌 封闭负压引流可以使创面内某些血管生长因子等表达增强,曹大勇和陈绍宗<sup>[25]</sup>通过研究发现,经封闭负压引流治疗后的慢性创面内血管内皮细胞生长因子表达明显增加,且随着治疗时间的延长,增加幅度越大。高兵和简华刚<sup>[26]</sup>也通过对 12 例慢性创面患者研究发现,NPWT 可使慢性创面血管内皮细胞生长因子表达明显增加。其原因可能在于 NPWT 使创面局部血流量增加,创周和创周外的血管内皮细胞、成纤维细胞、角质细胞增生,活性增强,凋亡活动受阻所致,其详细机制有待进一步研究。

## 5 结 语

糖尿病足溃疡迁延难愈与创面微血管的变化密切相关,目前改善微循环功能的药物很多,但在治疗糖尿病足溃疡上效果却不理想,其原因与糖尿病足溃疡局部组织水肿、微循环舒张能力减弱有关,使得全身用药难以到达局部发挥作用,封闭负压引流作用于局部,改善局部微循环,增加局部血流灌注,从而促进创面愈合。

## 参考文献:

- [1] Apelqvist J, Bakker K, VanHoutum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16(Suppl):S842-892.
- [2] 胡冀,吕波,鲁宏. 糖尿病患者下肢动脉病变危险因素分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(13):1639-1640.
- [3] Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, et al. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopedic Foot and Ankle Society[J]. Foot Ankle Int, 2005, 26(1):113-119.
- [4] Andrew B. The diabetic foot: Epidemiology, risk factors and the status of care[J]. Diabetes Voice, 2005, 50(special issue):5-7.
- [5] Majkowska L, Tejchman K, Słozowski P. Assessment of the quality of ambulatory care in type diabetes mellitus [J]. Pol Arch Med Wern, 2004, 111(5):579-587.
- [6] 纪科伟,谭维溢. 不同的热疗方法对皮肤微循环的影响[J]. 国外医学物理医学与康复医学分册, 2005, 25(4):158-160.
- [7] Fleischmann W, Strecker W. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures[J]. Unfallchirurg, 1993, 96(9):488-492.
- [8] Morykwas MJ, Argental LC, Shelton-Brown EI, et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation [J]. Ann Plast Surg, 1997, 38(6):553-562.
- [9] Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, et al. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds[J]. Am J Surg, 2008, 195(6):782-788.
- [10] 孙士锦,姚元章. 负压封闭治疗特殊部位创面 42 例疗效分析[J]. 重庆医学, 2007, 36(22):2257-2260
- [11] Ozbebit FY, Esen F, Gulec S, et al. Evaluation of forearm micro vascular blood flow regulation by laser Doppler flowery, iontophoresis, and curve analysis: contribution of axon reflex[J]. Microvasc Res, 2004, 67(3):207-214.
- [12] Milner SM, Bhat S, Gulati S, et al. Observations on the microcirculation of the human burn wound using orthogonal polarization spectral imaging[J]. Burns, 2005, 31(3):316-319.
- [13] 赵铁梅,刘晶翠. 糖尿病足治疗前后微循环与血液流变学变化[J]. 吉林医学, 2005, 26(10):1080-1081.
- [14] Schramm JC, Dinh T, Veves A. Micro vascular changes in the diabetic foot[J]. Low Extremity Wounds, 2006, 5(3):149-159.
- [15] 董雪红,李连喜,梁文昌,等. 2 型糖尿病患者微血管舒张功能测定及其影响因素分析[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(5):893-896.
- [16] 高桂琴,李清,陈俊. 葛根素对 2 型糖尿病患者甲襞微循环的影响[J]. 微循环学杂志, 2006, 16(3):31-32.
- [17] 朱家源,薛春利. 封闭式负压引流促进创面愈合的机制[J]. 中华普通外科学文献:电子版, 2008, 2(1):51-53.
- [18] 王璐宇,关小宏,吴石白,等. 常规疗法加负压封闭引流技术治疗糖尿病足坏疽疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(37):40-41.
- [19] 李靖,陈绍宗,李学拥,等. 封闭负压引流对创面微循环超微结构影响的实验研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2006, 17(1):75-77.
- [20] Ingemansson R. Blood flow changes in normal and ischemic myocardium during topically applied negative pressure[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(2):568-573.
- [21] 蒋立,陈绍宗,李学拥,等. 封闭负压引流技术对兔耳急性创面内皮素、一氧化氮及血流量的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(35):8026-8027.
- [22] Sepulveda G, Espindola M, Maureira M, et al. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomized controlled trial[J]. Cir Esp, 2009, 86(3):171-177.
- [23] 吕小星,陈绍宗,李学拥,等. 封闭负压引流技术对创周组织水肿及血管通透性的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(8):1244-1245.
- [24] Morykwas MJ, Simpson J, Pungler K, et al. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation[J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(7):1215-1265.
- [25] 曹大勇,陈绍宗. 封闭式负压引流技术对人慢性创面血管生成的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(2):264-265.
- [26] 高兵,简华刚. 负压创缘治疗对慢性创缘 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 319(10):941-944.

(收稿日期:2010-11-05 修回日期:2011-07-22)