

重组人粒细胞集落刺激因子联合抗菌药物 对糖尿病足感染患者 VEGF 及 Flt-1 的影响

赵汉儒

(海南省儋州市第一人民医院内分泌科 571700)

摘要:目的 探讨重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)注射液联合全身抗菌药物治疗对糖尿病足感染(DFI)患者血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 Flt-1 的影响。方法 选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月在该院接受治疗的 DFI 患者 78 例,随机分为两组,每组各 39 例,对照组给予常规治疗和左氧氟沙星静脉滴注,观察组在对照组治疗的基础上给予 rhG-CSF 注射液皮下注射。治疗 30 d,观察两组患者治疗效果及血清中 VEGF、Flt-1 水平变化。结果 治疗后,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),创面面积明显小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组肉芽生长时间和上皮形成时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前、后血清 VEGF、Flt-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后血清 VEGF、Flt-1 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 VEGF、Flt-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 rhG-CSF 与全身抗菌药物联合应用可促进 VEGF、Flt-1 的表达,缩短上皮细胞形成时间,有效降低创面面积,提高 DFI 的治疗效果。

关键词:糖尿病足; 感染; 重组人粒细胞集落刺激因子; 抗菌药物; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.029 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)16-2411-03

Effect of rhG-CSF injection combined with systemic antibacterials on VEGF and Flt-1 in patients with diabetic foot infection

ZHAO Hanru

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Danzhou City, Danzhou, Hainan 571700, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor(rhG-CSF) injection combined with systemic antibacterials on VEGF and its receptor Flt-1 in patients with diabetic foot infection(DFI). **Methods** A total of 78 cases of patients with DFI in our hospital were selected from July 2015 to July 2016, and were randomly divided into two groups, 39 cases in each group. The control group received routine treatment and intravenous drip of levofloxacin, and the observation group was given subcutaneous injection of rhG-CSF on the basis of the control group. After 30 days of treatment, the therapeutic effect and serum levels of VEGF and Flt-1 in two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of the control group($P < 0.05$); the wound area was significantly lower than the control group($P < 0.05$); and the difference of granulation growth days and epithelium formation days between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). The levels of VEGF and Flt-1 in the control group after the treatment showed no significant difference when compared with that before the treatment($P > 0.05$), but the difference in the observation group was statistically significant($P < 0.05$). The levels of VEGF and Flt-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of rhG-CSF and systemic antibacterials can promote the expression of Flt-1 and VEGF, shorten the days of epithelial cell formation and reduce the wound area, which is effective in the treatment of DFI.

Key words: diabetic foot; infection; recombinant human granulocyte colony stimulating factor; antibacterials; vascular endothelial growth factor

糖尿病足是糖尿病的并发症,具有较高的致残率和致死率,糖尿病足感染(DFI)可使糖尿病病情恶化,而且常引发局部组织病变坏死,严重影响足溃疡的预后,甚至因错过最佳治疗时机而导致下肢截肢^[1]。目前,DFI 的主要治疗方式是采用空腹或静脉给药对患者进行全身抗菌药物治疗,但抗菌药物的使用时机及种类的选择尚未明确,过早停药易导致感染复发和加重,使用时间过长又会引起细菌耐药,临床无效率超过 20%^[2]。重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)是一种广谱的造血生长因子,近年来研究显示, rhG-CSF 能够促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,局部皮下注射 rhG-CSF 能够促进烧伤患者及早期 DFI 溃疡患者的创面愈合^[3-4]。本研究通过

观察 rhG-CSF 注射液配合全身抗菌药物治疗 DFI 患者血清中 VEGF 及其受体 Flt-1 水平及创面愈合情况,旨在探讨 rhG-CSF 在 DFI 患者治疗中的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月在本院接受治疗的 DFI 患者 78 例,随机分为对照组(39 例)和观察组(39 例),对照组男 23 例,女 16 例, Wagner 分级:3 级 30 例,4 级 9 例;观察组男 25 例,女 14 例, Wagner 分级:3 级 27 例,4 级 12 例。两组患者一般资料比较见表 1。入院时两组患者性别、年龄、Wagner 分级、感染创面面积、感染时间、糖尿病病程差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	感染创面面积 (mm ²)	感染时间 (d)	糖尿病病程 (年)
对照组	39	52.74±4.25	303.25±55.15	20.82±4.65	9.25±2.53
观察组	39	54.06±5.13	326.50±62.08	18.70±3.60	9.46±2.85

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有患者符合世界卫生组织制定的DFI诊断标准^[5];(2)均对本次研究知情,并自愿入组;(3)均为Wagner分级为3、4级的患者,即有明显感染或局部组织坏死。

1.2.2 排除标准 (1)冠心病;(2)严重心功能不全;(3)肝、肾慢性疾病;(4)免疫系统疾病。

1.3 治疗方法 对照组在控制血糖、改善微循环、降压调脂、清创换药等常规治疗的基础上给予左氧氟沙星(规格为10 mL,0.5 g,批号:国药准字 H20080321,厂家:河北智同生物制药有限公司,商品名:左氧氟沙星注射液)静脉滴注,750 mg加入250 mL 0.9%的氯化钠注射液中,每日1次。观察组在对照组给药的基础上加用rhG-CSF注射液(规格为100 μg,每支0.6 mL,生产批号:国药准字 S19990049,厂家:齐鲁制药有限公司,商品名:瑞白)5 μg/(kg·d),采用创面周围皮下注射,每日1次。所有患者疗程均为30 d,观察患者治疗期间的临床症状。

1.4 评价指标 (1)疗效评定。治愈:创面完全愈合,肢体症状基本消失;显效:创面愈合超过40%,肢体症状明显改善,红肿范围及脓液量明显减少;有效:创面愈合少于40%,红肿范围及脓液量有所减少;无效:创面无变化或扩大,症状无明显改善。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。(2)创面面积。记录患者治疗前、后的创面面积,以最大长度×最大宽度表示,若有多处创面面积则为多处创面面积之和。(3)血清VEGF及Flt-1检测。于治疗前及治疗30 d后清晨抽取患者空腹静脉血5 mL,3 000 r/min,离心15 min,收集血清于无菌0.5 mL EP管中,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清中VEGF及Flt-1水平,试剂盒购自武汉中美生物技术有限公司。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0软件对本研究所得数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表2。治疗30 d后,对照组总有效率为74.36%,观察组总有效率为94.87%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	39	4(10.26)	10(25.64)	15(38.46)	10(25.64)	29(74.36)
观察组	39	11(28.21)	12(30.77)	14(35.90)	2(5.13)*	37(94.88)*

注:与对照组比较,*P<0.05

2.2 两组患者临床指标比较 见表3。两组患者清创时间比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组患者肉芽生长时间和上

皮形成时间比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 3 两组患者临床指标比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	清创时间	肉芽生长时间	上皮形成时间
对照组	39	5.23±1.25	12.46±3.15	14.15±3.05
观察组	39	4.82±1.32	8.35±2.56*	9.33±2.53*

注:与对照组比较,*P<0.05

2.3 两组患者治疗前、后创面面积比较 见表4。治疗前两组患者创面面积比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗30 d后两组创面面积均明显低于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05),其中观察组治疗后的创面面积明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 4 两组患者治疗前、后创面面积比较($\bar{x} \pm s, mm^2$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	39	303.25±55.15	186.75±15.21*
观察组	39	326.50±62.08	70.25±15.54*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

2.4 两组患者治疗前、后 VEGF 及 Flt-1 水平比较 见表5。两组患者治疗前血清 VEGF 及 Flt-1 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后观察组血清 VEGF 及 Flt-1 水平明显增加,与治疗前比较差异均有统计学意义(P<0.05),而对照组治疗前、后差异无统计学意义(P>0.05)。

表 5 两组患者治疗前、后 VEGF 及 Flt-1 水平比较($\bar{x} \pm s, ng/L$)

组别	n	时间	VEGF	Flt-1
对照组	39	治疗前	188.51±15.38	266.86±21.26
		治疗后	197.34±20.74	275.64±25.07
观察组	39	治疗前	192.47±17.25	270.85±21.05
		治疗后	305.10±21.25*#	398.47±24.03*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

3 讨 论

糖尿病足多发于年龄大、病程较长且血糖控制不佳的糖尿病患者,统计资料显示,全球范围内每年截肢患者中糖尿病足占50%左右。DFI的感染类型主要包括脓肿、细菌性关节炎、肌炎、骨髓炎等,最初表现为皮肤浅层溃烂,脚部微肿,随着时间延长中性粒细胞功能下降,机体防御能力减弱,感染会深及到皮下组织甚至更深层组织中,导致骨组织病变,足部发生局部性坏疽^[6]。DFI的感染程度与截肢的发生率密切相关,DFI患者截肢的风险发生率可达未感染者的154.5倍^[7]。

目前,抗菌药物治疗在DFI的临床治疗中疗效尚不理想,对足部局部创面进行处理,有效控制感染,促进伤口愈合已成为糖尿病足治疗的热点。多数研究认为,糖尿病足患者体内多伴细胞因子的表达异常,而该类细胞因子会导致机体代谢紊乱或内皮功能失调,进而引起血管病变。张蓓^[8]研究指出,糖尿病足患者中VEGF、胰岛素样生长因子-1呈低表达,且其表达量随Wagner分级的加重逐渐降低,临床可通过上调该类因子的表达改善或治疗DFI。VEGF是一种特异度较高的促进血

管内皮细胞有丝分裂的因子,其重要功能包括加速血管重建、增强血管通透性、促进血管形成、维护血管完整性及保证血管发挥正常功能。VEGF 可能通过以下机制发挥作用:(1)通过旁分泌作用促进内皮细胞增殖,形成新的血管网络,改善局部循环微环境;诱导基质金属蛋白酶的表达,改变内皮细胞胞外的机制构成,进而促进血管新生。(2)对神经兴奋毒性具有抑制作用,减少神经元的损伤,缓解神经血管病变^[9-10]。焦娇等^[11]研究表明,在 DFI 治疗中,上调 VEGF 的表达能够促进创口的血管生成,改善局部营养状况,促进创面愈合,进而降低 DFI 的致残率。

G-CSF 是由活化的巨噬细胞、内皮细胞、巨噬细胞及成纤维细胞分泌的糖蛋白,rhG-CSF 是通过将 G-CSF 进行基因重组转入到大肠埃希菌中进行核酸序列扩增得到的。rhG-CSF 与 G-CSF 具有相同的生物学活性,能够增加中性粒细胞、白细胞数量,进而增强机体的免疫功能而发挥抗感染作用;同时亦是一种造血因子,能够促进骨髓干细胞的增殖分化。目前 rhG-CSF 在肿瘤放疗化疗、急性白血病、系统性红斑狼疮等疾病的治疗中均有应用。近年来研究发现,rhG-CSF 不仅能够调节免疫系统抵抗细菌感染,而且可以促进创面愈合,但其机制尚未阐明,初步认为可能与以下几种因素有关:(1)rhG-CSF 能够促进成纤维细胞分化,增加伤口的抗拉伸强度,促进表皮细胞迁移,进而加速伤口愈合;(2)募集巨噬细胞、中性粒细胞,使其发挥抗菌活性,同时清除创口碎片或分泌物,分泌多种细胞因子参与溃疡创口愈合;(3)直接刺激内皮细胞增殖,诱导血管新生,促进上皮形成^[12]。邓文静等^[13]研究表明,rhG-CSF 能够通过上调 CD105 及 VEGF 的表达促进脑出血大鼠血管损伤区的血管新生和神经恢复;易吉秀^[14]研究指出,重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子能够明显提高早期糖尿病足溃疡的总有效率,促进慢性创面愈合,缩短平均住院时间;朱国强等^[15]研究表明,rhGM-CSF 能够在缺损组织修复过程中保证胶原纤维正常沉积,促进表皮分化。本研究结果显示,DFI 患者溃疡创口皮下注射 rhG-CSF 能够提高患者外周血 VEGF 及 Flt-1 的表达,明显缩短表皮形成时间,促进创口愈合,临床疗效明显优于单纯抗菌药物治疗组。

综上所述,rhG-CSF 可能通过募集巨噬细胞和中性粒细胞至创面发挥抗感染作用,同时诱导机体分泌 VEGF 等重要因子参与创面修复,rhG-CSF 联合抗菌药物对治疗 DFI 具有更佳的疗效,为 DFI 的临床治疗提供了新路径。

参考文献

[1] Nicodème JD,Paulin EN,Zingg M,et al. The infected diabetic foot:diagnosis and management[J]. Revue Med Suisse,2015,11(477):1238-1241.
 [2] 侯小丽,王鹏华,孙幸幸,等. 糖尿病足感染的诊断与治

疗[J]. 中国糖尿病杂志,2014,6(7):443-446.

[3] Cruciani M,Lipsky BA,Mengoli C,et al. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013,17(8):CD006810.
 [4] 邱学文. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对烧伤后残余创面转化生长因子 β -1 和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2013,32(8):637-640.
 [5] 徐俊,王鹏华. 糖尿病足感染标准化规范化诊治[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(1):3-6.
 [6] 关小宏,杨彩哲,吴石白. 糖尿病足感染的特点与治疗[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(19):4237-4239.
 [7] Peters EJ,Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot[J]. Med Clin North America,2013,97(5):911-918.
 [8] 张蓓. 257 例不同 Wagner 分级糖尿病足患者溃疡病原菌及血清细胞因子水平检测[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(1):31-33.
 [9] 梁清月,卢建文,黄水庆,等. 血管内皮生长因子在糖尿病足溃疡患者下肢组织中的表达及意义[J]. 解剖学研究,2014,36(3):200-203.
 [10] Drela E,Kulwas A,Jundzill W,et al. VEGF-A and PDGF-BB-angiogenic factors and the stage of diabetic foot syndrome advancement[J]. Endokrynol Pol,2014,65(4):306-312.
 [11] 焦娇,王鹏华,褚月颖,等. 封闭负压引流促进糖尿病足溃疡愈合机制的研究[J]. 国际内分泌代谢杂志,2014,34(1):10-14.
 [12] Heo SH,Han KB,Lee YJ,et al. Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor (rh-GM-CSF) could accelerate burn wound healing in hamster skin[J]. Animal Cells Syst(Seoul),2012,16(3):207-214.
 [13] 邓文静,李东瑞,楚广磊,等. 重组人粒细胞集落刺激因子对脑缺血再灌注大鼠的神经保护和血管再生作用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(16):11-13.
 [14] 易吉秀. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗早期糖尿病足溃疡疗效观察[J]. 中国药房,2011,22(10):909-911.
 [15] 朱国强,冯晋斌,吴学斌,等. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗中厚皮取皮区创面的临床研究[J]. 中国药物与临床,2014,14(1):79-81.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-19)

(上接第 2410 页)

[17] 谭延国,张岩,王芳,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的关系及 TEG 血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学,2012,16(1):81-85.
 [18] 刘欣,秦明照,史旭波,等. TEG 评价 AMI 患者接受抗血小板治疗风险的研究[J]. 中国医药导刊,2014,18(11):

1373-1374.

[19] 马学斌,马聪,杨明,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(24):3335-3336.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-15)