

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research自体富血小板凝胶联合噻吗洛尔对糖尿病
足溃疡术后的临床研究Clinical trial on autologous platelet - rich gel combined with timolol
in the treatment of postoperative diabetic foot ulcer

王崇贤, 崔利娜, 李 俊

(郑州大学 第二附属医院 内分泌科, 河南 郑州
450000)WANG Chong - xian, CUI Li - na,
LI Jun(Department of Endocrinology, The
Second Affiliated Hospital of Zhengzhou
University, Zhengzhou 450000, Henan
Province, China)作者简介: 王崇贤(1983 -), 男, 硕士研究生,
副主任医师, 主要从事糖尿病足方面
的临床工作和研究通信作者: 李俊, 副主任医师
MP: 13673361029

E - mail: lijun314@163.com

摘要:目的 观察自体富血小板凝胶(APG)联合噻吗洛尔滴眼液对糖尿病足溃疡术后患者的临床疗效和安全性。**方法** 将我院内分泌科就诊并接受手术治疗的糖尿病足溃疡患者依据术后治疗方式的差异分为对照组和试验组。对照组用APG治疗,创面清洁消毒后,均匀涂抹APG(厚度约0.5~1.0 cm),外层覆盖凡士林油纱和无菌纱布,每周给药1次,疗程4 w;试验组在对照组的基础上联合使用马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗,将药液直接滴敷于覆盖APG凝胶的内层纱布表面,每平方厘米创面1滴,待药液吸收后覆盖外层敷料,每2 d给药1次,疗程4 w。比较2组患者的临床疗效、创面情况、血清炎症相关指标、血管新生指标、创面胶原蛋白和足背动脉血流情况,并进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入80例患者,对照组42例、试验组38例。治疗后,试验组的临床总有效率为86.84%(33例/38例),显著高于对照组的66.67%(28例/42例)($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的创面面积分别为(5.96 ± 1.56)和(6.86 ± 1.84) cm^2 ,创面深度分别为(0.56 ± 0.08)和(0.62 ± 0.13) cm,创面症状评分(TIME)分别为(3.84 ± 0.79)和(4.26 ± 0.96)分,创面愈合时间分别(57.18 ± 9.52)和(64.26 ± 11.37) d,血清网膜素-1(Omentin-1)水平分别为(899.04 ± 86.77)和(853.56 ± 80.25) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,细胞间黏附因子1(ICAM-1)水平分别为(211.03 ± 31.73)和(230.25 ± 36.92) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,内皮抑素(Endostatin)水平分别为(38.84 ± 4.73)和(42.05 ± 5.29) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,血管生成因子(VEGF)水平分别为(100.60 ± 12.11)和(93.93 ± 9.92) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,血小板衍生生长因子(PDGF)水平分别为(85.58 ± 9.15)和(80.50 ± 8.13) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,碱性成纤维生长因子(bFGF)水平分别为(84.33 ± 12.26)和(78.16 ± 10.64) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,I型胶原蛋白水平分别为(2.77 ± 0.70)和(2.36 ± 0.63) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,III型胶原蛋白水平分别为(2.52 ± 0.75)和(2.09 ± 0.62) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,足背动脉血管内径分别为(2.03 ± 0.33)和(1.85 ± 0.29) mm,峰值流速分别为(0.79 ± 0.17)和(0.68 ± 0.15) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$,血流量分别为(21.55 ± 4.30)和(19.38 ± 3.89) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;上述指标在2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。试验组的药物不良反应有局部瘙痒、局部干燥和轻微刺痛,对照组有局部轻微刺激感和轻度红肿。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为7.89%(3例/38例)和7.14%(3例/42例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 糖尿病足溃疡术后患者实施APG联合噻吗洛尔滴眼液治疗临床疗效确切,可以有效促进创面愈合,缩短愈合时间,同时能减轻炎症反应,促进血管新生及创面胶原蛋白沉积,利于足部血运改善,且安全性良好。

关键词: 自体富血小板凝胶;噻吗洛尔滴眼液;糖尿病足溃疡;网膜素;血管新生;胶原蛋白

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.003

中图分类号:R977.9

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)07-0914-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of autologous platelet – rich gel (APG) combined with timolol eye drops in postoperative patients with diabetic foot ulcer. **Methods** Patients with diabetic foot ulcers who were admitted to the department of endocrinology of our hospital and underwent surgical treatment were divided into control group and treatment group based on postoperative intervention protocols. In control group, wounds were cleaned and disinfected, then evenly covered with 0.5 – 1.0 cm thick APG, dressed with petrolatum gauze and sterile gauze once weekly for 4 weeks. The treatment group received the same APG treatment combined with timolol maleate eye drops (one drop per square centimeter of wound surface dripped on the inner gauze over APG); dressing was applied after absorption, administered once every two days for 4 weeks. Compare the clinical efficacy, wound progress, serum inflammatory markers, angiogenesis indicators, wound collagen, blood flow in the dorsalis pedis artery and safety between the two groups. **Results** This research included 80 participants, among whom 42 were allocated to control group and 38 to treatment group. After treatment, the treatment group achieved a total clinical efficacy rate of 86.84% (33 cases/38 cases), this outcome was markedly superior to the control group's 66.67% (28 cases/42 cases), and the inter – group difference was statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the wound area in treatment group and control group were (5.96 ± 1.56) and (6.86 ± 1.84) cm^2 , respectively; wound depth were (0.56 ± 0.08) and (0.62 ± 0.13) cm, respectively; wound symptom scores (TIME) were (3.84 ± 0.79) and (4.26 ± 0.96) points, respectively; wound healing time was (57.18 ± 9.52) and (64.26 ± 11.37) days, respectively; the serum omentin – 1 levels were (899.04 ± 86.77) and (853.56 ± 80.25) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the intercellular adhesion molecule – 1 (ICAM – 1) levels were (211.03 ± 31.73) and (230.25 ± 36.92) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the endostatin levels were (38.84 ± 4.73) and (42.05 ± 5.29) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were (100.60 ± 12.11) and (93.93 ± 9.92) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the platelet – derived growth factor (PDGF) levels were (85.58 ± 9.15) and (80.50 ± 8.13) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the basic fibroblast growth factor (bFGF) levels were (84.33 ± 12.26) and (78.16 ± 10.64) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the type I collagen levels were (2.77 ± 0.70) and (2.36 ± 0.63) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the type III collagen levels were (2.52 ± 0.75) and (2.09 ± 0.62) $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; dorsalis pedis artery inner diameter were (2.03 ± 0.33) and (1.85 ± 0.29) mm, respectively; peak flow velocity were (0.79 ± 0.17) and (0.68 ± 0.15) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; blood flow were (21.55 ± 4.30) and (19.38 ± 3.89) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively. The differences of the above indicators between the two groups were all statistically significant ($P < 0.05, P < 0.01$). Regarding adverse drug reactions, the treatment group had local pruritus, local dryness and mild stinging; the control group had mild local irritation, and mild redness and swelling. The total incidence of adverse drug reactions in treatment group and control group were 7.89% (3 cases/38 cases) and 7.14% (3 cases/42 cases), respectively, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with diabetic foot ulcers following surgery, the combination therapy of APG and timolol eye drops demonstrates definite clinical efficacy. It effectively promotes wound healing, shortens healing time, alleviates inflammatory responses, enhances angiogenesis and collagen deposition in the wound, and contributes to the improvement of pedal blood supply, all with a favorable safety profile.

Key words: autologous platelet – rich gel; timolol eye drop; diabetic foot ulcer; omentin – 1; angiogenesis; collagen

糖尿病足溃疡是糖尿病足部病变的严重类型,足部皮肤破溃形成难愈性创面,严重时可致患者截肢,甚至威胁患者生命健康^[1]。外科清创术是治疗糖尿病足溃疡的基础手段,可以快速清除创面坏死组织和脓液,为创面修复创造前提条件^[2]。术后换药虽然可以清洁和保护创面,但在调节创面微环境、加速组织再生方面的作用有限^[3]。自体富血小板凝胶 (autologous platelet – rich gel, APG) 是一种基于自体血液制备的生物制剂,其富含血小板源性生物活性物

质,可促进创面肉芽组织增生和上皮化,但单一应用对改善组织修复能力仍不足^[4-5]。近年来发现,非选择性 β – 受体阻滞剂噻吗洛尔局部应用可改善微循环,促进血管生成,进而加速难愈性创面愈合^[6]。理论上,APG 联合噻吗洛尔可机制互补协同增效,但关于 2 者联合用于糖尿病足溃疡术后管理仍需进一步研究。基于此,本研究旨在系统性评价该联合治疗方案在糖尿病足溃疡术后管理中的有效性与安全性,以期临床优化糖尿病足溃疡治疗策略提供更多参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023年11月至2024年10月以我院内分泌科就诊并接受清创手术治疗的糖尿病足溃疡患者纳入为研究对象。本研究经郑州大学第二附属医院医学伦理会审核批准(伦理批号:KY20241105)。

诊断与纳入标准 ①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[7]中关于2型糖尿病的诊断标准;②符合《中国糖尿病足诊治临床路径(2023版)》^[8]中关于糖尿病足的诊断标准,单足发病,Wagner分级^[9]为2~3级;③单个溃疡面积 $<20\text{ cm}^2$,存在多个溃疡时纳入面积最大者作为研究目标;④接受清创手术治疗;⑤年龄 ≥ 18 岁;⑥近3个月血糖稳定,空腹血糖为 $7.0\sim 10.0\text{ mmol}\cdot\text{L}$,糖化血红蛋白为 $7.0\%\sim 9.0\%$ 。

排除标准 ①下肢动脉闭塞严重者;②接受植皮术、皮瓣转移术等复杂手术者;③合并其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重感染、肝肾功能不全等患者;④存在凝血功能障碍者;⑤对本研究药物或辅料成分过敏者;⑥溃疡面积 $<1\text{ cm}^2$ 或 $\geq 20\text{ cm}^2$ 者;⑦妊娠期、哺乳期。

2 药品、试剂与仪器

马来酸噻吗洛尔滴眼液,规格:每支5 mL/25 mg,批号:24050103,批准文号:国药准字 H42021078,湖北武汉五景药业有限公司生产;凝血酶冻干粉,规格:每瓶500单位,批号:240714-2,批准文号:国药准字 H43020122,湖南一格制药有限公司生产;网膜素-1(Omentin-1)试剂盒,上海圻明生物有限公司生产;细胞间黏附因子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)试剂盒,均由美国 R&D Systems 公司生产;内皮抑素(Endostatin)试剂盒,美国 MyBioSource 公司生产;I型胶原蛋白与III型胶原蛋白抗体,均由英国 Abcam 公司生产。

ST-全自动酶标仪和 ST-96W 洗板机,均为上海科华生物工程股份有限公司产品;5200Multi 化学发光成像系统购,上海天能科技有限公司生产。

3 分组与治疗方法

依据患者实际接受治疗方式的不同,将糖尿病足溃疡患者分为对照组和试验组。2组均接受标准化清创外科手术治疗,术后给予基础治疗方案,包括抗感染、营养支持、足部减压及常规局部创面护理等。对照组在此基础上用 APG 治疗。APG 制备^[9]:采集患者自体静脉血 20~30 mL,经 2 次梯度离心后获取高浓度富血

小板血浆(platelet-rich plasma, PRP),血小板浓度为外周血的 4~6 倍。使用前,将 10% 葡萄糖酸钙 1 mL 和凝血酶 1 000U 预先混合制备凝血酶-钙剂活化剂,将离心后获得的 PRP 与凝血酶-钙剂按照 10:1 的比例制备 APG。使用方法:常规创面清洁消毒后,将制备好的 APG 均匀涂抹于创面,厚度约 0.5~1.0 cm,确保 APG 覆盖于整个创面,创面表层覆盖一层凡士林油纱,再用无菌纱布和绷带包扎固定。每周进行 1 次 APG 治疗,治疗期间及时更换外层敷料,但需注意保护内层 APG 与油纱。试验组在对照组基础上予以噻吗洛尔滴眼液治疗。当创面评估可见健康肉芽组织生长(肉芽组织呈鲜红色,血供充足)且溃疡边缘出现上皮爬行时,开始用噻吗洛尔滴眼液治疗。将噻吗洛尔滴眼液直接滴于覆盖 APG 凝胶及内层纱布上,按照每平方厘米面积滴 1 滴的剂量,待噻吗洛尔滴眼液完全吸收后再覆盖外层敷料,每 2 d 滴药 1 次。共治疗 4 w。

4 观察指标与疗效判定

创面情况^[10] 于治疗前后,评估创面情况,包括创面面积、创面深度和创面症状评分,并记录创面愈合时间。创面面积用带网格的专用透明标尺测量,通过数方格法来计算面积(1 个小方格代表 1 cm^2 ,不足 1 格算 0.5 cm^2)。用无菌钝头探针探查创面深度,用专用标尺测量创面深度。用国际通用的创面症状评分(wound symptom scores, TIME)进行综合评估,分值高表明创面愈合不良。

血清炎症相关指标^[11] 于治疗前后,收集患者空腹静脉血,经标准化离心分离得血清,运用酶联免疫吸附实验法检测血清 Omentin-1、ICAM-1 及 Endostatin 水平。

血管新生指标^[12] 于治疗前后,收集患者空腹静脉血,用酶联免疫吸附试验法检测血清 VEGF、PDGF 及 bFGF 水平。

创面胶原蛋白^[13] 于治疗前后,取少量创面组织(约 $2\text{ mm}\times 3\text{ mm}$),用蛋白质印迹法检测创面 I 型胶原蛋白与 III 型胶原蛋白表达水平。

足背动脉血流情况 于治疗前后,用彩色多普勒超声诊断仪检查患肢足背动脉情况,记录血管内径、峰值流速和血流量。

临床疗效评价^[14] Wagner 评分降低 ≥ 2 级,创面愈合 $\geq 80\%$ 为显效;Wagner 评分降低 1 级,创面愈合 40%~80%为有效;未达上述标准为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。

安全性评价 记录治疗期间的药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验行组间比较,用配对 t 检验行组内比较。计数数据以率(%)表述,用 χ^2 检验进行分析。

结 果

1 一般资料

纳入 80 例患者,对照组 42 例,试验组 38 例。2 组患者的性别、年龄、体质量指数、空腹血糖、糖化血红蛋白等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者创面情况的比较

治疗后,2 组患者的创面面积、创面深度和 TIME 评分均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后,试验组的创面愈合时间显著短于对照组($P < 0.01$),见表 2。

3 2 组患者血清炎症相关指标的比较

治疗后,2 组患者的血清 Omentin-1 均显著升高(均 $P < 0.001$),且试验组显著高于对照组($P < 0.05$);2 组患者的 ICAM-1 和 Endostatin 均显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 3。

4 2 组患者血管新生指标的比较

治疗后,2 组患者的 VEGF、PDGF 和 bFGF 均显著升高(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 4。

5 2 组患者创面胶原蛋白水平的比较

治疗后,2 组患者创面的 I 型胶原蛋白和 III 型

胶原蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著高于对照组(均 $P < 0.01$),见表 5。

6 2 组患者足背动脉血运情况的比较

治疗后,2 组患者的足背动脉血管内径、峰值流速和血流量均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 6。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Item	Control ($n = 42$)	Treatment ($n = 38$)
Sex (male/female)	25/17	20/18
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	65.26 $\pm$ 10.22	66.08 $\pm$ 9.95
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	24.52 $\pm$ 2.81	24.39 $\pm$ 2.76
Duration of diabetes mellitus (years, $\bar{x} \pm s$)	11.65 $\pm$ 3.37	12.06 $\pm$ 3.84
Duration of diabetic foot (month, $\bar{x} \pm s$)	13.36 $\pm$ 3.26	13.87 $\pm$ 3.37
Wagner grading system ($n, \%$)		
Grade 2	20 (47.62)	17 (44.74)
Grade 3	22 (52.38)	21 (55.26)
FPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	8.12 $\pm$ 1.53	8.20 $\pm$ 1.45
2 h PPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	11.02 $\pm$ 2.02	10.89 $\pm$ 2.13
HbA1c ($\%$, $\bar{x} \pm s$)	8.12 $\pm$ 0.53	8.06 $\pm$ 0.55
Comorbidities ($n, \%$)		
Hypertension	21 (50.00)	17 (44.74)
CHD	12 (28.57)	8 (21.05)
Diabetic nephropathy	6 (14.29)	5 (13.16)
ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.78 $\pm$ 0.21	0.75 $\pm$ 0.18

BMI: Body mass index; FPG: Fasting plasma glucose; 2 h PPG: Postprandial 2 h blood glucose; HbA1c: Glycated hemoglobin A1c; CHD: Coronary heart disease; ABI: Ankle-brachial index; Control group: Treated with autologous platelet-rich gel; Treatment group: Treated with autologous platelet-rich gel combined with timolol eye drop.

表 2 2 组患者创面情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of wound conditions between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 42$)		Treatment ($n = 38$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Wound area (cm^2)	13.25 $\pm$ 2.75	6.86 $\pm$ 1.84 ***	13.13 $\pm$ 2.67	5.96 $\pm$ 1.56 ***#
Wound depth (cm)	1.09 $\pm$ 0.24	0.62 $\pm$ 0.13 ***	1.11 $\pm$ 0.25	0.56 $\pm$ 0.08 ***#
TIME Score (points)	8.21 $\pm$ 2.21	4.26 $\pm$ 0.96 ***	8.37 $\pm$ 2.15	3.84 $\pm$ 0.79 ***#
Wound healing time (d)	—	64.26 $\pm$ 11.37	—	57.18 $\pm$ 9.52 ##

TIME: Wound symptom score; Compared with that before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表 3 2 组患者血清炎症相关指标的比较($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory markers between the two groups($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 42$)		Treatment ($n = 38$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Omentin-1 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	770.82 $\pm$ 86.91	853.56 $\pm$ 80.25 ***	765.17 $\pm$ 90.25	899.04 $\pm$ 86.77 ***#
ICAM-1 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	361.16 $\pm$ 60.39	230.25 $\pm$ 36.92 ***	366.60 $\pm$ 65.81	211.03 $\pm$ 31.73 ***#
Endostatin ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	54.77 $\pm$ 6.86	42.05 $\pm$ 5.29 ***	55.28 $\pm$ 7.23	38.84 $\pm$ 4.73 ***#

ICAM-1: Intercellular cell adhesion molecule-1; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表 4 2 组患者血管新生指标的比较($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of angiogenic indicators between the two groups($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control group($n=42$)		Treatment($n=38$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF	62.26 $\pm$ 6.49	93.93 $\pm$ 9.92 ***	60.33 $\pm$ 7.52	100.60 $\pm$ 12.11 ***##
PDGF	33.32 $\pm$ 5.09	80.50 $\pm$ 8.13 ***	35.28 $\pm$ 4.78	85.58 $\pm$ 9.15 ***##
bFGF	44.62 $\pm$ 7.62	78.16 $\pm$ 10.64 ***	42.94 $\pm$ 8.28	84.33 $\pm$ 12.26 ***##

VEGF: Vascular endothelial growth factor; PDGF: Platelet-derived growth factor; bFGF: Basic fibroblast growth factor; Compared with before treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

表 5 2 组患者创面胶原蛋白相对表达水平的比较($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the relative expression levels of wound collagen between the two groups($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=42$)		Treatment($n=38$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Collagen Type I	0.55 $\pm$ 0.12	2.36 $\pm$ 0.63 ***	0.60 $\pm$ 0.15	2.77 $\pm$ 0.70 ***##
Collagen Type III	0.56 $\pm$ 0.13	2.09 $\pm$ 0.62 ***	0.52 $\pm$ 0.11	2.52 $\pm$ 0.75 ***##

Compared with before treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with control group at the same time, # $P<0.01$.

表 6 2 组患者足背动脉血运情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of blood supply in the dorsalis pedis artery between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=42$)		Treatment($n=38$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Vessel lumen diameter(mm)	1.72 $\pm$ 0.22	1.85 $\pm$ 0.29 *	1.69 $\pm$ 0.20	2.03 $\pm$ 0.33 ***##
Peak flow velocity($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	0.54 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.15 ***	0.52 $\pm$ 0.11	0.79 $\pm$ 0.17 ***##
Blood flow($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	14.36 $\pm$ 3.12	19.38 $\pm$ 3.89 ***	14.42 $\pm$ 3.24	21.55 $\pm$ 4.30 ***##

Compared with before treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

7 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$),见表 7。

表 7 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of therapeutic effect between the two groups($n, \%$)

Item	Control($n=42$)	Treatment($n=38$)
Markedly effective	13(30.95)	17(44.74)
Effective	15(35.72)	16(42.10)
Ineffective	14(33.33)	5(13.16)
Total effective rate	28(66.67)	33(86.84) *

Compared with control group, * $P<0.05$.

8 安全性评价

对照组共出现 3 例药物不良反应,总发生率为 7.14%(3 例/42 例),分别是局部轻微刺激感 2 例、轻度红肿 1 例。试验组共出现 3 例药物不良反应,总发生率为 7.89%(3 例/38 例),分别是局部瘙痒 1 例、局部干燥 1 例和轻微刺痛 1 例。2 组患者的药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

糖尿病足溃疡术后愈合不良与全身代谢炎症紊乱、局部生长因子缺乏、血管新生障碍等多个环节密

切相关^[15]。APG 可释放多种生长因子直接促进组织修复,在糖尿病足治疗中已获得广泛认可。近年来,噻吗洛尔被发现可促进创面愈合,在慢性溃疡和其他血管性皮肤病等治疗中展现出潜力。本研究将 APG 与噻吗洛尔联合应用于糖尿病足溃疡术后创面,结果显示,联合治疗可进一步提高疗效,在促进糖尿病足溃疡术后创面愈合速度与质量方面展现出显著优势。

本研究显示,治疗后试验组抗炎因子 Omentin-1 水平显著高于对照组,而 ICAM-1 及 Endostatin 水平均显著低于对照组。Omentin-1 是一种由内脏脂肪组织分泌的具有抗炎及增敏胰岛素作用的脂肪因子,可以特异性抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号通路而下调促炎因子表达^[16]。本研究中,Omentin-1 显著升高意味着联合治疗可激活机体内源性抗炎防御系统,进一步减轻全身炎症负荷,为创面修复提供了更好的微环境,这与 LYLE 等^[17]研究中,噻吗洛尔可协同增强抗炎因子活动,进一步上调 Omentin-1 表达水平的结论相验证。ICAM-1 是介导炎症细胞黏附、内皮细胞损伤的核心炎症标志物。本研究中,治疗后,试验组的 ICAM-1 水平进一步降低,表明联合治疗可以有效抑制患者体内过度激活的炎症状态,这是创面从慢性炎症期向增殖修复期转变的重要依据。Endostatin 是抑制血管内皮细胞增

殖、诱导血管内皮细胞凋亡的内源性血管生成抑制因子^[18]。本研究中,治疗后,试验组的 Endostatin 下降更为显著,提示联合治疗可有效遏制内源性的血管生成抑制,这为后续血管新生创造有利条件。

血管新生不足是糖尿病足溃疡术后患者创面修复延迟的核心障碍^[19]。本研究中,治疗后,试验组的 VEGF、PDGF 和 bFGF 均显著高于对照组,证实在 APG 治疗的基础上联合噻吗洛尔可以协同调控血管新生相关因子,为创面修复提供保障。APG 的核心优势在于其富含 VEGF、PDGF、bFGF 等细胞因子,这些因子是启动和维持血管新生的重要物质。体外试验观察到,噻吗洛尔可以通过促进内皮细胞迁移与管状结构形成,具有促血管生成的潜力^[20]。

本研究中,治疗后,试验组 I 型和 III 型胶原蛋白相对表达水平均显著高于对照组,这从组织学层面证实,联合治疗促进创面愈合的速度及质量与其能有效促进细胞外基质合成与沉积相关。在足背动脉血运方面,2 组血管内径、峰值流速、血流量均得到显著改善,且试验组改善更明显,推测联合治疗可能通过减轻全身炎症反应,改善血管内皮功能,间接对患肢主干动脉的血流动力学产生积极影响。已有研究证明, β 受体阻滞剂通过抑制交感神经活性、降低外周血管阻力,可改善下肢动脉血流动力学参数^[21]。另外,2 组在药物不良反应方面比较,在统计学上差异无统计学意义,表明联合治疗安全性良好。

本研究提示:在 APG 基础上联合应用噻吗洛尔可以进一步提升糖尿病足溃疡术后患者临床疗效,显著改善创面情况,缩短创面愈合时间,其机制可能与联合治疗可进一步上调 Omentin-1 水平,减轻炎症反应,促进血管新生及胶原蛋白沉积有关。但本研究亦具有样本量少,随访时间短等不足,尚需多中心、前瞻性大样本量长期随访进一步验证。

参考文献:

- [1] 杨帆,徐子辉,赵玉,等. 基于糖尿病专病数据库构建糖尿病足溃疡预测模型[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17(7):824—829.
- [2] 中华医学会内分泌学分会,中国内分泌代谢病专科联盟. 糖尿病足溃疡创面治疗专家共识(2024)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2024,40(7):565—569.
- [3] MARIADOSS A V A, SIVAKUMAR A S, LEE C H, et al. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151(23):1131—1134.
- [4] PLATINI H, ADAMMAYANTI K A, MAULANA S, et al. The potential of autologous platelet-rich plasma gel for diabetic foot ulcer care among older adults: A systematic review and Meta-analysis[J].

Ther Clin Risk Manag, 2024, 20(2):21—37.

- [5] 潘晓霞,王建福,王卿一,等. 硫辛酸联合自体富血小板凝胶治疗糖尿病足创面修复及抗凝血酶的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,399(24):3603—3607.
- [6] 常睿,陈千一,张世仁,等. 促进婴幼儿血管瘤继发溃疡愈合的两种临床治疗的疗效比较[J]. 中国美容整形外科杂志,2024,35(12):714—717.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315—409.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组. 中国糖尿病足诊治临床路径(2023 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2023,39(2):9—102.
- [9] 周日兴,李丽玉,董永盛,等. 自体富血小板血浆凝胶在治疗糖尿病难愈性创面中的临床效果及策略选择[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(11):1271—1276.
- [10] 常树森,税兰,简扬,等. 游离股外侧肌瓣联合皮片移植修复糖尿病足非负重区中小面积腔隙性缺损创面[J]. 中国修复重建外科杂志,2024,38(9):1—6.
- [11] 王毅,林少娜,赖舒畅,等. 局部高压氧舱治疗对糖尿病足患者创面愈合及血清 Omentin-1、VEGF、ET-1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2025,45(1):69—72.
- [12] 张娟,张根生,黄雪,等. 贝前列素钠片联合当归黄芪汤对糖尿病足溃疡患者创面愈合,血管新生及氧化应激的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(7):202—205.
- [13] 赵紫熙,徐俊,丁敏,等. 医用胶原蛋白海绵外敷糖尿病足溃疡创面 I、III 型胶原蛋白和基质金属蛋白酶 2,9 的变化[J]. 中国组织工程研究,2022,26(10):1544—1550.
- [14] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 1 版. 北京:科学技术文献出版社,2010:374—375.
- [15] SCHAPER N C, 范国治,何亚非,等. 糖尿病足溃疡患者合并周围动脉病变和感染:不止双重打击[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(2):202—206.
- [16] ZHAO A, XIAO H, ZHU Y, et al. Omentin-1: A newly discovered warrior against metabolic related diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(3):275—289.
- [17] LYLE R E, DAFINONE M E, LIM P, et al. Healing diabetic foot ulcers with topical timolol improves healed epithelial integrity[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2025, 38(3):92—102.
- [18] 牛敬荣,李春民. 血管内皮细胞炎性循环生物标志物预测糖尿病重症肢体缺血的研究[J]. 免疫学杂志,2025,41(1):59—64.
- [19] 王弘妍,郝伟,邓波,等. 血小板及其衍生物在糖尿病相关足溃疡中的作用和机制研究进展[J]. 中华医学杂志,2024,104(47):4337—4341.
- [20] YANG H Y, FIERRO F, YOON D J, et al. Combination product of dermal matrix, preconditioned human mesenchymal stem cells and timolol promotes wound healing in the porcine wound model[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(7):1615—1623.
- [21] 孙世怡,马婧,冉兴无. β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗创面的作用机制及在糖尿病足溃疡中的前景[J]. 中国修复重建外科杂志,2020,34(12):1630—1634.

(本文编辑:马凌云 投稿日期 2026-03-16)