

湿润烧伤膏对糖尿病足创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 水平的影响

Influence of MEBO on the Levels of MMP-2, MMP-9, Bcl-2 and Bax in Diabetic Foot Wound Tissues

韩 芳 侯献敏

HAN Fang, HOU Xianmin

作者单位: 450007 河南 郑州, 郑州大学附属郑州中心医院创面修复中心

通信作者: 韩芳, Email: wljw8709@163.com

Affiliation: Wound Repair Center, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China

Corresponding author: HAN Fang, Email: wljw8709@163.com

【摘要】 目的 探讨湿润烧伤膏 (MEBO) 对糖尿病足创面组织中基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 水平的影响。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月郑州大学附属郑州中心医院收治的 55 例糖尿病足患者作为研究对象, 按照不同治疗方法将其分为 MEBO 组 (35 例) 和 VSD 组 (20 例), MEBO 组患者局部创面采用 MEBO 治疗, VSD 组患者局部创面采用负压封闭引流 (VSD) 治疗, 对比观察两组患者创面面积, 创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 水平及临床疗效。**结果** 治疗第 7、21 天, MEBO 组患者创面面积均明显小于 VSD 组 ($t=2.719、5.268, P=0.009、P<0.001$), 创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bax 水平均明显低于 VSD 组 (MMP-2: $t=2.138、2.202, P=0.037、0.032$; MMP-9: $t=2.129、2.476, P=0.038、0.017$; Bax: $t=3.623、3.038, P=0.001、0.004$), Bcl-2 水平均明显高于 VSD 组 ($t=2.040、3.054, P=0.046、0.004$); 治疗 21 d 后, MEBO 组患者中显效 23 例、有效 10 例、无效 2 例, 明显优于 VSD 组患者的显效 8 例、有效 7 例、无效 5 例 ($Z=-2.126, P=0.033$)。**结论** MEBO 可通过降低糖尿病足创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bax 水平以及提高 Bcl-2 水平促进创面愈合。

【关键词】 湿润烧伤膏; 负压封闭引流; 糖尿病足; 基质金属蛋白酶-2; B 细胞淋巴瘤-2; 基质金属蛋白酶-9; Bcl-2 相关 X 蛋白

【标志符】 doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2024.02.001

【文章类型】 临床研究

【Abstract】 Objective To study the influence of MEBO on the levels of matrix metalloproteinase (MMP) -2, MMP-9, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax) in diabetic foot wound tissues. **Methods** 55 patients with diabetic foot, admitted to Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from May 2020 to May 2022, were enrolled as research subjects, and divided into MEBO group (n=35) and VSD group (n=20) based on the different treatments they received. The wounds of patients in the MEBO group were treated with MEBO, whereas the wounds of patients in the VSD group were treated with vacuum sealing drainage (VSD). The wound areas, the levels of MMP-2, MMP-9, Bcl-2 and Bax in wound tissues, and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results** Respectively on day 7 and day 21 of treatment, compared with VSD group, the wound area of patients in the MEBO group was

significantly smaller ($t=2.719$ and 5.268 , $P=0.009$, $P<0.001$), the levels of MMP-2, MMP-9 and Bax in wound tissues were all obviously lower (MMP-2: $t=2.138$ and 2.202 , $P=0.037$ and 0.032 ; MMP-9: $t=2.129$ and 2.476 , $P=0.038$ and 0.017 ; Bax: $t=3.623$ and 3.038 , $P=0.001$ and 0.004), and the levels of Bcl-2 in wound tissues were obviously higher ($t=2.040$ and 3.054 , $P=0.046$ and 0.004). After 21 days of treatment, the clinical efficacy was evaluated as markedly effective in 23 cases, effective in 10 cases and ineffective in 2 cases in the MEBO group, which was obviously superior to that in the VSD group ($Z=-2.126$, $P=0.033$) - markedly effective in 8 cases, effective in 7 cases and ineffective in 5 cases. **Conclusion** MEBO can promote the healing of diabetic foot wounds by reducing the levels of MMP-2, MMP-9 and Bax while elevating the level of Bcl-2 in diabetic foot wound tissues.

[Keywords] MEBO; Vacuum sealing drainage; Diabetic foot; Matrix metalloproteinase-2; B-cell lymphoma-2; Matrix metalloproteinase-9; Bcl-2 associated X protein

糖尿病是临床常见的代谢性疾病，其可导致血管壁增厚，促使血管管腔缩小、弹性丧失，引发周围血管病变，降低血液流速，严重者还可因血小板聚集形成血栓造成下肢远端缺血而引发局部软组织溃烂。据统计，我国现有糖尿病患者人数已超 1 亿，而糖尿病足是糖尿病患者常见且严重的并发症之一^[1]。临床研究显示，如果糖尿病足不及时治疗或治疗不当，极易发展成为坏疽，严重者只能通过截肢予以治疗^[2]。负压封闭引流（vacuum sealing drainage, VSD）因能够通过负压吸引及时将创面渗液排出体外，进而降低细菌侵入风险，加速创面愈合，被广泛应用于急慢性创面的治疗^[3]；湿润烧伤膏（moist exposed burn ointment, MEBO）因能够通过降低创面水分蒸发而使创面保持湿润状态以及激活创面潜能再生细胞加快创面愈合，在多种急慢性创面的治疗中取得了较好的临床效果^[4]。但 VSD 与 MEBO 对糖尿病足的治疗效果尚无统一论。基于此，本研究笔者对其进行对比分析，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月郑州大学附属郑州中心医院收治的 55 例糖尿病足患者作为研究对象，按照不同治疗方法将其分为 MEBO 组（35 例）和 VSD 组（20 例）。两组患者年龄、性别、糖尿病病程、糖尿病足病程、Wagner 分级等一般资料对比，差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ），具有可比性（表 1）。本研究经郑州大学附属郑州中心医院医学伦理委员会批准（ZZSZXY2019057），且所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：符合糖尿病足的诊断标准^[5]；Wagner 分级为 2~4 级^[6]；对本研究知情同意。排除标准：已发展至坏疽，需进行截肢治疗；合并有重要脏器功能障碍；营养摄取出现障碍；合并有其他皮肤病；踝肱指数 <0.7 ；对本研究所用药物成分过敏。

表 1 两组糖尿病足患者一般资料对比
Table 1 Comparison of general data of patients with diabetic foot between the two groups

组别 Group	例数 Number of cases	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$) Age (year, $\bar{x}\pm s$)	性别 (例) Sex (n)		糖尿病病程 (年, $\bar{x}\pm s$) Duration of diabetes (year, $\bar{x}\pm s$)	糖尿病足病程 (d, $\bar{x}\pm s$) Duration of diabetic foot (d, $\bar{x}\pm s$)	Wagner 分级 (例) Wagner classification (n)			合并症 (例) Complications (n)		
			男 Male	女 Female			2 级 Grade 2	3 级 Grade 3	4 级 Grade 4	高血压 Hypertension	冠心病 Coronary disease	糖尿病 肾病 Diabetic nephropathy
MEBO 组 MEBO group	35	64.67 $\pm$ 5.33	20	15	8.32 $\pm$ 2.23	36.04 $\pm$ 4.68	20	8	7	15	6	13
VSD 组 VSD group	20	65.75 $\pm$ 5.38	12	8	8.08 $\pm$ 2.12	35.23 $\pm$ 4.72	10	5	5	11	4	5
$\chi^2/t/Z$ 值 $\chi^2/t/Z$ value		0.721	0.043		0.391	0.616	-0.533			0.753	0.070	0.852
P 值 P value		0.474	0.836		0.698	0.541	0.594			0.386	0.792	0.356

注：MEBO 组患者局部创面采用湿润烧伤膏治疗，VSD 组患者局部创面采用负压封闭引流治疗
Note: The wounds of patients in the MEBO group were treated with MEBO, whereas the wounds of patients in the VSD group were treated with vacuum sealing drainage (VSD)

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均予以扩张血管改善微循环、控制血糖、营养神经、敏感抗生素抗感染等治疗。

MEBO 组：局部创面于坏死组织及脓痂清除、生理盐水冲洗、干纱布拭净后，均匀涂抹 MEBO，厚约 1 mm，并覆盖 MEBO 药纱及无菌纱布包扎，早期渗液较多时每隔 4~6 h 换药 1 次，后期渗液减少后改为每天换药 1 次（每次换药时清除创面渗液及残留药膏），直至创面完全愈合。

VSD 组：局部创面于坏死组织及脓痂清除、生理盐水冲洗后，放置引流管，并根据其形状、面积覆盖适宜 VSD 敷料（创面较深者使用敷料填充，确保敷料与创面间无间隙）及生物半透膜封闭；继而，连接负压引流装置进行负压吸引，模式设置为持续吸引模式，压力设置为 -300~-125 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），每 5~7 d 更换 1 次引流管、VSD 敷料及生物半透膜，直至创面完全愈合。

2.2 观察指标及评价标准

对比观察两组患者创面面积，创面组织中基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-2、MMP-9、B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）水平以及临床疗效。

（1）分别于治疗前及治疗第 7、21 天，使用透明薄膜描记创面轮廓后进行拍照，并应用 Image-Pro Plus 软件计算创面面积。

（2）分别于治疗前及治疗第 7、21 天，采集创面组织剪碎后于液氮中研磨成细粉末状，加入裂解液裂解；裂解完全后，12 000 r/min 离心 10 min，取上层清液，采用酶联免疫吸附法检测 MMP-2、MMP-9 水平，采用免疫组织化学法检测 Bcl-2、Bax 水平。

（3）治疗 21 d 时评估两组患者临床疗效：创面面积缩小<40%甚至扩大为无效；创面面积缩小 40%~80%为有效；创面面积缩小>80%为显效^[7]。总有效率=（有效例数+显效例数）/总例数×100%。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验或等级资料的秩和检验；符合正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，采用 *t* 检验；均

以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者创面面积对比

治疗前，两组患者创面面积无明显差异（ $P>0.05$ ），具有可比性；治疗第 7、21 天，MEBO 组患者创面面积均明显小于 VSD 组（ P 均<0.05），详见表 2。

表 2 两组糖尿病足患者创面面积对比（ cm^2 ， $\bar{x}\pm s$ ）
Table 2 Comparison of wound area of patients with diabetic foot between the two groups（ cm^2 ， $\bar{x}\pm s$ ）

组别 Group	例数 Number of cases	治疗前 Before treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗 21 d Day 21 of treatment
MEBO 组 MEBO group	35	11.47±2.61	8.26±1.40	5.33±1.05
VSD 组 VSD group	20	11.24±2.47	9.28±1.22	7.01±1.28
<i>t</i> 值 <i>t</i> value		0.320	2.719	5.268
<i>P</i> 值 <i>P</i> value		0.750	0.009	<0.001

注：MEBO 组患者局部创面采用湿润烧伤膏治疗，VSD 组患者局部创面采用负压封闭引流治疗

Note: The wounds of patients in the MEBO group were treated with MEBO, whereas the wounds of patients in the VSD group were treated with vacuum sealing drainage (VSD)

3.2 两组患者创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 水平对比

治疗前，两组患者创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 水平均无明显差异（ P 均>0.05），具有可比性；治疗第 7、21 天，MEBO 组患者创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bax 水平均明显低于 VSD 组（ P 均<0.05），Bcl-2 水平均明显高于 VSD 组（ P 均<0.05），详见表 3。

3.3 两组患者临床疗效对比

治疗 21 d 后，MEBO 组患者中显效 23 例、有效 10 例、无效 2 例，总有效率为 94.29%；VSD 组患者中显效 8 例、有效 7 例、无效 5 例，总有效率为 75.00%。MEBO 组患者临床疗效明显优于 VSD 组（ $Z=-2.126$ ， $P=0.033$ ）。

4 讨论

糖尿病患者中约 8.10%罹患糖尿病足，而一旦发生糖尿病足会导致患者行走困难，降低患者生活质量，且其具有治疗时间长、花费高、难治愈等特点，可给患者家庭造成巨大的经济负担^[8]。因此，如何有效促进糖尿病足创面愈合已成为临床医生关注的重点。

表 3 两组糖尿病足患者创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Bax 水平对比 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of levels of MMP-2, MMP-9, Bcl-2 and Bax in wound tissues of patients with diabetic foot between the two groups ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别 Group	例数 Number of cases	MMP-2			MMP-9			Bcl-2			Bax		
		治疗前 Before treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗 21 d Day 21 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗 21 d Day 21 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗 21 d Day 21 of treatment	治疗前 Before treatment	治疗 7 d Day 7 of treatment	治疗 21 d Day 21 of treatment
MEBO 组 MEBO group	35	2.07±0.63	1.56±0.46	1.41±0.38	3.95±0.44	3.43±0.40	2.53±0.45	4.67±1.56	8.87±1.57	12.86±1.46	14.67±1.85	10.41±1.39	8.52±1.44
VSD 组 VSD group	20	2.11±0.51	1.84±0.48	1.63±0.31	3.91±0.58	3.72±0.61	2.85±0.48	4.92±1.33	8.04±1.21	11.27±2.41	14.43±2.17	11.73±1.12	9.82±1.67
t 值 t value		0.242	2.138	2.202	0.288	2.129	2.476	0.602	2.040	3.054	0.435	3.623	3.038
P 值 P value		0.809	0.037	0.032	0.774	0.038	0.017	0.550	0.046	0.004	0.666	0.001	0.004

注：MMP-2 为基质金属蛋白酶-2，MMP-9 为基质金属蛋白酶-9，Bcl-2 为 B 细胞淋巴瘤-2，Bax 为 Bcl-2 相关 X 蛋白；MEBO 组患者局部创面采用湿润烧伤膏治疗，VSD 组患者局部创面采用负压封闭引流治疗

Note: MMP-2 – matrix metalloproteinase-2, MMP-9 – matrix metalloproteinase-9, Bcl-2 – B-cell lymphoma-2, Bax – Bcl-2 associated X protein; The wounds of patients in the MEBO group were treated with MEBO, whereas the wounds of patients in the VSD group were treated with vacuum sealing drainage (VSD)

相关研究显示，外周神经及血管病变、足底压力升高、足部活动受限等均是糖尿病患者并发糖尿病足以及造成糖尿病足迁延不愈的独立危险因素^[9-10]。既往研究显示，细胞外基质（extracellular matrix, ECM）可使血管壁保持完整状态，而 ECM 的降解及重塑受 MMP 及其内源性抑制剂影响，如 MMP-2、MMP-9 作为内肽酶家族中与 ECM 关系最为密切的蛋白酶，可破坏 ECM 的正常结构，加快 ECM 的降解速度，影响创面组织中的血管新生^[11-12]；细胞凋亡是创面修复过程中非常重要的环节，且与 Bcl-2、Bax 等的表达水平密切相关，如 Bcl-2 可抑制细胞凋亡，Bax 可促进细胞凋亡，一旦 Bcl-2 表达水平降低、Bax 表达水平升高即可导致细胞凋亡增加，促使创面经久难愈^[13]。本研究结果显示，采用 MEBO 治疗的 MEBO 组患者治疗第 7、21 天创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bax 水平均明显低于采用 VSD 治疗的 VSD 组，Bcl-2 水平均明显高于 VSD 组，且治疗第 7、21 天创面面积均明显小于 VSD 组，治疗第 21 天临床疗效明显优于 VSD 组。可见，MEBO 能够通过降低创面组织中 MMP-2、MMP-9、Bax 水平，并提高 Bcl-2 水平加速创面愈合，且疗效显著。分析其作用机理可能为，MMP-2、MMP-9 水平受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物（mammalian target of rapamycin complex, mTORC）信号通路调控，而 MEBO 可激活 mTORC 信号通路，进而降低创面组织中 MMP-2、

MMP-9 水平，从而抑制 ECM 降解，切断角质细胞与基底膜的连接，促进基质重塑及细胞迁移，加速创面愈合^[14]；MEBO 可通过去腐排脓、拔毒生肌等作用抑制炎症反应，进而提高创面组织中 Bcl-2 水平、降低 Bax 水平，抑制细胞凋亡，促进创面愈合^[15]。

综上所述，MEBO 可通过降低糖尿病足创面组织中 MMP-2、MMP-9 及 Bax 水平以及提高 Bcl-2 水平促进创面愈合，疗效显著，临床应用价值较高。但本研究观察时间较短，且样本量较小，结果可能存在一定偏倚，有待后期延长观察时间、扩大样本量进一步研究探讨。

参考文献

[1] 曹建辉, 杨秀军, 汤金波, 等. 美宝湿润烧伤膏联合高压氧治疗糖尿病足溃疡效果观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (15): 1638-1641.

[2] Lonardi R, Leone N, Gennai S, et al. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations; a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF) [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10 (1): 223-331.

[3] 傅先军, 赵呈龙, 王新全, 等. 负压封闭引流技术在不同创面的应用研究进展 [J]. 西南国防医药, 2018, 28 (12): 1292-1294.

[4] 王鑫, 付忠华. 湿润烧伤膏在常见慢性难愈性创面的临床应用进展 [J]. 实用临床医学, 2022, 23 (6): 127-129, 133.

[5] 徐俊, 许樟荣. 国际糖尿病足工作组《糖尿病足溃疡周围动脉病变诊断、预后与管理指南（2019 版）》解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41 (2): 142-144.

[6] 杜鸣, 刘佳霖, 许鑫, 等. 不同 Wagner 分级糖尿病足患者创面分离病原菌分布特点 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (2): 121-125.

[7] 罗丽娅, 蔡玉兰, 魏在荣, 等. 维生素 D 对糖尿病足溃疡患者组织中维生素 D 受体、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29 (6): 426-432.

[8] 谢树英, 周艳辉. 糖尿病足治疗的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30 (14): 32-35.

[9] 唐强, 唐乾利. 糖尿病足治疗新进展 [J]. 右江医学, 2022, 50 (2): 81-86.

[10] 宋薇, 解嘉慧, 肖宇. 糖尿病足溃疡的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59 (4): 88-91.

[11] 李月姗, 孙永, 王华. 糖尿病足溃疡创面感染患者 MMP-2、TIMP-2、Smad3 蛋白表达状况及其诊断价值分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19 (3): 289-292.

[12] 刘青武, 何秀娟, 张金超, 等. 细胞外基质在皮肤组织创面修复中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48 (9): 21-24.

[13] 郑敏, 殷学利, 黄素群. 同一创面不同病程糖尿病足创面组织细胞凋亡率、Bcl-2、Bax 及肿瘤坏死因子 α 的相关性 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24 (20): 3186-3190.

[14] 唐习强, 韦骋, 王雪玲, 等. MEBT/MEBO 通过 mTORC 信号通路对慢性难愈合创面 MMP-3、MMP-8 表达水平的影响 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2022, 34 (2): 77-84.

[15] 李杰辉, 唐乾利. MEBT/MEBO 在慢性难愈合创面治疗中的基础与临床研究进展 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2021, 33 (2): 77-81.

(收稿日期: 2022-08-10)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

欢迎订阅 · 欢迎投稿 · 欢迎交换 《中国烧伤创疡杂志》(双月刊)

《中国烧伤创疡杂志》是由国家卫生健康委员会主管, 中国医师协会主办的全国唯一一份人体再生复原科学与烧伤创疡医学学术期刊。国内刊号: CN 11-2650/R, 国际刊号: ISSN 1001-0726。

本刊内容: 研究人体生命科学规律; 探讨人体再生复原科学理论及其研究成果; 交流烧伤、创伤、溃疡等再生医疗技术的科研成果及其临床经验; 介绍国内外烧伤、创伤、溃疡医疗技术的发展动态; 开展学术交流与争鸣, 可供从事烧伤、创伤、溃疡、美容、整形及相关学科的科研、教学、临床以及医学院校学生阅读参考。

本刊栏目: 人体再生复原科学与烧伤创疡论坛; 烧伤研究与治疗; 创伤创面研究与治疗; 整形美容的研究与治疗; 体表溃疡创面研究与治疗; 五官黏膜溃疡研究与治疗; 消化系统疾病的研究与治疗; 皮肤疾病的研究与治疗; 肛肠疾病的研究与治疗; 妇产科疾病的研究与治疗; 生命科学前沿发展动态等。

本刊为双月刊, 大 16 开, 80 页; 国内每册定价 8 元, 全年 6 期定价 48 元; 国内外公开发行, 国内发行代号: 82-600, 全国邮局订阅, 国外发行代号: BM1390, 中国国际图书贸易集团有限公司订阅 (北京 399 信箱)。

联系方式: 北京市朝阳区东大桥路 8 号尚都国际中心 A-31 邮编: 100020

电话: 010-58701592

Email: periodical@chinaburn.com

网址: www.cjbwu.com

微信: zgsscyzz

本刊编辑部