

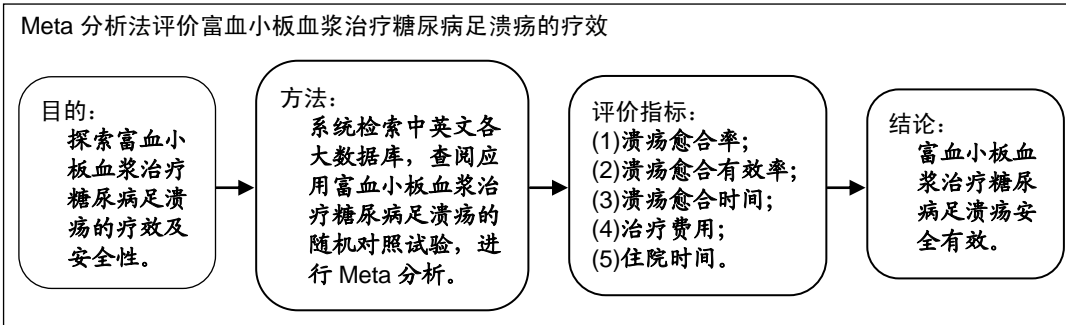
富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡：疗效及安全性的Meta分析

牛彩丽¹, 黄锐娜¹, 徐滋琪², 卢咏梅¹, 黄永明³, 曾秀云³ (1广州中医药大学护理学院, 广东省广州市 510000; 2广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市 510000; 3广东省中医院大学城医院骨科, 广东省广州市 510000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1663

ORCID: 0000-0001-9469-1225(牛彩丽)

文章快速阅读:



牛彩丽, 女, 1992 年生, 山东省临清市人, 汉族, 广州中医药大学在读硕士, 主要从事临床护理研究。

通讯作者: 卢咏梅, 博士, 教授, 广州中医药大学护理学院, 广东省广州市 510000

文献标识码:A

稿件接受: 2019-01-09

文题释义:

富血小板血浆: 是将自体全血经过离心、分离而得到的血液制品, 含有多种大量的自体生长因子, 富含较高浓度的血小板, 故亦称之为富生长因子血小板或自体浓缩血小板。

糖尿病足溃疡: 糖尿病足是糖尿病的主要并发症之一, 是由于糖尿病异常代谢引起下肢神经功能障碍、外周血管结构异常, 进而导致足部变形、溃疡形成和肢端坏疽。

Meta 分析: 是对具有相同目的且相互独立的多个研究结果, 进行系统的综合评价和定量分析的一种研究方法。

摘要

背景: 目前富血小板血浆已被应用于骨科、烧伤整形科等领域创面的治疗, 并取得了良好疗效, 但其在糖尿病足溃疡中的治疗效果尚存在争议。

目的: 系统评价富血小板血浆应用于糖尿病足溃疡的有效性和安全性。

方法: 应用计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI 和 VIP 数据库, 检索应用富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡的随机对照研究, 检索时限设为建库至 2018 年 9 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: ①共纳入 16 个随机对照研究, 包括 925 例患者, 试验组可单独进行富血小板血浆治疗或富血小板血浆联合常规治疗(清创、负压封闭引流术、敷料覆盖等), 对照组进行常规治疗、空白对照或安慰剂治疗; ②Meta 分析结果显示, 试验组愈合率高于对照组[OR=3.05, 95%CI(2.25, 4.13), P<0.000 01], 治疗有效率高于对照组[OR=3.84, 95%CI(2.44, 6.06), P<0.000 01], 溃疡愈合时间短于对照组[MD=-11.39, 95%CI(-13.45, -9.34), P<0.000 01], 治疗费用低于对照组[MD=-5 927.76, 95%CI(-10 413.04, -1 442.49), P=0.010], 住院时间少于对照组[MD=-14.77, 95%CI(-18.82, -10.73), P<0.000 01]; ③4 个研究报告了不良反应情况, 但不良反应与富血小板血浆本身治疗无关; ④结果表明, 富血小板血浆在促进糖尿病足溃疡愈合上具有较好的临床疗效, 且无不良反应, 受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词:

富血小板血浆; 糖尿病足; 糖尿病足溃疡; Meta 分析; 创面愈合

主题词:

富血小板血浆; 糖尿病足; 足溃疡; Meta 分析; 组织工程

中图分类号: R459.9; R318.08

基金资助:

广东省自然科学基金项目(2018A030313643), 项目负责人: 黄永明

Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis

Niu Caili¹, Huang Ruina¹, Xu Ziqi², Lu Yongmei¹, Huang Yongming³, Zeng Xiuyun³ (1School of Nursing, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; 2the Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; 3Department of Orthopedics, University Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China)

Niu Caili, Master candidate, School of Nursing, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Corresponding author: Lu Yongmei, MD, Professor, School of Nursing, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China



Abstract

BACKGROUND: Platelet-rich plasma has been used in the treatment of wounds in orthopedics, burn and plastic surgery, and has achieved good results. But its therapeutic effect in diabetic foot ulcers is still controversial.

OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of platelet-rich plasma in diabetic foot ulcer.

METHODS: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, and VIP databases were searched for a randomized controlled trial of platelet-rich plasma for treating diabetic foot ulcers published before September 2018. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software after two investigators independently screened the literature, extracted the data, and assessed the risk of bias in the included studies.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Sixteen randomized controlled trials were included, including 925 patients. The trial group was treated with platelet-rich plasma alone or platelet-rich plasma combined with conventional therapy (debridement, vacuum sealing drainage, or dressing coverage). The control group received routine treatment, blank control or placebo treatment. (2) Meta-analysis showed that the healing rate in the trial group was higher than that in the control group [OR=3.05, 95%CI (2.25, 4.13), $P < 0.000\ 01$]; effective rate was higher than that in the control group [OR=3.84, 95%CI (2.44, 6.06), $P < 0.000\ 01$]; the ulcer healing time was shorter than that in the control group [MD=-11.39, 95%CI (-13.45, -9.34), $P < 0.000\ 01$]; the cost of treatment was lower than that in the control group [MD=-5 927.76, 95%CI (-10 413.04, -1 442.49), $P=0.010$]; and the hospitalization time was less than that in the control group [MD=-14.77, 95%CI (-18.82, -10.73), $P < 0.000\ 01$]. (3) Four studies reported adverse reactions, but adverse reactions were not associated with platelet-rich plasma. (4) These results suggest that platelet-rich plasma has a good clinical effect in promoting the healing of diabetic foot ulcers, and no adverse reactions occur. Due to limitations in the quantity and quality of the studies, the above conclusions are yet to be verified by more high-quality studies.

Subject headings: Platelet-Rich Plasma; Diabetic Foot; Foot Ulcer; Meta-Analysis; Tissue Engineering

Funding: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2018A030313643 (to HYM)

0 引言 Introduction

糖尿病足是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的感染、溃疡和/或深层组织破坏,为糖尿病最常见并发症之一^[1]。国际糖尿病联合会研究显示,全球4.15亿成年人(11人中有1人)患有糖尿病,其中约15%患有糖尿病足溃疡,如果不提供适当的治疗,可能导致严重后果^[2]。有证据显示,超过88%的下肢截肢是由糖尿病足溃疡合并坏死、坏疽引起的^[3-4]。糖尿病足溃疡不仅严重影响着患者的生活质量,同时也增加了患者的经济负担。目前早期发现、诊断糖尿病足溃疡及采取何种安全有效的治疗手段,已成为全球医疗卫生事业所面临的公共难题。

富血小板血浆是一种由全血经离心后而获取的血小板浓缩物,经血小板受体激活后可释放多种生长因子,其富含丰富的纤维蛋白,为溃疡部位组织与细胞的修复及生长提供了有利条件^[5]。目前富血小板血浆已被应用于骨科、烧伤整形科等领域创面的治疗,并取得了良好疗效^[6]。但富血小板血浆在糖尿病足溃疡治疗方面缺少大样本、随机对照证据,同时由于糖尿病足溃疡的特殊性,富血小板血浆是否真的对其有效尚存在争议^[7]。研究旨在通过对目前临床应用富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡的随机对照试验结果进行荟萃分析,并经统计学原理来对其临床疗效进行分析,为其在临床应用提供相关循证医学依据,评估富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡的安全性及有效性。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 检索策略 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库(WANFANG DATABASE)、中国知网(CNKI)、Cochrane library、PubMed,检索的截止日期为2018年5月。

英文检索词: Diabetic Foot[MeSH Terms], Foot Ulcer, Diabetic, Diabetic Feet, Platelet-rich plasma [MeSH Terms], Plasma, Platelet-Rich等。

英文检索式: ((((((Diabetic Foot[MeSH Terms]) OR Foot, Diabetic[Title/Abstract]) OR Diabetic Feet [Title/Abstract]) OR Feet, Diabetic[Title/Abstract]) OR Foot Ulcer, Diabetic [Title/Abstract])) AND (((Platelet-rich plasma [MeSH Terms]) OR Plasma, Platelet-Rich [Title/Abstract]) OR Platelet Rich Plasma [Title/Abstract])。

中文检索词: 糖尿病足、糖尿病足溃疡、糖尿病慢性足溃疡、糖尿病创面、糖尿病下肢溃疡、富血小板血浆、自体富血小板血浆等。

中文检索式: 主题(富血小板血浆OR自体富血小板血浆) AND主题(糖尿病足OR糖尿病足溃疡)等。

检索方式: 由2名研究者独立进行计算机检索及手工检索,根据检索结果调整完善检索方案,收集与标准相符的文献,最终对结果进行交叉核对,当2名评价员意见不统一时,通过讨论或交由第3方决定。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象:糖尿病足溃疡患者均符合1999年WHO糖尿病足诊断标准^[8],患者年龄、性别、种族、国籍不限。凡符合纳入与排除要求的,不论病情轻重与发病部位均被纳入,排除接受除干预措施外其他治疗方法者、孕妇和哺乳期者;②研究类型:研究设计为随机对照试验;③干预措施:试验组单独进行富血小板血浆治疗、富血小板血浆联合常规治疗(清创、负压封闭引流术、敷料覆盖等),对照组进行常规治疗、空白对照或安慰剂治疗。2组可接受同等条件的基础治疗;④结局指标:溃疡愈合率,溃疡愈合有效率,溃疡愈合时间,治疗费用,住院时间。

排除标准: ①重复发表的文献;②未提供原始数据资料或主要结局数据不全或无法提取数据,或数据资料不能使用的文献;③动物研究及综述、会议性论文;④与研究主题无关的文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价 由2名研究者严格参照纳入与排除标准独立进行文献筛选,通过阅读题目及

摘要排除重复发表文献，再通过阅读全文排除与主题无关的文献，若有意见不一致则由第3名研究者裁定，最终筛选出符合纳入标准的文献。采用资料提取表收集纳入研究的相关资料，包含研究者、发表年份、是否随机对照、患者特征、干预措施、主要疗效评价指标及并发症。采用Cochrane系统评价手册5.1.0针对随机对照试验的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。

1.4 资料合成及分析 将纳入的随机对照试验采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3统计软件进行Meta分析，根据不同的数据类型采用相应的指标进行分析和结果描述。二分类变量采用比值比OR及其95%信区间(95%CI)为效应分析统计量。连续性变量采用均数差MD及其95%CI为效应分析统计量。采用卡方检验分析各研究间是否存在统计学异质性，并结合P值及I²判断异质性大小。当I²≤50%，P≥0.1时，各研究间异质性小，采用固定效应模型进行Meta分析；当I²>50%，P<0.1时，各研究间异质性明显，采用随机效应模型进行Meta分析，并对结果进行亚组分析、敏感性分析寻找异质来源。

2 结果 Results

2.1 文献检索与筛选结果 见图1。

2.2 纳入研究主要特征 纳入16篇随机对照试验^[9-24]，发表于1992至2018年，以近5年发表文献居多，其中6篇文献的研究者来自国外^[9-13, 15]，其余10篇均为国内研究，共纳

入925例糖尿病足溃疡患者。纳入随机对照试验的基本特征，见表1。

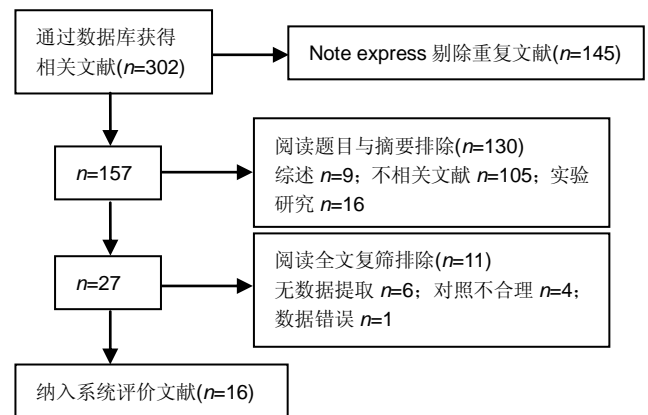


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screen

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 纳入16个随机对照试验，根据Cochrane协作网推荐的文献质量评价标准进行文献质量评价，文献基本特征分布，见表2。7个研究详述了随机分配的方法^[9, 14, 17-19, 22, 24]，其余研究均未描述如何随机；仅3个随机对照试验进行了分配隐藏及对结局评价者实施了盲法^[9, 12-13]，其余研究未对盲法进行描述；16个随机对照试验的数据结果均较为完善，但是否选择性报道研究结果及是否存在其他偏倚来源不清。综上，3个研究偏倚风险较低^[9, 12, 14]，13个研究偏倚风险较高^[10-11, 13, 15-24]，见表2。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included studies

作者与发表年	随机/盲法	干预方法		试验组/ 对照组(n)	年龄(岁)		结局指标	并发症(n)	
		试验组	对照组		试验组	对照组		试验组	对照组
Driver ^[9] 2006	随机/双盲	富血小板血浆	盐水凝胶敷料	19/21	56.4±10.2	57.5±9.1	①③	1	7
Ahmed ^[10] 2017	不清楚	富血小板血浆	防腐敷料	28/28	43.2±18.2	49.8±15.4	①③	2	6
Serra ^[11] 2013	不清楚	经跖骨截肢+富血小板血浆	经跖骨截肢	26/32	67.5	63.5	①	0	不清楚
Steed ^[12] 1992	不清楚/双盲	富血小板血浆	安慰剂	7/6	58.7±12.4	54.2±12.9	①③	不清楚	4
Saldamacchia ^[13] 2004	不清楚/单盲	常规治疗+富血小板血浆	常规治疗	7/7	61.1±9.4	58.14±7.8	①③	不清楚	不清楚
李兰 ^[14] 2012	随机/不清楚	富血小板血浆	常规治疗	59/58	61.4±13.1	64.1±9.4	①②③	5	不清楚
Monami ^[15] 2017	不清楚	富血小板血浆+激光治疗	激光治疗	5/9	73.8±3.6	74.8±8.2	①②	1	不清楚
贺赛玉 ^[16] 2013	不清楚	富血小板血浆	常规换药	30/30	60±2.3	57±3.8	①③	不清楚	不清楚
周丽华 ^[17] 2017	随机/不清楚	富血小板血浆+负压封闭引流术	负压封闭引流术	36/36	64.6±13.8	66.5±16.2	①②	不清楚	不清楚
刘贵英 ^[18] 2016	随机/不清楚	富血小板血浆	对照组(贝复新)	30/30	54.6±9.62	55.4±8.19	①③	不清楚	不清楚
黎小燕 ^[19] 2017	随机/不清楚	富血小板血浆	京万红软膏	25/25	43.85±10.29	43.17±10.56	①②③	不清楚	不清楚
易兰 ^[20] 2017	不清楚	富血小板血浆	常规治疗	70/70	不清楚	不清楚	①③④⑤	不清楚	不清楚
张丽 ^[21] 2016	不清楚	富血小板血浆	常规治疗	25/25	66.12±11.11	66.12±11.11	①②③④⑤	不清楚	不清楚
安静思 ^[22] 2018	随机/不清楚	富血小板血浆	常规治疗	44/44	56.73±6.71	57.09±6.75	①②	不清楚	不清楚
胡建武 ^[23] 2017	不清楚	富血小板血浆+负压封闭引流术	负压封闭引流术	23/23	不清楚	不清楚	①②	不清楚	不清楚
王惠颖 ^[24] 2017	随机/不清楚	富血小板血浆	常规治疗	31/31	66.39±4.53	65.23±5.23	①②③④⑤	不清楚	不清楚

表注：①愈合率；②有效率；③愈合时间；④治疗费用；⑤住院时间。

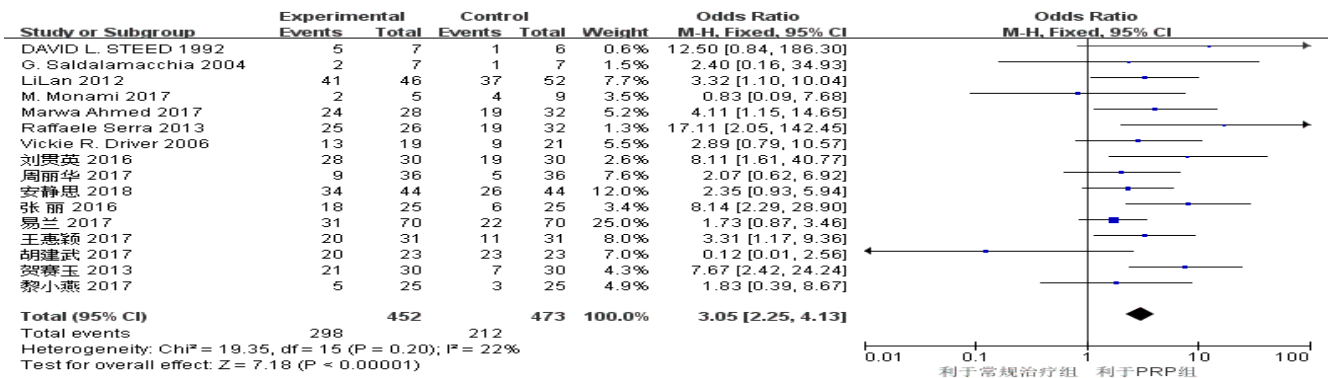
表 2 纳入研究的偏倚风险评价

Table 2 Risk of bias in the included studies

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	结局指标完整性	选择性报告	其他偏倚
Driver ^[9] , 2006	随机数字表	充分	双盲	是	否	不清楚
Ahmed ^[10] , 2017	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
Serra ^[11] , 2013	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
Steed ^[12] , 1992	不清楚	不清楚	双盲	是	否	不清楚
Saldalamacchia ^[13] , 2004	不清楚	不清楚	单盲	是	否	不清楚
李兰 ^[14] , 2012	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
Monami ^[15] , 2017	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
贺赛玉 ^[16] , 2013	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
周丽华 ^[17] , 2017	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘贯英 ^[18] , 2016	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
黎小燕 ^[19] , 2017	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
易兰 ^[20] , 2017	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
张丽 ^[21] , 2016	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
安静思 ^[22] , 2018	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
胡建武 ^[23] , 2017	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
王惠颖 ^[24] , 2017	随机数字表	不清楚	不清楚	是	否	不清楚

2.4 Meta分析结果

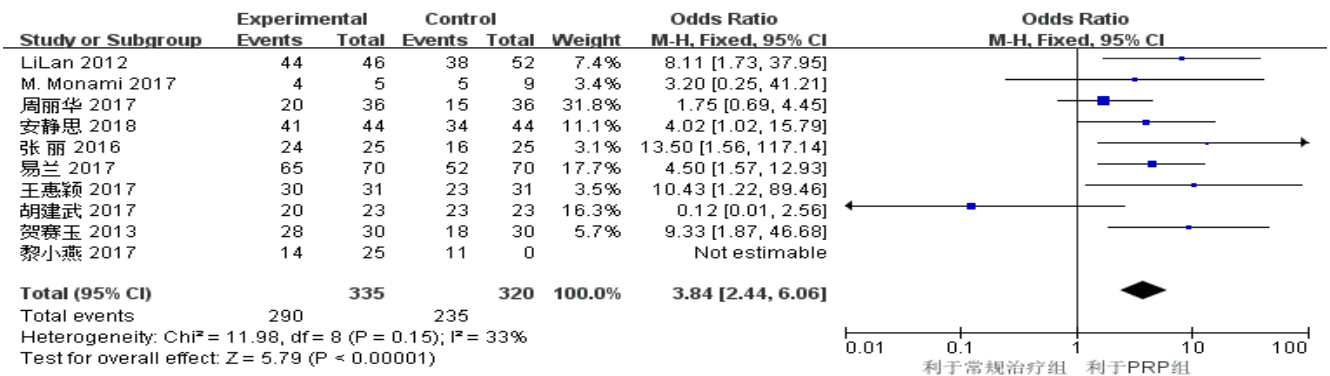
2.4.1 糖尿病足溃疡愈合率的Meta分析 共16项研究报告



图注: 试验组愈合率高于对照组[OR=3.05, 95%CI(2.25, 4.13), P<0.000 01]。

图 2 两组糖尿病足溃疡治疗愈合率比较的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of the healing rate of diabetic foot ulcer between two groups



图注: 试验组溃疡治疗有效率高于对照组[OR=3.84, 95%CI(2.44, 6.06), P<0.000 01]。

图 3 两组糖尿病足溃疡治疗有效率比较的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the effective rate of diabetic foot ulcer between two groups

道了溃疡愈合率^[9-24]。异质性研究显示 $P=0.20$ 、 $I^2=22\%$ ，故采取固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示：试验组愈合率高于对照组[OR=3.05, 95%CI(2.25, 4.13), $P<0.000 01$]，见图2。

2.4.2 糖尿病足溃疡有效率的Meta分析 共11篇文献报道了有效率的资料^[14-24]，其中1项研究数据提供不完全^[18]，无法进行提取，因此未纳入有效率的分析。异质性检验结果显示 $P=0.15$ 、 $I^2=33\%$ ，故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示：试验组溃疡治疗有效率高于对照组[OR=3.84, 95%CI(2.44, 6.06), $P<0.000 01$]，见图3。

2.4.3 糖尿病足溃疡愈合时间的比较 共12篇文献报道了溃疡愈合时间研究结果^[9-10, 12-14, 16, 18-21, 23-24]，其中1项研究的溃疡愈合时间单位为与其他研究不同^[10]，2篇文献提供了溃疡愈合时间中位数^[12-13]，1项临床对照试验提供了2组对糖尿病足溃疡不同Wagner分级的溃疡愈合时间^[23]，未提供整体愈合时间，因此以上4项研究未能纳入Meta分析。异质性检验结果显示 $P<0.000 01$ 、 $I^2>50\%$ ，故采用随机效应模型。Meta分析结果显示：试验组愈合时间短于对照组[MD=-11.39, 95%CI(-13.45, -9.34), $P<0.000 01$]，见图4。

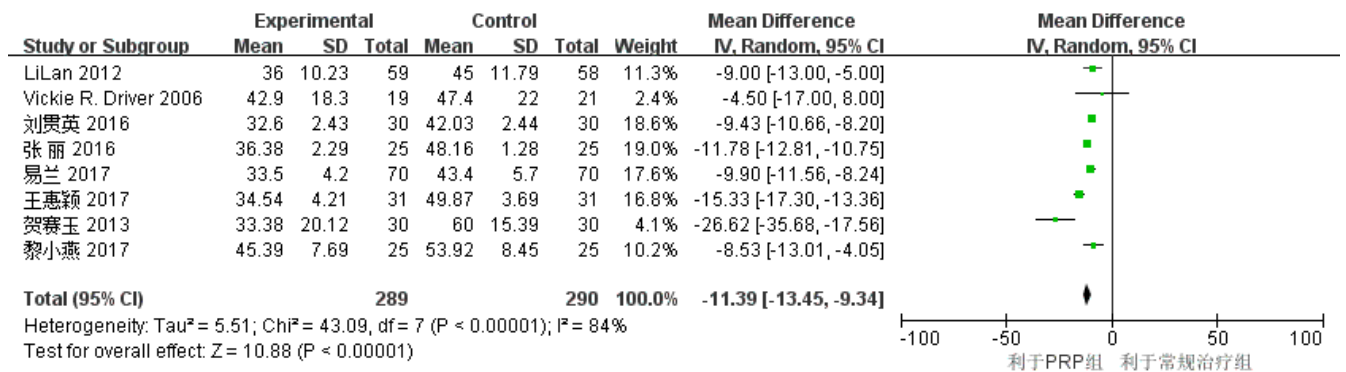
2.4.4 糖尿病足溃疡治疗费用的比较 3篇文献报道了治疗费用^[20-21, 24], 异质性检验显示异质性高($I^2 > 50%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示: 对照组治疗费用明显高于试验组[MD=-5 927.76, 95%CI(-10 413.04, -1 442.49), $P=0.010$], 见图5。

2.4.5 糖尿病足溃疡住院时间的比较 3篇文献报道了住院时间相关数据^[20-21, 24], 对纳入研究进行异质性检验, 显示异质性高($I^2 > 50%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示: 试验组住院时间少于对照组[MD=-14.77, 95%CI(-18.82, -10.73), $P < 0.000 01$], 见图6。

2.4.6 富血小板血浆治疗的不良反应 4项研究报告了不良反应情况, 其中1项随机对照试验报道患者出现感染^[14], 但试验前后患者培养结果相同, 感染与富血小板血浆治疗

无关; 1个随机对照试验报道富血小板血浆治疗组患者出现1例截肢^[15], 对照组也同样出现截肢病例, 研究表明与患者病情有关, 与治疗相关性较小; 另有1项研究报道, 后期随访中1例经富血小板血浆治疗伤口愈合患者, 再次出现伤口裂开, 考虑与患者后期病情变化有关^[9]。余随机对照试验均未报道发生严重不良反应。总体而言, 富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡安全性较高, 不良反应较少, 但此次研究纳入病例数有限, 富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡是否存在不良反应, 仍需更多临床证实。

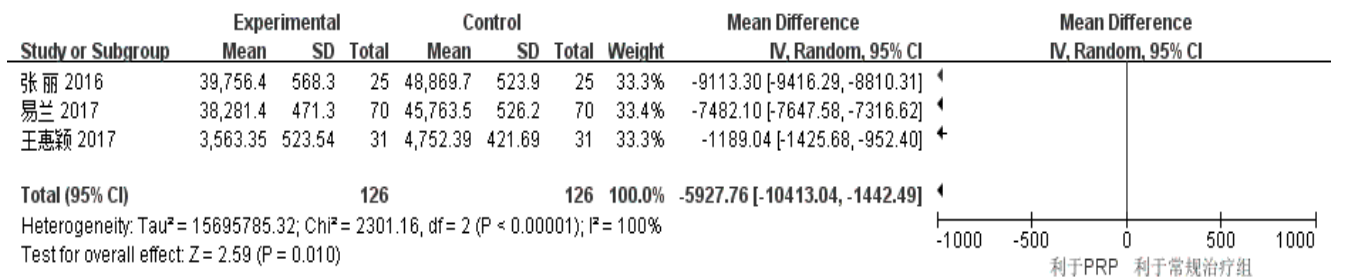
2.5 漏斗图分析 16个研究以糖尿病足溃疡愈合率作为观察指标, 在Meta分析中, 有少数几个研究散在分布于漏斗图的底部, 漏斗图在上部的分布基本对称, 所有研究都在区间范围之内, 说明所纳入研究对象不存在明显的发表偏倚, 见图7。



图注: 试验组愈合时间短于对照组[MD=-11.39, 95%CI(-13.45, -9.34), $P < 0.000 01$]。

图4 两组糖尿病足溃疡愈合时间比较的Meta分析

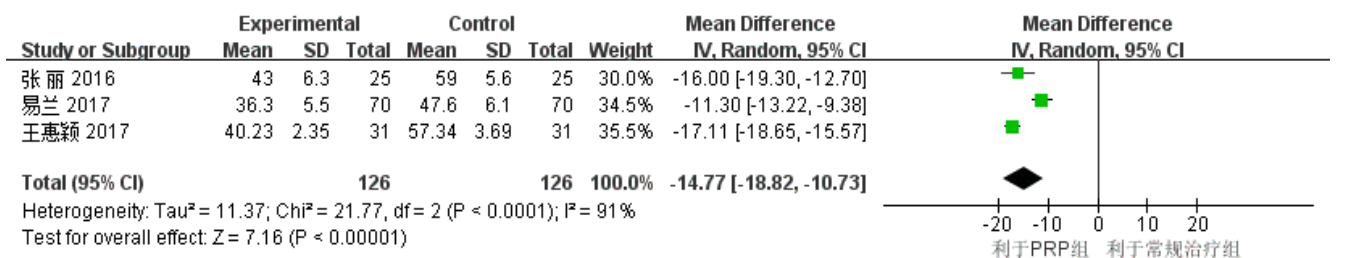
Figure 4 Meta-analysis of the healing time of diabetic foot ulcer between two groups



图注: 对照组治疗费用明显高于试验组[MD=-5 927.76, 95%CI(-10 413.04, -1 442.49), $P=0.010$]。

图5 两组糖尿病足溃疡治疗费用比较的Meta分析

Figure 5 Meta-analysis of the cost of treatment of diabetic foot ulcer between two groups



图注: 试验组住院时间少于对照组[MD=-14.77, 95%CI(-18.82, -10.73), $P < 0.000 01$]。

图6 两组糖尿病足溃疡患者住院时间比较的Meta分析

Figure 6 Meta-analysis of the hospitalization time of diabetic foot ulcer between two groups

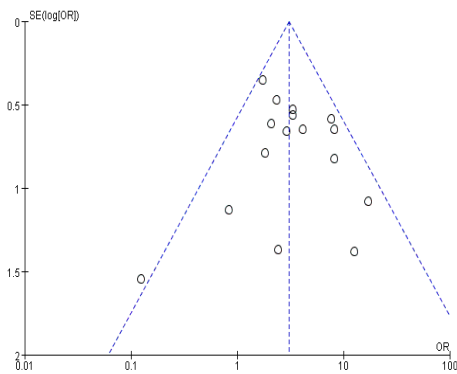


图7 纳入16项研究的漏斗图
Figure 7 Funnel plot of the included 16 studies

3 讨论 Discussion

糖尿病足是因下肢神经病变和血管病变导致的足部感染、足部溃疡和(或)深层组织的破坏^[25], 为糖尿病晚期严重并发症之一, 具有较高的致残、致死率。由于人们生活水平的提高及饮食结构的改变, 糖尿病的发病率逐年增加, 糖尿病足溃疡的发病率也呈上升趋势^[26]。糖尿病足的发病机制较为复杂, 总的来说因糖尿病患者血糖控制不佳, 长期处于高血糖状态, 导致周围神经病变尤其是足部神经病变, 微循环障碍引起局部缺血缺氧, 引起皮肤感觉障碍, 在其他因素如外伤、感染、吸烟等的作用下发生的^[27]。糖尿病足溃疡的治疗是国际公共卫生关注的焦点之一, 目前临床上在内科综合治疗(控制血糖、改善循环、控制感染、调节全身情况等)基础上辅以外科局部清创术、负压封闭引流技术、植皮、皮瓣移植、动脉旁路移植、经皮腔内球囊血管成形术、截肢术等^[26], 但是这些方法治疗周期长、创伤大, 对于糖尿病足溃疡很难达到预期治疗效果, 严重影响着糖尿病足溃疡患者的生活质量。

富血小板血浆在20世纪80年代应用于临床以来, 目前已被广泛用于整形外科、骨科等多个领域, 并取得较好疗效^[28]。文献证实富血小板血浆富含多种生长因子, 如血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、转移生长因子等^[29]。各种生长因子相互协同, 促进组织、血管的形成, 促进神经修复, 达到治疗作用。同时, 富血小板血浆中还含有大量纤维蛋白, 为生长因子及趋化细胞等提供了生物支架, 可促进创面的收缩^[30-31]。另有研究报道, 富血小板血浆有抗金黄色葡萄球菌的作用, 在抗感染保护创面、促进愈合方面具有重要作用。近年来, 随着科学技术的不断进步, 富血小板血浆被逐步用于糖尿病足溃疡的治疗, 并取得了较好效果^[32]。

研究对富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡的随机对照、前瞻性临床试验进行荟萃分析, 共纳入16篇文献, 包含925例患者, 经愈合率、有效率、愈合时间、治疗费用、住院时间及不良反应等多项指标的Meta分析, 结果显示: 富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡, 可显著提高愈合率与缩短愈合时间, 同时可在一定程度上减少治疗费用及住院时间,

且未发生严重不良反应。

3.1 富血小板血浆对愈合率、治疗有效率及愈合时间的影响 通过对16个随机对照试验进行Meta分析, 证明富血小板血浆对糖尿病足溃疡有明显的疗效, 治疗愈合率、有效率及愈合时间均显著优于对照组($P < 0.000 01$), 与国内外临床试验结果相同^[32-33]。早期Meta分析亦有相似报道, 但在前人所做研究中, 愈合率分析的数据提取存在错误, 研究者未将原始研究纳入的患者进行分组, 全部纳入Meta分析。此次研究在数据提取时发现, 原始研究中除糖尿病足溃疡患者外还包含糖尿病引起的其他溃疡患者, 因此在数据分析时进行了纠正, 以期临床决策提供可靠参考。

但值得注意的, 研究中关于愈合时间的Meta分析结果显示异质性较高, 进行敏感性分析后异质性仍未降低, 考虑与患者伤口分级及感染有关^[34-35]。李志恒等^[34]的研究表明, 富血小板血浆应用于Wagner1级糖尿病足患者, 其愈合率与对照组无统计学差异, 而在Wagner2、Wagner3糖尿病足患者中, 溃疡愈合率明显优于对照组。另有研究报道, 富血小板血浆有抗金黄色葡萄球菌的作用, 在抗感染保护创面、促进愈合方面具有重要作用^[35], 而糖尿病足分级越高组织坏死越深入, 同时可能伴有感染, 因此富血小板血浆对于Wagner越高患者的治疗效果更加明显。此次研究纳入的10项研究中, 只有5项研究提及糖尿病足的分级, 其余5项研究未对溃疡口分级进行描述, 这可能是此次研究异质性的主要来源之一。

3.2 富血小板血浆对治疗费用及住院时间的影响 研究对糖尿病足溃疡患者的治疗费用与住院时间进行Meta分析, 结果显示试验组治疗费用($P < 0.000 01$)及住院时间($P=0.010$)较对照组在一定程度上有所减少。目前鲜有文献报道糖尿病足溃疡的治疗费用及住院时间, 此次Meta分析纳入的研究中, 仅有3项研究报道了相关数据, 但由于纳入研究较少、各研究报道存在差异, 导致Meta分析结果异质性较大, 因此未来仍需大量临床研究佐证与支持。

3.3 研究的不足及展望 此次研究仍存在一些不足: ①由于检索到的高质量随机对照试验有限, 未能对糖尿病足不同分级患者进行亚组分析, 因此未能排除由此带来的异质性; ②研究中有3篇研究的样本数低于10, 占总纳入文献的1/5左右, 可能存在着小研究效应, 即小样本研究偏向于阳性结果, 相反的大样本研究结果偏向于阳性结果, 因此该Meta分析可能夸大富血小板血浆对于糖尿病足溃疡的治疗效果; ③纳入文献中, 部分研究未对随机方法及盲法进行描述, 且部分研究文献报道较少, 这些都可能对此次研究结果产生一定的影响。目前关于富血小板血浆治疗糖尿病足溃疡的治疗费用、住院时间等方面临床研究较少, 未来仍需大量的临床试验提供更加可靠的循证证据。

作者贡献: 文章设计为第一作者和通讯作者, 资料收集为全体作者, 第一作者成文, 通讯作者审核。

经费支持: 该文章接受了“广东省自然科学基金项目

(2018A030313643)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 该文统计学方法已经广州中医药大学生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 李俊霞,温玉梅,刘晓宇,等.糖尿病足的治疗进展[J].内蒙古医杂志,2018,50(9):1043-1044.
- [2] Gonchar IV,Lipunov AR,Afanosov IM,et al.Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: state of art developments and future prospects. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):189-194.
- [3] Boulton AJ.The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*.2008;24 Suppl 1: S3-6.
- [4] Frykberg RG.Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician*.2002;66(9):1655-1662.
- [5] 李兰,冉兴无.自体富血小板凝胶治疗糖尿病皮肤慢性难愈合创面机制的研究进展[J].感染、炎症、修复,2012,13(1):53-55.
- [6] Sommeling CE,Heyneman A,Hoeksema H,et al.The use of platelet-rich plasma in plastic surgery:a systematic review.J *Plast Reconstr Aes*.2013;66(3):301-311.
- [7] Gary SR,Woo KY.The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes.*Diabetes Metab Res Rev*. 2008;5(24): S25-S30.
- [8] Apelqvist J,Bakker K, Van Houtum 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. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(1): 84-92.
- [9] Driver VR,Hanft J,Fylling CP,et al.A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcer.*Ostomy Wound Manage*. 2006; 52(6):68-70.
- [10] Ahmed M,Reffat SA,Hassan A,et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers.*Ann Vasc Surg*. 2017;38:206-211.
- [11] Serra R, Buffone G, Dominijanni A, et al. Application of platelet-rich gel to enhance healing of transmetatarsal amputations in diabetic dysvascular patients. *Int Wound J*. 2013;10(5):612-615.
- [12] Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1598-1604.
- [13] Saldamacchia G, Lapice E, Cuomo V, et al. A controlled study of the use of autologous platelet-rich platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14(6): 395-396.
- [14] 李兰,王椿,王艳,等.自体富血小板凝胶治疗糖尿病慢性难愈合皮肤溃疡的住院时间和住院费用分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2012,43(5):762-765.
- [15] Monami M, Mirabella C, Scatena A, et al. CO₂ laser for the treatment of diabetic foot ulcers with exposed bone. A consecutive series of type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(8):819-822.
- [16] 贺赛玉,单桂秋,范艳飞,等.同源异体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的疗效[J].广东医学,2013,34(1):129-131.
- [17] 周丽华,陈清华,陈宗存,等.自体富血小板凝胶联合封闭式负压引流术治疗糖尿病足溃疡的效果观察[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(6):131-134.
- [18] 刘贯英,邓晓龙,孙玥,等.自体富血小板凝胶用于糖尿病足溃疡的治疗效果[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(2):264-267.
- [19] 黎小燕,刁燕华,李毅,等.自体富血小板凝胶与京万红软膏治疗糖尿病足溃疡的疗效比较[J].中国医学创新,2017,14(29):57-60.
- [20] 易兰,付阿丹,王莉,等.自体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J].健康前沿,2017,26(11):255.
- [21] 张丽,强丹,孙永慧,等.自体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J].宁夏医学杂志,2016,38(9):809-811.
- [22] 安静思,赵锦.自体富血小板凝胶治疗糖尿病足溃疡的临床疗效观察及对患者血糖水平的影响[J].国际医药卫生导报, 2018, 24(9): 1340-1341.
- [23] 胡建武,任继魁,孙晶洁. 自体富血小板血浆联合负压封闭引流治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J].中华烧伤杂志, 2017,33(1): 46-48.
- [24] 王惠颖.自体血小板凝胶在糖尿病足溃疡治疗中的应用分析[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(96):11-12.
- [25] 关小宏.关于我国糖尿病足防治策略的探讨[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2016,11(2):84-89.
- [26] 李晓辉,张永红.糖尿病足最新治疗进展[J].中华全科医学,2018, 16(6):993-997.
- [27] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:739.
- [28] 袁霆,张长青.骨组织及软骨组织修复作用中富血小板血浆的制作及其原理[J].中国临床康复, 2004,35(8):7939-7941.
- [29] Monteiro SO, Lepage OM, Theoret CX, et al. Effects of platelet rich plasma on the repair of wounds on the distal aspect of the forelimb in horses. *Am J Vet Res*. 2009;70(2):277-282.
- [30] Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13: 1145-1152.
- [31] 何利平,王椿,陈大伟,等.PRP治疗糖尿病难治性皮肤溃疡对创面肉芽组织中MMP-1、MMP-9及TIMP-1水平的影响[J].四川大学学报,2012,43(5):757-761.
- [32] Suthar M, Gupta S, Bukhari S, et al. Treatment of chronic nonhealing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):16.
- [33] 付鹏,冯佳丽,苗婷,等.自体富血小板凝胶治疗对糖尿病足溃疡患者修复效果及生活质量的影响[J].解放军预防医学杂志, 2018, 36(7):858-860
- [34] 李志恒.自体富血小板凝胶治疗糖尿病足的Meta分析[D].重庆:重庆医科大学,2015.
- [35] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro. *J Diabetes Res*. 2013;2013:269527.