

重组人酸性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足溃疡的有效性与安全性的 Meta 分析^Δ

黄果^{1,2*}, 尚文茹^{3,4}, 葛蒲⁵, 朱贺^{1,2}, 韩晟^{1,2}, 史录文^{1,2#} (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 上海市第六人民医院医院管理研究中心, 上海 200233; 4. 上海市申康医院研究所, 上海 200233; 5. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029)

中图分类号 R982

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)08-0967-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.015



摘要 目的: 系统评价重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF)治疗糖尿病足溃疡(DFU)的有效性和安全性。方法: 检索建库至2024年10月12日在中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、the Cochrane Library 和 Embase 数据库中发表的 rh-aFGF 治疗 DFU 的随机对照试验(RCT, 研究组采用 rh-aFGF 治疗, 对照组为除 rh-aFGF 外的其他治疗)。从符合纳入标准的文献中提取数据, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 11 篇文献、17 项 RCT 研究, 涉及 934 例 DFU 患者。在有效性方面, 研究组患者的有效率显著高于对照组($RR=1.13, 95\%CI=1.04\sim 1.22, P=0.003$), 创面完全愈合时间显著短于对照组($MD=-7.77, 95\%CI=-11.93\sim -3.61, P=0.0003$), C 反应蛋白水平显著低于对照组($MD=-14.68, 95\%CI=-25.26\sim -4.11, P=0.006$), 肉芽组织生长评分显著高于对照组($MD=0.59, 95\%CI=0.08\sim 1.11, P=0.02$), 差异均有统计学意义; 此外, 研究组与对照组患者在创面愈合率($MD=2.58, 95\%CI=-0.30\sim 5.46, P=0.08$)、白细胞计数($MD=-1.51, 95\%CI=-3.26\sim 0.25, P=0.09$)、血沉水平($MD=-3.11, 95\%CI=-8.80\sim 2.58, P=0.28$)等方面的差异均无统计学意义。在安全性方面, 未见明显不良反应。结论: rh-aFGF 治疗 DFU 可显著提高临床疗效, 并缩短创面愈合时间, 安全性较高。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 重组人酸性成纤维细胞生长因子; 糖尿病足溃疡; 有效性; 安全性; Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Recombinant Human Acidic Fibroblast Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers^Δ

HUANG Guo^{1,2*}, SHANG Wenru^{3,4}, GE Pu⁵, ZHU He^{1,2}, HAN Sheng^{1,2}, SHI Luwen^{1,2} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Hospital Management Research Center, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; 4. Research Institute of Shanghai Shenkang Hospital, Shanghai 200233, China; 5. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of recombinant human acidic fibroblast growth factor (rh-aFGF) in the treatment of diabetic foot ulcers (DFU). **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, SinoMed, PubMed, the Cochrane Library, and Embase databases were retrieved to collect randomized controlled trials (RCT, the research group was treated with rh-aFGF therapy, and the control group received other therapy except rh-aFGF) on rh-aFGF treatment for DFU from database establishment to Oct. 12th, 2024. Data were extracted from studies meeting inclusion criteria, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 11 studies, 17 RCT with 934 DFU patients were included. In terms of efficacy, the effective rate in the research group was significantly higher than that in the control group ($RR=1.13, 95\%CI=1.04\sim 1.22, P=0.003$), the complete wound healing time was significantly shorter than that in the control group ($MD=-7.77, 95\%CI=-11.93\sim -3.61, P=$

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 82273899)

* 博士, 助理研究员。研究方向: 药事管理学。E-mail: huangguo@bjmu.edu.cn

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 药事管理学。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

0.000 3), the C-reactive protein levels were significantly lower than those in the control group ($MD = -14.68, 95\% CI = -25.26 - -4.11, P = 0.006$), and the granulation tissue growth score was significantly higher than that in the control group ($MD = 0.59, 95\% CI = 0.08 - 1.11, P = 0.02$), with statistically significant differences. There were no statistically significant differences between the research and control groups in wound healing rate ($MD = 2.58, 95\% CI = -0.30 - 5.46, P = 0.08$), white blood cell count ($MD = -1.51, 95\% CI = -3.26 - 0.25, P = 0.09$), erythrocyte sedimentation rate ($MD = -3.11, 95\% CI = -8.80 - 2.58, P = 0.28$). In terms of safety, no significant adverse drug reactions were observed. **CONCLUSIONS:** Treatment of rh-aFGF for DFU can significantly improve clinical efficacy and shorten wound healing time, with higher safety. Due to limitations in the quantity and quality of included studies, further high-quality research is needed to validate these findings.

KEYWORDS Recombinant human acidic fibroblast growth factor; Diabetic foot ulcer; Efficacy; Safety; Meta-analysis

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 为糖尿病常见且严重的慢性并发症之一,其病理特征主要表现为下肢远端外周血管病变和周围神经损伤,可能导致患者出现下肢感觉异常(如麻木、发凉、疼痛),进而引发皮肤感染、溃疡形成乃至深层组织坏死等不可逆损伤^[1-2]。流行病学数据显示,约 25% 的糖尿病患者会罹患 DF,其中 15%~20% 的患者因不可控性坏疽面临截肢风险^[3-4]。值得注意的是,截肢术后 5 年的死亡率高达 70%,这一严重预后严重威胁患者的生命安全,还造成了显著的经济负担^[5]。目前,糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcers, DFU) 的治疗费用远高于非糖尿病创面处理 (2.3 倍)^[6];且存在显著的区域差异,发达国家糖尿病医疗资源中 DF 占比为 12%~15%,而发展中国家该比例攀升至 40%^[7]。面对日益增长的病例数量和医疗支出压力,优化 DFU 诊疗策略已成为全球糖尿病管理的重要课题。在现有治疗体系中,临床多采用综合疗法处理 DFU,包括血糖调控、抗感染治疗、负压封闭引流、外科清创换药、高压氧疗、血管重建和自体组织移植等。然而,传统治疗措施仍存在创面愈合周期长、复发率高等局限性,亟待探索新型生物治疗策略。重组人酸性成纤维细胞生长因子 (recombinant human acidic fibroblast growth factor, rh-aFGF) 作为一种新兴的创面治疗生物制剂,凭借其多功能活性特质,能有效促进肉芽组织、成纤维细胞及上皮细胞的增生,加速毛细血管的生成与生长因子的释放,同时兼具抗感染作用,从而全方位推进组织创面的愈合进程,在 DFU 的治疗中显示出独特优势^[8]。基础研究证实, rh-aFGF 对多种复杂创面具有显著修复作用,且长期用药安全性良好^[9-10]。尽管作用机制研究已取得重要进展,但关于 rh-aFGF 临床疗效的高质量循证证据仍显不足,评估 rh-aFGF 治疗效果的临床研究相对匮乏。本研究通过 Meta 分析方法系统整合现有随机对照试验 (RCT) 数据,旨在科学评估 rh-aFGF 治疗 DFU 的有效性和安全性,为优化临床决策提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究设计:公开发表的中英文 RCT 研究,无论是否采用盲法或分配隐藏。(2) 研究对象:符合 DFU 诊断标准的患者,无人人口学特征限制。(3) 干预措施:研究组给予 rh-aFGF

治疗,对照组给予除 rh-aFGF 外的其他治疗(不限制给药方案),治疗时间不限。(4) 结局指标:包括有效率、创面愈合率、创面完全愈合时间、白细胞计数、血沉、C 反应蛋白、肉芽组织生长情况等。(5) 排除标准:①研究组联合应用其他药物;②对照组联合应用待评价药物;③研究对象混杂其他类型创面患者;④非随机对照设计(病例报告、观察性研究等);⑤综述和会议摘要;⑥数据缺失且联系作者也无法获取数据的文献;⑦重复发表的文献。

1.2 检索策略

按 Cochrane 系统评价方法,计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、the Cochrane Library、Embase 等中英文数据库中建库至 2024 年 10 月 12 日的相关文献,检索策略根据不同数据库进行调整。中文检索词为“酸性成纤维细胞生长因子”“aFGF”“艾夫吉夫”“糖尿病”和“糖足”等,英文检索词为“recombinant human acidic fibroblast growth factor”和“rh-aFGF”等。

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,若出现分歧可互相讨论或请第 3 名研究者协商。按照事先制作的 Excel 表格提取本研究需要的信息,包括第一作者、发表年份、研究设计、研究对象、干预措施、疗程、结局指标和不良反应等。

1.4 文献质量评价

按照 Cochrane 系统评价员手册 5.2 推荐的偏倚风险评估工具 (ROB) 评价纳入文献的质量,评价条目包括随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者实施盲法、研究结果盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚,由 2 名研究者独立对每个条目作出“高风险”“低风险”和“未知风险”的判断^[11]。遇到分歧之处讨论解决,或寻求第 3 名研究者的意见。

1.5 统计学方法

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对纳入的文献进行合并分析。计数资料使用相对危险比 (RR) 及其 95% CI 评价,计量资料使用均数差 (MD) 及其 95% CI 评价。对资料进行异质性检验,如果各研究间无统计学异质性 ($P > 0.10, I^2 \leq 50\%$),使用固定效应模型进行分析;反之,采用随机

效应模型进行分析,结果以森林图表示。对纳入文献数量≥10篇的指标,使用漏斗图进行发表偏倚评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

经过初步文献检索,共获得相关文献212篇,阅读摘要或全文后,删除不符合纳入标准的文献,最终纳入11篇^[12-22],其中2篇为英文文献,见图1。

2.2 纳入文献的基本信息

纳入的11篇文献共包括17项RCT研究,涉及934例DFU患者(研究组483例,对照组451例);大部分文献报告了临床疗效、创面愈合情况、创面愈合时间等结局指标。纳入文献的基本信息见表1。

2.3 文献质量评价

纳入的11篇文献中,9篇提及“随机”分组;所有研究的结局数据完整、无选择性发表风险,未提及盲法但判断结局不会受到未施盲法的影响;各研究均未对其他偏倚来源进行描述。纳入文献的质量评价结果见表2。

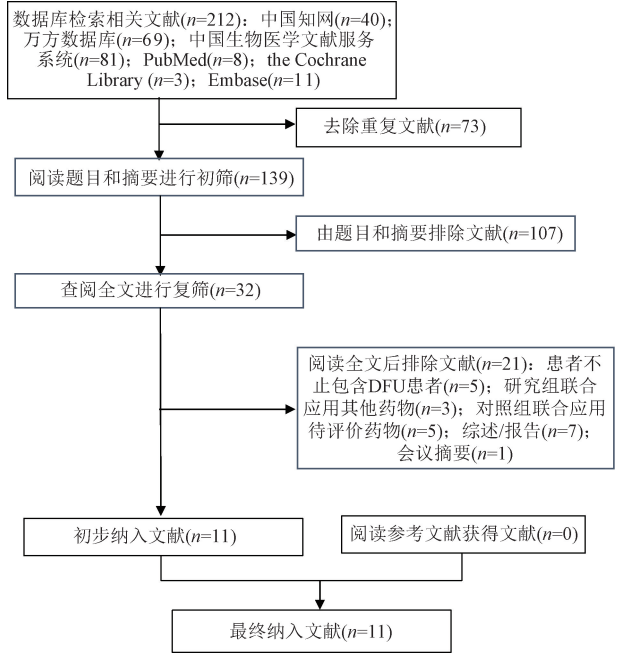


图1 文献筛选流程与结果

表1 纳入文献的基本信息

文献	DF的 Wagner 分级	病例数		男性/例		年龄/岁(平均值, $\bar{x}\pm s$)		干预措施		疗程	观察指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
刘风华等(2004年) ^[12]	—	23	19	18	—	63.2	—	rh-aFGF	0.9%氯化钠注射液/乳酸依沙吖啶溶液	50 d	①③
TAN等(2008年) ^[13]	Ⅱ级	104	35	—	—	52.2±17.31	—	rh-aFGF	rh-bFGF	6周	①⑩
何静等(2008年) ^[14]	Ⅱ—Ⅳ级	32	34	18	20	68	60	rh-aFGF	硫酸庆大霉素	50 d	①③
刘宣等(2017年) ^[15]	Ⅲ级	30	30	20	22	60.30±11.91	62.83±8.00	rh-aFGF	无菌0.9%氯化钠注射液	7 d	④
刘宣(2017年)a ^[16]	Ⅲ级	15	15	9	10	59.46±9.30	61.92±14.13	负压+rh-aFGF	负压+0.9%氯化钠注射液	5 d	②⑦⑧⑨
刘宣(2017年)b ^[16]	Ⅲ级	15	15	9	8	59.46±9.30	63.66±9.85	负压+rh-aFGF	负压+含氧液	5 d	②⑦⑧⑨
刘宣(2017年)c ^[16]	Ⅲ级	15	15	10	10	65.35±10.80	61.92±14.13	负压+rh-aFGF+含氧液	负压+0.9%氯化钠注射液	5 d	②⑦⑧⑨
刘宣(2017年)d ^[16]	Ⅲ级	15	15	10	8	65.35±10.80	63.66±9.85	负压+rh-aFGF+含氧液	负压+含氧液	5 d	②⑦⑧⑨
XU等(2018年)a ^[17]	Ⅱ级	50	50	24	25	60±6.21	65±3.65	rh-aFGF	rhEGF	60 d	③⑥
XU等(2018年)b ^[17]	Ⅱ级	50	49	24	25	60±6.21	63±4.56	rh-aFGF	0.9%氯化钠注射液	60 d	③⑥
温学良(2019年) ^[18]	Ⅲ—Ⅳ级	18	18	6	6	65.28±12.60	68.67±8.43	rh-aFGF+VSD	0.9%氯化钠注射液+VSD	1周	④
骆明炎等(2023年) ^[19]	Ⅲ—Ⅳ级	20	20	14	13	—	—	mTTT+rh-aFGF	mTTT	至痊愈	③⑩
王久清等(2023年)a ^[20]	Ⅱ级	32	32	16	16	59.40±1.70	60.10±2.00	rh-aFGF外用	常规清创	4周	①③⑤⑩
王久清等(2023年)b ^[20]	Ⅱ级	32	32	17	16	59.70±1.50	60.10±2.00	rh-aFGF注射	常规清创	4周	①③⑤⑩
肖玉美等(2023年) ^[21]	Ⅱ—Ⅳ级	50	50	25	27	52.22±7.15	52.56±5.95	rh-aFGF	温润生肌膏	4周	⑧⑩
曾婷等(2024年)a ^[22]	Ⅲ级	42	42	29	25	57.94±7.08	54.75±11.06	VSD+rh-aFGF	VSD+rhEGF	21 d	①②③
曾婷等(2024年)b ^[22]	Ⅲ级	42	42	29	28	57.94±7.08	56.09±8.79	VSD+rh-aFGF	VSD+万古霉素	21 d	①②③

注:rhEGF为重组人表皮生长因子;rh-bFGF为重组人碱性成纤维细胞生长因子;mTTT为改良胫骨横向往骨搬移;VSD为封闭式负压引流;①有效率;②创面愈合率;③创面愈合时间;④肉芽组织生长情况;⑤肉芽组织出现时间;⑥肉芽形成程度;⑦肉芽组织生长评分;⑧创面及创面周围炎症反应;⑨局部组织液氧分压;⑩不良反应;“—”表示未提及。

表2 纳入文献的质量评价结果

文献	随机序列的产生	分配隐藏	实施者与参与者双盲	结局评估中的盲法	不全的结局数据	选择性发表	其他偏倚
刘风华等(2004年) ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
TAN等(2008年) ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
何静等(2008年) ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
刘宣等(2017年) ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
刘宣(2017年) ^[16]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
XU等(2018年) ^[17]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
温学良(2019年) ^[18]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
骆明炎等(2023年) ^[19]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
王久清等(2023年) ^[20]	未知风险	未知风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
肖玉美等(2023年) ^[21]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险
曾婷等(2024年) ^[22]	高风险	未知风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知风险

2.4 有效性的Meta分析结果

2.4.1 有效率:4篇文献^[12,14,20,22]共6项RCT报告了有效率,

各研究间无统计学异质性($P=0.10, I^2=47%$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,研究组患者的有

效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($RR = 1.13, 95\% CI = 1.04 \sim 1.22, P = 0.003$), 见图 2。

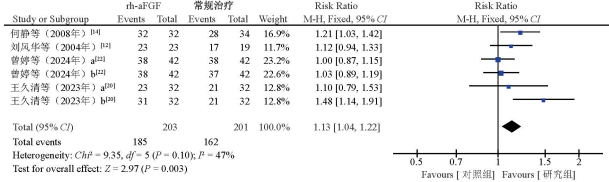


图 2 两组患者的有效率比较

2.4.2 创面愈合率: 2 篇文献^[16,22] 共 6 项 RCT 报告了创面愈合率, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 90\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 两组患者创面愈合率的差异无统计学意义 ($MD = 2.58, 95\% CI = -0.30 \sim 5.46, P = 0.08$), 见图 3。

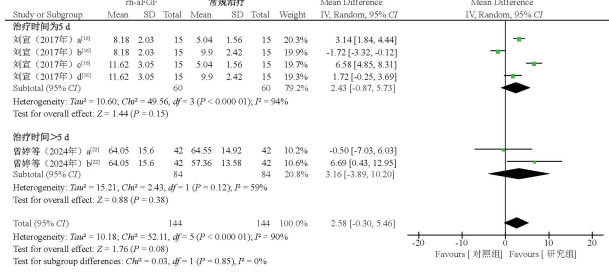


图 3 两组患者的创面愈合率比较

2.4.3 创面完全愈合时间: 6 篇文献^[12, 14, 17, 19-20, 22] 共 9 项 RCT 报告了创面完全愈合时间, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 99\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者的创面完全愈合时间短于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -7.77, 95\% CI = -11.93 \sim -3.61, P = 0.000 3$), 见图 4。

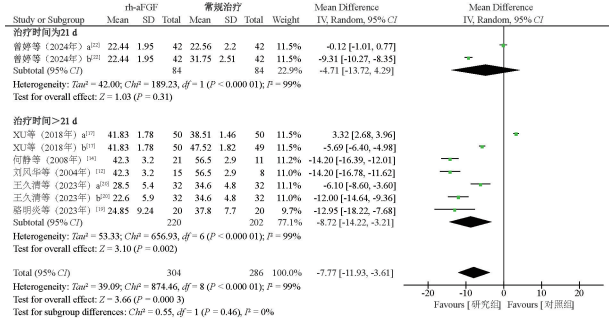


图 4 两组患者的创面完全愈合时间比较

2.4.4 白细胞计数: 3 篇文献^[15-16, 18] 共 6 项 RCT 报告了白细胞计数, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 88\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 两组患者白细胞计数的差异无统计学意义 ($MD = -1.51, 95\% CI = -3.26 \sim 0.25, P = 0.09$), 见图 5。

2.4.5 血沉: 3 篇文献^[15-16, 21] 6 项 RCT 报告了血沉水平, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 96\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 两组患者血沉水平

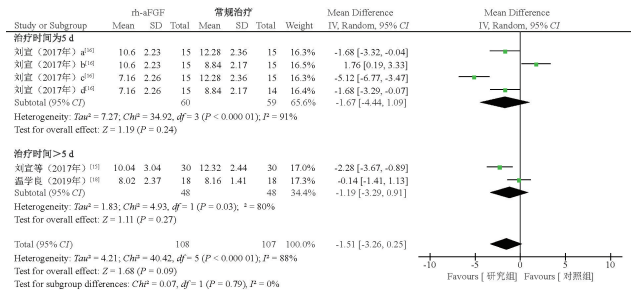


图 5 两组患者的白细胞计数比较

的差异无统计学意义 ($MD = -3.11, 95\% CI = -8.80 \sim 2.58, P = 0.28$), 见图 6。

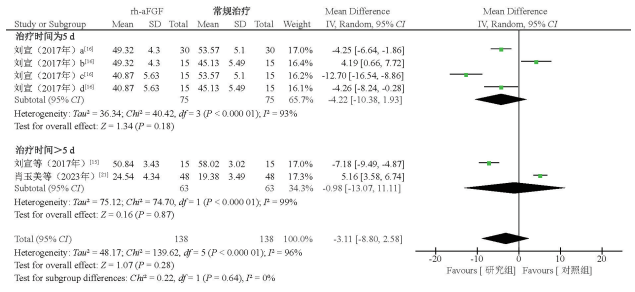


图 6 两组患者的血沉水平比较

2.4.6 C 反应蛋白: 4 篇文献^[15-16, 18, 21] 共 7 项 RCT 报告了 C 反应蛋白水平, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 99\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者的 C 反应蛋白水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -14.68, 95\% CI = -25.26 \sim -4.11, P = 0.006$), 见图 7。

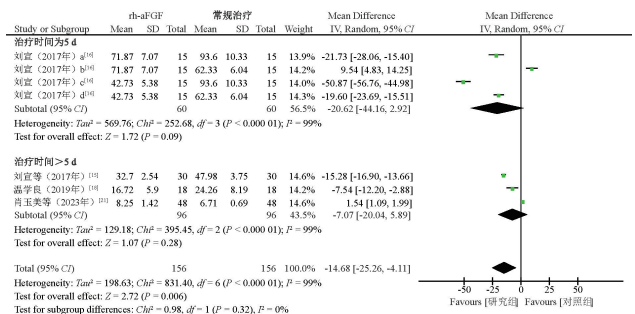


图 7 两组患者的 C 反应蛋白水平比较

2.4.7 肉芽组织生长评分: 1 篇文献^[16] 共 4 项 RCT 报告了肉芽组织生长评分, 各研究间有显著异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 95\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者的肉芽组织生长评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = 0.59, 95\% CI = 0.08 \sim 1.11, P = 0.02$), 见图 8。

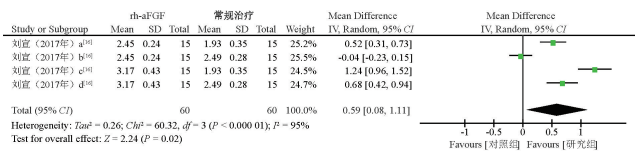


图 8 两组患者的肉芽组织生长评分比较

2.4.8 其他结局指标:(1)1 篇文献^[20]共 2 项 RCT 报告了肉芽组织出现时间,结果显示,研究者患者肉芽组织出现时间显著短于对照组,差异有统计学意义($MD = -2.26, 95\% CI = -3.73 \sim -0.79, P = 0.003$)。(2)1 篇文献^[17]共 2 项 RCT 报告了肉芽 1、2、3 级所需时间(d),结果显示,研究者患者肉芽 1 级所需时间显著短于对照组,差异有统计学意义($MD = 0.22, 95\% CI = 0.05 \sim 0.40, P = 0.01$);两组患者在肉芽 2 级和 3 级所需时间方面的差异无统计学意义(2 级: $MD = 1.04, 95\% CI = -1.00 \sim 3.08, P = 0.32$;3 级: $MD = -1.69, 95\% CI = -10.41 \sim 7.03, P = 0.70$)。(3)1 篇文献^[16]共 4 项 RCT 报告了局部组织液氧分压,结果显示,两组患者的差异无统计学意义($MD = 14.41, 95\% CI = -8.35 \sim 37.17, P = 0.21$)。(4)1 篇文献^[17]共 2 项 RCT 报告了开始愈合时间(d)和愈合率达 50% 所用时间(d),结果显示,两组患者的差异均无统计学意义(开始愈合时间: $MD = 0.04, 95\% CI = -0.16 \sim 0.25, P = 0.69$;愈合率达 50% 所用时间: $MD = 0.06, 95\% CI = -5.83 \sim 5.95, P = 0.98$)。(5)1 篇文献^[22]共 2 项 RCT 报告了随访后瘢痕面积(cm^2),两组患者的差异无统计学意义($MD = -1.09, 95\% CI = -2.92 \sim 0.73, P = 0.24$)。

2.5 安全性评价

4 篇文献对治疗安全性进行了系统监测。肖玉美等^[21]报告,研究组和对照组患者在治疗期间均未出现干预药物引发的不良反应。王久清等^[20]观察到研究组患者仅存在瞬时性注射疼痛,未记录到皮疹、瘙痒等系统性过敏反应。TAN 等^[13]发现,研究组 6 例患者(占 1.86%)出现轻微至中度的暂时性局部创面疼痛,与对照组(2 例,占 1.82%)比较,差异无统计学差异($P > 0.05$),且症状能自行消失。骆明炎等^[19]对 40 例患者进行 2 年随访发现,仅 1 例(占 2.5%)出现 DF 复发,所有病例均未发生皮肤坏死等组织损伤。综合证据表明,rh-aFGF 治疗相关不良事件的发生率低、症状轻微可耐受、无需医疗干预,且与对照组相比未增加额外风险。所有纳入研究均未报告严重不良事件,提示 rh-aFGF 在 DFU 治疗中具有可靠的安全性。

2.6 亚组分析

针对纳入 RCT 数量 ≥ 6 项且异质性较高的指标及主要观察指标,根据疗程进行亚组分析。结果显示,与总体分析结果相比,不同疗程的结果并未产生明显变化,提示疗程不是本研究异质性的来源,见图 3—7。

2.7 发表偏倚和敏感度分析

鉴于本研究纳入文献数量有限(各指标涉及的文献数量均 < 10 篇),未达到漏斗图分析所需的最低样本量要求,故未进行发表偏倚评估。采用逐步排除法进行敏感性分析,结局指标无明显变化,表明 Meta 分析结果稳健。

3 讨论

本研究通过 Meta 分析系统评价了 rh-aFGF 治疗 DFU 的临床价值。有效性分析结果显示,与对照组方案比较,采用

rh-aFGF 的研究组方案在多个维度展现出显著优势:临床有效率相对提升 13%;在创面修复进程方面,创面完全愈合时间缩短 7.77 d,肉芽组织生长评分提升 0.59 分,肉芽组织出现时间和肉芽 1 级所需时间分别提前 2.26 和 0.22 d;在炎症调控方面,C 反应蛋白水平降低 14.68 mg/L,提示系统性炎症反应得到有效抑制。此外,两组患者的创面愈合率、白细胞计数、血沉、肉芽 2 级和 3 级所需时间、局部组织液氧分压、愈合进程(开始愈合时间、愈合率达 50% 所用时间)、随访后瘢痕面积等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。作用机制研究揭示 rh-aFGF 通过多通路协同发挥疗效:(1)增强细胞增殖,提升炎症细胞及修复细胞的迁移活性,加速肉芽组织生成^[23]。Xie 等^[24]通过免疫组化分析发现,相较于糖尿病模型组,酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)治疗组大鼠中细胞炎症因子表达水平显著改善。(2)优化胶原蛋白重塑过程。aFGF 通过刺激成纤维细胞和内皮细胞分泌胶原酶,有效协调胶原纤维的合成与分解过程,使胶原含量在皮肤组织中达到相对平衡^[25]。(3)诱导血管生成、增殖和分化。溃疡修复过程中,肉芽组织的形成伴随着血管增生的增强^[26]。Presta 等^[27]研究发现,成纤维细胞生长因子含量升高会诱导内皮细胞中的一系列细胞生长因子相关基因表达,促进血管生成,从而完成创伤修复的过程。

安全性分析表明,rh-aFGF 具备良好的安全性特征,治疗相关不良事件以轻度局部反应为主且具有自限性,未观察到剂量限制性毒性。药动学研究证实,rh-aFGF 主要分布于创面微环境,无法透过正常皮肤进入体内,且快速代谢的特性避免了系统蓄积风险^[25]。然而,由于 aFGF 具备促有丝分裂的特性,研究者担忧其可能诱发和促进肿瘤形成。尽管目前尚无相关报道,但研究者已通过删除有丝分裂活性的改构体,使 rh-aFGF 定向消除了这一特性。Zhang 等^[28]通过高浓度卡波姆 940 水凝胶开展了 rh-aFGF 毒性评估研究,在新西兰兔皮肤创伤模型中实施 28 d 重复给药,结果显示,所有剂量组动物的食物摄入、体重、体温、心率和视力均正常,未见明显毒性反应;即使超临床剂量(10 倍)的干预下,实验动物也未出现器官病理学改变,该研究证实 rh-aFGF 局部应用具有宽泛的安全范围。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入的文献以中文文献为主,样本量相对有限,可能影响结论外推性;(2)本研究主要评价 7 项结局指标,但并非每篇文献都报告了这些指标,可能增加临床异质性;(3)受基线数据、病程、药品种类和给药剂量等影响,部分结局指标的 Meta 分析中存在较大异质性,已根据疗程进行了初步的亚组分析,但未能明确异质性来源,后续研究需进一步深入分析。

综上所述,rh-aFGF 治疗 DFU 患者可显著提高临床疗效,缩短创面愈合时间,且未见明显不良反应,具有较高的安全性。因此,rh-aFGF 在临床上有一定的应用前景。但由于纳入研究的数量和质量有限,仍需开展大样本、高质量、多中心、长期随

访的RCT研究进一步验证。

参考文献

- [1] 张会峰, 许樟荣, 冉兴无. 糖尿病足的相关定义和标准[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 363-368.
- [2] EVERETT E, MATHIOUDAKIS N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1411(1): 153-165.
- [3] SINGH N, ARMSTRONG D G, LIPSKY B A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes[J]. JAMA, 2005, 293(2): 217-228.
- [4] BOULTON A J, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, et al. The global burden of diabetic foot disease[J]. Lancet, 2005, 366(9498): 1719-1724.
- [5] CHENG B, JIANG Y F, FU X B, et al. Epidemiological characteristics and clinical analyses of chronic cutaneous wounds of inpatients in China: prevention and control[J]. Wound Repair Regen, 2020, 28(5): 623-630.
- [6] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U. S. in 2017[J]. Diabetes Care, 2018, 41(5): 917-928.
- [7] RAGHAV A, KHAN Z A, LABALA R K, et al. Financial burden of diabetic foot ulcers to world; a progressive topic to discuss always[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018, 9(1): 29-31.
- [8] MA B, CHENG D S, XIA Z F, et al. Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site[J]. Wound Repair Regen, 2007, 15(6): 795-799.
- [9] 许华, 郑青, 姚成灿, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子促进大鼠烫伤愈合的研究[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2003, 24(2): 7-11.
- [10] 许华, 李校堃, 郑青, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子皮肤用药的长期毒性研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(1): 46-50.
- [11] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [12] 刘风华, 姜在暘, 杨军, 等. 人酸性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足溃疡23例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10(6): 424-425.
- [13] TAN Y, XIAO J, HUANG Z F, et al. Comparison of the therapeutic effects recombinant human acidic and basic fibroblast growth factors in wound healing in diabetic patients[J]. J Health Sci, 2008, 54(4): 432-440.
- [14] 何静, 阎淑伟. 舒血宁注射液联合rh-aFGF、庆大霉素注射液外敷治疗糖尿病足部溃疡32例[J]. 河北中医, 2008, 30(10): 1083-1084.
- [15] 刘宣, 徐刚, 姜海, 等. 负压引流联合rh-aFGF持续冲洗治疗糖尿病足Wagner3级创面的疗效观察[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2017, 19(5): 370-374.
- [16] 刘宣. 负压引流联合rh-aFGF及含氧液冲洗治疗糖尿病足Wagner3级创面的疗效观察[D]. 唐山: 华北理工大学, 2017.
- [17] XU J S, MIN D H, GUO G H, et al. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 5365-5370.
- [18] 温学良. 负压封闭引流联合rh-aFGF溶液冲洗治疗糖尿病足创面的疗效观察[D]. 广州: 广州医科大学, 2019.
- [19] 骆明炎, 唐芳, 李柱文, 等. 改良胫骨横向骨搬运联合rhaFGF治疗糖尿病足的疗效分析[J]. 健康必读, 2023(13): 234-235.
- [20] 王久清, 陈腾. 局部注射酸性成纤维细胞生长因子对糖尿病足创面愈合的影响[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(9): 1466-1468.
- [21] 肖玉美, 胡治. 温润生肌膏治疗糖尿病足慢性创面的临床观察[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 89-92.
- [22] 曾婷, 吕晋元, 谭映雪, 等. 封闭式负压引流联合三种不同方法治疗糖尿病足溃疡的疗效分析[J]. 中国医疗美容, 2024, 14(2): 50-53.
- [23] MIRAoui H, DWYER A, PITTELOUD N. Role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in the neuroendocrine control of human reproduction[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 346(1/2): 37-43.
- [24] XIE L Y, ZHANG M L, DONG B J, et al. Improved refractory wound healing with administration of acidic fibroblast growth factor in diabetic rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(3): 396-403.
- [25] 杨建平, 向小燕, 刘应平, 等. 酸性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病溃疡的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2021, 21(21): 31-33.
- [26] WU S, WU X Q, ZHU W, et al. Immunohistochemical study of the growth factors, aFGF, bFGF, PDGF-AB, VEGF-A and its receptor (Flk-1) during arteriogenesis[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 343(1/2): 223-229.
- [27] PRESTA M, ANDRÉS G, LEALI D, et al. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis[J]. Eur Cytokine Netw, 2009, 20(2): 39-50.
- [28] ZHANG L, HUANG T Z, BI J N, et al. Long-term toxicity study of topical administration of a highly-stable rh-aFGF carbomer 940 hydrogel in a rabbit skin wound model[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 58.

(收稿日期:2025-01-03 修回日期:2025-03-24)

感谢广大作者、读者对《中国医院用药评价与分析》杂志的支持!