



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.024  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.024  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(6):885-888.

· 简要论著 ·

# 小剂量胰岛素局部应用促进血管瘤术后创面愈合的临床研究

史浩, 胡葵葵

(广东省妇幼保健院 外科, 广东 广州 510000)

## 摘要

**目的:** 探讨小剂量胰岛素局部应用促进血管瘤术后创面愈合的临床价值。

**方法:** 选择2013年2月—2014年2月收治的血管瘤患者58例, 均有手术切除指征, 未行其他治疗。将其随机分为空白对照组( $n=16$ )、大剂量胰岛素组( $n=19$ )、小剂量胰岛素组( $n=23$ )。空白对照组在手术创面皮下局部注射生理盐水, 大剂量胰岛素组创面皮下局部注射1.0 U长效混悬胰岛素, 小剂量胰岛素组创面皮下局部注射0.1U长效混悬胰岛素。

**结果:** 三组患者治疗前创面面积的比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后6 d和12 d小剂量胰岛素组比其余两组创面面积显著减少, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 小剂量胰岛素组的创口收缩率显著提高, 愈合时间显著降低, 创面感染率明显降低和甲级愈合比例显著提高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后6 d和12 d小剂量胰岛素组的组织病理学评分显著增高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 小剂量胰岛素局部应用可能有效促进血管瘤术后的创面愈合。

## 关键词

血管瘤 / 外科学; 胰岛素 / 治疗应用; 创面愈合

中图分类号: R654.3

血管瘤(haemangioma)多发生于婴幼儿, 形成机制为残余的中胚层组织进展而来, 异常分化的内皮样胚芽不断侵袭周围组织, 演变为内皮样条索, 然后管化并与周围血管缠绕形成血管瘤, 其内部血管不与外界血供相同。患者的临床症状和体征由血管瘤的类型、大小、侵犯部位、深浅及范围而定。较大的血管瘤需分期多次手术切除, 术后创面较大不宜愈合<sup>[1]</sup>。创面迁延不愈, 继发感染、严重影响临床预后。有研究表明, 胰岛素可能增加蛋白合成, 纠正负氮平衡, 促进创面细胞和组织的再生。可能机制涉及表皮厚度、钉脚数量增加, 成纤维细胞功能较活跃, 处于细胞周期S期、G<sub>2</sub>-M期细胞比例显著增多, 生长因子如表皮生长因子, 血管内皮生长因子等明显增多等<sup>[2]</sup>。临床上局部应用胰岛素于创面下注射, 明显提高愈合率和愈合治疗, 缩短愈合时间。但是关

于胰岛素的应用剂量尚没有统一的认识。为进一步探讨胰岛素局部应用的剂量对血管瘤术后创面愈合的临床价值, 笔者总结58例患者临床资料。报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2013年2月—2014年2月来入我院诊断为血管瘤患者58例, 男32例, 女26例; 年龄12~69岁, 平均(41.3±16.8)岁。血管瘤部位: 面部13例, 颈部17例, 上肢15例, 下肢13例。瘤体直径3.2~5.8 cm, 平均(5.6±1.2) cm, 瘤体面积21.3~57.9 cm<sup>2</sup>, 平均(38.7±4.6) cm<sup>2</sup>。所有患者均符合血管瘤的诊断标准, 且经X线、彩超、CT或DSA证实有手术切除指征, 未行其他治疗如激光等, 手术次数1~3次, 创面直径3.4~5.7 cm, 平均(4.2±1.1) cm, 创面面积2.7~27.6 cm<sup>2</sup>, 平均(14.8±5.2) cm<sup>2</sup>; 术后时间1 d至1个月, 平均(7.6±2.4) d。该研究取得我院伦理委员会通

收稿日期: 2015-01-07; 修订日期: 2015-05-07。

作者简介: 史浩, 广东省妇幼保健院主治医师, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 史浩, Email: shih4203@163.com

过和患者及家属的知情同意权, 将其随机分为空白对照组 ( $n=16$ )、大剂量胰岛素组 ( $n=19$ )、小剂量胰岛素组 ( $n=23$ )。空白对照组创面皮下局部注射生理盐水, 大剂量胰岛素组创面皮下局部注射1.0 U 长效混悬锌胰岛素, 小剂量胰岛素组创面皮下局部注射0.1 U 长效混悬锌胰岛素。长效混悬锌胰岛素 (北京生物化学制药厂, 批号2314054) 稀释于2 mL等渗盐水中, 于创面下浸润注射。三组患者的性别、年龄、血管瘤位置、瘤体直径和面积, 手术次数和术后时间, 创面直径和面积的比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

## 1.2 观察指标

(1) 术后每天观察创面有无感染、愈合质量

等。(2) 测量创面愈合面积: 密切观察注射后创面情况, 于术后6、12 d将创面大小描记于无菌透明膜上, 按公式计算创口收缩率, 记录治疗组和对照组愈合时间。创口收缩率 (%) = 闭合创面面积/原创面面积  $\times 100\%$ 。(3) 组织学观察: 术后6 d和12 d在无菌条件下用手术刀切取创缘1.0 cm  $\times$  1.0 cm  $\times$  1.0 cm大小组织, 置10%甲醛中固定, 常规石蜡切片, HE染色, 光镜下观察 (表1)。

## 1.3 统计学处理

本次研究当中的所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行处理, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析, 计数资料采用率 (%) 表示,  $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表1 组织病理学评价标准

标准	评分		
	0	1	2
表皮结构	完全破坏/缺乏	部分坏死/溃疡	正常
真皮-表皮邻接和微水疱	<25% 表皮对真皮附着, 水疱	25%~75% 表皮对真皮附着, 无水疱	正常
胶原束和皮肤结构	无定型真皮胶原	水肿、胶原束紊乱, 真皮部分坏死	正常
表皮再生	<25%	25%~75%	>75%
粒细胞浸润	>16	6~15	<5

## 2 结果

### 2.1 三组患者创面愈合情况的比较

三组患者治疗前创面面积的比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后6 d和12 d小剂量胰

岛素组比另两组创面面积显著减少, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 小剂量胰岛素组的创口收缩率显著提高, 愈合时间显著降低, 创面感染率显著降低和甲级愈合比例显著提高, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表2)。

表2 3组患者创面愈合情况的比较

组别	$n$	创面愈合面积 ( $\text{cm}^2$ )			创口收缩率 (%)	愈合时间 (d)	创面感染 [n (%)]	愈合质量甲级 [n (%)]
		治疗前	治疗后6 d	12 d				
空白对照组	16	13.4 $\pm$ 6.7	12.3 $\pm$ 9.7	12.1 $\pm$ 3.8	11.2 $\pm$ 7.4	24.1 $\pm$ 7.5	5 (31.3)	7 (43.8)
大剂量胰岛素组	19	14.6 $\pm$ 3.4	13.7 $\pm$ 4.3	13.4 $\pm$ 3.1	12.6 $\pm$ 12.4	25.3 $\pm$ 4.7	3 (15.8)	11 (57.9)
小剂量胰岛素组	23	14.9 $\pm$ 5.5	8.7 $\pm$ 2.5	3.2 $\pm$ 1.1	74.7 $\pm$ 10.3	11.4 $\pm$ 2.3	1 (4.3)	19 (82.6)
$F/\chi^2$		0.825	2.935	3.412	3.122	3.027	4.171	3.715
$P$		0.631	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 三组患者组织病理学评分的比较

治疗后6 d和12 d治疗组均比空白对照组的组织病理学评分显著增高, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表3)。

表3 3组患者组织病理学评分的比较

组别	治疗后6 d	治疗后12 d
空白对照组	0.6 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1
大剂量胰岛素组	0.7 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2
小剂量胰岛素组	1.2 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.5
$F$	3.254	3.988
$P$	<0.001	<0.001

### 3 讨论

血管瘤以侵犯皮肤皮下组织等表浅组织较多,侵犯肌肉、深层血管、喉、咽、颈椎等组织较少;侵犯深层组织时可伴随相应的临床症状,如吞咽困难、呼吸道梗阻、吐血及大出血等。血管瘤的直径或面积较大时需多次手术切除,对血管瘤与颈部大动脉紧密接触时,手术需谨慎,避免严重出血;对未能彻底清除的血管瘤组织,可用放疗等手段治疗。术后创面迁延不愈,继发感染、严重影响临床预后,其中局部应用胰岛素可明显提高创面愈合质量<sup>[3-5]</sup>。

创面愈合实际上是上皮内再生组织不断向外形成新生皮肤组织的过程,涉及到炎性细胞、修复细胞、细胞外基质及细胞因子等多因素共同参与并高度协调、相互调控的过程。正常创面愈合过程可分为局部炎症反应、细胞增殖分化和组织塑形重建3个阶段<sup>[6]</sup>。最近相关的基础动物实验和临床研究证实,胰岛素作为内源性和外源性的一种重要的激素,在许多生物学的调节过程中发挥重要作用,如蛋白质合成、葡萄糖转运、血流动力学、脂肪酸代谢、降低烧伤后代代谢紊乱的发生等<sup>[7]</sup>。胰岛素促进创面愈合的分子机制可能涉及多种细胞分泌的生长因子,如 VEGF、TGF- $\beta$  1、IGF-1、TNF- $\alpha$  和 IL-1 等,其在创面愈合的过程中均起着重要作用。VEGF 是生长因子家族中最强的促血管内皮细胞有丝分裂原,其生物学效应主要是特异性地促进血管内皮细胞的分裂、增值以及增加微血管的通透性,进而诱导新生血管的形成。研究<sup>[8-10]</sup>表明 VEGF 在正常组织的表达较微弱,但在创面愈合中表达增强;在慢性创面愈合过程中,VEGF 表达上调的幅度明显小于正常创面。TGF- $\beta$  是创面愈合过程中重要的调控因子,主要来源于血小板,可通过促进细胞外基质合成及分泌,促进细胞的趋化、迁移、增值、分化以及促进肉芽组织的形成等来促进创面的愈合。组织受损后,局部血小板释放的 TGF- $\beta$  通过与细胞外基质相结合,激活各种反应细胞表达 TGF- $\beta$ ,同时活化的 TGF- $\beta$  1 能够导致创面的炎症反应,通过一系列生物学效应促进创面愈合。IGF-1 具有降血糖、诱发新生血管形成、促进细胞分裂增殖以及神经组织生长等作用,是人体内重要的生

长因子。与其受体结合后,TGF-1 能促进有丝分裂、生长分化以及类似胰岛素的生物学效应<sup>[11-13]</sup>。TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白,具有广泛的生物学活性,能够调节机体的细胞功能、免疫和炎症反应过程并且具有抗肿瘤的作用。正常水平的 TNF- $\alpha$  能抵抗细菌、病毒等的感染,促进组织修复。研究<sup>[10,14-15]</sup>表明 TNF- $\alpha$  可通过作用于成纤维细胞的有丝分裂过程,使其表达 1 型组织相容性抗原,促进肉芽组织的生长从而促进创面愈合;TNF- $\alpha$  还可激活 T 淋巴细胞,刺激成纤维细胞分化和胶原纤维的产生来促进创面修复。IL-1 是由巨噬细胞分泌的一种多肽类细胞因子,具有广泛的免疫调节作用、致热和介导炎症的作用。IL-1 能促进胸腺细胞、T 细胞的活化、增值和分化,促进 B 细胞的功能,刺激骨髓多能干细胞的增值等。与细胞表面的受体结合后,IL-1 能趋化角质形成细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,刺激成纤维细胞合成胶原,在创面愈合过程中起着重要的作用。研究<sup>[16-17]</sup>表明通过调控 IL-1 在局部创面的表达,能够控制瘢痕组织的形成。

通过本资料显示,三组患者治疗前创面面积比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 6 d 和 12 d 小剂量胰岛素组比其余两组创面面积显著减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。小剂量胰岛素组的创口收缩率显著提高,愈合时间显著降低,创面感染率显著降低和甲级愈合比例显著提高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 6 d 和 12 d 小剂量胰岛素组的组织病理学评分显著增高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。因此,小剂量胰岛素局部应用可能有效促进血管瘤术后的创面愈合。

本试验的不足是没有涉及相关分子机制的深入研究,样本量较少,确切的结论有待更加严谨的基础动物模型实验和大规模的临床随机对照试验对该研究结论进行验证。

### 参考文献

- [1] 杨沛瑛,常清璇,章雄,等.局部应用胰岛素对糖尿病大鼠烫伤创面愈合的影响[J].中华损伤与修复杂志:电子版,2014,9(4):12-15.
- [2] Chen X, Liu Y, Zhang X. Topical insulin application improves healing by regulating the wound inflammatory response[J]. Wound

- Repair Regen, 2012, 20(3):425-434.
- [3] 张月. 小剂量胰岛素和 Hsp90 $\alpha$ 在糖尿病难愈性创面中的作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2013:29-46.
- [4] Lima MH, Caricilli AM, de Abreu LL, et al. Topical insulin accelerates wound healing in diabetes by enhancing the AKT and ERK pathways: a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. PLoS One, 7(5):e36974. doi: 10.1371/journal.pone.0036974.
- [5] Bulik CC, Wiskirchen DE, Shepard A, et al. Tissue penetration and pharmacokinetics of tigecycline in diabetic patients with chronic wound infections described by using in vivo microdialysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12):5209-5213.
- [6] Galeano M, Polito F, Bitto A, et al. Systemic administration of high-molecular weight hyaluronan stimulates wound healing in genetically diabetic mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(7):752-759.
- [7] 王敏, 薛晓东, 谢沛霖, 等. 局部应用 NGF- 胰岛素复合凝胶对糖尿病大鼠深 II 度烫伤创面修复的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(2):182-188.
- [8] 常飞, 薛晓东, 谢沛霖, 等. 联合应用NGF和胰岛素对糖尿病大鼠烫伤创面表皮干细胞的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(7):1236-1240.
- [9] 张冀北, 薛晓东, 谢沛霖, 等. 局部联合应用NGF及胰岛素对糖尿病大鼠烫伤创面血管形成及Bcl-2、Bax表达的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(3): 354-360.
- [10] 谢沛霖, 薛晓东, 张冀北, 等. 局部应用神经生长因子联合胰岛素对糖尿病大鼠烫伤创面愈合及HIF-1 $\alpha$ 和VEGF表达的影响[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(1):33-37.
- [11] 王芳, 栗勇, 苏映军, 等. 糖尿病难愈创面应用小剂量胰岛素: 上皮化、纤维化及血管新生[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(20):3650-3657.
- [12] Jermendy G. Intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(38):1487-1493.
- [13] 李超飞, 刘琰, 陈雪莲, 等. 局部应用胰岛素对糖尿病小鼠创面愈合的影响[J]. 中国损伤与修复杂志: 电子版, 2012, 7(1):54-61.
- [14] Lin TS, Abd Latiff A, Abd Hamid NA, et al. Evaluation of topical tocopherol cream on cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012:491027. doi: 10.1155/2012/491027.
- [15] Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV, Turan P, et al. Effect of topical insulin on cutaneous wound healing in rats with or without acute diabetes[J]. Clin Exp Dermatol, 2010, 35(2):180-185.
- [16] 陈雪莲, 刘琰, 邵庆波, 等. 局部应用胰岛素对小鼠创面髓过氧化物酶及丙二醛的影响[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2011, 6(1):39-45.
- [17] 刘文华. 局部应用不同浓度胰岛素湿敷对褥疮创面愈合的影响[J]. 中外医学研究, 2011, 9(9):59.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 史浩, 胡葵葵. 小剂量胰岛素局部应用促进血管瘤术后创面愈合的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(6):885-888. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.024

**Cite this article as:** SHI H, HU KK. Local application of small doses of insulin to accelerate wound healing after resection of hemangioma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(6):885-888. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.024