

糖尿病足抗菌疗法的最新进展和新兴疗法

刘晗琳¹ 赵宇辉²

(1.华北理工大学; 2.唐山工人医院)

摘要: 糖尿病感染性足溃疡 (DFUs) 是糖尿病最常见和最严重的血管并发症之一, 可导致严重的身体后果, 如截肢, 以及同样严重的社会、心理和经济后果。据统计, 高达25%的糖尿病患者最终发展成DFUs。因此, 防止不良后果产生最重要的是控制感染和加速溃疡恢复。可用的信息让医生和患者在了解针对DFUs的新兴疗法方面发挥着重要作用。本综述的目的是汇编目前治疗DFUs可用的方法, 包括分子和再生医学、抗微生物和基于能量的治疗, 以及植物提取物、抗微生物肽、生长因子、臭氧、设备和纳米医学的使用, 以提供对这种情况的评估的概述。

关键词: 糖尿病足; 溃疡; 清创; 生物制剂; 干细胞

引言

糖尿病感染性足溃疡是糖尿病相关最严重的微血管病变, 是由一些易感因素造成的, 如周围动脉疾病、骨骼异常、糖尿病神经病变或感染, 如果不加以适当的治疗, 可能导致非常严重的临床症状, 并最终导致下肢截肢。世界范围内下肢截肢的首要原因是糖尿病, 据报道 15–25%的糖尿病患者出现足部溃疡。DFUs 的总体患病率为 6.3%。据推测, 到 2025 年, 全球 5 亿糖尿病患者中将有 1.25 亿人患足溃疡。这是一个重大的公共卫生问题, 具有非常重要的经济影响, 仅在北美, 就估计每年每位患者的医疗费用约为 8659 美元。低体重指数 (BMI)、长期糖尿病临床病史 (尤其是老年患者)、糖尿病视网膜病变或全身动脉高血压和长期吸烟的患者, 出现 DFUs 的风险较高。为了避免截肢及提高患者的生活质量, 重点应严格预防感染和制定适合的治疗方案。因此, 研究新的治疗方法显得尤为重要。DFUs 的治疗需要多学科的理论以及合适的医疗工具、技能和知识。从病人教育开始, 应用新的分类来指导治疗以预防截肢。本文将介绍 DFUs 的诊断和治疗方法, 重点介绍目前抗菌疗法的进展, 如敷料、局部疗法、抗生素、药物、清创方法、生物、细胞和基因疗法、植物提取物、抗菌肽、生长因子、装置、臭氧和能源疗法^[1]。

1. 糖尿病足感染常规治疗方法

糖尿病足感染可导致部分或全足或四肢截肢, 严重情况下可导致患者死亡。伤口内细菌大量的繁殖可导致局部和全身产生多种细胞因子, 这些细胞因子可导致全身炎症反应 (SIR) 和休克。根据感染的严重程度, 常规使用几种抗菌疗法和物理干预, 从针对轻度、中度感染的局部和口服治疗, 到针对更严重感染的静脉治疗。一旦开始, 就需要持续抗生素治疗, 直到所有临床症状消失, 实验室检查达到非病理范围。在感染治疗期间, 应定期检查创面 (每次换药时), 以评估治疗的效果^[2]。

1.1. 清创术

清创术是从创面中清除细菌生物膜和坏死组织, 是足部感染性溃疡治疗的关键。它有助于创面的全面评估, 便于采取分泌物进行微生物培养, 并促进伤口愈合。创面周围坏死组织堆积属于正常的愈合过程。然而, 过多的坏死组织阻碍了新组织的形成, 这就是为什么清创术有助于提高创面愈合的速度。创面清洗在抗生素治疗中是必不可少的, 通常使用等渗盐水溶液 (0.9%氯化钠)。此外, 早期清创可以避免糖尿病足神经性溃疡边缘角化过度。一般每 7–14 天进行一次。在临床上, 常使用两种清创技术: 主动清创和自溶清创^[3]。

1.2. 敷料

创面敷料的作用是保护该区域免受感染, 并增加该部位的水分以促进坏死组织自溶和新组织的形成。自溶性清创是通过内源性蛋白水解酶来增强坏死组织的分解。现有的一些敷料类型包括薄膜, 水凝胶, 丙烯酸, 水胶体, 藻酸钙, 水纤维和泡沫。创面分泌物多则使用吸收性敷料, 而干燥的创面则需等渗的敷料。下面探讨了临床环境中一些使用最广泛的敷料类型。

1.3. 局部抗菌药

局部抗菌药物不是慢性创面的首选治疗方法, 因为它们对维持水分平衡和自溶清创作用不大, 并且有可能造成接触性皮炎。使用时, 应选择对宿主组织毒性低的局部抗菌剂。

1.4. 全身抗生素

当出现全身感染的迹象时, 应进行全身抗生素治疗。给药途径和所用抗生素的类型应取决于细菌培养的结果、临床症状的严重程度、所涉及的身体结构和患者的免疫状况。在常规治疗中, 通常先使用广谱抗生素, 然后在获得细菌培养结果后转向更具有针对性的药物。口服抗生素治疗包括抗革兰氏阳性葡萄球菌和链球菌的药物。如一种药物效果欠佳, 则需要添加第二种抗生素。IDSA (美国传染病协会) 建议轻度感染使用 1 至 2 周的抗生素, 中度至重度感染使用 2 至 3 周的抗生素, 一旦感染的临床症状和体征消失, 通常可以停用抗生素。最常用的广谱抗生素是碳青霉烯类 β -内酰胺或 β -内酰胺酶抑制剂组合, 如哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦和替卡西林/克拉维酸^[4]。在 MRSA 治疗中使用最广泛的药物是万古霉素, 据报道, 该药物耐药增加了 50%, 应使用利奈唑胺作为替代疗法。利奈唑胺是恶唑烷酮类抗生素, 对革兰氏阳性菌 (例如葡萄球菌 (包括 MSSA 和 MRSA 分离株), 链球菌和肠球菌 (包括耐万古霉素的分离株 (VRE)) 具有活性^[5]。

2. DFU 新兴疗法

2.1 药物

以下是与 DFU 的标准治疗不同的新兴疗法, 其主要目的是促进溃疡愈合。例如生长因子, 炎症调节剂, 血液制品, 伤口负压, 植物提取物, 生物疗法, 高压氧疗法和皮肤替代品。这些疗法是伴随疗法, 不能代替糖尿病足的标准治疗。下面将更详细地探讨一些新兴疗法。

2.2 WF10 (免疫因子, Nuvo GmbH)

WF10 是亚氯酸盐药物 OXO-K993 的水溶液 (1:10), 含有 4.25% 亚氯酸盐、1.9% 氯化物、1.5% 氯酸盐和 0.7% 含钠阳离子的硫酸盐。亚氯酸盐离子是活性成分, 临床上用于慢性炎症性疾病, 如直肠炎、膀胱炎和黏膜炎。WF10 已被证明具有抗感染作用, 它可以增强免疫应答, 因为, WF10 是通过髓过氧化物酶-过氧化氢-卤化物系统来刺激巨噬细胞的吞噬活性。

2.3 吡非尼酮 (PFD)

PFD 是组织液的调节因子, 是一种用于治疗特发性肺纤维化的药物。PFD 具有抗氧化性和抗炎特性, 可减少分泌和细胞相关的肿瘤坏死因子 (TNF- α)。在墨西哥进行的一项随机双盲试验中, 采用局部 PFD + M-DDO (一种抗菌剂) 与标准治疗 5-羟色胺受体 2 拮抗剂酮色林、唑啉衍生物 (墨西哥联邦健康风险保护委员会批准用于创面治疗) 在治疗非感染慢性 DFU 的过程中进行评估。患者采用 PFD+M-DDO 或酮色林治疗 6 个月。接受 PFD 治疗患者的 TGF- β 1 水平有所提高 (正常糖尿病患者 TGF- β 1 水平是降低的), 这可以促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的增殖和分化, 并刺激角质细胞产生层粘连蛋白和正常基底膜的其他成分^[6]。

3. 生物制剂

生物制剂是从自然来源分离出来的药物,包括人类、动物和微生物(疫苗、血液和血液成分以及基因治疗)。在创面护理中,生物制品包括基于细胞和生长因子疗法等产品。

3.1 生长因子

生长因子,如来源于血小板的生长因子-BB(PDGF-BB)、成纤维细胞生长因子 β (FGF β)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等,均可使伤口加速愈合。其中一些因子与不同的提取物分子结合,可产生活性的协同作用。PDGF-BB是研究最广泛的生长因子,目前已被批准用于重组DNA技术的临床应用。随着PDGF对糖尿病创面的治疗显示出积极的结果,其他生长因子也开始在临床上进行实验。Kusmanto等人进行了一项双盲研究,将血管内皮生长因子与安慰剂进行了比较。该研究报告称,使用血管内皮生长因子治疗患者的DFU的患病率比接受安慰剂治疗的患者降低了60%^[7]。

3.2 α 连接蛋白羧基末端(ACT1)

ACT1是Cx43碳末端的肽模拟物。ACT1可促进皮肤伤口愈合,再上皮化中起作用。ACT1使转化生长因子 β (TGF- β)、信使RNA(mRNA)和胶原蛋白 α -1增加,使趋化因子配体-2和重组人肿瘤坏死因子 α 减少,从而促进血管生成、成纤维细胞迁移和角质细胞增殖,并减少创面中性粒细胞和巨噬细胞浸润。在一项前瞻性随机对照试验中,使用含有ACT1(100mmol/L)的透明凝胶剂(1.25%羧乙基纤维素)。与标准治疗方案对照,实验结果表明ACT1可加速慢性愈合。它们还参与促进伤口愈合的生长因子的激活^[8]。

3.4 富含血小板血浆(PRP)

近十年中,许多报道建议使用血小板或上清液(从小板混悬液中获得)来改善伤口愈合。这种富含高浓度血小板和血小板生长因子的血浆悬液中也含有一部分自体血小板,其中含有多种生长因子和细胞因子。PRP通过在触发细胞分裂后将未分化的细胞带到损伤部位来刺激伤口愈合。与重组人类生长因子相比,它耐用且有利可图;除了自身的因素,它也不会造成病原体传播。PRP中的血小板蛋白吸引巨噬细胞,其在宿主损伤部位的防御机制中发挥重要作用。在对大肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和新型隐球菌的评价中,PRP的抗菌性能得到了证实。在PRP治疗慢性皮肤溃疡的具体案例中,即使是不同的病因溃疡,PRP也可以很好地发挥作用。本研究显示,PRP治疗慢性溃疡每周可减少0.48cm,平均愈合时间为6.11周,推测PRP治疗慢性溃疡是一种有效可靠的治疗方法^{[9][10][11]}。

3.5 细胞和基因治疗

细胞和基因疗法是用于改善DFU的发展中的新技术。据研究:干细胞、角质细胞和成纤维细胞在慢性创面的治疗中起到关键作用。干细胞治疗可增加末梢的血流量。人们认为这种方法可以帮助治愈慢性伤口,但目前对这种治疗方法的研究更多的是理论。

3.5.1 干细胞

干细胞拥有两个特征:无限制自我更新与增殖分化能力。在不同类型的干细胞治疗中,有来自骨髓的单核细胞(BM)和间充质干细胞(MSC)。间充质干细胞含有多能干细胞,可分化为多种细胞。在最近的一项研究中,使用胶原基质中的MSCs在小鼠模型中评估DFU愈合的进展。结论令人满意,与对照组小鼠相比,MSCs治疗小鼠的愈合效果更好。

3.5.2 成纤维细胞

应用真皮成纤维细胞、分泌性胶原蛋白、基质蛋白、生长因子和细胞因子生成真皮替代物,用于治疗非缺血性溃疡。对成纤维细胞/角质形成细胞的分析报告令人满意。不幸的是,这种疗法在慢性创面治疗方面非常有限。因此,有必要进行进一步的研究,以加强和证明这些新疗法。

3.5.3 脱细胞真皮基质(ADM)

ADM在商业上被称为Dermacell,多年来一直用于创面愈合、组

织修复和重建。细胞外基质在伤口愈合中起着至关重要的作用,因为它有助于结构支持并增强细胞反应。脱细胞供体的真皮保留了生物活性,可作为宿主细胞再增殖的支架。ADM被认为通过增加血管形成、抵抗细菌和潮湿创面来促进细胞再生,进而加快伤口愈合^[13]。

4 植物提取物

中国中草药的应用已有上千年的历史,黄芪和地黄可促进成纤维细胞增殖,而成纤维细胞增殖则是伤口愈合的核心步骤。黄芪具有增强“气”的功能,即伤口愈合和肌肉再生,而地黄可减少血液中的热量,具有滋养“阴”和增加体液。

近年来,慢性创伤治疗的重要性日益增加,不同的植物具有不同的抗炎和抗微生物特性,可触发多种生长因子、细胞因子和趋化因子,帮助皮肤再生,而没有任何副作用。例如,一些研究报告了植物的益处,如芦荟、丹参、含羞草、白屈菜、当归、牛至和熏衣草,它们被广泛用于的化妆品产品,以及用于替代用途,如治疗慢性皮肤创伤和皮肤再生。紫草是一种用于伤口愈合的传统中药,在中国已经使用了几百年。一项已发表的调查显示,紫草素-1,一种萘醌衍生物,在伤口愈合中起着最重要的作用。另一项研究中,在体外研究了含和不含血管内皮生长因子的紫草素-1对人脐静脉内皮细胞管增殖、迁移和形成的影响,以及其局部应用(以软膏的形式)对四氧嘧啶皮肤穿孔伤口模型伤口愈合的影响。假紫草素-1与血管内皮生长因子一起,对人脐静脉内皮细胞产生协同的促血管生成作用,并可加速糖尿病伤口的愈合^[14]。

结论:

目前正在研究的多种治疗方法(生物、设备、药物等)在治疗糖尿病引起的慢性创面方面变得非常重要,特别是对DFU的治疗,DFU是一个全球性的健康问题,其对患者的生活质量造成了很大的负担。传统的DFU治疗不应该停止,应继续保留。本文的不同研究确定了不同治疗方法的相关作用,如PDGF的使用,表明其提高了伤口愈合率。一些冲击波装置也有助于伤口愈合,以及干细胞治疗或使用天然产品,如蜂蜜。纳米粒子有一种内在的抗菌活性(如银纳米粒子)。然而,美国食品药品监督管理局并不支持这些疗法中的一些,因为它们不满足完全闭合伤口;因此,需要更多研究来证实这些疗法的有效性。需要进一步的研究来确定联合使用抗生素治疗不同阶段的DFU的真正益处,以及细胞、基因、设备、纳米材料和植物提取物。这些方法有助于规范DFU的治疗,从而给予患者及其家人更好的生活质量^{[15][16]}。

参考文献

- [1]Hulshof CM, van Netten JJ, Pijnappels M, Bus SA. The Role of Foot-Loading Factors and Their Associations with Ulcer Development and Ulcer Healing in People with Diabetes: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Nov 7; 9(11): 3591. doi: 10.3390/jcm9113591. PMID: 33171726; PMCID: PMC7694972.
- [2]Kaminski MR, Gollidge J, Lasschuit JWJ, Schott KH, Charles J, Cheney J, Raspovic A; Australian Diabetes-related Foot Disease Guidelines & Pathways Project. Australian guideline on prevention of foot ulceration: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease. *J Foot Ankle Res*. 2022 Jul 6; 15(1): 53. doi: 10.1186/s13047-022-00534-7. PMID: 35791023; PMCID: PMC9258081.
- [3]Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15; 376(24): 2367-2375. doi: 10.1056/NEJMr1615439. PMID: 28614678.
- [4]Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020 May; 43(5): 964-974. doi: 10.2337/dc19-1614. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139380.

- [5]Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun; 29 (6): 1288–93. doi: 10.2337/dc05–2425. PMID: 16732010.
- [6]Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, Najafi B. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Sep; 13 (5): 869–880. doi: 10.1177/1932296819849092. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31030546; PMCID: PMC6955461.
- [7]Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62 (10): 1006–12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19631508.
- [8]Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med*. 1996 Nov; 13(11): 979–82. doi: 10.1002/(SICI)1096–9136(199611)13:11<979: AID-DIA267>3.0.CO; 2–A. PMID: 8946157.
- [9]Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017 Mar; 110 (3): 104–109. doi: 10.1177/0141076816688346. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116957; PMCID: PMC5349377.
- [10]Medical Advisory Secretariat. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005; 5(11): 1–28. Epub 2005 Sep 1. PMID: 23074462; PMCID: PMC3382405.
- [11]Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño-Taborda J. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 28; 2015 (10): CD008548. doi: 10.1002/14651858.CD008548.pub2. PMID: 26509249; PMCID: PMC8665376.
- [12]Ji JY, Ren DY, Weng YZ. Efficiency of Multifunctional Antibacterial Hydrogels for Chronic Wound Healing in Diabetes: A Comprehensive Review. *Int J Nanomedicine*. 2022 Jul 22; 17: 3163–3176. doi: 10.2147/IJN.S363827. PMID: 35909814; PMCID: PMC9326039.
- [13]Zhou W, Zhao X, Shi X, Chen C, Cao Y, Liu J. Constructing Tissue-Engineered Dressing Membranes with Adipose-Derived Stem Cells and Acellular Dermal Matrix for Diabetic Wound Healing: A Comparative Study of Hypoxia- or Normoxia-Culture Modes. *Stem Cells Int*. 2022 May 5; 2022: 2976185. doi: 10.1155/2022/2976185. PMID: 35571531; PMCID: PMC9098365.
- [14]Krasilnikova OA, Baranovskii DS, Lyundup AV, Shegay PV, Kaprin AD, Klabukov ID. Stem and Somatic Cell Monotherapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Review of Clinical Studies and Mechanisms of Action. *Stem Cell Rev Rep*. 2022 Aug; 18(6): 1974–1985. doi: 10.1007/s12015–022–10379–z. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476187.
- [15]Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Hu H, Isaji T, Liu H, Wang T, Ono S, Guo X, Yatsula B, Guo J, Gu Y, Navarro T, Dardik A. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Jul 11; 9 (1): 188. doi: 10.1186/s13287–018–0938–6. PMID: 29996912; PMCID: PMC6042254.
- [16]Liu L, Chen R, Jia Z, Li X, Tang Y, Zhao X, Zhang S, Luo L, Fang Z, Zhang Y, Chen M. Downregulation of hsa-miR–203 in peripheral blood and wound margin tissue by negative pressure wound therapy contributes to wound healing of diabetic foot ulcers. *Microvasc Res*. 2022 Jan; 139: 104275. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104275. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34717969.
- [17]Yuan L, Sun Y, Xu M, Zeng F, Xiong X. miR–203 Acts as an Inhibitor for Epithelial–Mesenchymal Transition Process in Diabetic Foot Ulcers via Targeting Interleukin–8. *Neuroimmunomodulation*. 2019; 26 (5): 239–249. doi: 10.1159/000503087. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31707396.

作者简介: 刘晗琳, 男, 汉族, 1996年12月, 陕西省西安市, 本科生, 研究方向: 慢性创面。