

糖尿病溃疡及其与内质网应激的关系研究进展

金奕琳, 李 毅*

青海大学附属医院烧伤整形科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘 要

糖尿病足溃疡(DFU)是成人糖尿病患者最严重的并发症之一。足部溃疡的后果包括功能状态下降、感染、住院、下肢截肢和死亡。足部溃疡的终生风险为19%至34%，随着糖尿病患者的寿命延长和医疗复杂性的增加，这一数字正在上升。溃疡发作后的发病率很高，3~5年复发率为5%，终生下肢截肢发生率为20%，5年死亡率为50%~70%。新数据显示，在经历了长期下降之后，过去几年中一些地区的总体截肢发生率增加了50%，特别是在年轻人和少数民族人口中。DFU是糖尿病的一种常见且高度病态的并发症。溃疡的通路，包括感觉丧失、缺血和轻微创伤。本综述描述了DFU的病因，总结了常规治疗策略，筛查和预防建议，并讨论了目前内质网应激与DFU可能存在的联系及未来治疗策略。

关键词

糖尿病足, 糖尿病, 糖尿病溃疡, 内质网应激

Research Progress of Diabetic Ulcer and Its Relationship with Endoplasmic Reticulum Stress

Yilin Jin, Yi Li*

Department of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most serious complications in adults with diabetes. The consequences of foot ulcers include reduced functional status, infection, hospitalization, lower limb

*通讯作者。

amputation, and death. The lifetime risk of foot ulcers ranges from 19% to 34%, and this number is rising as people with diabetes live longer and medical complexity increases. Morbidity after an ulcer attack is high, with a recurrence rate of 5% at 3 to 5 years, a lifetime lower limb amputation rate of 20%, and a 5-year mortality rate of 50% to 70%. New data show that, after a long decline, overall amputation rates have increased by 50% in some areas over the past few years, particularly among young and ethnic minority populations. DFU is a common and highly morbid complication of diabetes mellitus. The pathways of ulceration, including sensory loss, ischemia, and minor trauma, have been identified. This review describes the etiology of DFU, summarizes conventional treatment strategies, screening and prevention recommendations, and discusses the current possible link between ER stress and DFU and future treatment strategies.

Keywords

Diabetic Foot, Diabetes Mellitus, Diabetic Ulcer, Endoplasmic Reticulum Stress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 关于糖尿病足溃疡的前提须知

1.1. 糖尿病的分型与病因

1) 1型糖尿病: 以往称为胰岛素依赖型糖尿病, 约占糖尿病病人总数的 10%, 常发生于儿童和青少年, 但也可发生于任何年龄, 甚至 80~90 岁时也可患病。病因是由于胰岛 B 细胞受到细胞介导的自身免疫性破坏, 自身不能合成和分泌胰岛素。起病时血清中可存在多种自身抗体。1 型糖尿病发病时糖尿病症状较明显, 容易发生酮症, 即有酮症倾向, 需依靠外源胰岛素存活, 一旦中止胰岛素治疗则威胁生命。在接受胰岛素治疗后, 胰岛 B 细胞功能改善, B 细胞数量也有所增加, 临床症状好转, 可以减少胰岛素的用量, 这就是所谓的蜜月期, 可持续数月。过后, 病情进展, 仍然要靠外援胰岛素控制血糖水平和遏制酮体生成。

2) 2型糖尿病: 2 型糖尿病起病缓慢、隐匿, 部分病人是在健康检查或检查其他疾病时发现的。胰岛细胞分泌胰岛素或多, 或少, 或正常, 而分泌高峰后移。胰岛素靶细胞上的胰岛素受体或受体后缺陷在发病中占重要地位。2 型糖尿病病人中约 60% 是体重超重或肥胖。长期的过量饮食, 摄取高热量, 体重逐渐增加, 以至肥胖, 肥胖后导致胰岛素抵抗, 血糖升高, 无明显酮症倾向。多数病人在饮食控制及口服降糖药治疗后可稳定控制血糖; 但仍有一些病人, 尤其是非常胖的病人需要外源胰岛素控制血糖。因此, 外源胰岛素治疗不能作为 1 型与 2 型糖尿病的鉴别指标。

3) 妊娠糖尿病: 妊娠妇女原来未发现糖尿病, 在妊娠期, 通常在妊娠中期或后期才发现的糖尿病, 称为妊娠糖尿病。妊娠糖尿病多为暂时性的糖尿病, 少有演变为长期糖尿病, 发展为 DFU 的可能性较低, 故不赘述。

1.2. 糖尿病足溃疡的病因

DFU 后的截肢和死亡是晚期并发症, 与糖尿病管理不良密切相关[1]。DFU 被定义为糖尿病患者的表皮和至少部分真皮的断裂。多数为未穿透真皮的浅表或闭合性病损(例如, 冷茧、水疱、温热或红斑), 特征是溃疡前期, 但进展为溃疡的风险很高[2]。在大多数情况下, 重复性轻微创伤会导致溃疡形成, 通常

是由于足底负重部位压力升高, 由于鞋子不合脚或步态异常而导致的摩擦和剪切, 或在无知足上遭受的未识别损伤(例如, 穿刺伤, 烧伤或向内生长的脚趾甲)。结构性畸形, 例如夏科神经关节病, 会增加 DFU 的风险。轻微创伤事件后, 复杂和多因素的通路最终导致溃疡[3]。

DFU 的潜在病因分为三种类型: 纯神经性(35%), 纯缺血性(15%)和混合性神经缺血性(50%)。这些分类基于是否存在周围神经病变(PN)和相关感觉丧失(神经性)、外周动脉疾病(PAD) (缺血性)或两者(神经缺血性) [3]。典型的神经性溃疡表现为足部承重面无痛性“穿孔”圆形溃疡, 伴有凸起、浸渍或受损的边缘以及周围厚厚的老茧。缺血性或神经缺血性溃疡是特征性的不规则病变, 通常伴有苍白或坏死的基底, 有时表现为坏疽[4], 或在缺血和摩擦点(例如脚趾关节背表面)出现圆形溃疡。缺血性和神经缺血性溃疡比单纯神经性溃疡更可能表现为较大的溃疡、中足溃疡或后足溃疡, 并表现为蜂窝织炎、脓肿或骨髓炎[5]。PN 和 PAD 的患病率随着年龄、糖尿病持续时间和 HbA_{1c} 升高而增加, 随着糖尿病患者寿命的增加, 神经缺血性溃疡在 DFU 中所占的比例不断增加。

1.3. 糖尿病足溃疡的治疗策略

① 糖尿病溃疡的预防

在我们临床工作中, 建议每年对溃疡风险极低的人进行保护性感觉丧失和外周动脉疾病的筛查, 对风险较高的人进行其他危险因素筛查。为了预防足部溃疡, 教育有风险的患者适当的足部自我护理, 并治疗足部的任何溃疡前体征。指导中高风险患者穿合适的合身治疗鞋, 并考虑指导他们监测足部皮肤温度。使用在步行过程中具有足底压力缓解作用的治疗鞋, 以防止足底溃疡复发。遵循这些建议将有助于医疗保健专业人员为有足部溃疡风险的糖尿病患者提供更好的护理, 增加无溃疡天数, 并减轻糖尿病足病的患者和医疗保健负担[2]。如果在有患足部溃疡风险的糖尿病患者的足部护理中实施循证预防性治疗, 糖尿病足病的全球患者和经济负担可大大减轻。在这些人群中, 降低溃疡风险也会降低感染、住院和下肢截肢的风险。虽然与足部溃疡的管理相比, 足部溃疡的预防只引起了临床医生和研究人员的有限关注, 但预防足部溃疡是预防糖尿病患者严重发病率和死亡率的最佳方法。遵循糖尿病溃疡治疗指南中的预防治疗建议将有助于卫生保健专业人员和团队为有溃疡风险的糖尿病患者提供更好的护理[6]。

② 糖尿病溃疡的手术治疗

对于活动性或即将发生的溃疡非手术治疗失败的患者, 应考虑手术干预;应避免使用神经减压手术。为高危患者提供综合足部护理, 预防溃疡复发。糖尿病足的发病机制涉及多种机制, 治疗涉及足踝外科、血管外科、内分泌科、感染控制科。治疗需要多学科诊断和治疗。清创术是治疗糖尿病足溃疡的基础, 在此过程中应保持正常的解剖结构。真空密封引流(Vacuum sealing, Drainage VSD)和含抗生素骨水泥(antibiotic-loaded bone cements, ALBC)在控制感染和溃疡创面愈合方面具有更多优势, 可取得较好的临床效果。肌腱延长可以缓解足底应力集中引起的溃疡发生和进展问题, 应用广泛, 具有预防足部溃疡形成的优点。皮瓣移植可以解决伤口愈合的问题, 但需要考虑移植的皮瓣是否可以具有与足底组织相同的功能[7]。

③ 糖尿病溃疡的护理

DFU 治疗的标准做法包括手术清创、敷料以促进湿润的伤口环境和分泌物控制、伤口减压、血管评估、感染和血糖控制。最好由多学科协调治疗, 即使采用这种综合方法, DFU 结果仍有改进的空间。有研究表示几种辅助治疗以减少 DFU 愈合时间和截肢率。辅助治疗包括以下类别:非手术清创剂、敷料和外用药物、高压氧治疗、VSD 疗法、脱细胞生物制品、创面外用表皮生长因子、能量基础疗法和全身疗法[8]。由于多数 DM 患者均在糖尿病并发症发生时, 即 DFU 时才会选择住院治疗, 因此不同的患者情况不同, 创面的严重程度及血糖波动范围不一致, 对临床治疗增加了难度。但对于已出现 DFU 创面的

患者来说, 住院初期由于感染的存在, 几乎都要进行长期的换药及扩创术。在创面换药及伤口处理时, 为了促进创面愈合, 可外用促进愈合的药物如碱性成纤维细胞刺激因子、重组人粒细胞刺激因子凝胶、生长因子凝胶等。

2. 内质网与糖尿病足溃疡息息相关

2.1. 内质网应激与炎症

炎症通常是身体应对病原体、死亡细胞和其他有害不规则现象的复杂反应, 但在元炎症中, 这一过程是无菌的, 由异常代谢驱动。代谢紊乱实际上是炎症性疾病的第一个概念公式是动脉粥样硬化是对血管壁脂质损伤的炎症反应[9]。众所周知, 肥胖和包括 1 型糖尿病在内的相关疾病具有很强的炎症成分。一个经典的例子是细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 对代谢功能的影响。TNF- α 导致 c-Jun N-末端激酶(JNK)的激活, 它通过胰岛素受体底物 1 (IRS1) 的丝氨酸磷酸化抑制胰岛素受体信号通路。这种修饰使 IRS1 失活, 最终导致胰岛素抵抗[10]。在这种免疫代谢背景下, 内质网应激对孤立细胞的细胞功能有各种影响, 并影响全身代谢[11]。这直接涉及到实质细胞对营养物质的利用和代谢的内分泌调节, 最显著的是胰岛素抵抗。在代谢性疾病中, 内质网应激是无法解决的, 尽管激活了蛋白质稳态对策。这种慢性应激反应与炎症和免疫反应密切相关, 反过来, 慢性炎症阻碍内质网应激[12]的解决。脂肪巨噬细胞中肌醇需求蛋白-1 α (IRE1 α) 的缺失导致组织表型从促炎向抗炎转变[13]。此外, IRE1 α 通路强烈影响几种致动脉粥样硬化原细胞因子、趋化因子及其受体的产生, 包括白介素(IL)-1b 或 Ccr2 趋化因子配体 2 (CCL2)。通过在体内抑制 IRE1 α , 高脂血症诱导的 IL-1b 和 IL-18 的产生减少, 从而导致动脉粥样硬化斑块大小的减少。IRE1 抑制还通过减少动脉粥样硬化病变中巨噬细胞的数量来改变斑块的细胞组成。这种效应很可能是由于强巨噬细胞趋化剂 CCL2 的减少[14]。有研究表明, 炎症诱导的蛋白亚硝基化也直接损害 IRE1 α 功能, 这对非酒精性脂肪肝(NAFLD)背景下的非折叠蛋白(UPR)激活和内质网应激的解决有影响。这可以解释为炎症和内质网应激的恶性循环。

2.2. 内质网应激间接导致内皮功能障碍

内质网的池隙与胞质间室相比具有高度氧化性, 这是因为内质网中存在大量还原性谷胱甘肽(GSH), 从而促进新生蛋白质链之间天然二硫键的建立[15]。当蛋白质折叠发生在内质网内时, 二硫键的形成需要在异构酶的作用下氧化新翻译的蛋白质。多肽链之间半胱氨酸残基的正确配对错误会产生非天然的二硫键, 从而导致错误折叠蛋白质的积累。

在正常的折叠过程中, 电子通过新生多肽链中的半胱氨酸分子转移。这种从链到氧的电子转移形成过氧化氢(H₂O₂)是由专门的异构酶, 二硫异构酶(PDI)和 ER 氧化还原酶(ERO)-1 α 的作用协调的。在对蛋白质合成要求很高的情况下, 如肥胖和糖尿病, 非天然二硫键的压倒性形成导致谷胱甘肽过度消耗以清除 ROS 和保护细胞。细胞中谷胱甘肽储备的消耗导致氧化应激的增加[16]。研究发现 ROS 会使 ER 异构酶失活, 从而导致未折叠和错误折叠蛋白质的堆积[17]。蛋白质折叠需要三磷酸腺苷(ATP), 因此, 错误折叠或未折叠蛋白质的积累刺激葡萄糖的利用, 并激活线粒体中的氧化磷酸化, 以产生更多的 ATP, 随后产生大量的 ROS。

2.3. 内质网应激与胰岛素抵抗有关

胰岛功能障碍和血糖水平升高与肥胖和 II 型糖尿病有关, Panzhinskiy 等人在 2013 年[18]证实内质网应激通过抑制胰岛素刺激的糖吸收而导致胰岛功能障碍。内质网应激和胰岛功能障碍的分子机制方面, JNK 的激活和 triblikeprotein 3 通过 IRE1 和 PERK 的表达在 II 型糖尿病和肥胖症[19]中得到了关注。

Villalobos-labra 等在 2018 [20]中报道肥胖孕妇由于内质网应激激活而伴有胰岛素功能障碍。这一观察结果与胎儿胎盘内皮功能障碍有关。肥胖诱导的内皮功能障碍与胰岛素功能障碍密切相关, 可归因于内质网应激[21]。ER 在正常胰岛素功能中起着至关重要的作用; 然而, 内质网应激负向改变胰岛素敏感性, 导致胰岛素功能障碍。因此, 详细了解内质网应激和胰岛素功能障碍的病因、更深入的研究清楚内质网应激与胰岛素稳态的变化关系, 有助于找到一种治疗 II 型糖尿病的新方法, 从而从根本上解决糖尿病足病人的来源。

3. 总结与展望

根据上述综述以及其他对动物与人体的研究, 内质网应激反应现在被认为是一个趋同的分子链接, 它将胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、细胞死亡和氧化应激与内皮功能障碍联系起来, 同糖尿病足的发病机制类似, 均为复杂的多系统相互作用的。因此, 作者考虑是否可以对糖尿病足溃疡患者换药的同时, 在使用促进愈合的外用药物之外, 用水凝胶搭载一些新型的具有地方特色的药物, 例如青藏特有的“红景天苷”, 以期能改善内质网应激反应, 从根源解决糖尿病足的发生发展, 或减少换药次数, 促进创面愈合, 为糖尿病足患者的治疗拓展更多的药物选择思路。

参考文献

- [1] McDermott, K., Fang, M., Boulton, A.J.M., Selvin, E. and Hicks, C.W. (2023) Etiology, Epidemiology and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, **46**, 209-221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
- [2] van Netten, J.J., Bus, S.A., Apelqvist, J., et al., International Working Group on the Diabetic Foot (2020) Definitions and Criteria for Diabetic Foot Disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>
- [3] Boulton, A.J.M. (2013) The Pathway to Foot Ulceration in Diabetes. *Medical Clinics of North America*, **97**, 775-790. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.007>
- [4] Sidawy, A.N. and Perler, B.A. (2019) Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th Edition, Elsevier, Philadelphia.
- [5] Yotsu, R.R., Pham, N.M., Oe, M., et al. (2014) Comparison of Characteristics and Healing Course of Diabetic Foot Ulcers by Etiological Classification: Neuropathic, Ischemic and Neuro-Ischemic Type. *Journal of Diabetic Complications*, **28**, 528-535. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.03.013>
- [6] Bus, S.A., Armstrong, D.G., Gooday, C., Jarl, G., Caravaggi, C., Viswanathan, V., Lazzarini, P.A.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) (2020) Guidelines on Offloading Foot Ulcers in Persons with Diabetes (IWGDF 2019 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3274. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3274>
- [7] Li, Q., Hu, F.J., Nie, J., Zu, G. and Bi, D.W. (2020) Surgical Treatment for Limbs Salvaged of Diabetic Foot Ulcers. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **33**, 986-90. (In Chinese) <https://doi.org/10.12200/j.issn.1003-0034.2020.10.020>
- [8] Everett, E. and Mathioudakis, N. (2018) Update on Management of Diabetic Foot Ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1411**, 153-165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
- [9] Rui, L., Aguirre, V., Kim, J.K., Shulman, G.I., Lee, A., Corbould, A., et al. (2001) Insulin/IGF-1 and TNF- α Stimulate Phosphorylation of IRS-1 at Inhibitory Ser³⁰⁷ via Distinct Pathways. *Journal of Clinical Investigation*, **107**, 181-189. <https://doi.org/10.1172/JCI10934>
- [10] Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.-H., Iwakoshi, N.N., Ozdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L.H. and Hotamisligil, G.S. (2004) Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action and Type 2 Diabetes. *Science*, **306**, 457-461. <https://doi.org/10.1126/science.1103160>
- [11] Yang, L., Calay, E.S., Fan, J., Arduini, A., Kunz, R.C., Gygi, S.P., et al. (2015) S-Nitrosylation Links Obesity-Associated Inflammation To endoplasmic Reticulum Dysfunction. *Science*, **349**, 500-506. <https://doi.org/10.1126/science.aaa0079>
- [12] Shan, B., Wang, X., Wu, Y., Xu, C., Xia, Z., Dai, J., et al. (2017) The Metabolic ER Stress Sensor IRE1 α Suppresses Alternative Activation of Macrophages and Impairs Energy Expenditure in Obesity. *Nature Immunology*, **18**, 519-529. <https://doi.org/10.1038/ni.3709>

-
- [13] Tufanli, O., Akillilar, T.P., Acosta-Alvear, D., Kocaturk, B., Onat, U.I., Hamid, S.M., Climen, I., Walter, P., Weber, C. and Erbay, E. (2017) Targeting IRE1 with Small Molecules Counteracts Progression of Atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E1395-E1404. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621188114>
- [14] Van der Vlies, D., Makkinje, M., Jansens, A., Braakman, I., Verkleij, A.J., Wirtz, K.W. and Post, J.A. (2003) Oxidation of ER Resident proteins upon Oxidative Stress: Effects of Altering Cellular Redox/Antioxidant Status And implications for Protein Maturation. *Antioxidants & Redox Signaling*, **5**, 381-387. <https://doi.org/10.1089/152308603768295113>
- [15] Maamoun, H., Benameur, T., Pintus, G., Munusamy, S. and Agouni, A. (2019) Crosstalk Between Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Endothelial Dysfunction and Aberrant Angiogenesis Associated with Diabetes: A Focus on the Protective Roles of Heme Oxygenase (HO)-1. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 70. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00070>
- [16] Tu, B.P. and Weissman, J.S. (2004) Oxidative Protein Folding in Eukaryotes: Mechanisms and Consequences. *Journal of Cell Biology*, **164**, 341-346. <https://doi.org/10.1083/jcb.200311055>
- [17] Panzhinskiy, E., Hua, Y., Culver, B., Ren, J. and Nair, S. (2013) Endoplasmic Reticulum Stress Upregulates Protein tyrosine Phosphatase 1B and Impairs Glucose Uptake in Cultured Myotubes. *Diabetologia*, **56**, 598-607. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2782-z>
- [18] Villalobos-labra, R., Sáez, P.J., Subiabre, M., Silva, L. and Toledo, F. (2018) Pre-Pregnancy Maternal Obesity Associates with Endoplasmic Reticulum Stress in Human Umbilical Vein Endothelium. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1864**, 3195-3210. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.007>
- [19] Maamoun, H., Abdelsalam, S.S., Zeidan, A., Korashy, H.M. and Agouni, A. (2019) Endoplasmic Reticulum Stress: A Critical Molecular Driver of Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disturbances Associated with Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1658. <https://doi.org/10.3390/ijms20071658>
- [20] Mustapha, S., Mohammed, M., Azemi, A.K., Yunusa, I., Shehu, A., Mustapha, L., Wada, Y., Ahmad, M.H., Amir, W., Wan, N., et al. (2021) Potential Roles of Endoplasmic Reticulum Stress and Cellular Proteins Implicated in Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 8830880. <https://doi.org/10.1155/2021/8830880>
- [21] Salvado, L., Palomer, X., Barroso, E. and Vazquez-Carrera, M. (2015) Targeting Endoplasmic Reticulum Stress in Insulin Resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **26**, 438-448. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.05.007>