

促糖尿病溃疡愈合材料的研究进展

茹铨雯, 施心雨, 黄幼玲, 贾曦文, 周芳美*

浙江中医药大学, 浙江 杭州
Email: *zfm1213@163.com

收稿日期: 2021年5月28日; 录用日期: 2021年6月24日; 发布日期: 2021年6月30日

摘 要

糖尿病溃疡是糖尿病常见的并发症之一, 不仅影响病人生理及心理健康, 其愈合周期长、复发率高等也是临床治疗中难以攻克的问题。因此, 糖尿病溃疡的治愈仍旧是海内外医学界关注的重点及难点。近年来, 各类新型敷料在临床上的应用逐渐广泛, 在治疗糖尿病溃疡方面, 功能也在逐渐完善。本文针对糖尿病溃疡的难愈因素, 促糖尿病溃疡愈合材料的研究现状等方面进行了综述, 为促糖尿病溃疡愈合材料的开发、优化提供参考依据。

关键词

糖尿病溃疡, 难愈因素, 溃疡愈合, 材料

Research Progress of Materials for Promoting Diabetic Ulcer Healing

Xuanwen Ru, Xinyu Shi, Youling Huang, Xiwen Jia, Fangmei Zhou*

Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang
Email: *zfm1213@163.com

Received: May 28th, 2021; accepted: Jun. 24th, 2021; published: Jun. 30th, 2021

Abstract

Diabetic ulcer is one of the common complications of diabetes, which not only affects the physical and mental health of patients, but also has a long healing cycle and high recurrence rate. Therefore, the cure of diabetic ulcer is still the focus and difficulty of medical circles at home and abroad. In recent years, all kinds of new dressings have been widely used in the clinic, and their functions have been gradually improved in the treatment of diabetic ulcers. In this paper, the difficult heal-

*通讯作者。

文章引用: 茹铨雯, 施心雨, 黄幼玲, 贾曦文, 周芳美. 促糖尿病溃疡愈合材料的研究进展[J]. 药物资讯, 2021, 10(4): 187-192. DOI: 10.12677/pi.2021.104024

ing factors of diabetic ulcer and the research status of materials for promoting diabetic ulcer healing were reviewed in order to provide a reference basis for the development and optimization of materials for promoting diabetic ulcer healing.

Keywords

Template, Format, Academic Journals

Copyright © 2021 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. 前言

本中国现有约 1.14 亿糖尿病患者,大约 10%~15%的糖尿病患者在病程的某个阶段会并发溃疡创面,尤其是足部溃疡,约有 15%~20%的患者需要进行截趾或截肢手术[1] [2]。这不仅增加了患者身心上的痛苦,也带来了严重的社会问题,给个人和国家造成了巨大经济负担。现阶段临床应用的促糖尿病溃疡愈合材料的疗效尚无法满足患者需求。研制能够加速溃疡愈合,并提高溃疡修复质量的材料一直是糖尿病溃疡治疗领域的重难点问题。理想的敷料应该既可维持局部潮湿环境,又能释放药物,并兼备抗炎杀菌、促进细胞增生和皮肤重建的功能。本文将介绍糖尿病溃疡难愈因素,系统的阐述目前市场上促糖尿病溃疡愈合材料的优缺点,对未来促糖尿病溃疡愈合材料的研发趋势做出展望。

2. 糖尿病溃疡难愈因素

研究证实糖尿病患者溃疡创面难以愈合与糖基终末化产物(AGEs: Advanced Glycation End Products)密切相关。AGEs 可以和人体的各种组织细胞相结合并破坏其结构,引起细胞、组织的功能紊乱。糖尿病患者体内的血糖波动、胰岛素敏感性降低等都可以使非酶促糖基化反应加速,AGEs 水平升高。AGEs 与其受体 RAGE 的结合,干扰内皮细胞和白细胞的相互作用,影响细胞因子的分泌,抑制内皮细胞增殖并诱导其凋亡,影响碱性成纤维细胞生长因子促有丝分裂的活性,抑制成纤维细胞合成胶原的能力,以致创面难愈[3]。

此外,炎症反应的失调,血管新生障碍,外周神经病变等因素也会对糖尿病溃疡创面的愈合产生不同程度的影响。糖尿病溃疡的发展转归在炎症期最为关键。促炎和抗炎调节失常可破坏组织内环境的稳态,导致创面组织的稳态失衡和愈合延迟[4]。糖尿病足溃疡患者新生血管减少主要是因为高糖环境下的氧化应激损伤了血管的内皮细胞,创面组织的新生血管数量过少导致局部营养供应不足,炎症细胞难以迁移至伤口处,从而导致血管生成因子合成受限,进一步抑制伤口的血管新生[5]。有研究显示[6],糖尿病患者体内高糖环境下产生的大量氧自由基和细胞因子,可引起神经内膜滋养血管的病变,从而导致神经缺血、缺氧,促进和加重糖尿病神经病变的发生和发展,使得溃疡创面难以愈合。

3. 促糖尿病溃疡愈合材料的分类

糖尿病是一种严重的终身性疾病,随着糖尿病发病率的快速上升,糖尿病溃疡已成为难愈性创面的首要病因。糖尿病溃疡难愈受多方面因素影响,包括 AGEs 的产生[3]、炎症反应的失调[4]、血管新生障碍[5]和外周神经病变[6]等。许多学者致力于促糖尿病溃疡愈合材料的研究,从其难愈因素、临床诊断、治疗结果到预后等都有大量的研究成果。研发促糖尿病溃疡愈合材料是糖尿病溃疡领域面临的一大挑战。

本部分将对促进糖尿病溃疡愈合的材料进行综述, 分析各类敷料对促糖尿病溃疡愈合的治疗现状, 发现治疗中存在的问题。

3.1. 传统敷料

普通的纱布、脱脂棉、棉垫等均属于传统敷料。贺万强等[7]人分别采用凡士林纱布和银离子敷料对80例糖尿病足溃疡患者进行治疗, 发现银离子敷料不仅能促进肉芽组织生成, 还能缩短创面愈合的时间。对糖尿病足局部溃疡患者采取中药溻渍进行治疗, 能有效改善患者血液循环, 缩短伤口愈合时间。此类敷料成本低, 易生产, 常用于治疗表浅伤口或有轻微渗出的伤口。但吸收渗出液能力不佳, 导致治疗效果有限, 因此这些敷料通常与其他抑菌药物结合, 达到促进糖尿病溃疡愈合的效果。

3.2. 天然生物敷料

3.2.1. 胶原类

胶原敷料是一种以胶原蛋白为主要成分, 富含多种氨基酸的新型敷料。胶原负载神经生长因子(NGF)治疗糖尿病足溃疡能够维持溃疡创面湿润环境, 减轻换药时的疼痛, 同时促进神经元细胞的修复、分化和再生, 加速胶原蛋白沉积和血管生成, 改善神经病理性糖尿病足患者溃疡伤口难以愈合的现状[8]。对糖尿病溃疡患者来说, 由于胶原蛋白降解增多或生成减少, 溃疡愈合周期被不断延长。通过胶原敷料治疗能明显改善糖尿病溃疡创面胶原蛋白生成速率较慢的症状, 缩短愈合时间[9]。胶原敷料具有促凝血性质, 有利于组织修复, 在临床上被广泛应用于治疗慢性伤口、烧伤、糖尿病溃疡等, 然而人类胶原蛋白是有限的, 在使用的过程中具有一定的局限性, 应用动物源性胶原又存在着免疫问题, 解决这一问题的方法可能是生产重组人源胶原蛋白[10]。

3.2.2. 藻酸盐类

藻酸盐敷料是一种具有高吸湿性和止血性能的敷料。目前有许多关于藻酸盐敷料在植皮、压疮和治疗腿部溃疡伤口等方面的研究。郑雪晶[11]等人制备的海藻酸盐银离子敷料具有良好的杀菌、保湿和促进伤口愈合等功效, 能够对老年糖尿病足溃疡起到良好的治疗效果。但是普通的藻酸盐敷料在弹性和吸收力方面仍有不足, 通过将无毒弹性蛋白酶抑制剂与藻酸盐敷料结合, J Vincent Edwards [12]团队成功增加了敷料的咬合力和弹性, 使藻酸盐敷料在保持吸收力的同时提高弹性。在糖尿病足溃疡早期, 藻酸盐敷料能够促进创面修复、缩短创面愈合时间, 提高疗效; 糖尿病患者血糖过高, 容易导致创面细菌增生, 在伤口敷料中加入抗菌成分, 可以提高敷料促进伤口愈合的作用, 利用高压氧联合银离子藻酸盐抗菌敷料治疗糖尿病足溃疡患者, 有助于抑制病菌增殖, 促进创面愈合, 缩短康复病程。但藻酸盐敷料需用另一块敷料加以固定, 有异味, 呈脓液样外观, 使用时需告知患者敷料的特征, 以免与伤口感染混淆, 增强患者的认同感。

3.2.3. 壳聚糖类

壳聚糖类敷料是一种以壳聚糖作为主要成分的天然生物敷料, 因具有良好的生物相容性、抑菌性、止血性被广泛应用于临床。壳聚糖是甲壳素经化学处理脱乙酰基后的多糖, 具有止血消炎的理化性质, 且毒性较低、免疫应答风险较弱。Saeed Ahmadi Majd [13]等人利用PVA/壳聚糖纳米纤维伤口敷料治疗糖尿病溃疡, 发现创面的表皮间隙长度和真皮病变长度减少, 该实验结果表明PVA/壳聚糖纳米纤维伤口敷料在糖尿病溃疡伤口愈合过程具有积极作用, 且该敷料具有良好的粘附性, 能与创面紧密贴合、减少污染、促进愈合, 进而达到抗感染的功效。此外, 李阳勇等[14]也发现壳聚糖敷料具有良好的透气性和吸水性, 可保持创面的湿润环境。避免因渗出液过多或伤口干燥导致的频繁换药, 减轻患者的痛苦。与其他

敷料相比,壳聚糖敷料在抑制感染方面有独特的优势,但壳聚糖存在强度较差,可纺性不佳等缺点,限制了壳聚糖敷料的发展,因此壳聚糖敷料较难适应临床上多样的创面伤口。

3.3. 新型合成敷料

3.3.1. 薄膜类

薄膜类敷料是由聚氨酯类材料和脱敏医用粘胶所构成的,可方便观察伤口变化。该类敷料通过紧密粘附于创口表面,有效保持创面的渗出液,因此能够提供利于伤口愈合的湿润环境,进而达到促进伤口愈合的效果,在临床治疗中有广泛的应用。Woan Sean Tan 等[15]将 SA 水解胶体干燥制备出的水胶体薄膜能够吸收创面的渗出物形成凝胶,创造一个对创面愈合来说不可或缺的潮湿环境。但此类敷料吸收渗透能力差、弹性低,在使用时存在一定的局限性。然而 Asif Ahmed 等[16]通过加入 GLY 作为增塑剂成功获得了柔软、有弹性的薄膜,解决了传统薄膜不易弯曲的问题,这使得该薄膜能够适用的部位更加广泛。唐睿[17]研发出的具有 PLGA-明胶-PLGA 三明治结构的多层复合薄膜材料,解决了明胶薄膜质地脆弱的问题,并且可以通过控制薄膜上药物缓释的时间,使其更加贴合糖尿病小鼠溃疡愈合的进程。但存在其粘性过高而造成的不适用于周围皮肤脆弱的创口的局限性。

3.3.2. 水凝胶类

水凝胶敷料是一种由高含水量的高分子凝胶组成的新型伤口敷料。水凝胶是一种高度交联、以水为分散介质的亲水性网络结构,具有改善创面微环境、减轻患者疼痛、提高愈合质量等特点。刘京等[18]在中药外洗治疗糖尿病溃疡的基础上制备出以羟甲基纤维素为基质的冰黄药凝胶敷料,为创面提供低氧、湿润且抑制细菌生长的微环境,从而促进创面的愈合。Jong-Seok Park 等[19]通过结合利用栗子蜂蜜(CH)和 CMC 水凝胶的优势,制作出的 CH-CMC 水凝胶具有很好的抑菌和杀菌作用,为创面提供一个洁净的微环境,同时在临床使用过程中,凝胶不会与患者的创面组织产生粘连作用,从而最大限度地避免了换药对患者创面新生组织的损坏。但由于其粘附性不高,故需要第二层材料固定。谢间英等[20]通过研究发现水凝胶在吸收创面渗出液后银离子敷料能够形成柔软的脂质水胶的凝胶组织,形成密闭的无大气氧环境,加速新生微血管增生,提升表皮再生能力及表皮细胞移动,促进创面愈合。虽然在不断的研究进程中,水凝胶类敷料流动性过强的问题有所改善,但无法固着在创口表面这一问题仍然有待解决。

3.3.3. 静电纺丝类

静电纺丝纳米纤维是运用静电纺丝技术制备的纳米级分子纤维,具有高比表面积、高孔隙率、良好的生物组织相容性等优点。静电纺丝纳米纤维的高性能使其在促糖尿病溃疡愈合方面有独特的优越性。Yan Liu 等[21]人采用先进技术,将生物活性小分子、大分子和细胞加载到纳米纤维中得到了具有透氧能力和细胞外基质(ECM)重建能力的纳米纤维敷料,可用于治疗糖尿病溃疡。通过在电纺材料中加入具有抗糖尿病、抗微生物和抗炎作用的小 ber 碱, Hadi Samadian 等[22]人制造出了含有黄连素的 CA/Gel 电纺纳米纤维毡,对糖尿病伤口愈合有很好的促进效果。虽然静电纺丝技术对控制药物释放、细胞培养等生物医学领域发挥了极为重要的作用,但制备纳米纤维的过程仍受到多种因素的干扰(如聚合物浓度、粘度、电压等)。如何稳定、大量、经济地制备纳米纤维材料仍是静电纺丝产业化的一大挑战。

4. 展望

糖尿病是一种严重终身性代谢疾病,会诱发严重的并发症,大约有 25%的糖尿病患者会发展成糖尿病溃疡。糖尿病溃疡的治疗需要全方位系统的合作,要做到早发现、早治疗,使患者血糖达标,最大可能地改善局部血流灌注,有效控制感染,以标准治疗为主,并根据每个患者的自身条件合理选择新型治

疗方法和合适的敷料,最大程度的减少截肢的可能,降低糖尿病足溃疡患者的致残率和死亡率。

目前敷料种类多样,各类新材料不断问世,但与真正意义上的理想敷料的目标相比还有一定的差距,大多数敷料的功能比较单一,不能同时具备抗炎,止血,抗菌,促进伤口愈合,防止敷料与伤口黏连等作用,对糖尿病溃疡的治疗效果也差强人意,因此未来新型敷料还需在复方药物治疗,多功能性敷料制备等方面进一步探索。为了满足日益增多的糖尿病溃疡患者的生理需求,我们需对现有的促糖尿病溃疡愈合材料进行更加深入的研究,制备出效果更好、安全性更高的新型多功能促糖尿病溃疡愈合的材料。

基金项目

2021 年度浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划,项目编号:2021R410036)。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J].中华糖尿病杂志,2019,11(2):92-108.
- [2] 袁佳沁,宋福晨,朱美冬,等.外泌体在糖尿病性溃疡中作用机制及应用的研究进展[J].实用临床医学杂志,2019,23(20):1-5.
- [3] 邸铁涛.中药丹黄散促愈糖尿病大鼠溃疡创面的机制研究[D]:[硕士学位论文].贵州:贵阳中医学院,2017.
- [4] Tuttolomondo, A., Maida, C. and Pinto, A. (2015) Diabetic Foot Syndrome: Immune-Inflammatory Features as Possible Cardiovascular Markers in Diabetes. *World Journal of Orthopedics*, **6**, 62-76. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.62>
- [5] Ma, Z.J., Li, Z.H., Shou, K.Q., et al. (2017) Negative Pressure Wound Therapy: Regulating Blood Flow Perfusion and Microvessel Maturation through Microvascular Pericytes. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 1415-1425. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3131>
- [6] 洪旺兵,刘名倬,郭光华.糖尿病足溃疡危险因素的研究进展[J].感染、炎症、修复,2020,21(4):242-244.
- [7] 贺万强,罗伟华,李磊,等.银离子敷料治疗糖尿病足溃疡的疗效观察[J].中国循证医学杂志,2016,16(5):510-512.
- [8] 刘丽楠,王素莉,程晨.胶原负载神经生长因子治疗糖尿病足溃疡临床观察[J].武警后勤学院学报(医学版),2017,26(5):421-423.
- [9] 葛云芝.医用胶原蛋白敷料对糖尿病足溃疡患者促愈的临床研究[D]:[硕士学位论文].天津:天津医科大学,2018.
- [10] Anatoly, B.S., Alexey, L.F., Marina, N.V., et al. (2019) Medical of Collagen and Collagen-Based Materials. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 506-516. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205170339>
- [11] 郑雪晶,郭文安,邱雪梅,等.海藻酸盐银离子敷料在老年糖尿病足溃疡中的应用[J].中国卫生标准管理,2019,10(5):165-166.
- [12] Edwards, J.V., Bopp, A.F., Batiste, S.L., et al. (2003) Human Neutrophil Elastase Inhibition with a Novel Cotton-Alginate Wound Dressing Formulation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **66**, 433-440. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10517>
- [13] Saeed, A.M., Mohammad, R.K., Seyed, J.M., et al. (2016) Application of Chitosan/PVA Nano Fiber as a Potential Wound Dressing for Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, **92**, 1162-1168. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.035>
- [14] 李阳勇,刘金玲,林少芒.壳聚糖伤口敷料治疗下肢静脉性溃疡临床疗效分析[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(22):88-89.
- [15] Woan, S.T., Palanisamy, A., Shiow, F.N., et al. (2019) Improvement of Diabetic Wound Healing by Topical Application of Vicenin-2 Hydrocolloid Film on Sprague Dawley Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2427-y>
- [16] Ahmed, A. and Boateng, J. (2018) Calcium Alginate-Based Antimicrobial Film Dressings for Potential Healing of Infected Foot Ulcers. *Therapeutic Delivery*, **9**, 185-204.
- [17] 唐睿.装载Klotho蛋白的多层复合纳米材料对于糖尿病溃疡的修复作用[D]:[硕士学位论文].重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2015.
- [18] 刘京,徐翌,王骁,等.冰黄药凝胶对糖尿病足溃疡创面疗效的研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(20):

- 4657-4660.
- [19] Jong, S.P., Sung, J.A., Sung, I.J., *et al.* (2017) Chestnut Honey Impregnated Carboxymethyl Cellulose Hydrogel for Diabetic Ulcer Healing. *Polymers (Basel)*, **9**, Article No. 248. <https://doi.org/10.3390/polym9070248>
 - [20] 谢间英, 林倩君, 黄柳齐. 银离子水凝胶在促进糖尿病足溃疡愈合中的应用及护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(20): 98-100.
 - [21] Liu, Y., Zhou, S.Y., Gao, Y.L., *et al.* (2019) Electrospun Nanofibers as a Wound Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14**, 130-143.
 - [22] Hadi, S.D., Sina, Z.R., Arian, E.M., *et al.* (2020) Electrospun Cellulose Acetate/Gelatin Nanofibrous Wound Dressing Containing Berberine for Diabetic Foot Ulcer Healing: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8312. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65268-7>