

## 压力性损伤治疗药物的研究进展

刘盼盼<sup>1</sup>, 韩晶<sup>1</sup>, 王爱敏<sup>1</sup>, 张晓春<sup>2</sup>, 张菊<sup>1,2\*</sup>

1. 青岛大学 护理学院, 山东 青岛 266071

2. 青岛大学附属医院 肿瘤内科, 山东 青岛 266061

**摘要:** 压力性损伤是临床常见并发症之一, 由压力、剪切力和摩擦力与多种内外因素共同作用下以皮肤、肌肉和皮下组织局限性损伤或坏死为特征的损伤。其病因复杂, 且易反复发作。目前临床上专用于压力性损伤的药物很少, 基于新药临床研究的高失败率, 在老药的原适应症以外开发新用途, 寻找现有药物的新适应症已成为极具吸引力的新策略, 因此, 从治疗压力性损伤新适应症药物角度, 对其临床相关药物的研究进展进行系统归纳总结, 以期为其临床治疗提供参考。

**关键词:** 压力性损伤; 新适应症; 药物

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2149-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.064

## Research progress on new indications drugs in treatment of pressure injury

LIU Pan-pan<sup>1</sup>, HAN Jing<sup>1</sup>, WANG Ai-min<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-chun<sup>2</sup>, ZHANG Ju<sup>1,2</sup>

1. School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 266071, China

2. Department of Medical Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266061, China

**Abstract:** Pressure injury is one of the common complication in clinic which is characterized as the tissue damage or necrosis in skin, muscles and subcutaneous tissue induced by the pressure, shear, friction, and various internal and external factors. The etiology of pressure injury is complex and easy to relapse. Now, there are few drugs for treatment of pressure injury in clinic. However, it is an attractive strategy to look for some new indications of conventional drug, basing on the high failure rate of studying new drugs. Therefore, the research progress on the new indications of conventional drug including the clinical or pre-clinical is systematically summarized in this paper, in order to provide reference for the clinical treatment of pressure injury.

**Key words:** pressure injury; new indications; drug

压力性损伤俗称压力性溃疡或褥疮, 在我国医院压力性损伤患病率高达 11.6%。其中老年住院患者占 10%~25%, 社区发生率约 50%, 其治疗费用高达 500~40 000 美元/年, 给社会及家庭带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。因此, 有效的预防和治疗压力性损伤已成为临床研究的热点之一。

压力性损伤以皮肤、肌肉和皮下组织局限性损伤和坏死为特征, 主要由压力、剪切力和摩擦力与多种内外因素共同作用下以局部组织缺血/再灌注

损伤为主引起的微循环破坏、氧化应激损伤、功能性毛细血管网密度减少以及大量细胞的凋亡, 最终导致局部组织溃疡或坏死<sup>[2]</sup>; 也因急性缺血/再灌注引起人体固有免疫系统和炎症介质的失衡, 造成中性粒细胞与 T/B 细胞介导的获得性免疫功能紊乱, 导致内皮细胞通透性增强, 中性粒细胞大量聚集与黏附, 释放各种细胞因子和黏附分子, 促进创面部位炎症细胞浸润及炎症网络逐级放大, 造成局部炎症反应<sup>[3-4]</sup>, 进一步加重组织损伤。

收稿日期: 2018-06-22

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81701838); 国家博士后面上项目 (2018M632628); 青岛市博士后应用项目

作者简介: 刘盼盼 (1995—), 女, 研究方向为专科伤口护理。E-mail: 1395286424@qq.com

\*通信作者 张菊, 女, 博士, 研究方向为压力性损伤的机制研究与药物治疗。E-mail: yongzhoutju@163.com

压力性损伤的治疗方法很多,但是由于其病因错综复杂,许多治疗方法的疗效并不确定,仅以改善患者症状为主。目前,针对压力性损伤局部处理方法主要包括生物敷料、基因治疗、细胞治疗、药物治疗等<sup>[5-6]</sup>,其中药物治疗是一种重要临床手段。目前,临床中专用于压力性损伤的药物很少,基于新药临床研究的失败率高,寻找现有药物的新适应症已成为极具吸引力的新策略。在老药的原适应症以外开发新用途,不仅限于现有已上市药物,还包含现处于临床前或临床研究中的潜在候选物。根据压力性损伤发病机制的不同,治疗药物主要分为促进血管再生、缓解氧化应激损伤、抑菌繁殖和调控免疫反应 4 大类。本文从药物新适应症的角度,对其临床相关药物的研究进展进行系统归纳总结。

## 1 促进血管再生的药物

压力性损伤由急性缺血/再灌注引起血管内皮细胞损伤及功能性毛细血管减少,而导致局部组织氧气和营养物质供应不足是推动病情发展,出现组织溃疡坏死的主要因素。因此,及时恢复局部组织血管微循环功能,促进血管内皮细胞增生、迁移,增加新生毛细血管密度成为治疗压力性损伤药物开发的主流思路之一。临床前研究或临床实验发现他扎罗汀和神经生长因子具有血管再生和组织修复的功能。

### 1.1 他扎罗汀

他扎罗汀是第 1 个受体选择性、第 3 代芳香维 A 酸类药物,选择性结合 RAR- $\beta$  和 RAR- $\gamma$  两种维 A 酸受体,具有抑制角质形成细胞增殖、诱导角质细胞分化、促进炎症消退、抑制白细胞活性的特性,临床主要作为银屑病、痤疮、角化异常以及毛囊皮脂腺等疾病的治疗<sup>[7-8]</sup>。

最新研究表明他扎罗汀也具有血管再生和组织修复的功能。他扎罗汀被表皮酯酶水解为活性代谢产物他扎罗酸,其选择性结合维 A 酸受体 (RAR- $\beta$ 、RAR- $\gamma$ ) 形成活化的他扎罗酸/受体复合物,后者与靶基因启动因子区域维 A 酸反应素 (RARE) 结合,直接调节血管内皮生长因子受体-3 (VEGFR-3) 转录,促进血管内皮细胞增殖、迁移,诱导内皮细胞分化及功能性毛细血管网络的形成,实现促进创面组织修复<sup>[9]</sup>;同时,他扎罗酸/受体复合物也与核转录因子蛋白结合(如核因子白介素 6),抑制局部组织中炎性因子的表达,从而发挥抗炎的功能<sup>[10]</sup>。

### 1.2 神经生长因子

神经生长因子 (NGF) 是最早被发现的神经营

养因子,具有营养神经元、促进中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和调控免疫内分泌系统的功能。最新研究发现 NGF 在伤口愈合中也发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。

在啮齿类动物模型局部用 NGF 处理伤口,发现 NGF 通过促进伤口上皮化,肉芽组织的形成,胶原蛋白的生成以及成纤维细胞的迁移,加快伤口愈合。临床中还将 NGF 用于治疗压力性损伤、静脉曲张和糖尿病溃疡等难愈合创面<sup>[12]</sup>。NGF 作用机制主要通过激活表皮细胞及真皮组织或内皮细胞与局部免疫细胞的增殖、分化,促进新生血管的形成,而不是直接作用于感觉神经末梢或免疫细胞表面 NGF 受体。但是,不能排除局部的 NGF 也有助于恢复受损皮肤交感神经支配的正常感觉,而周围神经末梢释放的神经肽对皮肤的营养也产生间接的有利作用<sup>[13-14]</sup>。

## 2 抑制氧化应激损伤药物

氧化损伤也是压力性损伤的主要成因之一,减少创面活性氧 ROS 释放量是促进慢性创面愈合的关键步骤。其中肉毒杆菌素和姜黄素因较强的抗氧化作用受到研究者的广泛关注。

### 2.1 肉毒杆菌素

肉毒杆菌毒素也被称为肉毒毒素或肉毒杆菌素,是由肉毒杆菌在繁殖过程中产生的一种多肽,内含有一种蛋白酶,能够抑制神经肌肉接头处神经递质乙酰胆碱的释放。目前肉毒杆菌毒素有 7 种 BTX 血清分型,其中 BTX-A 和 BTX-B 最常见,由于它具有神经阻断作用,已被应用于神经内科、眼科、整形和多种疾病的治疗中<sup>[15]</sup>。

日本科学家新发现肉毒杆菌素也能促进压力性损伤的愈合。在局部组织注射 BTX-A 或 BTX-B 后发现缺血/再灌注损伤局部组织中功能型毛细血管密度显著增加。其作用机制主要通过抑制血管内皮细胞和成纤维细胞的氧化应激反应,减少体内活性氧 ROS 的产生和细胞凋亡,抑制巨噬细胞和中性粒细胞的浸润。此外, BTX-B 也可以通过减弱内皮细胞内质网的压力改善损伤组织的功能<sup>[16-17]</sup>。

### 2.2 姜黄素

姜黄素是从姜科、天南星科中一些根茎中提取的一种化学成分,为二酮类化合物,具有降血脂、抗肿瘤、利胆、抗炎症和抗氧化作用<sup>[18]</sup>。

科学家新发现姜黄素也有助于治疗慢性伤口愈合。炎症反应长期存在是慢性创面如压力性损伤、

糖尿病足以及静脉溃疡等难以愈合的主要原因。姜黄素通过抑制机体形成前列腺素和白三烯素,抑制细胞转录因子 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[19]</sup>;由于姜黄素特殊的化学构造,通过调节 LPX 清除损伤过程中产生的游离反应自由基,同时激活体内细胞自我保护的信号通路,如核因子相关因子 2 (Nrf2),促进体内抗氧化剂谷胱甘肽的合成,保护细胞免于自由基的伤害,促进血管再生,利于胶原沉积<sup>[20]</sup>。

### 2.3 槲皮素

槲皮素是一类黄酮素分子,广泛存在于蔬菜、水果、茶和酒中,是最著名的膳食抗氧化剂之一。主要通过酚类化合物与自由基反应结合形成活性低的苯氧基自由基复合物。目前,槲皮素已被用于骨质疏松、癌症、肺和心血管等疾病治疗中<sup>[21]</sup>。氧化应激和炎症反应是影响伤口愈合的两个主要事件。因此,具有抗氧化和抗炎功效的槲皮素可以作为治疗压力性损伤的选择药物。最近研究证明,槲皮素通过结合胶原蛋白基质促进老鼠皮肤伤口的愈合,在缺血/再灌注动物模型中,槲皮素通过激活体内 MAPK 信号通路,抑制中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,减少促炎性趋化因子的释放<sup>[22-23]</sup>。

### 3 抑制细菌繁殖药物

压力性损伤创面为细菌敞开门户,同时皮肤坏死及血浆渗出为细菌繁殖提供了良好环境。人体免疫功能正常时,进入血中细菌迅速被血中单核细胞、嗜中性粒细胞等清除,而因代谢紊乱、免疫功能减低的压力性损伤病人,易引起败血症发生。因此,及时选用适当的抗菌药物是治疗压力性损伤的关键。

抗菌肽是生物体内产生的具有强抗菌作用的阳离子多肽,是皮肤先天免疫的重要组成成分。目前在皮肤中已开发 20 多种抗菌肽,其主要具有显著广谱抗菌、抗肿瘤,以及促进伤口愈合和调控机体免疫等特性<sup>[24-25]</sup>。

其中内源性抗菌肽多由不成熟的前肽经酶裂解成具有生物活性的成熟多肽。目前,LL-37 是迄今为止发现的唯一一种存在于人体的 Cathelicidin 类抗菌肽,是由其前肽 hCAP-18 经丝氨酸蛋白酶-3 和其他蛋白水解酶酶解后释放出有活性的 C 端片段。LL-37 除了直接杀菌作用外,还有调节免疫和炎症介质的释放,促进免疫细胞分化和趋化,中和内毒素以及抗肿瘤和促进伤口愈合的功能<sup>[26-27]</sup>,在损伤初期由于中性粒细胞和肥大细胞聚集激发一系列的抗菌肽产生,引起局部组织血管再生及角质细胞的

增殖,促进损伤部位的修复<sup>[28]</sup>。

### 4 调控免疫反应

压力性损伤的愈合是一个复杂过程,涉及到角质细胞、成纤维细胞、肥大细胞、神经细胞和 T 细胞等多种细胞参与。其中角质细胞、皮肤树突状细胞和 T 细胞组成皮肤重要的免疫细胞,在压力性损伤发生早期,活化的免疫细胞能释放细胞因子、趋化因子等维持皮肤免疫稳态。因此,有效调控创面的免疫微环境在治疗压力性损伤中也发挥着重要作用。

$\beta$ -葡聚糖是一种天然提取的多糖,主要来源于真菌、酵母、植物和藻类,属于一类生物效应调节剂。其具有抗感染、抗肿瘤与免疫调节等生物特性,其作用机制主要通过机体中 Dectin-1 等受体介导。当  $\beta$ -葡聚糖与 Dectin-1 受体结合后激发机体大量趋化因子的产生或激活其他免疫和非免疫反应<sup>[29]</sup>。

研究发现  $\beta$ -葡聚糖在伤口愈合过程中发挥着重要作用,局部应用  $\beta$ -葡聚糖可促进巨噬细胞刺激皮肤角质细胞或成纤维细胞的再上皮化,肉芽组织的形成。此外, $\beta$ -葡聚糖体外还有广谱抗菌的活性,可能与间接增强巨噬细胞吞噬细菌的功能有关。体外动物实验研究发现局部应用  $\beta$ -葡聚糖能够刺激组织再生,胶原沉积,内皮上皮化以及增强组织弹性<sup>[30]</sup>。临床前试验也证实了  $\beta$ -葡聚糖伤口愈合的功能<sup>[30-31]</sup>。同时  $\beta$ -葡聚糖还具有经济实惠,容易获取的优势。因此,在难愈合创面治疗中  $\beta$ -葡聚糖也是一种有效、安全、耐受性强、经济实用的理想药物选择。

### 5 结语

随着社会老龄化的加剧,压力性损伤的预防与治疗越来越受到重视。其中药物是治疗压力性损伤的重要临床手段。目前,临床中用于治疗压力性损伤的药物很少,除一些含有药物成分的敷料和含银与碘的外用消毒杀菌剂外,尚无真正意义上的治疗药物上市。一个新药的发现必然经历非药-类药-成药的转化历程。据统计,研发新药并成功上市需耗时 13~15 年,平均花费 20~30 亿美元,而老药具有经证实的药动学性质及安全性,“老药新用”策略将避免临床高失败率,降低研发成本,并缩短开发上市的时间。因此,开发用于压力性损伤的新适应症药物具有重要的临床意义。

目前,压力性损伤的新适应症药物也存有一些问题,如治疗压力性损伤的最佳药物浓度与原有适应症的浓度不一致;原有药物剂型不适用于创面修复以及药物的全身不良反应等这都是开发压力性损

伤新适应症药物考虑的因素。压力性损伤新适应症药物开发应以提高局部药物浓度,延长局部药物释放时间,保持创面湿润环境,减少药物不良反应为方向。以局部给药为主,应选用合适的药物载体,以减少其不良反应,保持局部有效药物浓度。可开发他扎罗汀水凝胶敷料局部给药剂型,提高局部疗效,同时避免造成局部皮肤刺激性。因此,结合临床伤口敷料,进一步探索适用于治疗压力性损伤的药物剂型,并开展临床研究。

#### 参考文献

- [1] 王 玲. 2014 版国际《压疮预防和和治疗: 临床实践指南》解读 [J]. 中国护理管理, 2016, 16(5): 577-580.
- [2] Sundin B M, Hussein M A, Glasofer S, *et al.* The role of allopurinol and deferoxamine in preventing pressure ulcers in pigs [J]. *Plas Reconstr Surg*, 2000, 105(4): 1408-1421.
- [3] Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, *et al.* The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 419.
- [4] Goh C C, Evrard M, Chong S Z, *et al.* The impact of ischemia-reperfusion injuries on skin resident murine dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(6): 1014-1019.
- [5] Westby M J, Dumville J C, Soares M O, *et al.* Dressings and topical agents for treating pressure ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD011947.
- [6] Dash B C, Xu Z, Lin L, *et al.* Stem cells and engineered scaffolds for regenerative wound healing [J]. *Bioengineering* (Basel), 2018, 5(1): E23.
- [7] Smith J A, Narahari S, Hill D, *et al.* Tazarotene foam, 0.1%, for the treatment of acne [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(1): 99-103.
- [8] Yeh L, Bonati L M, Silverberg N B. Topical retinoids for acne [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2016, 35(2): 50-56.
- [9] Al Haj Zen A, Nawrot D A, Howarth A, *et al.* The retinoid agonist tazarotene promotes angiogenesis and wound healing [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(10): 1745-1759.
- [10] Bikowski J B. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids [J]. *J Drugs Dermatol*, 2005, 4(1): 41-47.
- [11] Aarão TLS, de Sousa J R, Falcão ASC, *et al.* Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: review and update [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 939.
- [12] Schenck Karl, Schreurs Olav, Hayashi Katsuhiko, *et al.* The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E386.
- [13] Rocco M L, Soligo M, Manni L, *et al.* Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, doi: 10.2174/1570159X16666180412092859.
- [14] Chen J C, Lin B B, Hu H W, *et al.* NGF accelerates cutaneous wound healing by promoting the migration of dermal fibroblasts via the PI3K/Akt-Rac1-JNK and ERK pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 547187.
- [15] Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, *et al.* The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins [J]. *Toxins* (Basel), 2018, 10(5): E208.
- [16] Sekiguchi A, Motegi S I, Uchiyama A, *et al.* Botulinum toxin B suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model: possible regulation of oxidative and endoplasmic reticulum stress [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 90(2): 144-153.
- [17] Lee S H, Min H J, Kim Y W, *et al.* The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(2): 530-537.
- [18] Rahmani A H, Alsahli M A, Aly S M, *et al.* Role of curcumin in disease prevention and treatment [J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7: 38.
- [19] Liu J, Chen Z, Wang J, *et al.* Encapsulation of curcumin nanoparticles with MMP9-responsive and thermos-sensitive hydrogel improves diabetic wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(19): 16315-16326.
- [20] Yen Y H, Pu C M, Liu C W, *et al.* Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: the involvement of TNF- $\alpha$ , MMP-9,  $\alpha$ -SMA, and collagen [J]. *Int Wound J*, 2018, doi: 10.1111/iwj.12904.
- [21] Yin G, Wang Z, Wang Z, *et al.* Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions [J]. *Exp Dermatol*, 2018, doi: 10.1111/exd.13679.
- [22] Jin Y, Huang Z L, Li L, *et al.* Quercetin attenuates toosendanin-induced hepatotoxicity through inducing the Nrf2/GCL/GSH antioxidant signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, doi: 10.1038/s41401-018-0024-8.
- [23] Jangde R, Srivastava S, Singh M R, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 1211-1217.
- [24] Yang X, Yousef A E. Antimicrobial peptides produced by *Brevibacillus* spp: structure, classification and bioactivity: a mini review [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(4): 57.
- [25] Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2014, 7(5): 545-594.

- [26] Lozeau L D, Grosha J, Kole D, *et al.* Collagen tethering of synthetic human antimicrobial peptides cathelicidin LL37 and its effects on antimicrobial activity and cytotoxicity [J]. *Acta Biomater*, 2017, 52: 9-20.
- [27] Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, *et al.* The human cathelicidin LL-37-A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(3): 546-566.
- [28] Grönberg A, Mahlapuu M, Stähle M, *et al.* Treatment with LL-37 is safe and effective in enhancing healing of hard-to-heal venous leg ulcers: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(5): 613-621.
- [29] Grip J, Engstad R E, Skjæveland I, *et al.* Beta-glucan-loaded nanofiber dressing improves wound healing in diabetic mice [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 121: 269-280.
- [30] Majtan J, Jesenak M.  $\beta$ -Glucans: multi-functional modulator of wound healing [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): E806.
- [31] van den Berg L M, Zijlstra-Willems E M, Richters C D, *et al.* Dectin-1 activation induces proliferation and migration of human keratinocytes enhancing wound re-epithelialization [J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1/2): 49-54.