

纳米材料在老年糖尿病创面感染的研究进展*

刘逸然¹ 白雪² 任辉¹ 郭宝锋^{1*}

¹吉林大学中日联谊医院整形外科, 长春 130033; ²吉林大学基础医学院病理生理学系, 长春 130021

[摘要] 老年糖尿病创面感染是糖尿病的严重并发症之一, 以糖尿病足溃疡合并感染最为常见。老年人常因自身免疫功能受损、糖尿病病程长等, 导致感染创面不易控制从而增加医疗成本、住院时间, 以及较高的截肢率、死亡率。因细菌耐药, 使用抗生素的临床效果已无法满足老年糖尿病创面感染的治疗需求。新型纳米材料因其具有良好的生物相容性、靶向性、可控释放和低毒性等特点, 在抗菌治疗中具有广阔的应用前景。本文对纳米材料在老年糖尿病创面感染的抗菌机制及研究进展作一综述, 为老年糖尿病创面感染的治疗打开新视野。

[关键词] 老年糖尿病; 糖尿病足溃疡; 创面感染; 纳米材料

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.020

Nanomaterials in wound infection care for senile diabetes: current research and developments

Liu Yiran¹, Bai Xue², Ren Hui¹, Guo Baofeng^{1**}

¹Department of Plastic Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033; ²Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021

** Corresponding author: Guo Baofeng, email: gbf@jlu.edu.cn

[Abstract] Wound infections in elderly diabetic patients represent a severe complication of diabetes, with diabetic foot ulcers being the most common manifestation. Due to impaired immune function and the prolonged course of the disease, elderly patients often struggle to control wound infections, leading to increased medical costs, extended hospital stays, higher rates of amputation and mortality. As bacterial resistance becomes more prevalent, traditional oral or intravenous antibiotics are increasingly ineffective in treating wound infections in elderly diabetic patients. In contrast, emerging nanomaterials offer promising prospects in antibacterial therapy, owing to their superior biocompatibility, targeted action, controlled release, and low toxicity. This article reviews the latest research on the antibacterial mechanisms of nanomaterials and explores their potential as a novel strategy for treating wound infections in elderly diabetic patients.

[Key words] Senile diabetes; Diabetic foot ulcer; Wound infection; Nanomaterials

糖尿病是我国第一大慢性疾病, 患病率正逐年上升。预测结果表明, 我国 60 岁及以上人群糖尿病死亡率将较 2019 年增加 1.16 倍^[1]。糖尿病足溃疡 (Diabetic foot ulcer, DFU) 是糖尿病的严重并发症之一, 主要表现为高血糖引起的循环系统尤其是下肢血管内病变, 以及过多糖基化终末产物 (Advanced glycation end products, AGEs) 引起的神经系统病变, 是老年糖尿病创面感染最常累及的部位。DFU 创面合并感染在我国发生率约为 31.6%, 其中, 60% 感染的足部溃疡或早或晚发展成下肢截肢, 由此产生的治疗费用已超过许多常见癌症的医疗费用, 严重威胁老年糖尿病患者的生活质量和身心健康^[2]。目前, 针对老年糖尿病创面感染的治疗方式以抗生素为主, 但抗生素应用过程中仍面临许多挑战^[3]。比如: 细菌形成的生物

膜阻碍抗生素进入病原体, 混合菌株感染使抗生素的选择成为难题, 细菌耐药等^[4]。纳米材料因其具有良好生物组织相容性、释放可控性、低毒性等特点, 已经应用于生物学、医学、材料科学等多个领域^[5]。纳米颗粒可以保护抗生素不被酶解, 促进药代动力学, 防止药物渗漏到预期位置以外的位置, 是局部递送及增加局部药物渗透的理想选择, 基于这些优势, 纳米材料已成为糖尿病创面感染治疗的研究热点。依据其材料特性分为无机、有机以及金属有机框架纳米材料^[6]。本文主要对纳米材料在老年糖尿病创面感染的抗菌机理及研究进展作一综述, 以为老年糖尿病创面感染的治疗提供新的方向及选择。

1 无机纳米材料

无机纳米材料涵盖多种类型, 例如金属纳米

收稿日期: 2024-08-23 修回日期: 2024-10-16 录用日期: 2024-10-17

* 吉林省科技厅重点研发项目 (20240305043YY)

** 通信作者: 郭宝锋, 电子邮箱 gbf@jlu.edu.cn

颗粒、碳纳米颗粒等。无机纳米材料的常见作用机制包括：增加反应活性氧（Reactive oxygen species, ROS）释放，扩展与细菌相互接触面积，强化与蛋白质巯基相互作用，金属离子对细胞壁和细胞膜的直接破坏作用，在光或磁场的驱动下控药释放，以达到局部高能抗菌的作用等^[7]。

1.1 金属纳米材料

银纳米颗粒（Ag nanoparticles, AgNPs）具有强大的抗菌效力，主要归因于其扩展表面区域的性质。AgNPs 牢固地锚定到病原菌的细胞壁，并扩展其表面区域，增加了其穿透细菌细胞壁、细胞膜的能力，进而扰乱细胞膜的功能。穿透细胞后 AgNPs 释放银离子，银离子与细胞中的 DNA 相互作用促使 DNA 失去复制能力，从而引发细菌死亡。有研究发现，银离子能与含巯基蛋白质发生反应，通过激活 c-Jun N-末端激酶途径促进细胞凋亡并诱导促炎症的转录细胞因子释放，提高 ROS 水平并阻遏线粒体呼吸链酶的合成，进而导致细菌死亡^[8]。AgNPs 不仅对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌等有抗菌作用。对多重耐药菌株亦具有杀伤作用，如对多药耐药的铜绿假单胞菌、对红霉素耐药的化脓性链球菌和对氨苄青霉素耐药的大肠杆菌 O157:H7 等^[9]。DFU 感染体内外的抗菌实验证实，AgNPs 可以通过其固有的抗菌特性或作为抗菌药物的载体来治疗感染。AgNPs 对 DFU 分离菌株具有浓度依赖性的生长抑制作用，AgNPs 的最低抑菌浓度和最低杀菌浓度能有效破坏 DFU 分离菌株的预成型生物膜^[10]。

铜纳米颗粒（Cu nanoparticles, CuNPs），通过直接接触病原菌，导致病原菌细胞膜受损^[11]。铜离子穿透细胞膜，靶向 DNA，加速 DNA 断裂及损伤，进而促使细菌死亡。大量研究已经证实，CuNPs 可有效抑制或杀死多种病原微生物，包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌等，同样在多重耐药细菌的感染中仍然有效。在糖尿病小鼠皮肤创面模型中，CuNPs 可以使铜离子缓慢释放，降低细胞毒性并增强细胞迁移，提高抗菌效率^[12]。在 CuNPs 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）菌株抗菌作用的研究发现，CuNPs 能完全杀死 10^7 cfu 的 MRSA^[13]。耐药的 MRSA ST398、产广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌和产广谱金属 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌仍然对 CuNPs 治疗敏感，接触 CuNPs 2 h 后病原菌数量少于 10^3 cfu^[14]。这些实验都充分地证明了，不论是在药物敏感菌株还是在耐药菌株中，CuNPs 均表现出高效的抗菌作用^[15]。

金纳米颗粒（Au nanoparticles, AuNPs）具有高度生物相容性和独特的光学特性（局域表面等离子体共振），能通过光热杀菌，在医疗诊治中广泛应用。AuNPs 对包括耐药细菌在内的病原体具

有很强的杀菌作用。AuNPs 通过抑制高血糖时脂质过氧化和 ROS 的产生来增加抗氧化防御酶，起到对小鼠糖尿病创面的有效治疗作用^[16]。在一项研究中，溶菌酶封端的金纳米簇（Lysozyme capped gold nanoclusters, AuNC-L）由氨苄青霉素（Ampicillin, Amp）表面功能化，从而制备出高效抗菌材料 AuNC-L-Amp^[17]。该材料恢复了 MRSA 对氨苄青霉素的敏感性，并增强了对非耐药菌株的抗菌活性。这种混合体的局部应用可以治疗大鼠糖尿病伤口的 MRSA 感染^[18]。

1.2 碳纳米材料

碳纳米材料的主要抗菌机制可能是通过其表面电荷及官能团影响细菌生长分裂、基因表达、诱发光动力等。通过抑制细菌黏附，导致细胞结构解体，破坏 DNA 和蛋白质合成，引起细胞内物质过氧化以及呼吸链损伤等最终造成细菌细胞死亡^[19]。改良氧化石墨烯基伤口敷料可以通过修饰微 RNA miR-21 促进 DFU 伤口愈合^[20]。目前碳纳米材料已广泛应用于临床抗菌治疗，例如，通过中介连接物将抗菌肽乳酸链球菌肽（Nisin）与碳纳米管联通，使乳酸链球菌肽抗菌活性提高 7 倍，对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希氏菌等均有抑制作用。

2 有机纳米材料

有机纳米材料制备方法简单，并且种类繁多，例如水凝胶、壳聚糖及共轭分子材料等。有机纳米材料具有良好的组织相容性、稳定性、降解性及安全性。当有机纳米材料包裹抗生素后，可协助抗生素逃脱蛋白酶的降解，维持稳定释放同时降低非特异性递送。

2.1 聚合物类有机纳米材料

聚合物类的有机纳米材料的特点是抗菌活性高，保湿性好，具有良好的生物相容性。常见的有两种：水凝胶和壳聚糖，两者也可联合使用。

水凝胶是一种亲水性聚合物链，可以经由化学或物理方式交联构成二维网格或多维网络结构，因其溶胀性的特性，可以在凝胶内存储大量的水而不被轻易溶解，可负载多种类型的分子。水凝胶的大小、形状、含水量可以控制药物的释放剂量和速度。有研究合成了一种与细胞外基质结构相似的新型水凝胶敷料，通过敷料包裹白细胞介素-4（Interleukin 4, IL-4）等炎症介质调控高糖环境下巨噬细胞分化，诱导其分化为抗炎的 M2 巨噬细胞^[21]。同时水凝胶能通过调节炎症相关的信号通路与调控炎症反应强度，进而增加糖尿病鼠感染创面的抗菌能力^[22]。明胶甲基丙烯酰胺水凝胶 GelMA 能够在促炎症条件下抑制肿瘤坏死因子- α ，从而加速创面愈合^[23]。

壳聚糖是由 N-乙酰基-葡萄糖胺和 D-葡萄糖胺构成，常从甲壳类动物（虾、蟹）中提取，是材料科学及医学中比较常用的包封药物载体。壳聚

糖通过自身所特有的正电荷破坏细菌细胞壁, 从而赋予其抗微生物能力。有研究采用十二烷基衍生物和席夫碱交联的壳聚糖水凝胶、WS2 纳米片和环丙沙星, 制备了一种近红外光响应的敷料 HG1-CW^[24]。壳聚糖赋予了水凝胶正电性, 同时结合水凝胶的大孔特性和烷基链官能团使得水凝胶能俘获和限制住细菌。在近红外光 (Near-infrared, NIR) 的照射下, WS2 纳米片可释放大量的热能, 并在创面处触发按需释放的环丙沙星, 最终促使细菌死亡。抗菌试验表明壳聚糖水凝胶对金黄色葡萄球菌感染的糖尿病小鼠伤口具有出色的杀菌效果。

2.2 共轭分子有机纳米材料

共轭聚合物因具有交替单键和双键结构使其分子具有共轭特性, 进而形成了具有共轭骨架的分子材料, 其具有表面修饰多样性、分散效果好性、光谱可调节性等特征。具有良好的导电性和光吸收性, 高效地将光能转化为热能, 已成为新型纳米技术光热治疗 (Photothermal therapy, PTT) 的新兴材料。PTT 通常利用具有光热转换作用的纳米试剂将照射的 NIR 能转化为热能, 并在目标病变部位聚焦, 利用其产生的大量热能达到抑制甚至杀灭病灶微生物的目的, 而较少损伤周围正常组织。PTT 抗感染治疗时, 不区分耐药菌株或敏感菌株, 因其直接利用高效热能杀伤病原微生物, 故不会引发耐药菌株的产生和变异。其次 PTT 直接将 NIR 聚焦照射在目标感染部位, 不必依赖血液运输, 故而可以克服传统抗生素给药途径作用局限性以及糖尿病患者血管狭窄或阻塞所造成的抗生素运输低效的弊端。在糖尿病创面感染的小鼠模型实验中, 使用基于共轭小分子纳米材料聚多巴胺 (Polydopamine, PDA) 的共轭分子纳米材料介导 PTT 治疗后, 抗菌效果十分显著, 同时对周围组织无明显损伤, 为难治性糖尿病创面感染的治疗打开新视野^[25]。

3 金属有机框架纳米材料

金属有机框架 (Metal organic frameworks, MOFs) 纳米材料, 由有机配体和金属离子组成, 其具有较大的比表面积, 高效的运载能力和优异的生物相容性等特点。MOFs 通常作为释药载体, 在对应 pH 值或光响应下释放药物, 同时释放出具有抗菌活性的金属离子或有机配体, 与药物一同发挥抗菌活性, 增强抗菌效应还可以减少抗菌药物的用量或减慢其耐药性的产生。近年来研究人员合成多种具有高效抗菌的 MOFs, 并在体内外实验中证实其抗菌作用, 例如 AuNCs @ 铝基 MOFs——AuNCs@ AIF-8, 携带 AuNCs 药物在光诱导下对金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌的杀菌效果达 100%^[26]; 结合了铁氧化物、聚丙烯酸、锌基 MOFs 和环丙沙星的多层复合材料——Fe₃O₄@ PAA @ ZIF-8@ CIP, 携带的环丙沙星在对应 pH 值响应

下对金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌的杀菌作用比单独应用环丙沙星抗菌作用强^[27]; 以镍为金属中心的 MOFs——Ni-MOF 在合适浓度下, 对于 MRSA 的生物膜形成有高达 81.79% ± 0.785% 的抑制率, 半抑制浓度 (Half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 值为 (15.19 ± 1.41) μg/mL^[28]。MOFs 在 DFU 创面感染抗菌治疗具有深远意义。一种以锌和钼为有机骨架的多功能膜, 同时添加了酚红。该膜能够单向且不可逆地排出伤口渗出液, 创造抗菌环境, 同时利用酚红的变色特性可以监测创口的愈合情况, 为 DFU 的治疗干预提供了新的思路^[29]。

4 展望

由于老年糖尿病创面感染病理机制复杂, 体外细菌交叉感染等多种效应下使得老年糖尿病创面感染的恢复变得极具挑战性。现有的纳米材料在治疗糖尿病创面感染时仍有局限性, 如金属纳米材料模糊不清的生物毒性, 导致其应用安全性下降; 糖尿病患者自身血管狭窄或阻塞造成抗菌药物运输受阻, 使得纳米包封抗菌药物递送治疗方案在糖尿病创面感染时治疗效果不理想; 共轭分子纳米材料光热效能在体内转化率低等问题。在未来, 这些都是研究人员的重要研究方向, 以期利用先进技术制备出具有多项功能的纳米体系, 在提高老年糖尿病创面感染治疗率的同时克服纳米材料的局限性。

参考文献

- [1] 丁峰峰, 闫春娟, 郭鹏, 等. 中国 2009~2019 年 ≥60 岁居民糖尿病死亡率趋势分析及预测[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(3): 265-270.
Ding F F, Yan C J, Guo P, et al. Trend analysis and prediction of diabetes mortality in persons ≥60 years old in China from 2009 to 2019[J]. Int J Geriatr, 2023, 44(3): 265-270.
- [2] Richard J L, Sotto A, Lavigne J P. New insights in diabetic foot infection[J]. World J Diabetes, 2011, 2(2): 24-32.
- [3] Boulton A J, Armstrong D G, Albert S F, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1679-1685.
- [4] Edwards R, Harding K G. Bacteria and wound healing[J]. Curr Opin Infect Dis, 2004, 17(2): 91-96.
- [5] Zhang C, Zhou X, Zhang H, et al. Recent progress of novel nanotechnology challenging the multidrug resistance of cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 776895.
- [6] Baranwal A, Srivastava A, Kumar P, et al. Prospects of nanostructure materials and their composites as antimicrobial agents[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 422.
- [7] Nisar P, Ali N, Rahman L, et al. Antimicrobial activi-

- ties of biologically synthesized metal nanoparticles: an insight into the mechanism of action [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2019,24(7):929-941.
- [8] Marson B A, Deshmukh S R, Grindlay D, et al. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics [J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B (11):1409-1415.
- [9] Rai M K, Deshmukh S D, Ingle A P, et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria [J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 112 (5): 841-852.
- [10] Thanganadar Appapalam S, Paul B, Arockiasamy S, et al. Phytofabricated silver nanoparticles: discovery of antibacterial targets against diabetic foot ulcer derived resistant bacterial isolates [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,117:111256.
- [11] Grass G, Rensing C, Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(5):1541-1547.
- [12] Xiao J, Zhu Y, Huddleston S, et al. Copper metal-organic framework nanoparticles stabilized with folic acid improve wound healing in diabetes [J]. *ACS Nano*, 2018,12(2):1023-1032.
- [13] Noyce J O, Michels H, Keevil C W. Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment [J]. *J Hosp Infect*, 2006,63(3):289-297.
- [14] Steindl G, Heuberger S, Springer B. Antimicrobial effect of copper on multidrug-resistant bacteria [J]. *Wien Tierarztl Monat*, 2012, 99: 38-43.
- [15] Maniprasad P, Santra S. Novel copper (Cu) loaded core-shell silica nanoparticles with improved Cu bioavailability: synthesis, characterization and study of antibacterial properties [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012,8(4): 558-566.
- [16] Barathmanikant S, Kalishwaralal K, Sriram M, et al. Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2010,8:16.
- [17] Kalita S, Kandimalla R, Bhowal A C, et al. Functionalization of β -lactam antibiotic on lysozyme capped gold nanoclusters retrogress MRSA and its persists following awakening [J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):5778.
- [18] Meng H, Zhao Y, Cai H, et al. Hydrogels containing chitosan-modified gold nanoparticles show significant efficacy in healing diabetic wounds infected with antibiotic-resistant bacteria [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1539-1556.
- [19] Ferreira R L, Jr W M, Souza L, et al. Harnessing efficient ROS generation in carbon dots derived from methylene red for antimicrobial photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023,6(10):4345-4357.
- [20] Chen X, Peng Y, Xue H, et al. MiR-21 regulating PVT1/PTEN/IL-17 axis towards the treatment of infectious diabetic wound healing by modified GO-derived biomaterial in mouse models [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022,20(1):309.
- [21] 蔡雪芹. 基于巨噬细胞免疫应答机制构建新型多糖复合水凝胶治疗糖尿病溃疡的基础研究 [D]. 天津:天津医科大学,2017.
Cai X Q. Fundamental study on the construction of novel-polysaccharide hydrogel based on macrophage-immune response mechanism for diabetic ulcer [D]. Tianjing: Tianjing Medical University,2017.
- [22] Zhou Z, Deng T, Tao M, et al. Snail-inspired AFG/GelMA hydrogel accelerates diabetic wound healing via inflammatory cytokines suppression and macrophage polarization [J]. *Biomaterials*, 2023,299:122141.
- [23] Donaldson A R, Tanase C E, Awuah D, et al. Photocrosslinkable gelatin hydrogels modulate the production of the major pro-inflammatory cytokine, TNF- α , by human mononuclear cells [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018,6:116.
- [24] Yang N, Zhu M, Xu G, et al. A near-infrared light-responsive multifunctional nanocomposite hydrogel for efficient and synergistic antibacterial wound therapy and healing promotion [J]. *J Mater Chem B*, 2020,8(17): 3908-3917.
- [25] 赵妍. 基于生物相容性良好的纳米材料的光热治疗在糖尿病创面感染方面的应用探究 [D]. 天津:天津医科大学,2019.
Zhao Y. Application exploration of photothermal therapy-based on good biocompatible nanomaterials for diabetic wound infection [D]. Tianjing: Tianjing Medical University, 2019.
- [26] Hui S, Liu Q, Huang Z, et al. Gold nanoclusters-decorated zeolitic imidazolate frameworks with reactive oxygen species generation for photoenhanced antibacterial study [J]. *Bioconj Chem*, 2020,31(10):2439-2445.
- [27] Esfahanian M, Ghasemzadeh M A, Razavian S. Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{PAA}@ \text{ZIF-8}$ for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019,47(1): 2024-2030.
- [28] Raju P, Ramalingam T, Nooruddin T, et al. In vitro assessment of antimicrobial, antibiofilm and larvicidal activities of bioactive nickel metal organic framework [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2020, 56(1):101560.
- [29] Liu R, Xi P, Yang N, et al. Multifunctional janus membrane for diabetic wound healing and intelligent monitoring [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(32): 41927-41938.