糖尿病足

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001068

糖尿病足的生物蛆虫疗法

王 伟，王爱萍

（中国人民解放军第 454 医院内分泌科，南京 210002）

【摘 要】随着生活水平的提高及生活方式的转变，糖尿病的患病率逐年上升，目前已影响全世界 3.82 亿人，成为危害人类健康及降低生活质量的主要疾病。据预测，到 2035 年，糖尿病患病人群将飙升至 5.92 亿，其中 15%~20%的糖尿病患者会在其一生中发生足溃疡，由糖尿病足溃疡引起的截肢已成为非外伤性截肢的首要病因和高死亡率的重要原因。对糖尿病足的治疗来说，清创是至关重要的一个环节，清除坏死组织后才能更快地加速创面愈合。生物蛆虫疗法早在几百年以前就用于创面的清创，在清创过程中具有抗感染、促进创面生长的作用，其具体机制尚未明确。

【关键词】糖尿病足溃疡；生物蛆虫疗法；清创；抗感染；促生长

【中图分类号】R586.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-06-23

Maggot debridement therapy for diabetic foot ulcers

Wang Wei, Wang Aiping

(Department of Endocrinology, PLA 454 Hospital)

【Abstract】With the improvement of lifestyle, the prevalence of diabetes increased year by year. It has affected 382 millions people around the world and has become a hazard to human health. It is predicted that the population of diabetic patients will soar to 592 million by 2035, about 15% to 20% diabetic patients will suffer from foot ulcers in their lifetimes. Amputation caused by diabetic foot ulcers has become an important reason for the primary cause of non traumatic amputation and mortality. Debridement is very important for the treatment of diabetic foot ulcers, it could accelerate wound healing by removing necrotic tissues. Maggot debridement therapy was used for wound debridement hundreds years ago, and played the vital role in anti-infection and promotion of wound healing during debridement; but the specific mechanisms are still unclear.

【Key words】diabetic foot ulcers; maggot debridement therapy; debridement; anti-infection; promotion of wound healing

随着人口老龄化的增长、生活水平的提高及生活方式的转变，糖尿病患病人数逐年飙升，随之而来的糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcers，DFUs）患病率也逐年升高，成为糖尿病的严重并发症，由 DFUs 引起的截肢已成为非外伤性截肢的首要病因和高死亡率的重要原因。由于 DFUs 需要投入大量的医疗及社会资源，给社会和家庭带来沉重的负担。

作者介绍：王 伟，Email：95409000@qq.com，
研究方向：糖尿病足生物蛆虫。

通信作者：王爱萍，女，主任医师，临床医学博士。解放军第 454 医院内分泌科主任，糖尿病足中心主任。中国糖尿病学分会足病学组全国委员、江苏省糖尿病协会糖尿病足学组副组长、国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会常务委员、IUA 会员。率领团队每年救治重症糖尿病足病人超过千人。开展糖尿病足诊治培训班数年、迄今已培训内分泌科医生护士超过 2 000 人次。发表论文、获军队重点课题资助。2015 年访学于美国哈佛医学院附属 BIDMC 医学中心和 Joslin 糖尿病中心，针对糖尿病足病的预防和治疗进行了为期半年的专项培训，旨在把世界先进的糖尿病足治疗理念导入中国，为广大患者服务。

基金项目：解放军第 454 医院研究基金资助项目（编号：10Z014）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1040.002.html（2016-12-15）

1 DFUs 简介

DFUs 是指糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和（或）深部组织的破坏[1]。其中 15%~20%的糖尿病患者会在其一生中发生足溃疡，每年有大量患者因 DFUs 截肢，给社会和家庭带来沉重的经济负担[2-3]。对于糖尿病足的治疗来说，清创是首要步骤[4]。清创是指应用外科手术、高压流体灌溉、超声波雾、自我分解或酶制剂分解等方法来清除开放或感染伤口内的异物，切除坏死、失活或严重污染的组织，使之尽量减少污染，甚至变成清洁伤口，达到一期愈合的目的，有利于受伤部位功能和形态的恢复[5]。清创的关键是清除无活力的感染组织，包括

坏死的骨质和溃疡周围的胼胝，直到出现新鲜健康的组织边缘，从而达到控制感染、促进创面愈合的目的。DFUs 常由于坏死组织与正常组织界限不清、缝隙或深部窦道的存在等原因而成为生物蛆虫清创的良好适用证。

2 生物蛆虫清创治疗简介

生物蛆虫清创治疗（maggot debridement therapy，MDT）又称蛆虫清创、生物清创或幼虫清创，是指利用医用蛆虫帮助清理溃烂伤口，吃掉阻碍伤口复原的坏死组织和细菌的一种自然生物疗法[6]。据报道，早在几百年以前蛆虫就已经用于伤口清创[4]，后来由于抗生素的广泛应用，MDT 治疗逐渐退出历史舞台。21 世纪，由于滥用抗生素导致耐药菌出现，新一代医生开始减少抗生素使用，重新青睐自然生物疗法，使蛆虫疗法重新回到人们的视线[7]，尤其是在耐多药金黄色葡萄球菌及其他耐药菌感染创面应用广泛[8]。

2.1 蛆虫的选择

蝇类约有 12 000 种，属昆虫纲双翅目，为全变态发育，分为卵、幼虫、蛹、成虫 4 期。临床上蛆虫治疗就是将蝇的幼虫（即蛆虫）放置于创面。蛆虫的口器中有一对下颚，可使其紧密贴附于组织并刮食组织。由于蝇卵被大量细菌污染，直接应用会引起感染，必须应用无菌蝇蛆。有一些种类的蝇蛆会侵袭创缘或体表黏膜，导致蝇蛆病，因此并非所有蝇蛆均可使用。目前临床上最常用的是丝光绿蝇的幼虫，这种蛆虫是严格腐生，对健康组织不会产生伤害[9]。

2.2 无菌蛆虫的制备

由于带菌蝇蛆消化道内的细菌极难清除，因此，无菌蝇蛆的制备必须从蝇卵开始消毒。蝇卵用 0.1%升汞、25%乙醇和 0.05%盐酸浸泡 5 min，幼虫孵出后置于无菌环境中，用无菌食物饲养。幼虫虫体消毒法：将 3 日龄幼虫按以下顺序消毒：3.5%甲醛生理盐水溶液，5 min→2%双氧水溶液，3 min→5%碘伏溶液，3 min→5%含氯消毒液，5 min→75%乙醇，3min，这种消毒方法对蛆虫活力不会产生明显影响[10]。

2.3 创面处理

创面处理流程：①伤口准备：蛆虫生长需要潮湿的环境，对干燥的创面用无菌敷料覆盖数天。②创面准备好后，将水凝胶敷料贴于健康皮肤上以保护健康皮肤，同时露出创面。③将蛆虫置于无菌纱布上，5~10 条/cm^2，将纱布反转盖于创面，用防水胶密封纱布的周缘。④最后用无菌纱布覆盖，保证有空气流通，否则会因缺氧导致蛆虫死亡。⑤每日更换敷料、检查伤口，3 d 后去除蛆虫，如创面仍有坏死组织及感染表现，可以再次行蛆虫清创治疗[11]。

3 生物蛆虫治疗的作用机制

大量研究表明，MDT 在创面的治疗过程中可发挥抗感染、促生长及清创的作用，但具体机制尚需进一步探索。

3.1 抗感染作用

DFUs 创面常定植各种细菌，包括葡萄球菌、铜绿假单胞菌、链球菌及各种大肠杆菌等。细菌数量的增加会影响创面愈合，如果伤口感染耐药菌更会加剧创面恶化。因此，抗感染是促进创面愈合的一个重要因素。MDT 的抗感染作用可使感染得到更快的控制[12-13]。2000 年 Thomas[14]研究显示 MDT 对多种细菌感染，尤其是对多种抗生素耐药的金黄色葡萄球菌效果好。2011 年，Wang 等[15]针对 24 例 DFUs 患者的研究显示，MDT 能有效减少细菌数量，尤其是革兰阳性细菌的数量，从而大大减少抗生素的使用时间及住院费用。但是，目前针对 MDT 抗感染的确切机制尚不清楚，可能涉及以下几种：①蛆虫对伤口坏死组织内细菌的摄取和消化使感染和气味减轻，从而防止再感染[16]。②蛆虫的运动可能刺激创面产生浆液性渗出物，同时蛆虫本身也会产生分泌物，通过增加对细菌的引流发挥抗感染作用[8,17]。③另外一些学者认为蛆虫抗感染这一过程更加复杂，蛆虫分泌物在抗感染方面可能发挥更重要的作用[18]。研究表明，蛆虫分泌物包含各种碱性成分，如碳酸氢钠等，通过改变创面 pH 为酶发挥作用提供一个最佳环境，同时也使得许多细菌无法在创面定植。此外，蛆虫分泌物还包含多种杀菌物质，如尿囊素、尿素、苯乙酸、碳酸氢钙等，对多种细菌，尤其是对多重耐药的金黄色葡萄球菌有良好的杀菌作用[19]。④蛆虫分泌物/排泄物含有抗菌物质：作为蛆虫天然免疫的一部分，在感染环境中，蛆虫可释放多种抗菌物质，如某些肽类、杀菌剂等[20-23]，进而清除创面感染的细菌，发挥抗感染作用。体外研究表明，从蛆虫分泌物中提取到一种耐热的蛋白酶抑制物，具有很强的抗菌活性[24-25]。⑤蛆虫分泌物/排泄物可降解已形成的细菌生物膜及阻碍细菌生物膜的形成。蛆虫分泌物/排泄物可通过降解一些参与细菌生物膜形成的因子来干扰表皮葡萄球菌生物膜的形成，从而增加细菌对抗生素和宿主免疫系统的敏感性[26-29]，从而发挥清除细菌的作用。

3.2 促生长作用

研究显示，与对照组相比，MDT 组不仅伤口面积（达到-1.38 cm^2/周）进行性缩小，创面周长和容积也会有相应的变化，伤口愈合率达 0.20 cm^2/周，明显快于对照组，说明 MDT 在 DFUs 的治疗中有良好的清创和促进生长作用[15]。另一项针对多种慢性创面的对比研究结果也发现，在用蛆虫治疗 4 周后创面全部愈合，而用传统清创方法治疗 5 周后，创面仍可见坏死组织及渗出物[30]。另外几篇报道也指出，蛆虫治疗可促进创面肉芽组织生长，从而促进创面愈合[31-33]。MDT 促生长作用的机制尚不完全清楚。除上述的蛆虫可通过清除坏死组织及渗出物、伤口引流、产生蛋白水解酶、使坏死组织降解和液化、蛆虫蠕动刺激肉芽组织形成、改变创面 pH 等机制外，蛆虫还可通过激活炎性细胞、纤维蛋白的产生与止血、成纤维细胞迁移等机制发挥促生长作用，例如蛆虫肠道可产生多种抗炎因子、生长因子及大量蛋白酶等（如表皮生长因子、白细胞介素 6），促进组织生长[34-37]。国外一项研究发现，重组丝光绿蝇的丝氨酸蛋白激酶可增强纤溶酶原激活物诱导的

纤溶蛋白溶解作用[38]。另外一项体外研究指出，蛆虫分泌物还可刺激人类成纤维细胞生长，当与表皮生长因子结合后，这种促生长的效应增加[39]。此外，蛆虫还可以提高伤口处组织的氧合作用，从而对组织生长发挥促进作用[40]。

3.3 清创作用

蛆虫清创主要应用于感染、坏死创面，蛆虫以坏死组织、细胞碎片和伤口渗出物为食，从而促进新鲜肉芽组织的生长。大量随机对照临床试验研究表明，清创频次越多，创面愈合越快[41-42]。许多临床研究表明，蛆虫清创较传统清创方法更高效[43-44]，在一项针对 28 例 DFUs 的随机对照研究中，在用传统清创方法治疗 14 d 后，创面未见明显变化，而 MDT 组坏死组织减少约 4.1 cm^2，蛆虫治疗 4 周后达到彻底清创[44]。许多研究已经表明了蛆虫清创的机制：蛆虫分泌物/排泄物中含有各种蛋白水解酶，包括胰酶、胰凝乳蛋白酶和胶原酶等[36-37]，这些酶可以选择性地清除坏死组织，而对健康组织没有损害。此外，国外学者 Anne-Kathrin 近期的一项研究发现，蛆虫分泌的一种胰凝乳蛋白酶即使在没有内源性激肽释放酶、Ⅺ或Ⅻ因子存在以及细胞外基质蛋白纤连蛋白、层粘连蛋白和胶原蛋白Ⅳ没有被消化的情况下也可缩短人血浆的凝血时间，这或许是蛆虫发挥清创作用的一个潜在新机制，值得进一步探索[45]。

4 生物蛆虫清创的适应证、禁忌证及优缺点

适应证：MDT 可用于治疗各种常规治疗无效的慢性创面，如下肢溃疡、静脉淤积性溃疡、压力性溃疡、DFUs 和合并感染的外科创伤、烧伤、肿瘤合并溃疡等。具有适用人群广泛、安全、高效、对健康组织损伤小、显著降低截肢率等诸多优点。

禁忌证：蛆虫需要湿润的生存环境，因此缺血性 DFUs不适合 MDT 治疗；人体的空腔器官及靠近大血管的创面亦不适宜 MDT 治疗，因为会加速蛆虫的清除及可能诱发大出血[46]；另外，对蛋类、豆类及蝇类过敏的患者，应用 MDT 治疗时应慎重，以防发生过敏反应[47]。

MDT 治疗到目前为止还没有引起明显的不良反应及并发症，但是有报道指出，使用 MDT 会引起轻微不适、疼痛、异味及在更换敷料的时候导致蛆虫逃逸[48]；另外，创面包扎压力过大也会导致蛆虫死亡[49]。国外学者研究表明，MDT 治疗最大的障碍可能是外观不佳而不能被患者及医务人员接受[46]。

5 结语

总之，MDT 具有高效、安全等优点，可进入外科手术难以达到的 DFUs 深部创面而不会损伤健康组织。在促进生长时，MDT 疗效明确，是 DFUs 治疗有效、方便、经济的“新”方法，为临床难治性 DFUs 或不能耐受手术的 DFUs 治疗提供了又一可供选择的方法，但具体的作用机制尚有待于进一步探索和研究。

参 考 文 献

[1] Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot[J]. The International Journal of Lower Extremity Wounds, 2005, 4(3): 154-159.

[2] Boulton AJM. The diabetic foot: a global view[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2000, 16(s1): 2-5.

[3] Boulton AJ. The global burden of diabetic foot disease[J]. Lancet (London, England), 2005, 366(9498): 1719-1724.

[4] Dumville JC, Worthy G, Bland JM, et al. Larval therapy for leg ulcers (VenUS Ⅱ): randomised controlled trial[J]. BMJ, 2009, 338: b773.

[5] Gray M. Is larval (maggot) debridement effective for removal of necrotic tissue from chronic wounds?[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2008, 35(4): 378-384.

[6] Sherman RA. Maggot therapy takes us back to the future of wound care: new and improved maggot therapy for the 21st century[J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(2): 336-344.

[7] Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care[J]. Am J Clin Dermatol, 2001, 2(4): 219-227.

[8] Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA-the role of biosurgery in hospital-acquired infection[J]. J Hosp Infect, 2004, 56(1): 6-9.

[9] Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, et al. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential[J]. Postgrad Med J, 2007, 83(980): 409-413.

[10] Wang J, Wang S, Zhao G, et al. Treatment of infected wounds with maggot therapy after replantation[J]. Reconstr Microsurg, 2006, 22(4): 277-280.

[11] Paul AG, Ahmad NW, Lee HL, et al. Maggot debridement therapy with Lucilia cuprina: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers[J]. Int Wound J, 2009, 6(1): 39-46.

[12] Jaklic D, Lapanje A, Zupancic K, et al. Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt5): 617-625.

[13] Daeschlein G, Mumcuoglu KY, Assadia O, et al. In vitro antibacterial activity of Lucilia sericata maggot secretions[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2007, 20(2): 112-115.

[14] Thomas S. Cost of managing chronic wounds in the U.K., with particular emphasis on maggot debridement therapy[J]. J Wound Care, 2006, 15(10): 465-469.

[15] Wang AP, Jiang KC, Cai Y, et al. Efficacy of maggot debridement therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2011, 27(6): 482-484.

[16] Lerch K, Linde HJ, Lehn N, et al. Bacteria ingestion by blowfly larvae: an in vitro study[J]. Dermatology, 2003, 207(4): 362-366.

[17] Armstrong DG, Mossel J, Short B, et al. Maggot debridement therapy: a primer[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2002, 92(7): 398-401.

[18] Fleischmann W, Grassberger M, Sherman R. Maggot therapy: a handbook of maggot-assisted wound healing [J]. New York: Thieme, 2004 (http://www.beck-shop.de/fachbuch/inhaltsverzeichnis/9783131368119_TOC_001.pdf)

[19] Simmons SW. A bactericidal principle in excretions of surgical maggots which destroys important etiological agents of pyogenic infections[J]. J Bacteriol, 1935, 30(3): 253-267.

[20] Altincicek B, Vilcinskas A. Metamorphosis and collagen-IV-fragments stimulate innate immune response in the greater wax moth, Galleria mellonella[J]. Dev Comp Immunol, 2006, 30(12): 1108-1118.

[21] Čeřovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: the story behind maggot therapy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2014, 7(3): 251-264.

[22] Evans R, Dudley E, Nigam Y. Detection and partial characterization of antifungal bioactivity from the secretions of the medicinal maggot, Lucilia sericata[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(3): 361-368.

[23] PöppelAK, Vogel H, Wiesner J, et al. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly Lucilia sericata show combinatorial activity against bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(5): 2508-2514.

[24] Bexfield A, Nigam Y, Thomas S, et al. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot Lucilia sericata and their activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)[J]. Microbes Infect, 2004, 6(14): 1297-1304.

[25] Hoffmann JA, Hetru C. Insect defensins: inducible antibacterial peptides[J]. Immunol Today, 1992, 13(10): 411-415.

[26] Harris LG, Bexfield A, Nigam Y, et al. Disruption of Staphylococcus epidermidis biofilms by medicinal maggot Lucilia sericata excretions/secretions[J]. Int J Artif Organs, 2009, 32(9): 555-564.

[27] Bohova J, Majtan J, Majtan V, et al. Selective antibiofilm effects of Lucilia sericatalarvae secretions/excretions against wound pathogens [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 857360.

[28] Brown A, Horobin A, Blount DG, et al. Blow fly Lucilia sericata nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with Pseudomonas aeruginosa biofilm[J]. Med Vet Entomol, 2012, 26(4): 432-439.

[29] Harris LG, Nigam Y, Sawyer J, et al. Lucilia sericata chymotrypsin disrupts protein adhesin-mediated staphylococcal biofilm formation[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(4): 1393-1395.

[30] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 446-451.

[31] Boon H, Freeman L, Unsworth J. Wound care.Larvae help debridement[J]. Nurs Times, 1996, 92(46): 76-78, 80.

[32] Husain ZS, Fallat LM. Maggot therapy for wound debridement in a traumatic foot-degloving injury: a case report[J]. J Foot Ankle Surg, 2003, 42(6): 371-376.

[33] L Rafter. Using larval therapy in the community setting[J]. Br J Community Nurs, 2013(s20): 22-55.

[34] Bengmark S, Rydberg B, Zederfedlt B. Cytotoxic action of quaternary ammonium compounds with special reference to wound healing[J]. Bull Soc Int Chir, 1968, 27(1): 56-63.

[35] Pelle MT, Miller OF. Debridement of necrotic eschar with 40% urea paste speeds healing of residual limbs and avoids further surgery [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(10): 1288-1290.

[36] Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, et al. Multiple actions of Lucilia sericata larvae in hard-to-heal wounds: larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection[J]. Bioessays, 2013, 35(12): 1083-1092.

[37] Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014(2014): 592419.

[38] van der Plas MJ, Andersen AS, Nazir S, et al. A novel serine protease secreted by medicinal maggots enhances plasminogen activator-induced fibrinolysis[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92096.

[39] Rayner K. Larval therapy in wound debridement[J]. Professional Nurse(London, England), 1999, 14(5): 329-333.

[40] Nigam Y, Dudley E, Bexfield A, et al. The physiology of wound healing by the medicinal maggot, Lucilia sericata[J]. Advances in Insect Physiology, 2010(39): 39-81.

[41] Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): CD003556.

[42] Steed DL, Donohue D, Webster MW, et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers[J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(1): 61-64.

[43] Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2002, 10(4): 208-214.

[44] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 446-451.

[45] Poppel AK, Kahl M, Baumann A, et al. A Jonah-like chymotrypsin from the therapeutic maggot Lucilia sericata plays a role in wound debridement and coagulation[J]. Insect Biochem Mol Biol, 2016(70): 138-147.

[46] Richardson M. The benefits of larval therapy in wound care[J]. Nurs Stand, 2004, 19(7): 70, 72, 74.

[47] Drisdelle R. Maggot debridement therapy: a living cure[J]. Nursing, 2003, 33(6): 17.

[48] Wollina U, Karte K, Herold C, et al. Biosurgery in wound healing —the renaissance of maggot therapy[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000, 14(4): 285-289.

[49] Wolff H, Hansson C. Larval therapy—an effective method of ulcer debridement[J]. Clin Exp Dermatol, 2003, 28(2): 134-137.

（责任编辑：唐秋姗）