

达托霉素对糖尿病足合并MRSA感染患者炎症指标和基质金属蛋白酶的影响

吴正吉^{1*}, 张渝成^{2#}, 方昕¹, 徐维凤³(1.重庆医药高等专科学校医学技术学院, 重庆 401331; 2.重庆医药高等专科学校护理学院, 重庆 401331; 3.重庆市红十字会医院科教科, 重庆 400020)

中图分类号 R378 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3255-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.29

摘要 目的:探讨达托霉素对糖尿病足(DF)合并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染患者的影响。方法:选取2型糖尿病DF合并MRSA感染患者179例,按随机数字表法分为达托霉素组(90例)和万古霉素组(89例),两组患者合并纳入感染组,同时选取DF未合并MRSA感染者,纳入未感染组(90例),各组患者均接受DF常规治疗,达托霉素组患者在常规治疗基础上加用达托霉素静脉注射,每次4 mg/kg,1次/d;万古霉素组患者在常规治疗基础上加用万古霉素静脉注射,每次4 mg/kg,1次/d。疗程均为2周。结果:治疗后感染组患者白细胞介素(IL)-6、IL-8、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9水平显著降低,基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1水平显著升高,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);达托霉素组有效率为94.4%,显著高于万古霉素组的71.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:达托霉素可有效改善DF合并MRSA感染患者机体炎症状态,恢复MMP-2/TIMP-1动态平衡。

关键词 达托霉素;2型糖尿病;糖尿病足;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染;白细胞介素;基质金属蛋白酶

Effect of Daptomycin on Inflammation Index and MRSA Matrix Metalloproteinases in Diabetes Foot Patients

WU Zheng-ji¹, ZHANG Yu-cheng², FANG Xin¹, XU Wei-feng³(1. School of Medical Technology, Chongqing Medical College, Chongqing 401331, China; 2. School of Nursing, Chongqing Medical College, Chongqing 401331, China; 3. Dept. of Scientific Education, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the effect of daptomycin on methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection patients with diabetic foot (DF). METHODS: 179 patients with type 2 DF complicating with MRSA were randomly divided into daptomycin group (90 cases) and vancomycin group (89 cases), and both groups were included infection group. 80 DF patients without MRSA infection were included in non-infection group. All of them received DF routine treatment; daptomycin group was additionally given intravenous injection of daptomycin 4 mg/kg, once a day, for 2 weeks; vancomycin group was additionally given intravenous injection of vancomycin 4 mg/kg, once a day, for 2 weeks. RESULTS: After treatment, IL-6, IL-8, MMP-2 and MMP-9 of infection group were significantly decreased, while TIMP-1 levels increased significantly, with statistical significance, compared to before treatment ($P<0.05$). The effective rate of daptomycin group was 94.4%, which was significantly higher than that of vancomycin group (71.9%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Daptomycin can effectively improve the inflammatory status in patients with DF complicated with MRSA infection, to restore the MMPs/TIMPs balance.

KEYWORDS Daptomycin; Type 2 diabetes; Diabetic foot; Methicillin resistant Staphylococcus aureus infection; Interleukin; Matrix metalloproteinase

- (23):77.
- [4] Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. *Seminars in cancer biology*, 2011, 21(1):59.
- [5] 袁克文, 王湘辉, 肖毅, 等. 原发性肝癌术后复发现状和影响因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, (17):2 248.
- [6] 陈翔, 赵佳聪, 黄晓明, 等. 肿瘤生物治疗进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(5):547.
- [7] 张勤良, 关琪. 干扰素辅助治疗病毒性肝炎引发肝癌患者的Meta分析和系统评价[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, (3):68.
- [8] 张巨波, 叶胜龙. 干扰素在肝癌治疗中的应用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):11.
- [9] 赵家锋, 王建南, 吴青松, 等. 干扰素治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(11):133.
- [10] 马新福, 张成武, 文英, 等. 干扰素辅助治疗肝癌随机对照试验的Meta分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(1):81.
- [11] 刘建平, 刘凤恩, 何晓, 等. 干扰素联合早期区域灌注化疗对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *赣南医学院学报*, 2013, 33(2):206.
- [12] 吴银莲. 干扰素治疗HBV/HCV相关性肝细胞癌根治性治疗患者疗效和安全性影响的Meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2013.

* 副教授。研究方向: 细菌耐药机制。电话: 023-61969223。E-mail: wuzhengji19@163.com

通信作者: 副教授。研究方向: 感染与免疫。电话: 023-61969118。E-mail: zyc023@163.com

(收稿日期: 2015-05-07 修回日期: 2015-06-23)

(编辑: 黄欢)

多数糖尿病患者血糖水平持续处于较高水平,其糖尿病足(DF)慢性溃疡的风险较高,并且易导致耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等难治性感染的发生,影响患者的预后^[1]。DF合并MRSA感染一直是临床治疗的难题,其发病率呈迅速上升态势,已成为DF患者截肢的主要原因。单纯抗感染治疗对DF合并MRSA感染患者无明显疗效。已有研究表明,白细胞介素(IL)-8、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9以及基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1等指标对于DF的发生、发展、转归有预测价值^[2],故针对上述因子水平进一步研究有助于深入了解DF发病机制,有助于DF合并MRSA感染患者预后的改善。达托霉素是一种脂肽类抗菌药物,在皮肤组织MRSA感染治疗方面具有一定作用。因此,本文探讨达托霉素对DF合并MRSA感染患者IL-8、MMP-2、MMP-9及TIMP-1表达的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年3月—2011年3月收治的179例2型糖尿病DF合并MRSA感染患者,按照随机数字表分为达托霉素组和万古霉素组。达托霉素组90例,男性62例,女性28例,年龄35~66岁,平均年龄(41.7±8.9)岁;病程2~19年,平均病程(13.9±6.2)年。万古霉素组89例,男性60例,女性29例,年龄32~67岁,平均年龄(40.8±11.2)岁;病程3~19年,平均病程(12.8±7.4)年。将上述两组患者均纳入感染组。另选取同期90例DF未合并MRSA感染患者纳入未感染组,其中男性58例,女性32例,年龄34~68岁,平均年龄(42.5±10.6)岁;病程2~18年,平均病程(13.7±5.8)年。各组患者年龄、性别、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 入选与排除及退出标准

入选标准:参照世界卫生组织(WHO)制定的2型糖尿病及DF诊断标准、美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)制定的MRSA判读标准确诊。排除及退出标准:(1)合并心、肝、肾等脏器官严重病变者;(2)合并肿瘤或其他内分泌系统疾病者;(3)孕产妇或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

各组患者均参照临床治疗指南接受DF常规临床治疗^[3],包括控制血糖、防治感染、保持创面干燥等。达托霉素组患者在常规治疗基础上加用达托霉素静脉注射,4 mg/kg,1次/d;万古霉素组患者在常规治疗基础上加用万古霉素静脉注射,4 mg/kg,1次/d。疗程均为2周。

1.4 观察指标

1.4.1 炎症指标 抽取各组患者清晨空腹静脉血5 ml,离心,留取血清,−20℃统一保存,待测。样本收集完毕后,同时解冻,使用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法对其血清IL-6、IL-8水平进行检测,试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒使用说明书执行。比较各组患者治疗前、感染组患者治疗前后上述水平变化。

1.4.2 基质金属蛋白酶 抽取各组患者清晨空腹静脉血3 ml,离心,留取血清,−70℃统一保存,待测。样本收集完毕后,同时解冻,使用ELISA法对其血清MMP-2、MMP-9及TIMP-1水

平进行检测,试剂盒购自美国R&D公司,操作步骤严格按照试剂盒使用说明书执行。比较各组患者治疗前、感染组患者治疗前后上述水平变化。

1.4.3 预后观察 参照文献标准对感染组患者预后进行比较^[4]。治愈:皮肤颜色恢复正常,创面愈合,感染症状完全消失;好转:皮肤颜色有所改善,创面愈合率在30%以上,感染症状减轻;无效:皮肤颜色、创面、感染均未改善或患肢(趾)无法治愈、肢(趾)丧失功能需要进行切除。有效率=治愈率+好转率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0软件对数据进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标

感染组患者治疗前血清IL-6水平显著低于未感染组,IL-8水平高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,其IL-6、IL-8水平均显著降低,达托霉素组患者降低程度更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。3组患者IL-6、IL-8水平比较见表1。

表1 3组患者IL-6、IL-8水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 1 Comparison of IL-6 and IL-8($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6, pg/ml	IL-8, pg/ml
未感染组	90	18.26±7.08 ^g	13.59±2.33 ^g
达托霉素组	治疗前	16.72±3.31 ^a	23.19±7.68 ^a
	治疗后	13.38±2.59 ^{a,b}	17.99±6.83 ^{a,b}
万古霉素组	治疗前	16.99±2.86 ^{a,b}	22.16±8.69 ^a
	治疗后	14.25±3.06 ^{a,b}	19.25±7.31 ^{a,b}

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与达托霉素组治疗后比较,* $P<0.05$;与未感染组比较,^a $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. daptomycin group, * $P<0.05$; vs. non-infected group, ^a $P<0.05$

2.2 基质金属蛋白酶

感染组患者治疗前MMP-2、MMP-9水平显著高于未感染组,TIMP-1显著低于未感染组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,达托霉素组患者MMP-2、MMP-9水平降低,TIMP-1水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);万古霉素组患者上述指标无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者MMP-2、MMP-9及TIMP-1水平比较见表2。

表2 3组患者MMP-2、MMP-9及TIMP-1水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 2 Comparison of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-2, $\mu\text{g/L}$	MMP-9, $\mu\text{g/L}$	TIMP-1, $\mu\text{g/L}$
未感染组	90	46.03±17.92 ^g	138.72±93.85 ^g	339.26±158.39 ^g
达托霉素组	治疗前	83.86±39.41 ^a	621.06±170.35 ^a	257.09±133.20 ^a
	治疗后	53.82±16.79 ^{a,b}	201.56±82.51 ^{a,b}	296.31±144.08 ^{a,b}
万古霉素组	治疗前	81.92±44.37 ^a	628.29±183.52 ^a	250.85±119.73 ^a
	治疗后	80.61±18.26 ^{a,b}	631.76±168.30 ^{a,b}	242.91±108.39 ^{a,b}

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与达托霉素组治疗后比较,* $P<0.05$;与未感染组比较,^a $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. daptomycin group, * $P<0.05$; vs. non-infected group, ^a $P<0.05$

2.3 预后观察

达托霉素组有效率为94.4%,显著高于万古霉素组的

71.9%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。感染组患者预后比较见表3。

表3 感染组患者预后比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the prognosis among infection group [case(%)]

组别	n	治愈	好转	无效或截肢(趾)
达托霉素组	90	62(68.9)	23(25.6)	5(5.6)
万古霉素组	89	48(53.9)	16(18.0)	25(28.1)
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

2型糖尿病的发生、发展是一个长期的过程,在这一过程中,患者体内内分泌免疫调节网络逐渐失控,伴随着大量代谢产物的累积,其免疫功能受到进一步损伤,而免疫功能的损伤又在一定程度上使患者病情更为加剧,形成恶性循环^[5]。因此,病程较长的患者往往出现DF,并更易出现组织器官感染症状。自20世纪60年代MRSA被发现以来,其感染率不断增高并与乙肝、艾滋病并列被冠以“三大感染性疾病”的称号,其耐药率高、爆发性强,给感染的治疗和防控带来了极大困难。近年来,随着糖尿病患者的增加,约有20%左右的糖尿病患者会出现DF,其感染率亦高达40%以上,而合并感染的DF患者被认为具有更高的截肢、截趾风险^[6]。

MRSA是DF感染的常见菌种之一,且其感染率呈显著上升趋势。以往临床常以万古霉素为治疗MRSA感染的“金标准”,但多数临床研究均证实,万古霉素在对MRSA感染的治疗方面效果不明显。本研究亦发现,经万古霉素治疗后患者感染症状未得到有效控制,其无效或截肢(趾)率高达28.1%,但接受达托霉素治疗的患者治愈率、好转率之和可达到94.4%。达托霉素具有独特的抗菌机制,这使得其不易发生交叉耐药^[7],DF患者往往机体免疫力较差,合并MRSA感染后对其免疫功能带来了更大压力。由本研究可见,感染组患者具有更高的IL-6、IL-8水平。IL-6是一种多功能细胞因子,可作用于免疫系统、造血系统、神经系统、肝脏代谢等多个环节,高水平IL-6除提示患者机体炎症状态加重外,还可诱发胰岛B细胞功能和形态的变化,引起胰岛免疫、病理损伤的出现;IL-8具有较强的趋化作用,在诱导中性粒细胞激活、定向迁移方面发挥着重要作用,其水平的升高提示患者中性粒细胞活化水平上升,进而分泌、释放更多的溶酶体,造成血管内皮、组织的损伤,进而加重DF的溃疡状态^[8]。经达托霉素或万古霉素治疗后,感染组IL-6、IL-8水平均得到了有效控制,显示达托霉素、万古霉素对细胞因子的调控能够发挥较佳的效果,有助于减轻组织免疫病理损伤,改善病情,且达托霉素组患者具有更为显著的炎症因子调控效果。

MMP-2/TIMP-1水平的比例失调是导致DF发生和发展的重要原因,其比例失调的原因主要包括炎性细胞因子分泌、机体高糖状态、微血管病变等^[9],并可进一步导致感染的发生。由本研究可见,达托霉素对患者MMP-2/TIMP-1平衡的恢复有着重要作用,但万古霉素组患者MMP-2/TIMP-1平衡未见明显改变,提示达托霉素可通过控制机体炎症状态,恢复MMP-2/TIMP-1比例平衡,在增强机体免疫功能、减轻MRSA感染症状方面有着重要意义。MMP-9是创面愈合的重要蛋白,但其过

度升高提示细胞外基质分解能力上升,这使得皮肤的屏障功能遭到减弱,诱导溃疡的加深、加广^[10]。达托霉素通过控制MMP-9水平的上升,有效促进了上皮迁移和角质化过程,在促进溃疡愈合方面亦具有重要意义。相比而言,万古霉素在促进溃疡面愈合方面并未发挥明显作用。这有望为今后临床治疗DF合并MRSA感染提供指导。

综上所述,达托霉素能够有效降低DF合并MRSA感染患者IL-8、MMP-2、MMP-9水平,提高其TIMP-1蛋白表达,在改善机体炎症状态、恢复MMP-2/TIMP-1动态平衡方面具有积极意义。但本研究选取样本量较小,且观察期间仅为2周,因而关于达托霉素的远期疗效及安全性仍有待下一步研究。

参考文献

- [1] Menghini R, Uccioli L, Vainieri E, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloprotease 3 is reduced in ischemic but not neuropathic ulcers from patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(6):907.
- [2] 丁群,王鹏华,褚月颖,等. 糖尿病足感染中耐甲氧西林葡萄球菌的脉冲场凝胶电泳分型研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(10):610.
- [3] Izzo V, Meloni M, Vainieri E, et al. High Matrix Metalloproteinase Levels Are Associated With Dermal Graft Failure in Diabetic Foot Ulcers[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(3):191.
- [4] 张菲菲,赵春江,王占伟,等. 达托霉素对2679株革兰阳性球菌体外抗菌活性的研究[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(6):474.
- [5] Li Z, Guo S, Yao F, et al. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(4):380.
- [6] Ambrosch A, Halevy D, Fwity B, et al. Effect of Daptomycin on Local Interleukin-6, Matrix Metalloproteinase-9, and Metalloproteinase Inhibitor 1 in Patients With MRSA-Infected Diabetic Foot[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(2):100.
- [7] 王晗,刘红,周鹭,等. 达托霉素治疗粒细胞缺乏患者革兰阳性菌血流感染[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(12):1065.
- [8] Ambrosch A, Halevy D, Fwity B, et al. Effect of Daptomycin on Local Interleukin-6, Matrix Metalloproteinase-9, and Metalloproteinase Inhibitor 1 in Patients With MRSA-Infected Diabetic Foot[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(1):12.
- [9] 周莹,陈杏春,农生洲. 糖尿病足的病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(19):4826.
- [10] 叶林,肖正华,陈定宇. 糖尿病足感染伤口渗液中基质金属蛋白酶2和金属蛋白酶2组织抑制因子的定量研究[J]. *实用糖尿病杂志*, 2013, 26(1):48.

(收稿日期:2014-12-25 修回日期:2015-06-30)

(编辑:黄 欢)