

金属纳米颗粒治疗白念珠菌感染研究进展

周爱琼¹, 丁文静²综述, 渠巍^{1,2△}, 莫非^{1,3}审校

1. 贵州医科大学医学检验学院, 贵州贵阳 550000; 2. 贵阳市妇幼保健院检验科, 贵州贵阳 550000;
3. 贵州医科大学附属医院医务处, 贵州贵阳 550000

摘要:念珠菌病在全球范围内有很高的发病率及死亡率,其主要病原体是白念珠菌。目前,由于抗真菌药物存在毒性、耐药性、给药途径单一、价格昂贵等缺陷,使得念珠菌病治疗效果不理想。为了克服这一现状,具有抗真菌活性和运载抗真菌药物潜力的金属纳米颗粒被广泛研究。该文综述了金、银、铜、铁纳米颗粒的抗白念珠菌的作用机制及应用进展。与传统抗真菌药物比较,金属纳米颗粒通过多靶点机制发挥抗真菌作用,可最大限度地减少抗真菌耐药性的出现。虽然细胞毒性限制了金属纳米颗粒的应用,但绿色合成可降低金属纳米颗粒的细胞毒性并提高其抗菌性能等。

关键词:金属纳米颗粒; 抗真菌药; 白念珠菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.014

中图法分类号:R446.5;TB383

文章编号:1673-4130(2024)18-2250-09

文献标志码:A

Research progress on the treatment of Candida albicans infection by metal nanoparticles

ZHOU Aiqiong¹, DING Wenjing², QU Wei^{1,2△}, MO Fei^{1,3}

1. School of Medical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China; 3. Department of Medical Affairs, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: Candidiasis has a high morbidity and mortality worldwide, and its main causative agent is *Candida albicans*. At present, the treatment effect of candidiasis is not ideal due to the shortcomings of antifungal drugs, such as toxicity, drug resistance, single route of administration, and high price. In order to overcome this situation, metal nanoparticles with antifungal activity and the potential to deliver antifungal drugs have been extensively studied. In this paper, the mechanism and application of gold, silver, copper and iron nanoparticles against *Candida albicans* are reviewed. Compared with traditional antifungal drugs, metal nanoparticles exert antifungal effects through a multi-target mechanism, which minimizes the emergence of antifungal resistance. Cytotoxicity limits the application of metal nanoparticles, but green synthesis can reduce the cytotoxicity of metal nanoparticles and improve antimicrobial properties.

Key words: metal nanoparticles; antifungal agent; *Candida albicans*

致病性真菌每年在全球引起约 10 亿人感染和 160 多万人死亡,由人类真菌病原体念珠菌导致的念珠菌病是全球报告的真菌感染死亡病例的主要病因^[1]。白念珠菌是人类念珠菌病的主要病原体,它作为人类微生物群中最常见的共生真菌之一,无症状地定植于健康个体的口腔黏膜、皮肤、阴道和胃肠道^[2],当局部菌群、宿主免疫或正常组织屏障发生变化时,可转变为致病性病原体^[3],引起从浅表黏膜到严重的血源性播散性念珠菌病。白念珠菌的定植和感染受真菌毒力因素的影响,生物膜的形成是使白念珠菌感染难以治疗的最重要毒力因素之一^[4]。白念珠菌生物膜是一种包裹在细胞外基质中的紧密排列的酵母、

假菌丝和菌丝细胞群落,易于生长在植入式医疗设备上,如尿管、假牙等^[5]。除了这些非生物表面,生物膜也可以生长在生物表面,如黏膜上皮^[6]。白念珠菌生物膜是一种复杂的结构,生物膜的屏障结构及药物外排泵的表达增加可提高白念珠菌对常规抗真菌药物的抗性,并促进免疫逃逸^[7]。成熟生物膜可释放酵母细胞,研究表明播散细胞具有更强的毒力^[8]。生物膜有助于感染的播散、抵御宿主的免疫应答、增加耐药性,且生物膜中的持久细胞有助于念珠菌病复发,使得抗真菌治疗极具挑战。

目前用于治疗白念珠菌感染的主要方法为抗真菌药物,主要有唑类、棘白菌素类、氟胞嘧啶和多烯

类。但这些抗真菌药物存在一定的缺陷:例如,唑类药物与细胞色素 p450(CYP450)酶底物药物的相互作用可导致唑类耐药性和脱靶毒性^[9];棘白菌素类只能通过静脉途径给药,且易于在组织中积累,并表现出药物代谢延迟^[10];5-氟胞嘧啶(5-FC)具有高肝毒性,可引起骨髓抑制;两性霉素 B(AMB)作为一种主要的多烯类抗真菌剂,表现出输注相关反应和严重的肾毒性^[11]。近期一项研究表明,米诺环素对白念珠菌有体外抗菌活性和抗生物膜活性^[12],但米诺环素因骨骼致畸风险而禁用于孕妇及 8 岁以下儿童。为了克服传统抗真菌药物的限制,迫切需要新的技术来治疗念珠菌病,以减轻临床负担。

金属纳米颗粒因其固有的抗真菌活性和运载抗真菌药物的潜力而被广泛研究,主要用于提高抗真菌化合物的生物相容性和有效性方面。在这篇综述中,笔者讨论了不同类型的金属纳米颗粒,包括其作用机制、合成方法、对宿主细胞的细胞毒性,以及它们作为药物传递系统治疗念珠菌病的应用进展。

1 金属纳米颗粒

纳米药物和纳米载体的发展在生物医学领域有着良好的前景。近年来,纳米技术创新已成为克服耐药性的有效方法^[13]。药剂师认为,当下开发许多新的抗菌药物是不切实际的,一方面需要大量的资金,另一方面细菌会逐渐建立对抗菌药物的耐药性。目前,科学家们正致力于开发纳米颗粒用于对抗各种感染^[14-15]。

纳米颗粒是指直径在 1~100 nm 之间的小颗粒,纳米颗粒可根据其大小、形状和性质进行分类,如金属纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、富勒烯等^[16]。金属纳米颗粒不仅具有抗菌作用,而且具有低毒性、亲水性、生物相容性和高稳定性等优点,其单独使用或与目前的抗真菌药物联合使用,有利于规避真菌耐药性,以及与长期使用抗真菌药物的相关并发症。

金属纳米颗粒通过释放金属离子黏附、聚集于细胞壁表面,破坏其细胞完整性并扰乱渗透平衡、干扰能量产生和电子传递、降低氧化酶水平及其抗氧化效率、产生活性氧(ROS)、抑制酶活性、损伤蛋白质和 DNA 等方式抑制白念珠菌的生长并导致细胞死亡^[17-18]。

基于上述特性,金属纳米颗粒在抗菌药物的载体中具有广泛的应用^[19-21]。金属纳米颗粒与氟康唑(FCZ)、伏立康唑、替加环素、利奈唑胺联合使用可增强其对白色念珠菌的疗效^[19,22-23]。金属纳米颗粒在对抗白念珠菌耐药菌株及其在黏膜和医疗器械上形成的生物膜方面发挥重要作用^[21,24-25]。近年来的研究热点在于使用金属纳米颗粒来对抗白念珠菌感染,特别是金、银、铜和铁纳米颗粒。

1.1 金属纳米颗粒作为抗真菌药物载体的研究

1.1.1 金纳米颗粒(AuNPs) AuNPs 具有生物相容性、无毒等优点,并且比其他无机纳米颗粒更安全,有望成为念珠菌病的治疗药物^[26]。AuNPs 能够与寡核苷酸适配子、抗菌药物、抗菌肽和细菌特异性抗原结合,这在多个方面证明了它们的抗菌活性——良好的药物传递性能和介导免疫反应。AuNPs 作为抗菌物质的有效载体,不仅可以减少抗菌药物的使用剂量,从而减少药物的不良反应,还可以增强整体抗菌效果。此外,AuNPs 具有多种抗菌机制,如与细菌内的细胞屏障或生物分子相互作用,在光作用下产生热量或诱导氧化损伤。尽管 AuNPs 具有上述优点,但在临床应用中,仍有一些问题需要解决。

虽然 AuNPs 本身没有毒性,但修饰后的 AuNPs 对正常细胞的毒性仍然需要关注。AuNPs 的细胞毒性受表面电荷、大小、形状和表面修饰的影响^[27]。改变 AuNPs 的电荷、大小易于降低毒性和(或)增强抗真菌活性^[28]。JIANG 等^[29]合成了搭载 AMB 的 AuNPs,合成的 AMB@AuNPs 平均直径为(4.6±1.2) nm,Zeta 电位约为-31 mV。Zeta 电位是纳米系统的一个重要的物理化学属性,影响纳米颗粒的溶解度、细胞吸收和释放速率。Zeta 电位可以预测纳米系统与不同表面的相互作用,在药物传递系统中起着至关重要的作用^[30]。AMB@AuNPs 表现出比 AMB 更高的抗白念珠菌活性,其对白念珠菌的最低抑菌浓度(MIC)低于单独使用 AMB。同时,AMB@AuNPs 对小鼠皮肤真菌感染创面具有良好的治疗作用,其通过减少伤口处的真菌载量、促进新生血管形成、增强胶原沉积,使得胶原纤维排列紧密有序,更接近天然结构,以促进伤口更快愈合。AMB 的肾毒性是较为严重的不良反应^[31],使用同等浓度的 AMB@AuNPs、AMB 处理人胚胎肾细胞 293T,AMB@AuNPs 组细胞存活率更高,表明 AuNPs 作为传递系统能够增强 AMB 的药效并减小毒性,是治疗皮肤真菌感染的潜在疗法。HAMAD 等^[32]设计了巯基聚乙二醇化胆固醇(Chol-PEG-SH)和 FCZ 形成功能化 AuNPs,并将其装载到泊洛沙姆 407 水凝胶中(Chol-FCZ-AuNP 水凝胶),得到的 Chol-FCZ-AuNP 形成纳米棒,直径为(78.1±3.2) nm,Zeta 电位+5.0 mV。Chol-FCZ-AuNP 可以促进 FCZ 在细胞中的传递和摄取,增强其对白念珠菌的抗真菌活性,并且 Chol-FCZ-AuNP 对成纤维细胞具有低细胞毒性,MIC 值下的 Chol-FCZ-AuNP 处理 24 h 后,细胞的活性维持在 75%以上。这些结果表明,与 AuNP 偶联可增强 FCZ 的抗真菌活性且具有低细胞毒性,是一种有效治疗浅表真菌感染的可行方法。

1.1.2 银纳米颗粒(AgNPs) AgNPs 直径为 8~12 nm,因其强大的抗菌性能、良好的化学稳定性和生物相容性而成为生物医学应用中研究最多的纳米材料

之一,如其作为抗癌药物的潜力,以及在疫苗和药物输送系统中的应用^[33-35]。AgNPs,如伏立康唑^[22]、FCZ^[25]和 AMB^[36],已被用作常规抗真菌药物的载体。

SUN 等^[22]对包被聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的 Ag-NPs 在体外抗白念珠菌的作用进行了评估,PVP 包被的 AgNPs 呈球形,直径为 (24.1 ± 5.5) nm,Zeta 电位为 (-5.35 ± 1.40) mV。后续研究证明,PVP 包被的 AgNPs 与 FCZ 和伏立康唑在三种唑类耐药白念珠菌菌株中一致具有协同作用,MIC 值显著下降且出芽减少。PVP 包被 AgNPs 与氟康唑联合处理后,通过上调 ERG5、ERG6,下调 ERG1、ERG25、ERG11、MDR1、CDR1 和 CDR2 的表达水平,导致药物外排泵活性下降、细胞膜损伤和麦角甾醇重塑^[37-38]。上述研究表明,与单独使用某种抗真菌药物相比,这种联合治疗对耐药白色念珠菌菌株的抗真菌效果更好,可能是对抗耐药菌株的理想策略。JIA 等^[25]评估了单独使用 FCZ 和联合使用 FCZ、AgNPs 对两株耐药白念珠菌的抗菌作用。AgNPs 与 FCZ 联合使用时可降低 MIC,二者的分数抑制浓度指数(FICI)低于 0.5,有明显的协同作用^[39]。抗生物膜活性方面,12 h 内,Ag-NPs 和 FCZ 联用对 FCZ 耐药菌株生物膜存在协同作用,AgNPs 处理显著抑制了 ERG1、ERG11 和 ERG25 的表达,通过下调麦角甾醇合成基因和消耗麦角甾醇来破坏生物膜结构。此外,作者证实 AgNPs 处理明显降低 Cdr1p 和 Cdr2p 的膜表面定位,降低药物外排泵的活性。麦角甾醇和药物外排泵的过表达及活性增加,在白念珠菌耐药中发挥着重要作用^[12],故 Ag-NPs 处理可使耐药菌株对 FCZ 恢复敏感性。此外,AgNPs 和 FCZ 联合治疗降低了感染小鼠肝脏、肾脏组织的真菌负荷,显著提高了感染小鼠的存活率。上述研究结果表明 AgNPs 与 FCZ 联合治疗,可以提高药物效力、减少药物使用剂量,从而降低毒性,同时克服白色念珠菌的耐药性,是耐药白念珠菌感染的潜在疗法。

1.1.3 铜纳米颗粒 SENTHILGANESH 等^[40]合成了木菠萝凝集素功能化硫化铜纳米粒子(JCuS NPs),并评价其与标准抗真菌药物米卡芬净(MF)的联合抗白念珠菌活性。木菠萝凝集素是一种从菠萝蜜种子中分离出来的化合物^[41],它对微生物细胞上存在的各种细胞表面聚糖,如 N-乙酰半乳糖胺、甘露糖、N-乙酰乳酸菌酸和半乳糖具有很强的亲和力。JAYASANKAR 等合成的 JCUS NPs 表现出与 MF 相似的抗真菌活性,二者联用呈协同作用。JCUS NPs 的抗真菌机制为诱导 ROS 的生成破坏白念珠菌细胞、下调药物外排泵基因 CDR、MDR 以增加白念珠菌对抗菌药物的敏感性。SENTHILGANESH 等^[42]进一步探索了 JCUS NPs 对临床分离的耐 FCZ 白念珠菌的生物膜的作用,发现其对白念珠菌生物膜有显著的

抑制及分散作用,与 AMB 联合使用时具有协同作用。扫描电镜(SEM)显示,联合处理后生物膜结构被破坏,菌丝结构消失,细胞外多糖减少,转录组学显示参与菌丝转化的基因 tRas1 和 ume6 和参与生物膜发育的基因 efg 和 rbt 均表达下调。上述研究表明,JCUS NPs 提高了抗真菌药物对白念珠菌耐药菌株的抗菌活性及抗生物膜活性,可用于根除由耐氟康唑白念珠菌形成的生物膜,有望用于解决白念珠菌日益增长的耐药性难题。

1.1.4 铁纳米颗粒 氧化铁纳米颗粒(IONPs)由于其超顺磁性和潜在的生物医学应用而被广泛研究,这源于它们良好的生物相容性和无毒性。IONPs 具有多种用途,包括作为药物和基因的载体,分别用于靶向药物递送和基因治疗。

ZARESHAHRABADI 等^[43]合成了壳聚糖包覆的 IONPs (IONPs@CS)。作为一种线性多糖,壳聚糖因其良好的生物相容性、生物降解性、与金属纳米颗粒相互作用的能力及低毒性常用于金属纳米颗粒的制备。目前其已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于口服、眼用、外用和经黏膜给药^[44]。ZARE-SHAHRABADI 等^[43]还制备了负载 AMB 的 IONPs @CS (IONPs@CS-AMB),直径 27.70~70.00 nm,在体外实验中,其对白念珠菌的 MIC 为 4 μ g/mL,MFC 为 8 μ g/mL,表现出明显的抗真菌活性。此外,IONPs@CS-AMB 可显著抑制白念珠菌生物膜的形成,其处理后,生物膜结构被破坏,细胞外基质减少,菌丝缩短。此外,IONPs@CS-AMB 对正常皮肤成纤维细胞系的细胞毒性远低于 AMB,培养 24 h 后,IONPs@CS-AMB、AMB 的半抑制浓度(IC₅₀)分别为 500、8.16 μ g/mL。红细胞溶解是 AMB 最严重的毒性作用之一^[45],因此 IONPs@CS-AMB 对红细胞的破坏也是评估其是否能作为合适的抗真菌药物载体的指标。在 12.5 μ g/mL 浓度下,AMB 能引起溶血,而 IONPs@CS-AMB 24 h 后未观察到明显溶血。当浓度增加到 100 μ g/mL 时,IONPs@CS-AMB 的溶血率仅为 2%左右,而在相同质量浓度下,AMB 的溶血率为 83.96%。IONPs@CS-AMB 更有效,毒性更小,因此,IONPs@CS-AMB 可能是传统药物递送的合适替代方案及生物医学设备表面抗微生物涂层的可行候选者。

1.2 金属纳米颗粒的绿色合成 虽然金属纳米颗粒有望作为抗真菌药物的载体,但其潜在的细胞毒性也限制其使用。开发具有抗真菌活性、生物安全性、生态友好和廉价的金属纳米生产工艺一直是人们追求的目标。绿色合成是指使用天然来源的物质,如藻类、植物提取物^[46-48]、金属离子等作为还原剂和稳定剂生产纳米颗粒。除了天然化合物外,细菌、真菌、病毒等微生物的提取物也可以作为绿色合成的还原剂

和稳定剂^[49-51]。通过生物方法绿色合成金属纳米颗粒与物理和化学方法相比具有生态友好,可持续,低成本和高产量,抗菌性能提高及细胞毒性降低等优点^[52-53]。

1.2.1 AuNPs 的绿色合成 JALAL 等^[54]使用西南文殊兰叶提取物绿色合成 AuNPs,TEM 图像显示纳米颗粒为球形,直径在 1~10 nm。在抗真菌活性实验中,对白念珠菌具有最大的抑制区(22 mm)。该研究进一步证实,暴露于 AuNPs 可显著降低念珠菌磷脂酶、蛋白酶、酯酶、脂肪酶和溶血酶等水解酶的分泌,AuNPs 可通过抑制感染的初始步骤来干扰感染过程,从而降低了白念珠菌的毒力。此外,白念珠菌芽管形式更利于其在宿主细胞及非生物材料上的黏附^[55],50 mg/mL 的 AuNPs 对白念珠菌芽管形成的抑制率为 93.3%,其抑制作用与浓度呈正比。在对白念珠菌生物膜的影响方面,当暴露于 25 mg/mL 的 AuNPs 时,对生物膜的抑制率为 60%,当 AuNPs 的质量浓度为 50 mg/mL 时,其抑制率大于 95%。SEM 和透射电镜(TEM)分析表明,AuNPs 破坏白念珠菌细胞的细胞壁和细胞膜的完整性,可能导致细胞死亡。上述研究表明 AuNPs 可能有望作为抗生物膜所介导的植入装置相关念珠菌感染的候选物。

1.2.2 AgNPs 的绿色合成 WUNNOO 等^[56]利用桉叶提取物合成了生物银纳米粒子(bio-AgNPs),外观为球形,直径约为 8.65 nm,Zeta 电位值为 -38 mV。bio-AgNPs 具有较强的杀真菌活性,对白念珠菌的 MIC 为 0.5~1.0 $\mu\text{g/mL}$,与 AMB 相当。bio-AgNPs 通过减少胚管形成和水解酶分泌来影响念珠菌黏附和侵入宿主细胞,并抑制酵母向菌丝形态转变从而抑制生物膜形成,生物膜分子生物学研究证实,编码菌丝生长和生物膜发育的基因 ALS3、HWP1、ECE1、EFG1、TEC1、ZAP1,以及参与水解酶合成的基因 PLB2、LIP9、SAP4 表达下调。此外,AgNPs 对成熟生物膜也有抑制作用,bio-AgNPs 处理后成熟生物膜内的细胞活力下降,表明 bio-AgNPs 能够渗透到细胞外基质中,破坏酵母细胞形态,导致细胞死亡。上述研究结果表明,bio-AgNPs 可以用作治疗白念珠菌的潜在抗真菌剂,其抗生物膜作用也可应用于医疗器械中以防止生物膜的形成。

ALHERZ 等^[57]利用铁树叶提取物合成 AgNPs (ELLE-AgNPs)。铁树是最大的苏铁科植物,最近研究发现其具有细胞毒性、抗氧化和抗菌特性^[58],它含有多种活性化合物,包括黄酮类化合物、类黄酮苷、酚类和有机酸^[59]。绿色合成的 ELLE-AgNPs 为球形,平均直径(78.4 ± 3.8)nm,Zeta 电位为(-7.04 ± 0.70)mV。ELLE-AgNPs 对白色念珠菌临床分离株的 MIC 为 8~256 $\mu\text{g/mL}$ 。此外,AgNPs 显著降低了生物膜的形成,生物膜形成基因 BCR1、PLB2、ALS1

和 SAP5 的表达显著下调。有研究通过皮肤感染创面大鼠体内模型研究了 5 $\mu\text{g/mL}$ ELLE-AgNPs 的局部治疗效果,ELLE-AgNP 处理后创面的白念珠菌载量显著降低,组织病理显示形成完整的上皮化且没有任何肉芽组织或炎症产生,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)免疫染色阴性,由于氧化应激和炎症,TNF- α 通常在未愈合的伤口中升高^[60];其次,ELLE-AgNP 可明显降低促炎细胞因子白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 的水平,促炎细胞因子可导致炎症和伤口愈合过程迟缓。此外,ELLE-AgNPs 处理后,胶原纤维的合成显著增加,伤口组织中新的胶原蛋白沉积可以改善伤口愈合^[61]。另一方面,处理后伤口组织中纤维连接蛋白和血小板衍生生长因子(PDGF)的基因表达也明显增加($P < 0.05$),纤维连接蛋白和 PDGF 在促进伤口修复和诱导组织再生中至关重要^[62]。因此,利用 ELLE 合成的 AgNPs 可能是一种很有前途的抗真菌和伤口愈合剂。

AHAMAD 等^[63]利用蓝藻的细胞提取物绿色合成 AgNPs,球形,直径为 11~15 nm,呈单分散结构。AgNPs 对白色念珠菌的 MIC 为 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 。SEM 显示,AgNPs 处理(12.5、25 $\mu\text{g/mL}$)后,导致细胞皱缩和畸形等真菌细胞形态学改变。此外,在 1/2MIC~2MIC AgNPs 的范围内,处理后的白念珠菌细胞膜通透性及 ROS 的生成率与 AgNPs 的质量浓度呈正比。在核凝聚结果中,AgNPs 与 DNA 相互作用,导致核凝聚和 DNA 片段化,直接与 DNA 结合的纳米颗粒可能导致细胞分裂失败,从而导致细胞凋亡。对白念珠菌生物膜的抑制研究中,随着 AgNPs 质量浓度的增加,细胞的疏水性逐渐降低,AgNPs(25 $\mu\text{g/mL}$)处理的细胞几乎完全缺乏菌丝,同时抑制了 62.5%的生物膜形成,这表明 AgNPs 作为一种有效的形态转变抑制剂。因此,可以认为 AgNPs 是一种很有前途的抗真菌剂,用于抑制白色念珠菌生物膜的形成。

1.2.3 铜纳米颗粒的绿色合成 NA 等^[64]通过蓝藻提取物绿色制备了氧化铜纳米颗粒(CuO-NPs),呈球形,由蓝藻生物分子官能团包裹,具有轻微聚集。CuO-NPs 对白色念珠菌 MIC 值分别为 1.5 mmol/L,抗菌效果显著。AHMED 等^[65]采用马齿苋水提物绿色制备 CuO-NPs,直径在 5~30 nm,外观为球形和结晶型,Zeta 电位为 -24.6 mV,表明其具有较高的稳定性。在体外抗菌实验中,对白念珠菌的 MIC 为 25 $\mu\text{g/mL}$,具有良好的抑菌效果;同时,EL-BATAL 等^[66]使用阿拉伯树胶(GA)聚合物绿色制备双金属银-氧化铜纳米颗粒(Ag-CuO NPs),平均直径为 25.58 nm,外观呈球形,对白念珠菌的抑制圈为 28.5 mm,对白念珠菌生物膜形成的抑制率为 87.08%。绿色合成的 CuO-NPs 显现出了良好的白念珠菌活性

及抗生物膜潜力。

1.2.4 氧化铁纳米颗粒(IONPs)的绿色合成 MO-HANDOSS 等^[67]以白桦叶提取物为原料,利用无水氯化铁绿色制备 IONPs,直径为 28.17 nm,为晶体结构。采用琼脂孔扩散法评估其体外抗白念珠菌活性,所得抑菌范围为(19.00±2.34) mm,此外对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、绿脓杆菌和黑曲霉都表现出

良好的抗菌活性,其抗菌机制可能与 ROS 如超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)、单线态氧(1O_2)、羟基自由基($\cdot OH$)、过氧化氢(H_2O_2)等引起的氧化应激有关。同时,MTT 法显示 IONPs 对 A549 肺癌细胞的抗癌活性呈浓度依赖性。该研究表明 IONPs 具有抗微生物和抗癌潜能。金属纳米颗粒对白念珠菌的效应及其作用机制见表 1。

表 1 金属纳米颗粒对白念珠菌的效应及其作用机制

纳米颗粒	抗真菌化合物	直径(nm)	Zata 电位(mV)	作用及机制	参考文献
金	AMB	4.6±1.2	−31	体外协同抑制生长,体内抗真菌活性	[29]
	Chol-PEG-SH 和 FCZ	78.1±3.2	5	体外协同抑制生长	[32]
	西南文殊兰叶提取物			体外抗真菌活性,抑制水解酶分泌	
		1~10	无	抑制芽管形成,体外抗生物膜活性,破坏细胞膜和细胞壁完整性	[54]
银	FCZ 和伏立康唑	24.1±5.5	−5.35±1.40	体外协同抑制生长,体外抗生物膜活性,减少出芽,降低药物外排泵活性,麦角甾醇重塑,细胞膜损伤	[22]
	FCZ	8~12	无	体外协同抑制生长,体外抗生物膜活性,下调麦角甾醇合成基因,消耗麦角甾醇,降低药物外排泵活性,体内抗真菌活性	[25]
	桉叶提取物	8.65	−38	体外抗真菌活性,体外抗生物膜活性,减少胚管形成,抑制水解酶分泌,抑制酵母向菌丝形态转变	[56]
	铁树叶提取物	78.4±3.8	−7.04±0.70	体外抗真菌活性,体外抗生物膜活性,体内抗真菌活性,降低促炎细胞因子,促进伤口处胶原纤维的合成,促进伤口组织中纤维连接蛋白和血小板衍生生长因子(PDGF)的基因表达	[57]
	蓝藻细胞提取物	11~15	无	体外抗真菌活性,细胞皱缩和畸形,增加细胞膜通透性,产生活性氧,核凝聚和 DNA 片段化,细胞凋亡,体外抗生物膜活性,抑制向菌丝形态转化	[63]
铜	木菠萝凝集素和 AMB	无	无	体外协同抗抗菌及生物膜活性,下调菌丝转化及生物膜发育相关基因	[40,42]
	蓝藻细胞提取物	11~15	无	体外抗真菌活性	[64]
	马齿苋水提取物	5~30	−24.5	体外抗真菌活性	[65]
	GA 和 AgNPs	25.58	无	体外抗真菌活性,体外抗生物膜活性	[66]
氧化铁	壳聚糖和 AMB	27.70~70.00	无	体外抗真菌活性,体外抗生物膜活性,破坏菌丝,减少细胞外基质	[43]
	白桦叶提取物	28.17	无	体外抗真菌活性	[67]

2 金属纳米颗粒的局限性及未来发展方向

研究表明,在生物医学应用中成功使用不同类型的金属纳米颗粒需要调节其特性,以最大限度地发挥抗真菌作用并降低其毒性^[68]。然而,还需要注意金属纳米颗粒可能产生的不利影响。金属纳米颗粒的不良影响与种类相关。对于 AuNPs,由于其直径小,可能在细胞内聚集,是其细胞毒性的根本原因。对于 AgNPs,它们可以在哺乳动物细胞中产生剂量依赖性毒性,通过氧化应激和 DNA 损伤,最终导致细胞死亡。一项研究检测了 AgNPs 在人类单核细胞内的分布,发现 AgNPs 的细胞毒性主要是由于颗粒银从元素银(Ag)转化为 Ag^+ 和 Ag^+O^- 离子,以及随后的 Ag^+S^- ,这可能引发线粒体相关的凋亡^[69]。已有研究证实,氧化锌有两种毒性机制:生成活性氧和诱导细胞凋亡。IONPs 通过氧化应激、破坏细胞膜、黄化

和缺氧产生细胞毒性^[70]。IONPs 对细菌的作用机制尚未完全阐明。目前提出的 2 种最常见的毒性机制是:(1)IONPs 摄取游离铁离子,破坏 ATP 的产生和 DNA 的复制;(2)直接损伤细胞膜。IONPs 的杀菌活性也取决于其在培养基中的稳定性。因此,为了将铁应用于各种领域,需要采用经济有效的方法制备 IONPs,并研究其对条件真菌感染的抗菌作用机制^[71]。研究显示,氧化铜纳米颗粒(CuO-NPs)可通过氧化应激、线粒体损伤和诱导细胞凋亡产生较强的细胞毒性^[72-75],一项体内实验研究结果显示,CuO-NPs 可导致大鼠肝组织细胞发生 DNA 损伤和脂质过氧化^[76]。纳米颗粒暴露产生氧自由基而引起细胞膜脂质过氧化可导致哺乳动物细胞凋亡。一般来说,较小的纳米颗粒比较大的纳米颗粒具有更大的细胞毒性,低于 40 nm 的 AgNPs 通常具有更高的毒性。

金属纳米颗粒在抗真菌作用中发挥着重要作用,然而,生物医学应用需要考虑几个因素,包括有害影响、生物利用度、细胞相互作用、生物分布和金属纳米颗粒的生物降解水平。为了克服这些困难,必须考虑建立安全有效的纳米技术的管理机构。必须在机构和研究人员之间建立定期机制和联系,制订具体的标准,以规范临床试验和体内临床前研究。

3 结 论

体外和体内研究表明,金属纳米颗粒在浮游和生物膜阶段都能有效地对抗白念珠菌,它们具有良好的抗真菌活性,能抑制白色念珠菌的生长,降低其毒力。金属纳米颗粒具有独特的抗菌性能,作为抗真菌剂具有广阔的应用前景。由于金属纳米颗粒的作用机制与传统抗真菌剂不同,它们可能对已经产生抗真菌耐药性的真菌病原体有效。事实上,将目前的抗真菌药物与纳米技术相结合可能允许更低的治疗剂量,同时最大限度地减少药物的不良反应及毒性作用。此外,金属纳米颗粒可以通过靶向几种生物分子来发挥对真菌病原体的抗真菌作用,从而阻止耐药菌株的发展。纳米给药系统与传统的给药方法相比有几个优点,包括稳定性和生物利用度的提高、给药途径的可行性、不良反应的减少、药物释放的可控,以及给药机制的定位^[59]。金属纳米系统的发展可能是规避抗真菌耐药性和复发性念珠菌病相关问题的关键策略。

参考文献

- [1] ROKAS A. Evolution of the human pathogenic lifestyle in fungi[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(5): 607-619.
- [2] PÉREZ J C. Fungi of the human gut microbiota: roles and significance[J]. IJMM, 2021, 311(3): 151490.
- [3] D'ENFERT C, KAUNE A K, ALABAN L R, et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon Candida albicans infections: current knowledge and new perspectives[J]. FEMS Microbiol Rev, 2021, 45(3): 1-55.
- [4] TSUI C, KONG E F, JABRA-RIZK M A, et al. Pathogenesis of Candida albicans biofilm[J]. Pathog Dis, 2016, 74(4): ftw018.
- [5] BARANTSEVICH N, BARANTSEVICH E. Diagnosis and treatment of invasive Candidiasis[J]. Antibiotics, 2022, 11(6): 718.
- [6] LOPES J P, LIONAKIS M S. Pathogenesis and virulence of Candida albicans[J]. Virulence, 2021, 13(1): 89-121.
- [7] ABDULGHANI M, IRAM R, CHIDRAWAR P, et al. Proteomic profile of Candida albicans biofilm[J]. J Proteom, 2022, 265: 104661.
- [8] DOERING T L, UPPULURI P, CHATURVEDI A K, et al. Dispersion as an important step in the Candida albicans biofilm developmental cycle[J]. PLoS Pathog, 2010, 6(3): e1000828.
- [9] MOHD-ASSAAD N, MCDONALD B A, CROLL D. Multilocus resistance evolution to azole fungicides in fungal plant pathogen populations[J]. Mol Ecol, 2016, 25(24): 6124-6142.
- [10] KULLBERG B J, VISCOLI C, PAPPAS P G, et al. Isavuconazole versus Caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections: the ACTIVE trial[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(12): 1981-1989.
- [11] MADKHALI O A. A comprehensive review on potential applications of metallic nanoparticles as antifungal therapies to combat human fungal diseases[J]. Saudi Pharm J, 2023, 31(9): 101733.
- [12] KAUR J, NOBILE C J. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms[J]. Curr Opin Microbiol, 2023, 71: 102237.
- [13] LIMA R, DEL FIOLE F S, BALCÃO V M. Prospects for the use of new technologies to combat multidrug-resistant bacteria[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 692.
- [14] BAHAVARNIA F, HASANZADEH M, SADIGHBAYAN D, et al. Recent progress and challenges on the microfluidic assay of pathogenic bacteria using biosensor technology[J]. Biomimetics, 2022, 7(4): 175.
- [15] FARZAD S, MOHAMMAD REZA S, YONGCAN J, et al. Thiol-lactam initiated radical polymerization (TLIRP): scope and application for the surface functionalization of nanoparticles[J]. Mini-Rev Organ Chem, 2022, 19(4): 416-431.
- [16] JOSEPH T, KAR MAHAPATRA D, ESMAEILI A, et al. Nanoparticles: taking a unique position in medicine[J]. Nanomaterials, 2023, 13(3): 574.
- [17] TIWARI A K, GUPTA M K, NARAYAN R J, et al. A whole cell fluorescence quenching-based approach for the investigation of polyethyleneimine functionalized silver nanoparticles interaction with Candida albicans[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 113112.
- [18] GURUNATHAN S, LEE A R, KIM J H. Antifungal effect of nanoparticles against COVID-19 linked black fungus: a perspective on biomedical applications[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12526.
- [19] AL-OTIBI F O, YASSIN M T, AL-ASKAR A A, et al. Green biofabrication of silver nanoparticles of potential synergistic activity with antibacterial and antifungal agents against some nosocomial pathogens[J]. Microorganisms, 2023, 11(4): 945.
- [20] KATTA C, SHAIKH A S, BHALE N, et al. Naringenin-capped silver nanoparticles amalgamated gel for the treatment of cutaneous Candidiasis[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2023, 24(5): 126.
- [21] KHANE Y, BENOUIK K, ALBUKHATY S, et al. Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous citrus lemon zest extract: characterization and evaluation of their antioxidant and antimicrobial properties[J]. Nanomaterials, 2022, 12(12): 2013.
- [22] SUN L, LIAO K, LI Y, et al. Synergy between polyvi-

- nylpyrrolidone-coated silver nanoparticles and azole anti-fungal against drug-resistant *Candida albicans* [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(3):2325-2335.
- [23] FALCÃO C M C, ANDRADE A, HOLANDA V N, et al. Activity of poly(methacrylic acid)-silver nanoparticles on fluconazole-resistant *Candida albicans* strains: Synergistic and cytotoxic effects[J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 132(6): 4300-4309.
- [24] ESSGHAIER B, HANNACHI H, NOUIR R, et al. Green synthesis and characterization of novel silver nanoparticles using *achillea maritima* subsp. *maritima* aqueous extract: antioxidant and antidiabetic potential and effect on virulence mechanisms of bacterial and fungal pathogens [J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(13):1964.
- [25] JIA D, SUN W. Silver nanoparticles offer a synergistic effect with fluconazole against fluconazole-resistant *Candida albicans* by abrogating drug efflux pumps and increasing endogenous ROS[J]. *Infect Genet Evolut*, 2021, 93:104931.
- [26] ALKILANY A M, THOMPSON L B, BOULOS S P, et al. Gold nanorods: their potential for photothermal therapeutics and drug delivery, tempered by the complexity of their biological interactions[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, 64(2):190-199.
- [27] TAO C. Antimicrobial activity and toxicity of gold nanoparticles: research progress, challenges and prospects[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 67(6):537-543.
- [28] HASHEM A H, SHEHABELDINE A M, ALI O M, et al. Synthesis of chitosan-based gold nanoparticles: antimicrobial and wound-healing activities[J]. *Polymers*, 2022, 14(11):2293.
- [29] JIANG C, LI F, SONG P, et al. Multifunctional gold nanozyme-engineered amphotericin B for enhanced antifungal infection therapy[J]. *Small*, 2024; e2312253.
- [30] MIRA N P, DELBEM A C B, FIGUEIRAL M H, et al. Study of the activity of *Punica granatum*-mediated silver nanoparticles against *Candida albicans* and *Candida glabrata*, alone or in combination with azoles or polyenes[J]. *Med Mycol*, 2020, 58(4):564-567.
- [31] HAMILL R J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity[J]. *Drugs*, 2013, 73(9):919-934.
- [32] HAMAD K M, MAHMOUD N N, AL-DABASH S, et al. Fluconazole conjugated-gold nanorods as an antifungal nanomedicine with low cytotoxicity against human dermal fibroblasts[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(43):25889-25897.
- [33] GANGWAR C, YASEEN B, NAYAK R, et al. Silver nanoparticles fabricated by tannic acid for their antimicrobial and anticancerous activity[J]. *Inorg Chem Commun*, 2022, 2022:109532.
- [34] SOROR A F S, AHMED M W, HASSAN A E A, et al. Evaluation of green silver nanoparticles fabricated by *spirulina platensis* phycocyanin as anticancer and antimicrobial agents[J]. *Life*, 2022, 12(10):1943.
- [35] ZARE-BIDAKI M, MOHAMMADPARAST-TABAS P, PEYGHAMBARI Y, et al. Photochemical synthesis of metallic silver nanoparticles using *Pistacia khinjuk* leaves extract (PKL@AgNPs) and their applications as an alternative catalytic, antioxidant, antibacterial, and anticancer agents [J]. *Appl Organomet Chem*, 2022, 36(1):1-16.
- [36] THAYATH J, PAVITHRAN K, NAIR S V, et al. Cancer nanomedicine developed from total human serum: a novel approach for making personalized nanomedicine[J]. *Nanomedicine*, 2021, 16(12):997-1015.
- [37] SUN L M, CHENG A X, WU X Z, et al. Synergistic mechanisms of retigeric acid B and azoles against *Candida albicans*[J]. *J Appl Microbiol*, 2010, 108(1):341-348.
- [38] YU L H, WEI X, MA M, et al. Possible inhibitory molecular mechanism of farnesol on the development of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilm[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2):770-775.
- [39] HALL M J, MIDDLETON R F, WESTMACOTT D. The fractional inhibitory concentration (FIC) index as a measure of synergy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1983, 11(5):427-433.
- [40] SENTHILGANESH J, RAVICHANDRAN S, DURAIRAJAN R, et al. Metal sulfide nanoparticles based phytolectin scaffolds inhibit vulvovaginal candidiasis causing *Candida albicans* [J]. *J Cluster Sci*, 2021, 33(4):1361-1372.
- [41] LEMIRE J A, HARRISON J J, TURNERICA R J. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(6):371-384.
- [42] SENTHILGANESH J, KUPPUSAMY S, DURAIRAJAN R, et al. Phytolectin nanoconjugates in combination with standard antifungals curb multi-species biofilms and virulence of vulvovaginal candidiasis (VVC) causing *Candida albicans* and non-albicans *Candida* [J]. *Med Mycol*, 2022, 60(2):myab083.
- [43] ZARESHAHRABADI Z, KHORRAM M, PAKSHIR K, et al. Magnetic chitosan nanoparticles loaded with Amphotericin B: synthesis, properties and potentiation of antifungal activity against common human pathogenic fungal strains [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222:1619-1631.
- [44] JAFARI M, ABOLMAALI S S, TAMADDON A M, et al. Nanotechnology approaches for delivery and targeting of Amphotericin B in fungal and parasitic diseases [J]. *Nanomedicine*, 2021, 16(10):857-877.
- [45] NEMATI SHIZARI L, MOHAMMADPOUR DOUNIGHI N, BAYAT M, et al. A new amphotericin b-loaded trimethyl chitosan nanoparticles as a drug delivery system and antifungal activity on *Candida albicans* biofilm [J]. *Archiv Razi Inst*, 2021, 76(3):571-586.
- [46] YADAV T C, GUPTA P, SAINI S, et al. Plausible mech-

- anistic insights in biofilm eradication potential against *Candida* spp. using in situ-synthesized tyrosol-functionalized chitosan gold nanoparticles as a versatile antifouling coating on implant surfaces[J]. ACS Omega, 2022, 7(10):8350-8363.
- [47] NA H S, NA S A, AMEEN F, et al. Bioinspired synthesis of CuO nanoparticles using *Cylindrospermum stagnale* for antibacterial, anticancer and larvicidal applications[J]. Appl Nanosci, 2023, 13(1):917-927.
- [48] PUCETTI M, DONNADIO A, RICCI M, et al. Alginate Ag/AgCl nanoparticles composite films for wound dressings with antibiofilm and antimicrobial activities[J]. J Funct Biomater, 2023, 14(2):84.
- [49] BIRIMOĞLU T, SÖNMEZICAI M. Antimicrobial coating of modified with extracted juglon metal complexes and ag nanoparticles on cotton fabrics[J]. Fiber Polym, 2023, 24(1):253-263.
- [50] CHAUHAN V, DHIMAN V K, MAHAJAN G, et al. Synthesis and characterization of silver nanoparticles developed using a novel lipopeptide(s) biosurfactant and evaluating its antimicrobial and cytotoxic efficacy [J]. Process Biochem, 2023, 124:51-62.
- [51] EL-BEHERY R R, EL-SAYED E R, EL-SAYYAD G S. Gamma rays-assisted bacterial synthesis of bimetallic silver-selenium nanoparticles: powerful antimicrobial, antibiofilm, antioxidant, and photocatalytic activities[J]. BMC Microbiol 2023, 23(1):224.
- [52] CONSTANTIN M, SPIRIDON M, ICHIM D L, et al. Synthesis, biological and catalytic activity of silver nanoparticles generated and covered by oxidized pullulan[J]. Mater Chem Phys, 2023, 295:127141.
- [53] EID A M, FOU DA A, HASSAN S E D, et al. Plant-based copper oxide nanoparticles; biosynthesis, characterization, antibacterial activity, tanning wastewater treatment, and heavy metals sorption[J]. Catalysts, 2023, 13(2):348.
- [54] JALAL M, AZAM ANSARI M, ALSHAMRANI M, et al. *Crinum latifolium* mediated biosynthesis of gold nanoparticles and their anticandidal, antibiofilm and antivirulence activity[J]. J Saudi Chem Soc, 2023, 27(3):101644.
- [55] JUNG P, MISCHO C E, GUNARATNAM G, et al. *Candida albicans* adhesion to central venous catheters; impact of blood plasma-driven germ tube formation and pathogen-derived adhesins[J]. Virulence, 2020, 11(1):1453-1465.
- [56] WUNNOO S, PAOSEN S, LETHONGKAM S, et al. Biologically rapid synthesized silver nanoparticles from aqueous *Eucalyptus camaldulensis* leaf extract: effects on hyphal growth, hydrolytic enzymes, and biofilm formation in *Candida albicans* [J]. Biotech Bioeng, 2021, 118(4):1578-1592.
- [57] ALHERZ F A, NEGM W A, ELEKHNAWY E, et al. Silver nanoparticles prepared using *encephalartos laurentianus* de wild leaf extract have inhibitory activity against *Candida albicans* clinical isolates [J]. J Fungi, 2022, 8(10):1005.
- [58] NEGM W A, EL-SEOUDI K A A, KABBASHI A, et al. Hepatoprotective, cytotoxic, antimicrobial and antioxidant activities of *Dioon spinulosum* leaves Dyer Ex Eichler and its isolated secondary metabolites[J]. Nat Product Res, 2021, 35(23):5166-5176.
- [59] NEGM W A, EL-AASR M, ATTIA G, et al. Promising antifungal activity of *encephalartos laurentianus* de wild against *Candida albicans* clinical isolates: in vitro and in vivo effects on renal cortex of adult albino rats[J]. J Fungi, 2022, 8(5):426.
- [60] SHAIKH-KADER A, HOURELD N N, RAJENDRAN N K, et al. Levels of cyclooxygenase 2, interleukin-6, and tumour necrosis factor- α in fibroblast cell culture models after photobiomodulation at 660 nm[J]. Oxid Med Cellular Longev, 2021, 2021:6667812.
- [61] FENG P, LUO Y, KE C, et al. Chitosan-based functional materials for skin wound repair: mechanisms and applications[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9:650598.
- [62] VAN SCHAIK P E M, ZUHORN I S, BARON W. Targeting fibronectin to overcome remyelination failure in multiple sclerosis: the need for brain- and lesion-targeted drug delivery[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8418.
- [63] AHAMAD I, BANO F, ANWER R, et al. Antibiofilm activities of biogenic silver nanoparticles against *Candida albicans* [J]. Front Microbiol, 2022, 12:741493.
- [64] NA H S, NA S A, AMEEN F, et al. Bioinspired synthesis of CuO nanoparticles using *Cylindrospermum stagnale* for antibacterial, anticancer and larvicidal applications [J]. Appl Nanosci, 2023, 13(1):917-927.
- [65] EID A M, FOU DA A, HASSAN S E D, et al. Plant-based copper oxide nanoparticles; biosynthesis, characterization, antibacterial activity, tanning wastewater treatment, and heavy metals sorption[J]. Catalysts, 2023, 13(2):348.
- [66] EL-BATAL A I, EISA M I, SAAD M A M, et al. Gum arabic assisted the biomass synthesis of bimetallic silver copper oxide nanoparticles using gamma-rays for improving bacterial and viral wound healing: promising antimicrobial activity against foot and mouth disease[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 262(Pt2):130010.
- [67] MOHANDOSS N, RENGANATHAN S, SUBRAMANIAN V, et al. Investigation of biofabricated iron oxide nanoparticles for antimicrobial and anticancer efficiencies [J]. Appl Sci, 2022, 12(24):12986.
- [68] FATREKARA P, MORAJKAR R, KRISHNAN S, et al. Delineating the role of tailored gold nanostructures at the biointerface[J]. ACS Appl Bio Mater, 2021, 4(12):8172-8191.
- [69] WANG L, ZHANG T, LI P, et al. Use of synchrotron radiation-analytical techniques to reveal chemical origin of silver-nanoparticle cytotoxicity [J]. ACS Nano, 2015, 9(6):6532-6547.

• 综 述 •

糖尿病大血管病变临床诊断的研究进展*

张世昭¹综述, 吴红彦^{1,2△}审校

1. 上海中医药大学深圳医院, 广东深圳 518000; 2. 深圳市罗湖区中医院老年病科, 广东深圳 518000

摘 要:糖尿病大血管病变作为糖尿病最主要的并发症之一, 严重危害患者的生命健康。糖尿病大血管病变发展到后期往往不可逆, 及时、准确的诊断至关重要。针对不同的病情采取适合的检查手段, 有助于糖尿病大血管病变的早期筛查及预后监测, 减少患者经济负担, 提高其生存质量。

关键词:糖尿病大血管病变; 影像学检查; 实验室检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.015

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2024)18-2258-06

文献标志码:A

Research progress in clinical diagnosis of diabetic macrovascular disease*

ZHANG Shizhao¹, WU Hongyan^{1,2△}

1. Shenzhen Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Geriatrics, Luohu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Diabetic macrovascular disease, as one of the most important complications of diabetes, seriously endangers the life and health of patients. The development of diabetic macrovascular disease is often irreversible in the later stage, so timely and accurate diagnosis is very important. Taking appropriate examination methods according to different conditions is helpful to the early screening and prognosis monitoring of diabetic macrovascular disease, and reduce the economic and life burden of patients.

Key words: diabetic macrovascular disease; imaging examination; laboratory examination

糖尿病是一种由胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。在我国, 2 型糖尿病(T2DM)发病率呈逐年上升趋势, 成为继心血管及肿瘤后的第三大疾病, 2021 年国际糖尿病联合会调查数据显示, 目前全球约有 5.71 亿糖尿病患者, 中国已成为成人糖尿病患病的第一大国^[1]。糖尿病并发症众多, 包括糖尿病大血管病变(DMD)、糖尿病心肌病、糖尿病周围血管病变、糖尿病神经病变等, 而 DMD 是糖尿病主要及危险的并发症之一。DMD 常累及颈动脉、主动脉、冠状动脉及下肢动脉等大动脉, 因此糖尿病的患者心脑血管疾病的发生风险是非糖尿病患者的 1.5~2.5 倍, 病死率是非糖尿病患者的 2 倍, 有超过 50% 的糖尿病患者死于 DMD^[2]。

DMD 常表现为大血管的动脉粥样硬化, 起始表现为内皮功能障碍。患者糖脂代谢紊乱, 血管内处于高糖和高脂环境, 使一氧化氮合酶生成减少或生物活性下降, 一氧化氮生成减少, 导致血管内皮依赖性舒张功能减退, 引发血管功能障碍并造成动脉粥样硬化

斑块的形成^[3]。DMD 可继发斑块出血、斑块破裂、血栓形成、动脉瘤破裂和动脉粥样硬化性狭窄等病理改变, 引起卒中、心肌梗死、截肢等危重后果, 威胁患者生命安全。本文简要总结 DMD 的发病机制, 综述了近年来其临床诊断及预后预测方法及相关指标, 以期 DMD 的临床诊疗提供思路。

1 DMD 的发病机制

糖尿病血管并发症主要病理表现为内皮损伤及动脉粥样硬化。血管系统主要包括内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞及各种其他类型的细胞。血管内皮细胞产生和释放多种生物活性物质, 通过平衡血管壁的氧化和抗氧化、炎症和抗炎之间的平衡, 控制和维持完整血管的功能和结构; 平滑肌细胞平衡血管的增殖和抗增殖, 维持血管的扩张和收缩; 成纤维细胞及其他各种细胞维持血液的凝血和纤溶。当体内平衡失衡以糖脂代谢异常为特征时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统(SNS)的激活直接或间接导致全身广泛的血管损伤, 导致 DM 全血管并

* 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2020A1515010217); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZZYS202201007); 深圳市罗湖区软科学研究计划项目(LX20210203, LX20210101, LX202202127, LX202202129, LX202202004); 深圳市罗湖区中医院院内项目(2020A06)。

△ 通信作者, E-mail: wu.hy@163.com。