

临床研究

· 综述 ·

芦荟在糖尿病创面愈合中的作用

马婧¹ 唐佳² 权金星¹¹甘肃省人民医院内分泌代谢科,兰州 730000; ²复旦大学附属华山医院感染科,上海 200040

马婧、唐佳对本文有同等贡献

通信作者:权金星,Email:quanxt@sina.com

【摘要】 芦荟因其安全、有效、低毒等特点,在多个领域应用广泛。近年来,关于芦荟药理作用及对创面愈合的研究备受关注。糖尿病患者创面的愈合受多种内外源性因素影响,是临床治疗的一大难点。目前许多研究发现,芦荟在降低血糖的同时,具有抗炎、抗菌、促进创面愈合等作用,对于糖尿病患者创面的治疗具有双管齐下的作用。因此,芦荟有望成为治疗糖尿病创面的新选择。

【关键词】 芦荟;糖尿病;创面愈合

基金项目:国家自然科学基金(81860091)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190514-05021

Effects of aloe vera in the wound healing of diabetes mellitus Ma Jing¹, Tang Jia², Quan Jinxing¹.¹Department of Endocrinology and Metabolism, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China;²Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Ma Jing and Tang Jia are contributed equally to this article

Corresponding author: Quan Jinxing, Email: quanxt@sina.com

【Abstract】 Aloe vera is widely used in many fields because of its safety, effectiveness, and low toxicity. In recent years, more and more researches have been focused on the pharmacological effects and wound healing of aloe vera. The wound healing of diabetic patients is affected by various internal and external factors, which is a major difficulty in clinical treatment. Many current studies have found that aloe vera has anti-inflammatory, antibacterial effects, and could promote wound healing while reducing blood sugar. It has a two-pronged effect on the treatment of wounds in patients with diabetes. Therefore, aloe vera is expected to become a new choice for the treatment of diabetic wounds.

【Key words】 Aloe Vera; Diabetes mellitus; Wound healing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81860091)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190514-05021

芦荟是一种集食用、药用、美容、观赏于一身的百合科植物,目前发现有 500 多个品种。随着芦荟的有效成分、药用价值不断被发现,检出有效成分 80 余种,主要成分包括 6 类:萜醌类、糖类、氨基酸、脂类及有机酸、微量元素与矿物质、活性酶及其他物质。由于其具有安全、有效、低毒等特点,使用广泛。目前,越来越多的研究探讨芦荟在创面愈合方面的效果及机制,较多的研究集中在烧伤、消化性溃疡、皮肤皲裂等创面,发现其具有抗炎杀菌、促进愈合、镇痛镇静、抗氧自由基、免疫调节等作用^[1]。然而,

芦荟提取物中各种有效成分间的作用关系及作用机制尚不够清楚,尤其对于创面愈合方面,加之糖尿病溃疡本身不易愈合,越来越多的研究关注芦荟对于创面愈合的有效性及安全性^[2]。

1 芦荟的制备及不良反应

研究报道,切开成熟的叶子去皮,将无色的实质用搅拌机搅拌,再在 4℃ 环境下以 10 000 rpm 离心 30 min,去除纤维,上层清液冻干,室温下保存;芦荟凝胶与 95% 乙醇混合制备成 500 ml,经萃取后体积变为 385 ml,干燥 1 周后可即可得到 12.6 g 的芦荟

凝胶提取物,但不同离心条件、不同制备途径下其纯度、浓度的研究目前较少^[3]。虽然芦荟具有安全、有效、低毒等特点,但也有一些不良反应,其中最常见的为过敏反应,局部应用可发生接触性皮炎,口服可能出现腹泻或呕吐,大多可能与产品中蒽醌污染物有关,也有急性肝损害、急性肾损害、过敏性紫癜等罕见不良反应的报道^[4]。此外,芦荟含有丰富的纤维素、木质素和鞣酸,大量服用芦荟,其内鞣酸与胃酸接触后形成鞣酸蛋白,很难溶于水,与果胶及植物纤维等易凝结成块,即形成胃石,嵌入胃肠腔内部并最终导致阻塞。既往有 1 例服用芦荟导致胃石的报道^[5]。近期 Hong 等^[6]报道首例过量服用芦荟导致小肠梗阻。有学者将芦荟叶肉以 500 mg/kg 的剂量喂食小鼠,未发现任何急性毒性反应;但小鼠接受高剂量的芦荟饮食 90 d 后,中枢神经系统活动减弱,死亡率增加、红细胞计数降低、精子损失严重^[7]。因此,对于芦荟口服及外用的有效剂量、剂量上限、纯度要求、制备方法、使用频次等是进一步研究的方向和难点,仍需要大样本、高质量的临床研究进行评估。

2 芦荟对糖尿病创面愈合的研究

伤口愈合是一个复杂的过程,受内源性、外源性多种因素的影响,其中微生物定植在急、慢性伤口中是不可避免的,糖尿病患者创面的愈合因素更加复杂。对糖尿病患者及糖尿病动物模型的研究发现,芦荟治疗组炎性细胞浸润、血管生成、细胞外基质沉积和上皮形成增加,同时转化生长因子- β 、血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子表达增加,溃疡面积变小,愈合时间缩短,提示其可能成为糖尿病溃疡的治疗方法之一^[8]。Hotkar 等^[9]发现,羟乙基聚合物 974P(%)与芦荟制成的凝胶可明显加速糖尿病大鼠创面愈合。荟萃分析发现,芦荟可促进烧伤创面的愈合($P=0.006$),其对烧伤创面的效果优于磺胺嘧啶银($RR=1.24$, 95% CI : 1.03 ~ 1.50)^[10-11]。然而,也有学者通过对比芦荟和磺胺嘧啶银治疗不同急慢性伤口的疗效,发现目前尚缺乏有效的证据证实芦荟对创面的治疗效果($RR=1.41$, 95% CI : 0.70 ~ 2.85)^[12]。Daburkar 等^[2]就芦荟凝胶提取物对于糖尿病足溃疡动物模型的体内、外研究发现,每天口服剂量为 300 mg/kg 的芦荟凝胶提取物,第 9 天时空腹血糖水平显著降低,血浆胰岛素水平升高,DNA 和黏多糖显著增加,伤口溃疡愈合改善,证实芦荟凝胶在糖尿病足溃疡

大鼠中的治疗是有效的。Atiba 等^[13]探讨局部应用芦荟对于糖尿病及正常大鼠角膜病的功效,证明芦荟可增强角膜上皮细胞再生以及减轻炎症反应,其可能成为糖尿病角膜病治疗的新方法。最新的一项研究用 PEG-甲基醚甲基丙烯酸酯(PEGMA)将藻酸钙增塑,并与芦荟凝胶和油茶的水性叶提取物混合,增强了藻酸钙-PEGMA 支架在结构上的稳定性,其复合物稳定性几乎是纯藻酸盐材料的 4 倍,同时增塑后其组织支架所需的高多孔结构得以保持,芦荟增加了支架的水吸收能力,并与油茶提供了抗金黄色葡萄球菌的抗氧化能力、抗炎特性和抗微生物活性,与不含植物提取物的支架相比,将 1% (w/v) 芦荟和 1% (w/v) 油茶与藻酸钙-PEGMA 混合,评估 10 d 后支架细胞增殖,发现纤维母细胞数量增加,提示藻酸钙-PEGMA/芦荟/油茶的油脂生物复合材料在伤口愈合方面有很大的应用潜力^[14]。

3 芦荟的药理作用及促进糖尿病伤口愈合的机制

3.1 芦荟的药理作用 芦荟的主要成分及可能作用如表 1 所示。蒽醌类物质是芦荟抗炎的主要活性成分,芦荟大黄素是最基本的成分之一,蒽醌类物质的结构类似于四环素,作用机制与四环素一样,与核糖体亚基的 A 位点特异性结合,阻止氨酰-tRNA 在该位点上的连接,从而抑制肽链的增长和影响细菌蛋白质合成。芦荟多糖能激活巨噬细胞,通过增强诱导型一氧化氮合酶 mRNA 的表达而增加一氧化氮的合成,刺激巨噬细胞分泌细胞因子(白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等),释放一氧化氮,刺激巨噬细胞表面分子的表达以及细胞形态的改变,从而发挥免疫调节、抗炎、促进愈合等生物活性^[15]。此外,芦荟的另一有效成分芦荟苷具有良好的清除超氧阴离子自由基的作用;芦荟中的多糖能够降低大鼠内毒素所诱导的高脂质过氧化水平,如甘露糖-6-磷酸可促进伤口上皮细胞增生。芦荟多糖也能调控基质金属蛋白酶-3 和基质金属蛋白酶抑制因子-2 的表达来加速伤口愈合过程^[16]。芦荟的另一多糖成分乙酰化甘露聚糖通过促进白细胞活动,激发免疫机制,加速伤口愈合^[17]。Steenkamp 和 Stewart^[18]发现,芦荟中的前列腺素、缓激肽水解酶(羧肽酶和缓激酶),与减轻疼痛和炎症反应有关。研究发现,芦荟还有一定的抗氧化和湿润伤口的作用,其中芦荟苦素对体外培养的黑色素细胞酪氨酸酶活性及黑素生成有显著的抑制作用,对色素沉着有一定的效果^[19]。芦荟中提取的植物

表 1 芦荟的成分组成及可能的药理作用

成分类别	成分组成	可能作用
蒽醌类化合物	芦荟素、芦荟大黄素、芦荟苦素、芦荟霉素、芦荟解素、芦荟酸、芦荟酯酸、阿劳辛、芦荟熊果甙等	抗菌作用、抗病毒、调节免疫、改善肠道吸收、减少色素沉着
糖类	甘露聚糖、半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖、鼠李糖、木糖、木素等	免疫调节、抗炎、抗病毒、抗氧化、促进愈合、防止老化等
氨基糖	精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、异亮氨酸等必需氨基酸	
脂类及有机酸	列异戊二烯、烷烃、脂肪酸、脂类及甾醇类物质; 苹果酸、琥珀酸、乳酸、亚油酸、花生四烯酸等	新陈代谢、保肝
微量元素及矿物质	磷、硼、硅、铝、镁、钙、铬、铁、钾、铜、锌、锰、有机锗等	有机锗对胃溃疡、糖尿病、精神分裂症有明显疗效
活性酶及其他	过氧化氢酶、氧化酶、淀粉酶、纤维素酶、乳酸脱氢酶、血管紧张肽、植物凝血素等	调节免疫、促进愈合、美容

甾醇可减少脂肪酸合成,增加肝脏中脂肪酸的氧化反应,从而有利于减少腹部脂肪及改善高脂血症。Misawa等^[20]研究发现,甾醇的作用机制是通过下调固醇调节元件结合蛋白 1/过氧化物酶体增殖物活化受体- α 的比例,进而使糖尿病大鼠的新陈代谢紊乱和脂肪肝均得到改善。

3.2 芦荟促进糖尿病伤口愈合的机制

3.2.1 降糖作用 目前,糖尿病已成为继肿瘤、心血管疾病之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病,同时难愈性创面是糖尿病最严重且花费昂贵的并发症之一,是临床亟须解决的难题。早在 1985 年 Agarwal^[21]研究发现,长期服用芦荟的患者血糖、胆固醇、甘油三酯和总脂质水平降低,芦荟可降低糖尿病患者血糖和脂质参数。荟萃分析发现,口服芦荟可能降低糖尿病患者血糖水平,同时降低高脂血症患者的血脂水平。动物实验进一步发现,芦荟中分离出的植物甾醇可降低 2 型糖尿病大鼠糖化血红蛋白水平,可用于治疗糖尿病。研究证实,芦荟凝胶可显著提高糖尿病大鼠模型中胰岛素的转运,降低空腹血糖水平并促进肝脏对脂肪和糖类的代谢,能够大幅度升高血清胰岛素水平。芦荟凝胶促进代谢合成作用提示,如果合用可能增强肠道对其他吸收差的药物的吸收^[22]。在肥胖的糖尿病前期及早期未用药物治疗的糖尿病患者中,芦荟凝胶主要通过升高血清胰岛素水平,提高碳水化合物代谢,减轻肥胖患者体质量,降低血糖水平^[23]。

3.2.2 抗菌作用 随着对芦荟与创面抗菌作用研究的深入,证实芦荟凝胶对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有作用,其机制是由于蒽醌类化合物有广泛的抗菌活性。许多蒽醌类显示有抗病毒和(或)杀包膜病毒的效果,其中芦荟大黄素对金黄色葡萄球菌的抗菌活性是通过促进特异性抗体如 IgG 和 IGA 的表

达,发挥免疫调节作用^[24]。同时,大黄素可上调半乳糖凝集素-3 的表达,增强抗病毒基因干扰素- β 、干扰素- γ 和双链 RNA 依赖性蛋白激酶的表达来抵抗病毒入侵机体,发挥抗甲型流感病毒的作用^[25]。研究发现,芦荟对金黄色葡萄球菌、假丝酵母菌、米曲霉和木霉都有较强的抗菌作用,并随蒽醌化合物浓度的升高,其抗菌作用明显增强。动物实验也发现,芦荟对大肠杆菌、绿脓杆菌、链球菌及白喉、枯草、炭疽、副伤寒和痢疾杆菌均有抑制作用,其中对葡萄球菌和链球菌最为敏感。芦荟除了杀菌、抑菌、抗病毒作用外,还能清除细菌感染时释放的内毒素及其他有害代谢物。研究表明,芦荟对内毒素的抑制作用随浓度的增加而升高,且不易产生细菌耐药性^[26]。因此,对于多重耐药及无治疗选择性的创面,芦荟可能成为一种新的治疗选择。此外,Cellini等^[27]用芦荟凝胶进行抗菌敏感性试验,发现芦荟凝胶对幽门螺杆菌不仅特别敏感,而且不易产生耐药性,提示芦荟凝胶可作为天然有效药物联合抗生素来治疗胃幽门螺杆菌感染。

目前,关于芦荟与糖尿病创面的随机对照试验较少,现有的临床试验异质性较大,对结局指标的报告较少且不统一。大多数研究证实芦荟在降低血糖的同时且具有抗炎、抗菌、促进创面愈合等作用,对于糖尿病足的治疗具有双管齐下的作用,可能成为治疗糖尿病创面的新选择。因此,需要大样本、高质量的随机对照试验进一步评价芦荟在糖尿病创面(糖尿病足)治疗中的有效性及安全性。

参 考 文 献

- [1] Gao Y, Kuok KI, Jin Y, et al. Aloe vera biomedical applications of [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59 (Suppl): S244-S256. DOI:10.1080/10408398.2018.1496320.

- [2] Daburkar M, Lohar V, Rathore AS, et al. An *in vivo* and *in vitro* investigation of the effect of Aloe vera gel ethanolic extract using animal model with diabetic foot ulcer[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2014, 6(3):205-212. DOI:10.4103/0975-7406.135248.
- [3] Rajasekaran S, Sivagnanam K, Ravi K, et al. Hypoglycemic effect of aloe vera gel on streptozotocin-induced diabetes in experimental rats[J]. J Med Food, 2004, 7(1):61-66. DOI:10.1089/109662004322984725.
- [4] Luyckx VA, Ballantine R, Claeys M, et al. Herbal remedy-associated acute renal failure secondary to cape aloes[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(3):E13. DOI:10.1053/ajkd.2002.31424.
- [5] Pinos N, Moreno-Merino S, Congregado M. Phytobezoar by aloe vera as long term complication after oesophagectomy resolved using cellulose[J]. Int J Surg Case Rep, 2015, 13:37-39. DOI:10.1016/j.ijscr.2015.05.008.
- [6] Hong IT, Cha JM, Ki HJ, et al. Small bowel obstruction caused by aloe vera bezoars: a case report[J]. Korean J Gastroenterol, 2017, 69(5):312-315. DOI:10.4166/kjg.2017.69.5.312.
- [7] Boudreau MD, Beland FA, Nichols JA, et al. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized [corrected] whole leaf extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study) [J]. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 2013, (577):1-266.
- [8] Inpanya P, Faikrua A, Ounaroan A, et al. Effects of the blended fibroin/aloe gel film on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Biomed Mater, 2012, 7(3):035008. DOI:10.1088/1748-6041/7/3/035008.
- [9] Hotkar MS, Avachat AM, Bhosale SS, et al. Preliminary investigation of topical nitroglycerin formulations containing natural wound healing agent in diabetes-induced foot ulcer[J]. Int Wound J, 2015, 12(2):210-217. DOI:10.1111/iwj.12084.
- [10] Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, et al. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review[J]. Burns, 2007, 33(6):713-718. DOI:10.1016/j.burns.2006.10.384.
- [11] Khorasani G, Hosseini-mehr SJ, Azadbakht M, et al. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study[J]. Surg Today, 2009, 39(7):587-591. DOI:10.1007/s00595-008-3944-y.
- [12] Dat AD, Poon F, Pham KB, et al. Aloe vera for treating acute and chronic wounds[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (2):CD008762. DOI:10.1002/14651858.CD008762.pub2.
- [13] Atiba A, Wasfy T, Abdo W, et al. Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9:2019-2026. DOI:10.2147/OPHT.S90778.
- [14] Rubio-Elizalde I, Bernáldez-Sarabia J, Moreno-Ulloa A, et al. Scaffolds based on alginate-PEG methyl ether methacrylate-Moringa oleifera-aloe vera for wound healing applications[J]. Carbohydr Polym, 2019, 206:455-467. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.11.027.
- [15] Habeeb F, Shakir E, Bradbury F, et al. Screening methods used to determine the anti-microbial properties of aloe vera inner gel[J]. Methods, 2007, 42(4):315-320. DOI:10.1016/j.ymeth.2007.03.004.
- [16] Tabandeh MR, Oryan A, Mohammadipour A. Polysaccharides of aloe vera induce MMP-3 and TIMP-2 gene expression during the skin wound repair of rat[J]. Int J Biol Macromol, 2014, 65:424-430. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.01.055.
- [17] Tamura N, Yoshida T, Miyaji K, et al. Inhibition of infectious diseases by components from aloe vera[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73(4):950-953. DOI:10.1271/bbb.80765.
- [18] Steenkamp V, Stewart M. Medicinal applications and toxicological activities of aloe products[J]. Pharm Biol, 2008, 45(5):411-420. DOI:10.1080/13880200701215307.
- [19] 杨壮群, 王正辉. 芦荟苦素与熊果昔对体外培养的黑素细胞协同影响的实验研究[J]. 中华整形外科杂志, 2004, 20(5):369-371. DOI:10.3760/j.issn.1009-4598.2004.05.017.
- [20] Misawa E, Tanaka M, Nomaguchi K, et al. Oral ingestion of aloe vera phytosterols alters hepatic gene expression profiles and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in Zucker diabetic fatty rats[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(11):2799-2806. DOI:10.1021/jf204465j.
- [21] Agarwal OP. Prevention of atheromatous heart disease[J]. Angiology, 1985, 36(8):485-492. DOI:10.1177/00031978503600801.
- [22] Hamman JH. Composition and applications of aloe vera leaf gel[J]. Molecules, 2008, 13(8):1599-1616. DOI:10.3390/molecules13081599.
- [23] Choi HC, Kim SJ, Son KY, et al. Metabolic effects of aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial[J]. Nutrition, 2013, 29(9):1110-1114. DOI:10.1016/j.nut.2013.02.015.
- [24] Saddiq AA, Al-Ghamdi H. Aloe vera extract: a novel antimicrobial and antibiofilm against methicillin resistant staphylococcus aureus strains[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31:2123-2130.
- [25] Li SW, Yang TC, Lai CC, et al. Antiviral activity of aloe-emodin against influenza A virus via galectin-3 up-regulation[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 738:125-132. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.05.028.
- [26] Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Evaluation of aloin and aloe-emodin as anti-inflammatory agents in aloe by using murine macrophages[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73(4):828-832. DOI:10.1271/bbb.80714.
- [27] Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, et al. *In vitro* activity of aloe vera inner gel against Helicobacter pylori strains[J]. Lett Appl Microbiol, 2014, 59(1):43-48. DOI:10.1111/lam.12241.

(收稿日期:2019-05-14)

(本文编辑:刘欣)