

糖 尿 病 醫 學 新 知

永德康診所 張靜萱藥師

題目：Effect of a Novel Macrophage-Regulating Drug on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers - A Randomized Clinical Trial

新型巨噬細胞調節藥物對糖尿病足潰瘍患者傷口癒合的效果-隨機臨床試驗

作者：Yu-Yao Huang, Ching-Wen Lin, Nai-Chen Cheng, Shawn M Cazzell, Hsin-Han Chen, Kuo-Feng Huang, Kwang-Yi Tung, Hsuan-Li Huang, Pao-Yuan Lin, Cherng-Kang Perng, Bimin Shi, Chang Liu, Yujin Ma, Yemin Cao, Yanbing Li, Yaoming Xue, Li Yan, Qiu Li, Guang Ning, Shun-Cheng Chang

出處：JAMA Network Open. 2021 Sep 1;4(9):e2122607.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34477854/>

介紹

- 糖尿病足部傷口潰瘍(diabetic foot ulcers, DFUs)：

未痊癒的DFUs可導致約80%的下肢截肢案例，造成醫療及社會上龐大的經濟負擔(1)。而目前DFUs主要治療方式為局部傷口照顧，包含清創、減壓、控制感染、使用適當敷料維持潮濕環境。若DFUs持續惡化，則可採取其他輔助療法，如：使用生長因子、組織工程產品、高壓氧、負壓傷口療法等。然而這些以促進組織修復或抗發炎反應來改善DFUs的治療方式未有強烈的證據支持或未被國際糖尿病足工作小組認可。由於截肢人口仍逐年增加，代表目前DFUs的治療方式需要再加強。糖尿病足部傷口潰瘍狀況受許多因子(如：病患配合度、血糖

控制程度、吸菸與否、傷口位置、深度、嚴重程度、血液供應情況及病程，腎功能等)影響，可見臨床的治療需求尚未被滿足。

- 新藥介紹(代號 ON101；商品名：速必一)：

1. 作用機轉

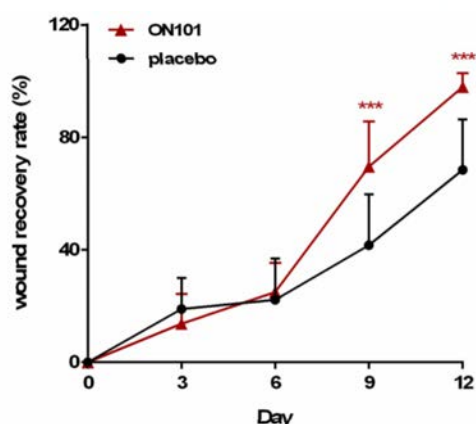
高血糖會增加巨噬細胞 M1/M2 的比值(M1 巨噬細胞為促發炎；M2 則是促進再生)，而 ON101 則是藉由調節 M1 與 M2 巨噬細胞之間的平衡，來發揮其治療作用。

ON101 由兩種藥用植物的活性成分所組成：到手香萃取物(PA-F4)及積雪草萃取物(S1)。

藥用植物	成分	作用機轉
到手香 (<i>Plectranthus amboinicus</i>)	PA-F4	抑制 NLRP3 發炎體路徑及下游發炎因子產物 IL-1 β 、IL-6 ⁽²⁾ 。 → 減弱 M1 巨噬細胞 (促發炎)
積雪草 (<i>Centella asiatica</i>)	S1	促進膠原蛋白合成、纖維母細胞增生及角質細胞遷移 ⁽³⁻⁴⁾ 。 → 活化 M2 巨噬細胞 (促再生)

2. 動物試驗

在患有糖尿病、肥胖、血脂異常的小鼠研究中，證實 ON101 可以減弱 M1 巨噬細胞並增加 M2 巨噬細胞，進而改變潰瘍傷口，從發炎轉換為增生及重新塑形狀態。



圖一、在小鼠的背部製造一個直徑 6 毫米的傷口。從傷口形成後的第 3 天開始，分別給予每天兩次的 ON101 乳膏或安慰劑乳膏。每個時間點，治療組及安慰劑組都各有 4 隻小鼠。上圖橫軸為時間(天)，縱軸為則是平均傷口恢復率(%), 藉由將傷口大小與第 0 天進行比較而得到。圖中的***則代表 $p < 0.0005$ ，兩組具統計學上顯著差異。

3. 人體試驗

➤ 藥物動力學試驗

包含 12 名受試者為期兩周的試

驗中，顯示第 1 天及第 14 天的體內最大藥物濃度相似，並無明顯的蓄積性。(Kai-Min Chu, MD, PhD, oral communication, September 4, 2017)

➤ 先前人體試驗

一篇納入 24 名 Wagner 第 3 級慢性 DFU 患者的臨床試驗顯示，使用 ON101 治療 2 週後，傷口大小減少約 20%，且沒有嚴重不良反應報告。在具可評估數據的 21 名患者中，治療前的平均傷口大小為 359 (範圍 20-2352) mm^2 ，在 ON101 治療 2 週後減少至 293 mm^2 (5)。

另外，納入 30 名 Wagner 第 1 級慢性 DFU 患者的臨床試驗中，給予長達 12 週的 ON101 治療後，最終治癒率為 50%。治療前的平均傷口面積為 577 (範圍 303-1225) mm^2 ，ON101 治療 12 週後減少至 163 mm^2 。(Yu-Yao Huang, MD, PhD, oral communication, August 22, 2011)

研究方法

1. 隨機對照、開放性(評估者盲)、多國多中心、為期 16 周的第三

期臨床試驗 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01898923)

2. 納入條件

- 受試者：於 2012 年 11 月 23 日至 2020 年 5 月 11 日，納入第 1 型或第 2 型糖尿病門診患者；年齡介於 20 至 80 歲；前 3 個月內 HbA1c 小於 12%。
- 傷口：屬於 Wagner 第 1 級或第 2 級；位於腳踝下方且清創後傷口介於 1 到 25 cm²；無活動性感染；經過標準傷口照顧，仍存在至少 4 週以上之傷口
- 排除條件：為避免在治療期間可能過早中斷治療，排除踝肱指數 (ankle-brachial index, ABI) <0.8 之患者；檢查過程中無法藉由清創去除潰瘍中化膿、瘻管或壞死的人；急性夏柯氏足神經病變患者。
- 治療組：受試者瞭解如何每天自行使用兩次 ON101 乳膏，用量足以完全覆蓋潰瘍傷口，且在每兩周的回診訪查時厚度不超過 2 毫米。
- 對照組：使用含有羧甲基纖維素鈉的吸收性敷料，依據產品指示或研究人員判斷，受試者需依滲出液狀況每天更換或一周更換 2 至 3 次。



Table 1. Baseline Patient Characteristics and Intervention During the Study

Characteristic	Patient group ^a		
	ON101 (n = 122)	Absorbent dressing (n = 114)	All (N = 236)
Baseline patient characteristics			
Age, mean (SD), y	57.4 (10.6)	56.6 (11.3)	57.0 (10.9)
Sex			
Male	93 (76.2)	82 (71.9)	175 (74.2)
Female	29 (23.8)	32 (28.1)	61 (25.8)
Type 2 diabetes	121 (99.2)	113 (99.1)	234 (99.2)
Diabetes duration, y			
≤10	55 (45.1)	37 (32.5)	92 (39.0)
>10	67 (54.9)	77 (67.5)	144 (61.0)
HbA_{1c} level, %			
Mean (SD)	8.1 (1.5)	8.1 (1.8)	8.1 (1.6)
<9	90 (73.8)	82 (71.9)	172 (72.9)
≥9	32 (26.2)	32 (28.1)	64 (27.1)
BMI			
<25	59 (48.4)	50 (43.9)	109 (46.2)
≥25	63 (51.6)	64 (56.1)	127 (53.8)
Hypertension	78 (63.9)	73 (64.0)	151 (64.0)
CVD history ^b	25 (20.5)	23 (20.2)	48 (20.3)
Kidney status			
eGFR, mL/min/1.73 m ²			
≥60	90 (73.8)	81 (71.1)	171 (72.5)
<60	32 (26.2)	33 (28.9)	65 (27.5)
ABI, mean (SD)	1.1 (0.2)	1.1 (0.1)	1.11 (0.1)
Amputation history ^c	56 (45.9)	60 (52.6)	116 (49.2)
Wound conditions, Wagner grade			
1	29 (23.8)	23 (20.2)	52 (22.0)
2	93 (76.2)	91 (79.8)	184 (78.0)
Ulcer size, cm²			
Mean (SD)	5.0 (4.4)	5.1 (4.7)	4.8 (4.4)
1-5	88 (72.1)	77 (67.5)	165 (69.9)
>5	33 (27.0)	36 (31.6)	69 (29.2)
Ulcer duration, mo			
Mean (SD)	7.2 (13.0)	7.3 (13.9)	7.15 (13.4)
<6	86 (70.5)	79 (69.3)	165 (69.9)
≥6	36 (29.5)	35 (30.7)	71 (30.1)
Plantar ulcers	64 (52.5)	53 (46.5)	117 (49.6)
Intervention during the study			
Off-loading in plantar ulcer^d			
Use	33 (51.6)	34 (64.2)	67 (57.3)
No use	15 (23.4)	9 (17.0)	24 (20.5)
Not specified	16 (25.0)	10 (18.9)	26 (22.2)
Diabetes medication prescribed			
Metformin	62 (50.8)	51 (44.7)	113 (47.9)
Insulin	67 (54.9)	67 (58.8)	134 (56.8)
Any oral hypoglycemic agent	84 (68.9)	81 (71.1)	165 (69.9)
Use of antibiotics	30 (24.6)	26 (22.8)	56 (23.7)

註：^a除非另外說明，數據均以患者人數 (%) 表示；^b包含缺血性心臟病、冠狀動脈疾病或伴有栓塞、缺血性或出血性中風的腦血管事件；^c歸因為先前糖尿病足潰瘍病史；^d僅包括足底潰瘍患者

研究結果：

1. 病人基本資料

總共有 236 位病人納入實驗並進入最終分析，男性有 175 位(佔

74.2%)，61 位女性(25.8%)，平均年紀 57 歲。基準的糖化血色素 (HbA1C)為 8.1%，且在實驗終了時並未有明顯改變。

Table 2. Primary and Secondary Outcomes^a

Outcome	Patient group		OR (95% CI)	P value
	ON101 (n = 122)	Absorbent dressing (n = 114)		
Complete healing, No. (%)				
FAS	74 (60.7)	40 (35.1)	2.84 (1.66-4.84)	<.001 ^b
mITT	73 (61.9)	38 (33.9)	3.15 (1.82-5.43)	<.001 ^b
Secondary				
Change in WSA from baseline to visit 10, mean (SD), %	-78.0 (42.6)	-78.0 (34.9)	NA	.89
Incidence of patients with 50% reduction in WSA on visit 10, No. (%)	101 (82.8)	98 (86.0)	0.80 (0.39-1.62)	.53 ^b
Incidence of wound infection	6 (4.9)	7 (6.1)	NA	.78
Ulcer recurrence, No. (%) ^c	15 (20.3)	7 (17.5)	NA	.81
Safety				
Patients with TEAEs, No. (%)	76 (62.3)	77 (67.5)	NA	.42
No. of TEAEs	207	235	NA	
Related TEAEs				
Patients, No. (%)	7 (5.7)	5 (4.4)	NA	.77
No. of events	11	5	NA	NA
Serious TEAEs				
Patients, No. (%)	14 (11.5)	9 (7.9)	NA	.39
No. of events	24	14	NA	NA
Related serious TEAEs in events, No. (%)	0	1 (0.9)	NA	<.48
TEAE leading to death, No.	0	0	NA	NA
Subgroup analysis				
Wound closure, No./total No. (%)				
HbA_{1c} level				
<9%	59/90 (65.6)	33/82 (40.2)	2.81 (1.50-5.26)	<.001 ^b
≥9%	15/32 (46.9)	7/32 (21.9)	3.14 (1.04-9.50)	.04 ^b
Ulcer size, cm²				
1-5	55/88 (62.5)	31/77 (40.3)	2.46 (1.31-4.61)	.005 ^b
>5	18/33 (54.5)	8/36 (22.2)	4.09 (1.42-11.80)	.009 ^b
Ulcer duration, mo				
<6 mo	62/86 (72.1)	36/79 (45.6)	3.07 (1.59-5.95)	<.001 ^b
≥6 mo	12/36 (33.3)	4/35 (11.4)	3.99 (1.09-14.63)	.04 ^b

註： FAS, full-analysis set 全分析; mITT, modified intent-to-treat 修正型意圖治療分析; NA, not applicable 不適用; OR, odds ratio 勝算比; TEAEs, treatment emergent adverse events 治療中出現的不良事件; WSA, wound (ulcer) surface area 傷口(潰瘍)表面積；^a使用的吸收性敷料是 Hydrofiber；^b使用邏輯回歸模型計算，治療為主要的暴露變項；傷口大小和 Wagner 等級為共變項；^c潰瘍完全痊癒後，在追蹤期間發現有復發情形給予紀錄

2. 主要結果(傷口完全癒合率 complete healing)

傷口完全癒合的定義為：在連續兩次的訪視期間，傷口上有完整的上皮細胞覆蓋(epithelialization)，且傷口不需要額外的引流或敷料。

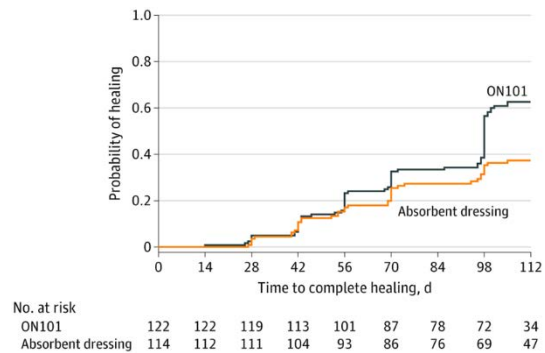
兩組在 16 週內達到傷口完全癒合的全分析(FAS)顯示，ON101 組中共 74 名患者 (60.7%)達到傷口癒合，比起對照組的 40 名患者 (35.1%)，有達到統計學上顯著差異(OR=2.84；95% CI, 1.66-4.84；P < .001)。在修正型意圖治療分析(mITT)中亦有相同的結果。

已知潰瘍持續時間、潰瘍大小和 HbA1c 與 DFU 的不良預後相關。因此，另外分別以潰瘍持續時間(6 個月為分界)、潰瘍傷口面積(5 cm² 為分界)、及 HbA1c (9% 為分界)進行次群組分析，與對照組相比之結果顯示，ON101 組的 OR 仍維持顯著較好的結果：

- 潰瘍持續時間≥6 個月：
OR=3.99 [95% CI, 1.09-14.63；P = .04]
- 潰瘍大小>5 cm²：
OR=4.09 [95% CI, 1.42-11.80；P = .009]
- HbA1c≥9%：
OR=3.14 [95% CI, 1.04-9.50；P = .04]

3. 次要結果

(1) 存活分析(全分析中達到完全癒合時間之 Kaplan-Meier 圖)



如上圖，在全分析(FAS)中，ON101 組的癒合率高於對照組(HR=1.80 [95% CI, 1.23-2.65；P = .002])，而在修正型意圖治療分析(mITT)中結果亦有相同方向性(HR =1.91 [95% CI, 1.29-2.83; P = .001])。

ON101 組患者的癒合率高於對照組，達到癒合時間的中位數為 98 天，而對照組則無法確定，因為治療期間對照組中只有 40 名患者(35.1%)有完全癒合。

(2) 傷口表面積減少

兩組間研究前後的平均傷口表面積減少(ON101 組標準差：42.6%，對照組：34.9%；P = .89)，或是減少傷口表面積 50% 的比較(ON101 組占比：101/122=82.8%，對照組：98/114=86.0%)，均無達到統計學上顯著差異。

(3) 完全癒合後傷口復發率

觀察期間，完全癒合傷口的復發率 ON101 組為 15/74=20.3%，對照組為 7/40=17.5%，並無達到統計顯著意義 (P = .81)。

討論

● 結果討論

在這個國際性的第三期臨床實驗中可以看到，有 DFUs 的患者使用 ON101，傷口有較佳的癒合率，而這樣的好處在高風險患者，如 HbA1c \geq 9%，潰瘍大小超過 5 公分，潰瘍存在時間至少 6 個月者，也可以看到同樣的好處。

儘管 ON101 提供了具有統計學顯著意義的癒合率，但潰瘍傷口面積相對於研究前的變化、及傷口表面積 50% 的減少率並無統計學意義。此差異可能源於對傷口使用二維方式測量面積，未考慮傷口深度。此研究中，78.0% 的潰瘍為 Wagner 第 2 級，代表潰瘍可能延伸到肌腱、骨骼中。因此，傷口使用面積測量可能無法反映實際的體積變化。

● 研究限制

1. 此研究為開放式設計，無法消除病患及臨床人員的干預，僅藉由評估者盲以減少試驗偏誤。
2. 研究排除透析患者，結果無法外推至該族群。
3. 以踝肱指數作為判斷血流灌注的唯一標準，不能完全排除缺血性病患。
4. 此研究缺乏 2 周的導入期(run-in period)，可能納入快速癒合者，為了評估該因素是否影響結果，研究另外排除潰瘍在篩選期間減少 \geq 10% 的患者，進行完全癒合率的單獨分析，其結果方向性仍不

變： ON101 治療組：

32/64=50.0%，對照組 18/66
=27.3%；P = .02。

結論：

這項隨機臨床試驗的結果，證明了 ON101 與吸收性敷料相比在 DFUs 的療效。對於潰瘍持續超過 6 個月、傷口測量大於 5 cm²、HbA1c 大於 9% 的高風險患者的傷口，結果亦顯示 ON101 均能發揮其療效。

目前，該成分已取得國內藥品許可證(衛部藥製字第 060827 號)，商品名為速必一乳膏(Fespixon cream)，台灣健保藥價仍在申請中。

讀後心得：

現今對於糖尿病患者的足部病變併發症，主要仍是藉由定期檢查，以達到預防勝於治療的效果。若病患發生 DFUs，則以清創、減壓、控制感染、給予適當敷料等支持性療法進行協助⁽⁶⁾，如今，外用的 ON101 能夠藉由調節巨噬細胞，進而協助細胞新生，並通過第三期多國多中心臨床實驗，或許能成為 DFUs 患者的一大福音。

DFUs 經研究證實與抽菸、血糖控制程度、高齡、其他糖尿病併發症、傷口位置等危險因子有關⁽⁷⁾，然而，此研究排除了 HbA1c 大於 12%、腎功能極差的透析患者，並且只納入 Wagner 第一級及第二級的受試者，而受試者平均年紀不到 60 歲。因此，

對於血糖控制更差或是較高齡的病人來說，ON101 是否仍有一樣的有效性，則是未知的。而 ON101 對於傷口完全癒合後的復發率與對照組相比，亦沒有達到統計學上差異，其應用在真實世界的有效性仍需更多研究分析。

參考資料：

1. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11) : 837-838. A renaissance in diabetic foot care : new evidence-based treatments. DOI : 10.1016/S2213-8587(18)30262-6
2. Front Pharmacol. 2019 May 28;10 : 573. Extract From Plectranthus amboinicus Inhibit Maturation and Release of Interleukin 1 β Through Inhibition of NF- κ B Nuclear Translocation and NLRP3 Inflammasome Activation. DOI : 10.3389/fphar.2019.00573
3. Acta Pharm. 2016 Jun 1;66(2) : 233-44. Evaluation of the topical spray containing Centella asiatica extract and its efficacy on excision wounds in rats. DOI : 10.1515/acph-2016-0018
4. Phytother Res. 2014 Aug;28(8) : 1117-24. Centella asiatica in dermatology : an overview. DOI : 10.1002/ptr.5110
5. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012 : 418679. Plectranthus amboinicus and Centella asiatica Cream for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. DOI : 10.1155/2012/418679
6. Wound Repair Regen. Jan-Feb 2016;24(1) : 112-26. WHS guidelines update : Diabetic foot ulcer treatment guidelines. DOI : 10.1111/wrr.12391
7. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 May 25;13 : 1835-1842. Factors Related to Severity of Diabetic Foot Ulcer : A Systematic Review. DOI : 10.2147/DMSO.S256243