

烧伤水疱液相关研究进展

董鸿斐 黄茜 游爽 李先慧

西部战区总医院烧伤整形外科, 成都 610083

通信作者: 李先慧, Email: tommy517@126.com

【摘要】 烧伤常导致受损组织产生大量渗出物,并在创面形成水疱,而烧伤水疱液内含有大量与创面愈合相关的分子,可反映烧伤创面局部组织微环境状态。解析烧伤水疱液中细胞成分、信号介质和蛋白质分子等相关信息有助于了解烧伤创面局部反应和组织微环境,进而助力临床烧伤救治。该文通过解读烧伤水疱液产生机制,探讨烧伤水疱液在创面评估中的作用,并综合烧伤水疱液在蛋白质组学、代谢组学、细胞成分、药代动力学 4 个方向的研究进展,提出对烧伤水疱液研究的思考与展望,以期临床烧伤创面评估及治疗提供助力,也为烧伤水疱液的后续研究提供思路。

【关键词】 烧伤; 细胞微环境; 蛋白质组学; 药代动力学; 水疱液; 创面评估

Research advances on burn blister fluid

Dong Hongfei, Huang Xi, You Shuang, Li Xianhui

Department of Burn Plastic Surgery, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Corresponding author: Li Xianhui, Email: tommy517@126.com

【Abstract】 Burns often cause the damaged tissue to produce a large amount of exudate and the formation of blisters on the wound. The burn blister fluid contains a large number of molecules related to wound healing, which can reflect the state of local tissue microenvironment of the burn wound. Analyzing relevant information such as cellular components, signal mediators, and protein molecules in burn blister fluid is helpful to understand the local reaction and tissue microenvironment of burn wounds, and then help clinical burn treatment. In this article, by understanding the production mechanism of burn blister fluid, discussing its role in wound evaluation, and integrating the research progress of burn blister fluid in proteomics, metabolomics, cellular components, and pharmacokinetics, we propose our thoughts and prospects on the research of burn blister fluid, in order to provide assistance for clinical evaluation and treatment of burn wounds, and also provide idea for the follow-up study of burn blister fluid.

【Key words】 Burns; Cellular microenvironment; Proteomics; Pharmacokinetics; Blister fluid; Wound

evaluation

创面渗出液是由创面床生成并直接渗出组织的细胞外液,内含大量与创面愈合相关的物质,这些物质构成了创面局部的组织微环境^[1]。目前有研究报道,通过分析创面渗出液进而进行相应的干预可达到促进慢性创面愈合的目的^[2]。而通过分析烧伤水疱液中细胞成分、信号介质和蛋白质含量等相关信息,有助于更好地判断烧伤面积及深度,分析烧伤后 SIRS、MODS 和其他相关并发症的发生概率,这对烧伤的治疗具有积极意义^[3]。

目前大量烧伤研究集中于对临床患者或动物模型血液标本的分析,主要用以预测烧伤导致的创面深度以及全身炎症情况^[4-5]。由于人类及实验小鼠的血液标本往往并非取自损伤部位,因此不能反映烧伤创面局部微环境^[6]。与血液标本相比,烧伤水疱液能够更好地反映烧伤创面即时变化,这对于早期烧伤治疗而言尤为重要。自 20 世纪 70 年代以来,烧伤水疱液一直被用于烧伤救治的研究^[7],但一直未成为研究关注的热点,因此相关研究文献数量有限。近年来,各种组学(如蛋白质组学、代谢组学等)的迅速发展,为从烧伤水疱液中收集到更多相关数据提供了可能。本文通过对烧伤水疱液相关研究进行综述,以期临床烧伤治疗提供助力,也为烧伤水疱液的后续研究提供思路。

1 烧伤水疱液产生的机制

烧伤致受损皮肤内各种细胞膜功能紊乱、通透性增加,大量细胞内液外渗进入组织间隙^[8];此外,烧伤致局部微血管通透性增加及毛细血管静水压不断增高,使得血液从血管进入组织间隙^[9];同时,烧伤还导致皮肤淋巴管回流功能异常,从而导致大量组织间液积聚^[10]。上述原因导致大量组织间液进入表皮和真皮间隙,而液体灌注又使得表皮和真皮分离,最终形成与创面深度相关的、大小不等的水疱。烧伤会致使损伤组织发生复杂的分子级联反应,这时损伤部位会存在多种蛋白质、补体、细胞因子、代谢产物^[11],这些物质也会

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211109-00380

本文引用格式:董鸿斐,黄茜,游爽,等.烧伤水疱液相关研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(10):994-998. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211109-00380.

Dong HF, Huang X, You S, et al. Research advances on burn blister fluid[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(10): 994-998.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211109-00380.



随着渗出液进入烧伤水疱内。因此,烧伤水疱液产生的生理机制决定其是一种有研究价值的组织液体,可以反映烧伤引起的系统和局部微环境变化^[12]。

2 烧伤水疱液相关研究进展

2.1 烧伤水疱液在烧伤创面评估中的应用研究进展

近年来随着烧伤救治水平的提高,烧伤病死率不断下降,但发病率仍居高不下。目前烧伤的研究主要集中于减轻患者病痛、促进创面愈合并改善患者生活质量等方面^[13-14]。烧伤创面愈合后往往会出现瘢痕挛缩及功能异常,这将从心理健康、日常生活及经济等多个方面对患者产生负面影响^[15]。烧伤创面面积、深度及再上皮化时间均是影响瘢痕形成的因素,其中创面再上皮化时间是增生性瘢痕(HS)形成的重要风险因素和预测因子,通过皮肤移植可缩短创面再上皮化时间,降低 HS 发生概率及形成面积^[16-17]。此外,烧伤早期创面内持续的组织坏死将导致损伤深度不断增加,从而提高 HS 发生概率,而烧伤早期充分、适当的救治可以阻止这一病程进展^[18]。所以在烧伤早期对创面的准确评估可促进创面修复并预防 HS 的发生。目前烧伤创面的评估多依赖于临床医师的经验,这种评估是主观的,甚至可能是不准确的,尤其是在烧伤早中期。因此,需要客观而及时的创面定量测量数据助力临床医师对烧伤创面的评估。

目前已有一些蛋白质被用作诊断及预测常见疾病(如关节炎、自身免疫性疾病和部分癌症)进展的生物标志物^[19-20],但针对烧伤创面生物学标志物的研究较少。早期研究显示,烧伤大鼠血浆中游离血红蛋白可被用作预测烧伤创面深度的标志物^[21],但由于未从创面取血且血液成分易受到全身因素的干扰,所以使用血液作为诊断标本并不可靠。Tanzer 等^[22]收集不同烧伤创面的水疱液来测定血红蛋白丰度,观察到血红蛋白丰度随着烧伤创面深度增加呈增加趋势,表明烧伤水疱液内血红蛋白作为一种可定量的临床标志物,有望被用于创面深度评估。

Pan 等^[23]早期研究显示,在烧伤创面愈合早期,深度烧伤水疱液比浅度烧伤水疱液具有更强的促血管生成能力。随后, Pan 等^[24]对烧伤水疱液中的血管生成因子进行分析,观察到烧伤水疱液内血管生成因子水平可随烧伤深度的增加而升高。上述结果均表明烧伤水疱液中血管生成因子浓度有望成为一种新型通过微创方式测量烧伤深度的生物标志物。基于此, Pan 等^[25]开发了一种可以快速检测烧伤水疱液中血管生成因子水平的 ELISA 试纸,以评估烧伤创面深度。虽然目前将该 ELISA 试纸应用于临床烧伤创面评估的案例较少,但这种新技术在烧伤创面评估中的应用无疑为创面定量评估带来了新思路。

Zang 等^[11]从不同深度的小儿烧伤创面中收集了水疱液,以分析水疱液中的蛋白质组分,结果显示与健康人的血清相比,烧伤患儿浅层、深层及全层皮肤烧伤水疱液中分别含有 107、84、146 种特有蛋白,表明烧伤创面的微环境随损伤程度的改变存在细微但重要的变化,这些变化对于烧伤创

面评估而言尤为重要。随后, Zang 等^[26]采用定量数据独立采集法对已测得的小儿烧伤水疱液的蛋白质组进行了表征,通过统计学分析显示其中一些蛋白质的丰度会随着烧伤深度或再上皮化时间的改变表现出显著的变化;该研究团队进一步的基因本体论(GO)富集分析显示,血红蛋白亚基 α 、 β 、 γ 和 δ ,胰岛素样生长因子结合蛋白-3和3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶 2 型的丰度在不同深度的烧伤水疱液中表现出显著差异,且连环蛋白-1、胶原 α -1(I)链和胶原 α -1(III)链可被用作预测烧伤创面再上皮化时间的潜在生物标志物。通过分析烧伤水疱液内蛋白成分,有助于确定烧伤水疱液内与创面评估相关的蛋白丰度,从而以更客观、直接的方式评估烧伤创面深度并确定创面再上皮化时间。

2.2 烧伤水疱液蛋白质组学研究进展

现有研究已证实人类的烧伤水疱液内不但含有大部分正常血清中存在的蛋白质,还存在一些在正常血清中未被发现的具有局部区域特性的蛋白质^[11]。Finnerty 等^[27]通过应用高分辨率液相色谱-质谱和多重细胞因子分析来比较大面积烧伤幸存者和非幸存者血浆蛋白质组之间的差异,结果观察到参与应激反应、肝脏信号转导、补体级联反应、炎症等过程的 43 种蛋白质的循环水平存在差异,而且其中 32 种蛋白被首次观察到参与烧伤过程。该研究不但证明了将定量蛋白质组学技术应用于烧伤创面微环境监测的可行性,还为建立预测生存者的蛋白质组特征和候选识别标志物体系提供了良好策略。

目前与烧伤有关的蛋白质组学的研究对象主要集中于血液及烧伤组织样本自身。2016 年有研究者从浅层、深层及全层小儿烧伤创面中收集到 28 份烧伤水疱液,采用质谱法测量分析各种水疱液中的蛋白质组分,建立了目前最全面的烧伤水疱液蛋白质组数据库^[14-15]。这项研究的意义包括以下几个方面:(1)提供了较为完整的儿童烧伤水疱液内已观测到的蛋白质组分,方便将其用于与其他疾病状态水疱液或其他年龄烧伤患者水疱液中蛋白质组分进行比较;(2)定性不同深度烧伤之间的蛋白质组差异,有助于选择标志性蛋白用于烧伤深度定量分析;(3)该数据集允许对烧伤水疱液蛋白质组进行广泛的数据挖掘与分析,有利于了解烧伤水疱液中各种蛋白质间相互作用。在后续的研究中, Zang 等^[26]不断扩大烧伤水疱液样本量,共定量分析了 600 多个蛋白质,并通过统计学方法观察到其中一些蛋白质在烧伤中表现出显著的丰度变化,进一步的 GO 富集分析揭示了最重要的烧伤相关生物过程,如稳态、氧运输等随着烧伤深度的变化而发生改变。Frear 等^[28]表征了经过 NPWT 治疗的儿童烧伤创面的渗出液中的蛋白质组,观察到与未行治疗干预的小儿烧伤水疱液样本相比, NPWT 治疗后创面渗出物中约 88.4% 的蛋白与之相同,有一部分蛋白在治疗干预后表现出显著的丰度差异, NPWT 治疗后创面渗出物中存在更高水平的基质金属蛋白酶-9、精氨酸酶-1、丝蛋白-A、 α -2-大球蛋白和血红蛋白亚基等。

因此,烧伤水疱液蛋白质组学研究有助于解析烧伤导致

的局部微环境变化,通过将烧伤创面依据烧伤深度和再上皮化时间进行分类,可提高诊断的客观性及准确性。此外,通过对烧伤水疱液进行蛋白质组学分析,可探索与烧伤创面修复相关的生物途径,进而促进创面修复。

2.3 烧伤水疱液代谢组学研究进展

代谢组学可以对生物样本或生物活性系统的代谢物进行系统鉴定和定量,主要被用于测量与遗传变异或外部刺激相关的生物反应代谢物(如游离氨基酸、肽、脂质、核酸和碳水化合物等)的变化^[29-30]。近年来,代谢组学已被用于多种疾病的研究,但其在烧伤领域的研究有限。Hendrickson等^[31]采用代谢组学方法研究了严重烧伤猪在烧伤前后 72 h 内血清代谢产物的变化,结果显示定量的 38 种代谢产物中有 31 种随时间的延长呈显著变化,其中烧伤后最初 48 h 内变化最明显的为组胺、丙氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸,48 h 后 2-羟基丁酸、3-羟基丁酸、乙酰乙酸和异戊酸的浓度明显升高。Yang等^[32]通过代谢组学研究方法观察谷氨酰胺对烧伤大鼠血浆代谢产物的影响,结果表明烧伤可使合成代谢受到抑制,但引起静息能量消耗和分解代谢明显增加,其中丙氨酸、组氨酸、亮氨酸、缬氨酸、3-甲基组氨酸、肌酸、 α -酮异戊酸的浓度显著增加,而应用谷氨酰胺可以减轻烧伤对机体代谢水平的影响。上述代谢产物中 α -酮异戊酸的增加可反映线粒体膜损伤和线粒体运输功能障碍^[32-33],而上述其他代谢产物在肝脏和骨骼肌病变中的异常可提示脂肪酸分解代谢变化^[34]。目前关于烧伤水疱液的代谢组学分析仍然是一片空白,而丰富关于烧伤水疱液代谢组学的研究可能有助于解析水疱液中活跃的生物化学过程,从而更清楚地阐明烧伤创面的初始生物学变化。

2.4 烧伤水疱液中水疱细胞研究进展

有报道,在其他一些发泡性皮肤疾病(如中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson 综合征)的水疱液中观察到各种不同类型的细胞,如会导致表皮破坏的细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞,这些存在于水疱液内的细胞被统称为水疱细胞^[35-36]。Chen等^[37]从烧伤水疱液中成功分离出水疱细胞,并使用 CD14、CD34、CD133 和 VEGF 受体 2 这 4 种不同干细胞标志物表征水疱细胞的细胞谱,结果表明 CD14⁺细胞是烧伤水疱液中最具代表性的细胞类型,且该水疱细胞表现出更强地向血管内皮细胞分化的能力,提示 CD14⁺细胞对烧伤创面血管新生具有促进作用。此外,Chen等^[37]还观察到烧伤水疱液中 CD14⁺细胞数量与烧伤水疱液中血管生成素表达水平呈正相关,这表明血管生成素的释放可能有助于募集 CD14⁺细胞参与创面血管新生过程。

目前烧伤水疱细胞的来源尚不清楚。已知在创面修复过程中,循环干细胞起到举足轻重的作用,但是广泛存在于肌肉、脂肪和真皮组织小血管内的成体干细胞也参与组织修复,其中驻留于组织中的内皮祖细胞已被证实可以表达多种内皮细胞特定标志物,且易分化为内皮细胞^[38]。Gholobova等^[39]也提供了组织中的成体干细胞和循环干细胞之间协调参与组织修复的证据。因此,烧伤水疱细胞的来源可能不局

限于被刺激后的循环系统,也可能包括实体器官组织。但目前尚无有力证据支持上述论断,需要作进一步研究。

2.5 烧伤水疱液内药代动力学研究进展

大面积烧伤导致皮肤机械屏障破坏,机体免疫功能下降,从而使机体容易继发全身性感染及脓毒症,而这类并发症也是导致烧伤患者死亡的主要原因之一^[40]。早期建立抗生素屏障来防止全身性感染对于大面积烧伤救治而言非常重要。大面积烧伤患者伤后早期大量体液丢失且体内的药代动力学因行抗休克治疗而极不稳定,这增加了建立有效抗生素屏障的难度。由于烧伤水疱液可以映射创面局部微环境变化,通过分析烧伤水疱液内抗生素的药代动力学,可以了解烧伤创面的抗生素代谢特点,从而把握用药时机。华荣等^[41]根据烧伤后用药时间的不同将患者分组(伤后 3~4 h 用药组、伤后 10 h 用药组、伤后 20 h 用药组、伤后 30 h 用药组),每组患者静脉滴注阿米卡星后 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7 h 抽取烧伤水疱液检测阿米卡星浓度,结果表明烧伤发生后的 10 h 内全身应用抗生素的局部创面抗感染效果良好,3~4 h 效果最佳,20 h 后效果相对较差,30 h 后难以达到预期效果。覃凤均等^[42]对大面积烧伤患者伤后 48 h 内静脉滴注万古霉素,并于用药前后采集静脉血及水疱液对比检测万古霉素浓度,结果表明水疱液中的药物消除相半衰期明显延长、总体清除率明显下降且药物浓度受试者操作特征曲线下面积明显增加。杨建辉和孟园^[43]对烧伤总面积>50%TBSA 患者应用万古霉素并对比测定水疱液、血液内的药物浓度,结果表明万古霉素浓度在用药后 12 h 下降至谷浓度,且水疱液内万古霉素消除相半衰期明显延长,药物浓度受试者操作特征曲线下面积明显增加。根据前述研究结果可以得出以下结论:(1)在大面积烧伤发生后,早期使用抗生素有助于烧伤创面建立抗生素屏障,从而降低继发全身性感染及脓毒症的概率;(2)对大面积烧伤患者应用抗生素时,应监测烧伤水疱液及血液内即时药物浓度,以便及时调整抗生素剂量,从而维持创面抗生素屏障有效性;(3)烧伤水疱液具有相对的空间独立性,使得水疱液内抗生素半衰期明显长于血液内抗生素,因此应在用药过程中监测烧伤水疱液内药物浓度,并根据大面积烧伤患者的特殊性 & 药物自身毒性特点进行个体化治疗,以有助于避免不良反应发生。

3 烧伤水疱液研究面临的问题

烧伤水疱液作为一种有价值的研究资源仍面临很多问题,原因如下:(1)烧伤水疱液来源不可靠,因为深层或全层皮肤烧伤通常不会起水疱,所以无法从每个烧伤创面内收集到水疱液。(2)如果患者最初在其他医疗中心接受治疗,水疱组织及水疱液可能已经被移除。(3)在以前的研究中,采用了多种方法收集烧伤水疱液或烧伤创面渗出液,其中穿刺水疱收集适合有水疱形成的创面,但由于穿刺破坏了水疱完整性,导致难以重复多次收集水疱液;其他收集水疱液的方法包括用吸收性敷料、滤纸或收集袋收集水疱液,但具有污染标本的可能性。(4)由于烧伤创面是动态变化的,随着时间的

推移及烧伤水疱液的蒸发、吸收,水疱液内的成分也会发生变化,不同时间收集的水疱液也会呈现出不同的物理化学性质改变,如何在不同时间收集同一个体或创面处水疱液,也是需要研究的现实问题。在未来的烧伤水疱液收集及分析过程中,应该充分考虑并克服各种变量对结果的影响,这些变量包括样本收集的时间、烧伤深度、烧伤面积、再上皮化的时间、损伤机制和急救治疗干预。通过将把这些变量纳入结果分析,并确定它们对蛋白质存在和丰度影响的程度,可提供更加精确的分析结果和治疗依据。

4 对烧伤水疱液相关研究的展望

在当今烧伤救治中,不仅需要关注患者生存率的提高,更需要关注创面愈合质量及患者远期生存质量。通过研究烧伤水疱液内的生物分子及其变化,可以了解烧伤创面局部微环境对创面愈合质量的影响^[27-32]。这一方面有利于开发新的生物标志物用于早期客观评估烧伤创面深度、再上皮化时间;另一方面,也使得通过微观调控手段干预创面愈合成为可能,从而达到提高创面愈合质量及远期患者生存质量的目的。

通过对烧伤水疱液的研究,目前已获得了大量可能会影响治疗决策的信息^[15,28,31]。近年来,研究理论和方法的不断进步,也为烧伤水疱液的研究打开了新的大门。将先进的蛋白质组学和代谢组学方法融合到烧伤创面微环境的研究中,可从微观的角度解析烧伤水疱液在烧伤病情发生发展过程中的物理化学作用,有利于更加准确地分析和诊断病情。

展望未来,随着对烧伤水疱液的物理化学性质研究的不断深入,单一的组学平台可能不足以表征复杂的生物化学系统和潜在的生物过程,高性能计算设施和程序的发展将为各种组学结果提供更全面且简单的统计策略和分析方法。对不同组学数据进行分类和整合,将为烧伤创面的病理生理变化提供更加全面而有力的描述,而目前关于烧伤水疱液数据整合的研究证据非常缺乏。烧伤创面病理变化本质上是多变量共同作用的结果,系统级分析方法和利用多种生物标志物辅助诊断有利于更加准确地诊断及预测烧伤创面情况,结合创面实际情况拟定的各种新治疗方案将在不久的将来从烧伤治疗的各个方面起重要作用。相信未来对烧伤水疱液的研究将不仅有助于发现新的创面评估生物标志物,还有助于描述烧伤创面生理变化过程,从而发掘出新的能够影响病理发展过程的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Leppäpuska IM, Rannikko EH, Laukka M, et al. Low TGF- β_1 in wound exudate predicts surgical site infection after axillary lymph node dissection[J]. J Surg Res, 2021,267:302-308. DOI: 10.1016/j.jss.2021.05.039.

[2] Goto T, Saligan LN. Wound pain and wound healing biomarkers from wound exudate: a scoping review[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2020,47(6):559-568. DOI: 10.1097/WON.0000000000000703.

[3] Zang T, Broszczak DA, Broadbent JA, et al. The biochemistry of blister fluid from pediatric burn injuries: proteomics and metabolomics aspects[J]. Expert Rev Proteomics, 2016, 13(1): 35-53. DOI: 10.1586/14789450.2016.1122528.

[4] Zhao R, Lang TC, Kim A, et al. Early protein C activation is reflective of burn injury severity and plays a critical role in inflammatory burden and patient outcomes[J]. Burns, 2022,48(1): 91-103. DOI: 10.1016/j.burns.2021.03.004.

[5] Tan J, Li N, Gong Y, et al. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis[J]. Burns, 2021,47(8):1802-1809. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.024.

[6] Persson C. Humoral first-line mucosal innate defence in vivo[J]. J Innate Immun, 2020,12(5):373-386. DOI: 10.1159/000506515.

[7] Wheeler ES, Miller TA. The blister and the second degree burn in guinea pigs: the effect of exposure[J]. Plast Reconstr Surg, 1976,57(1):74-83. DOI: 10.1097/00006534-197601000-00015.

[8] Despa F, Orgill DP, Neuwaldner J, et al. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury[J]. Burns, 2005, 31(5): 568-577. DOI: 10.1016/j.burns.2005.01.015.

[9] Vigiola Cruz M, Carney BC, Luker JN, et al. Plasma ameliorates endothelial dysfunction in burn injury[J]. J Surg Res, 2019,233: 459-466. DOI: 10.1016/j.jss.2018.08.027.

[10] Meier TO, Guggenheim M, Vetter ST, et al. Microvascular regeneration in meshed skin transplants after severe burns[J]. Burns, 2011, 37(6): 1010-1014. DOI: 10.1016/j.burns.2011.01.001.

[11] Zang T, Broszczak DA, Cuttle L, et al. Mass spectrometry based data of the blister fluid proteome of paediatric burn patients[J]. Data Brief, 2016,8:1099-1110. DOI: 10.1016/j.dib.2016.07.033.

[12] Zang T, Broszczak DA, Cuttle L, et al. The blister fluid proteome of paediatric burns[J]. J Proteomics, 2016, 146: 122-132. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.06.026.

[13] Lintner AC, Brennan P, Miles M, et al. Oral administration of injectable ketamine during burn wound dressing changes[J]. J Pharm Pract, 2021,34(3):423-427. DOI: 10.1177/0897190019876497.

[14] Ullah S, Mansoor S, Ayub A, et al. An update on stem cells applications in burn wound healing[J]. Tissue Cell, 2021, 72: 101527. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101527.

[15] Ma Z, Mo R, Chen C, et al. Surgical treatment of joint burn scar contracture: a 10-year single-center experience with long-term outcome evaluation[J]. Ann Transl Med, 2021,9(4): 303. DOI: 10.21037/atm-20-4947.

[16] Wiśniewska J, Słyszewska M, Kopcewicz M, et al. Comparative studies on the effect of pig adipose-derived stem cells (pASCs) preconditioned with hypoxia or normoxia on skin wound healing in mice[J]. Exp Cell Res, 2022,418(1):113263. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113263.

[17] Lee SZ, Halim AS. Superior long term functional and scar outcome of Meek micrografting compared to conventional split thickness skin grafting in the management of burns[J]. Burns, 2019,45(6):1386-1400. DOI: 10.1016/j.burns.2019.04.011.

[18] Gündüz M, Sekmenli T, Uğurluoğlu C, et al. The effects of nitroglycerin in the zone of stasis in a rat burn model[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2020,26(2):171-177. DOI: 10.14744/tjtes.2019.00005.

[19] Wang HD, Wei ZJ, Li JJ, et al. Application value of biofluid-based biomarkers for the diagnosis and treatment of spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(5): 963-971. DOI: 10.4103/1673-5374.324823.

- [20] Ferreira MB, Fonseca T, Costa R, et al. Prevalence, risk factors and proteomic bioprofiles associated with heart failure in rheumatoid arthritis: the RA-HF study[J]. *Eur J Intern Med*, 2021,85:41-49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.002.
- [21] Wong CH, Song C, Heng KS, et al. Plasma free hemoglobin: a novel diagnostic test for assessment of the depth of burn injury [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006,117(4):1206-1213. DOI: 10.1097/01.prs.0000200070.66604.1e.
- [22] Tanzer C, Sampson DL, Broadbent JA, et al. Evaluation of haemoglobin in blister fluid as an indicator of paediatric burn wound depth[J]. *Burns*, 2015,41(5):1114-1121. DOI: 10.1016/j.burns.2014.12.017.
- [23] Pan SC, Wu LW, Chen CL, et al. Deep partial thickness burn blister fluid promotes neovascularization in the early stage of burn wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2010, 18(3): 311-318. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00586.x.
- [24] Pan SC, Wu LW, Chen CL, et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: implications for its role in burn wound neovascularization[J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(5): 731-739. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00819.x.
- [25] Pan SC, Tsai YH, Chuang CC, et al. Preliminary assessment of burn depth by paper-based ELISA for the detection of angiogenin in burn blister fluid—a proof of concept[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020,10(3):127. DOI: 10.3390/diagnostics10030127.
- [26] Zang T, Cuttle L, Broszczak DA, et al. Characterization of the blister fluid proteome for pediatric burn classification[J]. *J Proteome Res*, 2019,18(1):69-85. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00355.
- [27] Finnerty CC, Jeschke MG, Qian WJ, et al. Determination of burn patient outcome by large-scale quantitative discovery proteomics [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(6): 1421-1434. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c072e.
- [28] Frear CC, Zang T, Griffin BR, et al. The modulation of the burn wound environment by negative pressure wound therapy: insights from the proteome[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(2): 288-297. DOI: 10.1111/wrr.12887.
- [29] Zheng J, Johnson M, Mandal R, et al. A comprehensive targeted metabolomics assay for crop plant sample analysis[J]. *Metabolites*, 2021,11(5):303. DOI: 10.3390/metabo11050303.
- [30] Aderemi AV, Ayeleso AO, Oyedapo OO, et al. Metabolomics: a scoping review of its role as a tool for disease biomarker discovery in selected non-communicable diseases[J]. *Metabolites*, 2021,11(7):418. DOI: 10.3390/metabo11070418.
- [31] Hendrickson C, Linden K, Kreyer S, et al. ¹H-NMR metabolomics identifies significant changes in metabolism over time in a porcine model of severe burn and smoke inhalation[J]. *Metabolites*, 2019,9(7):142. DOI: 10.3390/metabo9070142.
- [32] Yang G, Zhang Y, Wu D, et al. ¹H-NMR metabolomics identifies significant changes in hypermetabolism after glutamine administration in burned rats[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(12): 7286-7299.
- [33] Walejko JM, Christopher BA, Crown SB, et al. Branched-chain α -ketoacids are preferentially reaminated and activate protein synthesis in the heart[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):1680. DOI: 10.1038/s41467-021-21962-2.
- [34] Potenza F, Cufaro MC, Di Biase L, et al. Proteomic analysis of marinesco-sjogren syndrome fibroblasts indicates pro-survival metabolic adaptation to SIL1 loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(22): 12449. DOI: 10.3390/ijms222212449.
- [35] Villani AP, Rozieres A, Bensaïd B, et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8⁺ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis[J]. *Sci Adv*, 2021,7(12): eabe0013. DOI: 10.1126/sciadv.abe0013.
- [36] Margaroli C, Bradley B, Thompson C, et al. Distinct compartmentalization of immune cells and mediators characterizes bullous pemphigoid disease[J]. *Exp Dermatol*, 2020,29(12):1191-1198. DOI: 10.1111/exd.14209.
- [37] Chen SH, Wong TW, Lee CH, et al. Predominance of CD14⁺ cells in burn blister fluids[J]. *Ann Plast Surg*, 2018,80(2S Suppl 1):S70-74. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001305.
- [38] Zhang M, Malik AB, Rehman J. Endothelial progenitor cells and vascular repair[J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21(3): 224-228. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000041.
- [39] Gholobova D, Terrie L, Mackova K, et al. Functional evaluation of prevascularization in one-stage versus two-stage tissue engineering approach of human bio-artificial muscle[J]. *Biofabrication*, 2020, 12(3): 035021. DOI: 10.1088/1758-5090/ab8f36.
- [40] 姚咏明, 栾樱译. 严重烧创伤感染及其并发症的免疫新认识 [J]. *中华烧伤杂志*, 2021,37(6):519-523. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210118-00025.
- [41] 华荣, 荣新洲, 张涛, 等. 严重烧伤患者早期应用阿米卡星的药代动力学研究 [J]. *中华烧伤杂志*, 2008,24(1):33-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2008.01.010.
- [42] 覃凤均, 卞婧, 田彭, 等. 大面积烧伤患者早期应用万古霉素的药代动力学研究 [J]. *中国医刊*, 2020,55(3):287-290. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.03.016.
- [43] 杨建辉, 孟园园. 万古霉素血药浓度检测对烧伤总面积 >50% 体表总面积患者药物剂量调整的影响 [J]. *医药论坛杂志*, 2021,42(6):39-41,45.

(收稿日期:2021-11-09)