

· 院士论坛 ·

创面治疗中的转化医学:部分成果的研发和转化应用与思考

付小兵

Translation medicine in wound healing: successful cases and personal deliberation Fu Xiaobing. Key Laboratory of Wound Repair and Regeneration of PLA, the First Hospital Affiliated to the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

【Abstract】 Local wound care is the key step in wound management, and it is affected by many factors. The innovation and translation application of some new theories and skills may help accelerate local wound healing velocity and improve wound healing quality. In this paper, the translation medicine in wound healing, such as debridement, dressings, and tissue engineering products, are reviewed. In the meantime, personal consideration concerning their successful and future development is given.

【Key words】 Wound healing; Protein engineering; Translation medicine

【关键词】 伤口愈合; 蛋白质工程; 转化医学

创伤是一种古老的疾病形式,创面贯穿于整个治疗的始终,是创伤治疗的核心之一。经过几千年的发展,创面治疗的理论、技术和方法已基本形成并逐步完善。20 余年来,随着对创伤发生机制研究的深入和相关领域高科技的应用,特别是一些创面治疗理论的创新,使得创面治疗的技术和方法有了新发展,许多新理论和新技术的转化应用,有力促进了创面治疗水平的提高^[1-2]。

1 清创技术:从单一手术清创到多元化清除坏死组织

创面治疗的基础是清创术。传统的清创术主要是通过手术刀切除创面或伤道内肉眼可见的坏死组织,操作者常常根据组织的颜色、紧张度、收缩性、出血情况(简称“4C”法)来判断受创组织损伤程度和范围。由于肉眼能力所限,一些复杂交错的创面以及伤道内部的坏死组织很难被外科医师观察到和彻底清除。因此,创建一些新的辅助方法帮助清创势在必行。近年来,初步建立起了光学识别法、电刺激法等判断组织坏死程度的方法。清创方法则增加了高压超声清创、蛋白酶学清创以及蝇蛆疗法生物清创等。高压超声清创是利用超声波的“空化效应”,



在不损害正常组织的前提下有效去除异物、细菌、真菌、坏死组织,促进组织生长,从而加速创面愈合。超声波清创机比常规清创方法更能有效减少慢性创面患者伤口细菌菌落数量,该设备可对创面进行高压脉冲冲洗,更好地清除创面深层的细菌;还可将超过 90% 的电能转换为特定频率的超声能,通过手柄刀头使超声波的“空化效应”作用于患处,有效杀死和清除深层细菌。蝇蛆疗法属于生物治疗范畴,即利用自然界存在的生物的机械作用及其分泌物、提取物进行医学治疗。蝇蛆疗法生物清创,主要是利用丝光绿蝇幼虫(蛆)以腐败组织为食物且对有血运的活体组织无任何损伤的特性,将无菌蝇蛆用于顽固性溃疡、严重感染肢体、耐药微生物感染创面,从而起到治疗作用。其可能的作用机制包括:(1)促进创面渗出。创面上蝇蛆的蠕动不断刺激创面产生浆液性渗出,渗出液可冲洗创面上定植的细菌,后经吸水性敷料吸附,在更换敷料的同时创面细菌被随之清除。(2)物理治疗。蝇蛆蠕动的机械作用刺激促使 Fb 产生胶原和纤维蛋白沉积,加速肉芽组织生成。健康肉芽组织的生成对减少瘢痕组织形成、提高创面愈合质量起重要作用。(3)化学治疗。蝇蛆产生的胶原酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶等能将坏死组织分解,然后进行消化。(4)蝇蛆分泌液。研究表明蝇蛆分泌液对健康组织无损,却能够破坏不健康或异常组织,对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌均具有一定的抗菌作用。蝇蛆分泌碱性物质,通过改变创面酸碱度抑制局部细菌滋生。

上述方法的应用都有赖于清创理论的创新,包括既比较精准彻底地清除坏死组织,又最大限度保留正常组织;既达到医学清创的目的,又满足患者的心理需求等。

2 蛋白质工程技术:从实验室研究走向临床治疗

创面治疗中除了应用传统的手术、药物以及其他辅助方法外,调动机体修复创伤的“主观能动性”以及为创面治疗提供适宜的内环境也显得尤为重

要。传统的创面治疗,是在手术后通过纱布等敷料覆盖消极等待创面愈合,其结果是一方面耗时较长,另一方面创面长期存在为细菌感染等提供了机会。此外,频繁更换敷料既增加患者痛苦又增加医护人员工作负担。

20 世纪 90 年代,随着促进创面“主动”修复概念的提出,科学家们开始寻找能够主动参与细胞增殖与分化调控的蛋白质或多肽。一方面多种蛋白质和多肽参与了组织修复细胞(表皮细胞、Fb、血管内皮细胞等)的增殖与分化调控,是“主动”促进创面修复的原动力和细胞学基础;另一方面,蛋白质工程技术的进步使得人们能够获得大量调节细胞增殖分化的生长因子,让加速和促进创伤修复的愿望成为可能。重组牛碱性成纤维细胞生长因子以及重组人表皮生长因子等规模化的生产及应用,使浅Ⅱ、深Ⅱ度烧伤和以供皮区为代表的急性创面愈合时间较常规治疗缩短 2~4 d,使长期不愈或难愈的创面愈合率从 84% 提高至 94%,由此提高了创面治疗的整体水平。目前,生长因子治疗已成为各种急慢性创面治疗的主要手段之一,并且经过过去十几年的临床应用,还未见有关其明显不良反应的报道。这是一个从临床需求出发,经过实验室研究,通过科研人员与产业化结合,最终转化为临床应用的典型案例。

3 先进敷料:从观念更新到创面治疗新产品的研发和应用

对于较大的开放创面,传统的治疗思路认为应当采用干燥疗法防止细菌感染。20 世纪 60 年代,英国科学家 Winter 通过动物实验证实,创面保持一定的潮湿度,不仅细菌感染率没有明显增加,愈合速度还比开放创面显著加快。该研究结果改变了人们对创面愈合环境的基本认识。根据这一原理,人们从 20 世纪 80 年代开始生产以保湿敷料为代表的各种先进敷料(革命性敷料)。该类敷料的显著特点,是能够为创面提供一个相对潮湿和微酸的愈合环境,不仅有利于坏死组织的溶解和多种与创面愈合有关的生长因子的释放,而且不明显增加细菌感染率。此外,由于敷料以半透膜的形式覆盖创面,不仅有利于创面与外部环境进行气体交换,而且不影响患者日常生活甚至可以洗澡,换药时间也由每天延长至每周更换 1 次,节约了大量人力和财力。临床应用证明这些敷料显著减轻了患者的痛苦,总体上节约了医疗成本和劳动力。到目前为止,以保湿抗菌、促进创面坏死组织溶解和损伤组织修复与再生

为目的的先进敷料,已经普遍应用于不同学科各种类型的急慢性创面的治疗。

从单纯以纱布覆盖创面“隔绝”与外界的联系,避免再次受到污染的传统理念,到以先进敷料促进创面“主动”修复和愈合的功能性开拓,完全得益于创面治疗理论的发展和对固有观念的突破,是转化医学的成功范例。

4 多学科协同:为复杂创面的治疗创造条件

传统的创面治疗往往分散在不同专业科室,而各科室相互之间联系比较少,对复杂的糖尿病足或者压疮而言,这种单一科室的治疗模式非常局限,不能使患者得到有效的处理。如糖尿病足涉及内分泌、皮肤、骨、神经和血管以及感染等多个方面的问题,仅依靠单一科室的技术力量处理这种复杂疾病往往显得力不从心。

从 20 世纪 90 年代起,国际上已经逐渐认识到复杂慢性难愈合创面是一种重要疾病,应当对其开展专科治疗,以提高其治愈率。丹麦、英国和法国等相继建立了治疗复杂难愈合创面的治疗中心或专科病房。21 世纪初,我国医疗业内人员开始呼吁并倡导建立创面治疗专科,对各种复杂难愈合创面进行专科治疗^[3]。可喜的是从 2004 年开始,浙江大学医学院附属第二医院、第四军医大学西京医院以及上海第九人民医院等,分别将既往的烧伤治疗专科扩展为创面治疗中心或新建创面治疗专科,开展对复杂慢性难愈合创面进行专科治疗的实践。

在这些创面治疗中心或专科中,治疗团队成员往往涉及多个学科的医师与护士,但模式并不完全一致。以上海第九人民医院为例,其新建的创面治疗专科以外科医师为主,同时针对不同复杂创面患者,吸收内分泌、糖尿病或血管外科等专科医师参与治疗(不同于以前单纯的会诊),形成一个治疗团队。针对慢性难愈合创面治疗“大门诊、小病房”的特点,他们以新建的创面治疗专科为基础,开展了大型综合性医院创面治疗专科与社区医疗机构的单病种双向转诊。该机制的推行,使许多慢性难愈合创面患者在住所附近的社区医疗机构即享受到了高质量的诊疗服务,不用跨地域长途跋涉去大型综合性医院排队候诊,也不用长时间等待空余床位住院治疗。相关诊疗费用明显下降,例如基层医院通常清创+换药费用为 24~30 元,大型综合性医院则为 40~160 元。与此同时,大型综合性医院不仅积累了部分固定的病源,也解决了这部分慢性难愈合创

面患者以往长期住院和占用病床的难题,提高了床位周转率和有效使用率,社会效益和经济效益明显提高。大型综合性医院收治入院的患者都是手术患者,术后即转回社区医疗机构,平均住院天数为 14 d,药占比仅为 16%,其住院时间比推行双向联动机制前明显缩短。该机制推行 8 个月内,大型综合性医院医师通过视频,指导了社区医疗机构医师对 125 例复杂创面患者的治疗,治愈率达 94.4%。

5 小结

总之,在创伤医学中,创面治疗应该是基础理论创新到临床转化应用比较成功的领域之一。分析这些成功的案例,几乎所有的创新都源于临床治疗的需求、治疗中面临的难题或者对修复质量与美学更

高的要求。同时,由于新的治疗技术涉及多个领域,多学科的协同是成果成功转化应用与否的重要途径。许多转化应用的成果都经过了临床反复验证与评估,从而证明其先进性、可靠性和实用性的过程。不可否认,社会各方面利益的平衡也是影响和制约成果应用与转化的瓶颈,应当给予高度重视。

参考文献

- [1] 付小兵. 进一步重视新老技术对战(创、烧)伤创面修复的作用[J]. 创伤外科杂志, 2007, 9(4): 293-295.
- [2] 付小兵. 进一步强调医学科学研究中基础与临床的密切结合[J]. 感染、炎症、修复, 2008, 9(1): 3-4.
- [3] 付小兵. 创面治疗中心建设的实践[J]. 中华烧伤杂志, 2011, 27(1): 8-9.

(收稿日期: 2013-08-29)

(本文编辑: 谢秋红)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

已被公知公认的缩略语如 CT、DNA、HBsAg、Ig、PCR、RNA, 可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇, 也允许直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	一氧化氮合酶(NOS)
丙氨酸转氨酶(ALT)	血红蛋白(Hb)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	苏木素-伊红(HE)	动脉血氧分压(PaO ₂)
天冬氨酸转氨酶(AST)	重症监护病房(ICU)	磷酸盐缓冲液(PBS)
腺苷三磷酸(ATP)	白细胞介素(IL)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)	角质形成细胞(KC)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	半数致死烧伤面积(LA50)	超氧化物歧化酶(SOD)
每分钟放射性荧光闪烁计数值(cpm)	内毒素/脂多糖(LPS)	动脉血氧饱和度(SaO ₂)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	体表总面积(TBSA)
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	转化生长因子(TGF)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	肿瘤坏死因子(TNF)
胎牛血清(FBS)	核因子 κB(NF-κB)	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑部

· 消息 ·

本刊 2014 年 3 ~ 6 期及 2015 年 1 期重点号预告

- 2014 年 3 期 烧伤脏器并发症 组稿专家: 黄跃生、韩春茂, 责任编辑: 贾津津
 2014 年 4 期 烧伤休克与重症监护 组稿专家: 夏照帆、郭光华, 责任编辑: 谢秋红
 2014 年 5 期 特殊原因与特殊部位烧伤 组稿专家: 张国安、刘毅, 责任编辑: 莫愚
 2014 年 6 期 烧伤后瘢痕治疗与康复 组稿专家: 胡大海、谢卫国, 责任编辑: 贾津津
 2015 年 1 期 烧伤感染/脓毒症 组稿专家: 邝京宁、徐庆连, 责任编辑: 谢秋红

欢迎大家根据重点号内容踊跃撰稿。请作者先联系组稿专家阅稿, 根据专家意见修改后登录本刊网站“<http://www.zhsszz.org>”通过远程稿件处理系统投稿(请注明投第几期重点号), 以保证稿件质量符合重点号刊出要求。

本刊编辑部