

· 论 著 ·

# 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶制剂治疗深Ⅱ度烧伤创面Ⅳ期临床研究



刘健 廖镇江 张勤

**【摘要】** 目的 临床评价外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)凝胶制剂治疗深Ⅱ度烧伤创面的效果和安全性。方法 2010年11月—2012年7月,包括笔者单位在内的全国68家医院针对符合入选标准的深Ⅱ度烧伤患者进行rhGM-CSF凝胶制剂的Ⅳ期临床研究。研究采用多中心、随机、阳性异体对照及开放性研究的方法,分为由10家医院完成的阳性异体对照试验和余58家医院完成的开放性试验2个部分。(1)对照试验。采用分段随机化方法,将患者按1:1比例分入rhGM-CSF组和常规治疗组。rhGM-CSF组患者创面外涂rhGM-CSF凝胶制剂,常规治疗组患者创面使用碘伏浸湿纱布覆盖。对治疗前及治疗第2、4、8、10、14、20、28天创面分泌物、创缘反应进行常规评分。计算治疗第8、10、14、20、28天创面愈合率。记录开始用药至创面完全愈合的时间及治疗28d总疗效包括痊愈、显效、进步、无效情况。观察安全性指标包括治疗前及治疗期间生命体征、实验室检查指标变化以及治疗期间不良反应。(2)开放性试验。患者创面均外涂rhGM-CSF,同对照试验观察创面完全愈合时间、总疗效及安全性指标。对数据行CMH- $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率法检验、符号秩和检验、配对 $t$ 检验、Log-Rank检验、Wilcoxon秩和检验。结果 (1)对照试验。10家医院共入选366例患者,完成治疗358例,其中rhGM-CSF组177例、常规治疗组181例。2组患者性别、年龄、伤情及合并用药情况比较,差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.510$ ,  $t$ 值为0.458~0.820,  $P$ 值均大于0.05)。治疗前及治疗第2、20、28天,2组患者创面分泌物评分相近( $t = 0.420$ ,  $Z$ 值为0.735~1.939,  $P$ 值均大于0.05)。治疗第4、8、10、14天,rhGM-CSF组创面分泌物评分明显低于常规治疗组( $Z$ 值为2.054~2.580,  $P$ 值均小于0.05)。2组患者治疗前及治疗各时相点创缘反应评分相近( $t = 0.340$ ,  $Z$ 值为-1.147~1.874,  $P$ 值均大于0.05)。rhGM-CSF组患者治疗各时相点的创面愈合率均明显高于常规治疗组( $Z$ 值为2.630~5.235,  $P$ 值均小于0.01)。rhGM-CSF组患者创面完全愈合时间为(16.93±0.40)d,明显短于常规治疗组的(19.88±0.41)d( $\chi^2 = 26.732$ ,  $P < 0.001$ )。rhGM-CSF组患者中痊愈171例,占96.61%;显效、进步、无效分别为3、1、2例,分别占1.69%、0.56%、1.13%。常规治疗组患者中痊愈161例,占88.95%;显效、进步、无效分别为11、5、4例,分别占6.08%、2.76%、2.21%。rhGM-CSF组患者总疗效显著优于常规治疗组( $\chi^2 = 5.784$ ,  $P < 0.05$ )。2组患者治疗前及治疗期间各项生命体征及实验室检查指标水平相似。2组患者治疗期间不良反应及与研究药物相关不良反应比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均大于0.05)。(2)开放性试验。共入组2380例患者,完成治疗2329例。创面完全愈合时间为(16.28±0.10)d。患者中痊愈2257例,占96.91%;显效、进步、无效分别为36、16、20例,分别占1.55%、0.69%、0.86%。患者治疗期间生命体征、实验室检查指标与用药前相似。共44例患者发生与研究药物相关不良反应,发生率为1.89%。结论 rhGM-CSF凝胶制剂外用于深Ⅱ度烧伤创面可促进创面愈合,临床应用安全。

**【关键词】** 烧伤; 伤口愈合; 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,重组; 临床试验,Ⅳ期

**Phase IV clinical trial for external use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gel in treating deep partial-thickness burn wounds** Liu Jian, Liao Zhenjiang, Zhang Qin. Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2016.09.007

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形科

通信作者:张勤,Email:cn.zhangqin@yahoo.com

Corresponding author: Zhang Qin, Email: cn.zhangqin@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of external use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) gel on deep partial-thickness burn wounds. **Methods** Sixty-eight hospitals in our country including our unit performed a phase IV clinical trial for rhGM-CSF gel in patients (conforming to the study criteria) with deep partial-thickness burn wounds from November 2010 to July 2012. Multicenter, randomized, positive-homogenous-controlled, and open trial method was used in the trial, and patients from 10 hospitals were grouped into the positive-homogenous-controlled trial, while patients from the other 58 hospitals were grouped into open trial. (1) Controlled trial. Patients were divided into rhGM-CSF group and conventional treatment group (CT) with the ratio of 1:1 according to the stratified randomization method. Wounds of patients in rhGM-CSF group were coated with rhGM-CSF gel, and wounds of patients in group CT were covered by gauze with iodophor. Scores of wound exudate and wound edge response before treatment and on treatment day (TD) 2, 4, 8, 10, 14, 20, and 28 were conventionally evaluated. Wound healing rates on TD 8, 10, 14, 20, and 28 were calculated. Complete wound healing time and overall efficiency including cure, excellence, progress, and invalid situation on TD 28 were recorded. Safety indexes including vital signs and laboratory test indexes before and during treatment, and adverse reactions during treatment were observed. (2) Open trial. Wounds of patients in this trial were all coated with rhGM-CSF gel. Complete wound healing time, overall efficiency, and safety indexes of patients were recorded as in controlled trial. Data were processed with CMH- $\chi^2$  test, Fisher's exact test, signed rank sum test, paired *t* test, Log-Rank test, and Wilcoxon rank sum test. **Results** (1) Controlled trial. A total of 366 patients from 10 hospitals were included in this trial, and 358 cases with 177 cases in rhGM-CSF group and 181 cases in group CT finished the trial. There were no statistically significant differences in gender, age, injury characteristics, and combined medication situation between patients in two groups ( $\chi^2 = 1.510$ , with *t* values from 0.458 to 0.820, *P* values above 0.05). Scores of wound exudate of patients in two groups were similar before treatment and on TD 2, 20, and 28 (*t* = 0.420, with *Z* values from 0.735 to 1.939, *P* values above 0.05). Scores of wound exudate of patients in rhGM-CSF group were significantly lower than those in group CT on TD 4, 8, 10, and 14 (with *Z* values from 2.054 to 2.580, *P* values below 0.05). Scores of wound edge response of patients in two groups were similar before treatment and on each TD (*t* = 0.340, with *Z* values from -1.147 to 1.874, *P* values above 0.05). Wound healing rate of patients in rhGM-CSF group was significantly higher than that in group CT on each TD (with *Z* values from 2.630 to 5.235, *P* values below 0.01). The complete wound healing time of patients in rhGM-CSF group was (16.93 ± 0.40) d, which was significantly shorter than that in group CT [(19.88 ± 0.41) d,  $\chi^2 = 26.732$ , *P* < 0.001]. At last, 171 (96.61%) patients were completely cured in rhGM-CSF group, while excellence, progress, and invalid results were achieved in 3 (1.69%), 1 (0.56%), and 2 (1.13%) patients, respectively. Whereas, 161 (88.95%) patients were completely cured in group CT, while excellence, progress, and invalid results were achieved in 11 (6.08%), 5 (2.76%), and 4 (2.12%) patients, respectively. Total efficacy of patients in rhGM-CSF group was significantly higher than that in group CT ( $\chi^2 = 5.784$ , *P* < 0.05). Levels of vital signs and laboratory test indexes of patients in two groups before and during treatment were similar. There were no statistically significant differences in adverse reaction or drug-related adverse reaction between patients in two groups during treatment (with *P* values above 0.05). (2) Open trial. A total of 2 380 patients were enrolled in, and 2 329 patients finished the trial. The complete wound healing time of patients was (16.28 ± 0.10) d. At last, 2 257 (96.91%) patients were totally cured, while excellence, progress, and invalid results were achieved in 36 (1.55%), 16 (0.69%), and 20 (0.86%) patients, respectively. Vital signs and laboratory test indexes of patients before and during treatment were similar. The drug-related adverse reaction was observed in 44 patients (1.89%). **Conclusions** External use of rhGM-CSF gel on deep partial-thickness burn wounds can promote wound healing and is safe for clinical use.

**【Key words】** Burns; Wound healing; Granulocyte macrophage colony-stimulating factors, recombinant; Clinical trial, phase IV

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)由 Burgess 在肺条件培养液中首次发现,其在体外半固体培养基中可刺激粒细胞巨噬细胞集落、粒细胞集落、巨噬细胞集落形成<sup>[1]</sup>。GM-CSF 具有多种功能,既可以刺激造血前体细胞的增殖、分化和成熟及促进其从骨髓向外周转移,也可增强一系列创面愈合

所必需细胞的功能<sup>[2]</sup>。2006 年,重组人 GM-CSF (rhGM-CSF)凝胶制剂金扶宁®在我国经多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照 III 期临床试验证实,能够在炎症反应期、细胞增殖期、组织重塑期促进深 II 度烧伤创面愈合,有效缩短了患者创面的完全愈合时间且临床应用安全,并可降低患者治疗成本,从而提

高患者的生活质量<sup>[3]</sup>。但尚缺少大样本人体安全性及有效性资料。本研究采用多中心、随机、阳性异体对照及开放性的试验方法,选择各中心常用的、疗效确定的碘伏为阳性对照,对外用 rhGM-CSF 凝胶制剂进行Ⅳ期临床试验,以评估其在广泛人群中治疗皮肤局部深Ⅱ度烧伤创面的效果及安全性。

## 1 对象与方法

本研究经笔者单位、第三军医大学西南医院、浙江大学医学院附属第二医院、首都医科大学附属北京儿童医院等全国 68 家医院伦理委员会通过,按照国家食品药品监督管理局《药物临床试验质量管理规范》的要求,并遵循国家食品药品监督管理局对药物临床试验的多项技术规定,于 2010 年 11 月—2012 年 7 月进行。

### 1.1 入选标准

纳入标准:(1)年龄大于 3 岁,性别不限。(2)临床诊断为深Ⅱ度烧伤,由 2 名具有主治医师及以上职称烧伤专科医师根据烧伤三度四分法共同判断确定。烧伤总面积不限。(3)伤后 48 h 内入院。(4)同意参加本试验,签署知情同意书。

排除标准:(1)最近 3 个月内参与过其他药物临床试验。(2)哺乳期、孕期妇女。(3)对 GM-CSF 有过敏病史者,或对其他药物有过敏史或近期有过敏疾病者。(4)有严重心脏病、不稳定心绞痛发作、心功能不全、心肌梗死或严重全身感染。(5)严重肾功能不全,血清肌酐高于正常值上限的 2.5 倍。(6)AST 或 ALT 高于正常值上限的 2.5 倍。(7)使用免疫抑制剂者。

脱落标准:(1)已进行随机分配,但未接受治疗者。(2)已进行随机分配并使用试验药品,但未完成方案规定观察周期者(若虽未完成观察周期,但创面已经愈合者则不作为脱落病例)。(3)违反试验方案者。(4)不愿意继续进行临床试验,提出退出临床试验者。(5)虽未明确提出退出试验,但依从性差,不能坚持治疗者。(6)出现严重感染或过敏反应,不能继续使用试验产品者。(7)出现严重不良事件或严重不良反应,研究者认为只有退出才最符合患者利益的情况。(8)在临床试验过程中出现严重并发症,不宜继续进行试验者。(9)病情恶化,必须采取紧急处理措施者。(10)合并使用对试验创面有促进愈合作用的药物或其他治疗手段者。

### 1.2 患者来源与分组

试验分为 2 个部分。(1)对照试验。来自 10 家

研究参与单位患者参加的阳性异体对照的有效性和安全性研究,采用分段随机化方法,将患者按 1:1 比例分入 rhGM-CSF 组和常规治疗组。(2)开放性试验。来自其余 58 家研究参与单位患者参加的多中心、开放性的安全性研究。

### 1.3 试验产品及应用方法

**1.3.1 试验产品来源** rhGM-CSF 凝胶制剂购自长春金赛药业有限责任公司,每支 10 g(含 100 μg rhGM-CSF),批号:20100601、20100602。碘伏购自吉林省东湖药业有限公司,每瓶 500 mL,5 000 mg/L,批号:20100913。医用凡士林油纱和医用纱布垫均购自河南飘安高科技股份有限公司,批号分别为 17100301、05101104。

**1.3.2 应用方法** 对照试验中 rhGM-CSF 组患者创面常规清创后用生理盐水清洗,将 rhGM-CSF 凝胶制剂均匀涂抹于受试创面上,给予凡士林油纱包扎,视创面渗出情况每 2 天或每天换药 1 次。用药剂量为每 100 平方厘米创面用 1 支,总用量视创面大小而定,最大用药面积为 10% TBSA,最小用药面积为 100 cm<sup>2</sup>。开放性试验中患者同此治疗。对照试验中常规治疗组患者创面常规清创后用生理盐水清洗,给予碘伏浸湿纱布包扎,视创面渗出情况每 2 天或每天换药 1 次。药物均应用至 2 组患者创面完全愈合。

### 1.4 合并用药

若受试者合并其他疾病需在临床试验中继续用药,或因治疗需要加用其他药物或治疗手段,详细记录其使用药物的名称(或治疗手段)、用药量、用药次数、用药时间等。

### 1.5 观察指标

#### 1.5.1 对照试验

**1.5.1.1 疗效指标** (1)治疗前及治疗第 2、4、8、10、14、20、28 天创面分泌物、创缘反应评分。创面分泌物评分:无分泌物为 0 分,有少量分泌物为 1 分,有中等量分泌物为 2 分,有大量分泌物为 3 分。创缘反应评分:无红肿为 0 分,轻度红肿为 1 分,中度红肿为 2 分,重度红肿为 3 分。(2)治疗第 8、10、14、20、28 天创面愈合率。若不足 28 d 即完全愈合,则记录至完全愈合为止。(3)开始用药至创面完全愈合的时间。(4)治疗 28 d 总疗效包括痊愈、显效、进步、无效情况。以上指标判定均由 2 名烧伤专科主治医师共同判断。

**1.5.1.2 安全性指标** 从研究开始观察至出组,每 2 天观察 1 次。生命体征:患者体温、血压、心率、

呼吸频率。实验室检查指标:血、尿常规,肝肾功能。试验结束时有明显异常者 3 d 内追踪复查。治疗期间观察局部刺激性、过敏性及全身不良反应。

**1.5.2 开放性试验** 同对照试验观察创面完全愈合时间、总疗效情况及安全性指标。

**1.6 统计学处理**

采用 SAS 9.2 统计软件对数据进行分析,计数资料行 CMH- $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法检验(软件自动略去该统计量值)、符号秩和检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行配对 *t* 检验、Log-Rank 检验、Wilcoxon 秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 对照试验**

**2.1.1 一般情况** 10 家医院共入选 366 例患者,其中 rhGM-CSF 组 180 例,脱落 3 例;常规治疗组 186 例,脱落 5 例。完成治疗 358 例,其中男 271 例、女 87 例,烧伤总面积 1% ~ 40% TBSA。病例在 10 家单位的分布情况见表 1。2 组患者性别、年龄、伤情

比较,差异均无统计学意义(*P* 值均大于 0.05)。见表 2。

rhGM-CSF 组、常规治疗组患者中有合并用药者分别为 130 例(73.45%)、129 例(71.27%),2 组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

**2.1.2 创面分泌物评分** 治疗前及治疗第 2、20、28 天,2 组患者创面分泌物评分相近(*P* 值均大于 0.05)。治疗第 4、8、10、14 天,rhGM-CSF 组创面分泌物评分明显低于常规治疗组(*P* 值均小于 0.05)。治疗第 2 ~ 28 天,2 组患者创面分泌物评分均明显低于治疗前(*Z* 值为 217.500 ~ 7 908.000, *P* 值均小于 0.001)。见表 3。

**2.1.3 创缘反应评分** 2 组患者治疗前及治疗各时相点创缘反应评分相近(*P* 值均大于 0.05)。与治疗前比较,2 组患者治疗第 2 ~ 28 天创缘反应评分明显降低(*Z* 值为 2 167.500 ~ 5 126.000, *P* 值均小于 0.001)。见表 4。

**2.1.4 创面愈合率** rhGM-CSF 组患者治疗各时相点的创面愈合率均明显高于常规治疗组(*P* 值均

表 1 2 组患者在 10 家医院的分布情况(例)

组别	例数	上海交通大学医学院	广西医科大学第一	江阴市人民医院	第三军医大学	解放军第一八一
		附属瑞金医院	附属医院		西南医院	医院
rhGM-CSF 组	177	7	30	2	42	12
常规治疗组	181	8	30	5	42	12

  

组别	例数	常州市第二人民	宜春市人民	福建医科大学附属	六安市人民	首都医科大学附属
		医院	医院	协和医院	医院	北京儿童医院
rhGM-CSF 组	177	36	12	24	6	6
常规治疗组	181	36	12	24	6	6

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

表 2 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	受伤时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	烧伤总面积(% TBSA, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女			
rhGM-CSF 组	177	129(72.88)	48(27.12)	32 ± 18	1.3 ± 1.2	3.1 ± 6.8
常规治疗组	181	142(78.45)	39(21.55)	31 ± 17	1.3 ± 1.4	2.5 ± 4.9
$\chi^2$ 值		1.510		—	—	—
<i>t</i> 值		—		0.610	0.458	0.820
<i>P</i> 值		0.219		0.541	0.647	0.415

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;“—”表示无此统计量值

表 3 2 组患者治疗前及治疗各时相点创面分泌物评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	第 2 天	第 4 天	第 8 天	第 10 天	第 14 天	第 20 天	第 28 天
rhGM-CSF 组	177	2.15 ± 0.80	1.95 ± 0.83	1.73 ± 0.83	1.01 ± 0.87	0.82 ± 0.85	0.44 ± 0.66	0.14 ± 0.42	0.05 ± 0.23
常规治疗组	181	2.12 ± 0.85	1.97 ± 0.91	1.82 ± 0.90	1.23 ± 0.90	1.03 ± 0.84	0.65 ± 0.68	0.29 ± 0.49	0.08 ± 0.28
<i>t</i> 值		0.420	—	—	—	—	—	—	—
<i>Z</i> 值		—	1.386	2.054	2.387	2.563	2.580	1.939	0.735
<i>P</i> 值		0.676	0.166	0.040	0.017	0.010	0.010	0.053	0.463

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;“—”表示无此统计量值

表 4 2 组患者治疗前及治疗各时相点创缘反应评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	第 2 天	第 4 天	第 8 天	第 10 天	第 14 天	第 20 天	第 28 天
rhGM-CSF 组	177	1.30 ± 0.90	1.10 ± 0.92	0.85 ± 0.89	0.38 ± 0.63	0.22 ± 0.51	0.09 ± 0.32	0.01 ± 0.08	0
常规治疗组	181	1.43 ± 0.93	1.35 ± 0.95	1.11 ± 0.95	0.62 ± 0.78	0.49 ± 0.73	0.23 ± 0.54	0.06 ± 0.23	0.02 ± 0.13
t 值		0.340	—	—	—	—	—	—	—
Z 值		—	1.874	1.374	0.824	1.161	-0.141	-0.889	-1.147
P 值		0.738	0.061	0.170	0.410	0.246	0.888	0.374	0.252

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;“—”表示无此统计量值

表 5 2 组患者治疗各时相点创面愈合率比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	第 8 天	第 10 天	第 14 天	第 20 天	第 28 天
rhGM-CSF 组	177	30 ± 33	44 ± 34	72 ± 29	94 ± 16	98 ± 12
常规治疗组	181	20 ± 26	20 ± 26	55 ± 32	84 ± 26	95 ± 18
Z 值		2.630	3.960	5.235	4.740	2.740
P 值		0.009	<0.001	<0.001	<0.001	0.006

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

小于 0.01)。见表 5。

**2.1.5 创面完全愈合时间** rhGM-CSF 组患者创面完全愈合时间为(16.93 ± 0.40) d,明显短于常规治疗组的(19.88 ± 0.41) d ( $\chi^2 = 26.732, P < 0.001$ )。

**2.1.6 总疗效情况** rhGM-CSF 组患者中痊愈 171 例,占 96.61%;显效、进步、无效分别为 3、1、2 例,分别占 1.69%、0.56%、1.13%。常规治疗组患者中痊愈 161 例,占 88.95%;显效、进步、无效分别为 11、5、4 例,分别占 6.08%、2.76%、2.21%。rhGM-CSF 组患者总疗效优于常规治疗组 ( $\chi^2 = 5.784, P < 0.05$ )。

**2.1.7 安全性指标** 2 组患者治疗前及治疗期间生命体征及实验室检查指标水平相似。2 组患者体温、血压、心率、呼吸频率等各项生命体征指标及实验室检查指标异常波动主要与烧伤后疾病发展有关,随着病程的演进自行缓解,未见与药物相关的异常表现。

rhGM-CSF 组 16 例患者发生不良反应,发生率为 9.04%;常规治疗组 11 例患者发生不良反应,发生率为 6.08%。2 组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。rhGM-CSF 组、常规治疗组均有 6 例患者发生与研究药物相关不良反应,发生率分别为 3.39%、3.31%。2 组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**2.2 开放性试验**

**2.2.1 一般资料** 共入组 2 380 例患者,脱落 51 例。脱落原因为 21 例主动退出,15 例失访,2 例发生严重不良事件(因脓毒症死亡,烧伤总面积分别为 67%、74% TBSA),2 例发生一般不良事件,11 例其他原因。完成 2 329 例入选患者的治疗,其中男

1 716 例、女 613 例,年龄 3 ~ 89 岁,烧伤总面积为 2% ~ 67% TBSA。

**2.2.2 疗效指标** 2 329 例患者创面完全愈合时间为(16.28 ± 0.10) d。患者中痊愈 2 257 例,占 96.91%;显效、进步、无效分别为 36、16、20 例,分别占 1.55%、0.69%、0.86%。

**2.2.3 安全性指标** 患者在试验过程中生命体征、实验室检查指标变化与用药前相似。观察期间,共 140 例患者发生不良反应,发生率为 6.01%,共 44 例患者发生于研究药物相关不良反应,发生率为 1.89%。

**2.3 小结**

两部分试验 167 例患者共计 177 例次的不良反应中,有 57 例次与研究药物有关。不良反应主要为便秘、创面疼痛、腹泻、头昏、尿糖升高、Hb 升高、Hb 降低、血小板计数升高及转氨酶异常。与药物有关的不良反应主要为创面疼痛,共 56 例,经对症处理后缓解或消失,无后遗症。

**3 讨论**

创面愈合是机体通过再生、修复等手段修补各种原因造成的组织缺失,以恢复机体组织结构和功能完整性的过程。创面愈合有赖于细胞、ECM 及包括生长因子、细胞因子在内的可溶性介质间复杂的相互作用。深 II 度烧伤创面的修复除需要残余皮肤附件中表皮 KC 增殖完成创面再上皮化外,还需要 Fb、血管内皮细胞增殖、迁移以及新的 ECM 合成填充真皮层组织缺损。如何促进深 II 度烧伤创面早日愈合、改善创面愈合质量,是烧伤创面局部处理的难点之一。

GM-CSF 可被一系列参与创面修复过程的细胞,如活化的 T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、KC、血管内皮细胞、Fb 等合成分泌,能够增强创面愈合所必需细胞功能<sup>[4-5]</sup>。1985 年,人类 GM-CSF 基因被首次成功克隆表达,此后 rhGM-CSF 被应用于临床多个领域中,如增强疫苗抗原性等<sup>[6]</sup>。静脉注射 rhGM-CSF 可改善放射治疗、化学治疗、干细胞移植及严重感染等原因导致的骨髓抑制,但对创面愈合无促进作用<sup>[7]</sup>。1993 年,第 1 篇有关将 GM-CSF 用于治疗慢性创面的报道提示,局部注射 rhGM-CSF 可促进慢性创面愈合。此后创周注射或创面滴注 rhGM-CSF 的疗法被逐渐应用于临床各种难愈性创面,如静脉性溃疡、糖尿病性溃疡、压疮、烧伤残余创面及肿瘤放射治疗、化学治疗等所致的溃疡等<sup>[5,8]</sup>,以促进其愈合。

2006 年, rhGM-CSF 凝胶制剂经 III 期烧伤创面临床试验后,由国家食品药品监督管理总局批准上市。但 III 期临床试验验证的病例数有限、受试者年龄集中于青壮年、烧伤面积限于中小面积、合并用药情况少,这与药物上市后在烧伤创面临床应用的实际情况有很大差别。因而此次 IV 期临床试验不仅扩大受试者年龄范围至各年龄段,且未设置入选病例烧伤总面积限制,以更有效观察本制剂作为烧伤创面外用药物在广泛烧伤患者中应用的疗效、不良反应和与其他药物相互作用等问题,为临床合理、安全用药提供依据,是 I、II、III 期临床试验的补充和延续。本试验既可验证上市前临床试验的结果,还能对前期临床试验的偏差进行纠正补充。

目前全国各烧伤中心临床治疗烧伤的过程中,会对患者进行常规的碘伏浸湿纱布包扎治疗。而按照《药品上市后临床试验指导原则(草案)》中有效性研究中的建议,药品上市后的有效性研究应考察与其他治疗方法相比的特点,故以临床常用的有效碘含量 5 000 mg/L 碘伏溶液作为阳性对照药物,对 rhGM-CSF 凝胶制剂进行有效性观察。本制剂遇乙醇、碘酊等,可能会引起 rhGM-CSF 变性,而使其活性降低。因此用乙醇、碘酊等消毒后,需用生理盐水清洗创面,然后使用本品。本 IV 期临床试验结果显示, rhGM-CSF 组与常规治疗组患者在人口学特征、受伤时间、烧伤总面积、用药前患者各项生命体征与生化检查结果和合并用药方面,均无明显差异,具有可比性。rhGM-CSF 组患者治疗第 2~28 天创面愈合率、治疗 28 d 总疗效情况均优于常规治疗组, rhGM-CSF 组患者创面完全愈合时间明显短于常规

治疗组。提示 rhGM-CSF 凝胶制剂具有促进深 II 度烧伤创面愈合的作用,与国内外的实验研究和临床试验结果<sup>[5,9-10]</sup>一致。

用药前 rhGM-CSF 组与常规治疗组患者创面分泌物评分相近,治疗第 2 天起,2 组患者的创面分泌物评分明显低于治疗前,说明 2 组患者创面分泌物情况从治疗第 2 天起均较治疗前有所改善。治疗第 4、8、10、14 天时, rhGM-CSF 组患者创面分泌物评分明显低于常规治疗组,表明 rhGM-CSF 组创面分泌物的改善情况较常规治疗组好。治疗第 20、28 天时, rhGM-CSF 组与常规治疗组患者创面分泌物情况相近,分析主要原因为在这些时相点中,2 组多数患者创面已经愈合。

炎症反应是创面愈合的重要促进因素。深 II 度烧伤创面的愈合还涉及血管内皮细胞、Fb、表皮细胞等不同来源细胞的趋化、增殖和结构重建<sup>[11]</sup>。体内外研究证明, GM-CSF 能够趋化并活化中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞,有效启动创面愈合,促进创面坏死组织脱落。GM-CSF 还是多环节作用的生长因子,能够趋化和刺激人 KC、内皮细胞、Fb,部分调节创面愈合中起重要作用的细胞因子的释放以促进创面愈合<sup>[12]</sup>。本试验中 rhGM-CSF 组和常规治疗组患者治疗第 2 天起创缘反应评分明显低于治疗前,说明 2 种药物在上述时相点对于创面分泌物的治疗均有效。

在安全性方面,2 组患者在试验过程中生命体征、出现的各种不良反应及实验室检查指标均无明显差异,说明试验药和对照药在安全性方面相似。在有关 rhGM-CSF 凝胶制剂安全性的开放性试验中,2 329 例患者中 2 例因大面积烧伤并发脓毒症死亡,与药物有关的不良反应主要为创面疼痛,经对症处理后缓解或消失,无后遗症。且受试者在试验过程中生命体征、实验室检查指标及出现的各种不良反应与用药前比较均无明显差异。部分研究病例的实验室检查指标在治疗前后有不同程度异常,经各试验中心 2 名具有主治医师及以上职称烧伤专科医师共同判断与使用试验药物没有明显的相关性,考虑主要与烧伤本身引起的全身炎症反应及脏器功能损伤后一系列病理生理变化有关,且随着烧伤创面愈合恢复正常,与使用外用药物无明显相关性。

综上所述, rhGM-CSF 凝胶制剂外用于深 II 度烧伤创面能有效促进创面愈合,缩短愈合时间;在此次广泛人群 IV 期临床试验中受试者各项指标结果显示本制剂安全性良好,总体安全性高,具有良好的临床

应用价值。由于本临床观察期限为用药 28 d,时间不够长,对于深 II 度烧伤创面外用 rhGM-CSF 凝胶制剂后创面愈合质量及瘢痕形成的评价,仍需进一步研究探讨。

志谢 中南大学湘雅医院烧伤整形科、广西医科大学附属第一医院烧伤科、第四军医大学西京医院烧伤与皮肤外科、第三军医大学西南医院全军烧伤研究所、江阴市人民医院烧伤科、解放军第一八一医院烧伤科、常州市第二人民医院烧伤科、宜春市人民医院烧伤科、福建医科大学附属协和医院烧伤整形科、六安市人民医院烧伤科、华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室各位同仁精诚合作共同完成此项 IV 期临床试验,谨此致以谢意

参考文献

[1] Robson M, Kucukcelebi A, Carp SS, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on wound contraction [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994, 13 Suppl 2:S41-46. DOI: 10.1007/BF01973601.

[2] Heo SH, Han KB, Lee YJ, et al. Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) could accelerate burn wound healing in hamster skin [J]. *Anim Cells Syst*, 2012, 16(3):207-214. DOI: 10.1080/19768354.2011.620622.

[3] 王志勇, 张勤, 廖镇江, 等. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对深 II 度烧伤创面的治疗作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2008, 24(2):107-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2008.02.009.

[4] 崔文慧, 黄宏, 徐祥, 等. 粒细胞巨噬细胞刺激因子对大鼠创面哺乳动物西罗莫司靶蛋白信号通路的作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(1):36-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2012.01.009.

[5] 缪明远, 牛轶雯, 陆树良. 巨噬细胞活化与创面愈合[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(8):1189-1193. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.08.031.

[6] Hodi FS. The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in melanoma treatment [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2015, 13(2):84-86.

[7] Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:404. DOI: 10.1186/1471-2407-11-404.

[8] 刘移峰, 刘德伍, 郭光华, 等. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对糖尿病大鼠创面愈合及微小 RNA 表达的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2014, 30(3):243-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.03.014.

[9] Chi YF, Chai JK, Luo HM, et al. Safety of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in healing pediatric severe burns [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):2735-2741. DOI: 10.4238/2015.March.31.3.

[10] Yan H, Chen J, Peng X. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor hydrogel promotes healing of deep partial thickness burn wounds[J]. *Burns*, 2012, 38(6):877-881. DOI: 10.1016/j.burns.2012.02.001.

[11] Hu X, Sun H, Han C, et al. Topically applied rhGM-CSF for the wound healing: a systematic review[J]. *Burns*, 2011, 37(5):729-741. DOI:10.1016/j.burns.2010.08.016.

[12] Castrogiovanni P, Ventimiglia P, Imbesi R. Wound healing: experience with rHuGM-CSF[J]. *Wounds*, 2010, 22(10):256-260.

(收稿日期:2015-10-09)

(本文编辑:程林)

本文引用格式

刘健, 廖镇江, 张勤. 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶制剂治疗深 II 度烧伤创面 IV 期临床研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(9):542-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.09.007.

Liu J, Liao ZJ, Zhang Q. Phase IV clinical trial for external use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gel in treating deep partial-thickness burn wounds[J]. *Chin J Burns*, 2016, 32(9):542-548. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.09.007.

· 科技快讯 ·

应用间充质干细胞治疗脓毒症引起的长期肌肉干细胞线粒体及代谢功能障碍

脓毒症或 SIRS,是患者被收治入 ICU 的主要原因。脓毒症由严重感染导致,病死率高达 60%。脓毒症的发病率因神经肌病而复杂化,由于肌无力、能量代谢障碍、蛋白质水解以及肌肉萎缩,患者长期处于失能状态。这些过程会因促炎性细胞因子和代谢失衡而触发,同时会因营养不良和药物原因加重。骨骼肌的再生依赖于干细胞,而作者研究显示,线粒体以及代谢的改变是脓毒症引起干细胞长期损害的基础,导致肌肉再生能力减弱。移植间充质干细胞能够通过降低细胞因子水平、恢复干细胞的线粒体及代谢功能、改善肌肉力量,从而达到改善感染状态的目的。这些结果表明,脓毒症能够影响静态肌肉干细胞,而间充质干细胞可能成为控制脓毒症发生发展的一种预防和治疗选择。

刘馨竹,编译自《Nat Commun》,2015,6:10145;彭毅志,审校