

严重烧伤患者的营养治疗研究进展

陈俏华 杨薛康 胡大海

Advances in the research of nutrition therapy in patients with severe burn Chen Qiaohua, Yang Xuekang, Hu Dahai. Burn Center of PLA, Department of Burns and Cutaneous Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hu Dahai, Email: hudhai@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Patients with severe burn are characterized by strong oxidative stress and intense inflammatory response, which will cause metabolic disorder. Therefore, nutrition therapy is very important for severe burn. Nutrition therapy includes enteral nutrition (EN) and parenteral nutrition, and EN has the unique advantages. In recent years, more and more researchers focused on the EN for severe burn injuries, but there were still some confusing problems needing to solve. This article reviews the recent research about nutrition therapy for severe burn, including the route of feeding, energy requirements, and supplements of protein, carbohydrates, and microelements, and so on, so as to clarify some confusing questions about nutrition therapy for severe burn in clinical practice.

【Key words】 Burns; Enteral nutrition; Energy metabolism

【关键词】 烧伤; 肠道营养; 能量代谢

近 30 年来,虽然烧伤的治疗和护理已经取得了长足进步,病死率和后遗症发生率大大降低,但对于烧伤总面积超过 30% TBSA 伴或不伴吸入性损伤的严重烧伤患者的救治,仍是一个难题。此类烧伤患者常伴有长达数月的代谢亢进或分解代谢异常,以及强烈的氧化应激反应和炎症反应等。因此,营养治疗是烧伤复苏初期必不可少的一步。本文对营养治疗的相关问题进行了综述,旨在对临床工作起到一定的参考作用。

1 营养治疗的必要性

营养治疗是指通过消化道以内或以外的各种途径及方式,为患者提供全面、充足的机体所需各种营养物质,以达到预防或改善营养不足的目的,增强患者对严重创伤的耐受力,促进患者康复。根据营养输注途径分为肠内营养和肠外营养。针对凡是可能由于营养因素造成不良预后的患者,应结合临床,制订相应营养治疗方案。欧洲肠外肠内营养学会 2002 年发表的营养风险筛查(NRS)法^[1]是目前临床判断患者是否需要营养治疗的简便方法。



由于烧伤存在疾病突发的特殊性,按 NRS 评估,多数患者伤前并无明显营养风险。但烧伤病程中高热代谢的特点,不得不让临床医师重新思考,如何有效确立烧伤严重程度与营养风险间的相关性,建立一套独有的烧伤营养风险筛查标准,为伤后早期进行肠内营养治疗提供一定的理论依据。

经过多年临床实践,目前得出的共识是,严重烧伤患者存在顽固的高分解代谢,长时间的负氮平衡,能量物质储备严重消耗。加之创面渗出、感染、后期手术等使患者机体过度消耗,最终导致机体处于营养不良状态,严重影响患者治疗效果及预后。因此,严重烧伤患者早期营养治疗是不可避免的。

2 营养治疗的能量需求

2008 年,中华医学会肠外肠内营养学分会讨论并通过《临床诊疗指南——肠外肠内营养学分册(2008 版)》^[2],该指南为各专科制订肠外肠内营养治疗方案提供了有循证依据的指导,规范了临床治疗。

健康成人基础代谢率(BMR)预计公式,对于为患者制订合适的营养治疗方案而言有一定的参考价值。但公式类型繁多,且比较各类公式预计值与实测值的各项研究结果并不一致,哪一个公式更为适用,尚无定论。目前,中国营养学会推荐 Schofield 公式计算值的 95% 为健康成人 BMR 参考值^[3]。按体力活动的能量消耗及食物热效应占正常人总消耗的 30%~40%、BMR 占 60%~70% 的比例计算,得出烧伤总面积超过 30% TBSA 的患者,其应激指数大于或等于 1.75,必须额外增加能量供给。

烧伤患者能量需求估算公式众多,如 Harris-Benedict 公式、Davies 公式、Wilmore 公式、Toronto 公式等。目前烧伤患者能量需求计算公式尚未统一。有学者根据 Curreri 公式提出烧伤总面积大于 20% TBSA 的成年患者能量补充公式,其中大于 50% TBSA 按 50% TBSA 计算,热能需要量(kJ) = $4.184 \times (25 \times \text{体质量} + 40 \times \text{烧伤总面积})$;而 8 岁以下患儿热能需要量(kJ)为 $4.184 \times (60 \times \text{体质量} + 35 \times \text{烧伤总面积})$ ^[4]。以上这些公式估算热量补充值较实际高出 25% 左右。研究显示,静息能量消耗(REE)在伤后第 1 周会显著增加,随后将逐渐减少,而基于公式的早期能量需求计算并未考虑到时间改变带来的影响;在临床治疗中逐渐观察到由此公式计算而进行营养支持治疗易导致过度营养,增加脂肪肝以及感染性疾病的发生^[5]。而根据公式基于体质量计算得到的营养需要量($104.60 \sim 125.52 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)通常是不足的^[6]。

间接测热法是测定能量需求的金标准,但因缺少测量工具,临床估算能量需求尚无统一标准。2002 年, Dickerson 等^[7]通过对 47 年间多种烧伤患者能量消耗方案进行对比,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.013

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院全军烧伤中心,烧伤与皮肤外科

通信作者:胡大海,Email:hudhai@fmmu.edu.cn

认为 Milner 公式、Zawacki 公式及第三军医大学烧伤营养公式更为确切。天津市第四医院对 45 例烧伤患者 REE 进行动态监测,建议以 $1.2 \times \text{REE}$ 为标准进行营养治疗^[8]。目前临床烧伤患者热能估算与我国实际情况较符合的是第三军医大学烧伤营养公式:热能需要量(kJ/d) = $4.184 \times (1\ 000 \times \text{体表面积} + 25 \times \text{烧伤总面积})$,体表面积 = $(\text{身高} - 0.6) \times 1.5$ ^[9]。

3 营养治疗相关营养素

创伤和饥饿均明显影响机体能量代谢,体内糖原储备数小时内即可耗尽,此后肌肉组织分解增加。烧伤的高代谢导致肌肉蛋白质分解不能满足机体能量需求,从而动用储备脂肪作为主要能源消耗,蛋白质分解丢失,更加剧患者负氮平衡。因此,无论是肠内还是肠外营养治疗,以三大营养素碳水化合物、脂肪及氨基酸合理配比为佳,同时添加多种微量元素及维生素的全能营养合剂显得尤为重要。

3.1 碳水化合物

一篇关于烧伤患者营养治疗的综述,建议碳水化合物摄入量占总能量的 55% ~ 60%,但不超过 $5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,这种计算方法与 $7\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的成人摄入量一致^[10]。烧伤患者的营养需求高,在控制血糖治疗过程中经常需要短时间内输入胰岛素(泵速可达 $150\ \text{mL/h}$),这可增加低血糖的发生风险。近来的证据表明,血糖控制和胰岛素治疗只适用于烧伤之外的其他类型重症患者^[11]。但也有研究显示,控制葡萄糖输入量在 $5 \sim 8\ \text{mmol/L}$ 可促进创面移植皮片成活,降低感染性疾病发生率和病死率^[12]。因此,何时减少或停止葡萄糖输入尚未明确,临床医师对重症患者葡萄糖输注量通常参考 ICU 常规建议,即 $6 \sim 8\ \text{mmol/L}$ 。但关于烧伤患者的血糖控制策略正在研究中,结论尚不成熟。二甲双胍可通过多种机制降低血糖,在一些情况下,其可作为胰岛素的替代选择,但要注意预防乳酸酸中毒。

3.2 蛋白质(氨基酸)及脂肪

20 世纪 80 年代初期,学者们认为人体蛋白质摄入量需要量为 $1.5 \sim 2.0\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质摄入量超过 $2.2\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 对蛋白质的净合成并无益处,儿童的蛋白质摄入量超过 $3.0\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 并无真正的优势。Sutherland 提出烧伤蛋白需要量公式:成人(g) = $1 \times \text{体质量} + 3 \times \text{烧伤总面积}$,儿童(g) = $3 \times \text{体质量} + 1 \times \text{烧伤总面积}$ ^[3]。在临床治疗过程中临床医师逐渐认识到,足够能量的营养治疗可缓解体内蛋白质的加速净分解过程;高蛋白营养治疗虽然可以改善负氮平衡,但不能有效增加蛋白质合成,反而会加重肾负担。因此,为防止或纠正负氮平衡,应持续稳定地补充氨基酸,每补充 $418.2 \sim 627.3\ \text{kJ}$ 能量的同时,应补充 $1\ \text{g}$ 氮^[13]。

谷氨酰胺是淋巴细胞和肠细胞的有益基质,能够有效防止肠道菌群移位,改善胃肠黏膜屏障功能,减少患者感染等并发症,缩短住院时间,降低病死率^[14]。但目前仍很难得出精确的谷氨酰胺剂量、给药途径或用药时间。有研究表明,针对严重烧伤患者可给予谷氨酰胺 $0.5\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗剂量,使用时间应超过 $3\ \text{d}$ ^[15]。鸟氨酸- α -酮戊二酸(OKG)为谷氨酰胺的前体,可作为谷氨酰胺的替代品,在烧伤急性期使用可以促进创面愈合,减少肠源性感染、改善负氮平

衡^[16]。建议 OKG 的成人用量为每次 $10\ \text{g}$,每日 2 ~ 3 次^[17]。精氨酸是应激状态下体内不可缺少的氨基酸,影响应激后的蛋白质代谢,参与蛋白质合成,是在烧/创伤、脓毒症等代谢应激或病理状态下必须补充的重要免疫营养素。国内烧伤营养治疗推荐精氨酸剂量为 $0.3 \sim 0.4\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。目前,极少国外研究建议对烧伤患者使用精氨酸,而国内部分研究者则认为强化精氨酸肠内营养能有效改善烧伤患者营养状况及细胞免疫功能^[18]。因此是否应将精氨酸用于肠内营养治疗尚待进一步研究证实。

脂肪补给可以减少体内蛋白质的消耗,同时补充脂溶性维生素,防止必需脂肪酸的缺失。通常成人的脂肪摄入量需要量为 $2\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在严重烧伤时可增至 $3 \sim 4\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。随着对营养治疗的深入研究,鱼油脂肪乳(富含 ω -3 脂肪酸)备受重视,其维护机体免疫稳态的作用已得到证实。近年体外研究显示, ω -3 脂肪酸能减轻烧伤后炎症介质的产生及释放,降低肾组织 TNF- α mRNA 的表达,从而保护肾组织功能^[19]。

3.3 微量营养素

大面积烧伤患者由于创面愈合和开放创面渗出的高代谢反应,使机体对微量营养素(即微量元素和维生素)的需要量增加。

关于维生素需要量,临床主要对维生素 B、C、E 和 D 进行了研究。额外的硫胺素(维生素 B1)摄入有利于乳酸和丙酮酸代谢^[20]。在烧伤患者中增大维生素 C、E 用量(较推荐日摄入量增高 1.5 ~ 3 倍)将会减少氧化应激反应,促进创面愈合^[21]。大面积烧伤患者维生素 D 缺乏将导致骨质疏松的发生,维生素 D 的标准摄入量对于烧伤患者来说是明显不够的。研究表明,每日摄入 $400\ \text{IU}$ 维生素 D2 不能改善骨密度,应加大摄入量^[22]。在整个急性反应期间,维生素 C 的需要量也应增加 $0.5 \sim 1.0\ \text{g/d}$ 。近来的人体和动物研究显示,在烧伤早期使用高剂量($0.66\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 使用 $24\ \text{h}$)维生素 C 可以稳定内皮细胞,从而可将毛细血管渗漏和复苏液体需要量降低约 30%^[23]。但此治疗并非复苏的常规治疗,仅为辅助疗法,且效果有待验证。

无论是对于烧伤患儿还是成年烧伤患者,铜、硒、锌 3 种微量元素在免疫反应和创伤愈合中均十分重要,其随着创面渗出大量流失,只要创面尚未愈合,这 3 种矿物质就将持续流失。补充微量元素的时间长短取决于烧伤总面积,大于 20% TBSA 且小于 40% TBSA 补充 7 ~ 8 d,40% ~ 60% TBSA 补充 2 周,大于 60% TBSA 则需补充 30 d。早期补充微量元素,可减少脂质过氧化反应,改善抗氧化反应,增强免疫力,降低感染性疾病发生率,促进创面愈合并缩短 ICU 住院时间^[24]。由于铜和锌在小肠吸收中存在竞争,因此仅靠肠内营养是远远不够的,还需通过其他途径补充。在烧伤患儿治疗中需要注意,补充微量元素时需按照其体质量或体表面积进行^[25]。

4 营养治疗方式的抉择

在严重烧伤患者营养治疗过程中,肠内营养具有肠外营养不可替代的优势。在烧伤早期,液体复苏导致全身性水肿,肠道功能减弱,麻痹性肠梗阻发生。烧伤后肠道通透性

会立即增加,肠黏膜由于持续缺血、缺氧的存在,以及过度炎症反应,导致肠道组织结构受损,肠上皮细胞增殖能力下降,肠道修复能力降低^[26],胃肠道功能紊乱,使肠道成为重要的隐匿性感染源^[27]。尽早进行肠内营养,是复苏初始必不可少的一步。进食过程和适当的食物刺激能促进胃肠功能的恢复及胰岛素释放,同时还可改善烧伤后代谢内环境。在伤后 6~12 h,尽早开始经胃肠道喂养可获得许多益处,如降低应激水平、减少代谢亢进反应、促进 Ig 生成、减少应激性溃疡产生、降低营养失调和能量不足的风险。通过对大面积烧伤患者进行营养治疗的临床研究表明,肠内营养治疗是安全、经济和有效的手段。通过有效肠道神经系统刺激,改善肠道血运、促进肠黏膜的修复,可以有效减轻肠黏膜受损程度^[28],减轻胃肠道应激反应,改善高代谢状态和降低肠源性感染^[23]。肠道修复机制可能与肠内营养治疗促进细胞增殖、加快蛋白质合成密切相关,肠内营养在维护肠黏膜结构完整性方面明显优于肠外营养。

以往肠内营养只是作为肠外营养的补充手段及措施,而今,随着治疗理念的转变,重症患者营养治疗流程变为全肠内营养治疗或肠内肠外联合营养治疗^[29]。烧伤营养支持也不例外,早期、适度肠道刺激,改善肠道血供,维持细胞基础代谢,是肠内营养治疗的核心。而忽视患者胃肠功能恢复,一味追求“能量守恒”可能会欲速则不达。因此烧伤营养治疗中应鼓励患者以肠内营养为主,肠外营养为辅,必要时联合应用。对于不能经口进食或不能耐受鼻饲者,应考虑休克期后适量递增性给予肠外营养治疗。

5 展望

综上所述,烧伤患者代谢复杂多变,在营养治疗过程中消耗多少补多少的方案尚需斟酌。随着烧伤治疗及护理的进步,烧伤所致的代谢亢进反应较以前明显改善,随之而来的是如何做到适度营养治疗。尽管短期允许性低热量营养治疗理念在重症患者治疗过程中已逐步形成,但仍需探讨如何才能有效将能量消耗及供给较早达到平衡或相对平衡状态,改善患者预后。目前对烧伤复杂的代谢规律研究仍不够深入,难以进行针对性治疗。相信随着营养代谢专业的发展,安全且行之有效的治疗方案会孕育而生,以解决烧伤能量消耗及需求的难题。

参考文献

- [1] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutrition risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3):321-336. DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00214-5.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肠外肠内营养学分册(2008版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:16-21.
- [3] 蒋朱明, 于康, 蔡威. 临床肠外与肠内营养[M]. 2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 25-36, 393-401.
- [4] Rodriguez NA, Jeschke MG, Williams FN, et al. Nutrition in burns: Galveston contributions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(6):704-714. DOI: 10.1177/01486071114-17446.
- [5] Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, et al. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake[J]. *Ann Surg*, 1979, 190(3):274-285.
- [6] Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K, et al. The effectiveness of caloric value of enteral nutrition in patients with major burns[J]. *Burns*, 2006, 32(1):83-86. DOI: 10.1016/j.burns.2005.08.003.
- [7] Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002, 26(1):17-29.
- [8] 曹丽萍, 王玉莲, 邓诗琳, 等. 烧伤患者能量消耗变化相关因素的分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2000, 16(4):219-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2000.04.007.
- [9] Xi P, Kaifa W, Yong Z, et al. Establishment and assessment of new formulas for energy consumption estimation in adult burn patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110409. DOI: 10.1371/journal.pone.0110409.
- [10] Chan MM, Chan GM. Nutritional therapy for burns in children and adults[J]. *Nutrition*, 2009, 25(3):261-269. DOI: 10.1016/j.nut.2008.10.011.
- [11] Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, et al. Relationship between glycosylated hemoglobin, intensive care unit admission blood sugar and glucose control with ICU mortality in critically ill patients[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(2):67-71. DOI: 10.4103/0972-5229.175938.
- [12] Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(3):351-359. DOI: 10.1164/rccm.201002-0190OC.
- [13] 云雄, 王晶晶, 谢静, 等. 胃癌患者围手术期营养支持作用探讨[J]. *中南药学*, 2014, 12(8):817-819. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2014.08.028.
- [14] Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, et al. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(2):213-223. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003.
- [15] 孙珂岱, 董志伟, 陈婧, 等. 严重烧伤患者早期口服混合肠内营养剂对肠黏膜屏障的作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2015, 31(1):25-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.01.007.
- [16] Coudray-Lucas C, Le Bever H, Cynober L, et al. Ornithine alpha-ketoglutarate improves wound healing in severe burn patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(6):1772-1776.
- [17] De Bandt JP, Coudray-Lucas C, Lioret N, et al. A randomized controlled trial of the influence of the mode of enteral ornithine alpha-ketoglutarate administration in burn patients[J]. *J Nutr*, 1998, 128(3):563-569.
- [18] 郭光华, 徐成, 白祥军, 等. 强化精氨酸肠内营养对烧伤患者营养状况和细胞免疫的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2009, 25(3):211-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2009.03.019.
- [19] 葛章伟, 蔡晨, 徐庆连, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对严重烧伤大鼠肾组织及其炎症反应的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2014, 21(4):233-235. DOI: 10.1615/j.1007-810x.2014.04.017.
- [20] Falder S, Silla R, Phillips M, et al. Thiamine supplementation increases serum thiamine and reduces pyruvate and lactate levels in burn patients[J]. *Burns*, 2010, 36(2):261-269. DOI: 10.1016/j.burns.2009.04.012.
- [21] Barbosa E, Faintuch J, Machado Moreira EA, et al. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled pilot study[J]. J Burn Care Res, 2009, 30(5):859-866. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181b487a8.
- [22] Klein GL, Herndon DN, Chen TC, et al. Standard multivitamin supplementation does not improve vitamin D insufficiency after burns[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(4):502-506. DOI: 10.1007/s00774-009-0065-7.
- [23] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock [J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(2):94-100. DOI: 10.4103/2279-042X.179569.
- [24] Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials[J]. Crit Care, 2006, 10(6):R153. DOI: 10.1186/cc5084.
- [25] Stucki P, Perez MH, Cotting J, et al. Substitution of exudative trace element losses in burned children[J]. Crit Care, 2010, 14(1):439. DOI: 10.1186/cc9198.
- [26] Guo GH, Bai X, Cai C, et al. The protective effect of different enteral nutrition combined with growth hormone on intestinal mucosal damage of scalded rats[J]. Burns, 2010, 36(8):1283-1288. DOI: 10.1016/j.burns.2010.04.003.
- [27] Lamprecht G, Heining A. Current aspects of sepsis caused by bacterial translocation[J]. Zentralbl Chir, 2012, 137(3):274-278. DOI: 10.1055/s-0031-1284043.
- [28] Khorasani EN, Mansouri F. Effect of early enteral nutrition on morbidity and mortality in children with burns [J]. Burns, 2010, 36(7):1067-1071. DOI: 10.1016/j.burns.2009.12.005.
- [29] Kohama K, Nakao A, Terashima M, et al. Supplementation of parenteral nutrition with fish oil attenuates acute lung injury in a rat model[J]. J Clin Biochem Nutr, 2014, 54(2):116-121. DOI: 10.3164/jcbn.13-90.

(收稿日期:2015-07-18)

(本文编辑:程林)

本文引用格式

陈俏华, 杨薛康, 胡大海. 严重烧伤患者的营养治疗研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):628-631. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.013.

Chen QH, Yang XK, Hu DH. Advances in the research of nutrition therapy in patients with severe burn[J]. Chin J Burns, 2016, 32(10):628-631. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.013.

纳米银在医学领域中的抗菌应用及毒性

王君君 薛玉英 唐萌

Antimicrobial applications and toxicity of nano-silver in the medical field Wang Junjun, Xue Yuying, Tang Meng. Key Laboratory of Environmental Medicine and Engineering, Ministry of Education, School of Public Health & Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano Science and Technology, Southeast University, Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Xue Yuying, Email: yyxue@seu.edu.cn

【Abstract】 With the rapid development of modern science and technology, the application of nanomaterial is ubiquitous in our daily life and medical field, in which the application related to nano-silver is more extensive. On one hand, it can make positive effects, such as anti-bacteria, anti-virus, anti-fungi, anti-parasitic infection and anti-tumor. In particular, its anti-bacterial activity in some acute or chronic treatment of infected wounds is more prominent. The application in diseases of gynecology, orthopedics, cardiovascular system, oral cavity, and ophthalmology is increasing. On the other hand, it can induce negative impacts and potential toxicity. It can be harmful to skin, gastrointestinal tract, respiratory tract, cardiovascular system, and so on. This article summarizes the antimicrobial application of nano-silver on treatment of diseases, its potential toxic effects on some organs or systems, and the possible toxic mechanism, as well as makes prospects of the research trends of nano-silver in future.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.014

作者单位:210009 南京,环境医学工程教育部重点实验室,东南大学公共卫生学院 & 苏州纳米科技协同创新中心,江苏省生物材料与器件重点实验室

通信作者:薛玉英,Email:yyxue@seu.edu.cn

【Key words】 Nanomedicine; Toxic actions; Nanosilver; Toxic mechanism

Fund program: National Basic Research Program of China (2011CB933404); National Natural Science Foundation of China (81573186, 81502783, 81473003, 81302461)

【关键词】 纳米医学; 毒性作用; 纳米银; 毒性机制

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2011CB933404); 国家自然科学基金(81573186、81502783、81473003、81302461)

自古人们就认识到银具有抗菌防腐的作用,早在公元前500年左右,就有医学论著记载了金属银用于皮肤伤口的治疗,随之使用银制品治疗疾病愈发广泛^[1]。与其他尺度的银相比,纳米银由于颗粒尺寸小、比表面积大、活性高,抗菌性能明显提高,具有抗菌范围广、持续时间长等优点。目前,在日常生活中,很多消费者使用含纳米银的室内喷雾剂、洗涤剂、水净化剂、抗菌内墙涂料等;在医学领域,纳米银可被用来诊断和治疗多种疾病。本文主要综述纳米银在医学领域中的应用,及其对人体的毒性作用与可能的机制。

1 纳米银的抗菌性在医学领域中的应用

1.1 皮肤疾病

纳米银的生物活性与其物理化学性质密切相关。纳米银具有抗真菌活性、细菌活性、寄生虫感染、病毒活性等,其中抗细菌活性最为常见有效,且革兰阴性菌比革兰阳性菌对各剂量的纳米银都更敏感。有学者采用纳米银敷料治疗野



生型小鼠直径 5 mm 的创面,观察到其可改善创面愈合,且创面微生物数量减少^[2]。有学者用壳多糖纳米银复合支架治疗烧伤创面,其显示出良好的止血功能,并抑制了金黄色葡萄球菌和大肠杆菌增殖^[3]。在烧伤皮肤的治疗中,纳米银可降低伤口感染的风险,促进伤口愈合,具有可使感染性烧伤皮肤再生的潜能^[4]。有研究人员曾用纳米银敷料治疗烧伤患者,结果显示细菌增殖有所减少,且伤口愈合时间比用磺胺嘧啶银乳膏和普通凡士林油纱短^[5]。单纯应用纳米银治疗伤口效果显著,实际临床上还可联合其他药物,效果更为显著。有研究者用纳米银抗菌敷料联合血必净注射液治疗 II 度烧伤患者,结果显示,与单一应用纳米银相比,联合用药组创面愈合时间明显缩短,安全性较好,不良反应少且创面细菌检出率较低^[6]。此外,有报道将神经外科压疮患者分组后采用纳米银敷料或普通无菌纱布护理,2 周后纳米银敷料组的伤口愈合情况优于普通无菌纱布护理组,医疗费用也少于普通无菌纱布护理组^[7]。

1.2 骨科疾病

目前用于骨科的纳米银材料日益增多。临床上将含 50 g/L 纳米银聚氨酯的医用材料应用于骨科开放性创面,尤其是挤压伤和撕脱伤创面等,达到抑制医院常见致病菌感染,降低创面 TNF- α 水平,减轻局部炎症反应,缩小创面,减少血栓形成的效果^[8]。有研究显示,与不含有纳米银的聚乳酸-聚羟基乙酸骨移植物相比,含有纳米银(直径为 20 ~ 40 nm)的聚乳酸-聚羟基乙酸骨移植物不抑制小鼠胚胎成骨细胞的黏附、增殖及碱性磷酸酶活性或矿化能力,且也不影响骨形成蛋白 2 的骨诱导性,对骨再生的感染性创面能起到有效的抗菌作用^[9]。含纳米银骨水泥的使用在骨科疾病治疗中发挥了重要作用。有研究显示,含直径 5 ~ 50 nm 纳米银沉降骨水泥材料对包括抗甲氧西林表皮葡萄球菌和抗甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的耐药性细菌表现出高抗菌性,对小鼠成骨细胞和 Fb 表现出了良好的生物相容性,而普通水泥和体积分数 2% 庆大霉素没有抑制任何菌株的增殖。但统计分析细胞毒性实验结果显示,各种疗法之间并没有明显的差异^[10]。使用纳米银材料时,有效控制其质量浓度也是至关重要的。有研究者将原代人成骨细胞和成骨细胞暴露于纳米银,结果显示 21 d 后,纳米银剂量为 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 时,在时间和剂量上骨代谢细胞对纳米银具有依赖性,随时间延长和剂量增加,毒性增强。因此,纳米银剂量低于 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 可用于治疗骨科疾病,高于这个限值会对骨组织产生细胞毒性^[11]。

1.3 心血管系统疾病

在心血管系统疾病治疗中,采用含有纳米银材料的导管可以有效降低导管置入后的感染率。为心脑血管系统疾病患者创造理想的血管通路,可使用含有纳米银的永久性深静脉留置导管。据研究报道称,针对癌症患者置入纳米银中心静脉导管,可以随时测量中心静脉压,还可提供安全无感染的给药途径^[12]。对需要留置静脉针的患者使用含纳米银的静脉针可降低感染率。而体外实验中,经纳米银改性后的导管可稳定释放银离子,使微生物增殖速度有所降低^[13]。同时,纳米银可以提高肌红蛋白的电子转移能力,还可与其他血液成分如血小板和血浆蛋白相互作用,进而可通过向血管

内注射纳米银进行影像诊断。因此,需要进一步探索和发展纳米银在心血管系统疾病中的作用。

1.4 妇科疾病

随着纳米技术的不断进步,纳米银在妇科疾病治疗中的应用也逐渐增多,例如妇女外用纳米银抗菌凝胶或喷雾剂、妇女外用纳米银抗菌器、纳米银宫内节育器等。纳米银还可用于治疗阴道炎、宫颈炎、宫颈柱状上皮异位等,疗效佳、不良反应少^[14]。有研究者将 28 例复发性外阴阴道假丝酵母菌病(RVVC)患者分为观察组和对照组,强化阶段 2 组患者都给予硝酸咪康唑栓治疗;巩固阶段对照组治疗方法不变,观察组使用纳米银凝胶。6 个月后 2 组患者 RVVC 复发率差异明显,观察组复发率明显降低。因此作者认为纳米银凝胶用于治疗 and 巩固 RVVC 安全有效,可明显降低 RVVC 的复发率^[15]。

1.5 口腔和眼科疾病

由于市场上纳米银材料种类趋于多样化,其在口腔和眼科疾病治疗中的应用也逐渐增多。在口腔树脂材料中添加纳米银可进行窝沟封闭并减少继发龋的产生^[16]。与普通光滑钛片相比,纳米银制备的钛片可使牙龈卟啉单胞菌和伴放线放线杆菌的菌落数明显减少,抗菌率分别达 93.08% 和 94.79%^[17]。

2 纳米银对各器官系统的毒性作用

2.1 呼吸系统

吸入的纳米银可吸收入循环系统并分布至不同的组织,有研究探讨大鼠吸入纳米银颗粒后其在体内的分布,在吸入 133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 较低质量浓度的纳米银颗粒后第 0、1、4、7 天,分别用电感耦合等离子体质谱仪分析显示,肺中银含量迅速降低,同时很快可在血液中检测到银,随后血液中银含量也迅速降低,并可在心脏、肝脏、肾脏甚至大脑等其他器官中检测到^[18]。已知肺具有相应的防御机制来减少吸入的固体颗粒,减轻肺负担,一是肺部沿气管支气管束进行黏膜纤毛运动运输固体颗粒,二是颗粒易位进入淋巴系统,三是颗粒溶解随后转移到血液中。Fischer344 大鼠(体质量 150 ~ 200 g)肺吸入纳米银后第 1 ~ 7 天肺中银含量恒定,没有明显转移至其他脏器中,直到 7 d 后才被逐渐排出,对肺泡巨噬细胞和肺上皮细胞产生一定的毒性^[19]。纳米银颗粒即使不沉积在肺中,也可以通过从血液转移到肺等途径间接损害肺。因此,动物吸入纳米银可能导致急性慢性肺损害,这些改变最终可能会导致一些肺疾病,包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿甚至肺癌^[20]。

2.2 皮肤

表皮角质层是只允许一定质量浓度范围内的颗粒进入的屏障。不仅微米级二氧化钛颗粒能够通过角质层到达表皮甚至真皮,产生毒性,纳米银也可对皮肤细胞产生毒性。虽然目前已有较多纳米银材料用于治疗控制皮肤感染,但其真皮毒性仍值得探讨。有研究者指出从商用敷料上释放的纳米银对 KC 和 Fb 有毒,且 Fb 比 KC 更为敏感^[21]。纳米银对皮肤产生的毒性还可对其他组织器官和系统产生间接损害。研究者给无毛小鼠皮内注射紫外荧光量子点,数分钟内可以观察到紫外荧光量子点从注射部位通过淋巴管移动到

局部淋巴结^[22]。一般纳米银颗粒在完整的皮肤中可明显被观察到;在破损的皮肤中,纳米银颗粒不仅可被观察到,且更易位到其他组织器官。

2.3 胃肠道

由于胃肠道有大于 200 m² 的表面积用于营养交换,纳米银材料经口首先进入胃肠道,因此,其胃肠道毒性值得深入研究。虽然纳米银分布的动力学机制尚不清楚,但纳米银颗粒进入肠道后,可在肠道淋巴结内被观察到,从而产生胃肠道毒性,引发肉芽肿等病变。但有关纳米银导致胃肠道毒性的报道很少,因为进入胃肠道的纳米银颗粒还受胃液和肠液 pH 值影响,通过改变胃液和肠液的 pH 值,颗粒表面的性质随之改变,从而溶解度和离子状态也发生改变^[23]。

2.4 心血管系统

纳米银在治疗心血管系统疾病的同时,也会通过纳米银的释放、蓄积或转移,对心血管系统产生毒性作用。有研究者采用直径 20 nm 的纳米银颗粒与血液中的单核细胞及血管内皮细胞直接作用,结果显示纳米银可引起这 2 种细胞损伤,进而引发下游炎症反应和促进动脉粥样硬化进程^[24]。另已有研究证实暴露在超细颗粒中如纳米银颗粒,可引发血管内皮细胞、白细胞、血小板炎症反应,导致血液其他成分的量发生变化^[25]。

2.5 其他器官或系统

除以上常见器官或系统外,纳米银还可对肝脏、神经系统、生殖系统等产生毒性作用。由于纳米银主要在肝脏代谢,肝毒性最为明显。纳米银可通过摄取进入人体,经胃肠道吸收,进入门静脉,随后进入肝脏,从而产生肝细胞毒性。由于纳米银颗粒的作用,暴露的肝组织中线粒体大小不正常、细胞形态也不规则。有研究者给大鼠连续静脉注射 28 d 直径为 20~100 nm 的纳米银后,大鼠脾脏增大,淋巴细胞增多;组织病理学检查显示纳米银在脾脏、肝脏、淋巴结等器官聚集;血液生物化学分析结果为磷酸酶、ALT 和 AST 增加,显示为肝损伤^[26]。另外,纳米银颗粒不仅可以通过血脑屏障进入大脑,有时沉积在鼻咽区域的纳米银还可经嗅黏膜通过嗅觉神经易位至脑,产生神经毒性^[27]。有研究者将受精后的斑马鱼暴露于直径 3、10、50、100 nm 的纳米银,结果显示胚胎畸形的程度随纳米银尺寸的增加而加重,在受精 120 h 后其病死率达 100%,表明其生殖系统毒性与纳米银颗粒有关^[28]。

3 纳米银可能的毒性机制

研究显示,纳米银可能的毒性机制有:(1)降低细胞活性。纳米银可通过诱导凋亡相关基因表达降低细胞活性^[29]。活性氧的聚集、DNA 损伤等都会导致细胞内蛋白的结构和功能部分或全部丧失,从而导致细胞凋亡、活性降低^[30]。(2)释放银离子。纳米银的毒性比释放后的银离子的毒性低 7 665 倍,即纳米银电离成银离子,毒性会增加。若细菌直接接触纳米银不会死亡,然而接触到释放的银离子则会死亡^[31]。但是确切的纳米银溶解的因素还未确定,可能与其形状和大小均有关^[32]。(3)线粒体功能障碍。银离子通过与线粒体内膜硫醇基反应,导致线粒体功能障碍,是细胞凋亡的主要原因,细胞凋亡是细胞毒性的主要表现形式

之一。谷胱甘肽的耗竭也可导致纳米银的细胞毒性。(4)其他毒性机制。如纳米银导致细胞膜损伤、纳米银可以和哺乳动物细胞的蛋白质和酶的硫醇基发生作用等^[25]。未来应该着重研究纳米银对于人类及环境的确切毒性机制。

4 小结与展望

现如今,纳米银在工程学、化学、物理学等不同领域中应用广泛,在医学领域中使用更为广泛。然而纳米银既有治疗疾病的优势,也有毒性作用,人们应注意科学应用。同时,有关纳米银对机体的相互作用机制还不是很明确,现有的体外细胞毒性实验和动物实验数据依然有限,由于实验使用的剂量往往较高,难以外推至实际接触水平。因此,在未来的探索中,应研究如何根据纳米银的物理化学性质,降低其毒性和不良反应,如何最大限度发挥纳米银的抗菌性能,使其更好地应用于烧伤等医学领域。与此同时,还需要研究纳米银对环境的安全性问题,才能更安全有效促进纳米技术的可持续发展。

参考文献

- [1] 罗高兴. 如何看待银离子制剂或敷料在创面治疗中的应用[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(7): 447-448. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2587.2016.07.017.
- [2] Finley PJ, Huckfeldt RE, Walker KD, et al. Silver dressings improve diabetic wound healing without reducing bioburden[J]. Wounds, 2013, 25(10): 293-301.
- [3] Madhumathi K, Sudheesh Kumar PT, Abhilash S, et al. Development of novel chitin/nanosilver composite scaffolds for wound dressing applications[J]. J Mater Sci Mater Med, 2010, 21(2): 807-813. DOI: 10.1007/s10856-009-3877-z.
- [4] Ciloglu NS, Mert AI, Doğan Z, et al. Efficacy of silver-loaded nanofiber dressings in Candida albicans-contaminated full-skin thickness rat burn wounds[J]. J Burn Care Res, 2014, 35(5): E317-E320. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182aa7143.
- [5] 陈炯, 韩春茂, 林小玮, 等. 纳米银敷料在修复 II 度烧伤创面的应用研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(1): 50-52. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2006.01.016.
- [6] 罗长生. 纳米银联合血必净治疗 II 度烧伤疗效及安全性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(3B): 23-24. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.08.012.
- [7] 陈刘珍, 张晓英, 刘玉梅, 等. 纳米银敷料在神经外科褥疮患者中的护理效果[J]. 当代医学, 2015, 21(7): 111-112. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2015.7.078.
- [8] 李宇飞. 纳米银聚氨酯敷料在骨科创面中的应用价值探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [9] Zheng Z, Yin W, Zara JN, et al. The use of BMP-2 coupled-Nanosilver-PLGA composite grafts to induce bone repair in grossly infected segmental defects[J]. Biomaterials, 2010, 31(35): 9293-9300. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.041.
- [10] Alt V, Bechert T, Steinrücke P, et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement[J]. Biomaterials, 2004, 25(18): 4383-4391. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.10.078.
- [11] Pauksch L, Hartmann S, Rohnke M, et al. Biocompatibility of silver nanoparticles and silver ions in primary human mesenchymal stem cells and osteoblasts[J]. Acta Biomater, 2014, 10(1): 439-449. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.037.
- [12] 周亮, 汤京龙, 陈艳梅, 等. 纳米银的抗菌特性及其在医学中的应用[J]. 北京生物医学工程, 2011, 30(2): 205-209.

- DOI: 10.3969/j.issn.1002-3208.2011.02.22.
- [13] Edmiston CE Jr, Markina V. Reducing the risk of infection in vascular access patients; an in vitro evaluation of an antimicrobial silver nanotechnology luer activated device [J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38(6):421-423. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.09.010.
- [14] 王芳, 毛熙光. 纳米银材料在妇科疾病中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(16):2993-2996. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.16.034.
- [15] 陶秀坤, 李存肖, 金士杰. 纳米银凝胶巩固治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(7):90-92. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2015.07.049.
- [16] 王洁, 孟翔峰. 纳米银的抗菌机制研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2013, 27(5):304-308.
- [17] 刘泉, 黄文, 熊颖铭, 等. 纳米银改性钛片对口腔常见致病菌抗菌性能实验研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2014, 30(12):718-720. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2014.12.007.
- [18] Takenaka S, Karg E, Roth C, et al. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats[J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109 Suppl 4:S547-551. DOI: 10.2307/3454667.
- [19] Soto K, Garza KM, Murr LE. Cytotoxic effects of aggregated nanomaterials[J]. *Acta Biomater*, 2007, 3(3):351-358. DOI: 10.1016/j.actbio.2006.11.004.
- [20] Lu XF, Zhu T, Chen CY, et al. Right or left: the role of nanoparticles in pulmonary diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10):17577-17600. DOI: 10.3390/ijms151017577.
- [21] Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver; implication for clinical wound care[J]. *Burns*, 2004, 30(2):140-147.
- [22] Gopee NV, Roberts DW, Webb P, et al. Migration of intradermally injected quantum dots to sentinel organs in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98(1):249-257. DOI: 10.1093/toxsci/kfm074.
- [23] 薛玉英, 唐萌. 纳米银生物学效应研究进展[J]. *东南大学学报(自然科学版)*, 2009, 39(6):1315-1320. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0505.2009.06.043.
- [24] 张田露. 银纳米颗粒致心血管系统毒理学效应及其机制的研究[D]. 北京:北京印刷学院, 2014.
- [25] Chen X, Schluesener HJ. Nanosilver; a nanoparticle in medical application[J]. *Toxicol Lett*, 2008, 176(1):1-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.10.004.
- [26] De Jong WH, Van Der Ven LT, Sleijffers A, et al. Systemic and immunotoxicity of silver nanoparticles in an intravenous 28 days repeated dose toxicity study in rats[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(33):8333-8343. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.048.
- [27] Feng X, Chen A, Zhang Y, et al. Central nervous system toxicity of metallic nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:4321-4340. DOI: 10.2147/IJN.S78308. eCollection 2015.
- [28] Bar-Ilan O, Albrecht RM, Fako VE, et al. Toxicity assessments of multisized gold and silver nanoparticles in zebrafish embryos [J]. *Small*, 2009, 5(16):1897-1910. DOI: 10.1002/sml.200801716.
- [29] Lee YS, Kim DW, Lee YH, et al. Silver nanoparticles induce apoptosis and G2/M arrest via PKC ζ -dependent signalling in A549 lung cells[J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(12):1529-1540. DOI: 10.1007/s00204-011-0714-1.
- [30] Sahu SC, Zheng J, Graham L, et al. Comparative cytotoxicity of nanosilver in human liver HepG2 and colon Caco2 cells in culture [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(11):1155-1166. DOI: 10.1002/jat.2994.
- [31] Xiu ZM, Zhang QB, Puppala HL, et al. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles[J]. *Nano Lett*, 2012, 12(8):4271-4275. DOI: 10.1021/nl301934w.
- [32] Echegeyoyen Y, Nerin C. Nanoparticle release from nano-silver antimicrobial food containers[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62:16-22. DOI: 10.1016/j.fct.2013.08.014.

(收稿日期:2016-03-18)

(本文编辑:贾津津)

本文引用格式

王君君, 薛玉英, 唐萌. 纳米银在医学领域中的抗菌应用及毒性[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(10):631-634. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.014.

Wang JJ, Xue YY, Tang M. Antimicrobial applications and toxicity of nano-silver in the medical field[J]. *Chin J Burns*, 2016, 32(10):631-634. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.014.

芦荟促进创面愈合的机制及临床应用研究进展

宋信福 陈晓东

Advances in the research of promotion effect of Aloe vera on wound healing and its clinical use Song Xinfu, Chen Xiaodong. *Fujian Institute of Burns, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China*

Corresponding author: Chen Xiaodong, Email: dong351@sina.com

【Abstract】 Aloe vera has been widely investigated and used as folk medicine since ancient time. Biologically active substances in its gel include polysaccharides, glycoprotein, en-

zymes, anthraquinones or phenolic compounds, vitamins, minerals, and so on, which play important roles in anti-inflammatory response, antimicrobial, antiviral, antioxidant activity, immunoregulation effects, and especially in wound healing. In this paper, we review the advances in the mechanism and clinical application of Aloe vera and its extract on wound healing, so as to provide new ideas for the treatment of various kinds of wounds.

【Key words】 Aloe; Wound healing; Burns; Chronic wound

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China (No. 2012649); Clinical Key Specialty Construction Project of Fujian Province; Traditional Chinese



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.015

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院福建省烧伤研究所

通信作者:陈晓东,Email:dong351@sina.com

Medicine Science and Technology Project of Fujian Province (wz201310)

【关键词】 芦荟; 伤口愈合; 烧伤; 慢性创面

基金项目:国家临床重点专科建设项目(卫办医政函[2012]649号);福建省临床重点专科建设项目;福建省中医药科技项目(wz201310)

芦荟是百合科多年生常绿、多肉质草本植物,具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗辐射、抗氧自由基、抗癌、镇痛以及促进创面愈合等作用^[1-7],由于其具有安全、有效、低毒等特点,在国内外作为一种民间良药使用由来已久。芦荟活性物质包括多糖、蒽醌、凝集素、SOD、糖蛋白、维生素 C、维生素 E 和矿物质等。近年来有关芦荟及其提取物对各类疾病的基础和临床研究已取得若干进展。本文就芦荟促进创面愈合的机制及其临床应用研究进展综述如下。

1 对创面愈合作用的机制

1.1 调控修复细胞

创面愈合是一个复杂而有序的过程,参与创面愈合的细胞有中性粒细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞、表皮细胞、Fb 和血管内皮细胞等,调控这些细胞趋化、活化、增殖、分化和迁移的是生长因子和炎症介质。Tarameshloo 等^[8-9]应用芦荟凝胶治疗 Wistar 大鼠手术切口,结果显示,芦荟凝胶能渗入皮肤组织,调控巨噬细胞和 Fb 增殖,增强手术切口皮肤抗拉力强度,有效促进创面组织血管生成和上皮再生。Jittapiromsak 等^[10]研究显示,芦荟提取物乙酰化甘露聚糖可通过刺激骨髓细胞增殖、分化,促进牙本质形成。芦荟多糖作为生物活性物质可通过刺激骨髓间充质干细胞增殖、分化为成骨细胞,促进大鼠创面愈合^[11]。

目前,糖尿病已成为继肿瘤、心血管病变之后第 3 大严重威胁人类健康的慢性疾病,而在糖尿病众多并发症中难愈性创面最为常见,是临床亟须解决的课题。Tam 等^[12]应用经慢病毒转染绿色荧光标记的人脐带华尔通胶原间充质干细胞和人包皮 Fb 种植于由芦荟冻干粉和聚己内酯制成的纳米支架,作用于正常小鼠和糖尿病小鼠创面,结果显示其能促进这 2 种创面肉芽组织生长,上皮细胞层次分明,血管显著增加,创面愈合明显加快。芦荟与聚丙烯酰胺凝胶同样能促进组织颗粒化和调控炎症细胞增殖,加速糖尿病大鼠创面愈合^[13]。也有体外研究显示,芦荟凝胶对角膜上皮细胞或 Fb 生长无明显影响^[14]。Topman 等^[15]从生物力学角度分析芦荟对 Fb 迁移的影响显示,芦荟对 Fb 迁移没有直接的作用,可能通过其他途径影响创面愈合。

1.2 调节炎症反应

创面愈合首先表现为局部炎症反应,其不仅为清除坏死组织和异物所必需,且可同时启动和调控创面修复。芦荟凝胶中含有谷胱甘肽过氧化物酶、SOD 和酚类抗氧化剂等,具有抗氧化效应^[16]。体外研究显示,用乙醇和乙酸乙酯提取的芦荟提取物作用于 pRSV-T 角膜细胞后,角膜细胞产生一氧化氮及促炎性细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 明显减少,抑炎性细胞因子 IL-10 显著增加,该提取物可作为创面炎症和其他眼部疾病如角膜炎的外用药^[17]。在创面亲水清洗剂

中加入芦荟凝胶能上调硫芥子气损伤的创面组织中 IL-6、白细胞浸润、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、成纤维细胞生长因子(FGF)、TGF- α 水平,促进创面上皮化、血管生成及纤维组织增生^[18]。Bahramsoltani 等^[19]研究也显示,芦荟提取物能促进大鼠创面上皮化和血管生成,且具有抗炎作用,明显减少创面组织中 TNF- α 、IL-6 的产生和白细胞黏附,该功效在临床应用中得到进一步证实。Akhoondinasab 等^[20]评估芦荟提取物对深 II ~ III 度烧伤大鼠创面愈合作用的影响,结果显示其能加速创面愈合,并能减轻深 II ~ III 度烧伤创面的炎症反应,促进新生血管生成和创面上皮化。与磺胺嘧啶银比较,芦荟凝胶膏能减轻炎症反应,促进烫伤大鼠创面上皮再生^[21]。

1.3 影响生长因子生成

创面愈合包括炎症反应、细胞增殖、细胞迁移、ECM 形成、创面收缩和创面重塑等一系列连续过程,它们之间相互交叉、相互作用,而生长因子参与并调控整个过程。研究显示,芦荟多糖能促进体外培养人 Fb 分泌角质细胞生长因子 1、血管内皮生长因子(VEGF)及 TGF- β_1 等^[22-23]。Atiba 等^[24]研究芦荟对大鼠急性放射性创面愈合作用时观察到,芦荟冻干粉能增强创面组织中 TGF- β_1 和 bFGF 的表达,促进创面收缩和血管生成。局部应用含有聚乙烯吡咯烷酮、芦荟凝胶和甜菜碱的 DRDE/WH-02 敷料治疗硫芥子气诱导的小鼠皮肤损伤创面,结果显示该敷料可通过增强创面组织中 TGF- α 、eNOS 和 FGF 的表达,加速上皮再生与纤维组织生成,促进创面愈合,同时可上调创面组织中 IL-6 的表达;组织中白细胞增多,促进早期清除坏死组织,有利于创面修复^[25]。口服芦荟用于治疗 2 型糖尿病大鼠全层皮肤损伤创面,创面组织炎症细胞浸润增多,血管生成加快,TGF- β_1 和 VEGF 表达增多,创面愈合加快^[26]。

1.4 调控 ECM 生成与降解

ECM 主要由胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和糖蛋白等组成,其不仅起着支架和连接作用,且参与调节创面愈合过程中各种细胞的功能和生长因子的生成。Tabandeh 等^[27]在芦荟多糖对大鼠创面组织 ECM 形成作用的研究中观察到,创面愈合过程中芦荟多糖可通过调控基质金属蛋白酶 3 及其组织抑制剂 2(TIMP-2)的 mRNA 表达,增强黏多糖和胶原等 ECM 合成,从而促进肉芽组织形成与创面愈合。Oryan 等^[28]局部应用芦荟凝胶作用于全层皮肤损伤的大鼠创面,创面组织中胶原蛋白和黏多糖含量明显升高,成熟有序的纤维细胞增多,上皮组织的再生与成熟增强,瘢痕组织形成减少。在对 Fb 分泌 ECM 的体外研究中观察到,芦荟多糖可促进人 Fb 增殖和透明质酸与羟脯氨酸等 ECM 的分泌^[29],该现象在动物实验中也得以证实^[30]。Daburkar 等^[31]研究显示,口服及局部应用芦荟凝胶均能显著降低糖尿病大鼠血糖,改善血浆胰岛素抵抗;糖尿病足溃疡创面组织中黏多糖水平显著增加,抗拉力强度改善,创面愈合加快。

Aro 等^[32]研究芦荟凝胶膏对大鼠损伤肌腱的作用显示,该软膏可减缓断裂肌腱的炎症反应;肌腱组织脯氨酸水平明显升高,胶原纤维束明显增多, I 型胶原表达下调;可通过调节胶原酶、TIMP 和糖胺多糖活性,促进肌腱康复。Boonyagul 等^[11]在对骨形成的体外和体内研究观察到,芦荟多糖可通

过促进 VEGF、骨形态发生蛋白 2、骨桥蛋白和骨涎蛋白的表达和 ECM 形成,加速骨形成。

2 临床应用研究进展

Banu 等^[33]对 30 例感染多种多药耐药菌小腿溃疡患者局部应用芦荟凝胶治疗观察到,28 例患者治疗后 11 d 创面未分离出病原菌,30 例病情相似患者局部应用抗生素治疗后均分离出病原菌;其中,芦荟凝胶对抗甲氧西林金黄色葡萄球菌有一定的效果,能减轻局部炎症反应,促进健康肉芽组织生长。Oliveira 等^[34]应用芦荟凝胶和胶原治疗 1 例 52 岁糖尿病伴高血压患者的足背缺血性创面,疗效较好,为这类创面的治疗提供了新思路。应用芦荟治疗 II 度烧伤创面可减少疼痛,促进创面愈合^[35]。一项随机双盲临床试验显示,芦荟凝胶敷料对剖宫产术后 24 h 的创面愈合有促进作用,且应用时间越长,效果越好^[36]。另一项随机双盲临床试验研究显示,局部用含质量分数 0.5% 芦荟粉的药膏可减轻慢性肛裂患者疼痛和便后出血,促进创面愈合^[37]。Babae 等^[38]采用双盲临床试验观察芦荟凝胶治疗 40 例复发性口腔溃疡患者疗效,结果显示,与安慰剂比较,口服芦荟凝胶治疗后患者创面愈合时间明显缩短、疼痛评分明显降低、创面大小和炎症区域明显缩小。Reddy 等^[39]研究显示,芦荟凝胶治疗口腔扁平苔藓患者,效果较曲安奈德好。另有研究显示,芦荟漱口剂可潜在性预防放射性黏膜炎,减少口腔念珠菌病,可用于防治放射性治疗头部和颈部癌细胞诱发的黏膜炎和念珠菌感染^[40]。一项双盲临床试验也显示,芦荟漱口剂对牙龈炎具有显著抗炎作用^[41]。

3 展望

芦荟具有多种生物活性和药理作用,但其在创面修复中的作用机制仍不十分清楚,且有关芦荟及其活性成分的临床应用研究甚少,缺乏高质量的临床试验证据支持使用芦荟口服、局部用药或芦荟敷料治疗急性和慢性创面^[42]。因此,应在现有研究基础上从多方位进行深入探讨及开展多中心临床研究,为开发以芦荟提取物为主的创面治疗制剂或敷料提供有力证据。

参考文献

- [1] Mariita RM, Orodho JA, Okemo PO, et al. Methanolic extracts of *Aloe secundiflora* Engl. inhibits in vitro growth of tuberculosis and diarrhea-causing bacteria[J]. *Pharmacognosy Res*, 2011, 3(2):95-99. DOI: 10.4103/0974-8490.81956.
- [2] Lin CW, Wu CF, Hsiao NW, et al. Aloe-emodin is an interferon-inducing agent with antiviral activity against Japanese encephalitis virus and enterovirus 71 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(4):355-359. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.04.018.
- [3] Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model [J]. *Life Sci*, 2011, 88(11/12):486-492. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.01.010.
- [4] Majewska I, Gendaszewska-Darmach E. Proangiogenic activity of plant extracts in accelerating wound healing - a new face of old phytomedicines [J]. *Acta Biochim Pol*, 2011, 58(4):449-460.
- [5] Nahar T, Uddin B, Hossain S, et al. Aloe vera gel protects liver from oxidative stress-induced damage in experimental rat model [J]. *J Complement Integr Med*, 2013, 10(1):47-53. DOI: 10.1515/jcim-2012-0020.
- [6] Eshghi F, Hosseinimehr SJ, Rahmani N, et al. Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study [J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(6):647-650. DOI: 10.1089/acm.2009.0428.
- [7] Coopoosamy RM, Naidoo KK. A comparative study of three Aloe species used to treat skin diseases in South African rural communities [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(5):425-428. DOI: 10.1089/acm.2012.0087.
- [8] Tarameshloo M, Norouziyan M, Zarein-Dolab S, et al. Aloe vera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats [J]. *Anat Cell Biol*, 2012, 45(3):170-177. DOI: 10.5115/acb.2012.45.3.170.
- [9] Tarameshloo M, Norouziyan M, Zarein-Dolab S, et al. A comparative study of the effects of topical application of Aloe vera, thyroid hormone and silver sulfadiazine on skin wounds in Wistar rats [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(1):17-21. DOI: 10.5625/la.2012.28.1.17.
- [10] Jitapiromsak N, Sahawat D, Banlunara W, et al. Acemannan, an extracted product from Aloe vera, stimulates dental pulp cell proliferation, differentiation, mineralization, and dentin formation [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(6):1997-2006. DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0593.
- [11] Boonyagul S, Banlunara W, Sangvanich P, et al. Effect of acemannan, an extracted polysaccharide from Aloe vera, on BMSCs proliferation, differentiation, extracellular matrix synthesis, mineralization, and bone formation in a tooth extraction model [J]. *Odontology*, 2014, 102(2):310-317. DOI: 10.1007/s10266-012-0101-2.
- [12] Tam K, Cheyyatraviendran S, Venugopal J, et al. A nanoscaffold impregnated with human wharton's jelly stem cells or its secretions improves healing of wounds [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4):794-803. DOI: 10.1002/jcb.24723.
- [13] 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.
- [14] Curto EM, Labelle A, Chandler HL. Aloe vera: an in vitro study of effects on corneal wound closure and collagenase activity [J]. *Vet Ophthalmol*, 2014, 17(6):403-410. DOI: 10.1111/vop.12163.
- [15] Topman G, Lin FH, Gefen A. The natural medications for wound healing - Curcumin, Aloe-Vera and Ginger - do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts [J]. *J Biomech*, 2013, 46(1):170-174. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.015.
- [16] Kang MC, Kim SY, Kim YT, et al. In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99:365-371. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.07.091.
- [17] Woźniak A, Paduch R. Aloe vera extract activity on human corneal cells [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(2):147-154.
- [18] Lomash V, Pant SC. A novel decontaminant and wound healant formulation of N,N'-dichloro-bis[2,4,6-trichlorophenyl]urea against sulfur mustard-induced skin injury [J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(1):85-95. DOI: 10.1111/wrr.12126.
- [19] Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(7):601-617. DOI: 10.1007/s00403-014-1474-6.

[20] Akhoondinasab MR, Khodarahmi A, Akhoondinasab M, et al. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment[J]. Burns, 2015, 41(1):125-131. DOI: 10.1016/j.burns.2014.04.001.

[21] Hosseinimehr SJ, Khorasani G, Azadbakht M, et al. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats[J]. Acta Dermatovenerol Croat, 2010, 18(1):2-7.

[22] Jettanachewchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, et al. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing[J]. J Pharmacol Sci, 2009, 109(4):525-531. DOI: 10.1254/jphs.08204FP.

[23] 陈晓东, 江琼. 芦荟多糖对成人成纤维细胞体外分泌转化生长因子-β1 的影响[J]. 海峡药学, 2011, 23(10):219-221. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2011.10.125.

[24] Atiba A, Nishimura M, Kakinuma S, et al. Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor-β and fibroblast growth factor production[J]. Am J Surg, 2011, 201(6):809-818. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.017.

[25] Lomash V, Jadhav SE, Ahmed F, et al. Evaluation of wound-healing formulation against sulphur mustard-induced skin injury in mice[J]. Hum Exp Toxicol, 2012, 31(6):588-605. DOI: 10.1177/0960327111429139.

[26] Atiba A, Ueno H, Uzuka Y. The effect of aloe vera oral administration on cutaneous wound healing in type 2 diabetic rats[J]. J Vet Med Sci, 2011, 73(5):583-589. DOI: 10.1292/jvms.10-0438.

[27] Tabandeh MR, Oryan A, Mohammadalipour 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.

[28] Oryan A, Mohammadalipour A, Moshiri A, et al. Topical application of Aloe vera accelerated wound healing, modeling, and remodeling; an experimental study[J]. Ann Plast Surg, 2016, 77(1):37-46. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000239.

[29] 刘玲英, 陈晓东, 吴伯瑜, 等. 芦荟多糖对体外培养人成纤维细胞增殖和分泌透明质酸与羟脯氨酸的影响[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3):256-262. DOI: 10.3736/jcim20100310.

[30] 陈晓东, 江琼, 王顺宾, 等. 芦荟提取物对烫伤大鼠深 II 度创面组织中透明质酸的影响[J]. 海峡药学, 2013, 25(11):54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2013.11.019.

[31] 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.

[32] Aro AA, Nishan U, Perez MO, et al. Structural and biochemical alterations during the healing process of tendons treated with Aloe vera[J]. Life Sci, 2012, 91(17/18):885-893. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.09.002.

[33] Banu A, Sathyanarayana B, Chattannavar G. Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers[J]. Australas Med J, 2012, 5(6):305-309. DOI: 10.4066/AMJ.2012.1301.

[34] Oliveira SH, Soares MJ, Rocha Pde S. Use of collagen and Aloe vera in ischemic wound treatment: study case[J]. Rev Esc Enferm USP, 2010, 44(2):346-351. DOI: 10.1590/S0080-62342010000200015.

[35] Lloyd EC, Rodgers BC, Michener M, et al. Outpatient burns: prevention and care[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(1):25-32.

[36] Molazem Z, Mohseni F, Younesi M, et al. Aloe vera gel and cesarean wound healing; a randomized controlled clinical trial[J]. Glob J Health Sci, 2014, 7(1):203-209. DOI: 10.5539/gjhs.v7n1p203.

[37] Rahmani N, Khademloo M, Vosoughi K, et al. Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(7):1078-1084.

[38] Babae N, Zabihi E, Mohseni S, et al. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis[J]. Dent Res J (Isfahan), 2012, 9(4):381-385.

[39] Reddy RL, Reddy RS, Ramesh T, et al. Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus[J]. Quintessence Int, 2012, 43(9):793-800.

[40] Ahmadi A. Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(8):635-640. DOI: 10.1007/s11655-012-1183-y.

[41] Ajmera N, Chatterjee A, Goyal V. Aloe vera: it's effect on gingivitis[J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(4):435-438. DOI: 10.4103/0972-124X.118312.

[42] 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.

(收稿日期:2015-07-29)
(本文编辑:程林)

本文引用格式

宋信福, 陈晓东. 芦荟促进创面愈合的机制及临床应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):634-637. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.015.

Song XF, Chen XD. Advances in the research of promotion effect of Aloe vera on wound healing and its clinical use[J]. Chin J Burns, 2016, 32(10):634-637. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.015.

广告目次

汇涵术泰(苏州汇涵医用科技发展有限公司)	封二
捷迈取皮刀[捷迈(上海)医疗国际贸易有限公司]	对中文目次 2
金扶宁(长春金赛药业有限责任公司)	对英文目次 1
阿敷祺(深圳市源兴纳米医药科技有限公司)	对英文目次 2
MEEK 植皮机(上海贵群经贸有限公司)	对正文
那格银(南昌银威医用科技有限公司)	封底