

进一步重视慢性难愈性创面成因分析与非手术治疗

吕国忠 杨敏烈

Lay further emphasis on cause analysis and non-surgical treatment of chronic refractory wound Lyu Guozhong, Yang Minlie. Department of Burns and Plastic Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, China
Corresponding author: Lyu Guozhong, Email: 1340088355@qq.com

【Abstract】 There are many pathogenic correlation factors of chronic refractory wound. Due to the complexity and particularity of the causes of wounds and lack of a standard diagnosis guide, it is hard to treat this kind of wound. Based on our recent scientific research data and the relative research at home and abroad in the present, we systematically analyze and summarize the causes and non-surgical treatment of chronic refractory wound in this article.

【Key words】 Wounds and injuries; Wound healing; Tissue engineering; Chronic refractory wound; Cause analysis; Non-surgical treatment

【关键词】 创伤和损伤; 伤口愈合; 组织工程; 慢性难愈性创面; 成因分析; 非手术治疗

临床上通常将由各种原因造成的经 1 个月以上治疗未能愈合且无愈合倾向的创面, 定义为慢性难愈性创面。该类创面由于其病因的复杂性、特殊性, 诊断又缺乏标准化指南, 治疗十分棘手。本文结合国内外新近的一些关于难愈性创面的研究进展以及笔者课题组近年来在创面修复方面做的一些工作, 对慢性难愈性创面的形成原因与非手术治疗进行较为系统的分析和总结。

1 慢性难愈性创面的成因分析

笔者认为, 慢性难愈性创面的发生与一些特殊致伤原因、特殊部位、全身情况、创面局部情况均有密切关系, 治疗前应先对创面致伤原因、发生部位、患者全身状况、局部创面的具体情况进行充分评估, 才能收到预期的治疗效果。

1.1 导致创面慢性难愈的致伤原因

(1) 放射性损伤。研究表明, 机体受到大剂量放射线照射后形成的创面, 会出现局部微循环障碍。



早期微血管收缩, 继而扩张, 毛细血管通透性随之增加, 体液渗出增多, 血流变慢, 红细胞和血小板聚集, 导致微血栓形成, 血流黏度增加, 从而使创面愈合变慢甚至无愈合倾向^[1]。(2) 烧冲复合伤。烧冲复合伤的致伤因素包括热能和冲击波, 大面积烧伤不仅导致皮肤组织的直接损伤, 还可引起一系列继发性反应如应激性溃疡、SIRS、弥散性血管内凝血等; 而冲击波在其超压、负压、动压作用下, 通过产生的压力差、内爆效应、碎裂效应、撞击等, 可进一步造成患者实质及空腔脏器的损伤^[2], 这些继发性损害导致创面愈合更加困难。(3) 特殊化学物烧伤。此类烧伤主要以强酸、强碱以及其他强腐蚀性的化学物损伤为主, 近几年来混合了强酸和其他强腐蚀性化学物的电解液(主要成分是稀硫酸、二氧化铅及硫酸铅)烧伤发生率在笔者单位所在地有上升趋势。电解液烧伤常造成皮肤、软组织缺损, 部分创面伴骨质、肌腱外露, 愈合较为困难^[3]。(4) 特殊皮肤疾病。剥脱性皮炎、银屑病、系统性硬化症、药疹等皮肤疾病可导致慢性难愈性创面的形成, 其中剥脱性皮炎患者常表现为严重而广泛的全身或局部皮肤剥脱, 该类患者可伴有支气管炎、中毒性肝炎, 不及时治疗可加重创面感染, 使创面不易愈合^[4]。

1.2 导致创面慢性难愈的部位因素

(1) 头部。该部位难愈性创面的产生多数与手术后内固定材料有关, 除缝合口内线头等异物外, 内固定材料的排异反应以及术后缝合口感染、内固定材料下积脓也是导致头部创面慢性难愈的原因^[5]。(2) 会阴部。该部位血液循环丰富, 烧伤后渗出多、水肿明显, 并且因接近肛门, 局部创面容易被粪便污染, 引发感染, 从而影响创面愈合^[6]。(3) 骶尾部。该部位损伤以压疮最为多见, 其次是各种创伤引起的软组织损伤和复合伤, 共同特点是创面因长期受压、反复感染而加深, 难以愈合^[7]。(4) 小腿中下段。该部位由于软组织较少, 钝性和锐性创伤能够即刻损伤深部软组织及骨, 又因血液循环相对差、行走负重等原因, 创面愈合较困难^[8]。

1.3 导致创面慢性难愈的全身情况

(1) 年龄。临床观察显示,不同年龄段患者在相同治疗方案下所表现的创面愈合情况有较大差别,近年来老年人慢性难愈性创面的发生率高于其他年龄段人群。老年患者因新陈代谢水平降低、组织修复和再生能力弱化、器官功能衰退,且常常伴有心脑血管疾病等多种慢性基础性疾病,导致创面病程迁延,治疗难度加大^[9]。另有研究证实,老年患者慢性难愈性创面病原菌以革兰阴性菌居多,病原菌耐药情况严重,同样影响创面愈合^[10]。(2) 肥胖。研究表明,肥胖的慢性难愈性创面患者平均住院天数是不肥胖患者的 2 倍,创面感染等创面并发症及脏器功能不全等非创面并发症的发生率较不肥胖患者更高^[11]。(3) 糖尿病。糖尿病患者体内存在不同程度的微血管形成障碍,因而机体一旦形成创面,往往难以愈合^[12]。有糖尿病的患者发生创面感染、形成深静脉血栓以及截肢的可能性更大,植皮不易成活,创面难愈^[13]。(4) 自身免疫性疾病。自身免疫性疾病患者应用免疫抑制剂后,免疫力往往较低下,之后在其发生皮肤损伤时容易感染,从而影响创面愈合^[14]。

1.4 导致创面慢性难愈的创面局部因素

(1) 损伤程度。当损伤深达真皮层甚至肌肉、骨骼、内脏器官等深层组织时,由于骨、软骨及关节裸露,死骨、无效腔的存在,骨质反复炎症增生,骨痂缺血硬化,可能导致创面难愈或不愈^[15]。(2) 微循环状况。若创面局部缺乏良好的血液供应,新生血管不足,加之周围组织长期反复炎症的刺激,可造成纤维组织增生,导致创面经久不愈或者不稳定愈合^[16]。(3) 炎症反应状况。难愈性创面愈合过程中局部呈现延长的炎症阶段,创面局部炎症反应强度较弱,但炎症反应时间延长,致使进入增生期的时间相应较晚,从而使得创面肉芽组织形成不足,且已形成的肉芽组织老化,导致创面难以愈合^[17]。

2 慢性难愈性创面的非手术治疗

尽管各种外科皮片、皮瓣移植以及显微外科手术等创面修复技术是慢性难愈性创面治疗的核心,但笔者认为,其他非手术治疗方法也可以起到修复慢性难愈性创面的效果,尤其是在术前创基的充分准备方面效果显著。

2.1 创面修复材料的应用

近年来国内学者开展了较多创面修复材料的研究,并取得了一定成果。这些创面修复材料主要通

过以下原理促进创面愈合。(1) 促血管化。笔者课题组对丝素蛋白分子进行自组装和酸处理形成含纳米纤维结构的柔性海绵支架,应用于大鼠全层皮肤缺损创面 8 周后,创面全部愈合,而用未经酸处理、硬度较高的丝素蛋白纳米纤维支架治疗的创面未完全愈合。推测机制为柔性海绵支架可在无外源性生长因子的作用下,诱导干细胞向内皮细胞分化,从而促进创面血管化和创面愈合^[18]。进一步在大鼠全层皮肤缺损创面治疗中的应用研究显示,柔性海绵支架的纳米纤维优良的细胞相容性和低硬度,为促进支架移植后血管化提供了适宜的三维空间结构,从而使创面血管化效应增强,创面愈合速度加快^[19]。(2) 调节炎症反应。在大鼠深 II 度烧伤创面的应用结果显示,高度硫酸化肝素类似物能够促进炎症反应包括促进巨噬细胞向促炎表型分化,而低度硫酸化肝素类似物则抑制炎症反应;高度硫酸化肝素类似物组大鼠创面愈合速度较低度硫酸化肝素类似物组显著加快^[20]。但另有研究显示,将具有抑炎活性的高分子量聚维酮引入胶原蛋白海绵,应用到深 II 度烧伤患儿创面也提高了创面愈合质量^[21]。(3) 促进组织再生。有研究通过应用平衡静电力的分层水凝胶创面修复材料,使大鼠全层皮肤缺损创面得到修复。其机制为该材料的取向结构可以诱导大鼠骨髓间充质干细胞发生取向生长,在实现细胞有序排列和快速增殖的同时,调控 ECM 新生和沉积过程,进而促进组织再生,改善创面愈合质量^[22]。(4) 皮肤替代。笔者课题组新近研制了一种上层为再生纤维素膜、下层为胶原蛋白支架的双层胶原蛋白-再生纤维素膜创面修复材料,将其应用于烧伤患者 III 度创面后 II 期植皮,结果与仅植皮的患者比较,术后疼痛显著减轻、创面愈合时间显著缩短。推测是由于该材料仿生了皮肤的保湿性、透气性、阻菌性等屏障功能,利于营造创面湿性愈合的微环境且免疫原性低,具备良好的皮肤替代作用^[23]。

综上,创面修复材料主要通过防治创面基底的感染,调控创面炎症反应,促进失活组织的清除、新鲜肉芽组织及新生血管的形成等促进创面愈合,而这些都是慢性难愈性创面得以修复的必要条件,是治疗慢性难愈性创面的关键所在。未来可以开展前述创面修复材料在慢性难愈性创面中的临床研究,以进一步验证前述研究成果。

2.2 物理光、电、气、压力等治疗

研究表明,红光照射大鼠伴有胫骨前肌损伤创面,能显著提高创缘组织中血管内皮生长因子含量,

从而缩短创面愈合时间^[24]。脉冲静电场技术通过减少红细胞的聚集并且加强氧气的供给,从而影响 2 型糖尿病患者的代谢过程,加速溃疡创面的愈合^[25]。新近研究显示,对小腿创伤后 2 个月创面不愈合的患者,采用臭氧气浴治疗能够使创面的细菌含量明显降低、炎症反应显著减轻,从而促进创面愈合^[26]。该疗法将来可能成为治疗慢性难愈性创面的一种常用途径。VSD 是一种治疗急慢性创面的技术^[27],该技术可以保持创面清洁,避免换药时的污染、减少换药次数、减少医务人员工作量、减轻患者在换药过程中的痛苦、缩短创面愈合时间并且减少并发症的发生^[28]。

2.3 细胞疗法及组织工程皮肤的应用

张清玲等^[29]将溴脱氧尿苷标记的表皮干细胞(ESC)植入糖尿病大鼠创缘组织,观察证实创面愈合过程中 ESC 随创缘表皮移行进入创基,直接参与创面上皮化,可有效促进创面愈合。Velandar 等^[30]研究显示,在糖尿病猪模型中,自体 Fb 可促进新生上皮细胞形成,并指出 Fb 不仅可以在高糖环境中存活,而且对糖尿病猪创面的愈合有明显促进作用。其可能机制为自体 Fb 治疗增加了创面局部 Fb 数量,从而增加了胶原的分泌和蛋白的合成。笔者课题组早年将体外培养的自、异体混合表皮细胞悬液移植至猪深 II 度烧伤创面后,以异体皮覆盖,结果创面自体表皮细胞在自、异体混合表皮细胞悬液环境中大量增殖,形成皮岛并最终形成表皮层,使得创面完全愈合^[31]。在糖尿病患者皮肤溃疡创面中注射自体富血小板凝胶(PRG)后 15 d,创面愈合率较常规换药处理的患者显著升高,其效应可能与 PRG 降低基质金属蛋白酶浓度并提升基质金属蛋白酶组织抑制剂浓度,从而维系慢性难愈性创面中蛋白质分解的动态平衡有关^[32]。将含自体脂肪来源间充质干细胞(ADSC)的富血小板血浆(PRP)注射至患者形成 18 个月仍未愈合的皮肤溃疡创面,结果创面愈合率显著高于常规换药处理的患者,其机制可能为在 PRP 环境下,ADSC 向表皮细胞转分化效应增强,从而促进创面愈合^[33]。

在 III 度烧伤合并软组织缺损及肌腱坏死、骨外露的患者中,应用含有活细胞、具有生物活性的组织工程皮肤 Integra 可诱导真皮再生,加速创面修复,为后期皮片移植提供良好的创面基底条件。其效应可能与活性皮肤替代物分泌 bFGF、酸性 Fb 生长因子、EGF 等多种细胞因子,促进创周及创基的细胞增殖和血管新生关系密切^[34]。

2.4 蛆虫疗法

有研究者用蛆虫治疗糖尿病患者腿部皮肤溃疡创面,结果显示创面愈合速度及创面愈合率较传统的清创换药处理显著增高^[35]。蛆虫不仅可蚕食创面变性、坏死组织,而且在腐败环境中,自身不被细菌感染,有较强的抗菌作用;蛆虫的分泌物还能阻止细菌生物膜的形成,而蛆虫的蠕动可刺激肉芽组织的增生,从而使创面愈合加速。

3 总结与展望

笔者认为,慢性难愈性创面的治疗,首先需要对创面形成原因进行正确的分析,然后在此基础上进行有针对性的综合治疗,其中外科手术仍然是治疗的重要举措,但非手术治疗方法也同样重要。未来针对慢性难愈性创面的研究,可围绕创面形成机制、手术治疗的术式创新、创面修复材料创新、组织工程技术应用等方面开展。

参考文献

- [1] Legeza VI, Grebenyuk AN, Kondakov AY, et al. Comparative evaluation of healing wounds at a local and combined radiation injury in an experiment[J]. Radiats Biol Radioecol, 2015, 55(6): 584-590.
- [2] Chai JK, Sheng ZY, Lu JY, et al. Characteristics of and strategies for patients with severe burn-blast combined injury[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(20): 1783-1787.
- [3] 乐欣, 吴天兵, 邹薇薇. 封闭式负压引流结合岛状皮瓣治疗下肢电液烧伤疗效分析[J]. 现代实用医学, 2013, 25(12): 1396-1398. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2013.12.045.
- [4] Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art[J]. Clin Mol Allergy, 2016, 14: 9. DOI: 10.1186/s12948-016-0045-0.
- [5] Satteson ES, Cranford JC, Wood J, et al. Outcomes of vacuum-assisted therapy in the treatment of head and neck wounds[J]. J Craniofac Surg, 2015, 26(7): e599-602. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002047.
- [6] Shi JZ, Zhai X, Li JH, et al. Negative pressure wound therapy combined with skin grafting improves surgical wound healing in the perianal area[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(35): e4670. DOI: 10.1097/MD.0000000000004670.
- [7] McCarthy JE, Rao VK. Systematic review and operative technique of recalcitrant pressure ulcers using a fillet flap technique[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2016, 4(8): e1001. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001001.
- [8] Haiun M, Fevrier D, Bayti T, et al. Surgical management of a series of pressure ulcers: report of 61 cases[J]. Ann Chir Plast Esthet, 2016, 61(6): 836-844. DOI: 10.1016/j.anplas.2016.08.002.
- [9] 刘坡, 祁少海, 谢举临, 等. 老年人慢性难愈合创面的治疗[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2012, 7(4): 396-398. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2012.04.016.
- [10] 倪俊, 许献荣, 孙建文, 等. 老年患者难愈性创面的病原菌分布及耐药性[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 177-180. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201602013.

- [11] Liodaki E, Senyaman Ö, Stollwerck PL, et al. Obese patients in a burn care unit; a major challenge[J]. *Burns*, 2014, 40(8): 1738-1742. DOI: 10.1016/j.burns.2014.04.016.
- [12] 潘良利,程颢. 糖尿病微血管形成障碍所涉及的重要组织结构与晚期糖基化终末产物的关系[J]. *感染、炎症、修复*, 2015,16(3):189-192. DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2015.03.018.
- [13] Goutos I, Nicholas RS, Pandya AA, et al. Diabetes mellitus and burns. Part II -outcomes from burn injuries and future directions [J]. *Int J Burns Trauma*, 2015, 5(1):13-21.
- [14] 陈欣. 浅谈难愈性创面的外科治疗[J/CD]. *中华损伤与修复杂志:电子版*, 2014, 9(1):9-12. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2014.01.004.
- [15] Pedrosa AR, Trindade A, Fernandes AC, et al. Endothelial Jagged1 antagonizes D II 4 regulation of endothelial branching and promotes vascular maturation downstream of D II 4/Notch1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015,35(5):1134-1146. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304741.
- [16] Frykberg RG. Diabetic foot ulcers:pathogenesis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2002, 66(9):1655-1662.
- [17] Johnston BR, Ha AY, Brea B, et al. The mechanism of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic wounds and diabetic foot ulcers[J]. *R I Med J*, 2016, 99(2):26-29.
- [18] Han H, Ning H, Liu S, et al. Silk Biomaterials with vascularization capacity [J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(3): 421-436. DOI: 10.1002/adfm.201504160.
- [19] Lin S, Lu G, Liu S, et al. Nanoscale control of silks for nanofibrous scaffold formation with improved porous structure [J]. *J Mater Chem B Mater Biol Med*, 2014, 2(17): 2622-2633. DOI:10.1039/C4TB00019F.
- [20] Teng L, Fu H, Wang M, et al. Immunomodulatory activity of heparan sulfate mimetics from Escherichia coli K5 capsular polysaccharide in vitro[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 115:643-650. DOI:10.1016/j.carbpol.2014.08.119.
- [21] Chen JH, Chen JX, Song JY. Collagen-PVP hybrid based anti-inflammatory hydrogel for wound repairing [J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 172(1):e129-130. DOI:10.1016/j.jconrel.2013.08.207.
- [22] Lu Q, Bai SM, Ding ZZ, et al. Hydrogel assembly with hierarchical alignment by balancing electrostatic forces[J]. *Adv Mater Interfaces*, 2016, 3(8): 1500687-1500692. DOI: 10.1002/admi.201500687.
- [23] Cheng Y, Lu J, Liu S, et al. The preparation, characterization and evaluation of regenerated cellulose/collagen composite hydrogel films [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 107:57-64. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.02.034.
- [24] Ribeiro BG, Alves AN, Dos Santos LA, et al. Red and infrared low-level laser therapy prior to injury with or without administration after injury modulate oxidative stress during the muscle repair process[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153618. DOI:10.1371/journal.pone.0153618.
- [25] Liani M, Trabassi E, Cusaro C, et al. Effects of a pulsatile electrostatic field on ischemic injury to the diabetic foot: evaluation of refractory ulcers [J]. *Prim Care Diabetes*, 2014, 8(3):244-249. DOI: 10.1016/j.pcd.2013.11.009.
- [26] Agosti ID, Ginelli E, Mazzacane B, et al. Effectiveness of a short-term treatment of oxygen-ozone therapy into healing in a posttraumatic wound[J]. *Case Rep Med*, 2016,2016:9528572. DOI:10.1155/2016/9528572.
- [27] Janssen AH, Mommers EH, Notter J, et al. Negative pressure wound therapy versus standard wound care on quality of life: a systematic review[J]. *J Wound Care*, 2016, 25(3):154, 156-159. DOI:10.12968/jowc.2016.25.3.154.
- [28] Babiak I, Zakiewicz W, Luterek M. Application of negative-pressure wound therapy in complex therapy of open tibia fractures III B and III C with massive soft tissue loss [J]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*, 2011, 76(3):154-160.
- [29] 钟清玲,刘德伍,刘繁荣,等. 羊膜负载表皮干细胞促进糖尿病大鼠创面的愈合[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010,14(32):6010-6014.
- [30] Velander P, Theopold C, Bleiziffer O, et al. Cell suspensions of autologous keratinocytes or autologous fibroblasts accelerate the healing of full thickness skin wounds in a diabetic porcine wound healing model[J]. *J Surg Res*, 2009, 157(1):14-20. DOI:10.1016/j.jss.2008.10.001.
- [31] Lu G, Cai L, Zhao P, et al. Mixed suspension of cultured autologous and allogenic keratinocytes in fibrin glue for the treatment of full-thickness burns[J]. *Wounds*, 2011, 23(2):32-37.
- [32] 何利平,王椿,陈大伟,等. APG 治疗糖尿病难治性皮肤溃疡对创面肉芽组织中 MMP-1, MMP-9 及 TIMP-1 水平的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012,43(5):757-761. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2012.05.020.
- [33] Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, et al. Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy [J]. *Wounds*, 2016, 28(4):126-131.
- [34] Komorowska-Timek E, Gabriel A, Bennett DC, et al. Artificial dermis as an alternative for coverage of complex scalp defects following excision of malignant tumors [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2005,115(4):1010-1017. DOI: 10.1097/01.PRS.0000154210.60284.C6.
- [35] 夏效泳,范媛媛,史宗新,等. 蛆虫清创疗法在难愈性感染创面的临床应用[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(36): 7186-7189. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.049.

(收稿日期:2016-12-15)

(本文编辑:谢秋红)

本文引用格式

吕国忠,杨敏烈. 进一步重视慢性难愈性创面成因分析与非手术治疗[J]. *中华烧伤杂志*,2017,33(2):68-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.02.002.

Lyu GZ, Yang ML. Lay further emphasis on cause analysis and non-surgical treatment of chronic refractory wound [J]. *Chin J Burns*,2017,33(2):68-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.02.002.