

创面处理主要进展概述

韩春茂 余美荣 王新刚

【摘要】 创面愈合过程复杂而有序,是由多种细胞、细胞因子等在机体的调控下完成的生物学过程。恰当的创面处理能有效促进创面愈合,提高创面愈合质量。随着现代医学的不断发展,创面处理出现了许多新器械、敷料和药物,主要包括抗菌敷料、湿性敷料、精确清创、负压治疗、生长因子和真皮替代物等,为创面处理带来了革命性的手段。本文总结了比较确切有效或成熟的创面处理方法,为临床上不同阶段选择适合的创面处理方法提供理论总结和实践依据。

【关键词】 烧伤; 清创术; 负压伤口疗法; 创面; 敷料; 生长因子; 真皮替代物

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1100800);国家自然科学基金面上项目(81671909)

Summary of advances in the research of wound therapy

Han Chunmao, Yu Meirong, Wang Xingang. Department of Burns, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Han Chunmao, Email: zrsk@zju.edu.cn

【Abstract】 Wound healing is a complex and sequential biological process involving various cells and factors under body's regulation. Appropriate interventions play positive roles in promoting effective wound healing and improving healing quality. In the clinical practice, there are many new instruments, dressings, and drugs developed for wound care, including antibacterial dressings, wet dressings, precise debridement, negative pressure wound therapy, cytokines/growth factors, and dermal substitutes, which provide revolutionary means for wound treatment. This article summarizes the effective or mature methods in wound care, providing theoretical and practical basis for choosing appropriate treatment methods in different stages of wound.

【Key words】 Burns; Debridement; Negative-pressure wound therapy; Wound; Dressing; Growth factor; Dermal substitute

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1100800); General Program of National Natural Science Foundation of China (81671909)

近代,人们基于对创面愈合机制的理解和针对临床需要,发明了许多新器械、敷料和药物。由于这些新进展较多,有些正在经历临床应用的考量。因此,本文在此仅仅对临床应用于创面处理比较确切有效或成熟的进展进行概述。



1 抗菌敷料

创面外部微环境的第一大要素就是无处不在的微生物。

当致病菌或条件致病菌污染、定植到开放或半开放(非密闭性敷料覆盖)创面并繁殖,这些微生物无疑是创面愈合最大的敌人。Bendy 等^[1]首次确定创面渗液中细菌量大于 10^6 CFU/mL 时,阻止创面愈合。国际上将大于 10^5 CFU/mL 作为创面临床感染^[2]。细菌是以群聚方式存在,称作生物膜生长表型。创面上的细菌一旦形成生物膜,不仅固着于创面难以被清除,而且产生抗生素/抗菌剂耐受和抵挡机体防御的能力。因此,抗菌敷料不断呈现,长期以来临床使用的各种局部抗菌剂的特点见表 1。

需要说明的是,针对细菌生物膜最好的方法是机械清除如锐性或超声清创等。另外,破除生物膜蛋白多糖成分清除剂如甜菜碱^[3]、乙二胺四乙酸、苜蓿素^[4]复合其他抗菌成分更加安全有效。随着局部用抗菌产品的增加和研究的深入,人们选择用药时会更多关注创面用药的安全性。虽然在临床上可能难以完全观察到各种外用抗菌敷料对创面愈合的不良作用,但是体外细胞毒性研究表明,多数抗菌成分是有浓度依赖性细胞毒性。Müller 和 Kramer^[5]提出了生物相容性指数概念,即体外能抑菌 99.9% 的抗菌剂浓度与对小鼠皮肤 Fb 损伤 50% 的抗菌剂浓度的比值。现代抗菌敷料设计上更多考虑内含抗菌剂成分的性质和浓度,如目前使用较多的产品是普朗特和爱康肤银 plus。对于临床创面感染的最新进展,请参见国际创面感染 2016 版共识^[6]。细菌的清除或感染的控制显然还取决于及时清除局部坏死组织和/或改善血供。

2 精确清创

以前曾将削痂作为外科艺术,原因就是既要削除深度烧伤坏死组织又要最大限度保留活性组织,可见操作难度较大。对于精确快速去除坏死组织,现在有水动力清创系统^[7]、磨痂^[8]和酶学清创等技术^[9],不仅能精确清创,而且还可能减轻瘢痕和色素沉着。临床上, Ferrer-Sola 等^[10]采用水动力清创系统治疗 39 例患者的 53 处慢性创面,结果显示创

表 1 减少控制细菌负荷的常见抗生素或消毒剂特点

名称	靶点	耐药	抗生物膜活性	局部细胞毒	全身毒性	过敏
磺胺米隆	叶酸合成	不适用	+	+	++	++
磺胺嘧啶银	叶酸合成	革兰阴性杆菌	不适用	++	+	+++
莫匹罗星	蛋白和核酸合成	金黄色葡萄球菌	+	+	无	+
银	细菌膜和 DNA	—	铜绿假单胞菌	有/无	—	—
			金黄色葡萄球菌	—	—	—
次氯酸	超氧化	无	铜绿假单胞菌	有/无	取决于浓度	—
			金黄色葡萄球菌/大肠杆菌	—	—	—
聚乙烯吡咯烷酮-碘	氧化, DNA 等	无	铜绿假单胞菌	有/无	甲状腺	—
			金黄色葡萄球菌/表皮葡萄球菌	—	—	—
聚己亚甲基盐酸	膜磷脂	无	铜绿假单胞菌	有/无	—	—
			金黄色葡萄球菌/大肠杆菌	—	—	—

注: +、++、+++ 表示半定量, “—”表示无此项

面在 1 周内均有好转。Zhang 等^[11]将烧伤总面积 ≤ 30% TBSA 的 90 例下肢部分深度烧伤患者分成磨痂组、削痂组和焦痂保留组。与削痂组和焦痂保留组比较,磨痂组术后第 14 天创面愈合率显著高于其他组 ($P < 0.01$); 平均住院时间缩短,换药的频率减少。酶学清创更适用于面、手和脚等部位的创面治疗,有助于保存真皮的活性^[9]。有研究者对年龄为 18~78 岁的 26 例面部深度烧伤患者分别采用酶学清创和削痂治疗。削痂组患者平均住院天数、创面愈合时间分别为 42.23、35.62 d,与削痂组比较,酶学清创组患者缩短了平均住院天数 (19.85 d, $P = 0.002$) 和创面愈合时间 (18.92 d, $P = 0.042$); 酶学清创组中 77% 的创面在色素沉着、厚度、硬度和瘢痕等方面均优于削痂组^[12]。当然,对于越来越多的慢性创面和一些不能手术的创面,湿性换药自溶清创也是一种精确清创。

3 湿性敷料

有关湿性愈合,从动物实验到理论形成已经有大半个世纪。大量临床实践证实湿性环境与创面愈合呈正相关^[13]。合适的湿度同时会引起细菌生长,在感染得到有效控制的前提下,湿性敷料才会真正被医护人员广泛接受,复合活性敷料主要特点就是加入抗菌成分。如果能充分控制细菌生长,那么湿性敷料的设计目标是在创面和敷料之间的湿度为 100% 同时不积蓄游离的水分。对于敷料设计不仅要考虑提供最佳湿气透过率 (MVTR), 大约应该等于正常皮肤的 MVTR ($8.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)^[14], 还要考虑垂直吸收 (尤其对于吸收性能高的泡沫敷料而言) 和吸收渗液的能力。这也是医护人员在选择湿性敷料时需要考虑的重要因素。

创面外部微环境包括了微生物、湿度、压力、氧

气、温度和 pH 值^[15]。压力包括 2 个方面,一方面是针对受压创面的减压,另一方面是针对普通创面的负压和引流。

4 负压治疗

自从 1993 年 Fleischmann 发明负压引流技术^[16]以来,该技术迅速进入临床使用并受到医师和患者的欢迎而得到推广。负压治疗不仅在一定程度上解决了创面感染和湿度问题,而且减轻了疼痛和换药次数,尤其对于创面基底培育处理或促进创面愈合而言,疗效显著。国内外先后形成了一系列负压治疗的临床使用指南或共识^[17-18]。当然,任何一种方法不可能完全替代其他方法。对于负压治疗,还需要正确使用,规避风险和不断创新。例如在结合给氧和冲洗等方面应该有更多的创新。

创面外部微环境与内部微环境是密切相连的,比如负压可能会促进血供增加、炎症减轻等。创面内部的微环境主要指细胞和 ECM,笔者认为至少包括了细胞因子/生长因子、血管化、氧化应激、炎症及基质金属蛋白酶等。最近有临床研究证实,纳米寡糖能降低基质金属蛋白酶的活力,从而促进慢性创面愈合^[19-20],但是目前临床上比较公认有效的是生长因子。

5 生长因子

从创面愈合时间和质量上考虑,不仅需要控制创面外部微环境,还要充分考虑创面内部微环境。其中生长因子就是很好的例子,广义上的生长因子还包括细胞因子。目前在临床上使用的有 FGF (碱性和酸性)、EGF、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、血小板源性生长因子,国际指南和国内指南有了明显推荐^[17,21]。中国是局部使用生长因子最早最多的

国家,最长的使用时间有 20 年,临床安全性可靠。需要重视的是使用方法,要有适当的浓度和作用时间,显然不宜在有较多坏死组织和感染的情况下使用。不适当的使用方法,不仅效果不明显,而且甚至可能诱发感染和增加医疗费用。

6 真皮替代物

真皮替代物在真皮重建/再生中具有重要的作用,是实现真皮再生性修复的重要介质。它的出现为临床上深度皮肤缺损的治疗提供了一条较为理想的途径^[22],目前真皮替代物已经广泛用于各种急慢性创面如烧伤^[23-24]、糖尿病足溃疡^[25]、深部组织外露的复杂创面^[26]等的治疗,并取得了较好的临床效果。真皮组织缺损的程度影响着创面愈合的过程及愈合质量。天然真皮和人工真皮能弥补真皮组织的缺损,在一定程度上恢复真皮组织的连续性和完整性,为修复细胞的功能趋向、新生血管的形成提供三维支撑结构,发挥“模板”样引导作用。真皮替代物用于创面修复可采用一步法和二步法。以 IntegraTM 人工真皮为例,所谓二步法即第 1 次手术用人工真皮覆盖创面,2~3 周后待真皮基质充分血管化后再揭去表面的临时性硅胶膜,行第 2 次手术移植自体刃厚皮从而完成创面的手术修复过程^[27];这种方法因为需要等待真皮基质血管化而比较耗时,且需要 2 次手术完成创面修复,增加了创面感染的风险。而一步法,则是采用真皮替代物和自体刃厚皮复合移植的方法,一次手术完成创面修复。目前,采用 IntegraTM 真皮基质联合自体刃厚皮复合移植一次性修复皮肤缺损的做法也屡见成功报道^[28]。与国外相比,国内真皮替代物的研发起步相对较晚,目前市面上可获得的天然真皮产品为桀亚真皮,以及人工合成的兰度人工真皮^[29]。

上述真皮替代物均为具有一定形状的产品,虽然可以根据创面的形状进行裁剪,但临床上面对一些深浅不一创面或窦道时,上述产品的使用受到一定限制。最近,美国 Life Sciences 公司开发出一种可塑性的真皮修复材料,其具有与 IntegraTM 真皮基质相同成分,专门用于临床上复杂创面的填充和覆盖,取得一定效果^[30]。

7 小结

其实在不同的地域,有效的创面处理还有许多,本文仅仅是笔者对目前创面处理的粗浅认识。不断创新推出新技术、新材料和新理论是临床需要也是

时代需要,通过对创面愈合局部外部和内部环境的不断深入研究,将会有更好更新的产品问世,服务于创面患者。

参考文献

- [1] Bendy RH Jr, Nuccio PA, Wolfe E, et al. Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin[J]. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*, 1964, 10:147-155.
- [2] Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, et al. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation [J]. *Ostomy Wound Manage*, 2003, 49(11):24-51.
- [3] Bellingeri A, Falciani F, Traspardini P, et al. Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT[J]. *J Wound Care*, 2016, 25(3): 160,162-166,168. DOI:10.12968/jowc.2016.25.3.160.
- [4] Walker M, Metcalf D, Parsons D, et al. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds [J]. *J wound Care*, 2015, 24(1):11-12. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.1.11.
- [5] Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(6):1281-1287. DOI: 10.1093/jac/dkn125.
- [6] International Wound Infection Institute. Wound infection in clinical practice. principles of best practice [EB/OL]. [2016-12-08]. <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/30637>.
- [7] Edmondson SJ, Ali Jumabhoy I, Murray A. Time to start putting down the knife: a systematic review of burns excision tools of randomised and non-randomised trials [J]. *Burns*, 2018, 44(7): 1721-1737. DOI: 10.1016/j.burns.2018.01.012.
- [8] 赵冉,曹永倩,臧成瑜,等. 烧伤创面磨痂术研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(3):187-189. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.03.016.
- [9] Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid[®]) in burns: an European consensus[J]. *Burns*, 2017, 43(8):1640-1653. DOI: 10.1016/j.burns.2017.07.025.
- [10] Ferrer-Sola M, Sureda-Vidal H, Altimiras-Roset J, et al. Hydro-surgery as a safe and efficient debridement method in a clinical wound unit[J]. *J Wound Care*, 2017, 26(10): 593-599. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.10.593.
- [11] Zhang C, Cao YQ, Zhu B, et al. Impacts of dermabrasion on deep partial-thickness burn wound's ecological organization [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(5): 8585-8592.
- [12] Schulz A, Fuchs PC, Rothermundt I, et al. Enzymatic debridement of deeply burned faces: healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement [J]. *Burns*, 2017, 43(6):1233-1243. DOI:10.1016/j.burns.2017.02.016.
- [13] Heyer K, Auqustin M, Protz K, et al. Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis[J]. *Dermatology*, 2013, 226(2): 172-184. DOI: 10.1159/000348331.
- [14] Wu P, Nelson EA, Reid WH, et al. Water vapour transmission rates in burns and chronic leg ulcers: influence of wound dressings and comparison with in vitro evaluation[J]. *Biomaterials*, 1996, 17(14):1373-1377.
- [15] Kruse CR, Nuutila K, Lee CC, et al. The external microenvironment of healing skin wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,

- 23(4):456-464. DOI:10.1111/wrr.12303.
- [16] Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, et al. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures [J]. Unfallchirurg, 1993, 96(9): 488-492.
- [17] Inoue Y, Hasegawa M, Maekawa T, et al. The wound/burn guidelines-1: wounds in general[J]. J Dermatol, 2016, 43(4): 357-375. DOI: 10.1111/1346-8138.13276.
- [18] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 负压封闭引流技术在烧伤外科应用的全国专家共识(2017版)[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(3): 129-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.03.001.
- [19] Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers [J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(4):500-511. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00797.x.
- [20] Münter KC, Meaume S, Augustin M, et al. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings[J]. J Wound Care, 2017, 26(Suppl 2):S4-15. DOI:10.12968/jowc.2017.26.Sup2.S4.
- [21] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 皮肤创面外用生长因子的临床指南 [J]. 中华烧伤杂志, 2017,33(12): 721-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.001.
- [22] Greaves NS, Iqbal SA, Hodgkinson T, et al. Skin substitute-assisted repair shows reduced dermal fibrosis in acute human wounds validated simultaneously by histology and optical coherence tomography[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(4):483-494. DOI: 10.1111/wrr.12308.
- [23] Heimbach DM, Warden GD, Luterman A, et al. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment[J]. J Burn Care Rehabil, 2003, 24(1):42-48. DOI:10.1097/01.BCR.0000045659.08820.00.
- [24] Winfrey ME, Cochran M, Hegarty MT. A new technology in burn therapy: INTEGRA artificial skin [J]. Dimens Crit Care Nurs, 1999, 18(1):14-20.
- [25] Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment [J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(6): 891-900. DOI: 10.1111/wrr.12357.
- [26] Hulsen J, Diederich R, Neumeister MW, et al. Integra® dermal regenerative template application on exposed tendon [J]. Hand (N Y), 2014, 9(4):539-542. DOI: 10.1007/s11552-014-9630-1.
- [27] Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(12):1595-1611.
- [28] Koenen W, Felcht M, Vockenroth K, et al. One-stage reconstruction of deep facial defects with a single layer dermal regeneration template [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(7):788-793. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03863.x.
- [29] Qiu X, Wang J, Wang G, et al. Vascularization of Lando® dermal scaffold in an acute full-thickness skin-defect porcine model [J]. J Plast Surg Hand Surg, 2018, 52(4): 204-209. DOI: 10.1080/2000656X.2017.1421547.
- [30] Campitiello F, Della Corte A, Guerniero R, et al. Efficacy of a new flowable wound matrix in tunneled and cavity ulcers: a preliminary report [J]. Wounds, 2015, 27(6):152-157.

(收稿日期:2018-08-27)

本文引用格式

韩春茂,余美荣,王新刚. 创面处理主要进展概述 [J]. 中华烧伤杂志,2018,34(12): 864-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.12.009.

Han CM, Yu MR, Wang XG. Summary of advances in the research of wound therapy [J]. Chin J Burns, 2018, 34(12): 864-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.12.009.

· 科技快讯 ·**用于烧伤与慢性皮肤创面治疗的生物制剂递送系统**

目前在临床实践中,创面治疗仍面临诸多挑战,生物治疗越来越受到人们的关注。本文综述了生物治疗递送系统在慢性创面以及严重烧伤治疗中的作用。这里讨论的生物制品包括生长因子和基因修饰分子,这些因子可通过直接、包被或从活性材料(细胞、皮肤移植或皮肤类似物)及生物材料中释放至创面。材料领域的快速发展使得我们可以合成诸如支架、水凝胶和纳米颗粒等多种不同的生物递送系统。这些递送系统不但可在空间和时间水平控制生物分子的释放,而且还能模仿天然ECM微环境。因生物传递系统可为创面修复与再生提供更个性化和更有效的治疗,从而越来越受到人们的广泛关注。

卫志远,编译自《Adv Drug Deliv Rev》,2018,129:219-241;罗高兴,审校