

生物医学工程技术在创面修复领域的应用前景

周来生

作者简介 周来生 1977 年毕业于上海第二医科大学口腔医学院,现为美国波士顿大学生物材料学教授、博士生导师。在国际相关领域多次获奖,主要有美国国家医学研究院研究项目首席科学家奖、美国波士顿大学口腔医学院杰出教授奖、美国波士顿大学最佳教授奖(整所大学 4 000 名教授中仅选 1 名)、中国科学院杰出海外学者奖等。同时兼任中国国务院中长期科技规划办公室海外专家顾问、中国科技部国家高技术研究发展计划资助项目(“863”项目)首席科学家、中国科学院海外评审专家(生物材料与组织工程学)、中国国家自然科学基金会海外评审专家(口腔医学与组织工程学)等职务。

生物医学工程学的研究与开发已被国家列为 2020 年中长期科技发展规划的重点内容,该领域中的生物材料科学与技术、组织工程技术、生物纳米技术、生物感应技术、生物智能技术、生物光子技术的研究和应用,将在今后的 20 年内更密切地与临床医学结合,新的技术将被广泛地应用于各类疾病的诊断和治疗。在应用科学的这一快速发展期,创伤修复领域也必将引入生物医学工程的知识和技术,使传统的创面修复技术得到创新发展。

一、现有创面修复技术的不足之处

创面修复的基本目的是快速再上皮化,进一步的要求则是新生皮肤内汗腺功能重建、局部免疫功能重建、正常神经感觉功能重建、正常弹力伸展度和色素的重建。传统的创面治疗技术尚不足以达到快速上皮化的目的,更无法满足重建修复组织的生理功能的要求。

金属银及其各类衍生制剂被视作传统的方法用以治疗各类皮肤创面,其抵抗创面细菌感染的作用已得到肯定^[1],但银制剂不具备促进创面组织生长的生物诱导作用,难以加快创面的再上皮化或促进修复皮肤组织内各类生理功能的重建。近年来,银制剂使用中的银吸收与体内存积风险以及大剂量使用的细胞毒性风险已被关注。实验证明,用传统的磺胺嘧啶银治疗皮肤创面后 6 h,患者血浆银离子含量可达 50 ~ 310 g/L^[2],而当血浆银离子含量达到 290 g/L 时即可引起急性神经毒性反应^[3]。银制剂用于创面治疗 8 d 后可在人体眼睛角膜(970 μg/g 湿组织)、脑(823 ng/g 湿组织)、肝、肾、皮肤、牙龈

等器官或组织内沉积^[2-5],直接累及视觉、神经和肝、肾功能,并影响皮肤的外观。银制剂的局部超量可引起明显的细胞毒性,从而阻止创面的再上皮化。

上皮生长因子亦为近年来的关注热点,人们试图通过上皮始祖细胞增殖的诱导作用促进皮肤创面的愈合^[6-8],但实际效果受到了多种因素的限制。基因重组上皮生长因子的变异性蛋白质二级空间结构限制了其内在的生物功能特性,而且局部使用的上皮生长因子类制剂在接触皮肤创面的数分钟内就可被创面渗出液中的蛋白酶降解破坏,被降解的小分子肽又可在创面引起明显的局部炎症反应,所以在临床应用中难以发挥促进上皮增殖的作用^[8]。

可见,现有的创面治疗技术与期望的创面愈合结果尚存在很大差距,需要借助全新的生物医学工程技术来达到创面快速上皮化的前期目标,进而逐步达到局部关键性生理功能重建的长期目标。

二、生物材料“分子生物相容学”理论及其对生物医学工程技术研究的影响

传统的观念认为生物材料均为惰性材料,用于临床修复组织缺损时,不会与人体组织发生任何的化学或生物作用。但近年来,生物材料的“分子生物相容学”理论已使人们对各类生物材料表面化学结构与形态结构的生物诱导作用有了新的认识,对生物材料在生物医学工程领域内的研究和应用产生了较大的影响^[9]。根据此理论,自然界并无真正的“惰性材料”,各类金属、有机、无机材料的表面化学结构和形态结构均可作为生物信号,有效地调节相关人体细胞内特定生理功能蛋白的信使核糖核酸合成表达、信使核糖核酸半衰期、信使核糖核酸分布和相关蛋白的生理功能,从而调控人体组织的再生、修复、功能重建等生理生化活动。经过筛选的生物材料取代了以往的生物蛋白类制剂,被用以诱导人体

作者单位: 02118 Boston University, Medical Center, 801 Albany Street, S-212, Boston, MA 02118, USA

Email: Lchou@bu.edu

中特定组织的再造;且具有特定生物诱导效应的生物材料特点:结构稳定,作用可通过缓释装置得到控制,具有生物安全性。在医学临床中,无机材料的特定元素已被成功用于诱导再造骨组织和皮肤等器官的修复^[10]。

三、生物医学工程技术在创面修复领域的应用前景

生物材料涉及生物医学工程技术的各个领域,在皮肤创面相关的生物医学工程研究领域中,近来研究开发的无机生物诱导制剂(商品名:德莫林)可作为一个创新的例子^[9]。德莫林以其钙、磷等无机元素的生物诱导作用替代了生物蛋白类制剂,起到主动诱导上皮细胞增殖和分化的再上皮化作用。特定的无机元素组合能诱导创面上皮细胞合成第Ⅳ型胶原纤维,并能持续性地诱导细胞本身的上皮生长因子合成,为创面局部提供患者自身的具有完全生物功能的天然上皮生长因子,对创面快速愈合起了重要作用。由于该生物材料制剂的化学成分类似于人体内自然存在的无机元素,其安全性和稳定性均保证了临床使用的可行性。该无机生物诱导材料采用了纳米技术,在粉剂颗粒的表面设计了大量的纳米级微孔,这一形态结构的改变使材料的表面积得以显著增加,强化了在创面的吸附作用,并且从原本不具备抑菌作用的特性转变成具有明显抑菌作用的生物特性。使生物材料的化学结构和形态结构在不添加任何生物制品的前提下,能较好地调节创面细胞的功能和创面愈合环境,从另一个角度证明了生物材料“分子生物相容学”理论的实际应用意义。

组织工程技术已开始并将在大面积皮肤创面修复和除毛囊、皮脂腺以外的上皮生理功能重建方面有所突破。有些生理功能的修复并不需要通过组织工程学的技术处理,如新生皮肤内的血管化与局部免疫功能。毛细血管网可在重建的皮肤内自行重组。上皮内的朗格汉斯细胞也可在上皮重建后的数月内再次移行与分布,重建上皮免疫功能。有报道,宿主产黑色素细胞可移行入组织工程重建的上皮,形成与周围宿主皮肤相同的肤色。所以,皮肤组织工程技术将被重点用于研究含汗腺组织的全层皮肤重建。近来,以转基因技术再造口腔唾液腺体的动物模型已获成功,类似的转基因技术配以适当的生物材料支架也将被用以体外和原位重建创面皮肤的生理功能。

生物感应技术是将生物现象转换为可检测并量化的数字化信号。传统概念将体温、血压、氧分压、

各类生理指征的检测归为生物感应技术,而现代的生物感应技术已通过生物酶、抗体蛋白、核酸配对组合反应、微生物及细胞的生物功能作为转换器,有效地检测亚细胞水平的生物现象。这一交叉学科的前沿技术已开始医学领域发挥巨大作用。在将来皮肤组织工程技术被广泛应用的时候,生物感应技术将对创面生化指标的检测及对再建新生组织的化学测定起重要作用。因此,相关的设置和检测指标将成为此领域的研究内容和方向。

生物光子技术在医学上已用于研究细胞内大分子和小分子的反应,用以非侵入人体内分子水平的病理检测、诊断和治疗,以光子的放射、吸收、折射原理来快速测定人体细胞生长周期和染色体部位,并快速检测人体内细胞的基因变异和肿瘤细胞。在生物研究领域,现代光子技术已被用于标记小分子的结构、功能和变化机制,并利用其磁性作用来重建细胞内蛋白构架。在皮肤创面修复领域,生物光子技术将被用于创面修复细胞的生长周期和相关功能的研究,或调节创面细胞和支架蛋白的构架,从而对修复上皮的血管化与神经导向起诱导作用。

生物智能技术是生物、材料、电子、机械等多学科领域交叉的前沿性应用学科。近年来,生物智能技术的研究和医学应用已延伸至人体内微型手术治疗、远距离遥控人体手术治疗、智能型人体影像诊断、医学智能性软件及生物智能性芯片的开发、生物智能性微量元素分析测试等临床与实验室的研究。此类技术也将被用于和皮肤创面修复领域相配套的各项生物医学工程的技术,提高治疗与愈合评估的准确性和先进性。

四、医学工程领域中的多学科技术交叉

生物医学工程技术能否应用于临床医学和皮肤创面的修复治疗,关键在于多学科包括边缘学科的交叉融合。生物医学工程各相关基础研究近年来已取得重大突破,但其成果尚未成功地用于临床医学,其瓶颈在于相关基础学科与生物医学脱节。譬如,生物材料的研究缺乏真正的生物内涵;生物纳米技术未能真正弄清材料尺度与人体亚细胞水平生物现象的相互关系;光子、感应与智能技术和生物医学之间的知识和技术鸿沟尚待缩小。更为明显的瓶颈还在于临床各领域专业人员缺乏对生物医学工程技术研究的参与。因此,多学科领域的交叉合作,达到临床与工程技术专家的知识共享、技术共享、资源共享和成果共享,是确保皮肤创面修复领域的研究跟上世界科学前进步伐和符合国家发展战略的坚实基础。

参 考 文 献

- Fuller F, Parnish M, Nance F. A review of the dosimetry of 1% silver sulfadiazine cream in burn wound treatment. *J Burn Care Rehab*, 1994, 15:213-223.
- Wan A, Conyers R, Coombs C, et al. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clin Chem*, 1991, 37:1683-1687.
- Maitre S, Jaber K, Perrot J, et al. Increased serum and urinary levels of silver during treatment with topical silver sulfadiazine. *Ann Derm Venereologie*, 2002, 129:217-219.
- Iwasaki S, Yoshimura A, Ideura T, et al. Elimination study of silver in a hemodialyzed patient treated with silver sulfadiazine cream. *Am J Kid Dis*, 1997, 30:287-290.
- Fisher N, Marsh E, Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. *J Am Acad Derm*, 2003, 49:730-732.
- Fu X, Sun X, Sun T. Epidermal growth factor induce the epithelial stem cell island formation in the regenerated epidermis. *Chinese Med J*, 2001, 81:733-736.
- Zhou J, Song Y, Wang Y. The study of epidermal growth factor in acceleration of skin wound healing. *Chinese J Rep Rec Surg*, 1997, 11:267-268.
- Cohen I, Crossland M, Garrent A, et al. Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Rec Surg*, 1995, 96:251-254.
- Chou L, Firth J, Uitto V, et al. Effect of surface topography on fibronectin mRNA level, mRNA stability, secretion and assembly in human fibroblasts. *J Cell Science*, 1995, 108:1563-1571.
- Chou L, Al-Bazie S, Cottrell D, et al. Atomic and molecular mechanisms underlying the osteogenic effects of bioglass materials. *Bio ceramics*, 1998, 11:265-268.

(收稿日期:2004-12-13)

(本文编辑:王 旭)

· 病例报告 ·

会阴部重度烧伤合并一氧化碳中毒一例

高民信 马黎明 董爱国

患者男,36岁。在蔬菜大棚内工作时使用蜂窝煤炉,一段时间后突然晕倒并坐压于炉上,导致会阴部烧伤,1h后入院。查体:体温36.0℃,心率118次/min,呼吸32次/min,血压80/50 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。患者意识不清,躁动不安,急性病容,痛苦表情,被动体位,口吐白沫,双颊及口唇呈樱桃红色,双侧瞳孔直径约4 mm,对光反射迟钝,四肢湿冷,肌张力增强。阴茎包皮有水疱形成,疱壁厚,内有淡红色积液,痛觉迟钝。阴囊、会阴部及双大腿内侧创面干瘪凹陷,痂硬不痛。诊断:(1)会阴部烧伤,总面积5%,其中深Ⅱ度1%、Ⅲ度4% TBSA。(2)重度一氧化碳(CO)中毒。

(1)抢救治疗:立即行高压氧治疗,压力2.5 kPa。快速静脉滴注200 g/L甘露醇250 ml(内加地塞米松磷酸钠10 mg)及706代血浆500 ml。入院80 min后患者渐趋安静。待其意识清楚后,给予间断高流量吸氧;高压氧治疗90 min,1次/d,共6次。(2)创面处理:患者入院后,创面用碘伏消毒,无菌包扎。3 d后在全身麻醉下行切痂术。术中见部分尿道海绵体呈暗灰色,质硬无弹性,针刺无出血;膀胱截石位3~6点处的肛门内外括约肌缘变硬、变脆;两缝匠肌中上段和长收肌中上段暗紫,弹性差,收缩功能消失。逐一切除上述已坏死的组织。为保护股管内的大血管和神经,暂时保留虽受损但尚未完全失活的肌束筋膜。用浸有1 g/L洗必泰溶液的纱布进行肌束间引流。每日换药1~2次,用体积分数3%的双氧水冲洗创面,逐渐清除坏死组织,保持创面干净,增殖肉芽组织。伤后9 d阴囊及两侧睾丸、附睾干瘪,即切除。伤后24 d肉芽创面行自体皮移植术。术后16 d皮片成活良好,创

面愈合。伤后36 d行肛门扩大成形术。(3)一般治疗:在手术前后保护创面不被大小便污染。留置导尿管,静脉滴注甲硝唑0.5 g、头孢他啶0.5 g,均为2次/d。进高脂肪、高蛋白流质饮食。维持水、电解质平衡。治疗78 d患者痊愈出院。

讨论 本例患者因在通风较差的空间内长时间使用蜂窝煤炉导致CO中毒,晕倒后被烧伤,可见在此类环境中工作时应注意增强劳动保护意识。抢救会阴部烧伤合并CO中毒的首要步骤是消除CO中毒,高压氧治疗是较佳选择。烧伤创面如被大小便污染,可导致严重感染,难以控制。由于肛门处厌氧菌株易生长,需用体积分数3%双氧水冲洗创面,并使用抗厌氧菌的抗生素^[1]。因创面渗出多,热量消耗大,需进高脂肪、高蛋白的流质饮食,以便在补充热量的同时节制大便,必要时施行静脉营养;同时注意维持水、电解质平衡^[2]。处理创面时应及时切除坏死组织、充分引流、保护股管内组织,一旦损伤了大的血管和神经,会加重治疗难度。适时行肛门扩大成形术及尿道成形术,对患者治愈后恢复劳动能力有重要意义。

参 考 文 献

- 刘建春. 治疗会阴部烧伤患者110例. *中华烧伤杂志*, 2002, 18: 55.
- 李罗珠,于益鹏,孙步梅,等. 35例烧伤患者难愈创面的治疗. *中华烧伤杂志*, 2003, 19:48.

(收稿日期:2003-08-25)

(本文编辑:罗 勤)

作者单位:262100 安丘市人民医院烧伤整形科