

# 应用表皮生长因子治疗深 II 度烧伤创面的远期临床疗效观察

王光毅 夏照帆 朱世辉 唐洪泰 邴京宁 陈玉林 葛绳德

**【摘要】 目的** 观察重组人表皮生长因子(rhEGF)用于深 II 度烧伤创面治疗的远期疗效及安全性。**方法** 对 37 例烧伤患者进行随机、双盲、自体对照实验,每例患者选择一块深 II 度烧伤创面,并将其分为面积相近的两部分,于伤后第 1 天开始分别用单纯等渗盐水(对照组)和含 rhEGF 的等渗盐水(治疗组)进行换药治疗。创面愈合后 1、4 年时,对各患者进行院外随访,采用改良温哥华瘢痕测量法,评价上述受试创面愈合后的瘢痕指数(SI)。**结果** 1 年后随访时,治疗组 SI 为  $7.19 \pm 1.67$ ,明显小于对照组  $8.92 \pm 1.78$  ( $P < 0.01$ );4 年后随访时,治疗组 SI 为  $6.12 \pm 1.54$ ,明显小于对照组  $8.09 \pm 1.81$  ( $P < 0.01$ )。所有受试创面均无肿瘤形成、癌变等并发症发生。**结论** 外用 rhEGF 治疗深 II 度烧伤创面,能明显减少后期瘢痕的形成,远期疗效和安全性较好。

**【关键词】** 表皮生长因子; 烧伤; 瘢痕; 随访研究

Clinical observation of the long-term effects of rhEGF on deep partial-thickness burn wounds WANG Guan-yi, XIA Zhao-fan, ZHU Shi-hui, TANG Hong-tai, HUAN Jing-ning, CHEN Yu-lin, GE Sheng-de. Department of Burns, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai, 200433, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the safety and long-term effect of recombinant human epithelial growth factor (rhEGF) on deep partial-thickness burn wounds. **Methods** Thirty-seven burn patients were enrolled in this study and were observed by randomized, double-blinded and placebo-controlled protocol. An area of deep partial-thickness burn wounds from each patient was divided into control (C) and treatment (T) portions. The wound in C was treated with normal saline while that in T with rhEGF. The patients were followed-up for 1 and 4 years after wound healing. The healed wounds were evaluated by modified Vancouver scar scale in terms of scar index (SI). **Results** 1 year after wound healing, it was found that the SI in T group ( $7.19 \pm 1.67$ ) was obviously lower than that in C group ( $8.92 \pm 1.78$ ,  $P < 0.01$ ). The SI in T group ( $6.12 \pm 1.54$ ) was still evidently lower than that in C group ( $8.09 \pm 1.81$ ,  $P < 0.01$ ) four years after wound healing. There were no signs of development of tumor or cancer in all the tested burn wound areas. **Conclusion** External application of rhEGF might be beneficial to the healing quality of deep partial-thickness burn wound with less scar formation and better long-term effects, and it is safe.

**【Key words】** Epithelial growth factor; Burn; Scar; Follow-up

重组人表皮生长因子(rhEGF)是通过基因工程技术获得的多肽类物质。动物实验及临床观察结果表明,药理剂量的 rhEGF 能促进烧伤创面愈合<sup>[1,2]</sup>,其商品化药物已经投放市场,但远期疗效如何,国内外尚无明确报道。笔者单位近年来对烧伤后早期应用 rhEGF 施行深 II 度创面治疗的病例,进行了愈后 1、4 年的随访,旨在评价 rhEGF 的远期疗效及安全性。

## 资料与方法

1. 临床资料及病例入选标准:选择 1996 年 6 ~ 12 月间笔者单位收治的 37 例烧伤患者,其中男 23 例,女 14 例,平均年龄( $33.27 \pm 9.63$ )岁,平均烧伤

面积( $9.33 \pm 9.54$ )% TBSA。所有入选病例均存在深 II 度烧伤创面,且不伴有严重心、肺、肝、肾及血液系统疾病,病情相对较轻。

2. 实验设计及分组:各患者均选择一块深 II 度烧伤创面[本组患者受试面积为 1% ~ 7% TBSA,平均为( $2.37 \pm 0.79$ )% TBSA],并将其分为面积相近的两部分,分别作为治疗创面(治疗组)和对照创面(对照组),进行自体对照实验。用药情况及结果评估均采用双盲法。

3. 给药方法:两组创面均于伤后第 1 天开始用药。治疗组所用药物为外用冻干 rhEGF(批号:960713、960716),由上海大江集团股份有限公司生物制药公司提供,具体步骤为:以洗必泰溶液清洗创面后,用含质量浓度  $5 \mu\text{g/ml}$  rhEGF 的等渗盐水浸透双层干纱布(每  $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$  大小的纱布浸药量

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院全军烧伤中心

为 10 ml),随后将之覆盖在创面上,其上再覆以 1% 磺胺嘧啶银霜纱布,外用干纱布包扎。每日换药 1 次,直至创面愈合。对照组除所用药物改为单纯等渗盐水外,其余处理均同治疗组。

4. 疗效观察:分别于创面愈合后 1 年及 4 年时,对各患者进行院外随访,此间所有患者均未接受其他相关治疗。参照改良温哥华瘢痕测量法(Vancouver scar scale)<sup>[3]</sup>,评判各创面愈合后的瘢痕增生情况,即观察瘢痕的色素性、高度、硬度、血管性及自觉症状,并参照各项指标的评分标准打分,随后将各指标得分相加,即得创面愈合后的瘢痕指数(Scar index, SI)。同时观察有无肿瘤形成、癌变等并发症发生。

5. 统计学处理:所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用配对资料的 *t* 检验。

### 结 果

1. 本组 37 例患者均接受了创面愈合 1 年后的随访,且其中 34 例接受了 4 年后的随访,3 例失访的原因均为与受访者中断了联系。

2. 1 年后随访时,对照组 SI 为  $8.92 \pm 1.78$ ,治疗组 SI 为  $7.19 \pm 1.67$ ,后者明显小于前者 ( $P < 0.01$ )。4 年后随访时,对照组 SI 为  $8.09 \pm 1.81$ ,治疗组 SI 为  $6.12 \pm 1.54$ ,后者亦明显小于前者 ( $P < 0.01$ )。

3. 所有受试创面均无肿瘤形成、癌变等并发症发生。

### 讨 论

动物实验及临床观察表明,外源性药理剂量的 rhEGF 能够促进创面愈合<sup>[1,2]</sup>。已知表皮生长因子(EGF)促进创面愈合的机制为:加速了参与组织修复的表皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞等细胞的增生。深 II 度烧伤创面的组织修复结果为瘢痕愈合,此种创面经 EGF 治疗,能否通过组织重塑使瘢痕形成减轻,或引起瘢痕过度增生甚至肿瘤形成,是值得关注的问题,目前尚无系统的研究报道。

本研究结果显示,经 rhEGF 治疗的深 II 度烧伤创面愈合后 1、4 年时,其 SI 均明显小于对照组创面 ( $P < 0.01$ ),提示烧伤后早期应用 rhEGF 治疗深 II 度创面,能减轻后期的瘢痕形成,且远期疗效较好。结合有关 EGF 促进创面愈合的组织学研究结果<sup>[4,5]</sup>,笔者推测,外源性 rhEGF 减轻远期瘢痕形成的机制可能为:(1)促进了创面表皮细胞的分裂、增殖,加速了创面上皮化过程,使再生表皮增厚,细胞

分化好,创面封闭时间提前;(2)促进血管内皮细胞增殖,加速组织血管化进程;(3)促进成纤维细胞在创面的趋化、增殖和分化,促使其合成、分泌细胞外基质成分,使胶原合成时间提前,组织排列有序;(4)真皮形成加速也有利于表皮的及早修复。由此提示,rhEGF 可减轻后期瘢痕形成,是因其早期加速了皮肤组织修复,及早封闭了创面,从而提高了再生皮肤的质量。最近有研究显示,胎儿在由无瘢痕愈合向有瘢痕愈合过渡期间,其皮肤 EGF 基因表达明显减少,推测 EGF 在无瘢痕愈合中起重要作用<sup>[6]</sup>。另有报道,EGF 能抑制皮肤内源性转化生长因子  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ )的合成,进而对后者所诱导的胶原过度合成和收缩起抑制作用<sup>[7]</sup>。因此,EGF 可能对瘢痕形成有直接抑制作用。

外源性 EGF 能否引起组织细胞持久增生,从而导致肿瘤形成呢?本研究中,所有随访患者的创面均未见肿瘤形成、癌变等并发症发生。Bennett 等<sup>[8]</sup>认为,EGF 是通过与细胞表面受体接触而发挥作用的,接触时间的长短决定着药物的疗效,具有即时性效应;组织学观察亦显示,使用 rhEGF 能促进组织细胞增生,然而停用后不久细胞状态就恢复正常,提示 rhEGF 的药理作用是短暂的,仅局限于创面修复阶段。因此,使用 rhEGF 治疗烧伤创面具有远期安全性。

### 参 考 文 献

- 1 衣承东,陈玉林,韦多,等.重组人表皮细胞生长因子对 II 度烧伤创面愈合的促进作用.中华创伤杂志,1998,12:350-352.
- 2 傅小兵,孙同柱,王亚平,等.表皮细胞生长因子与碱性成纤维细胞生长因子促进创面修复效应的比较性研究.中国修复重建外科杂志,1999,13:278-282.
- 3 Patino O, Novick C, Merlo A, et al. Massage in hypertrophic scars. J Burn Care Rehabil, 1999, 20:268-271.
- 4 谷庆阳,崔采彬,高亚兵,等.外源性 rhEGF 对放射复合创伤伤口愈合的促进作用.解放军医学杂志,2000,25:103-105.
- 5 谷廷敏,牛星焘,陈东明,等.创面愈合过程中表皮生长因子及其受体变化的临床研究.中华烧伤杂志,2001,17:52-53.
- 6 Peled ZM, Rhee SJ, Hsu M, et al. The ontogeny of scarless healing II: EGF and PDGF-B gene expression in fetal rat skin and fibroblasts as a function of gestational age. Ann Plast Surg, 2001, 47:417-424.
- 7 Park JS, Kim JY, Cho JY, et al. Epidermal growth factor (EGF) antagonizes transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1-induced collagen lattice contraction by human skin fibroblasts. Biol Pharm Bull, 2000, 23:1517-1520.
- 8 Bennett NT, Schutz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg, 1993, 166:74-81.

(收稿日期:2002-05-14)

(本文编辑:罗勤)