

# 自异体微粒皮混合移植的优化比例研究

林恒 彭代智 严泉 董征学 岳海岭 李芳 周新 刘敬



**【摘要】** 目的 观察不同比例自异体微粒皮混合移植后创面愈合的效果。方法 以雄性 Wistar 大鼠为供体,在雌性 SD 大鼠背部建立全层皮肤缺损创面模型。将 SD 大鼠随机分为 4 组,每组 10 只:(1)异体皮组,移植面积扩张比为 10:3 的异体微粒皮。(2)自体皮组,移植面积扩张比为 10:1 的自体微粒皮。(3)混合 1 组,自异体微粒皮移植面积扩张比各为 10:1。(4)混合 2 组,自异体微粒皮移植面积扩张比分别为 10:1 和 10:3。于移植术后 2、3、4 周对各组大鼠创面进行外观和组织学观察,数码相机照相后运用图像分析软件测定创面愈合率和创面收缩率,并进行各组间的比较。结果 (1)异体皮组大鼠创面随着排斥反应发生,除创缘有新生表皮向内爬行外均为肉芽创面;自体皮组因微粒皮数量偏少,术后 2 周仍有部分为肉芽创面;两个混合移植组术后 2 周创面基本上皮化。(2)移植后各组创面真皮内有不同程度的血管扩张和单个核细胞浸润,在异体皮组和混合 2 组中更加明显,自体皮组及混合 1、2 组大鼠创面的表皮层明显增厚。(3)异体皮组移植后 2~4 周,随着排斥反应的发生,其创面愈合率明显下降。移植后 3 周,自体皮组创面愈合率为(55±26)%,明显低于混合 1、2 组的(88±6)%和(76±10)%( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。(4)移植后 3 周,混合 2 组创面收缩率为(69±7)%,高于异体皮组[(58±11)%],其余各组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 适当比例的自异体微粒皮混合移植,可以促进创面愈合;当两者移植面积扩张比均为 10:1 时,具有较好的促创面愈合效果。

**【关键词】** 移植,自体; 移植,同种; 创面愈合

**Study on the optimal ratio of autoskin and alloskin during mixed micros skin grafting** LIN Heng, PENG Dai-zhi, YAN Quan, DONG Zheng-xue, YUE Hai-ling, LI Fang, ZHOU Xin, LIU Jing. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

Corresponding author: PENG Dai-zhi, Email: dzpeng@yahoo.com, Tel: 023-68754174

**【Abstract】** Objective To investigate the influence of different amount of allogeneic micros skin in mixed grafting with certain quantity of autologous micros skin on wound healing in rats. Methods Male Wistar rats served as alloskin donor rats. Forty female SD rats with full thickness skin defect were enrolled in the study, and they were randomly divided into four groups, i. e. group I (n = 10, with allogeneic micros skin graft at area expansion rate of 10:3); group II (n = 10, with autologous micros skin graft at area expansion rate of 10:1); group III (n = 10, with mixed grafting of autologous and allogeneic micros skin at area expansion rate of 10:1, respectively); group IV (n = 10, with mixed grafting of autologous and allogeneic micros skin at area expansion rate of 10:1 and 10:3, respectively). The wound healing rate, wound contraction rate and histological changes were observed at the 2, 3 and 4 post graft weeks (PGW). Results (1) In group I, there was mainly granulation tissue with some de novo epithelial cells appearing at the wound edge along with the rejection of grafted allogeneous skin in the rat wound. In group II, there was still some granulation tissue remaining at 2 PGW due to insufficient amount of micros skin. However, the wounds in the mixed grafting group appeared almost totally epithelialized. (2) Various amounts of mononuclear inflammatory cell infiltration and different degrees of angiectasis were observed in the dermal layer after the skin grafting in all groups, especially in group II and IV. There was thickening of the epithelial layer in all groups except group I. (3) The wound healing rate decreased obviously along with the development of rejection in group I at 2 to 4 PGWs. The wound healing rate was (55±26)% in group II, which was obviously lower than that in group III (88±6)% and in group IV (76±10)% at 3 PGWs ( $P < 0.01$ ). (4) The contraction rate of the wound in group IV (69±7)% was much higher than that in group I (58±11)% at 3 PGWs ( $P < 0.05$ ), and there was no difference among all the other groups. Conclusion Wound healing can be obviously accelerated by mixing some autologous micros skin with appropriate amount of alloskin. Moreover, cer-

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助项目(2005CB522605); 第三军医大学第一附属医院临床研究专项基金资助项目(SW2004014)

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学西南医院全军烧伤研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通信(讯)作者: 彭代智, Email: dzpeng@yahoo.com, 电话: 023-68754174





图 2 各组大鼠微粒皮移植后 2 周创面组织学变化 HE  $\times 200$ 。a. 异体皮组移植植物基本被排斥, 成为肉芽创面; b. 混合 1 组创面表皮层明显增厚; c. 混合 2 组创面表皮增厚, 可见单个核细胞浸润

体皮组和混合组大鼠创面的炎性细胞减少, 基底细胞排列较整齐, 真皮内以成熟胶原分布为主。

3. 创面愈合率: 移植后 2~4 周, 异体皮组大鼠随移植物的逐渐脱落创面愈合率下降; 混合 1, 2 组的创面愈合率明显高于自体皮组; 移植后 3, 4 周, 混合 1 组的创面愈合率又明显高于混合 2 组 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。见表 1。

表 1 各组大鼠微粒皮移植术后的创面愈合率 (%) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	移植后时间(周)		
		2	3	4
异体皮组	10	65 $\pm$ 15	23 $\pm$ 8	18 $\pm$ 17
自体皮组	10	37 $\pm$ 23	55 $\pm$ 26	66 $\pm$ 29
混合 1 组	10	67 $\pm$ 17*	88 $\pm$ 6*	91 $\pm$ 8 <sup>△</sup>
混合 2 组	10	74 $\pm$ 17*	76 $\pm$ 10*	77 $\pm$ 16

注: 与自体皮组比较, \*  $P < 0.05$ , #  $P < 0.01$ ; 与其他组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\star P < 0.01$

4. 创面收缩率: 移植后 4 组大鼠的创面均不断缩小, 2~3 周时为收缩高峰。3 周时混合 2 组的创面收缩率大于异体皮组 ( $P < 0.05$ ), 其余各组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠微粒皮移植术后的创面收缩率 (%) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数(只)	移植后时间(周)		
		2	3	4
异体皮组	10	32 $\pm$ 8	58 $\pm$ 11	75 $\pm$ 9
自体皮组	10	44 $\pm$ 18	63 $\pm$ 12	74 $\pm$ 9
混合 1 组	10	40 $\pm$ 14	63 $\pm$ 13	74 $\pm$ 8
混合 2 组	10	42 $\pm$ 11	69 $\pm$ 7*	78 $\pm$ 5

注: 与异体皮组比较, \*  $P < 0.05$

## 讨 论

大面积深度烧伤后患者的自体皮源明显不足, 难以及时有效地封闭创面, 成为感染及诸多内脏并发症发生的诱因, 严重影响其治愈率。国内外学者对此进行了大量研究, 如表皮细胞膜片培养<sup>[4]</sup>、自体角质形成细胞(keratinocyte, KC)混合培养<sup>[7]</sup>及复合皮的研究<sup>[4,5]</sup>等。但总体而言, 目前临床可以选用的方法仍然较为有限, 包括大张异体(种)皮开洞嵌植小块自体皮、大张异体(种)皮覆盖自体微粒

皮移植、体外培养的 KC 膜片移植等。

大张异体(种)皮开洞嵌植小块自体皮能够缓解机体对异体皮的排斥反应<sup>[6]</sup>, 嵌入的自体皮可诱导“自体皮高效应”和创面局部白细胞介素(IL)10水平的变化<sup>[7]</sup>, 在诱导局部免疫耐受时发挥了重要作用。微粒皮移植在节省自体皮用量方面有较大优势, 而且皮粒边缘新生细胞扩展范围大, 易于相互融合覆盖创面。故本实验利用微粒皮移植和自体皮混合移植的各自特点, 并通过调整微粒皮混合移植的比例, 以期在减少自体皮用量的同时延缓排斥反应发生并促进创面愈合。结果显示, 移植后 2, 3 周, 混合移植组大鼠的创面愈合率均明显高于自体皮组。特别是移植后 3, 4 周, 不同比例混合移植组之间的创面愈合率差异有统计学意义, 等比例移植的混合 1 组其创面愈合率明显高于混合 2 组, 提示在移植面积扩张比为 10:1 的前提下, 等量自体微粒皮混合移植可达到较好的促创面愈合效果。

笔者注意到, 随着移植时间的延长, 混合 1 组的创面愈合率升高幅度最大, 其次是混合 2 组, 自体皮组创面愈合率欠佳, 异体皮组由于发生排斥反应其创面愈合率反而下降。移植后 3~4 周, 自体皮组的创面愈合率逐渐上升, 两个混合移植组的升幅趋于平缓, 异体皮组的创面愈合率进一步下降但幅度有所减小。

自体微粒皮混合移植于全层皮肤缺损创面后, 异体皮的表皮和真皮成分对促进创面愈合发挥了重要作用。其可能的原因是: (1) 一定量的异体微粒皮为创面补充了细胞成分, 其分泌的各种生长因子和细胞因子在促进创面愈合中发挥着重要作用。(2) 自体微粒皮的不同混合比例对创面愈合效果能产生一定影响, 这也是本实验观察的重点。当自体皮量一定时, 异体皮量太多, 不仅会加重排斥反应, 而且其“占位”现象会阻碍自体微粒皮的扩展生长; 如异体皮量太少, 难以体现其真皮支架作用及促生长作用, 影响创面愈合的效果。(3) 表皮与真

皮的相互作用对创面愈合的影响已经引起人们关注<sup>[8]</sup>。(4)就异体皮的免疫原性而言,表皮抗原性较强而真皮相对较弱,将自异体微粒皮混合移植,因异体表皮颗粒小且分散于整个创面,刺激作用相对减弱。结果证实,不同比例自异体皮混合移植,创面没有发生大张异体皮移植时的坏死现象,而是以脱屑为主要表现,在异体微粒皮量较多的混合 2 组更为明显。

在烧伤后的创面愈合过程中,天然真皮作为创面覆盖物和自体皮修复的三维胶原结构,具有其他人工创面覆盖物所不具备的优越性<sup>[9]</sup>。杨燕妮等<sup>[3]</sup>在自体皮移植面积扩张比为 5:1 的情况下,增加混合移植中异体微粒皮的真皮厚度(0.6 mm),能够减轻创面的收缩程度。本实验未观察到这一现象,考虑可能的原因有:(1)本实验中自体微粒皮用量与文献<sup>[3]</sup>比较减少了一半,移植面积扩张比相应增加(10:1),延长了创面完全上皮化的时间,故创面收缩相对明显。(2)本实验中自异体微粒皮的厚度均为 0.3 mm,可能削弱了缓冲创面收缩的作用。(3)本实验中 4 cm × 6 cm 大小长方形创面的四条边是缝合在同样尺寸的油纱和普通纱布上,创面相对固定,限制了收缩程度。如果在本实验促创面愈合基础上能进一步获得减轻创面收缩的效果,其临床意义将更加显著,这也是笔者今后研究的方向。

综上所述,本研究证明了一定的自体微粒皮混合适量的异体微粒皮移植可以促进创面愈合,同时证实自体微粒皮移植面积扩张比为 10:1 时,混合相同量的异体微粒皮其促创面愈合效果更佳,从而优化了自异体微粒皮的混合比例,为今后该移植技术的临床实践提供了参考。

### 参 考 文 献

- 1 陆树良,主编. 烧伤创面愈合机制与新技术. 北京:人民军医出版社,2003. 87-88.
- 2 Larochelle F, Ross G, Rouabhia M. Permanent skin replacement using engineered epidermis containing fewer than 5% syngeneic keratinocytes. *Lab Invest*, 1998, 78:1089-1099.
- 3 杨燕妮,彭代智,伍素华,等. 不同厚度异体皮制备的微粒皮混合自体微粒皮移植对创面愈合的影响. *中华烧伤杂志*, 2004, 20:229-231.
- 4 赵雄飞. 表皮细胞培养和复合皮的应用. 见:黎鳌,主编. 黎鳌烧伤学. 上海:上海科学技术出版社, 2001. 560-575.
- 5 Dorothy M, Supp W, Steven T. Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin Dermatol*, 2005, 23:403-412.
- 6 李辛群,廖镇江,史济湘. 烧伤后皮肤混合移植中局部免疫抑制的研究. *中华创伤杂志*, 1999, 15:444-447.
- 7 青春,曹颖平,史济湘,等. 自异体皮混合移植成活机制中角质形成细胞及细胞因子作用的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2004, 20:336-339.
- 8 El-Ghalbzouri A, Gibbs S, Lamme E, et al. Effect of fibroblasts on epidermal regeneration. *Br J Dermatol*, 2002, 147:230-243.
- 9 杨燕妮,彭代智,伍素华. 天然真皮支架抗原性研究进展. *第三军医大学学报*, 2004, 26:2269-2270.

(收稿日期:2005-08-03)

(本文编辑:王旭)

### · 病例报告 ·

## 大面积烧伤后早期并发急性阑尾炎三例

曹全德 胡波 王丽

临床资料:1994—2004 年,我们共收治大面积烧伤后早期并发急性阑尾炎患者 3 例,均为男性,年龄 23 ~ 56 岁。其中煤气火焰烧伤 1 例,总面积 38% TBSA,深 II 度;瓦斯爆炸烧伤 1 例,总面积 46%,其中浅 II 度 15%、深 II 度 31% TBSA;开水烫伤 1 例,总面积 56%,其中深 II 度为 42%、III 度 14% TBSA。出现阑尾炎症状的时间为伤后 2 ~ 7 d,从发现症状到手术切除阑尾的时间为 10 ~ 72 h。

临床表现:患者右下腹疼痛 1 例(有慢性阑尾炎史)、全腹痛 1 例、转移性右下腹疼痛 1 例,其中 2 例有右下腹压痛、反跳痛,1 例全腹压痛、反跳痛。3 例均有发热、恶心、呕吐,白细胞(WBC)计数分别为  $14 \times 10^9/L$ 、 $21 \times 10^9/L$ 、 $24 \times 10^9/L$ 。手术前明确诊断 2 例,剖腹探查 1 例。术后病理诊断:慢性阑尾炎急性发作 1 例,急性单纯性阑尾炎 1 例,坏疽穿孔性阑尾炎 1 例。

讨论 阑尾炎是普通外科的常见病、多发病,但烧伤后早期发作并不多见。尽管其临床表现和普通的阑尾炎症状没有区别,却容易与烧伤后的发热、WBC 增多或腹部烧伤创面的疼痛相混淆,因此延误诊断与治疗。本组 1 例烧伤 56% TBSA 患者,因有腹部烧伤创面,虽经普通外科会诊却难以统一意见,直至出现弥漫性腹膜炎症状。手术时阑尾已经坏疽穿孔,教训深刻。

烧伤后早期并发阑尾炎,除常规原因外,可能与烧伤后肠蠕动缓慢致粪便滞留并进入阑尾造成梗阻有关,亦与烧伤后机体免疫力下降有关。当患者出现与烧伤后病理生理特征不相符合的体温升高时,应警惕有并发阑尾炎的可能。此时 WBC 升高无诊断意义,建议及时进行 B 超辅助诊断,尚应注意排查女性患者有无妇科疾病。

(收稿日期:2005-06-14)

(本文编辑:王旭)

作者单位:450100 河南南阳,解放军 71834 部队卫生队烧伤科