

· 专家述评 ·

重视创面愈合研究提高烧伤救治水平

贾赤宇

创面愈合是机体通过自身的再生能力,为恢复其表面的连续性和完整性、维持内环境稳定所进行的一系列修复活动^[1]。在这个复杂的生物学过程中,有多种组织和修复细胞、细胞外基质(ECM)以及各种调控因素参与^[2]。近 20 年来,随着分子生物学、细胞生物学的不断发展,特别是医学材料、组织工程学 and 干细胞等方面研究的不断深入,创面愈合的整体研究水平得以极大提高。从某种意义上讲,它已不仅仅是基础或临床外科学的分支,而逐渐成为一门进展迅速的新型学科^[3]。

一、创面愈合的研究进展

1. 生长因子与创面修复:自 20 世纪 60 年代人们发现生长因子以来,关于创面愈合的研究始终是创面修复领域的重中之重。现已陆续发现多种生长因子,对其生理功能、作用机制和基因调控等方面的研究正在逐步深入。生长因子调控着创面愈合的各个阶段,在炎症细胞的趋向性移动、创伤细胞的分裂激活、细胞间质的合成和新生血管的生成等过程中起着关键作用^[4]。目前临床上应用最多且取得初步疗效的是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和表皮生长因子(EGF)。

本期邢帮荣等^[5]采用兔耳创面模型,研究了 EGF 和 bFGF 促进创面修复的效应及作用机制。结果显示,bFGF 主要作用于创面修复的早、中期,能促进肉芽细胞生长;EGF 则主要作用于修复的中、晚期,可促进创面的再上皮化。因此,根据修复的时效联合应用 EGF 和 bFGF,可获得最佳疗效。这为临床上合理应用生长因子提供了实验依据。

成纤维细胞生长因子(FGF)是血管内皮细胞强

有力的促有丝分裂剂,也是最活跃的促血管形成因子,在创面愈合的多个环节(例如细胞增殖、分化、迁移以及维持各种细胞生物学活性等)中起重要作用^[6]。基质金属蛋白酶(MMPs)为一特异的酶家族,主要功能为降解 ECM,在去除失活组织、角肌细胞迁移、血管再生、结缔组织再塑形和某些生长因子的活性调节方面均有重要作用^[7];而 MMPs 的活性又受金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的影响,二者以特定的信号转导机制完成精确的时间与空间调控。这两类蛋白酶的平衡关系最终决定着组织的降解速度与程度,因此,MMPs 或 TIMPs 的时空表达失调与慢性创面不愈时瘢痕增生密切相关。程飏等^[8]观察了大鼠深 II 度烫伤创面愈合过程中 MMP-2、MMP-7 和 TIMP-2 的变化及创面外用 bFGF 对三者的影响,结果显示 MMPs 和 TIMPs 的表达变化是组织修复的重要步骤,bFGF 加速创面愈合的过程则与 MMP-2、MMP-7 和 TIMP-2 的表达密切相关。

2. 皮肤组织工程与创面愈合:皮肤组织工程学是应用组织工程学的方法,在体外培养高浓度的角肌细胞,并转种在 ECM 构成的三维支架上进行培养扩增,再将这种角肌细胞-ECM 生物复合体回植于创面,以达到修复创面、重建功能的目的^[9]。虽然该项细胞培养技术已基本成熟,但近年来人们更注重将 EGF 和 FGF 转染入表皮细胞,使其大量表达相应的生物活性蛋白,并缩短了培养周期。真皮基质的质量是皮肤组织工程中最为关键的问题。美国 Lifecell 公司率先研制出了 Alloderm,现已成功地应用于深度烧伤创面的修复。人工合成真皮 Integra 和 Dermagrate 也已开始应用于临床。此外,含有表皮与真皮成分的活性复合皮 Apligraf 也已商品化。

3. 皮肤基因工程与创面愈合:创面愈合的基因治疗,是指将对组织愈合有益的一些生长基因导入参与修复的组织中,使其在一定时间内高效地表达,于局部释放适量的特异的治疗性蛋白质,从而克服以往治疗的缺陷,达到促进创面愈合的目的^[10]。Supp 等^[11]用血管内皮生长因子(VEGF)对成纤维细胞进行基因修饰后用于皮肤替代物中,可见真皮中血管数量增加,再血管化时间缩短。Jeschke 等^[12]对 60% TBSA III 度烫伤大鼠皮下注射胰岛素样

安凯舒

谷氨酰胺颗粒

新型创伤修复促进剂
高分解代谢抑制剂

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院烧伤科

生长因子 I (IGF-1) 基因的 cDNA, 观察到组织再生与再生分化速度明显加快, 同时未见明显的副反应。Margolis 等¹³ 对已获美国食品及药品管理局 (FDA) 批准、用于治疗糖尿病溃疡的重组人血小板衍生生长因子 (PDGF) 进行了临床观察, 证明其对难愈性创面的治疗是有效、安全的。

4. 干细胞与创面愈合: 近年研究表明, 皮肤组织特异性干细胞——表皮干细胞是皮肤及其附属器发生、修复、改建的关键性源泉¹⁴。国外学者在表皮干细胞的分离、鉴定, 特别是在标志物的选择方面作了许多工作, 而国内学者在表皮干细胞与毛囊和汗腺再生的关系以及表皮干细胞的来源方面进行了较多研究^{15,16}。

5. 创面愈合的临床应用研究: 本期的另外 3 篇重点号文章均与临床有直接关系。陆树良等¹⁷ 通过对深 II 度烧伤创面施行伤后 24 h 内削痂, 证实此法不仅安全, 而且能显著地加速创面愈合, 其可能的机制之一是早期削痂可阻止创面进行性加深, 促进 EGF、bFGF 和 PDGF 等生长因子在局部释放。肖日张等¹⁸ 用带血供的骨膜瓣移植修复烧伤全层坏死管状骨, 利用骨膜成骨、新骨再生爬行替代死骨, 以达到修复的目的, 为临床修复骨坏死提供了新思路。王强等¹⁹ 以移植领域的新进展——来自同一供者的皮肤和未成熟树突状细胞 (DC) 能诱导耐受为实验, 采用微染色体介导的基因转移技术, 成功地建立了骨髓未成熟 DC 的体外扩增方法, 为进一步研究免疫耐受以及避免大面积烧伤异体皮覆盖后的免疫排斥反应打下良好的基础。

6. 高氧治疗与创面愈合: 用高氧治疗伤口始于 20 世纪 60 年代的日本和某些欧美国家。早期认为这种治疗的作用仅仅是为需氧组织提供氧气。目前研究证实, 任何创面均有程度不等的缺氧表现, 特别是糖尿病性和血管病变引起的下肢慢性溃疡, 其难愈合的原因之一是组织细胞缺氧, 而对高氧治疗阶段的组织氧分进行精确测量后, 证实这种治疗可显著改善组织低氧状态²⁰。目前的研究认为, 高氧治疗除能纠正缺氧外, 氧与生长因子还可相互作用, 高氧可成为细胞间信号转导和基因功能的调节者²¹。近年来, 国内也相继在烧伤治疗中应用高氧溶液, 并取得了初步成效^{22,23}。

二、目前存在的问题

1. 观念更新不够: 片面地认为创面愈合为一自然生理过程; 不涉及患者生命危险; 以为创面修复属于外科特别是烧伤科的专业范畴。因认识上的不足

影响了科研工作以及临床救治工作的积极性。

2. 研究规模不够: 目前全国仅有几家单位成立了创伤愈合小组, 专职研究人员很少, 且主要局限于基础科研人员和部分烧伤科医师。研究的连续性不强, 难以在某点上形成突破。

3. 创新性和特色不明: 从整体而言, 我国的创面愈合研究尚处于跟踪水平, 自主的创新性内容不多, 高水平的论文较少, 尤其是缺乏高水平的临床应用性论文。另外, 由于缺乏长远规划, 过分注重短期效应, 难以形成自己的特色和优势。

4. 基础研究和临床应用结合不够: 不少研究成果尚停留在基础研究阶段, 揭示机制的研究较多, 而解决临床实际问题的科研成果太少, 导致研究和应用脱节。

三、对策与展望

1. 开展创面愈合知识的普及与教育工作: 应对医学教科书中关于创伤知识的章节进行修订, 丰富创面愈合的内容。建议定期举办创面愈合知识再教育学习班, 宣传和普及相关基础理论和临床知识。

2. 进一步加强专业学组的学术氛围和团体凝聚力: 明确学组骨干成员的分工, 定期召开形式多样的座谈会、研讨会和年会, 加强学术交流和信息沟通, 建立会员制。

3. 进一步增强创新意识, 加大创新力度: 在跟踪世界先进水平的基础上, 加强自身的创新性研究, 充分利用我国自身的优势和特色, 选准主攻方向, 制定长远的科研规划, 通过坚持不懈的努力, 形成自己的特色。

4. 打破传统观念, 走“医商联合, 共同发展”的新路子: 创面愈合研究的重要特点之一为临床实用性很强, 研究成果具有很大的市场。国外多年的成功经验已证明, 医商联合进行科研和开发对双方均有利, 值得借鉴。

5. 正确处理基础研究和临床科研的关系: 基础研究在很大程度上反映了一个国家的科技水平, 没有基础研究, 临床科研就失去了支撑和后劲, 但仅有基础研究是不够的, 因为最终目的还是要解决临床实际问题。因此正确把握两者的关系至关重要。为此, 建立国家政府部门的客观调控机制被有必要²⁴。

6. 加强流行病学资料的搜集和整理: 只有掌握比较准确的流行病学资料, 基础研究才能找准重点和方向, 也才能有针对性地进行临床研究。在这一方面, 我国与发达国家还有很大差距, 应该引起广大

育上的高度重视。

7. 充分认识高新技术在创面愈合研究领域中的重要性。实践证明,生物医学研究的进展在很大程度上取决于技术手段和分析方法的进步,创面愈合研究也不例外^[25]。随着细胞生物学、分子生物学、基因工程、组织工程、干细胞技术的不断改进,创面愈合研究水平也将不断深入。Connon 等^[26]采用 X 线衍射技术对愈合过程中胶原结构的排列进行研究就是一个很突出的例子。

参 考 文 献

- 1 付小兵,程颢,盛志勇. 有关创伤修复与组织再生的现代认识. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 67 - 68.
- 2 Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997, 276: 75 - 81.
- 3 贾永宇,陈曦. 重视创伤愈合研究,迎接新世界挑战. 西北国防医学杂志, 1999, 20: 242 - 243.
- 4 付小兵,王德文,主编. 现代创伤修复学. 北京:人民军医出版社, 1999. 162 - 165.
- 5 邢磊,李大增,王徽宇,等. 表皮生长因子与碱性成纤维细胞生长因子促进创面修复的比较研究. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 340 - 343.
- 6 Nugent MA, Iozzo KV. Fibroblast growth factor-2. *Int J Biochem & Cell Biology*, 2000, 32: 115 - 120.
- 7 胡大海,陈曦. 基质金属蛋白酶在皮肤创面愈合中的作用. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 317 - 320.
- 8 程颢,付小兵,盛志勇,等. 碱性成纤维细胞生长因子对大鼠创伤创面中基质金属蛋白酶及其抑制剂的影响. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 336 - 339.
- 9 周宏榜,谭谦. 皮肤组织工程学研究进展. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 56 - 59.
- 10 贾永宇,陈曦. 基因治疗在伤口愈合中的应用. 中华创伤杂志, 2002, 40: 62 - 64.
- 11 Supp DM, Supp AP, Bell SM, et al. Enhanced vascularization of

- cultured skin substitutes genetically modified to overexpress vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol*, 2000, 114: 5 - 13.
- 12 Jeschke MC, Barrow RE, Hawkins HK. Biodistribution and feasibility of non-viral IGF-I gene transfers in thermally injured skin. *Lab Invest*, 2000, 80: 151 - 158.
- 13 Margolis DJ, Crombleholme T, Herlyn M. Clinical protocol; phase I trial to evaluate the safety of H5020 CMV PDGF B for the treatment of a diabetic insensate foot ulcer. *Wound Rep Reg*, 2000, 8: 480 - 493.
- 14 付小兵,李建福,盛志勇. 表皮干细胞:实现创面由解剖修复到功能修复飞跃的新策略. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 5 - 7.
- 15 韩军涛,陈曦,张晓辉,等. 胎鼠表皮干细胞的分离培养及毛囊再生研究. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 8 - 11.
- 16 Xiaohong F, Xiaoqing S, Xiaokun L, et al. Dedifferentiation of epidermal cells to stem cells in vivo. *Lancet*, 2001, 358: 1067 - 1068.
- 17 陆树良,廖镇江,向军,等. 深二度烧伤创面伤后 24 小时内闭锁的临床观察. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 326 - 328.
- 18 肖自张,黄晓元. 带血管筋膜瓣移植修复烧伤坏死管状管的实验研究. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 329 - 331.
- 19 王强,彭毅志. 小鼠骨髓未成熟树突状细胞体外扩增及鉴定. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 332 - 335.
- 20 Davidson JD, Mustoe TA. Oxygen in wound healing: more than a nutrient. *Wound Rep Reg*, 2001, 9: 175 - 177.
- 21 Bonomet S, Davidson JD, Yu Y, et al. Hyperbaric oxygen as a signal transducer; upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO₂ and PDGF. *Undersea Hyper Med*, 1998, 25: 211 - 216.
- 22 贾永宇,陈曦,王跃民,等. 高氧液治疗缺血性心肌功能的研究. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 272 - 274.
- 23 胡晓辉,陈忠,孙永华,等. 高氧平衡盐溶液对烧伤大鼠肝脏损害的保护作用. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 148 - 151.
- 24 Lindblad WJ. Welcom guidance from the food and drug administration. *Wound Rep Reg*, 2001, 9: 257.
- 25 Lindblad WJ. Methodological advances in tissue repair research. *Wound Rep Reg*, 2003, 11: 1.
- 26 Connon CJ, Meek KM. Organization of corneal collagen fibrils during the healing of trephined wounds in rabbits. *Wound Rep Reg*, 2003, 11: 71 - 78.

(收稿日期: 2003 - 08 - 12)

(本文编辑: 罗 勤)

· 经验交流 ·

生物敷料 A 包扎电烧伤创面 21 例

王忠新

1996 年 5 月 ~ 2000 年 8 月笔者单位共收治电烧伤患者 38 例,烧伤面积为 8% ~ 10% TBSA,深 II 度。其中 21 例患者清创后用生物敷料 A (威海华特保健品有限公司,批号: 960301,980906) 包扎创面 (A 组), 17 例用洗必泰纱布包扎 (B 组)。两组患者全身情况及局部伤情差异无显著性意义 (P > 0.05)。

创面用 1:1 000 新洁尔灭,等渗盐水清创后, A 组用生物敷料 A 覆盖; B 组用 1:2 000 洗必泰纱布覆盖,均再用无菌敷料包扎。换药 1 次/2 d,清创至局部无坏死组织后,对创面行植皮或皮瓣修复。经过上述处理, A 组感染 1 例

(4.7%), B 组感染 4 例 (23.5%)。符合植皮或皮瓣修复条件的时间: A 组平均 6 d, B 组 10 d, 组间比较差异有显著性意义 (P < 0.05)。

讨论 电烧伤的清创常需几次才会彻底,清创后的创面需要善保护,以防感染引起组织再损伤。生物敷料 A 是以胶原纤维、黏蛋白、类黏蛋白、微量元素构成的生物蛋白膜,对创面的保护作用可能与下列因素有关: (1) 结构致密,有生物膜屏障作用。 (2) 内含防腐剂二甲基亚砷,具有广谱杀菌作用,对组织无损伤。 (3) 减少创面渗出和积液。 (4) 创面湿润,健康组织不易坏死。

(收稿日期: 2001 - 01 - 02)

(本文编辑: 苟学萍)

作者单位: 251500 德州,临邑县人民医院烧伤科