

皮肤再生医疗技术在创面修复中的基础与临床应用研究^①

唐乾利¹, 李杰辉², 贺全勇³, 王洪生⁴, 黄许森¹, 王克净², 莫小强¹,
黄衍强¹, 吴标良¹, 周薇², 王丽⁵, 王露瑶¹

- (1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000;
2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001;
3. 中南大学湘雅三医院, 湖南 长沙 410013;
4. 北京美宝烧伤创疡研究所, 北京 100020;
5. 广西中医药研究院, 广西 南宁 530023)

摘要: 慢性皮肤溃疡是临床常见病、多发病, 临床上易诊断难治疗, 随着老龄化社会的到来, 其发病率呈逐年上升趋势。该文通过评述近年来创面修复的基础与临床研究进展, 结合课题组的系列研究, 发现皮肤再生医疗技术在创面修复中的研究相对比较系统深入, 基础研究取得阶段成果, 临床应用广泛, 疗效肯定, 具有很好的发展前景。

关键词: 皮肤再生医疗技术; 创面修复; 皮肤溃疡; 基础研究; 临床研究

中图分类号: R632.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2015)01-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.01.001

Basic and clinical research of skin regenerative medical technique (MEBT/MEBO) in wound repair

Tang Qianli¹, Li Jiehui², He Quanyong³, Wang Hongsheng⁴, Huang Xusen¹, Wang Kejing²,
Mo Xiaoliang¹, Huang Yanqiang¹, Wu Biao-liang¹, Zhou Wei², Wang Li⁵, Wang Luyao¹

- (1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;
3. The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan, China;
4. Beijing Meibao Burn Ulcer Research Institute, Beijing 100020, China;
5. Guangxi Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Chronic skin ulcer is one of common and frequently encountered diseases in the clinic. It's easy to be diagnosed but difficult to be cured. With aging population is becoming increasingly serious, the incidence rate of chronic skin ulcer shows an upward trend year by year. We commentated on recently basic and clinical research progress of wound repair in addition to a series of study results from our research group, and found that skin regenerative medical technique(MEBT/MEBO) in the fields of wound repair study is relatively systemic and goes in depth. The basic research of MEBT/MEBO has obtained staggered results, which is widely used in clinic, proven to be effective, and deserved to be popularized in clinic.

Key words: skin regenerative medical technique; wound repair; skin ulcer; basic research; clinical research

^① **基金项目:** 国家自然科学基金项目(30860356、81360547、81302975);“十一五”国家科技支撑计划项目(2007BAI07A17-03);广西自然科学基金重点项目(2013GXNSFDA019020);广西自然科学基金面上项目(2014GXNSFAA118135);广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 0719006-3-8、桂科产 0815010-7H、桂科攻 14124004-1-2)

皮肤创面修复是最古老、最基础的人类医学问题之一。体表慢性难愈合创面对患者的生活和工作质量造成了极大的危害,是现代社会影响人们生活和工作质量的一个重要并发症。本文试图对创面修复的基础与临床应用研究作一综述,尤其是重点介绍皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)的研究现状,以期抛砖引玉。

1 体表慢性难愈合创面概述

体表慢性难愈合创面,俗称溃疡,也称慢性皮肤溃疡、慢性伤口或慢性创面,常与多种疾病伴行且随着这些疾病的恶化而恶化,临床上由于其病因、发病机制的复杂性,目前尚无确切统一的定义,国际创伤愈合学会对于慢性伤口定义为^[1]:无法通过正常有序而及时的修复过程达到解剖及功能上的完整状态,临床上指因各种原因形成的创面,经过 1 个月以上治疗不能愈合,并且也无愈合倾向者,常常是二期愈合的伤口。我国 3 万余例外科住院患者的资料显示^[2],因创面治疗需要住院者占 1.5%~3.0%,其中糖尿病性溃疡占 33%、创(烧)伤及感染所致的溃疡占 24%、压迫性溃疡占 10%。这种创面病因谱与西方发达国家基本一致,基本上反映了我国的实际情况。主要包括糖尿病性溃疡、创伤性溃疡、压迫性溃疡、血管性溃疡以及神经性溃疡等。尽管慢性溃疡创面不会立即威胁生命,却能导致多种并发症,严重影响患者生活质量和后期康复,是现代社会影响人们生活和工作质量的一个重要并发症,已引起各国医疗界的高度重视。

2 创面修复机制研究

创面修复是一个复杂而有序的生物学过程,包括炎症反应期、组织增殖期和重塑期三个主要阶段,各阶段相互影响、相互交叉。组织损伤后,机体即刻通过受损的血管和血小板释放多种生长因子、细胞因子进行修复。血管破裂,血液和细胞渗出诱发凝血过程,血凝块成为微生物入侵的屏障,为浸润细胞的基质和生长因子提供存储库。创伤初期机体免疫系统被激活,引起中性粒细胞浸润,产生多种蛋白水解酶和大量氧自由基以吞噬细菌、清除坏死组织。随后单核细胞浸润,并在组织中转化为巨噬细胞。巨噬细胞一方面防御创面微生物,吞噬细胞碎片清洁创面,另一方面分泌细胞因子、生长因子等生物活性物质,趋化修复细胞,刺激细胞分裂增殖,促进新生血管化及肉芽生成等,使修复过渡到组织增殖期。上皮化后,细胞增殖及新生血管化停止,瘢痕组织形成^[3-4]。

创面修复过程中,细胞、细胞外、血管等相关炎症介质、细胞生长因子及生物学信号等在机体的调控下呈现高度的协调性、有序性、完整性和网络性,凡是影响创面修复的因素都可能导致愈合过程的一个或多个

阶段被干扰,不能以正常的生物学步骤有序进行,使得创面长期不愈。因此创面治疗中对相关细胞因子、生长因子[如血小板源性生长因子(PDGFs)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGFs)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGFs)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等]及信号传导通路(如 Wnt/ β -catenin 信号通路^[5]、MAPK 信号通路等^[6])的调控至关重要。

3 创面修复临床治疗概况

目前促进创面愈合的治疗方法很多,包括西药和中药、传统敷料和新型敷料、皮肤及细胞膜片移植等,近年来随着细胞因子、生长因子、基因工程、组织工程及干细胞等技术在溃疡创面的应用^[7-9],临床治疗取得了很大的进展。生长因子是能发挥刺激和诱导创面细胞增殖、分化,维持细胞存活等生物效应的一类蛋白质,目前研制成功的包括表皮细胞生长因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子、碱性成纤维细胞生长因子及血小板源性生长因子等,可促进创面的修复与组织再生,但这些生长因子多为外源性,由于机体环境的影响,临床应用中易降解失活,达不到预期疗效;组织工程技术中所用的人工皮肤包括人工表皮、人工真皮及复合皮,应用于大面积缺损创面的早期覆盖和后期整形具有很好效果,但缺乏汗腺、毛囊及皮脂腺等皮肤附属器和色素细胞,具有较大弱点;干细胞和基因治疗是目前创面修复研究的热点,可促进创面愈合、改善愈合后功能,具有广阔的应用前景,但目前多数还处于动物试验基础阶段或小样本临床应用,其安全性、有效性及社会伦理方面的争议尚待进一步研究探讨。

中医药治疗创面损伤有着独特优势,慢性创面属中医学“溃疡”范畴,其理论基于中医整体观念,有确切的病因病机和辨证论治方法。所谓“邪之所凑,其气必虚”,中医学认为邪毒侵袭、正气损伤是溃疡形成的必备因素,将其发病机制归纳为湿热留恋、瘀血凝滞经络,治疗当以祛腐生肌、偎脓长肉、活血化瘀等,其中祛腐和生肌为基本原则。中医治疗皮肤创面重在局部外用,多以膏剂、凝胶剂、油剂及散剂等为主,其促进创面愈合的作用机制研究也在不断深入,部分已进入分子水平^[10-13],其中研究较深入的是皮肤再生医疗技术^[14-15]。

4 MEBT/MEBO 在创面修复中的基础研究与临床应用

MEBT/MEBO 由湿润暴露疗法(MEBT)和湿润烧伤膏(MEBO)组成,一是实现以液化方式无损伤地排除烧伤坏死组织;另一个是创造有利于再生的环境,利用人体再生潜能,实现皮肤再生式创面愈合。目前广泛应用于各种皮肤溃疡创面的修复,尤其是慢性溃

疡创面^[6,14-18]。是当代中西医结合外治烧伤创疡的重要方法之一,其关键技术环节是通过液化排除创面坏死组织(祛腐),培养再生残存皮肤组织(生肌),最终修复愈合溃疡创面。唐乾利课题组自 1999 年起将该技术首次引进广西应用于临床治疗烧伤^[19-20],自 2001 年开始课题组将该技术创造性地应用于烧伤以外的其他慢性溃疡(包括糖尿病性溃疡、神经性溃疡、压疮、下肢静脉性溃疡、动脉缺血性溃疡等)创面的治疗,并进行了系统的作用机制研究^[21-24]。在多项国家自然科学基金和省部级科研课题的资助下,在国内率先对 MEBT/MEBO 在创面修复中的基础与临床应用进行了系列研究,在“转化医学”理念引导下,基础研究服务并指导临床,通过建立大鼠慢性难愈合创面模型,观察 MEBT/MEBO 对模型创面愈合情况、创面超微结构改变及创面组织生长因子、信号通路表达的影响^[25-27]。研究表明 MEBO 可显著提高创面肉芽组织中 VEGF、bFGF、EGF mRNA 的表达水平,增强 β -catenin mRNA 含量,抑制 Smad3 mRNA 水平,提高 MAPKK、c-myc mRNA 的表达水平,促进创面成纤维细胞的分裂增殖及新生毛细血管的增殖,抑制创面细胞凋亡,有效改善创面局部的微环境,防止微血栓生成,调节创面修复基质的形成,提高创面局部免疫功能,从而调节和加快创面愈合的生理进程,促进肉芽组织形成,加速创面愈合^[6,15,27-29]。唐乾利课题组系统进行了 MEBT/MEBO 在慢性创面修复中的基础与临床应用研究,阐明了 MEBT/MEBO 促进溃疡创面修复及组织再生的药物部分作用靶点,为中医药“祛腐生肌”防治皮肤溃疡提供理论依据和可资借鉴的研究思路^[6,14-15,30]。同时制定出 MEBT/MEBO 临床应用规范及其在多学科创面修复的临床应用^[31]。

5 创面修复的研究展望

目前对皮肤创面修复的研究取得了一定进展,已由大体水平、细胞水平进入到分子水平,由宏观深入到微观,由验证性研究走向创新性研究,但由于溃疡病因的多样性,病程一般较长,愈合机制比较复杂,是多因素、多层次、多途径作用的过程,因此目前的研究也只是冰山一角。创面修复是一个多学科、系统、复杂的工程,创面局部处理至关重要,除皮肤再生医疗技术外,一些新的方法与技术也在临床上广泛应用,如封闭负压技术^[32]等。由于慢性皮肤溃疡本身及其背景情况的复杂性,在治疗中,往往需要整形外科学、营养学、传染病学、护理学、物理疗法、介入放射学、麻醉学、药理学、手足外科学、血管外科学和普通外科学的共同参与。在实施治疗过程中,要把各种病因综合起来,同时,考虑患者的个体需求,从众多可接受的治疗方案中选择最适宜的方案并制订出治疗计划,使每项治疗计

划都是在对患者有利或有害以及治疗成本方面反复权衡后产生。还要形成患者的合理预期,医患合作,减少纠纷的发生。

MEBT/MEBO 立足中西医结合理论,秉承整体观念,创造一种既利于创面修复,同时又不破坏正常组织修复进程的生理环境,通过多靶点、多途径整合发挥治疗作用,是目前治疗烧伤创疡等的重要治疗方法,具有广阔的发展前景。因此,我们应在发扬中西医结合优势的同时,借助于现代分子生物学技术,对中西医结合促进创面生理性修复及组织再生的机制进行更加深入的系统研究,为体表皮肤溃疡治疗的发展谱写新的篇章。当然慢性皮肤溃疡需要一个长期连续的诊疗和护理过程,需要加强临床各学科专业间的相互合作,规范操作。同时还需和患者及其家属沟通,制定个体化诊疗计划,提高患者对该疾病的认识及自我警觉性,从而树立战胜疾病的信心。在今后的研究过程中,应把握好基础研究和临床科研的关系。只有把两者紧密结合,加速新产品的开发和应用,创伤愈合研究才能真正走上健康发展的轨道。笔者旨在通过总结、继承古人的思想和经验,结合现代成果,通过辨病与辨证、宏观与微观相结合、中医与西医相结合的方法(如 MEBT/MEBO),在病理生理、治疗机制、活性敷料、新适宜技术等领域提出新方法、新思维、新概念、新理论。从而探索提高皮肤溃疡疗效的正确途径和疗法,为中西医结合治疗慢性皮肤溃疡谱写新的篇章。

参考文献:

- [1] 中华医学会创伤学分会组织修复专业委员会(组). 慢性伤口诊疗指导意见(2011 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:2.
- [2] 付小兵. 糖尿病足及其相关慢性难愈合创面的处理[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2013:3.
- [3] 付小兵. 慢性难愈合创面防治理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:119.
- [4] 薛亮,刘旭盛. 巨噬细胞在创面愈合中的作用研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2013,29(1):62-64.
- [5] 韩昌鹏,姜文成,李福伦,等. Wnt 信号通路与创面愈合[J]. 中国美容医学,2012,21(7):1257-1260.
- [6] 唐乾利,黄欣,王宇,等. 湿润暴露疗法/湿润烧伤膏治疗慢性难愈合创面的超微病理及丝裂原活化蛋白激酶激酶和 c-myc mRNA 表达的机制研究[J]. 中国全科医学,2015,18(3):294-299.
- [7] 张兆新,吕磊,刘小龙,等. 重组人表皮生长因子凝胶在慢性难愈合性溃疡创面中的应用研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(8):2186-2190.
- [8] 钟玳,覃宗升,白慧华,等. 自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病足 8 例[J]. 中国医药导报,2013,10(33):75-77.
- [9] Efrati S, Gall N, Bergan J, et al. Hyperbaric oxygen, ox-

- idative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetic patients [J]. Undersea Hyperb Med, 2009, 36 (1): 1-12.
- [10] 陈默, 周肃陵, 李青, 等. 黄连如意膏外用促进感染性创面愈合的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19 (9): 40-42.
- [11] 李巧芬, 李春深, 李云平, 等. 生肌象皮膏对糖尿病大鼠溃疡肉芽组织中白介素-2 与肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 279-282.
- [12] 郑晨果, 陈念昭, 黄盈, 等. 痔愈喷剂对大鼠创面 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 165-167.
- [13] 许云梅. 中药散剂治疗糖尿病足的观察及护理[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(4): 72-73.
- [14] 李利青, 何晓微, 黄欣, 等. 烧伤皮肤再生医疗技术治疗糖尿病皮肤溃疡机理的总结探析[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2014, 26(1): 38-44.
- [15] Qian-Li Tang, Shan-Shan Han, Jing Feng, et al. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF [J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9 (4): 1277-1282.
- [16] 何仁亮, 余志和, 王洪生, 等. 自体微粒种植技术配合 MEBO 治疗糖尿病皮肤慢性溃疡的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3): 299-301.
- [17] 赵亲寿. 美宝湿润烧伤膏 (MEBO) 治疗褥疮 32 例体会 [J]. 医学信息, 2010, 5(12): 3705-3706.
- [18] 莫伟强, 莫东, 饶贵云, 等. 湿润烧伤膏在急诊创伤中的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(13): 16-18.
- [19] 唐乾利, 李峰, 张力, 等. 皮肤再生医疗技术治疗颜面部深 II 度烧伤临床体会[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2001, 13 (4): 227-229.
- [20] 唐乾利, 张力, 陈永翀, 等. MEBT/MEBO 治疗各类烧伤 2031 例[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2004, 16(2): 98-101.
- [21] 李杰辉, 张力, 唐乾利, 等. 湿润烧伤膏治疗神经性溃疡临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 1095-1096.
- [22] 李杰辉, 王丽, 杜娟娟, 等. 湿润烧伤膏对糖尿病足患者溃疡创面凋亡基因 Bcl-2 和 Bax 的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1616-1617.
- [23] 王洪生, 徐礼笑子, 李碧锦, 等. 烧伤创疡再生医学与疗法治疗 46 例 IV 期压疮疗效分析[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2014, 26(6): 429-432.
- [24] 吴标良, 唐乾利, 冯烈, 等. 糖尿病足部免疫表达和烧伤皮肤再生医疗技术干预治疗影响[J]. 上海医学, 2014, 37(7): 69-72.
- [25] 唐乾利, 付军, 狄钾骐, 等. MEBT/MEBO 对大鼠慢性难愈合模型创面病理学改变影响的实验研究[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2011, 23(4): 286-293.
- [26] 狄钾骐, 唐乾利, 敖小青, 等. MEBT/MEBO 对大鼠 III° 烧伤创面肉芽组织病理学改变的实验研究[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(10): 170-172.
- [27] 唐乾利, 郭璐, 王权胜, 等. MEBO/MEBT 对血管内皮细胞粗面内质网影响的实验研究[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2010, 22(4): 252-257.
- [28] 唐乾利, 李利青, 何晓微, 等. MEBT/MEBO 对糖尿病足溃疡创面愈合中 smad3、 β -catenin mRNA 表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2014, 26(5): 331-341.
- [29] 唐乾利, 韩珊珊, 付军, 等. MEBT/MEBO 对皮肤创面愈合过程中 VEGF、bFGF、EGF mRNA 表达影响的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 597-601.
- [30] 吴标良, 唐乾利, 冯烈, 等. 烧伤皮肤再生医疗技术治疗糖尿病足部溃疡的系统评价[J]. 中国全科医学, 2014, 17(32): 3851-3854.
- [31] 唐乾利. 烧伤皮肤再生医疗技术临床应用规范[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 1.
- [32] 荣志东, 王凌峰. 封闭负压技术治疗慢性难愈性创面的临床观察[J]. 中华全科医学, 2013, 11(1): 29-31.

收稿日期: 2015-01-10