

烧伤创疡再生医疗技术联合自体纳米脂肪在慢性难愈合创面中的应用

研究

殷东京 赵贤忠 孙记燕 葛永亮 石书宏 程慧 姜浩 冯亮

基金项目：2017年中国红十字基金会徐荣祥再生生命公益基金科研项目(2017-07)；南通市前沿与关键技术创新-新型临床诊疗技术攻关科技计划项目(qyz15085)

作者单位：226006 江苏 南通，南通市第三人民医院烧伤整形外科（殷东京，赵贤忠，孙记燕，葛永亮，姜浩，冯亮）；226005 江苏 南通，南通市第四人民医院外科（石书宏）；225000 江苏 扬州，扬州瑞和护理康复医院（程慧）

通讯作者：赵贤忠，Email：954023305@qq.com

【摘要】目的 探究烧伤创疡再生医疗技术(meist exposed burn therapy/meist exposed burn ointment, MEBT/MEBO)联合自体纳米脂肪治疗慢性难愈合创面的临床疗效。**方法** 选取2016年6月—2018年8月南通市第三人民医院、南通市第四人民医院及扬州瑞和护理康复医院收治的30例慢性难愈合创面患者作为研究对象，每例患者选择2处相似创面或同一创面均分后按照随机数字表法随机分为试验组（30处创面）与对照组（30处创面）进行随机自身对照，其中对照组创面采用MEBT/MEBO治疗，试验组在对照组治疗的基础上加用纳米脂肪治疗，对比观察两组创面的愈合速度及愈合质量。**结果** 试验过程中，因故退出者3例，因依从性较差而影响方案实施或数据采集者6例，最终按照课题设计要求完成试验者21例。治疗4周后，21例患者创面中试验组总有效率为95.2%、愈合率为 $(88.5 \pm 12.2)\%$ ，明显优于对照组的总有效率61.9%、愈合率 $(56.3 \pm 21.2)\%$ ， P 均 <0.01 ，差异具有统计学意义；治疗8周后，21例患者创面中试验组显效率为95.2%、愈合率为 $(98.1 \pm 1.8)\%$ ，明显优于对照组的显效率66.7%、愈合率 $(85.9 \pm 15.3)\%$ ， P 均 <0.05 ，差异具有统计学意义；最终21例患者创面均完全愈合，其中试验组创面愈合时间为 $(36.7 \pm 16.2)d$ ，明显优于对照组的创面愈合时间 $(62.4 \pm 25.2)d$ ， $P<0.01$ ，差异具有统计学意义；出院后随访2个月，所有患者愈后皮肤均无明显增生性瘢痕形成，溃疡无复发。**结论** MEBT/MEBO联合自体纳米脂肪治疗慢性难愈合创面，可明显改善创面的愈合能力，提高愈合速度和愈合质量，疗效显著，且操作简便，是一种比较理想的慢性难愈合创面的治疗方法。

【关键词】慢性难愈合创面；烧伤创疡再生医疗技术；湿润烧伤膏；纳米脂肪；疗效

【标示符】doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2019.01.000

【文章类型】临床研究

慢性难愈合创面多因患者年龄较大、基础疾病较多、营养不良、创面反复感染、血液循环不良等导致创面潜能再生细胞不足或无法激活所致，治疗较为棘手^[1-3]。近年，研究学者鉴于烧伤创疡再生医疗技术 (moist exposed burn therapy/moist exposed burn ointment, MEBT/MEBO) 具有激活创面潜能再生细胞，促进创面愈合的作用，将其应用于了慢性难愈合创面的治疗，取得了较为满意的临床疗效^[4-7]，但由于慢性难愈合创面局部潜能再生细胞不足，存在疗程较长的弊端。为此，笔者鉴于纳米脂肪内富含脂肪源性干细胞等多种成分，具有再生的潜能^[8-10]，遂于本研究中将其与 MEBT/MEBO 联合应用于了慢性难愈合创面的治疗，以期为慢性难愈合创面的治疗探寻一种较为理想的治疗方法，现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 8 月南通市第三人民医院、南通市第四人民医院及扬州瑞和护理康复医院收治的 30 例慢性难愈合创面患者，年龄 19~85 岁，有 2 处以上创面者 12 例、1 处创面者 18 例，创面病因主要为静脉功能不全、创伤、淋巴水肿、烧伤、瘢痕、长期压迫、患有糖尿病等。

1.2 纳入标准

(1) 患有治疗 2 个月以上未愈合也无明显愈合倾向的创面者，其中糖尿病患者空腹血糖控制在正常范围内，血管源性溃疡患者病变血管未完全闭塞或闭塞后已再通，放射性溃疡患者已结束放射治疗；(2) 对本研究知情，并自愿签署知情同意书者。

1.3 排除标准

(1) 创面合并重度感染者；(2) 患有多器官功能衰竭者；(3) 妊娠期妇女；(4) 患有白塞氏病、严重贫血、克隆氏病、急性感染性疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤者；(5) 近 3 个月内使用过皮质类固醇、免疫抑制剂及抗肿瘤类药物治疗者；(6) 对本研究所用药物成分过敏者；(7) 患有精神疾病，不配合治疗者。

1.4 剔除标准

(1) 试验过程中因故退出者；(2) 依从性较差，影响治疗方案实施或数据采集者。

2 方法

2.1 治疗方法

每例患者选择 2 处相似创面或同一创面均分后按照随机数字表法随机分为试验组（30 处创面）与对照组（30 处创面）进行自身对照，其中对照组创面于清创后均匀涂抹湿润烧伤膏（moist exposed burn ointment, MEBO），并依次覆盖（潜腔予以填塞）MEBO 药纱及无菌敷料包扎，每天换药 1 次，直至创面愈合；试验组创面于清创后均匀涂抹 MEBO，并依次覆盖（潜腔予以填塞）MEBO 药纱及无菌敷料包扎，每天换药 1 次，待创面无坏死组织及感染后，以 0.2 mL/cm^2 为准将纳米脂肪（制作方法如下）注射至创周及创面基底，并继续采用 MEBO 换药治疗（方法同上），直至创面愈合。

纳米脂肪的制备：供脂区注射肿胀液麻醉 10 min 后，用连以 20 mL 注射器且侧孔孔径为 1 mm 的抽脂针于人工负压下呈放射状抽吸脂肪颗粒；抽吸后，注射器直立静置 20 min，排净肿胀液；将排净肿胀液的脂肪颗粒经孔径为 0.5 mm 的滤网过滤后，将脂肪滤液置于经 2 个 20 mL 注射针筒连接的 3 通管内快速对打 30 次，进行机械乳化；乳化后，再次用孔径为 0.5 mm 的滤网过滤，得到脂肪滤液后备用^[8-9]。

2.2 观察指标及疗效判定标准

对比观察治疗 4、8 周后的创面愈合情况及创面愈合时间。其中，创面愈合率 $\geq 80\%$ 记为显效，创面愈合率 $\geq 50\%$ 且 $< 80\%$ 记为有效，创面愈合率 $< 50\%$ 记为无效；总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ ；显效率 = 显效例数 / 总例数 $\times 100\%$ ；创面愈合率 = (治疗前创面面积 - 治疗后创面面积) / 治疗前创面面积 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，其中计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验或 t' 检验；计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验或秩和检验；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

试验过程中，因故退出者 3 例，因依从性较差而影响方案实施或数据采集者 6 例，最终按照课题设计要求完成试验者 21 例。

治疗 4 周后，21 例患者创面中试验组显效 16 处、有效 4 例处、无效 1 处、总有效率为 95.2%、愈合率为 $(88.5 \pm 12.2)\%$ ，对照组显效 8 处、有效 5 处、无效 8 处、总有效率为 61.9%、愈合率为 $(56.3 \pm 21.2)\%$ ，两组创面治疗情况及愈合率对比， P 均 < 0.01 ，差异具有统计学意义；治疗 8 周后，21 例患者创面中试验组显效 20 处、有效 1 处、显效率为 95.2%、愈合率为 $(98.1 \pm 1.8)\%$ ，对照组显效 14 处、有效 7 处、显效率为 66.7%、愈合率为 $(85.9 \pm 15.3)\%$ ，

两组创面显效率及愈合率对比, P 均 <0.05 , 差异具有统计学意义; 最终 21 例患者创面均完全愈合, 其中试验组创面愈合时间为(36.7±16.2) d, 对照组创面愈合时间为(62.4±25.2) d, 两组对比, $P<0.01$, 差异具有统计学意义(表 1-2); 出院后随访 2 个月, 所有患者愈后皮肤均无明显增生性瘢痕形成, 溃疡无复发。

表 1 两组创面临床疗效对比(例, %)

组别	例数	治疗 4 周后			治疗 8 周后		
		显效	有效	无效	总有效率	显效	有效
试验组	21	16	4	1	95.2	20	1
对照组	21	8	5	8	61.9	14	7
mann-whitney U 值		123.000					
Z 值		-2.752					
χ^2 值		-					
P 值		0.006					

注: 治疗 4 周后, 两组创面治疗情况对比, $P<0.01$, 差异具有统计学意义; 治疗 8 周后, 两组创面显效率对比, $P<0.05$, 差异具有统计学意义

表 2 两组创面愈合率及愈合时间对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	创面愈合率(%)		愈合时间(d)
		治疗 4 周后	治疗 8 周后	
试验组	21	88.5±12.2	98.1±1.8	36.7±16.2
对照组	21	56.3±21.2	85.9±15.3	62.4±25.2
t' 值		6.033	3.629	3.931
P 值		0.000	0.001	0.000

注: 治疗 4、8 周后两组创面愈合率及创面愈合时间对比, P 均 <0.01 , 差异具有统计学意义

4 讨论

临床研究证实, MEBT/MEBO 是治疗慢性难愈合创面行之有效的方法之一, 可通过激活创面潜能再生细胞明显提高慢性难愈合创面的愈合速度及愈合质量, 但由于慢性难愈合创面因感染等原因致使潜能再生细胞不足, 在采用其治疗的过程中存在疗程较长的弊端。为此, 笔者鉴于纳米脂肪内富含脂肪源性干细胞等多种成分, 具有再生的潜能, 遂于本研究中将其与 MEBT/MEBO 联合应用于了慢性难愈合创面的治疗。结果显示, 治疗 4 周后, 顺利完成试验的 21

例患者创面中试验组总有效率为 95.2%、愈合率为 (88.5±12.2) %，明显优于对照组的总有效率 61.9%、愈合率 (56.3±21.2) %， P 均<0.01，差异具有统计学意义；治疗 8 周后，21 例患者创面中试验组显效率为 95.2%、愈合率为 (98.1±1.8) %，明显优于对照组的显效率 66.7%、愈合率 (85.9±15.3) %， P 均<0.05，差异具有统计学意义；最终 21 例患者创面均完全愈合，其中试验组创面愈合时间为 (36.7±16.2) d，明显优于对照组的创面愈合时间 (62.4±25.2) d， P <0.01，差异具有统计学意义；出院后随访 2 个月，所有患者愈后皮肤均无明显增生性瘢痕形成，溃疡无复发。即，MEBT/MEBO 联合自体纳米脂肪可有效促进慢性难愈合创面的愈合，其作用机理可能如下。

研究证实，脂肪中含有的间充质干细胞 (ADSCs) 具有体外增生、多重分化及分泌血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (bFGF)、肝细胞生长因子 (HGF) 等具有促进创面愈合作用的细胞因子等潜能^[11-13]，经皮内注射后可通过调节免疫及炎症反应、促进血管重建等方式促进皮肤创面的修复^[14-17]，尤其是纳米脂肪经机械乳化及细胞筛过滤后去除了大量成熟脂肪细胞，显著提高了多能分化活性细胞的密度，增加了其促进组织再生的能力，且研究发现，纳米脂肪经体外培养后，可见大量脂肪来源间充质干细胞的增殖，与常规酶消化法处理后得到的脂肪来源间充质干细胞相似，即纳米脂肪的应用实际近似于 ADSCs 的应用^[10]。加之，MEBO 内含有的有效成分可激活细胞的再生潜能，并为其增殖、分化提供充足的碳水化合物、脂肪酸、氨基酸、维生素等营养成分，显著促进了创面血管的再生及肉芽组织与上皮组织的生成，加快了创面的生理再生进程^[18-21]。即两者联合应用，纳米脂肪补充了创面缺乏的潜能再生细胞或干细胞，MEBT/MEBO 为纳米脂肪中含有的充质干细胞创造了生理性的再生环境，进而提高了慢性难愈合创面的愈合速度。另外，MEBO 内含有的有效成分还可抑制成纤维细胞过度分化增殖，防止胶原蛋白黏多糖过量合成与分泌，促使皮肤缺损创面修复早期上皮细胞和纤维细胞即按 1:4 的比例生长，从而减少瘢痕组织的形成，提高创面的愈合质量。

综上所述，MEBT/MEBO 联合自体纳米脂肪可有效促进慢性难愈合创面的愈合，减少瘢痕组织的形成，提高慢性难愈合创面的愈合速度及愈合质量，疗效显著，且操作简便，是一种比较理想的慢性难愈合创面的治疗方法。值得注意的是，慢性难愈合创面的基础研究和治疗虽已取得了一定的进展，但如何根据创面组织中 β 1 整合素、角蛋白 19 (K19) 等的变化规律采用针对性的治疗方案等问题仍需进一步深入研究探讨。

参考文献

- [1] Guest JF, Ayoub N, Mcilwraith T, et al. Health economic burden that wounds impose on the national health service in the UK[J]. BMJ Open, 2015, 5(12): e009283.
- [2] 阳超, 黄宗伟, 陆锡韬, 等. 封闭式负压吸引联合人工真皮和自体薄层皮片治疗难愈性创面 20 例临床观察[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(6): 975-977.
- [3] Marck REI, Gardien KL, Stekelenburg CM, et al. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: a randomized, double-blind, intra-patient controlled study[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(4): 712-720.
- [4] 徐荣祥. 烧伤治疗大全[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2008: 9-12, 51-67, 199-216.
- [5] 赵贤忠, 孙记燕, 葛永亮, 等. 皮肤原位再生医疗技术在烧伤创面修复及瘢痕防治中的临床转化应用[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2016, 28(2): 81-96.
- [6] 徐荣祥. 创疡治疗大全[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 65-83.
- [7] 唐乾利. 烧伤皮肤再生医疗技术临床应用规范[J]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 107-118, 152-157.
- [8] Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications[J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 132(4): 1017-1026.
- [9] 黄惠真, 李伟, 许鹏, 等. 纳米脂肪改善裸鼠光老化皮肤质地的实验研究[J]. 组织工程与重建外料杂志, 2016, 12(4): 212-216.
- [10] 高景恒, 袁继龙, 石杰, 等. 二论脂肪移植的当今与未来[J]. 中国美容整形外科杂志, 2015, 26(5): 318-320.
- [11] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells[J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(12): 4279-4295.
- [12] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the international federation for adipose therapeutics and science(IFATS) and the international society for cellular therapy(ISCT)[J]. Cytotherapy, 2013, 15(6): 641-648.
- [13] Nie C, Yang D, Xu J, et al. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis[J]. Cell Transplant, 2011, 20(2): 205-216.

- [14] Vériter S, André W, Aouassar N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells in cell therapy: safety and feasibility in different “hospital exemption” clinical applications [J]. PloS One, 2015, 10(10): e139566.
- [15] 董瑶, 董飞君, 李幼华. 脂肪干细胞调节创面炎症反应并促进创面愈合 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(3): 100–103.
- [16] 王白石, 杨红岩, 韩岩. 预注射脂肪干细胞对皮瓣血运影响的实验观察 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(36): 2912–2916.
- [17] 黄伟锋, 姜平. 脂肪干细胞在创面愈合中的研究进展及应用前景 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(1): 208–209.
- [18] 王澍, 葛斌, 唐乾利, 等. MEBT/MEBO 对慢性难愈合创面组织中 EGFR 表达的影响 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2018, 30(1): 1–11.
- [19] 徐荣祥. MEBO-DFU 再生疗法治疗糖尿病足的规范化流程 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015, 27(1): 1–8.
- [20] 王雁. MEBO-DFU 再生疗法治疗糖尿病足临床研究进展 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015, 27(2): 94–107.
- [21] 崔培善, 崔培新, 崔培昂. 湿润烧伤膏对慢性难愈性创面的治疗评价 [J]. 中外健康文摘, 2013(27): 117–118.

(收稿日期: 2018-10-31)