

重组人表皮生长因子凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮治疗深度烧伤患者的效果

王君龙, 韩自铭

(张家港澳洋医院烧伤整形科, 江苏 苏州 215600)

摘要: **目的** 探究重组人表皮生长因子 (rhEGF) 凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮治疗深度烧伤患者的效果及对炎症因子、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 水平的影响, 为临床治疗该疾病提供依据。**方法** 选取 2020 年 2 月至 2021 年 12 月张家港澳洋医院收治的深度烧伤患者 70 例, 按照随机数字表法分为两组, 各 35 例。对照组患者采用创面削痂植皮手术进行治疗, 在此基础上, 观察组患者联合 rhEGF 凝胶、负压封闭引流治疗。均连续治疗 7 d。对比两组患者临床指标, 术前、术后 7 d 血清炎症因子、VEGF、MMP-9 及 TIMP-1 水平, 以及并发症发生情况。**结果** 观察组患者创面恢复时间显著短于对照组, 植皮成活率显著高于对照组 ($P<0.05$), 两组患者手术时间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与术前比, 两组患者术后 7 d 白细胞计数 (WBC)、血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 及 MMP-9 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组; VEGF、TIMP-1 水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组; 观察组患者感染、积液、弹性性水疱、出血发生率均显著低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 采用 rhEGF 凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮术治疗深度烧伤患者, 可以提升治疗效果, 减轻机体炎症反应, 有利于新生血管生成, 促进创面愈合, 且安全性较高。

关键词: 深度烧伤; 重组人表皮生长因子凝胶; 负压封闭引流; 削痂植皮; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1

中图分类号: R622+.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0020.04

Effect of recombinant human epidermal growth factor gel, negative pressure drainage combined with escharectomy and skin grafting on patients with deep burn

WANG Junlong, HAN Ziming

(Department of Burn and Plastic Surgery, Zhangjiagang Aoyang Hospital, Suzhou, Jiangsu 215600, China)

Abstract: Objective To explore the effect of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) gel, negative pressure sealing drainage combined with escharectomy and skin grafting on patients with deep burn and the influence on the levels of inflammatory factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), so as to provide basis for clinical treatment of the disease. **Methods** 70 cases of patients with deep burn admitted to Zhangjiagang Aoyang Hospital from February 2020 to December 2021 were selected and divided into two groups according to the random number table method, 35 cases in each group. The patients in the control group were treated with escharectomy and skin grafting, on this basis, patients in the observation group were treated with rhEGF gel and negative pressure sealing drainage. All patients were treated continuously for 7 days. The clinical indexes, serum levels of inflammatory factors, VEGF, MMP-9 and TIMP-1 before and 7 days after operation, and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results** The wound recovery time of the observation group was significantly shorter than that of the control group, and the survival rate of skin graft was significantly higher than that of the control group; compared with before operation, the level of white blood cell count (WBC), and serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and MMP-9 in the two groups all decreased significantly 7 days after, and the observation group was significantly lower than the control group; the levels of VEGF and TIMP-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group; the incidence of infection, fluid accumulation, elastic blisters and bleeding in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** rhEGF gel, negative pressure sealing drainage combined with escharectomy and skin grafting for patients with deep burn can improve the treatment effect, reduce the inflammatory reaction of the body, be conducive to angiogenesis, and promote wound healing, and which has high security.

作者简介: 王君龙, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 烧伤整形。

Keywords: Deep burn; Recombinant human epidermal growth factor gel; Negative pressure sealing drainage; Escharectomy and skin grafting; Vascular endothelial growth factor; Matrix metalloproteinase-9; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1

深度烧伤患者具有创面深大、难愈合、易感染、慢性出血等特点。由于创面受损严重,可累及多组织系统,创面感染的风险较大,并可伤及深部动静脉血管与神经组织,严重者可发生进行性坏死,危及生命^[1]。临床治疗深度烧伤常采用削痂植皮术,即采取皮刀对受损创面进行物理切除后再进行植皮,可将烧伤坏死组织有效切除,但削痂去除坏死组织的同时也易损伤表皮及其正常组织,将损伤面积扩大,还会引起炎症,延缓创面愈合^[2]。为促进创面愈合,减少感染与瘢痕,有研究显示,在削痂后使用生长因子凝胶与负压封闭引流联合皮片植皮实施植皮修复,通过创面削痂、重组人表皮生长因子(rhEGF)凝胶联合负压封闭引流,即在削痂处理后采用负压封闭引流将残存无活性组织彻底清除,保持创面高活性与高清洁度,减少坏死组织残留,抑制炎症反应^[3-4];外用rHEGF凝胶可强化皮片与创面的愈合,从而限制瘢痕过度生长,有助于组织愈合,提高烧伤患者皮片的有效成活率^[5]。基于此,本研究旨在进一步探究rhEGF凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮治疗深度烧伤患者的效果及对炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年2月至2021年12月张家港澳洋医院收治的深度烧伤患者70例,根据随机数字表法分为两组,各35例。对照组患者中男性16例,女性19例;年龄26~43岁,平均 (34.91 ± 7.43) 岁;体质指数(BMI)21~26 kg/m²,平均 (23.44 ± 1.77) kg/m²;烧伤面积34%~45%,平均 (39.54 ± 4.64) %。观察组患者中男性18例,女性17例;年龄28~43岁,平均 (35.23 ± 7.15) 岁;BMI 22~27 kg/m²,平均 (24.15 ± 1.91) kg/m²;烧伤面积34%~44%,平均 (39.12 ± 4.21) %。对比两组患者的一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《实用烧伤基础与临床》^[6]中关于深度烧伤的诊断标准,且烧伤程度均为Ⅱ级者;无原发性高血压病或糖尿病患者;精神状况良好,可配合治疗者等。排除标准:伴有血液系统疾病或凝血功能障碍者;术前1个月内服用过大量抗生素者;手术禁忌证者等。本研究经院内医院伦理委员会批准,且患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 手术方法 入院后给予患者镇痛与抗感染等对症治疗,监测心率、血压、呼吸、血氧等基本生命体征。对照

组患者采用削痂植皮手术治疗,行硬膜外麻醉,将1 mL盐酸肾上腺素注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020526,规格:1 mL:1 mg)与0.9%氯化钠溶液1 000 mL混合后,使用20 mL注射器抽吸注射液,适量点状注射至创面痂下,注射点间隔2 cm,创面及其周围皮肤常规碘伏消毒,重复消毒至少3次。使用滚轴刀将创面变性皮肤组织进行清除,直至出现鲜活皮下组织,电凝刀止血,将浸有1:10 000的肾上腺素溶液的纱布温湿敷于创面,用0.9%氯化钠溶液及抗生素溶液冲洗创面。移植自体中厚大张皮片,以邮票状植皮法将创面覆盖,皮片间隔0.5~1.0 cm,缝合固定创面边缘。使用抗生素软膏银离子抗菌纱布覆盖创面,加压包扎,根据渗透情况间隔1~3 d换药,连续治疗7 d。

观察组患者在对照组的基础上联合rhEGF凝胶、负压封闭引流治疗,测量创面面积,并根据创面面积裁剪负压敷料,敷料需能够覆盖创面及其边缘2~3 cm正常皮肤,使用定皮机将拼接位置固定,使用半透性黏粘条薄膜在创面上进行固定,在其低位处连接负压引流器,根据创面与引流部位情况调整负压值,范围应在75~125 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),持续吸引5~7 d后撤除负压装置,撤除后将人表皮生长因子凝胶(桂林华诺威基因药业有限公司,国药准字S20020112,规格:20 g/支)涂于创面,1次/d,连续治疗7 d。术后两组患者均进行常规抗感染治疗。

1.3 观察指标 ①临床指标。记录两组患者手术时间、创面恢复时间,计算创面成活率。创面成活率=成活植皮面积/原始植皮面积 $\times 100\%$ 。②炎症因子。采集术前、术后7 d两组患者空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min的转速离心15 min,取血清,采用酶联免疫吸附实验法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及C-反应蛋白(CRP)水平,采用全自动血细胞分析仪(迈克医疗电子有限公司,型号:F 800)检测白细胞计数(WBC)水平。③VEGF、MMP-9及TIMP-1水平。血液采集、血清制备及检测方法同②。④并发症。统计两组患者感染、积液、弹性性水疱、出血等并发症发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料经K-S检验均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 观察组患者创面恢复时间显著短于对照组,植皮成活率显著高于对照组,差异均有

统计学意义 (均 $P<0.05$); 两组患者手术时间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	手术时间 (h)	创面恢复时间 (d)	植皮成活率 (%)
对照组	35	1.52±0.44	21.01±5.45	60.23±2.35
观察组	35	1.44±0.48	12.21±4.42	80.56±5.87
<i>t</i> 值		0.727	7.419	19.022
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者炎症因子水平比较 与术前比, 两组患者术后 7 d WBC 及血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 VEGF、TIMP-1 及 MMP-9 水平比较 与术前比, 术后 7 d 两组患者血清 MMP-9 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组; 血清 VEGF、TIMP-1 水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者并发症发生情况比较 观察组患者感染、积液、弹性性水疱、出血发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

深度烧伤使皮肤原组织再生系统受损, 无法通过自身再生功能进行自我修复, 难愈性创面为植皮增加了难

表 4 两组患者并发症发生情况比较 [例 (%)]					
组别	例数	感染	积液	弹性性水疱	出血
对照组	35	7(20.00)	12(34.29)	8(22.86)	11(31.43)
观察组	35	0(0.00)	2(5.71)	2(5.71)	1(2.86)
χ^2 值		5.714	8.929	4.200	10.057
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

度, 成为烧伤整形科诊疗中面临的重要问题之一^[7]。对于深度烧伤患者, 通常会进行削痂植皮治疗, 削除创面变性皮肤后, 切取患者正常皮肤, 并移植自体皮片进行植皮, 使其覆盖受损创面, 而削痂会对创面组织造成一定损伤, 如处理不彻底还易引起炎症与瘢痕增生, 影响患者的创面愈合^[8-9]。

负压封闭引流能够使开放的伤口变成闭合伤口, 降低感染的风险, 并且能够促进创面渗液和液化失活组织排出体外, 有助于肉芽组织的均匀生长, 为患者的康复提供有利条件, 加快创面的修复, 缩短治愈时间^[10-11]。rhEGF 凝胶可促进创面毛细血管的生成, 刺激表皮细胞和纤维细胞分化增殖, 促进烧伤创面的愈合^[12]。本研究中, 观察组患者创面恢复时间显著短于对照组, 植皮成活率显著高于对照组, 且并发症发生率均显著低于对照组, 表明 rhEGF 凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮术治疗深度烧伤患者可有效促进创面愈合, 提高植皮成活率, 且安全性较高。削痂植皮术后易出现植皮与创面不贴合的情况, 导致创面愈合

表 2 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	IL-6(ng/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
		术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
对照组	35	142.07±1.27	132.44±12.67*	6.37±0.31	5.16±0.23*
观察组	35	142.11±1.32	112.38±12.87*	6.35±0.32	3.14±0.19*
<i>t</i> 值		0.129	6.571	0.266	40.058
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	TNF- α (mg/mL)		CRP(mg/L)	
		术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
对照组	35	2.13±0.04	1.56±0.15*	9.36±0.94	6.81±0.77*
观察组	35	2.14±0.03	1.23±0.21*	9.21±0.99	3.11±0.96*
<i>t</i> 值		1.183	7.565	0.650	17.787
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P<0.05$ 。IL-6: 白细胞介素 -6; WBC: 白细胞计数; TNF- α : 肿瘤坏死因子 - α ; CRP: C- 反应蛋白。

表 3 两组患者血清 VEGF、TIMP-1 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	VEGF(pg/mL)		TIMP-1(μ g/L)		MMP-9(μ g/L)	
		术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
对照组	35	0.52±0.03	0.62±0.01*	1.03±0.04	1.54±0.08*	21.73±0.98	12.56±0.63*
观察组	35	0.51±0.01	0.73±0.02*	1.02±0.03	1.68±0.17*	22.03±0.87	8.09±0.77*
<i>t</i> 值		1.871	29.103	1.183	4.408	1.354	26.581
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P<0.05$ 。VEGF: 血管内皮生长因子; TIMP-1: 基质金属蛋白酶组织抑制剂 -1; MMP-9: 基质金属蛋白酶 -9。

缓慢,且易于滋生细菌,导致炎症反应的发生。当患者的皮肤软组织受损后,机体中炎症因子被激活,诱导创面发生炎症反应,出现感染^[13-14];急性细菌感染和严重的组织损伤或坏死等均会引起WBC水平的变化,炎症反应程度越高,WBC水平越高,患者创面感染越严重^[15]。负压封闭引流通过覆盖负压引流敷料,使坏死组织和渗液流出,提高创面与植皮之间的贴合程度,对创面提供封闭性保护,抑制细菌的产生和增殖,减轻机体炎症反应;rhEGF凝胶也可对创面组织形成隔离保护,抑制细菌增殖,减轻炎症反应^[16-17]。本研究中,术后7d观察组患者WBC、血清IL-6、TNF- α 、CRP水平均显著低于对照组,表明rhEGF凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮术治疗深度烧伤患者可有效减轻机体的炎症反应。

细胞外基质(ECM)水平变化可反映难愈性创面恢复效果,可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的活性,阻断ECM的降解,而MMPs能降解重塑ECM,其中的MMP-9通过降解ECM来参与ECM的重塑过程,所以MMP-9可作为烧伤创面愈合的生物学指标,MMP-9表达水平越高,创面愈合越不佳^[18]。VEGF与内皮细胞表面的特异性受体结合后,能够使血管内皮细胞增殖,促进新鲜肉芽组织中新血管的增加^[19]。本研究结果显示,术后7d观察组患者血清MMP-9水平显著低于对照组,血清VEGF、TIMP-1水平均显著高于对照组,说明rhEGF凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮术治疗深度烧伤患者可有效促进创面愈合,治疗效果更好。这主要是因为,rhEGF凝胶联合负压封闭引流操作可有效改善创面间生态组织的活性,改善患者创面血运,也可有效修复出血创面,促进细胞增殖分化、肉芽生长及瘢痕愈合^[20]。

综上,采用rhEGF凝胶、负压封闭引流联合削痂植皮术治疗深度烧伤患者,可以提升治疗效果,减轻机体炎症反应,有利于新生血管生成,促进创面愈合,且安全性较高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 朱艺新,魏智艺,程君涛.早期整形手术治疗手部深度烧伤患者的效果[J].医疗装备,2022,35(10):69-70.
- [2] 戴林玲,黄美霞,冯凤环.削痂植皮手术结合康复路径措施对深度烧伤患者预后效果探讨[J].中外医疗,2022,41(16):158-162.
- [3] 刘名龙.负压封闭引流技术联合重组人表皮生长因子凝胶及纳米银敷料对深度烧伤患者创面愈合的影响[J].医疗装备,2020,33(16):97-98.
- [4] 陈永峰,史汉忠.重组人表皮生长因子凝胶联合莫匹罗星治疗深Ⅱ度烧伤创面疗效观察[J].临床医学研究与实践,2017,2(17):93-94.
- [5] 周忠志,黄新灵.重组人表皮生长因子凝胶联合纳米银敷料对深Ⅱ度烧伤患者创面总体细菌培养阳性率及愈合时间的影响[J].中国地方病防治杂志,2017,32(12):1400.
- [6] 曲应伟.实用烧伤基础与临床[M].沈阳:沈阳出版社,2019:36-43.
- [7] 庞淑光,叶胜捷,叶鹂柳,等.MEEK微型皮片移植在大面积深度烧伤创面的应用体会[J].创伤外科杂志,2016,18(4):236-238.
- [8] 张景玮.削痂植皮术联合负压封闭引流技术在深度烧伤创面修复中的应用及护理观察[J].中国医疗美容,2016,6(10):80-82.
- [9] 李培龙,王芳,宋国栋,等.大面积深度烧伤患者削痂植皮失血量及其影响因素分析[J].中华烧伤杂志,2017,33(2):111-114.
- [10] 汪阳,任杰.负压封闭引流对烧伤患者疼痛创面愈合影响[J].检验医学与临床,2017,14(20):3101-3102.
- [11] 张元蓓.削痂植皮术联合负压封闭引流在深度烧伤创面修复中的应用[J].实用中西医结合临床,2018,18(4):88-89.
- [12] 孟祥海,王晓琳,华振,等.烧伤后残余创面外用rhEGF和rhGM-CSF的疗效对比[J].现代生物医学进展,2016,16(35):6888-6890.
- [13] 汪辉,彭静,牟世伟.深Ⅱ~Ⅲ度烧伤创面病人削痂植皮联合负压创面治疗技术的回顾性分析及临床可行性研究[J].内蒙古医科大学学报,2018,40(4):397-400.
- [14] 范智凌,谢玉国,陈伟鹏.四肢烧伤创面切削痂植皮术中预见性穿支血管止血效果分析[J].蚌埠医学院学报,2016,41(1):66-68.
- [15] 周彪,巴特,王凌峰,等.胰岛素强化治疗对重度烧伤患者炎症反应与免疫功能的影响[J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2017,12(6):441-446.
- [16] 冀海轮,李翔,李建学.负压创面治疗技术联合削痂植皮术对深度烧伤患者创面愈合及血清炎症因子水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(8):863-867.
- [17] 雷雨.rhGM-CSF与rhEGF对烧伤后患者残余创面愈合效果及愈合时间的影响[J].临床合理用药杂志,2016,9(14):56-57.
- [18] 王家瑞,何金,王伟,等.改良VSD方案对烧伤早期创面修复基质金属蛋白及相关细胞因子表达的影响[J].局解手术学杂志,2020,29(9):721-726.
- [19] 牛晓暉,李建友,李田田,等.AgNP敷料促进深度烧伤致慢性难愈性创面修复的效果及VEGF/MMP-9信号通路机制研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(11):1208-1211.
- [20] 孟进松.改良的负压吸引技术结合生长因子冲洗在小儿上肢深Ⅱ度烧伤创面的应用[J].中国合理用药探索,2019,16(8):92-94,97.