

外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面的研究进展

杨雨铮¹, 晁生武^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院烧伤整形科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月22日; 发布日期: 2022年12月29日

摘要

烧伤是临床中一种常见性皮肤创伤, 创面面积、深度、原因等决定其病情严重程度。传统治疗烧伤所采用的技术会导致皮肤长期与空气接触, 增加了感染的可能性, 患者恢复缓慢, 而且疼痛严重, 反复的更换敷料也给患者带来了巨大的痛苦。21世纪, 随着科技进步, 医疗技术也得到了不断发展, 烧伤创面治疗研究工作得以不断得以进展及深入, 相关治疗措施及新型材料也不断涌现, 本文就外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面的研究进展进行综述。

关键词

烧伤, 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF), 纳米银医用抗菌敷料

Research Progress of Topical Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Combined with Nano-Silver Dressing in the Treatment of Burn Wounds

Yuzheng Yang¹, Shengwu Chao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Burns and Plastic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 22nd, 2022; published: Dec. 29th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 杨雨铮, 晁生武. 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 12028-12032. DOI: 10.12677/acm.2022.12121733

Abstract

Burn is a common skin wound in clinic. The area, depth and cause of the wound determine the severity of the disease. Traditional burn treatment techniques can lead to prolonged exposure of the skin to air, increasing the likelihood of infection, slow recovery, and severe pain. Repeated dressing changes also cause great suffering for patients. In the 21st century, with the progress of science and technology, medical technology has also been continuously developed, and the research work on the treatment of burn wounds has been continuously advanced and in-depth, and relevant therapeutic measures and new materials have also been emerging. This paper reviews the research progress of external application of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor combined with nano silver dressing in the treatment of burn wounds.

Keywords

Burns, Topical Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Gel Preparation (rhGM-CSF), Nano-Silver Medical Antibacterial Dressing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 烧伤创面

1.1. 概述

烧伤是战争和各种日常生产生活活动中都极其常见的机体损伤事件, 根据损伤机体的损伤原因不同, 可分为: 火焰、热液、热蒸汽、热金属、电、化学物质等[1] [2]; 根据烧伤创面的分度及深度的不同, 可分为三度四分法[3] [4] [5]; 就烧伤创面修复治疗领域来讲, 能否有效地促进创面愈合进程, 缩短患者住院时间, 提高创面愈合质量, 是有效治疗烧伤创面的关键[6]。影响烧伤创面修复进程的因素有很多, 促进创面生长的外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在烧伤创面修复中的作用至关重要, 但是如果忽略烧伤创面感染对烧伤治疗的影响, 常导致我们的治疗策略功亏一篑[7]。

1.2. 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对烧伤创面的影响

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocytemacrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是一种作用广泛的具有多重活性的细胞因子。它可以通过调节巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞的增殖和活化而促进创面愈合。外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子能够刺激诱导机体细胞生长, 与创面愈合进程密切相关; 具有促进内皮细胞游走和平滑肌细胞增殖作用的外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在烧伤创面修复等领域发挥着重要作用[8] [9] [10] [11]。方勇等人发现[12]外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)凝胶剂对深 II 度烧伤创面有明显缩短创面愈合时间的作用。另有邱学文等[13]提出 rhGM-CSF 对角质细胞、内皮细胞等增殖均有刺激作用, 可促进烧伤创面的生长。

1.3. 纳米银抗菌敷料对烧伤创面的影响

纳米银是应用高科技将 25 nm 银颗粒种植在棉纤维上, 银离子逐渐释放, 与带负电荷的菌体蛋白质

相结合, 使其变性沉淀; 同时, 与酶的巯基结合形成稳定的硫酸基, 从而使一系列巯基的酶活性受到抑制, 由此产生杀菌和抑菌作用[14]。随着细菌耐药普遍发生, 抗生素因耐药治疗效果不佳, 具有广泛抗菌功能的纳米银可能是抵抗多重耐药细菌的最后一道防线[15]。Velázquez-Velázquez 等[16]发现使用含纳米银的敷料可以预防或减少烧伤创面(包括发生细菌生物膜的创面)中致病微生物的繁殖, 减少创面微生物负荷, 促进烧伤创面愈合, 这可能与纳米银可干扰、抑制胞外多糖等功能有关; 同时纳米银亦可能通过干扰微生物群体效应等来发挥抗生物膜活性。Yan D 等[17] [18] [19]发现纳米银的抗菌活性主要与以下几点相关: ① 纳米银损伤微生物细胞壁和细胞膜, 导致其裂解死亡; ② 纳米银影响微生物脂质双分子层的选择性渗透性, 导致微生物跨膜转运功能受损, 影响微生物的代谢系统, 最终导致细胞裂解死亡; ③ 纳米银进入微生物细胞内部与核糖体和线粒体等细胞器、蛋白质和 DNA 等相互作用, 破坏微生物 DNA 结构的完整性, 造成其不可逆转的损害。朱树刚等[20]发现纳米银可通过减少创面白细胞浸润和影响胶原形成发挥促进创面愈合的作用; 纳米银亦可促进角质细胞和成纤维细胞增殖迁移, 诱导肌成纤维细胞分化, 刺激血管生成, 加速肉芽组织充填烧伤创面, 参与烧伤创面愈合过程。

1.4. 感染对烧伤创面的影响

烧伤患者常因丧失皮肤保护性屏障、获得性体液或细胞免疫缺陷、胃肠道易位、大量皮肤微生物定植、侵入性操作、不规范伤口护理和长时间暴露于医院环境等诸多危险因素易引起感染[21]。而皮肤是维持人体健康的重要组成部分, 作为人体最大的组织器官, 其在免疫屏障功能、调节体温、感觉、吸收、分泌、代谢等发挥作用[22] [23]; 烧伤创面经常发生感染, 这是烧伤发病率和死亡率增加的主要原因之一, 失去了皮肤这个免疫屏障, 致病微生物及病毒极易透过烧伤创面导致创面感染, 且烧伤感染与患者死亡率常和烧伤严重程度呈正比。JW Costerton 等[24]提出烧伤创面的迁延不愈, 使感染性创面由急性期转变为慢性感染性创面, 混合感染的多种细菌等微生物共同作用, 形成抗生素难以应对的细菌生物膜(Biofilm)。而细菌生物膜是微生物生长过程中附着于物体表面而形成的, 由微生物及其分泌的聚合物所组成的三维结构的细胞菌体。烧伤创面在形成生物膜后耐药性会加强, 抗感染治疗难度大大增加, 创面迁延不愈与创面感染的恶性循环, 住院时间延长, 患者痛苦不堪。烧伤创面感染往往难以避免, 甚至因烧伤脓毒症发生而导致感染性休克, 甚至危及患者生命。孙小奇等[25]发现细菌附着在其表面会产生含有多糖、蛋白质、核酸、磷脂和褐藻酸等胞外聚合物, 有助于保持生物之间的连接, 是细菌适应环境的一种方式。崔荣涛等[26]发现成熟的细菌生物膜一般于 10 h 左右出现在慢性创面上并持续存在。就算细菌生物膜通过清创术去除, 仍会在清创后 48 h 内重新形成。这表明应在清创后的治疗时间窗尽快在烧伤创面上进行用药, 治疗会相对高效、彻底, 并且可以防止细菌群落的改变。

2. 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面的优势

2.1. 提高烧伤创面的疗效, 缩短创面愈合时间

烧伤患者常因丧失皮肤保护性屏障, 产生细菌生物膜等诸多危险因素易引起感染, 故促进烧伤创面愈合, 减少烧伤患者痛苦, 缩短住院时间具有积极意义[21]。方勇[12] [13]等发现对烧伤创面有明显疗效。且外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)凝胶剂(金扶宁)未发生不安全的事件, 患者也未出现机体不耐受或者免疫排斥等不良情况的发生。

2.2. 有效控制创面感染, 减少创面炎症反应

晁生武等[21]发现烧伤创面往往难以避免发生感染, 尤其是大面积烧伤患者, 创面长期暴露及创面感染导致脓毒症常可危及生命; 持续存在的创面感染及微生物生物膜形成, 可导致烧伤创面发展成慢性

感染性创面。刘继松等[14]发现纳米银敷料作为烧伤创面局部治疗的抗菌材料, 具有减少慢性创面(包括发生细菌生物膜的创面)中致病微生物的繁殖, 减少创面微生物负荷, 促进创面愈合的作用, 还具有抗炎和促进血管生成的作用, 在缩短创面愈合时间的同时, 还具有低细胞毒性的优势。杨景哲等[27]在外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面证实联合治疗方案不仅能有效减少创面细菌培养阳性率, 控制创面炎症反应, 同时可有效提高创面多种生长因子表达水平, 加速创面愈合进程, 并能减少不良反应的发生。

2.3. 减少瘢痕发生, 提高早期创面愈合质量

烧伤创面愈合、烧伤创面感染、烧伤创面瘢痕形成均是烧伤治疗过程中面临的巨大的挑战; [28]如何加快创面愈合, 减少瘢痕发生, 提高早期创面愈合质量一直是我们的关注焦点。郑栋杰等[29]发现外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在促进伤口愈合和减少瘢痕增生方面起着重要作用, 其通过促进中性粒细胞及巨噬细胞的增殖、分化, 并激活免疫细胞产生补体从而提高免疫系统的功能, 从而减少瘢痕形成, 提高早期创面愈合质量。

3. 小结与展望

综上所述, 烧伤创面的治疗是一项复杂的大工程, 采取单一的传统治疗手段很难取得满意的疗效, 在烧伤创面修复的过程中, 可以采取综合治疗策略, 本文从外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合纳米银敷料治疗烧伤创面的角度初步阐述了联合治疗方案的优势和可能机制。希望能为其他学者进一步研究提供思路, 为后续相关复合材料的研究提供一定的借鉴和方向; 但是, 本文也有诸多不足之处有待完善, 如影响纳米银材料杀菌抑菌特性的因素(大小、形状、稳定性、表面电荷、凝集情况等)及影响联合治疗方案的药物呈递方式等均需要进一步补充完善。

基金项目

青海省科技厅项目(2016-ZJ-732)。

参考文献

- [1] 晁生武, 李毅, 王献珍, 崔强. 富林密伤口愈合凝胶在 II 度烧伤及供皮区创面的应用[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2008, 3(3): 289-292.
- [2] 吴晓伟, 李毅, 王洪瑾, 张科伟. 削痂植皮联合外用重组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子修复烧伤创面效果研究[J]. 中国美容医学, 2020, 29(4): 79-82. <https://doi.org/10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003534>
- [3] 林自认. rbFGF 联合纳米银敷料治疗深 II 度烧伤创面的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2020. <https://doi.org/10.27908/d.cnki.gymzy.2020.000091>
- [4] 王科, 晁生武. 创面愈合相关机制的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2021, 16(1): 81-84.
- [5] 刘宏东, 马松灶, 周冰强. 外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶制剂治疗烧伤患者深 II 度创面的临床疗效和安全性[J]. 辽宁医学杂志, 2020, 34(4): 33-35.
- [6] 晁生武, 李毅, 王献珍. 重组人碱性成纤维细胞生长因子在烧伤创面中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(3): 52-53. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2003.03.019>
- [7] 董冰. 纳米银敷料对深 II 度烧伤创面修复作用的观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(35): 85-86.
- [8] Zubair, M. and Ahmad, J. (2019) Role of Growth Factors and Cytokines in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Detailed Review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **20**, 207-217. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09492-1>
- [9] Chhibber, S., Gondil, V.S., Singla, L., et al. (2019) Effective Topical Delivery of H-AgNPs for Eradication of Klebsiella Pneumoniae-Induced Burn Wound Infection. *AAPS PharmSciTech*, **20**, 169. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1350-y>
- [10] 葛斌, 唐乾利. 成纤维细胞生长因子在外科领域的研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(3): 169-172.

- [11] 王佳琪, 王国栋, 颜红柱, 等. 生长因子在创伤愈合中作用的研究[J]. 创伤外科杂志, 2013, 15(3): 281-283.
- [12] 刘继松, 方勇, 姚敏, 俞为荣, 李晓光. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶剂对深 II 度烧伤创面溶痂及愈合影响的临床研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(9): 1059-1062.
- [13] 邱学文, 王甲汉, 杨磊, 任加良. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗烧伤后残余创面[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(7): 1195-1197.
- [14] 刘继松, 章祥洲, 徐东卫, 李方奇, 卓丹. 纳米银抗菌敷料在小儿深 II 度烧伤创面的临床应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(10): 1270-1271. <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2013.10.033>
- [15] 晁生武. 高原地区应用封闭负压引流技术促进慢性创面愈合的实验研究[D]. 西宁: 青海大学附属医院, 2019.
- [16] 黄玉群, 黎宁, 刘廷敏. 短波紫外线照射辅助治疗烧伤后残余创面的效果观察[J]. 广东医学, 2017, 38(16): 2496-2497, 2501.
- [17] Yan, D., Liu, S., Zhao, X., Bian, H., Yao, X., Xing, J., Sun, W. and Chen, X. (2017) Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor in Deep Second-Degree Burn Wound Healing. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e6881. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006881>
- [18] Blakyt, R. and Jude, E. (2006) The Molecular Biology of Chronic Wounds and Delayed Healing in Diabetes. *Diabetic Medicine*, **23**, 594-608. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>
- [19] 孙充洲, 王帅道, 赵婷慧, 等. 二次负压封闭引流对小儿大面积深 II 度烧伤创面愈合的疗效研究[J]. 中国美容医学, 2019, 28(3): 31-33.
- [20] 朱树刚, 蔡颖. 纳米银敷料联合重组人表皮生长因子凝胶治疗烧伤创面疗效观察[J]. 中国美容医学, 2021, 30(8): 25-27. <https://doi.org/10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.004558>
- [21] 晁生武, 李毅, 刘宏, 刘全, 唐才良. 高原地区慢性难愈性创面感染常见致病菌监测及耐药性分析[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(2): 109-112.
- [22] Pujji, O., Nakarmi, K.K., Basudha, S., et al. (2019) The Bacteriological Profile of Burn Wound Infections at a Tertiary Burns Centre in Nepal. *Journal of Burn Care & Research*, **40**, 838-845. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz096>
- [23] Palmieri, T.L. (2019) Infection Prevention: Unique Aspects of Burn Units. *Surgical Infections (Larchmt)*, **20**, 111-114. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.301>
- [24] Wolfmeier, H., Pletzer, D., Mansour, S.C., et al. (2018) New Perspectives in Biofilm Eradication. *ACS Infectious Diseases*, **4**, 93-106. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00170>
- [25] 孙小奇, 田甜, 张静. 微环境对慢性创面愈合影响的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2021, 32(8): 508-509+515.
- [26] 崔荣涛, 霍然. 生物膜与慢性创面愈合的关系[J]. 中国美容医学, 2018, 27(2): 5-10.
- [27] 杨景哲, 陈凤平, 耿琪瑛, 冯欣姝, 温海玲. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子与纳米银对深 II 度烫伤创面愈合影响的比较[J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2511-2514. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2014.16.015>
- [28] Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., et al. (2018) Burn injury: Challenges and Advances in Burn Wound Healing, Infection, Pain and Scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **123**, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018>
- [29] 郑栋杰, 刘娜, 柳小彪, 李桂馨. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗烧伤创面疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(12): 1487-1492. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2020.12.020>