

负压伤口滴注疗法治疗慢性难愈性创面的研究进展

刘亚平, 晁生武*

青海大学附属医院烧伤科, 青海 西宁
Email: *chaoshengwu@163.com

收稿日期: 2021年7月16日; 录用日期: 2021年8月13日; 发布日期: 2021年8月20日

摘要

负压伤口滴注疗法(NPWTi)是负压伤口疗法(NPWT)进一步的发展, 近年来广泛应用于各种慢性难愈性创面, 该技术的实用性及疗效也受到临床医师的认可。本文通过归纳概括NPWTi的作用机制, 总结NPWTi的最新国内外研究进展, 分析该技术的优点及可能存在的问题, 旨在为慢性难愈性创面的治疗提供思路与帮助。

关键词

负压伤口滴注疗法, 冲洗治疗, 难愈性创面, 作用机制

Research Progress of NPWTi in the Treatment of Chronic Refractory Wounds

Yaping Liu, Shengwu Chao*

Department of Burns and Plastic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai
Email: *chaoshengwu@163.com

Received: Jul. 16th, 2021; accepted: Aug. 13th, 2021; published: Aug. 20th, 2021

Abstract

Negative-pressure wound therapy with instillation (NPWTi) is a further development of negative pressure wound therapy (NPWT). In recent years, it has been used in various chronic refractory wounds. The practicality and efficacy of this technology have also been recognized by clinicians.

*通讯作者。

This article generalizes the mechanism of NPWTi, summarizes the latest research progress of NPWTi at home and abroad, analyzes the advantages and potential problems of the technology, aiming to provide ideas and help for the treatment of chronic refractory wounds.

Keywords

Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation, Instillation Therapy, Refractory Wounds, Mechanisms

Copyright © 2021 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. 引言

慢性难愈性创面是指由于各种原因,在经过1个月以上正规治疗后仍没有愈合也无明显愈合倾向的皮肤及皮下组织局限性缺损。这种创面无法通过及时、有序、正常的修复程序达到解剖及功能上的完整[1][2]。由于这类创面具有病情迁延、治疗困难、容易复发、致残及致死率高等特点,给患者及其家属造成身体和精神上的痛苦及巨大的经济负担,也使其成为了现代医学面临的重大挑战。随着现在医疗技术的发展,目前已经采用各种新型敷料(纳米银、水凝胶等),先进药物(富血小板血浆、表皮生长因子等)和创新方法(干细胞移植、负压吸引等)治疗慢性难愈性创面,但是疗效仍有限。目前有研究[3][4]把负压伤口疗法(Negative-pressure wound therapy, NPWT)与液体滴注相结合,为慢性难愈性伤口的治疗开辟了新思路。本文结合国内外关于负压伤口滴注疗法(Negative-pressure wound therapy with instillation, NPWTi)最新的研究进展,针对其作用机制、应用进展及优缺点等方面进行综述,为慢性难愈性创面的治疗提供思路与帮助。

2. 负压伤口滴注疗法(NPWTi)的发展

负压伤口疗法(NPWT)最早于1993年,由德国外科医师Fleischmann等[5]最早用于开放性骨折后的软组织创面,并取得了很好的效果。近年来,负压伤口疗法的广泛使用,为复杂伤口,特别是一些慢性难愈性创面(糖尿病足、压力性损伤、静脉性溃疡等)的治疗带来了曙光。它通过刺激肉芽组织形成,增加创面血液灌注,减轻水肿,清除渗出物和感染性物质,有助于为创面愈合创造有利的环境[6],同时还能避免频繁换药造成的剪切力和疼痛[7]。但传统的NPWT由于在创面形成真空密闭环境,不仅使创面局部氧浓度降低,还会让伤口表面粘稠的渗出物及坏死组织不容易清除[8]。这两方面因素都可能导致创面细菌数量增多,增加创面感染,不利于创面愈合。近年来针对不同创面特点以及传统NPWT治疗存在的弊端,临床上出现了诸多对NPWT的改良研究。如NPWT联合伤口溶液冲洗[9],NPWT联合氧疗(局部氧疗、高压氧疗)[10][11]等。

早在1983年,Svedman[12]就通过允许连续灌洗的实验系统治疗慢性创伤患者。NPWT联合滴注灌洗代表了传统负压伤口疗法进一步的发展,特别是对于解决污染和感染创面。这些伤口容易发展为慢性难愈性创面,导致患者反复感染、疼痛、长期住院,增加社会经济成本。NPWTi装置由有效传递压力的多孔界面材料、半封闭覆盖物和连接到负压源的吸引管以及连接创面的滴注管组成。通过向创面输送液体,使溶液接触清洗伤口床,循环施加负压,通过吸引管排出作用后的液体。要保证溶液能够充分作用于创面,负压值的选择,液体的量和循环不同阶段的持续时间需要根据伤口的面积、潜行、窦道等进行

调整。

选择合适的冲洗液对于保证 NPWTi 的疗效也尤为重要。目前文献报告的伤口冲洗液种类较多, 主要包括生理盐水、聚氧乙烯醚、碘伏、含氧溶液等。冲洗溶液的选择较为广泛, 临床工作者可针对不同创面特点选择合适溶液进行治疗。

3. 负压伤口滴注疗法(NPWTi)作用机制

NPWTi 包括负压伤口治疗和创面冲洗两项创面治疗的关键技术。负压伤口治疗技术(NPWT)目前已成功用于各种急性和慢性伤口的治疗。滴注局部溶液并通过交替的负压循环将其除去是 NPWT 概念的重要发展。以下对 NPWTi 的作用机制进行综述。

3.1. NPWT 作用机制

国内外应用 NPWT 治疗慢性难愈性创面有大量的研究, 但其作用机制仍不明确。目前大部分研究者认为 NPWT 是通过以下作用机制来促进创面愈合的。

3.1.1. 组织细胞水平

① 宏观变形(创面收缩), 负压装置系统可以将创面边缘聚在一起; ② 微观变形(细胞水平), 负压引起的机械应力作用创面促进细胞增殖、分化、迁移, 促进肉芽组织、血管和上皮的形成; ③ 减轻创面水肿, 大部分创面及周围组织水肿, 通过负压装置排出过多的细胞外液体, 减轻组织水肿。同时也排出可能影响创面愈合的炎性物质; ④ 维持创面环境, 提供密闭的环境, 且保持创面环境温暖潮湿[13] [14] [15]。

3.1.2. 分子生物学水平

① 促进创面血管生成[16] [17] [18], NPWT 所营造的局部环境可以增加血管生成的关键生长因子的表达, 如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)以及血小板衍生生长因子(PDGF)。② 参与炎症调节[16] [19], NPWT 治疗后参与全身炎症的肿瘤坏死因子(TNF) α 和 IL-1 β 表达减少, IL-10 (一种抗炎细胞因子)和局部 IL-8 (一种强效趋化因子)的表达增加。③ 参与细胞骨架调节, NPWT 的应用影响了基质金属蛋白酶(MMPs)的表达, 它们不仅参与调控细胞外基质(ECM), 还影响炎症和创面愈合过程[20]。一些研究报告了一些 MMPs, 特别是 MMP-1、MMP-2、MMP-9 和 MMP-13, 在 NPWT 治疗后降低[21]。

3.2. NPWTi 补充作用机制

除了传统 NPWT 描述的主要作用机制外, 临床经验和相关研究还提示了 NPWTi 的四种补充机制:

① 促进创面微生物的清除。② 稀释溶解创面炎症和细胞毒性大分子物质。③ 增强了创面水合作用。④ 通过间歇应用 NPWT 增强血管生成[22]。

4. 负压伤口滴注疗法(NPWTi)临床研究进展

基于越来越多的证据和 NPWTi 技术应用的经验, 虽然 NPWTi 最初主要作为各种慢性难愈性伤口的一种治疗手段, 但通过临床研究发现它可以从多方面影响伤口愈合过程。除了传统 NPWT 的治疗机制外, NPWTi 还有助于自动清洁伤口表面以及溶解失活的组织[23], 能够及早地清除伤口渗出液, 同时减轻细菌负荷[24]。此外, 新的带孔的 NPWTi 敷料可扩大这种疗法在有失活组织的伤口或不适合立即进行外科清创术的患者中的使用范围[25]。

国外已有大量 NPWTi 技术治疗各种慢性难愈性伤口的研究。Kim Paul 等的一项回顾性对照研究, 将 74 例 NPWT 治疗的患者与 42 例 NPWTi 治疗的患者进行比较, NPWTi 治疗组患者的手术次数($P = 0.0048$)

明显减少, 住院时间更短($P = 0.0443$), 并且最终手术时间更短($P = 0.0001$)。此外, 在 NPWTi 治疗组中观察到更高的伤口愈合百分比($P = 0.0004$)。该研究分析的结果表明, 与使用 NPWT 处理的伤口相比, 使用生理盐水冲洗的 NPWTi 处理感染的伤口可更有利于伤口结局[26]。Kim Paul 的另一项前瞻性随机多中心研究, 发现首次清创前, 换药前, NPWTi ($n = 69$)受试者伤口的细菌总数与传统 NPWT ($n = 63$)受试者相比明显减少。这项研究表明 NPWTi 可更明显地降低伤口细菌水平[27]。一些其他动物和临床模型中, 也与该研究结果一致[28] [29] [30]。PrakritiGiri 等将患有四肢溃疡的患者分为 NPWTi 组, 包括 25 例患者, NPWT 组, 包括 23 例患者。经过治疗后 NPWTi 组的细菌生物负荷和 CFU 计数与 NPWT 相比在统计学上显著降低($P = 0.003$), NPWTi 治疗的伤口在肉芽组织上有显著改善, 在炎症方面也有明显减少(分别为 $P = 0.004$ 和 0.005), NPWTi 组的上皮细胞改善($P = 0.005$), 血管增殖和成纤维细胞反应增加($P = 0.001$)。这项研究表明生理盐水滴注的使用减少了伤口细菌的生物负担, 改善了肉芽组织, 血管生成和成纤维细胞增殖, 有效促进了伤口的愈合[31]。

目前 NPWTi 技术在国内也得到了广泛的应用。揭牧夫[32]等将 96 例压疮或外伤后皮肤溃疡(未纳入糖尿病患者)患者作为研究对象, NPWTi 治疗组的患者感染控制时间显著缩短, 住院天数明显减少, 且 NPWTi 治疗组经治疗后的总有效率(95.16%)明显高于对照组(58.82%)。研究表明感染性压疮或皮肤溃疡患者在 NPWTi 治疗后可以有效清除创伤面上的分泌物、坏死组织结构以及腔隙, 治疗效果显著。夏冬云[33]等报告的一项随机对照试验中, 将 90 例感染伤口患者纳入研究, 伤口行 NPWTi 治疗, 在治疗 7 d 后, 比较不同冲洗频次的伤口的细菌清除率, 结果表明冲洗次数与减少细菌数量有一定关系。但该研究方法不严谨, 缺乏随访结果, 很难说明细菌数量减少与伤口愈合之间的关系, 结果可靠性有待进一步验证。林碧芳[34]等将 60 例糖尿病难愈性创面患者纳入研究, 研究表明 NPWTi 治疗组的患者创面愈合时间相对更早、疼痛缓解明显、住院时间减少。NPWTi 治疗组护理后患者生活质量改善程度优于对照组。NPWTi 组护理满意度为 96.67%, 对照组护理满意度为 76.67% ($P < 0.05$)。这项研究表明对糖尿病难愈性创面患者应用 NPWTi 治疗不仅促进伤口愈合, 还能改善患者生活质量。

综上所述, NPWTi 能够通过维持性清创, 减少伤口细菌数量, 去除细菌生物膜, 改善伤口肉芽组织生成等来促进伤口愈合。虽然目前对于 NPWTi 的研究取得了一定的效果, 但仍缺乏多中心, 前瞻性, 大样本的随机对照研究来提供强有力的循证医学证据。

5. 问题与展望

NPWTi 治疗技术具有促进创面愈合、降低感染率等优点, 虽然该技术的使用目前已经取得了一定的成果, 但仍然存在很多问题。除了 NPWT 相关的注意事项和禁忌症外, NPWTi 在以下类型伤口中是不适合使用的: ① 使用皮肤移植物或真皮替代品的伤口; ② 对于无法保持密封的伤口部位; ③ 存在暴露的未受保护的器官和血管的伤口; ④ 有未充分引流脓肿的伤口; ⑤ 存在急性缺血情况的伤口等[35]。NPWTi 作为 NPWT 的改良方法, 目前仍需要广大医学研究人员的进一步努力, 解决以下几个问题: ① 进一步开展 NPWTi 的方法学研究, 包括冲洗溶液的选择、负压值的选择、负压治疗与溶液冲洗的时间分配等几个方面; ② 一线临床工作者需要根据不同类型的伤口愈合所需条件继续扩展、改良, 为不同类型伤口患者提供个性化治疗方案; ③ 进一步开展高质量、大样本、多中心的随机对照研究以提供循证依据; ④ NPWTi 敷料昂贵, 大部分慢性创面患者难以坚持使用。所以需要在保证效果情况下, 研究出成本价格低的医用敷料, 降低医疗成本, 减轻患者的费用负担。

基金项目

青海省科技项目基金(2016-ZJ-732)。

参考文献

- [1] 温学良, 荣新洲. 慢性创面治疗新进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, 13(4): 308-311.
- [2] Clinton, A. and Carter, T. (2015) Chronic Wound Biofilms: Pathogenesis and Potential Therapies. *Laboratory Medicine*, **46**, 277-284.
- [3] Gathen, M., Petri, M., Krettek, C. and Omar, M. (2016) Negative Pressure Wound Therapy with Instillation in the Treatment of Critical Wounds. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, **154**, 122-127.
- [4] Subhas, G., Allen, G., John, L. and Luc, T. (2016) Clinical Recommendations and Practical Guide for Negative Pressure Wound Therapy with Instillation. *International Wound Journal*, **13**, 159-174.
- [5] Fleischmann, W., Strecker, W., Bombelli, M., et al. (1993) Vacuum Sealing as Treatment of Soft Tissue Damage in Open Fractures. *Der Unfallchirurg*, **96**, 488-492.
- [6] Orgill, D.P. and Bayer, L.R. (2013) Negative Pressure Wound Therapy: Past, Present and Future. *International Wound Journal*, **10**, 15-19.
- [7] Singh, R., Tripathi, D., Jaiswal, S.P., Singh, P., Balar, T. and Viradiya, C. (2021) Use of Negative Pressure Wound Therapy as a Bolster over Skin Grafts in Patients with Severe Burn Injuries at a Tertiary Care Burn Centre in India. *Burns Open*, **5**, 137-140.
- [8] 刘洋, 胡大海. 负压伤口疗法促进创面愈合的分子机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(11): 718-720.
- [9] 刘晓宾, 谢洪香. 可冲洗式负压封闭引流技术在治疗糖尿病足感染创面中的应用[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(7): 186-189.
- [10] 唐才良, 晁生武, 李毅, 等. 负压封闭引流技术联合高压氧治疗糖尿病足的临床疗效分析[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(1): 39-45.
- [11] 张志云, 徐姝娟, 王方, 等. 负压封闭引流技术联合局部氧疗在重度压疮治疗中的应用[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(5): 504-506.
- [12] Svedman, P. (1983) Irrigation Treatment of Leg Ulcers. *Lancet*, **2**, 532-534.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90567-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90567-6)
- [13] Yang, S.L., Han, R., Liu, Y., et al. (2014) Negative Pressure Wound Therapy Is Associated with Up-Regulation of B FGF and ERK1/2 in Human Diabetic Footwounds. *Wound Repair and Regeneration*, **22**, 548-554.
- [14] 刘粉玲, 郭燕. 负压疗法治疗难愈性伤口研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2548-2551.
- [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[M]. 西宁: 青海大学附属医院, 2019.
- [16] Glass, G.E., Murphy, G.F., Esmaili, A., Lai, L.M. and Nanchahal, J. (2014) Systematic Review of Molecular Mechanism of Action of Negative-Pressure Wound Therapy. *British Journal of Surgery*, **101**, 1627-1636.
- [17] Omar, M., Gathen, M., Liidakis, E., Suero, E.M., Krettek, C., Zeckey, C. and Petri, M. (2016) A Comparative Study of Negative Pressure Wound Therapy with and without Instillation of Saline on Wound Healing. *Journal of Wound Care*, **25**, 475-478.
- [18] 赵若梅. 负压封闭引流(VSD)技术联合高氧液灌注对高海拔地区慢性创面中 VEGF 及其表达影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [19] 杨雄, 刘杜鹃, 刘洋. 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与血清炎症因子水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(7): 70-72.
- [20] Parks, W.C., Wilson, C.L. and López-Boado, Y.S. (2014) Matrix Metalloproteinases as Modulators of Inflammation and Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **4**, 617-629.
- [21] 石冰, 张萍, 李望舟, 陈绍宗, 李金清. 封闭负压引流技术对人慢性创面中胶原酶活性的影响[C]//中国医师协会. 第4届中国美容与整形医师大会论文汇编. 沈阳: 中国美容整形外科杂志社, 2007: 372-374.
- [22] Aycart, M.A., Eble, D.J. and Ross, K.M. (2018) Mechanisms of Action of Instillation and Dwell Negative Pressure Wound Therapy with Case Reports of Clinical Application. *Cureus*, **10**, Article ID: e3377.
- [23] Gupta, S., Gabriel, A., Lantis, J., et al. (2016) Clinical Recommendations and Practical Guide for Negative Pressure Wound Therapy with Instillation. *International Wound Journal*, **13**, 159-174. <https://doi.org/10.1111/iwj.12452>
- [24] Goss, S.G., Schwartz, J.A., Facchin, F., Avdagic, E., Gendics, C. and Lantis, J.C. (2014) Negative Pressure Wound Therapy with Instillation (NPWTi) Better Reduces Postdebridement Bioburden in Chronically Infected Lower Extremity Wounds than NPWT Alone. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, **4**, 74-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jccw.2014.02.001>

-
- [25] Teot, L., Boissiere, F. and Fluieraru, S. (2017) Novel Foam Dressing Using Negative Pressure Wound Therapy with Instillation to Remove Thick Exudate. *International Wound Journal*, **14**, 842-848. <https://doi.org/10.1111/iwj.12719>
- [26] Kim, P.J., Silverman, R., Attinger, C.E., *et al.* (2020) Comparison of Negative Pressure Wound Therapy with and without Instillation of Saline in the Management of Infected Wounds. *Cureus*, **12**, Article ID: e9047.
- [27] Kim, P.J., Lavery, L.A., Galiano, R.D., *et al.* (2020) The Impact of Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation on Wounds Requiring Operative Debridement: Pilot Randomised, Controlled Trial. *International Wound Journal*, **17**, 1194-1208.
- [28] Yang, C., Goss, S.G., Alcantara, S., Schultz, G., Lantis, I.J.C. (2017) Effect of Negative Pressure Wound Therapy with Instillation on Bioburden in Chronically Infected Wounds. *Wounds*, **29**, 240-246.
- [29] Phillips, P.L., Yang, Q. and Schultz, G.S. (2013) The Effect of Negative Pressure Wound Therapy with Periodic Instillation Using Antimicrobial Solutions on *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilm on Porcine Skin Explants. *International Wound Journal*, **10**, 48-55.
- [30] Tahir, S., Malone, M., Hu, H.H., *et al.* (2018) The Effect of Negative Pressure Wound Therapy with and without Instillation on Mature Biofilms *in Vitro*. *Materials (Basel)*, **11**.
- [31] Giri, P., Krishnaraj, B., Chandra, S.S., *et al.* (2021) Does Negative Pressure Wound Therapy with Saline Instillation Improve Wound Healing Compared to Conventional Negative Pressure Wound Therapy?—A Randomized Controlled trial in Patients with Extremity Ulcers. *Annals of Medicine and Surgery*, **61**, 73-80.
- [32] 揭牧夫, 欧冠周, 祝最成. 闭式滴注灌洗联合负压引流技术治疗感染性压疮或皮肤溃疡的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(6): 39-41.
- [33] 夏冬云, 史婷奇, 谢芳, 等. 负压封闭引流创面冲洗频次对堵管及细菌清除率的影响[J]. 护理学杂志, 2014, 29(16): 1-3.
- [34] 林碧芳, 何玲. 负压创面疗法联合滴注冲洗在糖尿病难愈性创面治疗中的应用与护理效果分析[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(24): 143-144, 149.
- [35] Kim, P.J., Attinger, C.E., Constantine, T., *et al.* (2020) Negative Pressure Wound Therapy with Instillation: International Consensus Guidelines Update. *International Wound Journal*, **17**, 174-186.