

感染对伤口愈合的阶段和影响

张悦¹, 王献珍^{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外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月4日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

摘要

感染对伤口愈合的影响是多方面的, 导致伤口愈合的每个阶段都受到干扰, 伤口感染对患者的后果可能包括住院时间延长、心理压力增加、疼痛、甚至会导致脓毒血症的出现, 危及患者的生命安全。本文考虑了伤口愈合的四个阶段, 概述了感染对伤口愈合的影响。

关键词

伤口感染, 愈合阶段, 细菌, 影响

Stages and Effects of Infection on Wound Healing

Yue Zhang¹, Xianzhen Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Burn and Plastic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 4th, 2022; accepted: Jun. 28th, 2022; published: Jul. 5th, 2022

Abstract

The impact of infection on wound healing is multifaceted, leading to disruption of each stage of wound healing. The consequences of wound infection for patients may include prolonged hospital stay, increased psychological stress, pain, and even the appearance of sepsis, endanger the lives of patients. This article considers the four stages of wound healing and outlines the impact of infection on wound healing.

*通讯作者。

Keywords

Wound Infection, Healing Stage, Bacteria, Impact

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. 介绍

伤口愈合取决于生理过程的复杂相互作用, 需要多种因素共同组成精细、有序的平衡调控, 伤口愈合依赖于充足的营养、组织正常氧和免疫能力等条件。在影响伤口愈合的众多内在和外在因素中, 感染可以说是最常见且可能可预防的愈合障碍, 伤口感染对患者的后果可能包括住院时间延长、心理压力增加、疼痛、甚至会导致脓毒血症的出现, 危及患者的生命安全[1] [2]。伤口感染的特点是活组织中存在增殖细菌, 这些细菌会破坏组织阻碍创面的愈合, 具体机制简单概括为细菌可能会破坏微生态环境使创面分泌物的 pH 值上升造成碱性环境, 从而更利于腐肉和微生物经尿素酶分解产生氨形成组织毒而影响创面愈合。目前, 伤口感染对临床医生和伤口患者提出了挑战, 感染诊断仍然严重依赖主观临床判断。随着临床上患者对使用抗生素耐药性的增加, 需要更多的证据来支持新的治疗方法, 如新型辅料的开发通过选择性地破坏病原菌来帮助维持细菌 - 机体间的共生关系[3], 本文将探讨细菌感染的病理生理学、感染对伤口愈合的影响及伤口愈合四个关键阶段。

2. 感染机制

伤口感染通常始于局部菌群的污染导致细菌定植, 然后是局部感染, 如不及时治疗, 最终会导致全身感染。尽管伤口部位的菌群存在差异, 但始终发现与感染伤口相关的最普遍的致病微生物是金黄色葡萄球菌[4], 它引起的感染会导致严重的什么这种细菌如此普遍地导致伤口感染[5], 怀疑存在于表皮上的细菌物种之间的化学信号传导允许调节细菌菌群之间的毒性特征, 完整的皮肤中支持细菌物种的多样性并防止外来物种干扰自然菌群[6]。而受损细胞间组织损伤。除了皮肤上金黄色葡萄球菌的高流行率之外, 尚不清楚为通讯被破坏, 可能导致金黄色葡萄球菌毒性行为的上调, 导致外毒素的释放和随后的竞争细菌和伤口组织的破坏[7]。除了正常菌群中群体感应的保护功能外, 生物群落中的细菌与宿主免疫剂之间还存在共生关系。Cogen 等人的一项研究证明了细菌菌群和宿主免疫肽之间的共生关系, 其中发现表皮葡萄球菌抗菌 δ -毒素与宿主抗菌肽协同破坏毒性 A 组链球菌[8]。

3. 在感染发生过程中细菌毒力和污染水平之间的相对影响

尽管各种内外在因素对感染发展的影响缺乏明确性, 但确定了许多相关风险因素, 被认为伤口感染进展的主要因素是宿主免疫功能的影响, 污染物的毒力或数量是否对免疫功能正常患者的感染更为重要尚不清楚[9]。Spencer [10]等人的一项研究中, 研究了耐甲氧西林的影响金黄色葡萄球菌(MRSA)去定植术前显示, 去定植后手术部位感染显着减少($p = 0.0093$)。这项研究证实了细菌毒力可能对发生感染的可能性有大的影响, 表明被剧毒感染的伤口愈合可能会延长, 但剧毒污染并不总是会导致感染, 使用预防性去污最终可能会延迟伤口的愈合[11]。事实上, 并非所有严重定植的伤口都被认为是感染的, 伤口感染的发展似乎取决于细菌释放的毒素和宿主反应的强度, 当宿主自身抵抗力强, 细菌释放毒素量少时, 则伤口不易感染, 而当宿主抵抗力下降, 细菌释放的毒素量多时, 则创面伤口易感性增加, 宿主免疫酶被

认为会增强组织破坏[12]。

4. 伤口四个阶段愈合的机制及细菌生理学研究

伤口愈合是一个复杂的过程, 主要包括了止血、炎症或迁移、增殖和组织重塑四个阶段[13]。不可控的出血和感染可能会延迟愈合过程, 甚至导致许多创伤相关的死亡, 在受感染的伤口中, 这些过程被破坏, 导致愈合不良和伤口慢性化的潜在发展[14]。

4.1. 止血

止血的主要功能是保护血管系统, 防止失血过多和全身器官功能的丧失。在细菌释放毒素后, 伤口组织中直径 < 0.5 cm 的横向中断小动脉可能发生血管损伤, 导致血管平滑肌收缩以减少外渗; 厌氧菌的作用也被证明可以抑制内皮小管的形成, 这在临床上表现为暗红色易碎伤口床的外观[15]。有学者提出血小板的作用可能超出与止血相关的作用。细菌可以通过参与止血的受体与血小板结合的事实表明它们可能诱导聚集; 血小板糖蛋白在细菌粘附中起作用, 第一个被确定为血小板受体是 GPIIb-IIIa; 这种整合素, 特别是来自巨核细胞系的, 是纤维蛋白原的受体, 其参与导致粘连和血小板聚集; 另一方面, 血小板能够对感染性触发表现出炎症反应; 研究证明, 血小板在细菌成分的刺激下释放可溶性免疫调节因子, 如活化时调节的正常 T 细胞表达和分泌、白细胞介素(IL)- 1β 和 CD40 配体, 并且还可以调节炎症细胞如嗜中性粒细胞的活化[16]。血小板在其 α 颗粒中具有许多生物活性分子, 包括细胞因子/趋化因子, 在其激活期间释放并使能够在免疫反应期间起作用[17]。

4.2. 炎症反应

炎症在伤口愈合进程调控中至关重要, 炎症的发生、发展和消退, 保证了伤口能够从前期清除病原体, 到后期组织修复, 且无瘢痕形成。创面炎症反应过程是一个极其复杂的过程, 需要中性粒细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等多种细胞协同作用。巨噬细胞作为创面修复过程中调节炎症的重要细胞, 它具有较强的可塑性, 能够吞噬病原体和凋亡的中性粒细胞并最终促进伤口愈合, 在创面修复早期, 以促炎的 M1 型巨噬细胞为主, 发挥促进炎症反应来清除坏死组织和抑制细菌侵袭的功能; 而在创面修复中晚期, 以抑炎的 M2 型的巨噬细胞为主, 能够抑制创面炎症反应并促进新生组织的形成[18]。成纤维细胞作为正常皮肤的重要组成细胞, 其出现于创口炎症晚期, 直至上皮完全形成, 而且成纤维细胞是新生肉芽组织的主要结构细胞, 并促进其它组织成分的形成, 在创面修复中发挥重要作用, 成纤维细胞可通过分泌多种细胞因子和趋化因子, 促进各种免疫细胞的浸润和活化[19], 参与创面炎症调控。在受感染的伤口中, 细菌入侵及促炎细胞因子如白介素 $1-\beta$ 和组织坏死因子- α 的释放, 成纤维细胞的作用受到抑制, 导致基质金属蛋白酶(MMP)增加, 从而减少生长因子的产生[20], 炎症后期炎症调节的冲突是伤口感染的典型特征, 并最终阻止了进入增殖阶段。

4.3. 增殖

随着炎症的消退, 增殖成为一个主题, 重点是重新上皮化、恢复血管网络、形成肉芽组织。重新上皮化在皮肤伤口愈合中是一个非常重要的过程, 需要在伤口部位重新长出新的表皮细胞, 过程期间, 局部释放的生长因子以及角质形成细胞在伤口周围适当地增殖和迁移促使上皮增生[21]。创面感染及再上皮化障碍与慢性伤口不愈合有关。因为感染会导致增殖过程的广泛破坏, 并可能导致组织坏死。有研究表明, 细菌会分泌细胞毒性酶和氧自由基, 细菌增殖过程中释放的内毒素与胶原蛋白沉积紊乱有关, 降低抗张强度易使伤口裂开[22]。伤口愈合过程中成纤维细胞、内皮细胞、表皮角质细胞迁移增殖, 其中数量最多的是成纤维细胞, 其分泌 IGF-1、bFGF、TGF- β 、PDGF 和 EGF 等, 内皮细胞合成 VEGF、bFGF、

PDGF, 表皮细胞合成 TGF- α 和 TGF- β , 这些因子能调控细胞外基质生物合成、上皮形成和血管新生[23]。成纤维细胞, 在损伤后 48-72 小时内迁移至受损部位产生一系列蛋白酶等物质, 迅速增殖因子刺激细胞增殖, 肉芽组织开始形成, 肉芽组织主要由胶原蛋白(主要是 I 型和 III 型)组成, 成纤维细胞活性受 PDGF 和 TGF- β 调节[24]。最近的一项研究调查了抗菌敷料对胃造口术后伤口肉芽增生的影响, 发现尽管 69.5% 的患者伤口出现肉芽增生, 但只有 8.9% 被认为是感染的; 抗菌敷料不能防止过度肉芽形成[25]。在临床上, 感染对愈合增殖期的影响可能表现为伤口愈合缓慢或没有迹象或过度肉芽化现象[15]。

4.4. 细胞重塑

在伤口愈合的过程中, 增殖的成纤维细胞通过产生和沉积胶原蛋白和纤连蛋白, 形成临时的细胞外基质, 为伤口愈合过程中组织的增生提供营养支持, 然而成纤维细胞的持续增殖和细胞外基质的过度沉积均会导致肥厚性瘢痕。愈合后期, 成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 促进伤口收缩, 而 TGF- β 1、TGF- β 2、PDGF 等生长因子刺激伤口收缩, 成纤维细胞通过整合素受体附着并串联胶原蛋白基质, 纤维胶原蛋白不断积累, 并通过伤口收缩而重塑, 形成疤痕[26]。根据一项研究, 细胞重塑阶段, 特别是疤痕组织的形成, 很大程度上取决于炎症阶段; 胎儿组织中没有疤痕形成归因于胎儿组织中没有炎症反应[27]。胶原蛋白的合成, 能够促使肉芽组织向疤痕发展, 而内皮细胞, 成纤维细胞和巨噬细胞等分泌的基质金属蛋白酶, 能够降解胶原蛋白, 两者之间的动态平衡是影响创面愈合的关键, 如胶原蛋白合成过度增多, 则会导致组织疤痕形成, 过度降解胶原蛋白, 则不利于创面愈合。

5. 总结及展望

感染对伤口愈合的影响是多方面的, 会破坏伤口愈合的每个阶段。感染创面已成为危害人类健康的一大疾病, 临床上, 感染创面的处理主要包括局部清创、外用抑菌药物和含生长因子药物及负压引流术等新型辅料治疗, 但临床疗效仍未达到满意的预期。

病理性疤痕是组织损伤过度愈合的表现, 疤痕组织的形成, 很大程度上取决于炎症阶段, 持续慢性炎症可导致伤口过度疤痕化, 严重影响外观美观, 造成患者心理损伤及组织器官功能的障碍, 而目前关于病理性疤痕的治疗仍未有有效的方案。

炎症消退是伤口正常愈合进程中的关键环节之一, 然而目前关于正常创面愈合中炎症消退的调节机制仍不清楚[28], 因此, 探究正常创面炎症消退的机制及感染创面或疤痕创面发生炎症反应的原因, 将为研发慢性难愈性感染创面或者疤痕创面的治疗提供新的靶点和理论支持。

参考文献

- [1] 冯小华. 为什么术后会伤口感染? 感染常见吗? [J]. 保健文汇, 2019(10): 50.
- [2] Han, G. and Ceilley, R. (2017) Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy*, **34**, 599-610. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>
- [3] Zhou, J., Yao, D., Qian, Z., Hou, S., Li, L., Jenkins, A.T.A., *et al.* (2018) Bacteria-Responsive Intelligent Wound Dressing: Simultaneous *in Situ* Detection and Inhibition of Bacterial Infection for Accelerated Wound Healing. *Biomaterials*, **161**, 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.024>
- [4] Russo, A., Concia, E., Cristini, F., De Rosa, F.G., Esposito, S., Menichetti, F., *et al.* (2016) Current and Future Trends in Antibiotic Therapy of Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections. *Clinical Microbiology and Infection*, **22**, S27-S36. [https://doi.org/10.1016/S1198-743X\(16\)30095-7](https://doi.org/10.1016/S1198-743X(16)30095-7)
- [5] Zhang, L., Guerrero-Juarez, C.F., Hata, T., Bapat, S.P., Ramos, R., Plikus, M.V., *et al.* (2015) Dermal Adipocytes Protect against Invasive *Staphylococcus aureus* Skin Infection. *Science*, **347**, 67-71. <https://doi.org/10.1126/science.1260972>
- [6] Parlet, C.P., Brown, M.M. and Horswill, A.R. (2019) Commensal Staphylococci Influence *Staphylococcus aureus* Skin

- Colonization and Disease. *Trends in Microbiology*, **27**, 497-507. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.008>
- [7] MacLeod, A.S. and Mansbridge, J.N. (2016) The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, **5**, 65-78. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0608>
- [8] Cogen, A.L., Yamasaki, K., Muto, J., Sanchez, K.M., Crotty Alexander, L., Tanios, J., *et al.* (2010) Staphylococcus Epidermidis Antimicrobial Delta-Toxin (Phenol Soluble Modulin-Gamma) Cooperates with Host Antimicrobial Peptides to Kill Group A Streptococcus. *PLOS ONE*, **5**, Article No. e8557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008557>
- [9] Cooper, R.A. (2013) Surgical Site Infections: Epidemiology and Microbiological Aspects in Trauma and Orthopaedic Surgery. *International Wound Journal*, **10**, 3-8. <https://doi.org/10.1111/iwj.12179>
- [10] Kim, D.H., Spencer, M., Davidson, S.M., Li, L., Shaw, J.D., Gulczynski, D., *et al.* (2010) Institutional Prescreening for Detection and Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients Undergoing Elective Orthopaedic Surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **92**, 1820-1826. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01050>
- [11] Storm-Versloot, M.N., Vos, C.G., Ubbink, D.T. and Vermeulen, H. (2010) Topical Silver for Preventing Wound Infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, Article No. 006478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006478.pub2>
- [12] Lazareth, I., Meaume, S., Sigal-Grinberg, M.L., Combemale, P., Le Guyadec, T. and Zagnoli, A. (2012) Efficacy of a Silver Lipidocolloid Dressing on Heavily Colonised Wounds: A Republished RCT. *Journal of Wound Care*, **21**, 96-102. <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.2.96>
- [13] Sekhon, U.D.S. and Gupta, A.S. (2017) Platelets and Platelet-Inspired Biomaterials Technologies in Wound-Healing Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **4**, 1176-1192. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00013>
- [14] 杨啸. 多功能止血海绵的制备及用于无规创面止血和促愈合研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津大学, 2020. <https://doi.org/10.27356/d.cnki.gtjdu.2020.000396>
- [15] Ayello, E. and Baranoski, S. (Eds.) (2016). *Wound Care Essentials: Practice Principles*. 4th Edition, Wolters Kluwer, Beijing.
- [16] Hamzeh-Cognasse, H., Damien, P., Chabert, A., Pozzetto, B., Cognasse, F. and Garraud, O. (2015) Platelets and Infections-Complex Interactions with Bacteria. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article No. 82. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00082>
- [17] Karshovska, E., Weber, C. and Von Hundelshausen, P. (2013) Platelet Chemokines in Health and Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, **110**, 894-902.
- [18] 邱伟. FGF-2 协同 TGF- β 1 上调成纤维细胞 PD-L1 调控创面炎症促进愈合的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019. <https://doi.org/10.27001/d.cnki.gtjyu.2019.000467>
- [19] Bodnar, A., Nizsalóczy, E., Mocsár, G., Szalóki, N., Waldmann, T.A., Damjanovich, S., *et al.* (2008) A Biophysical Approach to IL-2 and IL-15 Receptor Function: Localization, Conformation and Interactions. *Immunology Letters*, **116**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.12.014>
- [20] Landén, N.X., Li, D. and Ståhle, M. (2016) Transition from Inflammation to Proliferation: A Critical Step during Wound Healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 3861-3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- [21] Xu, R., Xia, H., He, W., Li, Z., Zhao, J., Liu, B., *et al.* (2016) Controlled Water Vapor Transmission Rate Promotes Wound-Healing via Wound Re-Epithelialization and Contraction Enhancement. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24596. <https://doi.org/10.1038/srep24596>
- [22] Wynn, M.O. (2021) The Impact of Infection on the Four Stages of Acute Wound healing: An Overview. *Wounds UK*, **17**, 26-32.
- [23] 郭倩倩. 鹿茸再生初始阶段伤口愈合分子调控机制的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国农业科学院, 2021. <https://doi.org/10.27630/d.cnki.gznky.2021.000908>
- [24] Barrientos, S., Brem, H., Stojadinovic, O. and Tomic-Canic, M. (2014) Clinical Application of Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*, **22**, 569-578. <https://doi.org/10.1111/wrr.12205>
- [25] León, A.H., Hebal, F., Stake, C., Baldwin, K. and Barsness, K.A. (2019) Prevention of Hypergranulation Tissue after Gastrostomy Tube Placement: A Randomised Controlled Trial of Hydrocolloid Dressings. *International Wound Journal*, **16**, 41-46. <https://doi.org/10.1111/iwj.12978>
- [26] 谷龙. 鲸类伤口愈合相关基因的分子进化机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京师范大学, 2021. <https://doi.org/10.27245/d.cnki.gnjsu.2021.000548>
- [27] Xue, M. and Jackson, C.J. (2015) Extracellular Matrix Reorganization during Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in Wound Care*, **4**, 119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>

- [28] Serhan, C.N., Dalli, J., Karamnov, S., Choi, A., Park, C.-K., Xu, Z.-Z., *et al.* (2012) Macrophage Proresolving Mediator Maresin 1 Stimulates Tissue Regeneration and Controls Pain. *The FASEB Journal*, **26**, 1755-1765.
<https://doi.org/10.1096/fj.11-201442>