

## • 创面修复基础与临床 • 论著 •

DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2017.01.011

## 重组人粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子联合水凝胶敷料 治疗深 II 度烧伤创面临床观察

朱应来 徐秀玲 苏海涛 李宜姝 赵洪伟 赵雁南 阚侃 吕茁

(哈尔滨市第五医院烧伤科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

**【摘要】 目的:** 观察外用重组人粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF) 联合水凝胶敷料治疗深 II 度烧伤创面的临床效果。**方法:** 选择四肢部位有深 II 度烧伤创面的住院患者 24 例, 48 处研究创面, 每例患者 2 个创面, 分别位于不同肢体。研究分为 4 组。随机选取 12 例患者, 每例患者随机选取一个创面作为 rhGM-CSF 联合外用水凝胶敷料治疗组 (联合治疗组, 创面清创后外涂外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶, 覆盖医用水凝胶敷料), 另一个创面作为 rhGM-CSF 联合外用凡士林油纱治疗组 (rhGM-CSF 对照组, 创面清创后外涂外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶, 覆盖凡士林油纱); 余 12 例患者每例随机选择一处创面作为水凝胶敷料治疗组 (水凝胶对照组, 创面直接覆盖医用水凝胶敷料); 另一处创面作为凡士林油纱对照组 (凡士林对照组, 创面直接覆盖凡士林油纱)。每组 12 处创面。观察各组创面愈合时间及创面感染情况, 创面分泌物行细菌培养, 比较创面细菌感染阳性率。**结果:** 联合治疗组创面愈合时间较其他 3 组明显缩短 ( $P < 0.05$ ); rhGM-CSF 对照组和水凝胶对照组创面愈合时间较凡士林对照组缩短 ( $P < 0.05$ )。rhGM-CSF 联合外用水凝胶敷料治疗组创面洁净, 细菌检出率低 (16.7%); rhGM-CSF 治疗组感染状况也较轻, 细菌检出率较低 (25.0%), 凡士林对照组感染状况重, 细菌检出率最高 (83.3%,  $P < 0.01$ )。**结论:** 深 II 度烧伤创面外用 rhGM-CSF 联合水凝胶敷料治疗, 可以明显减少创面细菌感染概率, 缩短创面愈合时间。

**关键词** 烧伤 粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子 水凝胶敷料

### Recombinant human granulocyte/macrophage colony stimulating factor combined with hydrogel dressing for treatment of deep second degree burn wounds: a clinical observation

Zhu Yinglai, Xu Xiuling, Su Haitao\*, Li Yishu, Zhao Hongwei, Zhao Yannan, Kan Kan, Lv Zhuo. Department of Department of Burns, the Fifth Hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang 150040, China

\*Corresponding author: Su Haitao (E-mail: suhaitao5@qq.com)

**Abstract Objective:** To observe the clinical effects of recombinant human granulocyte/macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) combined with hydrogel dressing for treatment of deep second degree burn wounds. **Methods:** Twenty-four patients of deep second degree burn wounds with 48 wound surfaces, 2 wound surfaces in each patient distributed on different limbs, were involved in present study. Four treatment groups were established: 12 patients were randomly selected, one of their wound surface was smeared with 5 g rhGM-CSF after debridement, and then covered with topical hydrogel dressing (combination group); the other wound surface of the 12 patients was smeared with 5 g rhGM-CSF and then covered with vaseline gauze instead of topical hydrogel dressing (rhGM-CSF control group). The remained 12 patients were divided into two groups with the same method, in which vaseline gauze (vaseline gauze group) or hydrogel dressing (hydrogel dressing group) was used to cover the wound surface after debridement without rhGM-CSF. The healing time and infection of the wound surfaces were observed during the treatment. The positive rate of bacterial infection was compared among the 4 groups. **Results:** The wound healing time was significantly shorter in combination group than in the other three groups ( $P < 0.01$ ), while it was markedly shorter in rhGM-CSF control and hydrogel dressing group when compared to that of vaseline gauze group ( $P < 0.05$ ). The wound surfaces were clean in the combination group and the bacterial detection rate was lower (16.7%), and the infection of the wound surfaces was mild in rhGM-CSF control group with 25.0% of bacterial detection rate. The bacterial detection rate from the wound surfaces was the highest (83.3%) in vaseline gauze group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** rhGM-CSF combined with hydrogel dressing used in treating deep second degree burn wound can reduce the infection rate of the wounds and significantly shorten the wound healing time.

**Keywords:** Burn; Granulocyte macrophage colony stimulating factor; Hydrogel dressing

深Ⅱ度烧伤创面伤及真皮网状层, 需要靠残存的皮肤附件及上皮再生, 长出新生上皮来修复, 约需3~4周创面自行愈合, 但愈合后往往有瘢痕增生和挛缩<sup>[1]</sup>。粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factors, 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<sup>[2]</sup>, 能显著缩短创面愈合时间, 但其活性较难保持。为此, 我们联合应用水凝胶敷料以保持其活性, 以最大限度地发挥 GM-CSF 的药物作用, 取得了显著效果, 报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例** 24例深Ⅱ度烧伤患者均为2015年12月—2016年11月收住我院烧伤科治疗的患者, 年龄18~55岁, 烧伤面积为10%~25%TBSA, 均为火焰烧伤或热液烫伤, 伤后24h内入院。深Ⅱ度烧伤创面诊断由两位主治医师以上职称的医师完成。排除伤前患有脏器功能障碍者, 哺乳期、孕期妇女及电击伤、化学烧伤等其他原因烧伤患者。

**1.2 分组方法** 24例烧伤患者的四肢深Ⅱ度烧伤创面, 每例患者2个创面, 分别位于不同的肢体上, 共48处研究创面, 分为4组进行疗效观察。随机选取12例患者为A组, 每例患者随机选取一个创面作为rhGM-CSF联合外用水凝胶敷料治疗组(联合治疗组), 另一个创面作为rhGM-CSF联合外用凡士林油纱治疗组(rhGM-CSF对照组); 余12例患者为B组, 每例随机选择一处创面作为水凝胶敷料治疗组(水凝胶对照组); 另一处创面作为凡士林油纱对照组(凡士林对照组)。每组12处创面。各组的一般情况见表1, 经统计学处理, 患者性别、年龄、创面面积、创面部位等一般资料比较, 差异无显著性( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.3 治疗方法** 各组深Ⅱ度烧伤创面经常规清创后, 联合治疗组每1%TBSA创面用0.5支外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶(金扶宁, 长春金赛药业有限责任公司生产; 每支10g, 含100 $\mu$ g rhGM-CSF)均匀涂布于创面, 以医用水凝胶敷料(冷凝康, 长春吉原生物科技有限公司生产, 规格为12cm $\times$ 8cm)覆盖, 无菌纱布包扎, 每日换药1次, 3d天后隔日换药1次。rhGM-CSF

表1 4组临床资料比较

组别	例数 (例)	创面数 (个)	年龄 (岁)	性别		创面大小 (%TBSA)	创面部位	
				男(例)	女(例)		上肢(例)	下肢(例)
联合治疗组	12	12	37.5 $\pm$ 12.1	7	5	3.25 $\pm$ 1.13	8	4
rhGM-CSF 对照组	12	12	37.5 $\pm$ 12.1	7	5	3.00 $\pm$ 1.04	8	4
水凝胶对照组	12	12	38.5 $\pm$ 13.8	8	4	3.08 $\pm$ 1.13	7	5
凡士林对照组	12	12	38.5 $\pm$ 13.8	8	4	2.83 $\pm$ 1.34	7	5

对照组单用金扶宁, 方法同上, 外覆凡士林油纱; 水凝胶对照组创面直接覆盖医用水凝胶敷料; 凡士林对照组创面直接覆盖凡士林油纱。

## 1.4 观察指标

**1.4.1 创面愈合时间** 由副主任医师以上职称的烧伤医师判断创面愈合。创面完全由上皮组织覆盖、无渗出物为创面愈合。若对照组有纱布附着, 以纱布脱落50%为创面愈合。

**1.4.2 创面感染及细菌学检测** 于创面治疗1周时, 根据创面有无感染及分泌物情况对创面感染进行判定, 分别评定为无、轻、重感染3级标准: 创面及创周无红肿及渗出为创面无感染; 创面及创周

出现红肿但无分泌物为轻度感染; 创面及创周红肿并伴有分泌物为重度感染。伤后1周进行创面分泌物细菌培养和鉴定, 比较创面细菌检出率。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析和独立样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 创面愈合时间的比较** rhGM-CSF联合外用水凝胶敷料治疗患者创面愈合时间明显缩短, 与rhGM-CSF对照组及水凝胶对照组比较差异有显

著性 ( $P<0.05$ )，与凡士林对照组比较差异有非常显著性 ( $P<0.01$ )。见表 2 和图 1。

表 2 4 组创面的愈合时间比较

组别	创面 (个)	愈合时间 (d)
联合治疗组	12	13.5±3.1
rhGM-CSF 对照组	12	16.0±5.0*
水凝胶敷料对照组	12	15.5±6.5*
凡士林对照组	12	24.5±8.9**

注：与联合治疗组比较：\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$

**2.2 创面感染状况及细菌阳性率的比较** 联合治疗组创面洁净，细菌检出率低；rhGM-CSF 对照组感染状况也较轻，细菌检出率也较低，但明显高于联合治疗组 ( $P<0.05$ )；水凝胶敷料治疗组面易结痂，溶痂后细菌检出率相对较高 ( $P<0.05$ )；4 组中，凡士林对照组感染状况最重，细菌检出率最高 ( $P<0.01$ )。见表 3。

### 3 讨论

创面愈合的机制复杂。在皮肤损伤后，机体

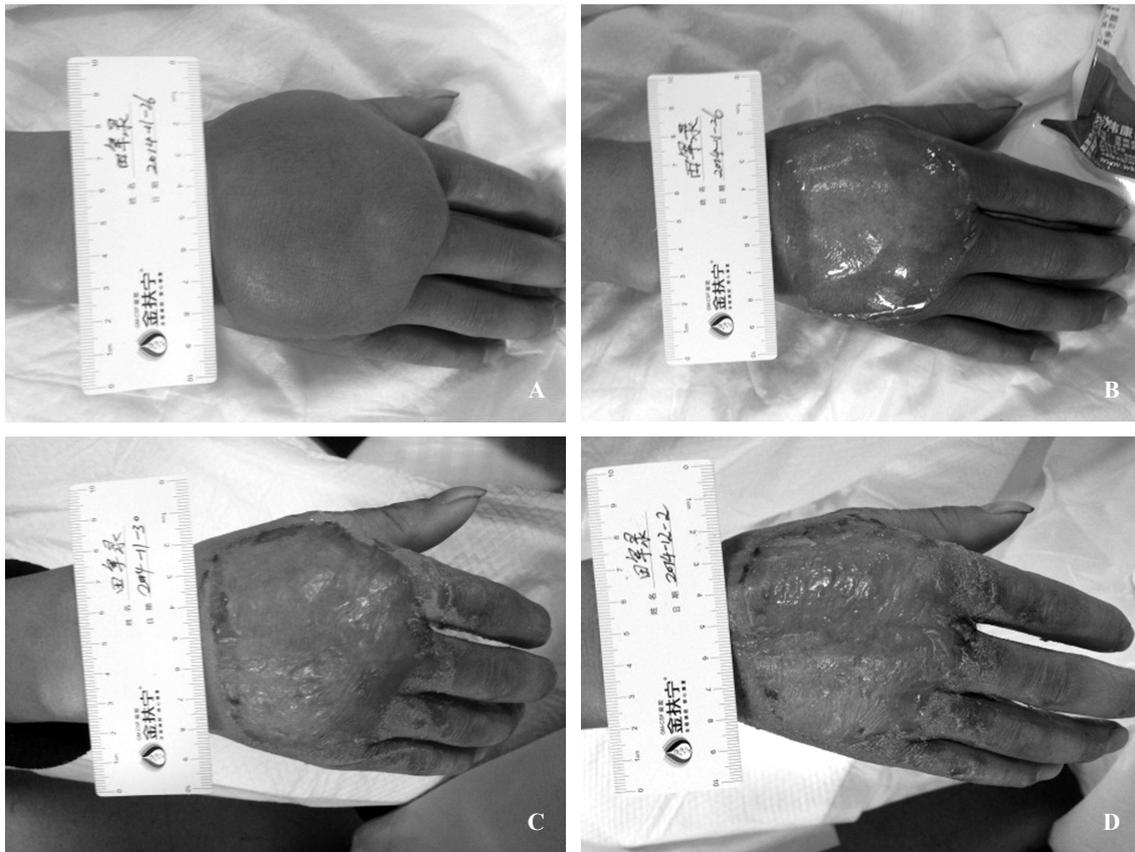


图 1 手背深 II 度烧伤患者采用 rhGM-CSF 联合水凝胶敷料治疗的效果 (A: 治疗前; B: 治疗第 1 天; C: 治疗第 4 天; D: 治疗第 13 天)

表 3 4 组观察创面感染状况及细菌检出情况的比较

组别	例数 (例)	创面数 (个)	感染状况	细菌检出 (株)		细菌检出率 (%)
				铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	
联合治疗组	12	12	无	2	0	16.7
rhGM-CSF 对照组	12	12	轻	2	1	25.0*
水凝胶敷料对照组	12	12	轻	5	1	50.0*
凡士林对照组	12	12	重	8	2	83.3**

注：与联合治疗组比较：\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$

启动修复过程,炎症细胞、成纤维细胞等向创面迁移、增殖、分化,同时,多种炎性介质和生长因子(如血小板源性生长因子、表皮细胞生长因子、纤维细胞生长因子、角化细胞生长因子等)参与和调控了创面修复过程。

深Ⅱ度烧伤创面愈合缓慢,愈合后会遗留不同程度的瘢痕,临床治疗难度较大,如果处理方法不当,极易因残存的少量上皮组织被细菌破坏而进展为Ⅲ度创面,甚至需要进行植皮手术修复。目前,深Ⅱ度烧伤创面的治疗已经越来越引起人们的重视,包括外用制剂及敷料的研究、改善微循环的药物的研究以及磨痂等手术方法的研究等,但效果仍与临床医师的预期相差较远。

本研究中,我们应用 rhGM-CSF 和水凝胶敷料联合治疗深Ⅱ度烧伤创面,结果显示, rhGM-CSF 联合外用水凝胶敷料治疗的患者,其创面较单纯使用 GM-CSF、水凝胶敷料或凡士林油纱愈合更快。分析其原因,这是因为 GM-CSF 能促进深Ⅱ度烧伤创面溶痂,可能的机制是 GM-CSF 趋化血液中的中性粒细胞和单核/巨噬细胞至创面,并活化其功能,增强其吞噬及分泌功能,促进两者的抗微生物活力、吞噬能力,有利于自身清除创面坏死组织,促进创面坏死组织脱落<sup>[3]</sup>,继而减少创面细菌感染几率,减轻创面感染症状。

深Ⅱ度烧伤将直接导致皮肤组织、血管内皮细胞及成纤维细胞受到严重损伤,进而间接引起这些修复细胞所分泌的生长因子水平下降<sup>[4]</sup>, GM-CSF 是一种多环节作用的生长因子,在创面修复的炎性反应、增殖分化及组织重塑阶段均有促进愈合作用<sup>[5]</sup>。有研究表明, GM-CSF 可趋化并活化中性粒细胞、单核或巨噬细胞,有效启动创面愈合,促进创面坏死组织脱落; GM-CSF 还能够趋化角质形成细胞、内皮细胞、成纤维细胞,并直接刺激这些细胞的生长增殖与分化,还可以部分调节在创面愈合中起重要作用的细胞因子释放,从而促使创面愈合<sup>[6]</sup>。 rhGM-CSF 凝胶在加快深度烧伤创面坏死组织脱落及愈合速度的同时,也能促进毛囊等皮肤附件的再生,在改善修复质量等方面具有较好的作用<sup>[6]</sup>。本组研究表明,应用 rhGM-CSF 治疗的两组创面相较于凡士林对照组,创面愈合时间显著缩短。

由于 rhGM-CSF 属于生物制剂,容易受到其他物质如消毒剂、银离子等甚至是温度的影响而失活,临床上应用凡士林油纱覆盖以保持其活性,但效果欠佳。水凝胶敷料是由水溶性高分子经辐射交联而成,能吸水但不溶于水,可防止伤口表面脱水和干燥,而且可连续吸收伤口渗出物,吸收了渗出物的水凝胶不会污染伤口,还会使患者感觉到伤口的冰凉感。有研究显示水凝胶敷料具有促进创面愈合的作用,主要因为水凝胶敷料可以保持创面湿润,为创面愈合营造了良好的微环境,从而达到了促进创面愈合的目的<sup>[7]</sup>。

本组研究表明,单独应用 rhGM-CSF 凝胶或水凝胶敷料都可以明显缩短深Ⅱ度烧伤创面的愈合时间,而应用 rhGM-CSF 凝胶的同时外敷水凝胶敷料促进愈合的效果更明显。水凝胶敷料既可以对创面起到保持湿润的作用,促进创面坏死组织溶解,在湿润的条件下促进创面愈合,又能起到保护 rhGM-CSF 的生物学活性的作用。

本研究结果也表明, rhGM-CSF 联合应用水凝胶敷料可以充分保证 rhGM-CSF 的生物学活性,最大限度发挥其作用,二者联合使用,明显缩短深Ⅱ度烧伤创面的愈合时间,不失为临床治疗深Ⅱ度烧伤创面的行之有效的方法之一。

#### 参 考 文 献

- [1] 杨宗诚. 烧伤治疗学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 7-8.
- [2] 韩军涛. 深Ⅱ°创面愈合与转化医学 [J]. 中华烧伤杂志, 2010, 26(6): 470.
- [3] 杜娟, 刘继松, 章祥洲, 等. GM-CSF 凝胶对 SD 大鼠深Ⅱ度烧伤创面溶痂的影响 [J]. 淮海医药, 2014, 32(4): 219-221.
- [4] 王志勇, 张勤, 廖镇江, 等. 重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子对深Ⅱ度烧伤创面的治疗作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(2): 107-109.
- [5] Fang Y, Gong SJ, XU YH, *et al.* Impaired cutaneous wound healing in granulocyte/macrophage colony-stimulating factor knockout mice [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(3): 458-465.
- [6] 刘波, 杨永华, 吴志谷, 等. 不同剂量 rhGM-CSF 凝胶促进大鼠深Ⅱ度烧伤创面愈合的实验研究 [J]. 感染、炎症、修复, 2010, 11(2):
- [7] 金阿平, 时述党, 鲁继增, 等. 医用水凝胶创伤敷料在面部烧伤创面的应用 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2010, 5(2): 227-230.

(收稿日期: 2016-12-15)