

高压氧联合重组人碱性成纤维细胞生长因子治疗 皮肤难愈伤口疗效及机制研究*

常和平, 李旭, 王伟, 王威, 叶凡

(河北医科大学第三医院, 河北 石家庄 050051)

摘要:目的 研究高压氧联合重组人碱性成纤维细胞生长因子(rh-bFGF)治疗皮肤难愈伤口的临床疗效及可能机制。方法 选择2015年1月至2017年1月接受住院治疗的创伤后皮肤损伤患者120例,根据随机数字表法分为常规治疗组、高压氧组、rh-bFGF组及联合组,各30例。常规治疗组给予反复清创、消肿换药或二次植皮与皮瓣移植等方式治疗,高压氧组在此基础上给予高压氧治疗,rh-bFGF组在常规治疗基础上给予rh-bFGF外用治疗,联合组在常规治疗基础上给予高压氧联合rh-bFGF治疗。结果 联合组的显效率及总有效率均明显高于其他3组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,治疗3d及7d后,联合组的血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)及结缔组织生长因子(CCN2/CTGF)水平均明显高于其他3组($P < 0.05$);组内比较,各组治疗3d及7d后的VEGF,TGF- β_1 ,CCN2/CTGF水平均明显高于治疗前,且治疗7d后的水平又明显高于治疗3d后的水平($P < 0.05$)。组间比较,治疗3d及7d后,联合组的C反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于其他3组($P < 0.05$);组内比较,各组治疗3d及7d后的CRP及TNF- α 水平均明显低于治疗前,且治疗7d后的水平又明显低于治疗3d后的水平($P < 0.05$)。结论 高压氧联合rh-bFGF治疗皮肤难愈伤口疗效较好,其机制可能在于二者联用可促血管生成和抑制炎症反应。

关键词: 高压氧;重组人碱性成纤维细胞生长因子;皮肤难愈伤口;疗效;机制

中图分类号:R459.6;R969.4;R977.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)02-0046-04

Clinical Effect and Mechanism of Hyperbaric Oxygen Combined with Recombinant Human Basic Fibroblast Growth Factor for Treating Skin Refractory Wounds

Chang Heping, Li Xu, Wang Wei, Wang Wei, Ye Fan

(The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050051)

Abstract: Objective To study the clinical effect and possible mechanism of hyperbaric oxygen combined with recombinant human basic fibroblast growth factor(rh-bFGF) in the treatment of skin refractory wounds. **Methods** Totally 120 patients with post-traumatic skin injury admitted to our hospital from January 2015 to January 2017 were selected and divided into the conventional treatment group, hyperbaric oxygen(HBO) group, rh-bFGF group and combined group according to the random number table method, 30 cases in each group. The conventional treatment group was given repeated debridement, detumescence and dressing change, or two times of skin grafting and skin flap transplantation, on this basis, the HBO group was given hyperbaric oxygen, the rh-bFGF group was given rh-bFGF, and the combined group was given hyperbaric oxygen combined with rh-bFGF. **Results** The effective rate and total effective rate of the combined group were significantly higher than those of the other 3 groups, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). After 3, 7 d of treatment, the levels of vascular endothelial growth factor(VEGF), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and connective tissue growth factor(CCN2/CTGF) in the combined group were significantly higher than those in the other 3 groups($P < 0.05$), the levels of VEGF, TGF- β_1 and CCN2/CTGF in each group were significantly higher than those before treatment, and the levels after 7 d of treatment were significantly higher than those after 3 d of treatment($P < 0.05$). After 3, 7 d of treatment, the levels of C-reactive protein(CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the combined group were significantly lower than those in the other 3 groups($P < 0.05$), the levels of CRP and TNF- α in each group were significantly lower than those before treatment, and the levels after 7 d of treatment were significantly lower than those after 3 d of treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperbaric oxygen combined with rh-bFGF in the treatment of skin refractory wounds has good curative effect, the possible mechanism is that the combination of the two drugs can promote angiogenesis and inhibit inflammatory response.

Key words: hyperbaric oxygen; recombinant human basic fibroblast growth factor; skin refractory wounds; curative effect; mechanism

目前,临床四肢开放型创伤病例逐年增加,对此类患者而言,伤口不愈合或感染均会产生较大心理压力和负担,不利于康复及预后^[1]。目前,针对皮肤难愈伤

口的治疗虽有较多方案,但效果并不十分理想。有报道指出,高压氧属于安全性较好的非侵袭性疗法,不仅对缺血缺氧型脑损伤疗效较好,同时对创面愈合也有明显

*基金项目:河北省2015年度医学科技研究重点课题计划[20150300]。

第一作者:常和平(1981-),女,博士研究生,主治医师,研究方向为外科学,(电子信箱)cai1983_11@163.com。

促进作用^[2]。重组人碱性成纤维细胞生长因子(recombinant human basic fibroblast growth factor, rh-bFGF)对创面的修复效果较好^[3]。但尚无联用上述2种方案治疗难愈创面的报道。为此,笔者通过分析高压氧联合rh-bFGF治疗皮肤难愈伤口的临床疗效及可能机制,为临床治疗提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄大于20岁;存在皮肤难愈伤口;对

此次研究知情同意,并签署知情同意书;研究已获得医院医学伦理委员会评审通过。

排除标准:免疫风湿类疾病;心脑血管类疾病;其他部位存在慢性炎症;血液疾病或恶性肿瘤。

病例选择与分组:选择我院2015年1月至2017年1月收治的创伤后皮肤损伤患者120例,根据随机数字表法分为常规治疗组、高压氧组、rh-bFGF组及联合组,各30例。4组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组一般资料比较($n = 30$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		致伤原因(例)		
		范围	均值($\bar{X} \pm s$)	A	B	C
常规治疗组	21/9	22~68	42.31 $\pm$ 2.34	15	8	7
高压氧组	20/10	24~66	42.48 $\pm$ 3.10	14	9	7
rh-bFGF组	22/8	22~69	42.37 $\pm$ 2.56	12	10	8
联合组	21/9	21~68	42.44 $\pm$ 3.18	14	10	6
χ^2/F 值	0.018		0.021		0.214	
P 值	0.912		0.996		0.752	

注:A,B,C分别表示车祸伤,高处跌落伤,利器划刺伤。

1.2 研究方法

常规治疗组给予反复清创、消肿换药或二次植皮与皮瓣移植等方式治疗7d,高压氧组在此基础上给予高压氧治疗,选择GY2875/03-12空气加压舱,设置治疗压力为0.2MPa(2ATA),时间为2h,其中升压及减压时间均为25min,吸氧1h,中间休息5min,1次/日,治疗7d。rh-bFGF组在常规治疗基础上给予rh-bFGF(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字S20020024,规格为每瓶35000U)外用治疗将其溶入等渗盐水内,混匀,以180U/cm²的用量喷洒在创面上,数分钟后以纱布进行覆盖包扎,1次/日,治疗7d。联合组在常规治疗基础上给予高压氧联合rh-bFGF治疗,其中高压氧及rh-bFGF的治疗方法同上,1次/日,治疗7d。

1.3 观察指标及疗效评价标准^[4]

对比各组疗效,不同时期血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)及结缔组织生长因子(CCN2/CTGF)水平,以及C反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。于治疗前、治疗3d后及治疗7d后分别抽取各组患者的晨间空腹静脉血各4mL,以3000r/min的速率离心15min后提取血清,应用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定VEGF,CRP,TNF- α 水平,试剂盒均购自深圳晶美生物工程公司。另于治疗前、治疗3d后及治疗7d后分别取各组患者伤口处修剪下的多余肉芽组织,制成匀浆后通过免疫组织化学法检测TGF- β_1 及CCN2/CTGF水平,试剂盒均购自武汉博士德生物试剂公司,严格按说明书的步骤

逐条操作。

显效:伤口区组织肿胀已消退,血运良好,边缘愈合;有效:伤口区组织肿胀已消退1/2,血运尚可,边缘部分愈合,无坏死;无效:伤口区组织肿胀消退少于1/2或肿胀加剧,血运不佳,边缘皮瓣坏死。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件进行处理和分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用 t 检验,多组间计量资料的比较采用方差分析,计算 F 值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

3 讨论

临床开放性创伤伤后皮肤创面易发生迁延不愈或是反复感染,这不仅增加了临床治疗的难度,而且也对预后和康复造成了较大影响。伴随当前四肢开放性创伤病例的日益增多,以往使用的清创换药和二次手术等促进创面愈合的方式虽然也有一定效果,但对皮肤难愈伤口的疗效仍有较大的提升空间^[5-7]。有报道表明,对存在创伤后皮肤损伤的患者辅助给予高压氧治疗,有利于加速皮肤创面的愈合及控制创面感染^[8-10],但少有研究提及高压氧联合rh-bFGF用于治疗皮肤难愈伤口的作用效果。rh-bFGF属肽类物质,有着广泛的生物学活性,对于肉芽组织的生长具有较好的促进作用。

本研究结果显示,联合组的显效率及总有效率均明显高于其他3组($P < 0.05$),且常规治疗组、高压氧组以

表 2 各组患者临床疗效比较[例(%), $n=30$]

组别	显效	有效	无效	总有效
常规治疗组	10(33.33)*	12(40.00)	8(26.67)	22(73.33)*
高压氧组	9(30.00)*	14(46.67)	7(23.33)	23(76.67)*
rh-bFGF 组	8(26.67)*	15(50.00)	7(23.33)	23(76.67)*
联合组	22(73.33)	7(23.33)	1(3.33)	29(96.67)
χ^2 值	5.821	2.074	3.496	3.496
P 值	0.000	0.108	0.004	0.004

注:与联合组比较,* $P<0.05$ 。

表 3 各组患者 CRP 及 TNF- α 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=30$)

组别	CRP(mg/L)			TNF- α (pg/mL)		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
常规治疗组	31.34 $\pm$ 13.57	20.59 $\pm$ 11.42* [#]	12.33 $\pm$ 4.27* ^{△#}	45.96 $\pm$ 13.68	32.26 $\pm$ 9.87* [#]	21.24 $\pm$ 6.33* ^{△#}
高压氧组	31.40 $\pm$ 11.49	21.44 $\pm$ 10.65* [#]	12.40 $\pm$ 4.42* ^{△#}	46.01 $\pm$ 12.57	31.98 $\pm$ 10.24* [#]	21.37 $\pm$ 5.89* ^{△#}
rh-bFGF 组	32.29 $\pm$ 12.16	20.64 $\pm$ 12.37* [#]	12.36 $\pm$ 5.08* ^{△#}	46.03 $\pm$ 12.44	32.19 $\pm$ 9.65* [#]	21.28 $\pm$ 5.94* ^{△#}
联合组	31.99 $\pm$ 14.08	15.49 $\pm$ 6.84*	6.25 $\pm$ 2.04* [△]	45.98 $\pm$ 11.65	23.12 $\pm$ 7.44*	10.32 $\pm$ 3.08* [△]
F 值	1.297	4.269	5.821	1.302	4.311	6.943
P 值	0.238	0.001	0.000	0.214	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与本组治疗 3 d 后比较,[△] $P<0.05$;与联合组同时点比较,[#] $P<0.05$ 。表 4 同。

表 4 各组患者 VEGF, TGF- β_1 , CCN2/CTGF 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=30$)

组别	VEGF(pg/mL)			TGF- β_1 (μ g/L)		
	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
常规治疗组	43.18 $\pm$ 15.24	113.48 $\pm$ 25.64* [#]	159.74 $\pm$ 33.48* ^{△#}	22.24 $\pm$ 7.18	40.18 $\pm$ 10.33* [#]	51.22 $\pm$ 9.57* ^{△#}
高压氧组	42.94 $\pm$ 14.33	110.94 $\pm$ 24.82* [#]	163.27 $\pm$ 26.99* ^{△#}	22.18 $\pm$ 6.94	41.27 $\pm$ 11.06* [#]	52.02 $\pm$ 10.34* ^{△#}
rh-bFGF 组	43.06 $\pm$ 13.28	115.33 $\pm$ 29.85* [#]	161.46 $\pm$ 25.32* ^{△#}	23.06 $\pm$ 7.12	40.54 $\pm$ 9.82* [#]	51.94 $\pm$ 9.66* ^{△#}
联合组	42.89 $\pm$ 15.07	139.48 $\pm$ 32.11*	182.22 $\pm$ 34.97* [△]	22.50 $\pm$ 6.53	51.88 $\pm$ 9.71*	71.25 $\pm$ 23.68* [△]
F 值	1.068	4.977	12.374	1.357	5.023	9.857
P 值	0.231	0.001	0.000	0.160	0.000	0.000

CCN2/CTGF(ng/mL)

组别	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
常规治疗组	3.12 $\pm$ 1.04	5.21 $\pm$ 2.10* [#]	7.08 $\pm$ 3.26* ^{△#}
高压氧组	3.10 $\pm$ 1.21	5.18 $\pm$ 2.07* [#]	7.11 $\pm$ 3.51* ^{△#}
rh-bFGF 组	3.12 $\pm$ 1.17	5.20 $\pm$ 1.97* [#]	7.10 $\pm$ 3.68* ^{△#}
联合组	3.13 $\pm$ 1.25	7.21 $\pm$ 1.88*	9.14 $\pm$ 4.53* [△]
F 值	1.224	4.874	10.021
P 值	0.204	0.003	0.000

rh-bFGF 组的疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示高压氧联合 rh-bFGF 治疗皮肤难愈伤口的疗效更好。究其原因,可能在于高压氧与 rh-bFGF 的协同作用发挥了更好的效果,高压氧能明显提升患者伤口组织区域的氧分压,同时在高压作用下,机体血液内氧分子的物理溶解度明显升高,明显改善伤口周围的氧供,从而促进伤口愈合。rh-bFGF 这一肽类物质能促进组织细胞的有丝分裂,对于源自中胚层和神经外胚层等区域的细胞存在营养供应及促增殖效果,进而加速肉芽组织的生长^[11-13]。本研究结果还显示,组间比较,治疗 3 d 及 7 d

后,联合组的 VEGF, TGF- β_1 , CCN2/CTGF 水平均明显高于其他 3 组($P<0.05$),但其他 3 组之间的上述指标相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);组内比较,各组治疗后 3 d 及 7 d 的 VEGF, TGF- β_1 , CCN2/CTGF 水平均明显高于治疗前,且治疗后 7 d 的水平又明显高于治疗后 3 d 的水平($P<0.05$),提示各组治疗后的伤口创面均有一定程度的愈合,但联合组患者的创面愈合效果最佳,分析原因可能是高压氧与 rh-bFGF 联用起了综合作用。VEGF, TGF- β_1 , CCN2/CTGF 均为创面修复的促进因子,高压氧能有效改善患者伤口创面中的缺血和

缺氧状态,利于血管有关成纤维细胞自身的活动及分裂,还有利于胶原纤维合成,从而加速创面愈合。 rh-bFGF 有着上皮细胞及成纤维细胞等细胞的趋化剂作用,并使此类细胞发生有丝分裂,促使纤维连接蛋白产生,最终使得成纤维细胞架构获得重建而促进伤口愈合^[14-15]。本研究结果亦显示,治疗3 d及7 d后,联合组患者的CRP及TNF- α 水平均分别明显低于其他3组($P < 0.05$),但其他3组之间的上述指标相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);组内比较,各组治疗3 d及7 d后的CRP及TNF- α 水平均明显低于治疗前,且治疗7 d后的水平又明显低于治疗3 d后的水平($P < 0.05$),提示联合组患者治疗后的炎症水平明显更低,患者恢复更好。原因主要可能与高压氧及 rh-bFGF 具有较好的杀菌及强化免疫等作用有关。CRP及TNF- α 均为临床常用的炎症反应标志物。高压氧能提升白细胞的杀菌效果,强化吞噬细胞的吞噬病原及清除坏死组织作用,最终强化伤口组织的抗感染能力,对CRP及TNF- α 等炎症因子的水平具有较好的改善作用,而 rh-bFGF 能刺激创面有关修复细胞的不断增殖,并可使炎症细胞及创缘细胞逐渐迁移至创面,最终降低了机体的炎症因子水平^[16-17],因此高压氧联合 rh-bFGF 治疗皮肤难愈伤口的可能机制在于二者皆可促进血管的生成,并抑制炎症反应^[18-19]。

综上所述,高压氧联合 rh-bFGF 对皮肤难愈伤口的疗效较好,其可能机制在于二者均可促血管生成和抑制炎症反应,临床可考虑以高压氧联合 rh-bFGF 方式治疗皮肤难愈伤口。

参考文献:

- [1] 吴兴娟,卢晓云,王蕾蕾,等. 3-HB协同bFGF诱导促进神经干细胞向神经元方向分化[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(5):633-638.
- [2] 杨智玲,吴应玲,莫海兰,等. 高压氧的应用进展[J]. 现代生物医学进展,2014,14(25):4994-4996.
- [3] 汤崇辉,单钰栋,方战舰,等. 颅脑创伤后自噬表达的变化及bFGF保护作用的研究[J]. 浙江创伤外科,2017,22(4):620-624.
- [4] 曾景,严远森,谷瑞辰,等. 骨折合并颅脑外伤患者血清bFGF、IGF-1、SEMA3水平与骨痂形成时间相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(4):347-349.
- [5] 唐寅思,李仁峰. 参柴胃苏胶囊联合埃索美拉唑治疗消化溃疡的疗效及对血清VEGF、bFGF因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(8):877-879.
- [6] 刘亚楠,李祥伟,孙宏晨,等. bFGF调控DPSCs迁移、增殖和

分化的研究进展[J]. 口腔医学,2017,37(8):746-750.

- [7] 汪新宇,陈晓旭,姜大宇,等. 去骨瓣减压术后患者血清碱性成纤维细胞生长因子与血管内皮生长因子表达的临床意义[J]. 中国实用医药,2017,12(25):19-21.
- [8] 孙银峰,傅敏,付剑亮,等. 高压氧改善颅脑创伤导致的焦虑和抑郁状态的疗效分析[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2016,23(1):1-5.
- [9] Liu J, Hu F, Tang J, et al. Homemade - device - induced negative pressure promotes wound healing more efficiently than VSD - induced positive pressure by regulating inflammation, proliferation and remodeling[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(4): 879 - 888.
- [10] 王直滔,杨选鑫,龙秀,等. bFGF促进角膜损伤修复作用及部分机制研究[J]. 数理医药学杂志,2017,30(8):1107-1110.
- [11] 武艳,杨岚,张羽飞,等. bFGF对成纤维细胞增殖和胶原及纤维连接蛋白的影响[J]. 医药导报,2014,33(11):1416-1419.
- [12] 王莹,代彦丽,朴金龙,等. 炎症因子、生长因子以及凋亡因子在压疮慢性难愈合性创面中的表达及作用[J]. 中国应用生理学杂志,2017,33(2):181-184.
- [13] 程永涛,隋小强,郑冰,等. 美容缝合技术结合银离子抗菌敷料及 rh-bFGF 在急诊开放性创口中的应用及疗效[J]. 中国临床研究,2017,30(3):360-362.
- [14] 林洁,代志强. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶治疗局部烧烫伤的疗效观察[J]. 中国医药导刊,2014,16(6):1016-1017.
- [15] 赵子春,李凌伟. 高压氧治疗联合仙灵骨葆胶囊对老年股骨近端骨折延迟愈合患者的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(6):133-135.
- [16] Peng Y, Li P, Zhao ZA, et al. Comparative evaluation of the wound - healing potency of recombinant bFGF and ski gene therapy in rats[J]. Growth Factors, 2016, 34(3): 119 - 127.
- [17] Wu J, Zhu J, He C, et al. Comparative Study of Heparin - Poloxamer Hydrogel Modified bFGF and aFGF for in Vivo Wound Healing Efficiency[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(29): 18710 - 18721.
- [18] Liu Q, Huang Y, Lan Y, et al. Acceleration of skin regeneration in full - thickness burns by incorporation of bFGF - loaded alginate microspheres into a CMCS - PVA hydrogel[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(5): 1562 - 1573.
- [19] Xuan YH, Huang BB, Tian HS, et al. High - glucose inhibits human fibroblast cell migration in wound healing via repression of bFGF - regulating JNK phosphorylation[J]. PLoS One, 2014, 9(9):108182-108183.

(收稿日期:2017-11-12)

稿件查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257(传真)