

湿性愈合研究进展

刘子怡, 张旭娟, 蔡子松, 马晨, 刘梦昱, 赵鹏翔*

北京工业大学环境与生命学部, 北京 100124

摘要: 创面愈合是从组织破损恢复至原形态功能的过程, 包含凝血、炎症、增殖、重塑多个阶段。常规的创面愈合多为干性愈合, 以血小板凝集形成血痂覆盖于创口表面为特征, 并易于形成疤痕。创面湿度过高, 则造成慢性难愈创面。湿性愈合疗法通过维持合适的湿度改善创面微环境, 促进多种细胞、因子的协同作用, 提高了创面愈合速度和效果, 避免了创面结痂并减少溃疡面的形成, 因而在临床治疗中被广泛应用。对湿性愈合的发展、湿性疗法的治疗机制进行了综述, 总结了以湿性愈合理论为基础的医用敷料的临床应用, 并对湿性愈合疗法的未来发展方向进行了展望。

关键词: 湿性愈合; 治疗机制; 医用敷料

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0010

中图分类号: R318

文献标志码: A

Progress on Moist Healing Research

LIU Ziyi, ZHANG Xujuan, CAI Zisong, MA Chen, LIU Mengyu, ZHAO Pengxiang*

Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: Wound healing is the process of restoring tissue damage to its original morphological function, including coagulation, inflammation, proliferation, and remodeling. Conventional wound healing is mostly dry healing, characterized by platelet agglutination forming a blood scab covering the wound surface, and prone to scarring. If the wound is too humid, it will cause a chronic and difficult wound. Moist healing therapy is widely used in clinical treatment by maintaining suitable humidity to improve the wound microenvironment, promote the synergistic effect of various cells and factors, improve the wound healing speed and effect, avoid wound scabs and reduce the formation of ulcer surfaces. This paper reviewed the development of moist healing and the therapeutic mechanism of moist therapy, summarized the clinical application of medical dressings based on moist healing theory, and looked forward to the future development direction of moist healing therapy.

Key words: moist healing; therapeutic mechanisms; medical dressings

皮肤作为人体的第一道屏障, 在保护机体的同时很容易受到损伤, 如组织破损、开裂或流血等。创伤愈合是由多种细胞参与、多种因子和酶协同完成的组织再生修复的生物学过程, 通常伤口愈合伴随周围未受损组织中同种细胞的分裂增生, 并修复创面皮肤至原有形态和功能, 这一过程历经凝血期、炎症期、组织增生期以及重塑期^[1]。

常见的创面组织增生有两种情况: 一是创面异常愈合、过度纤维化, 导致创面处高出周围皮肤表面, 产生疤痕。疤痕部位皮肤粗糙、色素沉着,

严重时出现疤痕疙瘩, 不仅影响美观, 还对人们心理造成巨大的伤害^[2]。疤痕具有治疗抵抗的特点, 无法完全、永久的去除, 所以创伤愈合过程中应尽量避免疤痕形成。二是形成慢性伤口, 无法在伤口生理愈合时间内通过正常、有序的修复过程完成创面愈合。形成这种伤口的病因复杂, 而影响其愈合的因素也有很多种^[3]。任何一个阶段的愈合受阻都能形成慢性难愈合伤口, 如何消除影响伤口愈合的不良因素成为人们关注的问题之一。创面床准备“TIME”原则^[4]将影响创面愈合

收稿日期: 2023-02-03; 接受日期: 2023-03-31

基金项目: 军委后勤保障部开放研究重点项目(BHJ17L018)。

联系方式: 刘子怡 E-mail: LiuZY-Bjut@bjut.edu.cn; *通信作者 赵鹏翔 E-mail: zpx@bjut.edu.cn

的因素归纳为4个方面:①清除创面坏死组织;②控制炎症;③保持创面正常的湿度为肉芽组织生长和上皮化创造条件;④除去创面边缘受损表皮。临床上可根据患者情况找到阻碍伤口愈合的原因,并采取合适的清创手段,将慢性创面转变为急性创面,使创面以正常的创面愈合方式进行愈合。

利用适宜的湿度促进伤口愈合的治疗方法最早出现在20世纪60年代,动物生理学家Winter^[5]用不可渗透的薄膜覆盖猪的皮肤创伤处,证明上层表皮细胞在适宜的湿性环境下移动速度加快,伤口复原速度较干性愈合快1倍。在Hinman^[6]进行的人体实验中提到,暴露于空气中的伤口出现痂,且表皮细胞笔直生长;而在封闭性敷料覆盖的伤口中不会出现痂,因此表皮细胞可无障碍覆盖伤口表面,大大提高了表皮迁移速率,高度符合伤口评价体系TIME的各项指标。湿性伤口愈合(moist wound healing, MWH)的提出对于伤口疗法有重要意义^[7],本文主要针对湿性愈合的优点及其在临床上的应用展开综述,并对未来湿性愈合的研究方向提出展望。

1 创伤微环境及伤口愈合方式

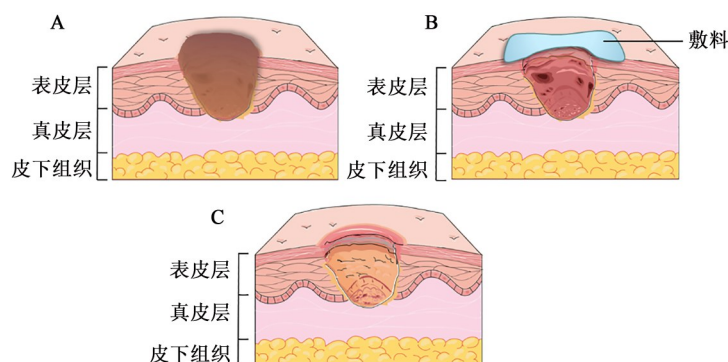
创伤微环境分为外部伤口微环境和内部伤口微环境,在伤口愈合中两个微环境之间会发生交换^[8],改变外部微环境间接影响内侧微环境,从而影响创面愈合。伤口边缘渗出液很好地反映了外部微环境的状态,在愈合过程中有着重要的作用。在伤口愈合的前1~2 d内,炎症反应使毛细血管的通透性大大增加,渗出液进而漏入伤口。

随愈合时间的推移,伤口渗出液量逐渐减少。有研究者将渗出液看作伤口的愈合剂^[9],认为创伤渗出液不仅能保持伤口床湿润,还可以协助生长因子和免疫因子扩散、分解坏死或受损组织,同时提供细胞代谢所需的营养,帮助组织修复细胞移动。因此,适度湿润的伤口环境比过度湿润的环境能更快地促进愈合^[10-11]。

湿性愈合相较于干性微环境中产生的干性愈合,愈合速度明显加快。这种现象主要是因为干性愈合过程中,创口直接与外部空气接触,血液、淋巴液、坏死组织或细胞碎片等物质凝结形成黑褐色硬痂覆盖在伤口表面,所以干性愈合又称痂下愈合(图1A)。血痂下方的创口边缘表皮基底细胞增生,逐渐向创面中央移行,创口逐渐收缩,但在愈合过程中新生肉芽组织易受损,导致愈合反复。湿性愈合可通过人为方式营造,通常将封闭、半封闭的敷料覆盖于创面吸收过多的渗出液,维持合适的湿性环境(图1B)。适量的渗出液覆盖角质细胞,保护新生肉芽组织不受损伤,伤口周围的生长因子亦能充分发挥功效,促进伤口愈合。然而,当出现过度的炎症反应时,过量释放的炎症因子使血管通透性增加,大量组织液积聚造成水肿;同时,炎症细胞释放过量的溶解酶,破坏新生组织,即出现“溃疡”现象,使伤口难以愈合(图1C)。如何合理控制湿性愈合中炎症的反应程度,既不引发溃疡又能提高伤口愈合速度值得深入探究。

2 湿性环境加速伤口愈合的机理

湿性环境下的创口不会形成干痂,在更换敷



A:干性愈合,伤口表面覆盖有血痂,在创面愈合的过程中,血痂逐渐收缩;B:湿性愈合,伤口表面覆盖有敷料可以营造湿润的环境,肉芽组织在敷料下方生长;C:溃疡伤口,新生组织受到破坏后久治不愈

图1 3种不同湿度微环境的创伤愈合方式

Fig. 1 Wound healing methods in three different humidity microenvironments

料时不会产生二次机械性损害,且敷料覆盖于创口表面,避免了伤口的神经末梢直接暴露于空气中,从而减轻患者疼痛。美国食品及药物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)在2006年发行的指导文件中指出^[12],保持伤口湿性环境是标准的伤口处理方法。学者们为研究湿性愈合疗法的机制,对湿性愈合微环境进行了分析,发现湿性愈合不仅能够隔绝外界环境、维持低氧环境,其渗出液还包含多种促创伤愈合因子,促进细胞迁移,能够在整个愈合期发挥重要作用。

2.1 湿性愈合维持创伤低氧微环境,促进伤口愈合

在皮肤发生创伤后,伤口附近局部组织因血液供应不足,其微环境会出现低氧状态^[13]。现已知,低氧作为伤口微环境的重要表征之一,可以促进血管生成、细胞迁移以及坏死组织的消除。缺氧环境引起机体的氧化应激,激活缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)氧信号通路,引发相关能量与代谢反应使细胞适应缺氧环境^[14]。HIF-1可以调控创伤愈合相关生长因子、细胞因子及基质金属蛋白酶等基因的表达^[15],在创伤修复过程中起到积极的作用。在缺氧条件下HIF-1的活性亚基HIF-1 α 累积表达,诱导丙酮酸脱氢酶激酶同工酶1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)的表达,并促进葡萄糖糖酵解,同时募集巨噬细胞到损伤修复处^[16]。HIF-1 α 还可以通过诱导热休克蛋白-90 α (HSP90 α)分泌到细胞外基质,促使成纤维细胞的迁移^[17]。此外,低氧信号诱导G蛋白可通过Akt/mTORC通路调控微管相关蛋白4(microtubule associated protein 4, MAP4)影响微管骨架的改变,进而促进表皮细胞迁移,实现创面再上皮化^[18]。湿性敷料覆盖在伤口表面维系了局部低氧环境,能够加速伤口愈合。

2.2 湿性愈合利于坏死组织的清除

创伤愈合是包含细胞增殖、分化以及酶参与反应的复杂过程。湿润的环境下能保持细胞和酶的活性,维系适宜细胞生长的微环境,有助于伤口的愈合。伤口愈合时,首先要清除坏死组织及其中沉淀的纤维蛋白^[4]。常见的清创方式有手术刀清创、常规冲洗清创、自溶性清创和酶解清创等。其中后两种是在湿性愈合理论指导下产生的新型清创手术。湿性愈合创面的渗出液中有多种酶类可以促使凝血及自体溶解清创。例如,凝血酶可通过激活血小板表面蛋白,促使血小板凝聚,进行

止血;诱导产生白细胞介素-6(interleukin6, IL-6)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等清除坏死组织并抵御外界病菌侵害^[19];还能够促进单核细胞表达各种趋化因子,促使炎症细胞的聚集,炎症细胞从毛细血管中渗出进入伤口,清除坏死组织及异物。此外,有研究表明凝血酶^[20]可通过促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传导途径促进巨噬细胞和成纤维细胞的有丝分裂,加快新生组织的生成。自体溶解清创的前提是保持伤口湿润,临床上使用伤口敷料向伤口提供水分或吸收伤口渗出液维持湿度。在治疗慢性伤口方面,自溶性清创较传统清创有更好的表现。有报道显示,糖尿病患者踝关节大面积坏死病变形完全闭塞的足溃疡,在接受机械清创后伤口依旧被坏死组织填满,而使用水胶体敷料10周后,完全坏死的伤口得以愈合^[21]。

2.3 生长因子协同促进伤口愈合

皮肤受损后伤口表面产生的渗出液中含有多种生长因子,它们通过不同途径参与创面愈合^[22],对伤口愈合产生积极作用。湿性愈合的渗出液中包括血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管生成诱导因子61(cysteine-rich, angiogenic inducer 61, Cyr61)等标志性生长因子,这些生长因子的表达与其他愈合方式下有所不同。

在伤口愈合初期,脱颗粒的血小板释放PDGF于伤口液中,PDGF是一种同源或异源二聚体,其中PDGF-BB亚型被认为是在创面愈合过程中最为有效的亚型,是唯一被FDA认准可用于慢性伤口治疗的药物,且在治疗糖尿病伤口^[23]、溃疡面中也具有良好疗效。PDGF结合跨膜酪氨酸激酶受体,以旁分泌形式作用于伤口愈合的各个阶段,趋化炎症细胞迁移到伤口处清除细菌等污染物,促进成纤维细胞以及平滑肌细胞的增殖和细胞外基质的重塑^[24]。

血管生成作为所有伤口愈合的必要过程,受到多种因素的影响。VEGF在该过程中发挥重大作用,能直接作用于血管内皮细胞,促进新生血管的形成及血管内皮细胞生长^[25]。VEGF通过与细胞膜表面血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合,引起酪

氨酸磷酸化并激活相关信号通路,而不同的磷酸化位点激活的信号通路不同,其中在创伤愈合中较为重要的2个信号通路是PLC γ -ERK1/2和PI3K-AKT信号通路。VEGFR2的Tyr1175位点磷酸化启动PLC γ -ERK1/2信号通路,激活Ras,然后进一步激活PAPK级联反应(Raf1-MEK1/2-ERK1/2),引起肌动蛋白骨架的重组及系列基因表达,诱导血管内皮细胞的移行^[26];VEGFR2活化激活PI3K-AKT/PKB途径,进而抑制细胞凋亡蛋白BAD和Caspase 9的活性,诱导血管内皮细胞增生^[27]。目前,VEGF已应用于多种创伤研究中,如烫伤、骨折伤口,以促进新生血管发生,增加上皮化速度^[28-29],最终加速创面的愈合。

EGF广泛存在于体液和多种腺体中,多项研究表明其可刺激多种细胞增殖,在烧烫伤^[30]、溃疡^[31]及手术创面的修复和愈合中有很好的疗效。EGF和转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)被发现烧烫伤渗出液中表达,参与再上皮化和肉芽组织形成过程,并且对于角质形成细胞迁移也至关重要。现已知EGF通过与细胞表面的表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合,诱导EGFR二聚化和交叉磷酸化形成信号复合体,激发酪氨酸激酶活性,并释放活化的效应分子到细胞质,激活胞内第二信使。经过一系列复杂的信号转导,最终导致DNA合成和细胞增殖,从而促进伤口愈合^[32]。然而,表皮生长因子受体网络高度复杂,EGF是如何通过信号通路刺激核内核酸的代谢影响细胞有丝分裂还需要进一步研究。

研究已证实血管生成诱导因子61(cysteine-rich protein 61, Cyr61)在伤口愈合中发挥重要作用,Cyr61调节皮肤损伤后的炎症、血管生成、细胞-基质相互作用和基质重塑,还可以促进成纤维细胞的趋化,并增强其他创面愈合相关因子对再上皮化形成相关细胞的有丝分裂作用^[33]。在炎症时期,Cyr61与细胞表面整合素结合形成信号复合体,激活Rac1信号通路降低创面炎症,促进愈合;在修复期,Cyr61诱导DNA损伤反应并激活p53和RAC1-NOX1复合物,从而产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),激活ROS依赖性p16(INK4a)/pRb通路,诱导衰老和抗纤维化基因的伴随表达,从而减少瘢痕的形成^[34]。

其他依赖湿性愈合发挥作用的生长因子包括

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等,多种因子共同作用促进创伤的修复。

2.4 基质金属蛋白酶高表达促细胞迁移并减少疤痕形成

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类活性依赖于锌离子的蛋白水解酶,其主要功能是降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的蛋白质成分。MMPs主要由巨噬细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等细胞分泌,按照底物的不同可以分为胶原酶、明胶酶、基质溶解酶以及膜型MMPs。正常生理条件下,MMPs表达水平很低,在炎症因子、生长因子等病理信号刺激下,MMPs基因表达水平显著升高^[35]。MMPs以非活性的proMMP形式分泌到ECM中去,促进细胞迁移和分化,在血管生成和组织修复中发挥作用,现已发现有多种MMPs在创面修复在上皮化和消除瘢痕过程中发挥作用。湿润环境通过PTEN/AKT信号通路调节MMP-2和MMP-9的表达^[36],MMP-2和MMP-9蛋白表达升高,加速降解ECM中的细胞外基膜蛋白(basement membrane, BM)以促进细胞的迁移,还可激活一些细胞因子、趋化因子等促进伤口愈合。在大鼠背部全层皮肤伤口模型中,腹腔注射MMP-1组大鼠创伤部位的上皮化速度明显加快,且疤痕形成明显少于生理盐水注射组^[37],由此可见MMP-1能促进创伤无疤痕愈合,同时提示湿性愈合介导的MMPs增加或可用于减少疤痕产生。

综上所述,湿性愈合从多角度促进伤口愈合(图2)。敷料维系的低氧环境一方面促进糖酵解途径,为细胞的迁移、增殖提供能量,另一方面诱发血管新生。维持合适的湿度环境,为伤口提供水分避免伤口结痂,渗出液中的促炎因子、MMPs等加速坏死组织的溶解,为细胞迁移提供便利,PDGF、VEGF、EGF等激活多种信号通路加速细胞的增殖、分化和迁移,在伤口修复中共同作用,加快了伤口的愈合。

3 新型敷料与湿性愈合

自“湿性伤口愈合”观念逐渐被广泛接受后,

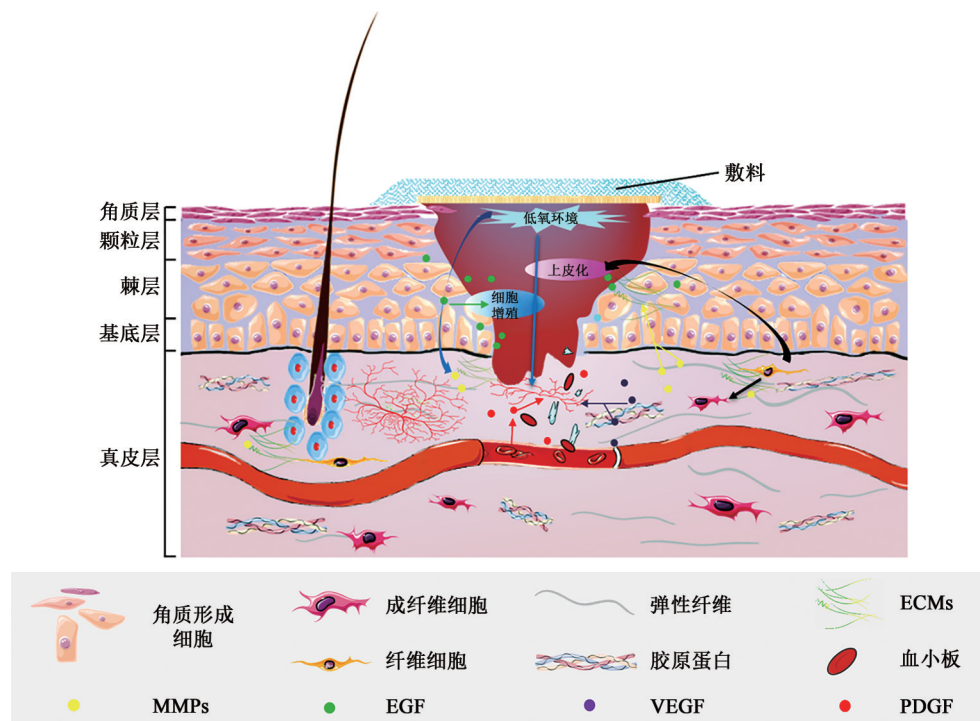


图2 湿性愈合中多细胞、酶及因子的协同作用示意图

Fig. 2 Synergistic diagram of multi-cell, enzyme and factor synergy in moist healing

多种新型创面敷料应运而生,在闭合性或半密闭敷料下面形成湿性环境,避免伤口渗出液过度蒸发而形成干痂,为伤口愈合提供最佳环境。医用新型敷料的种类繁多,可以分为双相作用性敷料和生物活性敷料。

双相作用敷料与组织反复发生水合作用构建局部潮湿微环境来促进伤口愈合,如水凝胶敷料常用于烧伤创面治疗^[38]。水凝胶类敷料是由一种高含水量的吸水性高分子凝胶组成的新型伤口敷料,可以形成符合不规则伤口的形状,覆盖整个损伤区域,促进自溶性清创。在一项水凝胶敷料在Ⅲ型烧伤创面评估中,全层背部烧伤的小鼠在纳米纤维凝胶处理下,烧伤创面形成了健康的富含胶原的肉芽组织以及更大密度的新形成的血管网^[39]。

生物活性敷料能与创面紧密连接,为创面提供一个低氧、微酸的湿润环境,具有吸水性、透气性、粘附性和抗菌、止血等优点。生物活性敷料中的水胶体敷料和藻酸盐类敷料常用于治疗溃疡创面。水胶体类敷料是由聚合水合凝胶与合成橡胶混合加工而成的敷料,能够紧密地黏附在创口的边缘皮肤,因其强大的创面渗透液吸收能力,常用于慢性伤口和压疮的治疗。Gorse^[40]给27名压疮

患者进行水胶体敷料治疗,25名压疮患者进行干湿敷料治疗,水胶体敷料治疗组86.8%的压疮得到改善,高于干湿敷料组(69.2%),即使在营养不良的患者中,水胶体敷料治疗也更为有效。藻酸盐敷料由质地细密的藻酸盐纤维组成,吸收伤口渗出液后,在伤口处发生钙离子和钠离子交换变成凝胶,钙离子参与止血,使伤口快速止血。藻酸盐敷料在治疗糖尿病足溃疡中有很好的疗效^[41],创面肉芽组织健康比值高达85.7%,且创面愈合面积在第4周达51%,第6周达80%,显著高于对照组愈合时间($P=0.00$)。

按照“TIMES”原则所提出的创面床准备方法进行各种创伤研究,大量关于创面的基础研究都表明医用新型敷料为创面提供的湿润环境有利于伤口愈合,联合使用不同类型的湿性敷料对创伤愈合更为有益。在Ⅲ~Ⅳ期重症压疮中,采用水凝胶敷料和藻酸盐敷料等进行湿性愈合疗法的创面治疗效果有效率(100%)明显高于常规压疮治疗(46.7%)^[42]。王立琴^[43]在研究高位截瘫压疮患者的治疗中,运用湿性愈合理论护理的患者治疗效果达到84.6%,护理满意度96.2%,与未用湿性愈合理论护理组具有统计学差异($P<0.05$)。37名伤口处暴露肌腱、骨骼、关节等关键部位的复杂

下肢伤口患者,他们在接受负压伤口治疗 28 d 后伤口仍无法愈合,在使用负压伤口治疗和再生纤维素/胶原蛋白/银敷料的联合治疗后,89% 患者成功覆盖暴露的关键结构^[44],82% 患者在 28 d 内伤口组织恢复,且无任何并发症。湿性愈合敷料在多种类型创伤中有出色的表现,但根据不同伤口状态进行创面敷料的选择费时费力,克服敷料适应症灵活差的缺点尤为重要。

4 展望

湿性愈合理论已经渗透在临床创伤治疗的应用中,湿性愈合疗法创造低氧的、湿润的伤口微环境使创面愈合速度加快,但伤口处于长期缺氧时又会导致慢性伤口的出现。研究表明,伤口愈合过程中需要充分的氧气进行组织氧合,极度缺氧的状态会影响组织修复过程或引发术后感染。氧气伤口愈合过程的各个阶段都起着至关重要的作用。炎症反应期间免疫细胞破坏微生物病原体依赖于受损组织中细胞释放的 ATP,ATP 的产生依赖于 NADH 氧化酶,NADH 氧化酶需要消耗大量的氧气才能产生足够 ATP,进而为免疫细胞供能^[45]。然而在创面中某些区域,氧气供应明显不足。对于不愈合伤口(15 个月及以上)患者进行局部氧疗后,32% 的患者伤口完全闭合,在治疗超过 25 d 时,溃疡伤口闭合率可达到 50%^[46]。临床研究也表明高压氧疗法可以促进糖尿病溃疡等慢性伤口患者的愈合能力^[47-48]。湿性愈合疗法和氧疗法都可促进慢性伤口的愈合,但伤口愈合手段也应根据患者伤口的状态及伤口愈合状态来进行选择。

湿性创面愈合要根据不同类型的创面选择不同的敷料,也需要根据创面的状态及时更换敷料。如今市面上的湿性愈合敷料种类繁多,不同类型的敷料适合不同的创面。水胶体敷料对于渗出液的吸收能力一般,适合浅表层损伤的伤口,如擦伤、摔伤等;泡沫类敷料粘附性差且不透明,适宜轻度烧伤、皮肤移植、手术伤口及溃疡伤口;藻酸盐类敷料以其巨大的吸收特点应用于大量渗出伤口;银离子敷料可以抑制多种病菌生长,适合易感染型伤口,如引流伤口、压疮及溃疡等;水凝胶敷料对于组织几乎没有损伤,依赖于创面自体清创,但需配合使用抗生素等进行治疗。临床上对于一些伤口的护理可能需要选择 2 种或 2 种以上

的敷料进行配合使用才能达到最佳的治疗效果,现阶段还没有任何一种敷料适用于多种创伤,并能够灵活控制伤口的渗出液维持合适的湿性环境。所以研发新型多功能敷料产品,可能是敷料行业发展的方向。

湿性愈合中酸碱度的调节可能是其愈合机制的另一关键因素。健康皮肤呈弱酸性,开放型伤口的 pH>7,且慢性伤口和感染性伤口的 pH>7.3,而敷料覆盖创口表面所营造的创面微环境呈现微酸性,可刺激成纤维细胞的迁移与增殖^[49]。在动物创伤实验中,使用酸性缓冲液处理小鼠背部伤口 7 d 后具有显著的伤口闭合率,且使用 pH 4 的缓冲液较 pH 6 的缓冲液有更好地促伤口恢复效果^[50]。微酸环境也促使成纤维细胞分泌胶原蛋白,胶原纤维在伤口愈合的各个阶段发挥作用,Ⅲ型胶原是新生肉芽组织的主要成分之一,在凝血级联反应阶段与血小板糖蛋白结合促进血小板凝集,与细胞表面受体整合素相互作用成为成纤维细胞的附着支架^[51]。其他湿性愈合的相关分子机制仍有待探索。

除此之外,目前的创伤救治中,医用敷料仍然是临床上营造人为湿性愈合环境的主要手段,而治疗过程中也仍需要结合其他药物或因子以发挥其最优疗效。因此,如何开发一种新型治疗方法或药物,使患者伤口微环境重编程,无需频繁用药及更换敷料,而是自发产生天然的湿性愈合,可能也是未来值得研究的方向之一。

参 考 文 献

- [1] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM C A, *et al.* Wound healing: a cellular perspective[J]. *Physiol. Rev.*, 2019, 99(1): 665-706.
- [2] 马林泉, 鲍济洪, 陈斌. 瘢痕: 评估、防治、早期干预方法的研究与进展[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(20): 3253-3257.
- [3] 宋增丽. 阴证溃疡护场与创面愈合的相关性及中药干预机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [4] 徐媛, 刘宏伟. 创面修复“TIME”原则及其意义[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(11): 2059-2062.
- [5] WINTER G D. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig[J]. *Nature*, 1962, 193: 293-294.
- [6] HINMAN C D, MAIBACH H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds[J]. *Nature*, 1963, 200: 377-378.
- [7] CASTAÑO O, PÉREZ-AMODIO S, NAVARRO-REQUENA

- C, *et al.*. Instructive microenvironments in skin wound healing: biomaterials as signal releasing platforms[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, 129: 95-117.
- [8] KRUSE C R, NUUTILA K, LEE C C Y, *et al.*. The external microenvironment of healing skin wounds[J]. *Wound Repair Regen.*, 2015, 23(4): 456-464.
- [9] CUTTING K F. Wound exudate: composition and functions[J]. *Br. J. Community Nurs.*, 2003, 8(S9): 4-9.
- [10] VOGT P M, ANDREE C, BREUING K, *et al.*. Dry, moist, and wet skin wound repair[J]. *Ann. Plast. Surg.*, 1995, 34(5): 493-500.
- [11] JUNKER J P E, KAMEL R A, CATERSON E J, *et al.*. Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet, and dry environments[J]. *Adv. Wound Care*, 2013, 2(7): 348-356.
- [12] US Food and Drug Administration. Chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment[EB/OL]. (2006-06) [2023-06-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-cutaneous-ulcer-and-burn-wounds-developing-products-treatment>.
- [13] LOKMIC Z, MUSYOKA J, HEWITSON T D, *et al.*. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis[J]. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2012, 296: 139-185.
- [14] 梁楚婷, 郭伟骅, 谭理, 等. 低氧诱导因子-1:细胞适应氧供应改变的关键蛋白[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(11): 1041-1049.
- [15] 黄翀. 低氧通过CD9调控创面修复主要效应细胞移行与增殖的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [16] SEMBA H, TAKEDA N, ISAGAWA T, *et al.*. HIF-1 α -PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2016, 7: 11635[2016-05-18]. <https://doi.org/10.1038/ncomms11635>.
- [17] LI W, LI Y, GUAN S, *et al.*. Extracellular heat shock protein-90 α : linking hypoxia to skin cell motility and wound healing[J]. *EMBO J.*, 2007, 26(5): 1221-1233.
- [18] 陈鑫. 低氧条件下G α i1通过Akt/mTORC通路调控MAP4影响表皮细胞迁移的机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [19] 周燕, 王俐. 凝血酶与皮肤损伤愈合[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2011, 27(12): 857-859.
- [20] GRUBER R, JINDRA C, KANDLER B, *et al.*. Proliferation of dental pulp fibroblasts in response to thrombin involves mitogen-activated protein kinase signalling[J]. *Int. Endod. J.*, 2004, 37(2): 145-150.
- [21] CUSCHIERI L, DEBOSZ J, MILLER P, *et al.*. Autolytic debridement of a large, necrotic, fully occluded foot ulcer using a hydrocolloid dressing in a diabetic patient[J]. *Adv. Skin Wound Care*, 2013, 26(7): 300-304.
- [22] WERNER S, GROSE R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines[J]. *Physiol. Rev.*, 2003, 83(3): 835-870.
- [23] GÖKŞEN S, BALABANLI B, COŞKUN-CEVHER Ş. Application of platelet derived growth factor-BB and diabetic wound healing: the relationship with oxidative events[J]. *Free Radic. Res.*, 2017, 51(5): 498-505.
- [24] XIONG W, CHENG B H, JIA S B, *et al.*. Involvement of the PI3K/Akt signaling pathway in platelet-derived growth factor-induced migration of human lens epithelial cells[J]. *Curr. Eye Res.*, 2010, 35(5): 389-401.
- [25] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, *et al.*. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2018, 59(2): 455-467.
- [26] 王士岩. VEGF信号通路的转录和表观遗传的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [27] 康从民, 王大伟, 吕英涛, 等. 血管内皮生长因子受体-2所介导信号通路的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(10): 1267-1274.
- [28] BRASH J T, DENTI L, RUHRBERG C, *et al.*. VEGF188 promotes corneal reinnervation after injury[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(21): e130979[2019-11-01]. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130979>.
- [29] GÜÇ E, BRIQUEZ P S, FORETAY D, *et al.*. Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling[J]. *Biomaterials*, 2017, 131: 160-175.
- [30] LU K J, WANG W, XU X L, *et al.*. A dual deformable liposomal ointment functionalized with retinoic acid and epidermal growth factor for enhanced burn wound healing therapy[J]. *Biomater. Sci.*, 2019, 7(6): 2372-2382.
- [31] IŞIKGÖZ TAŞBAKAN M, YILDIRIM ŞİMŞİR İ, MERMER S, *et al.*. Intralesional epidermal growth factor therapy for diabetic foot ulcers: an evaluation of 15 cases[J]. *Turk. J. Med. Sci.*, 2017, 47(5): 1500-1504.
- [32] YARDEN Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signalling mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Eur. J. Cancer*, 2001, 37 (S4): 3-8.
- [33] 蒯仂, 许逊哲, 茹意, 等. Cyr61/CCN1在创面愈合中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(10): 2220-2223.
- [34] JUN J I, LAU L F. The matricellular protein CCN₁ induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing[J]. *Nat. Cell Biol.*, 2010, 12(7): 676-685.
- [35] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1914-1920.
- [36] 陈瑞凯. 湿润暴露疗法/湿润烧伤膏通过PTEN/AKT信号通路影响慢性难愈合创面中MMP-2和MMP-9表达[D]. 广西右江: 右江民族医学院, 2020.
- [37] KESKIN E S, KESKIN E R, ÖZTÜRK M B, *et al.*. The effect of MMP-1 on wound healing and scar formation[J]. *Aesthetic Plast. Surg.*, 2021, 45(6): 2973-2979.
- [38] STOICA A E, CHIRCOV C, GRUMEZESCU A M. Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: an up-to-date overview[J/OL]. *Materials*, 2020, 13(12): 2853[2020-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ma13122853>.
- [39] YERGOZ F, HASTAR N, CIMENCI C E, *et al.*. Heparin mimetic peptide nanofiber gel promotes regeneration of full thickness burn injury[J]. *Biomaterials*, 2017, 134: 117-127.
- [40] GORSE G J, MESSNER R L. Improved pressure sore healing with hydrocolloid dressings[J]. *Arch. Dermatol.*, 1987, 123(6): 766-771.
- [41] 赵天宇. 藻酸盐敷料对促进糖尿病足溃疡愈合效果的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(31): 74-74.
- [42] 黄英, 韩薇, 温丽. 湿性愈合疗法在Ⅲ~Ⅳ期重症压疮中的

- 应用[J]. 现代临床护理, 2017, 16(8): 46-48.
- [43] 王立琴. 湿性愈合理论在高位截瘫多处压疮患者护理中的应用探索[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(21): 4+15.
- [44] LOH M L, GOH B K L, KONG Y, *et al.* Combination therapy of oxidised regenerated cellulose/collagen/silver dressings with negative pressure wound therapy for coverage of exposed critical structures in complex lower-extremity wounds[J]. *Int. Wound J.*, 2020, 17(5): 1356-1365.
- [45] YOUNIS I. Role of oxygen in wound healing[J]. *J. Wound Care*, 2020, 29(S5b): 4-10.
- [46] KAUFMAN H, GUREVICH M, TAMIR E, *et al.* Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience[J]. *J. Wound Care*, 2018, 27(7): 426-433.
- [47] HISAMUDDIN N A R, WAN MOHD ZAHIRUDDIN W N, MOHD YAZID B, *et al.* Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound-a randomised trial[J]. *Med. J. Malaysia*, 2019, 74(5): 418-424.
- [48] KRANKE P, BENNETT M H, MARTYN-ST J M, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds[J/OL]. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, 6: CD004123[2015-06-24]. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004123.pub4>.
- [49] SIM P, SONG Y, YANG G N, *et al.* *In vitro* wound healing properties of novel acidic treatment regimen in enhancing metabolic activity and migration of skin cells[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(13): 7188[2022-06-28]. <https://doi.org/10.3390/ijms23137188>.
- [50] SIM P, STRUDWICK X L, SONG Y, *et al.* Influence of acidic pH on wound healing in vivo: A novel perspective for wound treatment[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(21): 13655[2022-11-07]. <https://doi.org/10.3390/ijms232113655>.
- [51] KIM J K, XU Y, XU X, *et al.* A novel binding site in collagen type III for integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ [J]. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280(37): 32512-32520.