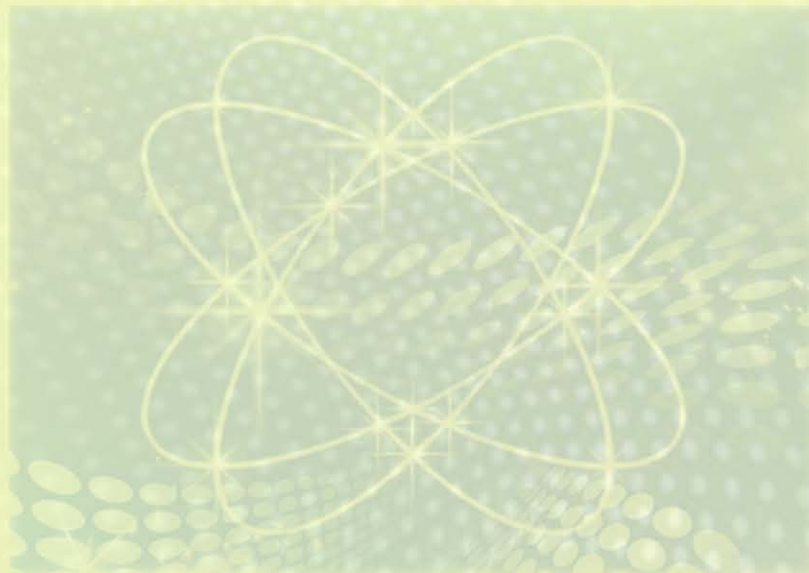


丹参多酚酸盐联合封闭负压引流治疗四肢慢性创面的临床研究



学校代码: 10063
专业代码: 105120



二〇一四届临床医学专业学位论文

**丹参多酚酸盐联合封闭负压引流治疗四肢
慢性创面的临床研究**

**The Clinical Study of Treatment for Limbs
Chronic Wounds by Salvianolate Combined with Vacuum
Sealing Drainage**

专 业: 中医骨伤科学

学位类型: 专业学位

研 究 生: 宋 渊

指导教师: 李盛华 教授

天 津 中 医 药 大 学

二〇一四年四月

天津中医药大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文是本人在导师指导下独立进行的研究工作和取得的研究成果。除了文中特别加以标注引用和致谢之处外，论文中不包含其他个人或集体已经发表或撰写的研究成果。也不包含获得天津中医药大学或其他教育机构的学位、学历使用过的材料。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示了谢意。本人完全意识到该声明的法律后果，并由本人承担相应责任。

学位论文作者签名：

日期：2018年5月10日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解天津中医药大学有关保留、使用学位论文的规定，特授权天津中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版。

本学位论文属于（请在以下相应方框内打“√”）：

1、保密□，在____年解密后适用本授权书。

2、不保密√。

学位论文作者签名：

导师签名：

日期：2018年5月10日

日期：2018年5月10日

致谢

时光匆匆，如白驹过隙。博士学习生涯已快三载，遥想入学当时，恍如隔日，不免感叹时光易逝，韶华难追。回首往昔，三年寒窗，所收获的不仅仅是愈加丰厚的知识，更重要的是在实验，临床及实践中所培养的思维方式。很庆幸这些年来我遇到了许多恩师益友，无论在学习上、生活上还是工作上都给予了我无私的帮助和热心的照顾，让我在诸多方面都有所成长。感恩之情难以用语言量度，谨以最朴实的话语致以最崇高的敬意。

首先谨向尊敬的导师李盛华教授致以最真诚的感谢和最崇高的敬意。衷心感谢恩师三年来在学习上的指导以及生活上的关怀。导师严谨的学术作风、精湛的医术、高尚的医德，以及追求事业孜孜不倦的精神给我今后的学习生活竖立了坚实的榜样。他就像一盏明灯指引我前进的方向，永远激励着我在医学科学领域中不断的开拓进取，勇攀高峰。我为有这样一位传道、授业、解惑的良师而感到自豪。

衷心的感谢金鸿斌教授、王平教授在课题的选题、设计、资料检索、课题研究、论文撰写等过程中给予的热心帮助和悉心指导！

衷心感谢周明旺、张绍文、吴锦秋、李红专、方鹏飞、赵旭旭等师兄弟们在临床和实验中给予的帮助，你们也使我在枯燥的实验室生活和繁忙的临床实践锻炼中充满了快乐和温暖。

衷心的感谢甘肃省中医院手足微创骨科何志军主任、李岩医师在临床工作中的耐心带教，使本人的临床工作能力得到了长足的进步，感谢手足微创骨科全体同仁给予的大力支持和帮助，本人没齿难忘、心怀感恩！

同时，感谢甘肃省中医院实验中心老师在我实验过程中给予的极大地帮助和支持。

感谢天津中医药大学研究生科所有老师的支持和帮助！

最后感谢我的亲人，焉得谖草，言树之背，养育之恩，无以回报，你们永远健康快乐是我最大的心愿。！

谨向在百忙中对本文进行评阅的专家和教授，致以衷心的感谢！

谨向在本文中被引用过文献资料的国内外专家、学者致以诚挚的谢意！

目录

中文摘要·····	1
ABSTRACT·····	2
英文缩略词表·····	3
综述 持续封闭负压引流在骨科创伤治疗中的应用进展·····	5
综述参考文献·····	18
前言·····	24
临床研究设计·····	27
1 资料与方法·····	27
1.1 一般资料·····	27
1.2 诊断标准·····	27
2 临床观察结果 ·····	35
3 讨论·····	38
典型病例分析·····	43
1 典型病例·····	43
2 小结·····	45
结论·····	47
参考文献·····	48
附录·····	50
攻读学位期间发表论文情况·····	53

中文摘要

目的 通过研究丹参多酚酸盐联合封闭负压引流(VSD)治疗慢性创面前后,血清 SOD、MP0 及 VEGF 表达的变化,探讨丹参多酚酸盐外用冲洗联合封闭负压引流加速慢性创面愈合的机制。**方法** 对 120 例四肢慢性创面患者给予清创及负压封闭引流治疗后,分别予传统 VSD 组(A 组)、生理盐水联合 VSD 组(B 组)、丹参多酚酸盐联合 VSD 组(C 组)持续冲洗创面 7 天,观察三组患者创面细菌计数、HE 染色、创面愈合率及血清 VEGF 及组织 SOD、MP0 表达的变化。**结果** ① HE 染色显示:三组肉芽组织标本中 C 组炎性细胞增多,血管较多, C 组整体优于 B 组、A 组。②三组组内比较 VEGF 术后表达均明显升高, C 组升高最明显,明显高于 A、B 组,三组组间比较 ($P<0.01$), B 组与 A 组比较 $P<0.05$; ③三组组内比较 SOD 术后表达均明显升高, C 组升高最明显,三组组间比较 $P<0.01$, B 组与 A 组比较 $P>0.05$; ④三组组内比较术后 MPO 水平亦升高明显,三组组间比较 $P<0.01$, B 组与 A 组比较 $P<0.05$ 。**结论** ①丹参多酚酸盐联合 VSD 可能通过促进慢性创面患者 VEGF 的表达,升高局部 SOD、MP0 含量,促进创面血管生成,从而促进伤口愈合; ②丹参多酚酸盐联合 VSD 治疗慢性创面临床疗效良好,是一种值得临床推广的治疗方法。

关键词: 丹参多酚酸盐; 封闭负压引流; 慢性创面; 临床研究

ABSTRACT

Objective Through the research of salvianolate combined with Vacuum sealing drainage in the treatment of Limbs chronic wounds in preoperative and after operation, and the expression SOD, MPO of tissue and the level of serum VEGF, to investigate the mechanism of salvianolate topical irrigation combined with Vacuum sealing drainage accelerated the healing of chronic wounds. **Method** Given debridement and Vacuum sealing drainage in the treatment of limbs in 120 cases of patients with chronic wounds, were treated with conventional VSD group, VSD group, normal saline combined with salvianolate combined with VSD continuous washing wounds in 7 days, three groups were observed in patients with bacterial count, HE staining, the wound healing rate and the expression SOD, MPO of tissue and the level of serum VEGF. **Results** HE staining showed: inflammatory cells in three groups were increased in granulation tissue and blood vessels, C group is more than overall that in the B group, A group. In the three group were significantly increased after VEGF expression, C group increased most significantly, significantly higher than that of A, B group, comparison between three groups ($P < 0.01$), between group A and group B, $P < 0.05$; the three group after SOD expression was significantly increased in C group increased most significantly, three groups of $P < 0.01$, B group compared with A group, $P > 0.05$, MPO levels of the three groups in the postoperative increase significantly, compared to the three group, $P < 0.01$. B group and A group, $P < 0.05$. **Conclusion** ① salvianolate combined with VSD can promote the expression of VEGF in patients with chronic wounds, increase local SOD content, and reduce local MPO content, promote wound angiogenesis, thereby promoting wound healing; ② The method of salvianolate in combination with VSD for the treatment of chronic wounds is worthy of being popularized in clinical.

Keywords Salvianolate; VSD (Vacuum sealing drainage); Chronic wound; Clinical study

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
VSD	Vacuum sealing drainage	封闭负压引流术
VAC	Vacuum Assisted closure	封闭负压引流技术
PWT	Negative pressure wound therapy	负压创面治疗
VSC	vacuum sealing closure	真空辅助闭合
TNP	topical negative pressure	表浅负压法
SWCT	Suction wound closure therapy therapy	吸引创面闭合疗法
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome syndrome	多器官功能障碍综合征
TGF	transforming growth factor	转化生长因子
IGF	insulin-like growth factors	胰岛素样生长因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮细胞生长因子
PDGF	platelet—derived growth factor	血小板衍生生长因子
FGF	fibroblast growth factor	成纤维细胞生长因子
EGF	Epidermal Growth Factor	表皮细胞生长因子
CGRP	Calcitonin gene related peptide	降钙素基因相关肽
SP	substance P	P 物质
TGF-β	transforming growth factor-β	转化生长因子-β
IL-6	interleukin- 6	白细胞介素-6
IL-8	interleukin- 8	白细胞介素-8
IL-10	interleukin- 10	白细胞介素-10

uPA	urokinase-type plasminogen activator	尿激酶型纤溶酶激活剂
uPAR	urokinase-type plasminogen activator activator receptor	尿激酶型纤溶酶激活剂 受体
CD31	Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 ,PECAM-1/CD31	血小板-内皮细胞粘附分子
FGF-2	fibroblast growth factor-2	成纤维细胞生长因子-2
MMPs	Matrix Metallo proteinases	基质金属蛋白酶
NGF	Nerve growth factor	内源性神经生长因子
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor	碱性成纤维生长因子
MPO	myeloperoxidase	髓过氧化物酶
SOD	Superoxide dismutase	超氧化物歧化酶
Ts IIA	Tanshinone IIA	丹参酮 IIA
SalB	Salvianolic acid B	丹酚酸 B
Pca	Protocatechuic aldehyde	原儿茶醛
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
flk-1/KDR	fetal liver kinase	胎-肝激酶-1/含激酶插 入区受体
flt-1	fms-like tyrosine kinase	fms 样酪氨酸激酶

综 述

持续封闭负压引流在骨科创伤治疗中的应用进展

随着现代工业、交通的迅猛发展,四肢严重创伤后组织缺损、骨外露等临床患者越来越多,这类外伤性创面如不及时进行救治,可发生感染,严重危害患者的生命安全。以往的常规治疗方法是通过人为不断伤口换药,将创面内的坏死组织、分泌物及脓液清除,再以促进创面愈合的敷料或外用药物覆盖创面以促进肉芽组织生长,对于创面较大,部位较深的创面则需局部放置引流条物,增加了创面感染的几率^[1]。如何有效促进该类患者创面愈合,缩短治疗时间,成为骨科创伤领域的热点之一,封闭负压引流术 (Vacuum sealing drainage,VSD)是现代外科界用于治疗该类创面的首先方法,它是通过将含有引流管的医用泡沫敷料覆盖于创面或填充于创面腔隙部,再用生物半透膜将其封闭,使创面局部形成一个密闭环境,通过负压源产生的负压,吸出创面的分泌物、减少创面感染源,促进局部肉芽组织生长从而促进伤口愈合的一种高效治疗方法。近年来的临床与实验证明^[2-3]封闭负压引流技术(Vacuum-Assisted closure,VAC)具有明显的促进创面愈合作用;VSD 技术是外科引流技术的一场革新,临床实践证明,该技术疗效显著可靠,安全、应用简便,对治疗各种复杂创面是一种简单而有效的治疗方法,现将有关 VSD 在骨科创伤领域中的研究进展综述如下:

1 VSD 发展简史

早在 20 世纪 70 年代,苏联就已经有多篇关于负压治疗难愈伤口的文献报道,到 1985 年,美国医生 Chariker^[4]和 Jeter 应用一种简单的装置:将一根被无菌纱布包裹的扁的外科引流管置于伤口内,在其上以透明贴膜封闭伤口并将引流管用贴膜包裹后将引流管接至负压泵上,进行了一组临床研究,引发了外科伤口处理的一场革命;1992 年,德国的 Fleischman 博士^[5]等人首创了 VSD 技术用来治疗急慢性创面,取得了明显效果,此后,德国、美国逐渐开始将该技术应用于临床;1994 年,我国裘华德教授^[6-7]将 VSD 技术引进国内后,在全球范围内,首次将该技术应用于普外科,其后,随着 VSD 技术的不断发展及对其机理的不断深入研究,目前,该项技术已经广泛应用于治疗各种腹腔内感染疾病,已经成为腹腔内常规引流技术,结果证明,VSD 效果优于常规引流;1995 年美国医师 Argenta. LC 发明类似 VSD 方法的 VAC 技术,从此在北美统称 VAC 系统;1996 年,德国医生 Kovacs 等报道了用 VSD 技术治疗慢性溃疡在外科应用的先河;在 1997

年 Agenia 和 Morykwas^[8]等人通过大量的临床及动物实验,对负压封闭引流(Vacuum Sealing Drainage VSD)技术的应用提供了相应的实验及临床依据;目前所载的文献报道中出现与这一方法有关的名词有:负压创面治疗(negative pressure wound therapy,PWT)、封闭负压辅助闭合(vacuum assisted closure,VAC)、真空辅助闭合(vacuum sealing closure,VSC)、表浅负压法(topical negative pressure,TNP)、吸引创面闭合疗法(suction wound closure therapy,SWCT)。此后,国内著名学者裘华德教授总结其多年临床经验编著出版了《负压封闭引流技术》一书,为该项技术在国内广泛开展奠定了理论基础;十几年来该技术在国内外广泛应用于临床,已成为外科多种创面的首选治疗方法,通过临床应用,不断总结,VSD 技术操作越来越简便,临床疗效更加明显,费用更低廉,深受广大医护人员及患者的信赖。

2 VSD 的材料特点

近年来,随着 VSD 技术的推广应用,VSD 材料的研发也在不断的提高,VSD 泡沫辅料不含纤维,具有良好的弹性和柔韧性,易于创面相贴服,三维多孔互通结构具有良好传导性,有利于创面分泌物的引流;VSD 泡沫辅料属于亲水性材料,与组织具有良好相容性,且对皮肤刺激性较小,不易产生排异反应,可用做药物的载体;VSD 材料可在自然界 1~2 年内降解成水和 CO₂ 无害物;目前临床多使用聚乙烯醇水化明胶纳米 Ag⁺ 泡沫材料,该材料有良好的亲水、保湿性能及组织相容性敷料本身是一种药物载体,纳米 Ag⁺ 具有极强的杀菌性;明胶蛋白可促进肉芽生长,与创面粘连性小,有利于创口愈合。

3 VSD 技术的作用原理及机制

负压封闭引流技术(VSD)的物理作用原理是以处于创面和负压引流管之间的医用高分子泡沫材料为中介,将高负压经过引流管传递到泡沫材料上并均匀分布于泡沫材料的表面,通过泡沫材料自身的高度可塑性,在传导的压力作用下使泡沫材料与创面均匀接触,增大接触面积,形成一个全方位的引流。引流物在高负压作用下被分割和塑形成颗粒状,经过泡沫材料的孔隙进入引流管,再被迅速吸收到收集容器。对于可能堵塞引流管的大块引出物,则只能附着在泡沫材料表面,待到去除或更换引流时与泡沫材料一起除去。封闭的环境使创面与外界隔绝,有效减少了创面污染及继发交叉感染的风险,并保证了持续负压吸引的状态。创面渗出物可被迅速吸走,保持创面处于一种相对清洁的环境下,减少了细菌停留时间,抑制细菌生长。均匀分布于泡沫材料表面的压力有效地防止了传统负压引流时可能出现的脏器被吸住或受压而致的缺血、坏死及穿孔等并发

症。同时,可调整的全方位负压引流提供了持续的吸引力,加速创面的血液循环,刺激局部组织代谢,加速组织愈合过程;半透膜封闭的形成的闭合创面有效隔阻了外界细菌的侵入,全方位的引流去除创伤后受损组织产生的毒性分解产物,保障了创面内和皮肤组织的水蒸气正常透出,减少了机体对毒性产物的重吸收,避免了二次打击所致的“失控的全身炎症反应”^[9-10]的发生,有效阻断了病理反应链,预防多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome MODS)的启动。另一方面,创面坏死组织分解所产生的气体经过半透膜渗透至薄膜外,相反,空气中的细菌却不能透过薄膜进入创面内,有效减少了创面的交叉感染及外界污染因素,对于伴有皮肤软组织缺损创面的开放性骨折患者,可明显较少创面发生骨髓炎的几率。同时,VSD 通过持续负压吸引,可促进作用于创面,加速局部的血液循环,促进肉芽组织生长,为后续修复治疗准备了条件。

随着研究的深入,VSD 对创面愈合的作用机制已更深入地被人们所认识,大量研究结果提示其可能是通过医用泡沫敷料均匀吸附在创面,持续有效的移除创面渗出液及感染源,同时,相对封闭的创面环境,有效减少了与外界的接触,降低了创面交叉感染的几率,持续的负压吸引有利于加速创面局部血液循环,刺激多种与创面愈合相关基因和修复信号的表达,减轻了创周组织水肿的发生,增强了创面肉芽组织与创周组织之间的物质交换,从而促进了创面的愈合。

3.1 自溶性清创,有效控制创面感染

VSD 利用特殊医用敷料将创面封闭,明显减少了交叉感染的机会;通过持续的负压吸引及时清除创面的分泌物,保持引流的通畅,同时将一些坏死组织及细菌自创面吸出,清除了细菌生长必需的培养基,形成了创面的自动清创作用:创面的密闭环境及持续负压吸引的作用在局部形成一个持续的低氧或相对缺氧的微酸性环境,使得创面周围的氧张力降低,并抑制创面病原微生物的生长,刺激创面应激修复信号的启动,加速机体纤溶蛋白激活物及其它酶的释放,形成加快纤维蛋白溶解的环境,创面内发生纤维蛋白溶解,进行自溶性清创^[11-12],提供创面愈合的基本条件。研究证实,使用 VSD 治疗后,创面原癌基因 c-fos 及基质金属蛋白酶 MMPs 等的表达均下降^[11],而 c-fos 的减少又部分或完全阻断了 MMPs 的表达^[13],使创面细胞表达的胶原成分得到了保护,胶原的降解受到了控制,阻止了胶原蛋白的丧失,从而加速了慢性创面的愈合。陈少宗等^[14]研究发现,创面在 VSD 密闭性的潮湿环境下,为吞噬细胞发挥功能提供了有利条件,这可能与促进了细胞因子和清除蛋白酶的相互作用有关。而且较传统的干燥创面更易于免疫细胞的游走和渗入,有利于预防感染。VSD 通过改变局部微环境和增强白细胞吞噬能力

来清除细菌,减少创面细菌定植数,并减少对 WBC 趋化的刺激;并且 VSD 通过持续的负压吸引在清除局部渗出的同时,减少了创面细菌的绝对数量,从而在源头上减少炎症刺激,减弱炎症反应的级联放大。李望舟等^[15-16] VSD 对猪感染创面细菌数和 G+/G-比例的影响的研究中证明 VSD 可以有效使感染创面的细菌得到清除。

3.2 加速血流灌注、促进肉芽组织生长

VSD 治疗的初期通过其所形成的创面局部缺氧和微酸性环境,促进了创面成纤维细胞的生长及局部血管的增生,使得创面血流量明显的增加,为创面通过了氧、水分以及各类组织生长因子,使创面肉芽组织生长加快。江锋^[17]等总结 VSD 促进创周肉芽组织生长的机制如下①半透性薄膜封闭暂时替代皮肤,成为阻隔细菌入侵的外部屏障,有效阻止了外部细菌的入侵,减少外源性交叉感染的发生;②封闭负压吸引有效清除了创面产生的坏死液化组织及分泌物,减少创面的细菌量,使创面处于一个相对清洁的环境中,有利于创面肉芽组织生长;③负压能加快局部细胞及物质代谢,可促进白细胞和成纤维细胞在创面的作用增强(增生期胶原合成增快,修复期可见收缩性纤维合成增多),从而起到抗炎、促进创面胶原合成的作用;④强烈的负压吸引还能促进创面局部毛细血管的增生^[18]。负压经过传导最终作用于细胞膜,使之扩张、扭曲,将信息转导给细胞核,通过信号转导,引起细胞分泌包括血管增殖因子等在内的前愈合生长因子,刺激组织内大量新生毛细血管增生,为创面修复提供营养;⑤负压能扩张毛细血管口径,增加创面血流量^[19-20],加强血管内皮细胞间的连接,减少血管通透性,促使血管基膜恢复完整,减轻创面肉芽组织水肿。有学者^[21]对猪的慢性创面模型进行了实验观察,证明了 VAC 能增加创面局部血流清除坏死组织和引流液,从而促进肉芽组织的生长。为了进一步研究该机制,陈绍宗等^[22]研究后认为 VAC 治疗后创面局部血流增加的原因是毛细血管口径增大、微循环血量加大、加速毛细血管新生、显著增加创缘皮肤的毛细血管密度,负压作用下创面组织液吸引出体外,组织肿胀消退与小血管后负荷降低有关。慢性创面上肉芽组织的增生以及局部血管数量的增加,也会导致局部血流量较正常组织增多;负压对缺血肢体的血流动力学表现为局部血流速度增加,阻力下降。ConCuest^[23]等证实 VAC 能明显增加创缘组织血管内皮细胞、成纤维细胞的增殖和微血管密度,促进慢性创面肉芽组织的生长,采用封闭式负压引流可促进新的毛细血管生成及肉芽组织生长,微循环得到改善,提高了创面的血流量;Chen 等^[24]通过在家兔实验中发现,创面在负压状态下对扩大血管直径,增加血流速度和血流量,以及促进血管内皮和毛细血管的生长方面作用明显。许龙顺等^[25]研究显示当持续施加 125mmHg 负压时,创面血流量的峰值 4 倍

于基线血流,微血管口径和微循环流速也明显增加。杨帆等^[26]通过家兔实验研究表明创面在 VSD 技术早期可以通过持续吸引,降低创面氧分压,上调 HIF-1 α (低氧诱导因子 1- α)、mRNA 的表达,增加血管内皮生长因子的合成及稳定性,加快血管内皮细胞的分化和新生毛细血管的形成。更大程度的刺激血管新生和肉芽组织生长,达到促进创面愈合的效果。

3.3 刺激相关因子和酶类的表达、增殖和释放

VSD 在有利于创面血流灌注和肉芽组织生长、保持创面湿润的同时,也有利于保持细胞活力,通过启动创面修复基因的表达促进生长因子及功能酶等相关产物的释放。通过启动相关基因,减少了细胞凋亡;通过对基质金属蛋白酶及其抑制物的调节,抑制胶原和明胶的降解,促进创面愈合;通过调节纤溶酶原反应来调节创面上皮的生长。同时能够引起神经、内分泌相关因子的变化:对转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮细胞生长因子(EGF)等细胞因子的表达具有明显的影响,而以上相关神经递质能促进修复细胞增殖,进而加速伤口愈合。Kremers 等人^[27]研究表明,创口经过 VSD 技术处理后,可以使血栓素(XA-2)等缩血管因子减少,并使扩血管因子前列腺素(PG)增加。⑤物理牵拉作用:创面在受到负压吸引后会发生形变,从而通过 VSD 机械性牵拉作用促进创面愈合。同时可牵拉缩小 VSD 敷料,协助收敛创面,促进创面的修复和愈合。有研究表明^[28]在 75~125mmHg 作用下,创口可以每天 0.23cm²的速度逐渐闭合,而常规创面每天仅生长 0.09cm²。临床研究表明 VSD 治疗能促进肉芽组织生成,明显缩小创面。实验研究进一步证实机械性应力可以诱导表皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞增殖及相关蛋白产物合成,加速创面的愈合。VSD 通过以上作用,不仅在新创面疗效明显,而且在复杂的感染创面同样效果卓越。实验证明^[29]VSD 通过增加创面局部血流量和施加创周、创面的机械性牵张力,促进神经末梢分泌的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP) CGRP, P 物质(substance P,SP) SP,使 EGF/EGFmRNA 的表达增强,对创面愈合起着明显的促进作用。汤苏阳^[30]等研究认为 VSD 能增加周围神经末梢在创面中分泌的神经肽类 SP 和 P 物质等,促进表皮细胞生长因子表达,在一定程度上促进创面的愈合,尤其是对调整改变创面的愈合状态有着重要的意义。

3.4 减轻创周水肿

VSD 有助于减少创面及创周瘀滞的液体,减轻水肿,从而减轻因创面及创周组织水

肿造成的组织细胞间距离的加大,有利于组织细胞间的物质交换,使创面有害物质能得到及时清除;也减轻了因创面及创周组织水肿引起的微血栓的形成,减轻了局部感染的机会。VSD可能是通过负压对局部所致的机械应力降低创面组织压力,减轻水肿,降低微血管后负荷,加快血流速度,将可使血管通透性增大的炎症因子(组胺、5-羟色胺、前列腺素、缓激肽等)持续吸引出去,降低其浓度,从而降低了创周组织中微血管的通透性。

4 相关分子机制研究

随着研究的不断深入,众多学者试图从微观角度来探究 VSD 起效的某些机制。Kilpadi 等^[31]以猪背创面为模型,观察负压封闭引流和 0.9%氯化钠溶液纱布覆盖两种方法治疗后外周血中转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-10 的表达变化情况。结果显示治疗后 0~4h,实验组 IL-10 上调快于对照组,IL-6 下调慢于对照组,两组间对 TGF- β 、IL-8 的影响无差异。李跃军等^[32]通过动物实验研究发现 VSD 治疗创面模型,既能上调伤口周围表皮角质形成细胞的尿激酶型纤溶酶激活剂(uPA)和尿激酶型纤溶酶激活剂受体(uPAR)的表达,使之迅速增殖迁移,又能有效抑制慢性创面 uPA 和 uPAR 表达,减少细胞外基质的降解。曹人勇等通过对 5 例慢性创面患者给予持续性 VSD 治疗,采用相应技术检测 VEGF、CD 表达及其标记指数,微血管密度的变化;推断 VSD 能明显增强在创缘组织真皮浅层血管内皮细胞、成纤维细胞的增殖和微血管密度,促进慢性创面肉芽组织生长^[33]。Jacobs 等通过对老鼠的实验也表明 VSD 能促进 CD31、VEGF 及成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)的表达^[34]。Miller 等^[35]认为经过 VSD 治疗后,原癌基因(c-fos)、基质金属蛋白酶(MMPs)等的表达均下降,c-fos 的减少又部分或完全阻断了 MMPs 的表达,使创面细胞表达的胶原成分得到了保护,胶原的降解受到了控制,阻止了胶原蛋白的丧失,从而加速了慢性创面的愈合。汤苏阳等的研究结果显示:VSD 可以通过增强 P 物质, CGRP 表达影响内源性 EGF 表达,通过增强创面组织抑制凋亡相关基因蛋白的表达,影响内源性神经生长因子(NGF)表达,具有明显地促进创面愈合的作用^[30-36]。石冰等的研究认为急性创面引流液可以部分降解Ⅲ型胶原,随时间推移变化较小,慢性创面渗出液中的胶原酶活性相对较高^[37]。崔浩杰等用 VSD 联合重组牛 bFGF 治疗创面愈合取得良好疗效,认为其肉芽组织生长速度明显优于单用 VSD 或 bFGF^[38]。VSD 可使创面内皮素含量降低,NO 升高并维持较高水平,从而使狭窄、闭塞的毛细血管扩张,改善创面微循环状态^[39];而 bFGF 则通过促进血管内皮细胞分裂、生长,进而刺激内皮细胞胶原酶和纤维蛋白酶降解基底膜,诱导毛细血管内皮细胞向三维胶原基质

中增殖,形成毛细血管腔状结构,促进创面毛细血管新生,两者联合发挥协同作用可明显加快创面肉芽组织生长。吕小星^[40]等以人慢性创面为研究对象,利用 western-blot 的方法分别观察了在 VAC 治疗前后创周组织表达 TGF- β 和 PDGF 的变化。结果显示 VAC 可以提高创周组织生长因子水平的表达。由于机械张力可以增加组织细胞表达 TGF- β ^[41],而 VAC 治疗过程中,负压作用于创面对于创周组织有一个持续的机械牵张力,可能正是这种机械应力诱导组织对 TGF- β 的表达增多;另一方面,VAC 作用后创周组织血管数量增多,口径加大,创面血流量提高^[39-42],从而改善了慢性创面的缺血、缺氧状态,使创面及创周组织老化减轻,机能改善,从而使各类生长因子表达增多^[43]。

5 临床应用进展

随着 VSD 技术的不断发展及临床广泛应用,其疗效得到了广大医护人员及患者的广泛认可,已成为骨科治疗各种开放性骨折伴有大面积皮肤组织缺损、慢性骨髓炎等常见的临床棘手问题的一种常规手段,成为促进创面肉芽组织生长,为二期行植皮或皮瓣转移提供良好组织条件的“过渡期”。

5.1 治疗骨筋膜室综合症

骨筋膜室综合症是四肢严重挤压伤及闭合性骨折合并动脉损伤后常见并发症。经过常规的骨筋膜室切开减压手术后,往往因为手术暴露面积较大,创面渗出较多而导致创面感染,甚至创面日久不愈;给患者及临床医生均增加了负担。汤苏阳等研究表明 VSD 技术可以使骨筋膜室形成负压而有效降低患肢骨筋膜室内的压力^[43]。对于一时难以缝合的创面,由于创面经 VSD 覆盖后形成一个密闭的环境,形成了有效地防护屏障,有效防止了外界细菌的入侵,减少了伤口感染机会,特别是院内交叉感染;持续负压吸引的状态使毛细血管有效扩张,加速了创面微循环,进而促进创面及创周肿胀早期消退^[44];Pollak 等^[45]研究认为在骨筋膜室切开减压术后使用 VSD 技术治疗可以显著减低创伤患者骨筋膜室综合征及继发感染的概率,降低植皮必要性。王伟等^[46]经临床研究认为,VSD 治疗相比传统切口减压换药,更利于切口愈合,并且创面发生感染的几率和治疗费用明显降低。

5.2 治疗骨髓炎

骨髓炎是目前骨科常见的难题之一,尤其是慢性骨髓炎多伴随窦道形成及骨外露,迁延难愈,给患者带来身体及精神上的双重负担。1996 年,美国医师 Kovacs 等首次报道了应用 VSD 技术治疗慢性溃疡的方法,在彻底清除病灶及合理使用抗生素的前提下,VSD 直接作用于创面,持续负压吸引有效避免了髓腔内渗液积聚,促进毛细血管新生,

同时,每天经过中心套管在病灶局部注入双氧水冲洗,加速清除坏死组织及细菌毒素。结果经组织学研究^[47]证明,经封闭负压引流的剖面淋巴细胞浸润消退快,增生期胶原纤维合成出现早,修复期收缩纤维合成增强。开创了 VSD 治疗慢性难愈合性创面的先河。刘伟等^[48]对 46 例慢性骨髓炎并难愈合创面的患者采用病灶清除术后结合 VSD 治疗后创面均得到了修复。随访 3~6 个月,患者患肢功能恢复良好。林松庆等^[4]报道了利用自制封闭负压引流装置治疗骨髓炎致四肢骨及软组织感染病例,也获得了良好的临床疗效。

5.3 治疗四肢皮肤组织缺损合并骨折感染

严重的交通事故及重物碾压伤导致的四肢开放性骨折,往往合并有严重的软组织缺损或坏死,由于伤口开放,导致营养物质大量流失,局部皮肤组织缺少,血液循环减缓,极易导致伤口感染或坏死加重,严重者可导致慢性骨髓炎发生,因此,早期处理该类损伤显得尤为必要。使用 VSD 技术治疗可以及时清除液化坏死组织及毒素,减少创面感染几率,促进创面肉芽组织生长,为 II 期植皮或皮瓣修复提供有利条件。陈志军等^[50]通过对比传统治疗及 VSD 治疗 69 例外伤致四肢大面积皮肤缺损后患者的住院时间、创面微生物生长情况、植皮存活率等方面,并经统计分析后认为 VSD 是治疗四肢皮肤缺损的有效手段。孙可洲等^[51]报道了采用 VSD 治疗后的 21 例四川地震伤员中合并四肢开放性损伤患者,经 II 期治疗创面全部愈合。王彦峰等^[52]应用 VSD 治疗严重急性软组织损伤合并感染创面,并将同期入院行常规换药治疗的 50 例患者作为对照组,结果发现换药组创面清洁时间为 10~39 (22.46±6.86) 天。经换药后创面有不同程度缩小,47 例植皮,3 例皮瓣转移修复。负压组创面清洁时间为 3~27 (12.24±5.78) 天,较换药组明显缩短,两组间差异有极显著意义。负压组创面缩小更为明显,8 例 II 期缝合加植皮,41 例植皮,1 例皮瓣转移修复。DeFranzo 等^[53]应用 VSD 治疗下肢外伤性组织缺损和骨暴露创面后见所有创面水肿均减轻,肉芽组织生长快速,且骨和暴露硬性组织覆盖良好,未出现相应并发症。任群洲等^[54]利用改良 VSD 技术治疗创伤引起的皮肤缺损 15 例均取得了良好的治疗效果,为择期手术打下了良好的基础。

5.4 治疗脊柱结核

近年来,随着结核病菌苗群和耐药株的形成,结核病发病出现升高趋势^[55],呈现结核苗耐药率高、老年患者比重大、难治或复治病例增多等新特点。脊椎结核多发于腰椎,而绝大多数就诊时并发寒性脓肿。结核病灶手术彻底清除、抗结核药物的全程规范使用及全身营养支持等综合治疗,是临床结核治愈和防止复发的关键。结核病灶清除结合脊柱内固定是传统的治疗方法,因为在手术操作过程中,由于各种原因都有可能导致病灶