

· 临床研究 ·

富血小板血浆联合人工真皮/自体超薄皮片治疗难愈性创面

王磊, 蔡玉辉, 胡克苏, 朱兴华, 张逸*

南通大学附属医院烧伤整形科, 江苏 南通 226001

[摘要] 目的:探讨富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)联合人工真皮/自体超薄皮片治疗难愈性创面的临床疗效。方法:以2017—2019年南通大学附属医院烧伤整形科收治的年龄18~70岁难愈性创面患者24例作为研究对象,随机分为对照组(人工真皮+自体超薄皮片)及观察组(富血小板血浆联合人工真皮+自体超薄皮片),每组12例。所有患者入院后积极术前准备,在全身状况稳定的情况下对难愈性创面进行彻底清创、止血,观察组行富血小板血浆联合人工真皮支架移植覆盖清创后的肌腱、骨骼外露创面,对照组仅行人工真皮支架移植。2周后行自体超薄皮片移植手术,术后定期换药直至创面愈合。比较两组创面愈合时间和创面愈合后1个月、3个月创面温哥华瘢痕评分(Vancouver scar scale, VSS)情况。结果:观察组创面愈合时间[术后(11.50±0.58)d]相应对照组[术后(13.25±0.58)d]缩短($P < 0.05$)。创面愈合后1个月,观察组相应对照组VSS评分明显降低[(5.33±0.33)分 vs. (7.75±0.48)分, $P < 0.01$];创愈后3个月随访,观察组VSS评分明显低于对照组[(1.83±0.37)分 vs. (4.58±0.29)分, $P < 0.01$]。结论:富血小板血浆联合人工真皮/自体超薄皮片治疗难愈性创面能促进创面愈合、减少色素及瘢痕形成、提高创面愈合质量。

[关键词] 难愈性创面;富血小板血浆;人工真皮;自体超薄皮

[中图分类号] R622.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)10-1501-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20191021

难愈性创面是外科临床常见病、多发病,常伴发于各类压疮、急慢性烧创伤、电接触伤、糖尿病足、血管神经病变、慢性营养不良、放射性损伤等,形成深达肌肉、筋膜、肌腱甚至骨组织的创面,经久不愈。其病因复杂、疗程漫长、疗效不佳、治疗费用昂贵,少数还会发生恶变,给患者带来很大的痛苦和负担,极大地占用了医疗资源。目前,通过外科清创后应用各种皮瓣、肌皮瓣、筋膜软组织瓣行创面填充覆盖,以达到修复的目的,仍是此类创面治疗的最常用手段。皮瓣修复法的优点在于创面愈合质量高,有利于受区功能的重建和保护,不易复发;但有时受患者全身或局部创面条件限制,较难选择合适的皮瓣,且对供区的外观和功能产生一定影响。常规植皮手术,操作简便,皮片易获得,对供区损伤小,但对于肌腱、骨骼外露,血运不良创面的修复效果往往很差,且容易复发。近年来,难愈性

创面的修复和治疗引起了国内外学者和医疗机构的广泛关注,迫切需要找到一种简便有效的治疗方法,既能促进创面愈合缩短病程,提高创面愈合质量,又能减轻供区损伤,这也成为众多外科医生努力的目标。南通大学附属医院烧伤整形科应用富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)联合人工真皮/自体超薄皮片对难愈性创面进行治疗,其临床效果及安全性较好,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选择南通大学附属医院烧伤整形科收治的符合纳入标准的难愈性创面患者24例,其中男16例,女8例,年龄18~65岁,平均45.29岁,按照随机数字表法将24例患者分为对照组(人工真皮+自体超薄皮片)及观察组(富血小板血浆联合人工真皮+自体超薄皮片),每组12例。对两组患者的年龄、性别及创面面积数据分别进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

纳入标准:①年龄18~70岁,难愈性创面[电击伤、慢性糖尿病溃疡、3度烧伤创面、外伤后皮肤软

[基金项目] 江苏省卫生厅计生委科研项目(H201625);南通市民生事业及临床诊疗关键技术研究项目(MS12017006-6);南通市新型临床诊疗技术攻关项目(MS22016042)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 198zy@163.com

组织缺损、撕脱伤、瘢痕溃疡等,面积0.5%~2.5%总体表面积(total body surface area, TBSA)],拟进行创面切痂清创自体皮移植的患者;②自愿参加。排除标准:①依从性差,无法完成全过程治疗和随访者;②伴有严重高血压、无法控制的糖尿病、恶性肿瘤、肝肾功能不全、全身营养不良、使用免疫抑制剂及激素患者。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者均在术前签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	男性 [n(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	创面面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)
观察组(n=12)	7(58.3)	44.75 ± 4.04	1.21 ± 0.18
对照组(n=12)	9(75.0)	45.83 ± 3.90	1.17 ± 0.18
t/χ^2 值	0.750	-0.214	0.220
P值	0.667	0.835	0.830

1.2 方法

1.2.1 入院处理

所有患者入院后完善各项检查,积极术前准备,在全身状况稳定的情况下进行清创或切痂手术。对于创面有明显红肿感染者,待感染控制后行创面手术。

1.2.2 自体PRP制备

根据观察组患者的创面面积估算自体PRP需要量,在严格无菌操作下,分两步离心制备。以10 mL静脉血提取PRP为例,取离心管1根注入1 mL枸橼酸钠及10 mL新鲜静脉血,1 500 r/min离心10 min,注射器针尖从离心管液体分界处缓慢抽取上层血浆,稍带部分下层红细胞,所得液体以3 600 r/min再次离心10 min,吸除上层极少量血浆后即得到PRP,将PRP与含凝血酶的氯化钙(凝血酶1 000 U/mL)以9:1的比例进行混合,制成富血小板凝胶,保存于-20 °C环境中备用^[1]。

1.2.3 手术治疗

在患者全麻后对创面进行手术清创,彻底切除或清除坏死组织。对于烧创伤创面予清创切痂;对于慢性瘢痕溃疡创面在切除溃疡的同时切除部分或全部瘢痕组织;大部分难愈性创面清创后有肌腱及骨质外露,术中尽可能保留有活力的肌腱腱膜,对于有骨质外露坏死的创面,予磨除或凿除坏死骨皮质直至出现新鲜点状渗血,所有清创后创面进行充分止血,确保无活动性出血,用双氯苯双胍己烷(洗必泰)溶液及生理盐水反复冲洗。

两组均将预先浸泡于生理盐水中的人工真皮

[皮耐克,注册证号:国食药监械(进)字2013第3641815号(更)GUNZE LIMITED公司,日本]按患者清创后创面的形状裁剪,用20#无菌手术刀片均匀打孔备用,对照组直接将人工真皮覆盖于创面,观察组在创面表面均匀涂抹术前制备的自体PRP,再予人工真皮覆盖,两组均用3-0丝线或皮肤钉与创缘固定,外用凡士林纱布、碘伏纱布外敷后无菌纱布适度加压包扎。

术后2周行二期手术,揭去表层硅胶膜,观察真皮支架血管化情况,小心刮除已血管化的真皮支架表面黏性分泌物,双氯苯双胍己烷溶液低压冲洗3遍后湿敷;用电动取皮刀取大张自体超薄皮片,将其移植于创面的真皮支架表面,3-0丝线或皮肤钉与创缘固定,外覆单层凡士林纱布,碘伏纱布外敷后无菌敷料加压包扎。

1.2.4 术后观察指标

①创面愈合时间:术后观察创面外敷料情况,若外敷料干燥清洁无异味,则在术后第7天第1次换药,观察皮片存活情况,之后每隔2 d换药1次直至创面完全愈合,记录愈合所需时间。

②受区创面皮肤质量及瘢痕生长情况:患者于创面愈合后1个月、3个月随访,观察愈合创面的色泽、厚度、柔软度及瘢痕生长情况,采用温哥华瘢痕评分量表(Vancouver scar scale, VSS)对创面瘢痕进行评分。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件对所得数据进行分析,定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,两独立样本t检验进行统计分析;定性资料用例数(百分率)表示,两组间比较采用卡方检验;P ≤ 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 创面愈合时间

观察组患者创面愈合时间[术后(11.50±0.58)d]较对照组[术后(13.25±0.58)d]明显缩短,两组比较差异有统计学意义($t=-2.244, P=0.046$)。

2.2 受区色素瘢痕情况

2.2.1 术后1个月VSS评分结果

色泽:观察组评分明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);血管分布:观察组评分明显低于对照组($P < 0.01$);厚度:观察组评分与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);柔软度:观察组评分相比对照组,差异无统计学意义($P >$

0.05);两组VSS总分:观察组低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果见表2。

2.2.2 术后3个月VSS评分结果

观察组与对照组比较,在色泽、血管分布、厚度、柔软度方面,观察组评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

3 讨论

难愈性创面肉芽陈旧,呈分支样生长,伴随纤维组织过度增生甚至钙化,加上创面营养及血供不良,经久不愈,常合并耐药菌感染及骨骼肌腱的外露,大大增加了治疗难度,是目前临床治疗的难点

表2 术后1个月两组温哥华瘢痕评分量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	色泽	血管分布	厚度	柔软度	总分
观察组(n=12)	1.08 ± 0.15	1.25 ± 0.13	1.42 ± 0.15	1.58 ± 0.15	5.33 ± 0.33
对照组(n=12)	1.83 ± 0.21	2.17 ± 0.17	1.75 ± 0.18	2.00 ± 0.17	7.75 ± 0.48
t值	-3.000	-4.750	-1.301	-1.603	-4.054
P值	0.012	<0.001	0.220	0.137	0.002

表3 术后3个月两组温哥华瘢痕评分量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	色泽	血管分布	厚度	柔软度	总分
观察组(n=12)	0.50 ± 0.15	0.42 ± 0.15	0.42 ± 0.15	0.45 ± 0.16	1.83 ± 0.37
对照组(n=12)	1.17 ± 0.11	1.25 ± 0.18	1.00 ± 0.12	1.18 ± 0.18	4.58 ± 0.29
t值	-2.967	-5.000	-3.023	-2.667	-5.745
P值	0.013	<0.001	0.012	0.024	<0.001

热点。20世纪80年代,人工真皮开始应用于临床,发展至今技术已相当成熟^[2]。其作用机制是硅胶膜及胶原海绵双层结构中,胶原海绵为创面成纤维细胞的有序长入和毛细血管形成提供了支架,构建出血运丰富的类真皮组织,覆盖暴露的肌腱及骨组织,从而为自体皮片移植提供了良好的移植床,有利于皮片存活,且只需移植很薄的一层自体皮肤,就能达到类似于中厚皮甚至全厚皮移植的效果,提高了创面愈合质量,术后瘢痕增生少,外观和功能满意,已逐渐成为难愈创面修复的首选方法^[3]。PRP是由自体新鲜全血通过离心等手段得到的富含血小板、白细胞、纤维蛋白及丰富的细胞生长因子的血浆浓缩物^[4],其所含的血小板浓度为全血的3~5倍。1977年Harke等^[5]首次将PRP用于心脏外科手术患者,获得较好的效果。1984年Okuda等经研究发现,PRP中多种生长因子,能促进骨缺损的修复。1997年Whitman等^[6]应用自体PRP修复骨缺损。此后,PRP逐渐被用于临床。自体PRP无免疫排斥性,无疾病传播风险,取材方便,制备技术成熟,制备过程简单方便,成本较低,其中含有大量的生长因子成分,能促进成纤维细胞及血管内皮细胞增殖^[7],改善创面的循环灌注^[8],加速创面血管化,在慢性创面治疗、美容整形^[9]、口腔科^[6]、骨移植再生^[10]、慢性肌病^[11]等领域被广泛应用。有研究表明,自体PRP的

局部应用更有利于促进创面愈合^[12]。利用人工真皮和自体超薄皮片移植技术治疗难愈性创面,同时辅以PRP治疗,可结合人工真皮替代物和植皮修复术的优点,同时发挥PRP促进创面愈合、减少创面感染^[13]的作用,以促进人工真皮材料血管化,有望能进一步缩短创面愈合时间,并使供区不留色素及瘢痕,同时减少受区瘢痕生长,从而改善创面治疗效果,减少手术次数,节约治疗成本,降低患者致残率,减轻患者痛苦。

本研究所有病例均未出现人工真皮材料的感染,人工真皮材料血管化过程顺利,未出现坏死。在患者1个月创面VSS评分中,厚度及柔软度两组患者对比差异无统计学意义,原因可能为在创面愈合早期组织水肿尚未完全消退,纤维组织重塑尚在进行中;后期3个月随访,观察组在各方面的优势较对照组越来越明显。对于PRP凝胶在创面的持续作用时间、作用后人工真皮材料血管化的差异等我们将在后续作进一步深入研究。

有关手术操作的几点经验:①难愈性创面往往合并感染、高血糖、血管病变等并发症,部分患者入院后需行血管造影检查明确有无血管病因,必要时先解除血管影响因素再行创面处理,需多学科协同合作;②创面细菌培养,针对培养结果采取必要措施,在术前尽可能控制感染并将血糖水平控制在8 mmol/L

以内是手术能否成功的关键点之一;③创面通过扩创处理后细菌含量显著减少,感染有效控制,再行人工真皮移植更容易生长,故在植入人工真皮前对创面进行一次甚至多次扩创准备十分重要;④人工真皮材料在贴附上创面以前可在硅胶膜上均匀打孔,以增加引流,防止分泌物在材料下堆积引起感染,影响材料血管化;⑤创面涂抹自体富血小板凝胶的厚度一般为1~2 mm为佳;⑥确切和妥善的固定是人工真皮在创面床血管化的前提,局部负压的治疗即使在身体某些难包扎的部位也能起到确切的固定作用,并且其已被多项研究证明能促进创面血管化进程^[14]。此外,采用间歇性创面负压技术较持续性负压效果更佳^[15],值得推荐;⑦大量的肌腱及骨骼外露创面不适合一期行人工真皮移植,必须对创面床进行准备,本研究中所有移植人工真皮的患者术中创面肌腱及骨骼外露部分最宽不超过2 cm;⑧对于瘢痕溃疡患者,在切除瘢痕时不建议注射“肿胀液”,因为术后收缩闭合的血管容易出血,从而增加失败风险。

[参考文献]

- [1] 蔡玉辉,王磊,朱兴华,等.富血小板血浆结合自体网状皮移植治疗Ⅲ度烧伤创面的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(10):1454-1460
- [2] 陈欣,王晓军,王成,等.应用人工真皮和自体皮移植修复难愈性创面[J].中华烧伤杂志,2009,25(6):444-447
- [3] Moura LI, Dias AM, Suesca E, et al. Neurotensin-loaded collagen dressings reduce inflammation and improve wound healing in diabetic mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(1):32-43
- [4] Okuda K, Kawase T, Momose M, et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells *in vitro* [J]. *J Periodontol*, 2003, 74(6):849-857
- [5] Harke H, Tanager D, Furst-Denzer S, et al. Effect of a preoperative separation of platelet on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in open heart surgery[J]. *Der Anaesthetist*, 1977, 26(2):64-71
- [6] Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet Gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 55(11):1294-1299
- [7] Rochefort MM, Girgis MD, Knowles SM, et al. A mutated anti-CA19-9 scFv-Fc for positron emission tomography of human pancreatic cancer xenografts [J]. *Mol Imaging Biol* 2014, 16(5):721-729
- [8] 吴宏志,杨蒙,王霞,等.自体富血小板血浆凝胶对电烧伤患者创面微循环的影响[J].中国医学创新, 2015, 12(18):34-36
- [9] Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(4):267-276
- [10] Kim YH, Furuya H, Tabata Y. Enhancement of bone regeneration by dual release of a macrophage recruitment agent and platelet-rich plasma-form gelatin hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):214-224
- [11] Kaux JF, Crielaard JM. Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies [J]. *Acta Orthop Belg*, 2013, 79(1):10-15
- [12] Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2008, 84(2):415-421
- [13] 杨阎峙,刘衡川,刘关键,等.健康志愿者自体富血小板凝胶体外抑菌作用研究[J].中国修复重建外科杂志, 2010, 24(5):571-576
- [14] Malmjö M, Gustafsson L, Lindstedt S, et al. The effects of variable intermittent and continuous negative pressure wound therapy using foam or gauze, on wound contraction granulation tissue formation and ingrowth into the wound filler [J]. *Eplasty*, 2012, 12:e5
- [15] Runkel N, Krug, Berg E, et al. Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in traumatic wounds and reconstructive surgery: steps towards an international consensus [J]. *Injury*, 2011, 42: S1-S12

[收稿日期] 2019-08-02