

nesoid X receptor in Ldlr(-/-) mice versus hamsters [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5):1283-1299.

[20] Huang X, Zhao W, Huang W. FXR and liver carcinogenesis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 36(1):37-43.

[21] Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, et al. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand[J]. *Cancer Lett*, 2012, 323(2):215-222.

[22] Kang TB, Yang SH, Toth B, et al. Caspase-8 blocks kinase RIPK3-mediated activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2013, 38(1):27-40.

[23] Cho YS, Challa S, Moquin D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates pro-

grammed necrosis and virus-induced inflammation [J]. *Cell*, 2009, 137(6):1112-1123.

[24] Zhangxue H, Min G, Jinning Z, et al. Glycochenodeoxycholate induces rat alveolar epithelial type II cell death and inhibits surfactant secretion in vitro [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(1):122-128.

[25] Wu LL, Li W, Wang ZK, et al. Bile acid-induced expression of farnesoid X receptor as the basis for superiority of internal biliary drainage in experimental biliary obstruction [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(4):496-503.

(收稿日期:2015-09-08 修回日期:2015-11-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.042

Meta 分析方法及其在医疗卫生领域中的应用*

周天津,周雪晴,万素馨 综述,罗亚玲[△] 审核

(重庆医科大学医学信息学院 400016)

[关键词] Meta 分析;医疗卫生;应用;综述

[中图分类号] R4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0985-04

文献综述是研究者针对专业领域的特定课题,通过收集、阅读、分析、整理大量相关文献,对该课题研究的历史、现状、技术、方法以及新水平、新动态等做出综合性介绍和评述的过程。由于传统文献综述采用定性的方法,只能得出定性的模糊结论,无法给出定量的结果。特别是在多个文献结果不同的情况下,如何对不同文献的结果进行综合汇总分析,就成了研究者面临的一个难点问题^[1]。

为了突破传统的文献综述的定性分析限制,进一步得到大量文献的定量分析结果,Meta 分析方法应运而生。Meta 分析方法的初步思想产生于 20 世纪 30 年代。60 年代,Meta 分析方法被应用于社会科学的心理学、教育学等领域;70 年代,运用 Meta 分析方法可以对不同研究结果的数据进行汇总分析,1976 年,美国人 Glass 将其正式命名为 Meta 分析(Metaanalysis);90 年代,Meta 分析方法被应用于社会科学的生态学等领域。

将 Meta 分析方法应用于医疗卫生领域可以追溯到 20 世纪初期。1904 年,丹麦统计学家 Pearson 把接种肠热病疫苗与生存率的相关系数进行合并分析;1907 年,美国人 Goldberger 对有关伤寒杆菌病毒症的文献进行统计分析;1955 年,美国人 Beecher 的“安慰剂的功效”一文首次将 Meta 分析的方法应用到医学领域,该方法成为医学研究的重要转折。直到 20 世纪末期,我国研究者才开始关注 Meta 分析方法。目前,Meta 分析已成为一种医学等自然科学所普遍采用的研究方法。截至 2014 年底,PubMed 数据库已收录 Meta 分析的医学论文 8 万 3 千余篇,CNKI 文献数据库已收录 Meta 分析的医学论文 3 万 6 千余篇。

综上所述,Meta 分析方法作为一种对文献数据进行综合

汇总的定量分析方法,已经在社会科学和自然科学等领域得到了广泛应用,并已成为医疗卫生领域广泛关注的热点。在此背景下,本文对 Meta 分析的内涵、常用方法、实施工具、实施步骤、质量评价策略等进行了综述,并分析了两个 Meta 分析方法在医疗卫生领域中的应用案例。

1 Meta 分析的内涵及常用方法

1.1 Meta 分析的概念 Meta 分析,中文译为荟萃分析、元分析等^[2]。1976 年,美国人 Glass 给出 Meta 分析的首个定义,其将 Meta 分析定义为:“以综合已有发现为目的,对单个研究结果进行综合统计学分析方法”^[3]。然而,至今为止,学术界关于 Meta 分析的概念尚无权威定义。本文作者通过查阅相关资料,给出 Meta 分析的定义如下:“Meta 分析是一种基于文献资料的定量统计方法,它通过合并同质统计量,对某研究领域的主题问题进行综合定量分析,以获得有学术价值的分析结果。”

基于以上定义,Meta 分析具有以下特点:(1)Meta 分析的数据源于同类文献资料,如学术报告、期刊杂志、会议文献等;(2)Meta 分析的过程是一个基于合并同质统计量进行定量分析的过程;(3)Meta 分析的对象是某研究领域中的主题问题,尤其是该领域有争议的问题;(4)Meta 分析的主要目的是为获取更有学术价值的定量分析结果。

1.2 Meta 分析的常用方法

1.2.1 常规 Meta 分析 常规 Meta 分析是指对采用对照设计的试验进行比较的 Meta 分析。包括基于随机对照试验(RCT)的 Meta 分析和基于预后研究、动物实验、病因研究、队列研究、病例对照研究等的 Meta 分析。

1.2.2 间接 Meta 分析 间接 Meta 分析是指在没有直接比

* 基金项目:2015 年国家自然科学基金资助项目(15BGL191)。

[△] 通讯作者,E-mail:gilo@163.com。

作者简介:周天津(1986—),在读硕士,主要从事医学信息处理研究。

较证据或需要从多种措施中选择最佳措施的 Meta 分析^[4-5]。包括间接比较的 Meta 分析和最佳措施选择比较的 Meta 分析。

1.2.3 诊断 Meta 分析 诊断 Meta 分析是指为评价某种诊断措施对目标疾病的准确率进行的 Meta 分析,主要是对目标疾病的敏感度、特异度进行评价。包括评价某种诊断措施对目标疾病的诊断价值的病例对照研究和评价运用诊断措施后对患者的疗效或预后疗效的 RCT 研究。

1.2.4 其他 Meta 分析 其他 Meta 分析还有前瞻 Meta 分析、回归 Meta 分析、累积 Meta 分析等。

2 Meta 分析的实施工具

常用的 Meta 分析软件有 Stata、R、Review Manager、Comprehensive Meta-Analysis、Meta-Analyst 及 Meta-Disc 等 6 个软件^[6]。(1)Stata 软件:收费,可以分析二分类变量、连续性变量和诊断数据,可以完成网状 Meta 分析和累积 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型和混合模型,可以进行亚组分析,采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图和漏斗图。(2)R 软件^[7]:免费,可以分析二分类变量、连续性变量和诊断数据,可以完成网状 Meta 分析和累积 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型和混合模型,可以进行亚组分析,采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图和漏斗图。(3)Review Manager 软件:免费,可以分析二分类变量、连续性变量和诊断数据,不能完成网状 Meta 分析和累积 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型,可以进行亚组分析,不能采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图和漏斗图。(4)Comprehensive Meta-Analysis 软件:收费,可以分析二分类变量、连续性变量和诊断数据,可以完成累积 Meta 分析,不能完成网状 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型和混合模型,可以进行亚组分析,不能采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图和漏斗图。(5)Meta-Analyst 软件^[8]:免费,可以分析二分类变量、连续性变量和诊断数据,可以完成累积 Meta 分析,不能完成网状 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型和混合模型,可以进行亚组分析,不能采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图和漏斗图。(6)Meta-Disc 软件^[9]:免费,只能分析诊断数据,不能完成网状 Meta 分析和累积 Meta 分析,数据合并有固定效应模型、随机效应模型和混合模型,不能采用 Egger's 检验、Begg's 检验来评估发表偏倚,可以绘制森林图,不能绘制漏斗图。

3 Meta 分析的实施步骤及质量评价策略

3.1 Meta 分析的实施步骤 Meta 分析的实施步骤包括研究设计、资料获取、文献评价、资料摘录、统计分析、撰写报告。

3.1.1 研究设计 (1)选择主题:研究的主题选择一般为在某领域的当前难点、热点问题或者具有争议的焦点问题。(2)选择方法:当选好题目方向以后,需要选择一个与研究主题相符合的 Meta 分析方法。

3.1.2 资料获取 (1)文献检索:Meta 分析应尽可能地查找与主题具有相关性的文献,包括中文文献、外文文献、已发文献、未发文献等。(2)纳入排除:对检索出来的 Meta 分析文献进行选择,要有两名以上的人员进行筛查,并根据纳入排除的标准判断是否纳入。

3.1.3 文献评价 常见的文献设计研究包括:RCT 研究、观察性研究、非随机实验、诊断性实验、动物试验^[10-12]。RCT 研

究常用的文献质量评价方法包括:Cochrane 风险偏倚、PEDro 量表、Delphi 清单、CASP 清单、Jadad 量表、Chalmers 量表、CONSORT 声明^[13-14];观察性研究常用的文献质量评价方法包括:NOS 量表^[15]、CASP 清单、AHRQ 横断面研究、STROBE 声明^[16];非随机实验常用的文献质量评价方法包括:MINORS 条目、Reisch 评价、TREND 声明;诊断性试验常用的文献质量评价方法包括:QUADAS 工具^[17]、Cochrane DTA、CASP 清单、STARD 声明;动物实验常用的文献质量评价方法包括:STAIR 清单、CAMARADES、ARRIV 指南^[18]。为避免人为因素的影响,由两人以上对每一篇纳入文献进行质量评价。

3.1.4 资料摘录 通过摘录,可以从纳入的文献中进一步获取需要分析的内容。在此步骤,需要特别注意以下 3 个问题:(1)用规范的表达方式统一不同文献对相同结果的表达方式;(2)标明对研究结果产生重大影响的对象;(3)减少对相同重复数据的收集。

3.1.5 统计分析 在统计分析前,需要对合并的统计量进行异质性检验,结果为同质的数据采用固定效应模型,存在差异的异质数据采用随机效应模型。

3.1.6 撰写报告 Meta 分析的报告是对研究进行描述的载体,应该按照规范的格式来撰写,才能获得学术界的认可。

3.2 Meta 分析的质量评价策略 Meta 分析方法在实施的各个步骤会产生方法学问题和报告问题,在评价 Meta 分析质量时,一定要结合方法学质量和报告质量进行综合评价。

3.2.1 方法学质量评价及方法 方法学质量评价主要是对偏倚进行控制,在进行 Meta 分析时,若处理不好研究设计、资料获取、文献评价、资料摘录、统计分析等步骤,每一步都会影响到研究的质量。方法学质量评价方法有:OQAQ 量表^[19]、SQAC 量表、AMSTAR 量表、CASP 清单等。

3.2.2 报告质量评价及方法 报告质量评价主要是对撰写报告进行规范,报告结论是做出决策的重要依据,研究结果的理论 and 实际意义是决策者十分关注的方面。报告质量评价方法有:COCHRANE、QUOROM、动物实验报告等^[20]。

4 Meta 分析在医疗卫生领域中的应用案例

近年来,Meta 分析方法已经在临床医学、诊断学、护理学^[21-22]、药理学、流行病学、卫生决策等医疗卫生领域中发挥着提供客观依据的作用。由于篇幅有限,本文仅介绍两个典型案例。

4.1 案例 1 介入治疗和外科手术修补房间隔缺损的 Meta 分析^[23]

4.1.1 研究背景 先天性心脏病是最常见的出身缺陷疾病之一,其中以房间隔缺损最为多见。本研究用 Meta 分析对手术修补房间隔缺损和介入治疗房间隔缺损进行比较。

4.1.2 实施步骤 (1)研究设计:选择常规 Meta 分析方法,比较两种治疗方法效果。(2)资料获取:用房间隔缺损、介入治疗、手术修补等为主题词,在中文文献数据库进行文献检索,得到 475 篇文献。纳入标准为研究类型、研究对象、干预措施等;排除标准为非对照、样本少的文献。根据纳入排除标准,纳入 13 篇文献。(3)文献评价:从分配方法、是否设计均衡、是否减少偏倚等方面进行文献质量评价。(4)资料摘录:从作者、发表年份、研究设计等方面进行资料提取。(5)统计分析:运用 Rev Man 5.2,对两种治疗方法在治疗房间隔缺损的手术成功率、术后并发症发生率、术后残余分流率进行数据合并分析。(6)撰写报告:从引言、资料、方法、结果、结论等方面进行报告的撰写。

4.1.3 数据分析、结论评价 数据分析:(1)手术成功率比较,介入组低于手术组;(2)术后并发症发生率,介入组低于手术组;(3)术后残余分流率,介入组高于手术组。结论评价:相对于传统方法,介入治疗新方法具有安全性高、恢复快等优势,但也存在费用高、并发症发生率高不足。

综上所述,本案例运用 Meta 分析方法对两种方法在房间隔缺损的治疗进行比较,得出了科学、合理的结论,为临床决策者做出可靠的决定提供了科学客观的证据。

4.2 案例 2 静脉导管血流频谱筛检法和静脉导管血流频谱联合颈项透明层厚度筛检法对先天性心脏病产前诊断的 Meta 分析^[24]

4.2.1 研究背景 先天性心脏病具有很高的发病率和死亡率,是最常见的出生缺陷疾病之一。本研究采用 Meta 分析对静脉导管法筛检诊断先天性心脏病与联合筛检法诊断先天性心脏病的效果进行了比较。

4.2.2 实施步骤 (1)研究设计:选择诊断 Meta 分析方法对两种诊断对先天性心脏病的诊断准确率进行比较。(2)资料获取:以先天性心脏病、静脉导管、颈项透明层等为主题词,在中文文献数据库进行检索,获得 134 篇文献;用 CHD、DV、NT 等主题词在英文文献数据库进行检索,获得 1 101 篇文献。纳入标准为用静脉导管进行诊断的文献、前瞻性研究等;排除标准为病例报告、数据不完整等。根据纳入排除标准,纳入 13 篇文献,中文 2 篇,英文 11 篇。(3)文献评价:由于纳入的英文文献来源于不同的国家,因而各篇文献质量存在差异。(4)资料摘录:从第一作者、出版年份、研究国家、妊娠时间等方面进行资料摘录。(5)统计分析:用 Stata 11.0 和 Meta-disc 1.4 对两种方法在诊断先天性心脏病的灵敏度、特异度、SROC 曲线下面积(AUC)等方面进行比较分析。(6)撰写报告:从背景、资料、纳入、排除、数据获取、统计分析、结果等方面撰写报告。

4.2.3 数据分析、结论评价 数据分析:(1)静脉导管法的灵敏度为 0.53,联合筛检法的灵敏度为 0.64,静脉导管法比联合筛检法低;(2)静脉导管法的特异度为 0.97,而联合筛检法的特异度为 0.94,静脉导管法比联合筛检法高;(3)静脉导管法的 AUC 为 0.87,联合筛检法的 AUC 为 0.93,静脉导管法比联合筛检法低。结论评价:联合筛检法的灵敏度、AUC 值高于静脉导管法,联合筛检法比静脉导管法在诊断先天性心脏病中有更高的准确性。

综上所述,通过 Meta 分析对两种诊断方法对先天性心脏病的诊断准确率进行比较,为临床决策者选择最合适的先天性心脏病诊断方法提供了科学合理的证据。

5 结 语

本文研究了 Meta 分析方法及其在医疗卫生领域中的应用案例,主要研究结论如下:(1)给出了 Meta 分析的内涵及其常用方法,即 Meta 分析是一种基于文献资料的定量统计方法,它通过合并同质统计量,对某研究领域中的主题问题进行综合定量分析,以获得有学术价值的分析结果。常用的 Meta 分析方法有常规 Meta 分析、间接 Meta 分析、诊断 Meta 分析和其他 Meta 分析等。(2)梳理了 Meta 分析的实施工具,包括:Stata、R、Review Manager、Comprehensive Meta-Analysis、Meta-Analyst 以及 Meta-Disc 等 6 个常用软件。(3)介绍了 Meta 分析的实施步骤及质量评价策略,即研究设计、资料获取、文献评价、资料摘录、统计分析、撰写报告等,以及方法学质量策略和报告质量评价策略。(4)分析了 Meta 分析在医疗卫生领域中的两个应用案例。

由于 Meta 分析是基于文献资料的研究,因而存在多种偏倚和自身方法学的不足。在医疗卫生实践和科学研究中,科学、合理地应用 Meta 分析方法有待进一步探索^[25]。

参考文献

- [1] 程新,黄林,李昆太. Meta 分析:一种新的文献综述方法[J]. 广东农业科学,2010,37(6):376-378.
- [2] Suri H,Clarke D. Advancements in research synthesis methods:from a methodologically inclusive perspective[J]. Rev Educ Res,2009,79(1):395-430.
- [3] 卫林英,段兴民. Meta 分析在科学研究中的应用与展望[J]. 生产力研究,2006(6):144-146,210.
- [4] White IR,Barrett JK,Jackson D,et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis:model estimation using multivariate meta-regression[J]. Res Synth Methods,2012,3(2):111-125.
- [5] Guyatt GH,Oxman AD,Kunz R,et al. GRADE guidelines:8. Rating the quality of evidence——indirectness[J]. J Clin Epidemiol,2011,64(12):1303-1310.
- [6] 曾宪涛,Kwong JW,田国祥,等. Meta 分析系列之二:Meta 分析的软件[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(2):89-91.
- [7] Maindonald J,BraunWJ. Data analysis and graphics using R:An Example-Based approach[M]. 3rd ed. Cambridge: cambridge university press,2010.
- [8] Wallace BC,Schmid CH,Lau JA. Meta-Analyst:software for meta-analysis of binary,continuous and diagnostic data[J]. BMC Med Res Methodol,2009,9:80.
- [9] Zamora J,Abaira V,Muriel A,et al. Meta-DiSc:a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. BMC Med Res Methodol,2006,6:31.
- [10] 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等. Meta 分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(3):183-185.
- [11] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.
- [12] 曾宪涛,庄丽萍,杨宗国,等. Meta 分析系列之七:非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(6):496-499.
- [13] Schulz KF,Altman DG,Moher D,et al. Constar 2010 statement:updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ,2010,340(8):c332.
- [14] Bian Z,Liu B,Moher D,et al. Consolidated standards of reporting trials(CONSORT)for traditional Chinese medicine:current situation and future development[J]. Front Med,2011,5(2):171-177.
- [15] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.
- [16] Gallo V,Egger M,Mccormack V,et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology-molecular epidemiology (STROBE-ME):an extension of the STROBE statement[J]. Eur J Clin Invest,2012,42(1):1-

- 16.
- [17] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [18] Kilkeny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. Improving bio-science research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(6): e1000412.
- [19] Salmos J, Gerbi ME, Braz R, et al. Methodological quality of systematic reviews analyzing the use of laser therapy in restorative dentistry[J]. *Lasers Med Sci*, 2010, 25(1): 127-136.
- [20] 曾宪涛, 黄伟, 田国祥. Meta 分析系列之九: Meta 分析的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(1): 3-5.
- [21] Mellinger E, Mccanless L. Evidence-based nursing practice in the perioperative setting: a magnet journey to eliminate sacred cows[J]. *AORN J*, 2010, 92(5): 572-578.
- [22] Davision CM, Sochan A, Pretorius R. Are the cochrane collaboration systematic reviews relevant resources for evidence-based nursing internationally [J]. *Int J Nurs Stud*, 2010, 47(7): 795-797.
- [23] 万素馨, 罗亚玲, 周天津. 经介入治疗和手术修补房间隔缺损的有效性和安全性的系统评价[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(10): 1437-1442.
- [24] 董竞梅. 先天性心脏病危险因素及产前诊断方法 Meta 分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [25] Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. ACP Journal Club. Editorial: Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(6): JC3.

(收稿日期: 2015-09-12 修回日期: 2015-11-25)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.043

生物膜致慢性创面难以愈合的病理机制及其治疗

牟天易 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[关键词] 生物膜; 伤口愈合; 慢性创面; 病理机制

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0988-03

慢性创面(chronic wounds)是指机体正常皮肤及组织损伤后,因内外因素作用,接受超过1个月的正规治疗,而无法经过及时、有序、正常的修复程序,达到解剖及功能上完整、无愈合倾向的创面^[1-2]。临床上常见慢性创面有糖尿病足溃疡、创伤性溃疡、压力性溃疡、下肢静脉溃疡等。由于缺血缺氧、高血糖、失神经等情况,慢性创面中具有先天免疫功能的表皮受损,皮下组织外露,具有湿润环境,丰富营养,为细菌生物膜的形成提供理想环境。近年来,细菌生物膜的形成在慢性创面中所起的作用逐渐被重视,现代研究认为,除了缺氧、缺血再灌注损伤和宿主内在因素外,细菌生物膜的形成成为慢性创面难以愈合的主要障碍^[3]。更加深入地了解细菌生物膜致慢性创面难愈合的机制及如何控制慢性化的恶性循环,将为慢性创面的治疗提供方法。本文就生物膜定义、生物膜致慢性创面难以愈合的病理机制、生物膜的临床治疗作简要综述。

1 生物膜的定义及生物膜存在于慢性创面

生物膜为微生物黏附于物体及活性组织表面或彼此黏附,包被于自身分泌的由蛋白质、DNA、多糖等组成的细胞外基质(extracellular polymeric substance, EPS),形成一个与其浮游状态完全不同的生长方式的群落,对宿主免疫系统及抗菌药物治疗形成天然抵抗,产生持续致病性的微生物聚集体^[4]。生物膜是微生物针对不利环境形成的一种保护性生长方式。James等^[5]调查生物膜的存在时发现,只有6%的急性创面发现生物膜,而60%的慢性创面中表现出生物膜的存在;这表明生物膜更多存在于慢性创面,而很少在急性创面,这可能与慢性创面

难以愈合有关。创面生物膜的形成可能是创面慢性化的重要原因之一^[3];由于生物膜形成是细菌耐药的机制之一^[6],慢性创面中细菌生物膜的形成可能与临床上细菌多重耐药有关;慢性创面中生物膜作为细菌的储存库,源源不断地释放出浮游细菌,持续刺激机体产生炎症反应,让创面停滞于炎症反应期,生物膜在延迟慢性创面愈合中起着重要作用^[7-8]。

2 生物膜致慢性创面难以愈合的病理机制

急性创面愈合经过凝结,炎症反应期,增生性阶段(肉芽组织形成)及再上皮化或重塑阶段,重建皮肤结构及功能的完整性;由于细菌生物膜不当的调节创面炎症细胞、实质细胞、炎症因子、细胞因子及pH值等,使慢性创面固定于炎症反应期,无法成功地进入增生性阶段及再上皮化或重塑阶段;由于生物膜的结构特点,形成一个致密物理屏障,对抗菌药物及免疫系统耐受,细菌生物膜难以被清除,持续存在于慢性创面,引起慢性创面出现持续低效炎症反应。

2.1 炎症细胞 慢性创面中生物膜的持续存在,生物膜内的细菌及其分泌的细胞外基质作为趋化因子,源源不断地趋化和招募炎症细胞至创面。在创面发生时,中性粒细胞是到达创面第一批炎症细胞,通过消除细菌、异物、坏死组织,并释放细胞因子促进血管再生和肉芽组织的形成,有助于伤口愈合。然而,由于细菌生物膜致密的细胞外基质,中性粒细胞难以大量渗透到生物膜内部,即使部分渗透到生物膜周围,也难以对其发挥吞噬作用。在群体感应系统作用下,各种细菌毒力因子的产生,抑制了中性粒细胞的活性;有报道称铜绿假单胞菌生物