

flammatory response[J]. Immunology, 2016, 147(2):190-203.

[36] Ansari MA. Temporal profile of M1 and M2 responses in the hippocampus following early 24h of neurotrauma[J]. J Neurol Sci, 2015, 357(1/2):41-49.

[37] Liu T, Martins V, Wu Z. A role for FIZZ1 in a model of scleroderma[J]. Faseb J, 2015, 29:927.

(收稿日期:2017-02-25 修回日期:2017-05-01)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.040

## 创面敷料的研究现状\*

李晓明 综述, 刘 苹, 张 波<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所, 重庆 400042)

[关键词] 创面愈合; 传统敷料; 生物敷料; 合成敷料

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2851-03

创面是指由物理、化学等因素导致人体组织或器官的损伤,其愈合是一个动态的、复杂的过程,包括凝血期、炎症期、细胞增生期和新生组织重塑期<sup>[1-3]</sup>。创面愈合速度受创面类型、病理学条件和敷料类型等因素影响,敷料作为暂时性皮肤替代物可起到保护创面、止血、防止感染等作用,同时还可能具有固定作用。随着对创面愈合的不断深入研究,人们认识到创面敷料不仅应具有覆盖创面的作用,更重要的是具有促进创面愈合的功能<sup>[4-6]</sup>。创面敷料根据材料可分为传统敷料、天然生物敷料、人工合成敷料等<sup>[3]</sup>,本文将从创面敷料作用创面愈合的原理、种类和应用方面进行综述。

### 1 传统敷料

传统敷料又称惰性敷料,如纱布、棉垫、绷带等,该类敷料成本低廉、制作工艺简单,是迄今为止临床应用最广的敷料,但在应用中传统敷料也有很多缺点及局限性,如无法保持创面湿润,肉芽组织易长入纱布的网眼中,敷料渗透时易导致外源性感染等<sup>[7]</sup>。目前,一些商家采用浸渍、涂层等方式改善敷料的辅助性能,如采用凡士林或三酞甘油制备的油纱布可解决敷料与创面肉芽组织粘连的问题,进一步将 3% 三溴酚铋掺入凡士林油纱布可制备成对低渗创面具有良好治疗效果的 Xeroform 敷料<sup>[3,8]</sup>。此外,将抗生素掺入到敷料内部可有效起到局部创面抗感染效果,避免全身应用抗生素引起的其他不良反应,是一种简单而有效的抑菌方式。尽管浸渍、涂层等方式对传统敷料的粘连性、抗菌性均有明显地改进,但是该类敷料仅可起到物理保护作用,对创面无促进愈合作用,这也导致创面生物敷料应运而生。

### 2 生物敷料

生物敷料是 Winter 在 20 世纪 60 年代初期提出的创伤修复“湿润愈合”理论基础上发展起来的新型创面修复及保护敷料<sup>[9]</sup>,该类敷料与传统敷料相比,是一种更接近于理想要求的敷料,具有良好的生物相容性、可降解性、保湿性,与创面组织粘连程度轻,降低新生组织损伤,主要从保持愈合环境湿润、减轻疼痛、低氧或无氧微酸环境、酶学清创功能四方面促进伤口愈合<sup>[10-11]</sup>。根据敷料材质来源可将其分成天然生物敷料和人工合成敷料。

**2.1 天然生物敷料** 天然生物敷料通过对天然材料加工提取成型而来,主要包含动物皮类生物敷料(自体皮、同种异体皮、

异种皮)和非动物皮类生物敷料(藻酸盐类敷料、胶原类敷料、壳聚糖类敷料),下文归纳了几种常见的天然生物敷料的研究进展。

**2.1.1 动物皮类敷料** 动物皮类敷料包括自体皮、同种异体皮、异种皮,其中自体皮是最理想的敷料,但同时对患者造成的痛苦也是最大的;同种异体皮的渗透性、黏附性与自体皮肤相似,但由于同种异体皮敷料主要来源尸体皮,其应用存在宗教和伦理方面的问题,临床应用较少,主要是作为一种对比的实验材料<sup>[12]</sup>。自体皮和同种异体皮的皮源极为有限,当遇到大面积创伤时无法满足需要,因此与人体皮肤结构组成相似的异种皮成为一种较为理想的创伤敷料。猪源性生物敷料作为异种皮敷料的代表,与人有较高的同源性,且来源广泛、价格低廉、保存和使用相对简便,故应用猪为原材料加工制成的创面敷料被广泛应用。朱蕾等<sup>[13]</sup>采用猪内脏膜制成的新型生物敷料可加速皮肤创面上皮化过程,使伤口愈合时间提前,提高皮肤创面愈合质量,促进胶原生成。猪源性生物敷料几乎具备同种异体皮肤所具有的所有生物学特性,但难以解决排斥反应、血运重建和抗菌性差,无法抵御细菌感染。

**2.1.2 胶原类敷料** 胶原敷料通常以动物 I 型胶原或 III 型胶原制备而成,在创面愈合过程中可促进纤维母细胞增殖并加速创面内皮细胞的迁移,具有抗原性弱、良好的生物可降解性,生物相容性好,经过适度交联后具有止血促凝作用<sup>[12,14-15]</sup>。纯胶原敷料稳定性较差,吸收渗液能力不强,故临床为弥补胶原敷料的不足,多将胶原与壳聚糖、聚乙烯醇、透明质酸等物质复合,使该敷料在一定程度上改善性能。如将银鲤的鱼鳞胶原蛋白与壳聚糖以 1.00 : 0.25 的比例加工形成复合膜状敷料,具有良好的机械强度及抗感染性,且延长胶原的降解时间<sup>[16]</sup>。叶春婷等<sup>[17]</sup>以 I 型胶原蛋白和聚乙烯醇为主要原料,利用聚乙烯醇膜良好的柔韧性和抗张强度,克服单纯胶原膜力学强度不足的缺陷,制备出具有良好细胞相容性、充足孔径与孔隙率、良好力学强度的胶原敷料。由于胶原敷料吸收渗液能力差,不适用于渗出性和感染性创面。

**2.1.3 藻酸盐类敷料** 藻酸盐类敷料是由一种不能溶解的多糖藻酸盐制成的贴附性膜,该类敷料具有极强的吸湿性,能吸收相当于自身质量近 20 倍的渗出物,适用于高渗出慢性创面。创面渗出液中钠离子可与敷料钙离子等金属离子发生交换,不

\* 基金项目:中国科学院——威高集团高技术研究发展计划(ZKYWG2013-05)。 作者简介:李晓明(1988—),助理实验师,硕士,主要从事创伤修复、再生医学研究。 △ 通信作者,E-mail:zhangbo67184@163.com。

溶于水的藻酸钙转变成溶于水的藻酸钠,从而在创面表面形成一层稳定的藻酸钠网状凝胶,使创面能够维持一个湿润的环境,有利于伤口愈合及皮肤再生,加速创面愈合<sup>[18]</sup>。创面表面形成的藻酸钠网状凝胶具有良好的密封性,阻止细菌进入创面,Thomas 等<sup>[19]</sup>研究发现藻酸盐可活化巨噬细胞来抵御病原微生物的侵入;此外藻酸还可作为金属离子载体与多种金属离子结合形成盐,如具有优良抗菌效果的银、铜、锌等。藻酸盐敷料同时具有良好的止血功能,藻酸钙纤维具有凝血效应和增强血小板活性的作用,不溶于水的藻酸钙可加工成具有缓释钙离子的功能性纤维<sup>[20]</sup>。由于藻酸盐类敷料较强的吸水膨胀性,需辅助固定,不适用于干燥或有硬痂的创面,代表性产品有 Sorbsan、Kaltostat 和 Algoderm。

**2.2 人工合成敷料** 随着生物、化工行业的快速发展,以高分子化合物为原料的合成敷料种类也日益增多,与天然材料相比,人工合成材料能更好地控制材料的合成过程、调节材料的分子量、改善材料的成型技术。因此,以人工合成材料制备的敷料比天然生物敷料具备明显的优势,如易观察、良好的药物载体等,根据材料的成型技术可分为薄膜型敷料、泡沫型敷料、水凝胶型敷料和水胶体型敷料。

**2.2.1 薄膜型敷料** 薄膜型敷料通常采用聚乙烯、聚氨酯、聚四氟乙烯等透明生物医用弹性材料,此类敷料透明、易观察,可维持创面湿润,保持末梢神经浸没在渗出液中、减轻患者疼痛,但此类敷料吸湿性欠佳,不适于渗液过多的创面,渗出物易积于膜下而引发感染,通常复合其他材料达到避免感染的目的<sup>[7-18]</sup>。Lee 等<sup>[21]</sup>采用静电纺丝技术将聚氨酯、壳聚糖及磺胺嘧啶银制备成敷料,可有效抑制铜绿假单胞菌、革兰阴性菌等细菌的增殖能力,进而在创面愈合过程中起到抗感染效果。薄膜型敷料主要适用于表皮伤、缝合创面和低渗创面,代表产品有 Opsite、Tegaderm 和 Biooclusive 等。

**2.2.2 泡沫型敷料** 泡沫型敷料原材料通常采用聚氨酯、聚乙烯醇等,该敷料具有多孔结构,有利于吸收渗出液,氧气、二氧化碳等气体几乎能完全透过。泡沫型敷料可塑性强,可作为药物载体,对创面具有良好的保护作用,可提供一个温暖、湿润有利于创面愈合的微环境,且该敷料轻、患者感觉较舒服,但由于泡沫类敷料的多孔结构,肉芽组织易长入,脱膜时造成二次损伤,且易感染;该敷料无压敏胶,需使用辅助材料加以固定;敷料不透明,难以过程创面生长情况<sup>[22]</sup>。泡沫型敷料在大创面、高渗出物创面方面具有良好的优势,如下肢静脉曲张、糖尿病足等,代表性产品有 Lyofoam、Allevyn 和 Tielle 等<sup>[3]</sup>。

**2.2.3 水凝胶型敷料** 水凝胶型敷料是将聚丙烯酰胺、环氧聚合物等亲水性高分子材料置于可渗透的聚合物衬膜上,此类敷料可避免创面组织脱水,保持创面的湿润环境,同时水凝胶与创面组织接触时可发生反复的水合作用,能够持续地吸收创面渗出物,并依靠自身创面渗出液中的胶原蛋白降解酶降解坏死组织,进而有助于肉芽组织生长、加速创面愈合,此外水凝胶具有温和的降温效果,可显著减低炎症发生率,舒缓患者疼痛感;但该敷料易发生膨胀,致敷料与伤口发生分离,无细菌屏障功能,容易导致创面周围皮肤浸渍,无黏性,需外层敷料固定<sup>[23-24]</sup>。目前临床上多采用水凝胶与抗菌药物联合应用以取长补短,如银离子具有抑菌灭菌的作用,可形成抗菌环境,范小莉等<sup>[25]</sup>通过联合使用水凝胶与银离子可加速创面愈合过程。水凝胶型敷料主要适用于干燥性难愈创面、压力性溃疡和化学损伤,代表性产品有 Intrasite、Span Gelgelipem、Nu-gel 和 Aquaform 等。

**2.2.4 水胶体型敷料** 水胶体型敷料由两部分构成:内层水

胶体层和外层不透水层,常采用明胶、果胶及羧甲基纤维素作为水胶体层,为便于敷料黏附于创面上,还会加入适量液体石蜡和橡胶黏结剂<sup>[18]</sup>。水胶体型敷料与创面无粘连,具有密闭创面、吸收渗液的能力,水胶体层的厚度决定敷料吸收能力的大小;此外水胶体含内源性的酶可加速坏死组织的溶解,并活化白细胞、巨噬细胞,进而达到清创创面作用,加速创面愈合<sup>[26]</sup>。但该敷料不透明,无法直观观察创面情况;敷料完全密闭、无气体交换能力,易产生异味;胶体吸收渗液后膨胀,易感染。水胶体型敷料适用于慢性溃疡、褥疮,代表性产品有 Granuflex、Comfeel 和 Tegaserb 等。

### 3 小 结

目前创面敷料的发展十分迅速,市面上有 3 000 余种针对不同创面愈合的敷料,以生物敷料为主导的新型敷料正逐步取代传统敷料的常规应用地位,这些新型敷料针对不同的机制促进创面愈合:塑造湿润的愈合环境,加速生长因子的释放,刺激细胞增殖及表皮细胞迁移速度;创造创面低氧环境,抑制创面细菌生长,刺激毛细血管增生;释放并激活多种酶,有效地发挥酶学清创作用;避免新生组织与敷料粘连,减轻疼痛等。尽管各类敷料以其不同优点被应用于临床上不同创面,但是都或多或少存在缺陷,因此需要不断学习、总结,并结合创面实际情况,摸索出最为适宜的治疗、护理方式。相信随着现代科学技术的不断发展,不久的将来定会研制出优质、理想的生物敷料,为人类生命安全作好保障。

### 参考文献

- [1] Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2000, 13(2): 6-11.
- [2] Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing[J]. *Clin Dermatol*, 2007, 25(1): 39-48.
- [3] Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings-a review[J]. *Biomedicine*, 2015, 5(4): 24-28.
- [4] Triller C, Huljev D, Planinsek RT. Modern wound dressings[J]. *Acta Med Croatica*, 2013, 67(1): 81-87.
- [5] Ovington LG. Advances in wound dressings[J]. *Clin Dermatol*, 2007, 25(1): 33-38.
- [6] Gottrup F, Jürgensen B, Karlsmark T. News in wound healing and management[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2009, 3(4): 300-304.
- [7] 赵琳, 宋建星. 创面敷料的研究现状与进展[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(9): 1724-1726, 1737.
- [8] 付小兵, 姜笃银, 单菲, 等. 慢性难愈合创面防治理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 458.
- [9] Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. 1962[J]. *J Wound Care*, 1995, 4(8): 366-367.
- [10] Field CK, Kerstein MD. Overview of wound healing in a moist environment[J]. *Am J Surg*, 1994, 167(1): S2-6.
- [11] Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(8): 511-529.
- [12] 杜天乐, 刘东林, 景春晖. 创伤敷料对促进创面愈合的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(6): 969-971.
- [13] 朱蕾, 胡瑛, 颜玲, 等. 猪内脏膜生物敷料促进兔皮肤创面愈合的实验研究[J]. *中华显微外科杂志*, 2010, 33(5):

397-400.

- [14] Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing [J]. *Int J Tissue React*, 1992, 14:1-9.
- [15] Fleck CA, Simman R. Modern collagen wound dressings: function and purpose [J]. *J Am Col Certif Wound Spec*, 2010, 2(3):50-54.
- [16] Chen MM, Huang YQ, Guo H, et al. Preparation, characterization, and potential biomedical application of composite sponges based on collagen from Silver carp skin [J]. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131(21):8558-8572.
- [17] 叶春婷, 陈鸿辉, 邹海燕, 等. 聚乙烯醇-胶原创伤敷料的研制 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2008, 25(3):604-606.
- [18] 张劲峰, 郝建波, 张劲鹏, 等. 生物敷料的研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(2):254-259.
- [19] Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Biomaterials*, 2000, 21:1797-1802.
- [20] Chen R, Jakes KA, Foreman DW. Peak-fitting analysis of cotton fiber powder X-ray diffraction spectra [J]. *J Appl Polym Sci*, 2004, 93(5):2019-2024.
- [21] Lee SJ, Heo DN, Moon JH, et al. Chitosan/polyurethane

blended fiber sheets containing Silver sulfadiazine for use as an antimicrobial wound dressing [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(10):7488-7494.

- [22] Saco M, Howe N, Nathoo R, et al. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success [J]. *Dermatol Online J*, 2016, 22(8):890-911.
- [23] Kaya AZ, Turani N, Akyüz M. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers [J]. *J Wound Care*, 2005, 14(1):42-44.
- [24] Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data [J]. *Advances In Wound Care*, 2012, 3(8):511-529.
- [25] 范小莉, 肖蔓, 吴英琼. 银离子联合水凝胶敷料对术后感染伤口治疗效果的前瞻性研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(2):102-104.
- [26] 卢宗琼. 临床常用创面敷料的特点分析及选择 [J]. *护理研究*, 2013, 27(15):1420-1422.

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-05-03)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.041

## Toll 样受体对肝纤维化的调控作用进展\*

杨超<sup>1,2</sup>, 谭勤锐<sup>1,2</sup>综述, 李晖<sup>2Δ</sup>审校

(1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072)

[关键词] 肝纤维化; Toll 样受体; 调控

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2853-04

感染、物理、化学、免疫等因素导致的各种损伤,均可引起细胞内环境发生变化,形成新的分子模式,模式识别受体 (PRRs)通过识别改变后的分子模式,触发特异性应答进行组织功能修复,其中包括炎症和创伤修复<sup>[1]</sup>。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)属于模式识别受体家族,且高度保守,能识别外源性配体——病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性配体——损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs),被认为是多种慢性疾病导致炎症反应的触发器<sup>[2]</sup>。

肝纤维化是指各种致病因素引起肝脏慢性损伤和炎症,刺激大量细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 释放,ECM 合成和降解失衡,导致 ECM 过度沉积的结果,肝纤维化是多种慢性肝病共同的病理基础,也是慢性肝病向肝硬化、肝癌发展的重要环节<sup>[3]</sup>。肝纤维化与肝脏的慢性炎症反应紧密相关,而作为炎症反应触发器的 TLRs 在肝纤维化的发生、发展过程中发挥重要作用。

### 1 TLRs

TLRs 是一组重要的模式识别受体,最早于 1988 年在果蝇体内发现。迄今为止,人体内共发现 10 个 TLRs (TLR1~TLR10),小鼠体内共有 12 个 TLRs (TLR1~TLR9, TLR11~

TLR13)<sup>[4]</sup>。TLRs 构成机体防御病原体入侵的第一道屏障,主要表达于肥大细胞、巨噬细胞、树突细胞、上皮细胞、成纤维细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK)、 $\gamma\delta$  T 细胞等表面<sup>[1,5]</sup>,而在肝脏,主要在肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs)、肝细胞和 Kupffer 细胞 (KCs) 上表达。TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10 定位于细胞表面,而 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 则定位于细胞内的内涵体、溶酶体等。

TLRs 是一种高度保守的 I 型跨膜蛋白,它分为胞外区、跨膜区及胞内区 3 个功能区。胞外区由富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs) 组成,非 LRR 序列在其间分隔。髓样分化因子 2 (myeloid differentiation factor-2, MD-2) 是一种辅助蛋白,它在结构上有 2 个具有相对独立功能的结构域,不仅能和 TLRs 的胞外区结合而定位于细胞表面,还能参与对病原微生物的某些高度保守的特定分子结构即 PAMPs 的识别<sup>[6]</sup>,从而增强受体的稳定性,促进 TLRs 对配体识别的敏感性及反应性,并能增强信号转导的效应。因此胞外区决定着 TLRs 与相关配体特异性结合的部位,发挥着识别病原微生物或产物的作用。而胞内区是 TLRs 信号转导的核心区域,其结构与人类白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1) 相似,被称为 Toll/