基础研究 文章编号:0253-3626(2009)08-0981-03

转基因猪皮在小儿面部浅Ⅱ度烧伤治疗中的应用

张 伟[1],马 兵[2],贺光照[1]

(1. 重庆医科大学附属第一医院烧伤整形科,重庆 400016;2. 四川省成都市成都医学院第一附属医院烧伤整形科,成都 610500)

【摘 要】目的:观察人细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白(Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 immunoglobulin, CTLA4Ig)基因转染猪皮在小儿浅Ⅱ度面部烧伤治疗中的临床疗效。方法:转基因猪皮治疗组 20 例,常规治疗对照组 20 例。观察创面愈合情况、患儿疼痛耐受情况、创面愈合时间、愈合后色素瘢痕情况。结果:转基因猪皮治疗组创面愈合时间 6~8 d,对照组为 8~14 d。转基因猪皮治疗组疼痛明显减轻,未发现全身不良反应及局部排斥反应。两组均未出现瘢痕,但对照组部分病例出现色素改变。结论:转基因猪皮治疗小儿浅Ⅱ度面部烧伤创面具有减轻创面疼痛、减少创面渗出、减少换药次数、不留瘢痕、减轻色素沉着、预防色素改变的优点。

【关键词】浅Ⅱ度烧伤;基因转染猪皮;小儿面部

【中国图书分类法分类号】R644 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-02-19

Gene transfected pig skin for treatment of superficial Ⅱ degree burns of face in infants

ZHANG Wei, et al

(*Department of Plastic and Burning Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinic efficacy of gene transfected miniature pig skin as dressings to cure superficial Ⅱ degree burns of face in infants. *Methods*: Forty inpatients suffering from superficial Ⅱ degree face burn were included in our study.The ages of patients were 0.5 to 11 years and wound areas were 0.5% to 1.5% TBSA.A prospective randomized study was undertaken to evaluate the efficacy of CTLA4Ig gene transfected miniature pig skin while exposure therapy in traditional was taken as control.The healing time, scar, pain, skin graft and the rate of infection of wounds were observed. *Results*: The CTLA4Ig gene transfected miniature pig skin groups had less healing time, less pain and less infection rate. *Conclusion*: It is feasible that the CTLA4Ig gene transfected miniature pig skin is used as an effective and efficient cover to treat superficial Ⅱ degree burn wounds on face of infants.

【Key words】Superficial Ⅱ degree burn; CTLA4Ig gene transfected pig skin; Infants' face

面部烧伤在小儿烧伤中占有很大的比例。由于小儿各系统尚未发育成熟,对创面疼痛的耐受力低下,抗感染能力差,并且小儿皮肤薄,附件少[1],如创面处理不当,极易引起创面感染,创面加深,病情加重,愈合后形成瘢痕甚至畸形。临床治疗时,小儿因疼痛多不合作,目前小儿面部烧伤多采用暴露治疗的方法,容易导致创面疼痛、感染、色素沉着,甚至瘢痕形成的不良后果。烧伤愈合后面部的美观更是患儿家长极为关心的问题。因此探索小儿面部烧伤的新的有效治疗方法,是目前临床上急需解决的问题。应用具有生物活性的 CTLA4Ig 基因转染猪皮治疗小儿面部浅Ⅱ度烧伤,可以有效地提高治疗效果。

1 临床资料

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料 选择 2007 年 01 月至 2008 年 06 月期间因面部热力损伤来成都医学院第一附属医院烧伤整形科就诊患儿 40 名。其中男性 22 例,女性 18 例,年龄 6 月~11岁。均为面部浅Ⅱ度创面,烧伤面积 0.5%~1.5%。来院就诊时受伤时间 <1 d。入选患者按入院时间编号,根据随机数字表分为转基因

作者介绍:张 伟(1978-),男,主治医师,硕士,
研究方向:创面修复及瘢痕防治。

通讯作者:贺光照,男,副教授,E-mail:glenhgz@yahoo.com.cn。

基金项目:国家 863 计划项目(编号:2006AA02A121)。

猪皮治疗组和对照组两组，每组各 20 例。患儿家长知晓并同意治疗方案。通过本院医学伦理委员会同意并备案。

1.1.2 剔除标准 面部的深Ⅱ度以上烧伤患者。

1.1.3 设计、实施、评估者 实验设计、评估为第二作者，实施为第一作者，所有人员均进行了相关培训。烧伤面积根据中国九分法估计，烧伤深度根据四度五分法判断。深度、面积均由两位以上本专业医生判断。

1.2 治疗方案及实验分组

1.2.1 实验分组 治疗组 20 例，其中男 12 例，女 8 例，烧伤面积 0.8% ± 0.5%，平均年龄(5.5 ± 3.0)岁。对照组 20 例，其中男 10 例，女 10 例，烧伤面积 1.0% ± 0.5%，平均年龄(6.8 ± 1.5)岁，见表 1。两组病例年龄，烧伤面积，烧伤深度相当，两组患者一般资料比较差异无统计学意义。

表 1 入选患者的一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	烧伤面积(%TBSA)
治疗组	20	5.5 ± 3.0	0.8 ± 0.5
对照组	20	6.8 ± 1.5	1.0 ± 0.5

注：以上资料均经 F 检验，两组间方差齐

1.2.2 治疗方案 治疗组：患儿入院后，先将患者烧伤创面周围皮肤用 0.1%新洁尔灭溶液消毒，然后用 0.1%新洁尔灭溶液 500 ml、无菌生理盐水 500 ml 冲洗创面，去除水疱及水疱液，创面用转基因猪皮[购自重庆宗申军辉生物技术有限公司，国食药监械(准)字 2007 第 3461287 号]覆盖，尽量保证猪皮平整，与创面贴附良好，张力适度，等待其自然脱落。

对照组：患儿入院后，先将患者烧伤创面周围皮肤用 0.1%新洁尔灭溶液消毒，然后用 0.1%新洁尔灭溶液 500 ml、无菌生理盐水 500 ml 冲洗创面，引流水疱液，保留水疱皮，创面暴露治疗。

两组病人除创面处理不同以外，其它治疗方法均相同。

1.3 临床观察指标

①观察创面变化情况；②创面愈合时间；③疼痛抑制程度；④患儿有无过敏及其他不良反应情况；⑤后期随访观察色素及瘢痕情况。

1.4 评判标准

①创面愈合标准：凭肉眼观察，创面完全上皮化[2]，创面恢复至伤前或者成浅粉色干燥创面。②疼痛标准：根据换药或治疗过程中有无疼痛，小儿是否安静、哭闹分为 4 个等级[3]。③过敏反应：创面及周边皮肤红肿加重，出现新的红斑、皮疹、水疱等。

1.5 统计学处理

所有统计学处理均采用 SPSS 12.0 软件进行，计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较使用成组 t 检验；计数资料以例数(百分数)表示，用 fisher 精确概率法检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

治疗组患儿伤后创面渗出明显减少，红肿减轻，疼痛减轻，无明显感染现象，治疗过程中患儿生命体征平稳，无过敏及其他全身不良反应情况。整个治疗过程中，一般无需换药。转基因猪皮覆盖烧伤创面 1~2 d 后，创周红肿减轻，转基因猪皮表面干燥，创周无分泌物，5~8 d 开始脱落。创面伤后1 周左右基本愈合，愈合后皮肤呈浅粉色。愈合后门诊随访，10 例随访超过 6 个月，其中 5 例超过 1 年，愈合创面无瘢痕，色素沉着很少甚至没有。

对照组疼痛减轻不明显(见表 2)，有 1 例发生轻度感染，愈合后门诊随访，12 例随访超过 6 个月，12 例留有不同程度色素沉着。

治疗组创面(5.4±2.1) d 愈合。对照组创面(8.2±4.2) d愈合，治疗组明显优于对照组($P<0.05$)，见表 3。

3 讨 论

小儿认知能力、自理能力差，易被热液和火焰烧伤，而面部为暴露部位，更容易受伤，因此小儿面部烧伤患者在临床十分常见。由于小儿自主意识差，皮肤发育不成熟，加之头面部的烧伤还影响到

表 2 治疗组与对照组止痛效果比较

组别	例数	止痛有效例数	止痛无效例数	止痛有效率
治疗组	20	18	2	90%
对照组	20	3	17	15%
P				<0.05

注：止痛有效率两组比较 $P<0.05$，具有统计学意义

表 3 治疗组与对照组治疗结果比较

组别	例数	平均换药次数	平均愈合时间(d)	色素改变(例数)	感染(例数)
治疗组	20	1	5.4 ± 2.1	1(5%)	0
对照组	20	5 ± 2	8.2 ± 4.2	12(60%)	1(5%)
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注：治疗组的愈合时间、换药次数均少于对照组，$P<0.05$，差异具有统计学意义；治疗组的色素改变轻于对照组，$P<0.05$，差异具有统计学意义

人体的外观美,更加剧了患儿家长的恐慌,所以使得小儿面部烧伤创面的处理成为值得重视的临床问题。传统治疗方法主要采用半暴露或暴露治疗。凡士林油纱等敷料无生物活性,无止痛、消炎抗菌和促进创面愈合的作用,用其换药增加了患儿的住院天数及住院费用,频繁的换药操作又是造成或加重疼痛的一个因素,且小儿难配合,愈合时间延长易造成瘢痕增生。暴露治疗易使组织脱水,加重创面局部微循环障碍,使淤滞带组织干枯坏死,进一步加深创面,愈合后面部遗留瘢痕及色素沉着。这些方法疗程较长,不能尽快促进创面愈合,减少瘢痕、畸形等并发症的发生,临床效果并不十分理想。所以寻找一种良好的创面处理方法成为一个至关重要的问题。

目前,具有生物活性的生物敷料作为新的创面覆盖材料不失为一种较为理想的治疗方法,主要有异体皮、异种皮和人工复合皮。猪与人有较高的同源性,其皮肤组织结构、生理功能等方面与人类皮肤组织接近,且猪皮价廉,相对异体皮来源广泛,对皮肤损伤后的创面有良好的保护作用,所以猪皮在临床上使用广泛。CTLA4Ig 转染的猪皮(树突状细胞)能显著抑制人外周血 T 淋巴细胞增殖能力和 T 细胞肌醇磷脂信号系统转导活性,显著抑制人 T 淋巴细胞对异种抗原的反应,从而降低细胞性排斥反应发生的可能,诱导猪皮在创面产生局部的免疫耐受,使得抗原性减弱,与创面粘附性好,因此可延长创面覆盖时间,有效保护创面[4]。笔者所用基因转染猪皮,在猪的培育、饲养过程中,经过了严格的遗传学和微生物学监测;在 GMP 厂房内进行宰杀和猪皮加工,经过人 CTLA4Ig 基因转染后的生物产品制备后储存于液氮中备用,具有很高的生物活性。使用过程中经过复温后的转基因猪皮的物理特性和新鲜猪皮相近,具有活细胞成分,且能产生细胞因子和细胞外基质,加速胶原形成,能够较好的保持创面的湿润环境,是一种十分理想的创面覆盖物[5],且临床应用是安全的。

在小儿面部烧伤创面上应用具有以下特点:①转基因猪皮作为一种生物敷料应用后可使创面渗液减少[6];②作为机械屏障可减少创面污染,使得创面能够保持清洁,阻止细菌在创面定植,可延长换药周期,减少换药次数;③猪皮质地柔软,顺应性好,紧贴创面,维持了组织细胞生存必需的温度和湿度,提供了一个接近机体内环境的状态,有利于促进上皮的再生[7];④改善创面微循环淤滞,对间生态组织产生良好的保护作用,并使其恢复活力,提高了创面愈合能力;⑤猪皮细胞所产生的生物活性因子,可促进机体表皮细胞及成纤维细胞的再生,从而加速完成皮肤再生的过程[8~10];⑥占位效应轻,猪皮 5~8 d 可自行脱落,不影响上皮的生长;能明显缩短创面愈合时间,防止瘢痕形成[11];⑦安全性高。经过遗传学和微生物学的严密监测,按 GMP 标准生产的转基因猪皮,产品质量可以得到可靠的保证。⑧相对异体皮来说,猪皮来源广泛,价格便宜,减轻了患儿家长的经济负担。因此,转基因猪皮具有安全实用、治疗方法简单、疗效可靠、使用方便的特点,通过我们临床应用并详细观察,该方法能有效减轻患儿疼痛,减少创面渗出,促进愈合,减轻愈合后的色素沉着,是目前治疗儿童面部烧伤创面的一种较好方法,值得临床推广。

参 考 文 献

[1] 杨宗城.烧伤治疗学[M]. 第 3 版.北京:人民卫生出版社,2006. 398-399.

[2] Sinqh R, Prasad R, Chari P, et al. Effect of growth hormone therapy in burn patients on conservativet-treatment[J]. Burns, 1998, 24 (8):733 - 738.

[3] 罗成群,朱 颉,李 萍,等. 湿润烧伤膏临床试验报告[J].中国烧伤创疡杂志,2000,12(2):15-19.

[4] 郑峻松,吴 军,马 兵,等. CTLA41g 基因转染猪皮异种移植体外实验研究[J]. 第三军医大学学报,2003,23 (7):762-765.

[5] 刘月明,陈光秀,马 兵. 基因转染猪皮在老年顽固性皮肤溃疡自体皮片移植中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11 (12):2213-2215.

[6] 李 民,牛亚明. 辐照猪皮在Ⅱ度烧伤治疗中的应用[J]. 实用临床医学,2005,6 (5):78-79.

[7] 孙永华.烧伤创面处理中应该注意的几个问题[J].中华损伤与修复杂志,2006,1(8):3-6.

[8] Vogt P M, Reimer K, Hauser J, et al. PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel-a novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts[J]. Burns, 2006, 32 (6):698-705.

[9] Atiyeh BS, Dham R, Costagliola M, et al. Moist exposed therapy: an effective and valid altemative to occlusive dressings for postlaser resurfacing wound care[J]. Dermatol Surg, 2004, 30 (1):18-25.

[10] Wakami S, Harada T, Muraoka M, et al. Superiority of water application to Water sealing in burn wound healing[J]. Osaka City Med J, 2004, 50 (1):39-45.

[11] 王连英,王嘉欣,何洪彬,等.辐照猪皮与金因肽联合在儿童烧伤创面治疗中的应用[J]. 中国美容医学, 2007,16(8):1067-1068.

(责任编辑:关蕴良)