DOI:10.16016/j.1000-5404.1981.01.008

应用氟氢松处理皮片以延长同种和异种皮片存活的研究

（附临床试用一例报告）

一院临床实验科　赵雄飞　黄文华

烧　伤　科　钟力华

烧伤研究室　杨斯华

大面积严重烧伤病员由于自体皮源不足，为使创面尽早消灭，就需用同种或异种皮移植。但由于机体的排异反应，皮片一般在较短时间内即遭到排斥，因此延长同种和异种皮片的存活至今仍是一个尚未解决而又值得研究的课题。

肾上腺皮质激素可以作为免疫抑制剂用以减弱和推迟排异反应，但在全身性应用时，特别是对病情危重的烧伤病员会有很多付作用，如增加感染的易感性、延缓创面的愈合和干扰水盐代谢等等，故使用时顾虑颇多。如能将激素用于局部，以改变移植部位的局部环境，改变移植物的性质，或是扼止和减弱宿主对移植物的免疫反应，则比全身性应用当更为适宜和安全。早在51年Billingham等[1]曾在家兔同种植皮时局部应用醋酸可的松以延长皮片存活期。此后，有不少作者进行了这方面的研究[2][3]，比较了多种皮质激素局部应用的效果。73年Rooks等[4]用氟氢松醋酸酯（简称FA，下同）处理同种皮片可以延长实验动物移植皮片的存活。74年Alexander等[5]也发表了类似的报告。但从文献中尚未见到用于异种皮移植的报导。我们考虑到临床上同种皮源常受客观条件的限制，来源比较困难，势必转向更多地使用异种皮。为此，我们除了进行同种移植的实验外，更开展了FA处理异种皮片移植的研究。

实　验　方　法

一、实验动物：同种移植是在纯种小鼠间进行的，选用的纯种小鼠包括C57BL(H-2)、C3H/He（H—2^k）、DBA/2（H-2^d）（注：均引自中国医学科学院分院），8—12周龄，供皮动物与受皮动物性别相同。异种移植的供皮动物除另行说明者外，均为幼年大白鼠，体重120—150克，受皮动物为小白鼠体重20克±2克，性别或与供皮动物相同，或雌雄各半。

二、FA溶液的配制：FA（天津制药厂）5 mg，二甲基亚砜0.3ml，吐温－80 0.05ml，生理盐水加至10ml，配制成浓度为500μg/ml的FA溶液，然后以生理盐水稀释成各种所需浓度。对照溶液除不加FA外，其他成分相同。

三、供移植用皮片的准备：小鼠皮片取自背部。大鼠皮片取自腹部，因此处皮片较薄更接近于小鼠皮肤的厚度。皮片为园形，直径约1.0cm，尽量去除皮下组织，除注明为未经处理的新鲜皮片系取皮后立即移植外，均于术前一天取皮，置199或RPMI1640培养液中，放普

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.

通冰箱过夜。于术前取出放入相应的处理液中，溶液用量为每一皮片 1 ml，置37℃，每10分钟摇动一次，一小时后取出备用。

四、植皮及观察方法：在戊巴比妥钠麻醉下，于背部切除直径约 1.0cm 的圆形皮肤一块，如为双侧植皮则在背部二侧各切除皮肤一块，间隔约 5 mm。将已处理好的皮片植上，修整边缘使对合良好。再以油纱布和橡皮膏固定。五天后拆除敷料，以后每天检查皮片生长情况，当2/3以上皮片变硬、干枯、发黑时即定为被排斥的标准。术后各实验动物均单笼饲养。

实 验 结 果

一、同种皮片移植：在以C57BL小鼠为供皮者，C3H小鼠为受者的实验中，皮片分别经20、100和500μg/ml三种浓度的FA以及对照溶液处理。结果（表 1 、图 1 ）说明凡经 FA 溶

表1 同种皮片移植（C57BL→C3H）结果

组　　别	例　数	皮片存活天数 平均数±SE	与对照组比较t测验 p
对　照　组	8	11.25±0.49	—
20μg/mlFA处理	9	25.33±2.42	<0.001
100μg/mlFA处理	7	27.29±2.84	<0.001
500μg/mlFA处理	5	26.80±3.51	<0.001

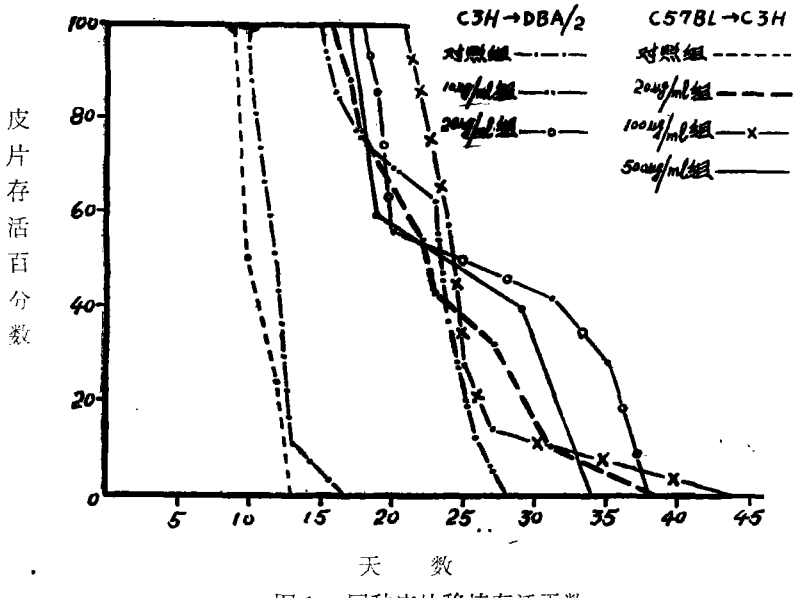


图 1　同种皮片移植存活天数

液处理的皮片其存活天数均较对照组有非常显著的延长（P值均<0.001）。但不同浓度FA溶液处理的各组间差别不明显。为此，再用稀释至FA浓度为10μg/ml的溶液进行实验。以C3H小鼠作为供皮动物，DBA/2为受皮者。与浓度为20μg/ml的FA溶液处理的皮片进行比较（表 2 、图 1 ）。结果二组皮片的存活期接近（P>0.1），与对照组相比延长存活时间约一倍左右。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

表2 同种皮片移植（C3H→DBA/2）结果

组别	例数	皮片存活天数 平均数±SE	与对照组比较t测验 p
对照组	8	12.75±0.53	—
10μg/mlFA处理	8	23.13±1.46	<0.001
20μg/mlFA处理	7	28.71±3.32	<0.001

注：不同浓度FA溶液处理的二组间，经t测验，p>0.1

二、异种皮片移植：经20、50、100、500μg/ml四种浓度FA溶液处理的大白鼠皮片植于小鼠后，皮片的存活也都有非常明显的延长（P值均<0.001）（表3、图2）。不同浓度FA溶液处理的皮片存活期各组间差别不显著（F检验，P>0.05）。

表3 异种皮片移植结果

组别	例数	皮片存活天数 平均数±SE	与对照组比较t测验 p
对照组	15	11.00±0.52	—
20μg/mlFA处理	12	18.42±1.13	<0.001
50μg/mlFA处理	8	15.13±1.12	<0.001
100μg/mlFA处理	11	17.55±1.68	<0.001
500μg/mlFA处理	11	20.72±1.56	<0.001

注：不同浓度FA溶液处理的各组间，经F检验，p>0.05

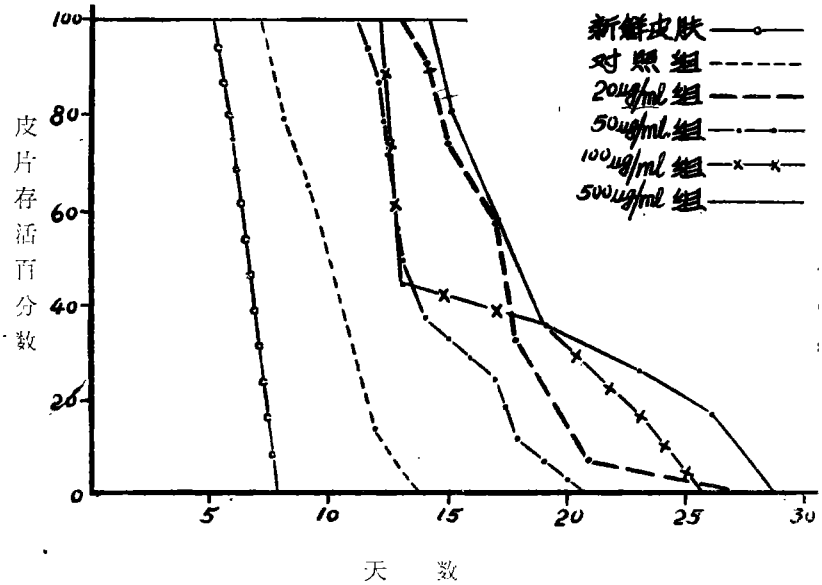


图2 异种皮片移植存活天数

三、同体移植皮片的比较：为了观察皮片间互相有无影响和避免由于动物个体差异而产生的误差，在同一小鼠背部移植二块同一供者的皮片，一块经FA溶液处理，另一块经对照液处理作为对照。通过对比观察（表4），不论是同种（C3H→DBA/2）或异种移植，经FA溶液处理的皮片的存活均较对照侧有非常显著的延长（按同体比较的t测验分析，P值均

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

表4 同体皮片移植结果

组别	例数	皮片存活天数				
		对照侧	处理侧	处理侧—对照侧	同体比较t测验	处理侧/对照侧 %
		平均数±SE	平均数±SE	平均数±SE	p	平均值(范围)
同种 20μg/ml处理	8	10.63±0.57	21.63±1.35	+11.00±1.62	<0.001	209(143—289)
异种 50μg/ml处理	8	11.38±0.46	17.75±1.74	+ 6.38±1.64	<0.01	156(117—233)
异种100μg/ml处理	5	8.00±0.55	13.60±0.98	+ 5.60±0.51	<0.001	170(157—186)

<0.01）。

四、加用兔抗小鼠胸腺细胞血清（ATS）对皮片存活延长的实验观察：以沟鼠为供皮动物，皮片用50μg/mlFA溶液处理。并给受者注射ATS以抑制其免疫反应[8]。结果皮片存活期为对照组的3.8倍，比单纯ATS组的2.4倍有明显延长（P<0.01）（表5，图3）。5例动

表5 加用ATS的异种皮片移植结果

组别	例数	平均存活天数 平均数±SE	与对照组比较t测验 p
对照组	8	9.75±0.56	—
单用 ATS 组*	7	23.43±2.35	<0.001
ATS+AF处理**	5	37.00±3.36	<0.001

* 以手术日为0天，于－1、＋1、＋3、＋5、＋7、＋10、＋14、＋18天腹腔注射兔抗小鼠ATS0.5ml

** ATS+FA处理组与单用ATS组比较，t测验p<0.01

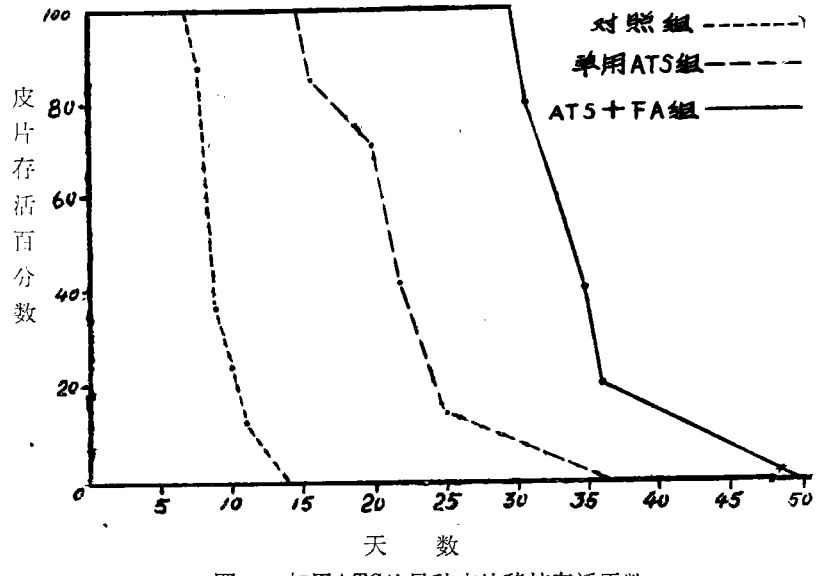


图3 加用ATS的异种皮片移植存活天数

物在21—26天均可见到在原毛已基本脱净的移植皮片上重新长出新毛，并逐渐增多，一直延续至排斥前的3—5天。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

附：临床试用一例简介：

男性，21岁，火焰烧伤，面积95%（浅Ⅱ°13%，深Ⅱ°37%，Ⅲ°45%）。伤后13.5小时入院，早期创面污染严重。伤后第三天可见创面有广泛小出血点，出现感染迹象。于伤后第四天行左侧上下肢（共22%体表面积）切痂。均植以经50μg/mlFA溶液500ml处理的小猪皮（浸泡一小时）。术后3天嵌植自体皮片（平均间距0.7—1.2cm）。上肢因严重感染和猪皮较薄等原因于术后十天左右大部所植猪皮及部分嵌植的自体皮溶解破坏。下肢除腘窝部皮片稍有损坏（约1—1.5%）外，整个下肢的猪皮及自体皮均始终生长良好。17天时已有部分自体小皮片互相融合。19天开始猪皮以脱屑方式逐步消失。28天基本为自体皮所取代，仅出现少数散在创面，不需作进一步处理。28天时测量自体皮片直径平均扩大0.72cm，平均每天生长0.26mm。伤后65天痊愈出院。

讨　论

上述动物实验阐明，低浓度FA溶液处理皮片是可以明显延长其存活期的。同种皮片平均存活时间是对照皮片的2.25—2.4倍。异种皮片平均存活时间是对照皮片的1.7倍，是未作处理的新鲜皮片的2.5倍；远远超过不加处理的同种皮片平均存活时间（10.57天）和最长的存活天数（15天）。从临床试用的一例病员的结果看，移植在左下肢的猪皮（开洞嵌入小片自体皮）没有出现明显自溶排斥现象，异种皮逐步被自体皮扩展取代，基本上未再暴露创面，达到了予期目的。

浓度小到10μg/ml的FA溶液处理的同种皮片和20μg/ml的浓度处理的异种皮片仍可显著地延长存活期，与其他浓度高的各实验组相比，差别不显著。是否FA溶液处理皮片的有效浓度还可降低，值得进一步研究。

74年Burke等[7]对烧伤病员应用ATG延长同种移植皮片。我们应用ATS延长了异种片存活期（动物实验）[8]，进一步将ATS的全身使用和FA溶液处理皮片结合应用，取得了皮片存活期为对照组的3.8倍，为单纯使用ATS组的1.6倍的效果，提示有进一步延长存活期的可能性。

FA不溶于水，需用二甲基亚砜等助溶。我们曾将经对照液处理的皮片和新鲜皮片移植进行对比（表6）。对照液不仅不影响皮片存活，还略有一些延长存活的作用，证明是可以应用的。

表6　新鲜皮片和对照液处理皮片移植的对比

组别	例数	皮片存活天数		二组间比较
		新鲜皮肤	对照液处理的皮肤	t测验
		平均数±SE	平均数±SE	P
同种移植	7	10.57±0.95	12.00±0.58	>0.3
异种移植	5	10.00±1.87	11.8±1.10	>0.1

注：系同体移植对比

Billingham等[1]见到在同种同体移植未经处理的对照皮片所导致的机体排异反应，会使

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

经可的松处理的皮片存活期较单独移植时缩短。但从Rooks等[4]的同体移植实验中未见到有类似的影响。我们的实验结果也未见到相互间的影响。说明了即使是对照侧皮片致敏了机体并遭到排斥，而另侧的FA仍起作用，使被处理过的皮片仍能保持像单独移植时相似的存活时间。Boss等[6]以牛血清白蛋白（BSA致敏家兔后进行自体植皮，见到经激素（去炎松）处理的皮片上的BSA皮试反应减弱，直到24天才恢复正常。认为激素的处理能抑制被致敏动物局部对抗原的炎症反应。这一事实似能解释我们的结果。

由于FA溶液本身浓度很低，能随皮片移植而被吸收的FA量就更少，对全身影响不大，所以不会使对照侧皮片存活期有所改变，也不至于在严重烧伤病员应用时增加对感染的易感性或其他付作用的危险。

FA有抑制细胞的生长，影响创面愈合的作用。在本实验所用浓度下肉眼可见移植皮片变薄、脱屑、脱毛等现象。组织切片镜检也可以看到变薄的表皮有的只有1—2层细胞，毛囊稀少、萎缩。但皮片始终生长良好，色泽红润，创缘处皮片与自家皮愈合完好。而且在生长期中皮片不出现缩小现象，这也是创面处理中的一个优点。从临床使用的病例来看，嵌入猪皮间的自体皮生长良好未受影响，皮片的扩展速度正常，平均扩展率每天0.26mm，在一般烧伤病人自体皮扩展率0.2—0.5mm/天[8]的范围内。

FA溶液处理皮片，不需特殊设备，简便可行，值得推广。

总　　结

通过动物实验证明，分别用10μg/ml和20μg/ml的氟氢松醋酸酯稀溶液浸泡皮片后进行同种、异种移植，可明显延长皮片存活期分别达对照的1.8和1.7倍。合并全身使用抗胸腺细胞血清后更可使异种植皮延长达对照的3.8倍。临床试用一例，用50μg/ml处理猪皮嵌植自体皮，猪皮于植后四周被自体皮逐渐取代，达到一次消灭创面的目的，并不影响自体皮扩展。

主　要　参　考　文　献

1. Billingham R. E. et al: Brit. Bed. J. 2:1049 1951
2. Woodruff M. F. A. et al: Plast. Reconstr. Surg 18:251 1956
3. Klaue P. et al: Surg. 70:718 1971
4. Rooks W. H. I. et al: Transplantation 16:515 1973
5. Alexander J. W. et al: J. Trauma 14:836 1974
6. Boss P. S. et al: Transplantation 15:17 1973
7. Burke J. F. et al: N. Engl. J. Med. 290:269 1974
8. 赵雄飞等：本刊本期35页
9. 胡嘉念等：三医大科技（3）增刊：65 1978

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.