

纳米银抗菌水凝胶敷料联合重组人碱性成纤维细胞生长因子在踝部开放骨折创面的应用

<https://doi.org/10.12307/2021.162>

温旭, 申晶

投稿日期: 2020-11-03

送审日期: 2020-11-06

采用日期: 2020-12-16

在线日期: 2021-03-03

中图分类号:

R459.9; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2021)29-04638-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点—

△应用外用重组人碱性成纤维细胞生长因子联合纳米银抗菌水凝胶敷料能促进踝部开放骨折创面恢复,减轻局部肿胀,缓解术后疼痛,缓解炎症反应及氧化应激反应,有效降低术后切口并发症发生率。

踝部开放骨折清创术后患者

对照组

创面敷以凡士林纱条及无菌纱布

试验 A 组

创面采用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂

试验 B 组

在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

对比分析 3 组:

- (1) 血运恢复时间;
- (2) 创面愈合转归时间;
- (3) 关节肿胀评分;
- (4) 疼痛评分 (VAS);
- (5) 血清炎症因子;
- (6) 丙二醛、超氧化物歧化酶水平;
- (7) 切口并发症发生率。

文题释义:

加速康复外科(enhanced recovery aftersurgery, ERAS):是指在围术期实施各种已证实有效的方法减少手术患者的应激及并发症,减少生理及心理创伤和应激,降低病死率及缩短住院时间,加快患者的康复速度。

碱性成纤维细胞生长因子:是一种多功能的多肽生长因子,在创面愈合3个阶段中均发挥着重要作用:在炎症期可对炎性细胞产生趋化作用,进而有利于清除伤口异物及坏死组织;在增生期能促进成纤维细胞和新生毛细血管生长、促肉芽组织形成;在成熟期可促进损伤区域的神经纤维再生,以上作用均有利于组织修复和创面愈合。

摘要

背景:纳米银抗菌敷料和水凝胶是新型敷料,用于感染伤口的治疗。重组人碱性成纤维细胞生长因子是临床常应用于开放性伤口的活性多肽类药物。

目的:探究外用重组人碱性成纤维细胞生长因子、纳米银抗菌水凝胶敷料在踝部开放骨折清创术后创面愈合中的应用。

方法:收集踝部开放骨折清创术后患者99例,根据随机对照表分为对照组、试验A组和试验B组,每组33例。对照组创面敷以凡士林纱条及无菌纱布;试验组采取重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂于创面及周围,试验A组创面采用无菌纱布覆盖;试验B组创面予以纳米银抗菌水凝胶敷料覆盖,各组均每2 d换药1次。当患者符合下列任一情况时,皆终止研究项目的治疗措施:清创切口及皮损转归为符合择期手术皮肤及软组织条件时;明确为创面感染并需进一步进行再次清创、皮瓣移植、真空负压吸引等措施时。治疗结束后记录并统计对比分析3组患者血运恢复时间、创面愈合转归时间、关节肿胀评分、疼痛目测类比评分(VAS)、血清炎症因子、氧化应激指标(丙二醛、超氧化物歧化酶)及术后切口并发症发生率。研究经中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

结果与结论:①与对照组相比,试验B组、试验A组临床总有效率、超氧化物歧化酶较高,关节肿胀评分、疼痛目测类比评分、白细胞介素6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、D-二聚体、丙二醛较低($P < 0.05$);治疗后与试验A组相比,试验B组上述各项指标较低($P < 0.05$),血运恢复时间、创面愈合转归时间缩短($P < 0.05$);②与试验A组和对照组相比,试验B组术后切口并发症发生率较低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);③结果说明,联合应用外用重组人碱性成纤维细胞生长因子、纳米银抗菌水凝胶敷料能减轻局部肿胀、缓解术后疼痛、促进踝部开放骨折创面恢复,缓解炎症反应及氧化应激反应,有效降低术后切口并发症发生率。

关键词:纳米银抗菌水凝胶敷料;重组人碱性成纤维细胞生长因子;踝部开放骨折;创面愈合

Application of nano-silver antibacterial hydrogel dressing combined with recombinant human basic fibroblast growth factor on wound healing after debridement of open ankle fracture

Wen Xu, Shen Jing

Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Wen Xu, Senior nurse, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Corresponding author: Shen Jing, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

中国医科大学附属盛京医院,辽宁省沈阳市 110004

第一作者:温旭,女,1984年生,辽宁省兴城市人,汉族,2007年辽宁中医药大学毕业,护师,主要从事成纤维生长因子对骨折术后软组织修复的效果及作用机制的研究。

通讯作者:申晶,中国医科大学附属盛京医院,辽宁省沈阳市 110004

<https://orcid.org/0000-0001-7757-7738> (温旭)

引用本文:温旭,申晶.纳米银抗菌水凝胶敷料联合重组人碱性成纤维细胞生长因子在踝部开放骨折创面的应用[J].中国组织工程研究,2021,25(29):4638-4643.



Abstract

BACKGROUND: Nano-silver antibacterial dressings and hydrogels are both new types of dressings used for the treatment of infected wounds. Recombinant human basic fibroblast growth factor is an active peptide drug commonly used for open wounds.

OBJECTIVE: To explore the application of topical recombinant human basic fibroblast growth factor and nano-silver antibacterial hydrogel dressing in wound healing of patients with open ankle fracture after debridement.

METHODS: A total of 99 patients scheduled for debridement due to open ankle fracture were randomly divided into control group, test group A and test group B, with 33 patients in each group. Vaseline gauze and sterile gauze were applied in the control group. Test group A was treated with recombinant human basic fibroblast growth factor and wounds were covered with sterile gauze. Test group B was treated with recombinant human basic fibroblast growth factor, and wounds were covered with nano-silver antibacterial hydrogel dressing. Dressing in each group was changed every 2 days. The therapeutic measures related to the study should be terminated if one of the following conditions occurs: (1) after debridement, the incision and skin lesions are converted to meet the requirements of elective surgery with regard to skin and soft tissue; (2) wound infections are confirmed and requires further debridement, skin flap transplantation, vacuum negative pressure suction and other measures. After treatment, time of blood supply recovery, time of wound healing, joint swelling score, Visual Analogue Scale score, serum inflammatory factors, oxidative stress index (malondialdehyde, superoxide dismutase) and postoperative incision complications were compared and analyzed. The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, and each patient signed an informed consent form.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the total clinical response rate and superoxide dismutase level were significantly higher in the two test groups, and the joint swelling score, Visual Analogue Scale score, levels of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , D-dimer, and malondialdehyde were significantly lower in the two test groups ($P < 0.05$). After treatment, the above-mentioned indexes were all lower in the test group B than the test group A ($P < 0.05$). The blood supply recovery time and wound healing time were also shorter in the test group B than the test group A ($P < 0.05$). Compared with the test group A and control group, the incidence of postoperative incision complications was lower in the test group B; however, there were no significant difference ($P > 0.05$). Findings of the present study reveal that topical application of human recombinant basic fibroblast growth factor combined with nano-silver antibacterial hydrogel dressings can relieve swelling and pain, promote wound healing, relieve inflammatory responses and oxidative stress, and effectively reduce postoperative incision complications.

Key words: nano-silver antibacterial hydrogel dressing; recombinant human basic fibroblast growth factor; open ankle fracture; wound healing

How to cite this article: WEN X, SHEN J. Application of nano-silver antibacterial hydrogel dressing combined with recombinant human basic fibroblast growth factor on wound healing after debridement of open ankle fracture. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(29):4638-4643.

0 引言 Introduction

踝部骨折约占全身骨折的 3.9%，是创伤骨科最常见的关节内骨折^[1]。中国医科大学附属盛京医院长期接诊基层医院转诊的踝部闭合性骨折伴有内/外踝局部皮损患者、开放性骨折一期清创缝合术后切口疑似感染患者、骨折内固定术后疑似感染患者等。由于踝部骨折患者伤情复杂多变，踝关节位于肢体远端，血运条件欠佳、皮下组织纤薄，外伤导致的局部皮损或开放性创口一旦处理不当，容易感染和形成细菌生物膜而久治难愈，形成慢性伤口^[2-3]；病情进一步会严重影响患者治疗进程，甚至发生骨感染等严重后果，因此如何促进踝部骨折相关的创面愈合是困扰临床的难题之一，也是实施加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 踝部骨折临床路径中住院时间、并发症发生率、再入院率、降低医疗费用的关键点之一^[4-5]。纳米银抗菌敷料和水凝胶是新型敷料，纳米银离子能在降低感染同时强化伤口的上皮化过程，水凝胶敷料则可以通过良好亲水性和通透性，自动调节伤口湿润度，降低吸收渗液的同时补充伤口新生肉芽组织以及细胞所需湿润环境，从而加快新生上皮生成^[6-8]。曾有研究发现将两者配伍应用于感染伤口的治疗可获得较好的治疗效果^[9]。重组人碱性成纤维细胞生长因子是临床常应用于开放性伤口的活性多肽类药物，通过刺激组织分泌成纤维细胞，从而促进伤口局部修复，有效提高术后关节功能^[10]。此次研究选择外院行急诊清创缝合术后转至中国医科大学附属盛京医院、存在清创手术切口肿胀及颜色改变或手术切口外存在皮损但无需皮瓣移植、择期拟行踝部开放骨折手术患者，旨在探讨外用重组人碱性成纤维细胞生长因子、纳米银抗菌水凝胶敷料对踝部创面愈合、疼痛、肿胀、机体炎症因子及氧化应激水平的影响，报道如下。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机分组，对照观察，盲法评估。

1.2 时间及地点 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月中国医科大学附属盛京医院骨科收治的外院转入的踝部开放骨折清创术后患者。

1.3 对象

1.3.1 纳入标准 ①参照《实用骨科学》中踝部开放骨折的诊断标准^[11]，有踝部外伤史，外踝、内踝压痛明显，纵向叩击痛阳性，局部存在皮肤青紫，Gustilo III 型，X 射线片及 CT 及三维重建等影像学检查证实为踝部骨折 (包括单踝/双踝/三踝/Pilon 骨折)；②有外院急诊清创缝合病史及入院检查可见清创缝合切口存在肿胀、青紫等乙级愈合表现、无活动性出血、无血管神经暴露、无骨折断端暴露、无脓性渗出患者；③符合择期踝关节内固定手术治疗的标准；④年龄 >18 岁。

1.3.2 排除标准 ①根据 2017 年国际内固定研究协会骨折内固定术后判定感染的专家共识^[12]，明确符合骨感染的患者；②外院清创缝合切口符合甲级愈合或丙级愈合标准的患者；③皮肤缺损达到应用皮瓣/肌瓣转移、游离植皮、真空负压吸引装置的患者；④对此次试验应用药物存在过敏史或高敏体质；⑤合并心、脑、肝、肾以及造血系统等严重疾病，甚至出现全身衰竭者；⑥X 射线片提示存在骨肿瘤、结核等病理性骨折；⑦妊娠期或哺乳期妇女；⑧无法配合临床观察和随访者。

研究经中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准。患者签署知情同意书。因目前对于存在皮损的创面以及非 I 级切口的敷料选择并无抑制性公认标准，因此符合纳入标准的患者以随机数表法进行组别分配。符合此次研究纳入标准的患者共 99 例，其中对照组、试验 A 组与试验 B 组，每组 33 例。

1.4 材料 重组人碱性成纤维细胞生长因子 (每支 25 000 U/

2 mL, 国药准字 S20060102, 上海腾瑞制药有限公司); 纳米银抗菌水凝胶 (25 g/支, 鲁械注准 20152640208, 威海洁瑞医用制品有限公司); 酶联免疫检测试剂盒 (上海博湖生物科技有限公司); 丙二醛检测试剂盒 (TBA 比色法, 厦门慧嘉生物科技有限公司); 超氧化物歧化酶检测试剂盒 (武汉圣洛捷生物技术有限公司)。

1.5 方法

1.5.1 各组敷料选择

(1) 对照组: 创面消毒后将凡士林纱布剪成和术后创面相同大小覆盖, 再予以无菌辅料纱布包扎, 每 2 d 换药 1 次。

(2) 试验 A 组: 创面消毒后, 取适量重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂于创面及周围, 创面采用无菌纱布覆盖, 每 2 d 换药 1 次。

(3) 试验 B 组: 创面消毒后, 在创面及周围喷涂重组人碱性成纤维细胞生长因子, 采用纳米银抗菌水凝胶涂抹于依据创面大小裁剪合适尺寸的无菌纱布上并贴于创面的表面, 直接覆盖于切口, 确保涂药区和创面相互贴合, 每 2 d 换药 1 次。

1.5.2 创面治疗及评估 所有入选患者皆给予相应组别的创面治疗及护理措施, 每日经由通过 AO 专业培训的高年资主任医师 (不知晓患者所属组别以及创口治疗及护理措施) 进行创面检查评估。①如符合择期手术皮肤及软组织条件, 则终止此次研究的创面治疗, 记录创面愈合转归时间、记录是否存在踝关节肿胀, 次日晨起复查血清学指标, 并给予进一步手术治疗措施; ②如明确表现为创面感染且需进一步进行再次清创、皮瓣移植、真空负压吸引等措施, 则终止此次研究治疗方案、记录为创面相应并发症、次日晨起复查血清学指标, 并给予相应进一步治疗措施, 后续创面治疗过程不纳入此次研究涉及范围; ③血运恢复时间的界定: 清创缝合切口边缘的青紫状态消失, 无菌镊轻触后抬起可见颜色由白转红, 视为血运恢复; ④创面愈合转归时间的界定: 因清创缝合切口在二次手术行内固定术时仍需再次切开, 因此, 此次研究中所记录的创面愈合转归时间并非完全愈合, 而为清创缝合切口肿胀、青紫、非脓性渗出等表现转归为甲级愈合或清创缝合外的皮损创面达到甲级愈合、综合情况已达到内固定手术要求即可。

1.6 主要观察指标

(1) 切口外皮损区域的创面愈合情况: 在用药前及创面治疗终止时, 对创面愈合率进行观察。创面愈合率计算公式为: 原伤口范围 - 现伤口范围 (长 × 宽 × 深) / 原伤口范围 (长 × 宽 × 深) × 100%。参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[13], 术后愈合情况效果分为显效、有效和无效, 其中显效为创面愈合率 ≥ 70%, 骨痂形成具有连续性, 无皮肤坏死, 愈合完全, 关节功能均恢复正常; 有效为症状体征明显好转, 创面愈合率 < 70%, 但 ≥ 50%, 未存在皮肤坏死, 骨折解剖部位对位对线情况佳, 骨痂形成具有一定的连续性, 愈合完全, 关节功能基本恢复; 无效为未达到有效指标者, 骨痂形成不连续, 存在部分皮肤坏死需要予以继续清创术处理, 关节功能基本

丧失。总有效率 = 显效率 + 有效率。依据每日检查情况, 记录创面血运恢复时间及创面愈合转归时间。

(2) 术后各项评分比较: 采用目测类比分法 (VAS) 对 3 组患者用药前及治疗终止时静息状态疼痛程度进行评估, 分数为 0-10 分, 评分越低提示疼痛感越轻微。关节肿胀评分评估患者治疗前及治疗结束后的踝关节肿胀情况, 其中 0 分为无肿胀, 1 分为肿胀超过对侧 < 3%, 2 分为 3%-5%, 3 分为 > 5%。

(3) 实验室指标检测: 于术后用药前以及治疗终止的次日清晨 8 时抽取左肘静脉血 5 mL, 静置后以 2 000 r/min 离心 10 min, 获得上层血清置于 EP 管内, 分离血清收集于 -70 °C 冰柜内冷冻保存。所有检查均由检验科专业人员进行, 检测前取出解冻。采用酶联免疫吸附法对血清白细胞介素 6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α、D-二聚体水平进行检测; 硫代巴比妥酸 (TBA) 比色法检测血清丙二醛水平; 黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶水平。

(4) 切口并发症发生情况: 创面治疗终止时观察创面感染、创面肿胀等发生情况。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用 % 表示, 计量资料采用单因素方差法, 计数资料采用独立性卡方检验方法, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

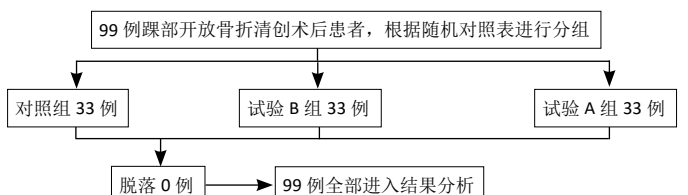
2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 试验纳入患者 99 例, 分为 3 组, 试验过程中无脱落, 全部进入结果分析。

2.2 各组患者基本资料比较 3 组患者平均年龄、性别比例、创面部位、患侧分布、创面面积等一般资料相仿, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。分组流程图见图 1。

表 1 | 三组患者基本资料比较 (n=33)
Table 1 | Baseline data of patients in three groups

项目	对照组	试验 B 组	试验 A 组	χ^2/t 值	P 值
男 / 女 [n(%)]	18(55)/15(45)	19(58)/14(42)	20(61)/13(39)	0.063	0.802
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	44.70 ± 5.42	44.77 ± 5.45	44.52 ± 5.43	0.187	0.854
创面位置 [n(%)]				0.751	0.386
外侧	13(40)	14(43)	13(40)		
内侧	10(30)	10(30)	11(33)		
双侧	10(30)	9(27)	9(27)		
患肢分布 [n(%)]					
左 / 右	16(48)/17(52)	16(48)/17(52)	18(55)/15(45)	0.243	0.622
创面面积 [cm ² ($\bar{x} \pm s$)]	12-110 (44.29 ± 4.52)	11-100 (43.20 ± 4.49)	10-100 (44.01 ± 4.62)	0.221	0.782



图注: 对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

图 1 | 患者分组流程图

Figure 1 | Flow chart of patient assignment

2.3 术后创面愈合情况比较 治疗后与试验 A 组、对照组相比, 试验 B 组临床总有效率较高, 血运恢复时间、创面愈合转归时间缩短 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 | 各组患者术后愈合情况比较 (n=33)
Table 2 | Postoperative wound healing of patients

组别	显效 [n(%)]	有效 [n(%)]	无效 [n(%)]	总有效率 [n(%)]	血运恢复时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	创面愈合转归时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
试验 B 组	11(33)	20(61)	2(6)	31(94) ^a	11.34±1.44 ^a	17.29±1.92 ^a
试验 A 组	7(21)	15(46)	11(33)	22(67)	13.51±1.55	20.21±2.24
对照组	4(12)	16(49)	13(39)	20(61)	15.93±1.82	23.50±2.66
Z/t 值				7.759	8.243	10.422
P 值				0.005	0.000	0.000

表注: 与试验 A 组、对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

2.4 术后关节肿胀评分及 VAS 评分 用药后 3 组关节肿胀评分、静息状态 VAS 评分降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 试验 B 组、试验 A 组关节肿胀评分、静息状态 VAS 评分较低 ($P < 0.05$); 与试验 A 组相比, 试验 B 组关节肿胀评分、静息状态 VAS 评分较低 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 | 各组患者术后关节肿胀评分及目测类比 (VAS) 评分对比 (n=33, 分)
Table 3 | Postoperative comparison of joint swelling score and Visual Analogue Scale score among groups

组别	用药前	用药后	t 值	P 值
试验 B 组				
关节肿胀评分	1.82±0.20	0.14±0.04 ^{ab}	46.317	0.000
目测类比评分	7.29±0.84	0.45±0.09 ^{ab}	46.511	0.000
试验 A 组				
关节肿胀评分	1.83±0.22	0.92±0.12 ^a	20.86	0.000
目测类比评分	7.30±0.82	0.92±0.15 ^a	43.966	0.000
对照组				
关节肿胀评分	1.81±0.19	1.26±0.13	13.724	0.000
目测类比评分	7.27±0.88	1.23±0.18	38.629	0.000

表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与试验 A 组比较, ^b $P < 0.05$ 。对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

2.5 各组患者血清炎症因子比较 用药后 3 组血清白细胞介素 6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、D-二聚体水平均降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 试验 B 组、试验 A 组白细胞介素 6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、D-二聚体较低 ($P < 0.05$); 与试验 A 组相比, 试验 B 组白细胞介素 6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、D-二聚体较低 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 各组患者丙二醛以及超氧化物歧化酶水平比较 用药后 3 组血清丙二醛降低, 超氧化物歧化酶升高 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 试验 B 组、试验 A 组丙二醛较低, 超氧化物歧化酶较高 ($P < 0.05$); 与试验 A 组相比, 试验 B 组丙二醛较低, 超氧化物歧化酶较高 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 各组患者创面并发症发生率比较 试验 A 组创面并发症总发生率为 6(18%), 试验 B 组创面并发症总发生率为 4(12%), 与试验 A 组、对照组相比, 试验 B 组创面并发症发生率较低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。各组患者均未发现过敏、免疫反应等材料宿主反应。

表 4 | 各组患者血清炎症因子比较 (n=33)
Table 4 | Serum inflammatory factor levels in patients

组别	用药前	用药后	t 值	P 值
试验 B 组				
白细胞介素 6(pg/L)	62.19±7.02	26.33±2.82 ^{ab}	27.230	0.000
C-反应蛋白 (mg/L)	102.33±11.88	30.54±4.13 ^{ab}	32.789	0.000
肿瘤坏死因子 α (ng/L)	65.35±8.23	42.92±4.56 ^{ab}	13.695	0.000
D-二聚体 (μ g/L)	43.20±4.77	5.33±0.92 ^{ab}	44.782	0.000
试验 A 组				
白细胞介素 6(pg/L)	62.31±7.03	32.55±4.02 ^a	21.111	0.000
C-反应蛋白 (mg/L)	101.90±11.79	45.39±5.39 ^a	25.041	0.000
肿瘤坏死因子 α (ng/L)	66.38±8.24	52.30±6.35 ^a	7.775	0.000
D-二聚体 (μ g/L)	43.01±4.70	17.60±2.41 ^a	27.636	0.000
对照组				
白细胞介素 6(pg/L)	62.33±7.00	40.19±4.32	15.461	0.000
C-反应蛋白 (mg/L)	101.92±11.80	51.30±5.63	22.241	0.000
肿瘤坏死因子 α (ng/L)	65.33±8.19	54.39±6.48	6.018	0.000
D-二聚体 (μ g/L)	43.18±4.73	20.77±2.82	23.377	0.000

表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与试验 A 组比较, ^b $P < 0.05$ 。对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

表 5 | 各组患者血清丙二醛以及超氧化物歧化酶水平比较 (n=33)
Table 5 | Serum levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in patients

组别	用药前	用药后	t 值	P 值
试验 B 组				
丙二醛 (mmol/L)	10.89±1.44	5.02±0.61 ^{ab}	21.562	0.000
超氧化物歧化酶 (U/L)	44.70±5.21	84.32±9.00 ^{ab}	21.886	0.000
试验 A 组				
丙二醛 (mmol/L)	10.80±1.50	8.19±0.92 ^a	8.521	0.000
超氧化物歧化酶 (U/L)	44.81±5.18	76.19±8.25 ^a	18.505	0.000
对照组				
丙二醛 (mmol/L)	10.82±1.58	8.83±1.33	5.535	0.000
超氧化物歧化酶 (U/L)	44.66±5.19	70.20±7.52	16.057	0.000

表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与试验 A 组比较, ^b $P < 0.05$ 。对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

表 6 | 各组患者创面并发症发生情况比较 (n=33, n(%))
Table 6 | Wound complications in patients

组别	感染	肿胀	创面并发症发生率
对照组	3(9)	3(9)	6(18)
试验 A 组	2(6)	2(6)	4(12)
试验 B 组	1(3)	2(6)	2(6)
Z 值			2.932
P 值			0.130

表注: 对照组创面用凡士林纱条及无菌纱布; 试验 A 组创面用重组人碱性成纤维细胞生长因子喷涂; 试验 B 组在试验 A 组的基础上予以纳米银抗菌水凝胶敷料

3 讨论 Discussion

踝部骨折对关节损伤极为严重, 暴力机制复杂, 骨折发生的同时常伴随韧带损伤, 不仅需要进行精准的解剖复位以及准确的内固定, 围术期良好的创面治疗及护理方案可对预后产生重要影响^[14]。踝关节术后常见并发症包含: 内固定失效、骨折畸形愈合、关节僵直、创伤性关节炎以及肿胀疼痛等等^[15-16]。有学者认为踝部开放骨折术后软组织受损、关节应力存在变化, 关节腔内会产生多种炎症因子^[17], 加上受损软组织的大量渗出物, 刺激踝部的痛觉感受器, 渗出物和炎症因子无法在短期内被人体代谢和吸收, 从而出现术后疼痛

及肿胀^[18]。此外曾有研究证实,约10%患者术后会存在不同程度的功能活动障碍,术后并发感染也是该病常见的术后并发症,由于手术存在创口,细菌黏附于创口周围,开始生长、分裂、繁殖,会将细菌和机体免疫系统隔开,阻碍机体中杀伤细胞、吞噬细胞以及酶对细菌的清除,致使术后修复时间延长,及时采取适宜的方案从而改善创口感染尤为关键^[19]。

在彻底有效的清创术后,伤口敷料的良好覆盖是防治踝部开放伤感染的关键要素^[20]。优良的创面敷料不仅可覆盖保护损伤部位皮肤,同时具备减少感染、加速愈合等治疗作用。对于存在组织液渗出的创面,目前临床除常规凡士林纱布外,亦有应用含中药成分的软膏、封闭湿性敷料等多种方法,但目前缺乏足够的循证医学证据明确证实何种敷料最佳适用^[21]。

既往临床中一般采取无菌纱布配合凡士林纱条覆盖创面伤口,但是其无法有效维持伤口持续的湿润状态,极易发生伤口与敷料的粘连现象,致使换药时患者疼痛剧烈;此外若创口处于高渗期,因大部分渗液外渗,伤口周围皮肤极易产生浸渍,而渗液较少时敷料较为干燥,极易与伤口周围细胞产生粘连,诱发细胞脱水,换药时需要用生理盐水浸润后方可取下敷料,常导致创面出血及造成新生组织撕脱,不可避免的延长伤口愈合时间。因此,由于湿性敷料可保持伤口局部恒定的温度及湿度,更利于促进组织细胞的生长和移行,符合湿性治疗原则^[22],近年来正逐步应用到临床之中^[23-25]。

然而,传统湿性敷料因其封闭性粘贴使用方法,且换药周期较长,并不利于疑似感染创面的观察。新兴的纳米银抗菌敷料则是采用纳米技术将银颗粒制备成<10 nm的一种抗菌吸收覆盖敷料,通过银离子对细胞蛋白质的变性作用,减少常规细菌及耐药菌数量,其杀菌效果显著优于传统敷料,且对皮肤无毒、生物安全性高。曾有研究表明,纳米银抗菌敷料因其良好的抗炎功能,应用于皮肤创面可促进伤口愈合^[26-30]。另外,碱性成纤维细胞生长因子是一种多功能多肽生长因子,在创面愈合3个阶段中均发挥着重要作用:在炎症期可对炎症细胞产生趋化作用,进而有利于清除伤口异物及坏死组织;在增生期能促进成纤维细胞和新生毛细血管生长、促肉芽组织形成;在成熟期可促进损伤区域的神经纤维再生,以上作用均有利于组织修复和创面愈合^[31]。因此,目前重组人碱性成纤维细胞生长因子作为外用治疗创伤修复药物,主要应用于血管性溃疡、放射性溃疡、糖尿病溃疡及压疮等各种急慢性溃疡,外伤、刀伤、冻伤以及手术伤等新鲜创面,以及各种烧烫伤创面等^[32-35]。曾有研究报道,碱性成纤维细胞生长因子联合含纳米银的敷料对烧伤创面具有良好疗效^[36],但关于踝部骨折的非I类切口、乙类愈合创面的敷料应用上,目前临床数据较少。因此,此次研究采用纳米银抗菌水凝胶敷料联合外用重组人碱性成纤维细胞生长因子,或单纯外用重组人碱性成纤维细胞生长因子,观察与常规凡士林纱条+无菌纱布的常规敷料是否存在创面愈合等方面差异。文章中治疗后与试验A组、对照组相比,试验B组临床总有效率较高,关节肿胀评分、VAS评分较低,证实纳米银抗菌水凝胶敷料联合外用重组人碱性成纤维细胞生长因子,应用于踝部开放

骨折术后能加速创面愈合转归为甲级愈合,改善踝关节功能,缓解关节肿胀,从而减少了患者痛苦。但针对踝部开放骨折术后创面愈合,还需要更多临床实践以及理论研究证实,针对纳米银抗菌水凝胶敷料、外用重组人碱性成纤维细胞生长因子的疗效和其他需注意事项,以及是否可同时运用多种治疗方式联合,是否存在相互影响作用,还需临床进一步的研究。

白细胞介素6、C-反应蛋白与肿瘤坏死因子 α 可作为除血常规白细胞外的血清炎症因子,是人体炎症级联反应中的核心分子,通常可反映机体感染的可能性^[37]。白细胞介素6是生物学内应用广泛的重要促炎细胞因子,与呼吸系统疾病、肿瘤及肾脏疾病等具有紧密联系,其水平与免疫损伤程度呈正相关。C-反应蛋白是一种具有免疫调节作用的急性时相反应蛋白,能反映体内炎症的活动程度,在严重感染、物理损伤、血管损伤及缺血坏死等情况下其水平迅速升高^[38]。肿瘤坏死因子 α 参与正常炎症反应以及免疫反应,与创伤关节术后修复具有相关性^[39]。曾有研究显示,关节术后若能提前中和肿瘤坏死因子活性进而阻断其他细胞因子释放,即可抑制过度全身炎症反应^[40]。曾有研究人员进行动物实验证实,踝关节损伤模型中关节液内D-二聚体浓度增加了几倍,D-二聚体参与炎症及感染的反应过程,在局部发生炎症或感染的局限化中具有关键作用,其数值能够反映机体内炎症及感染所致的损害程度^[41]。孙峰等^[42]研究显示,感染患者D-二聚体水平明显高于非感染者,辅助检查D-二聚体水平可提高感染的诊断率。此次研究显示,与试验A组、对照组相比,试验B组白细胞介素6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、D-二聚体较低,表明纳米银抗菌水凝胶敷料联合外用重组人碱性成纤维细胞生长因子,有助于踝部开放骨折创面及清创切口的修复,可能与调控炎症递质,抑制创面及体内的炎症级联反应有关。

超氧化物歧化酶是一种具有催化超氧自由基产生歧化反应的细胞因子,超氧化物歧化酶可协助进行氧自由基的有效清除,能抑制自由基对生物膜损害,可以抵抗抗氧阴离子自由基,因此可以将超氧化物歧化酶作为反映机体清除氧自由基能力的重要指标^[43]。曾有研究显示,开放性骨折患者的超氧化物歧化酶水平可反映机体免疫功能变化情况^[44]。丙二醛是反映机体细胞受自由基攻击的严重程度的重要指标之一,健康机体内氧自由基于细胞内线粒体中分泌,通过超氧歧化酶灭活作用,具有维持动态平衡状态的功效^[45]。曾有研究显示,踝部开放骨折手术极易引发局部创面炎症,血清丙二醛水平升高,超氧化物歧化酶下降,造成氧化应激损伤^[46]。此次研究显示,用药后3组血清丙二醛降低、超氧化物歧化酶升高($P < 0.05$);与试验A组和对照组相比,试验B组丙二醛较低、超氧化物歧化酶较高($P < 0.05$),证实采取纳米银抗菌水凝胶敷料联合外用重组人碱性成纤维细胞生长因子,治疗踝部开放骨折相关创面时,可减轻机体的氧化应激反应,改善机体的抗氧化能力。在术后并发症的评估方面,研究显示与试验A组和对照组相比,试验B组术后切口并发症发生率较低,但其比较并不存在统计学差异,提示采取联合干预的方式并未增加术后并发症,此外其未存在显著差异可能与纳入患者数量较少有关。

综上,此次研究通过对踝部开放骨折患者 99 例的清创缝合切口及骨折外伤皮损伤创面的愈合情况、关节肿胀评分、疼痛评分、血清炎症因子、氧化应激指标及创面并发症进行研究,证实了应用外用重组人碱性成纤维细胞生长因子、纳米银抗菌水凝胶敷料的联合能缓解术后肿胀疼痛,促进踝部开放骨折清创缝合切口及骨折外伤皮损伤创面康复,其促进创面的愈合机制可能与下调患者白细胞介素 6、丙二醛、D-二聚体水平,上调超氧化物歧化酶水平,缓解炎症反应及氧化应激反应具有密切联系,且能有效降低术后切口并发症发生率,适宜临床应用推广。虽然当今新型敷料开发、研制以及推广成本均显著高于传统敷料,但是随着新型敷料的推广应用及工艺改进,大批量生产该产品能够降低成本,获得更好的远期疗效,下一步将继续在踝关节术后创伤治疗与护理中进行更多临床实践和临床研究。

作者贡献: 试验设计及实施为第一作者和通讯作者,第一作者撰写和修改文章,通讯作者审核。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 研究经中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准。

知情同意问题: 患者及家属对治疗方案完全知情同意,并签署了“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经中国医科大学附属盛京医院统计学专家审核。

前瞻性临床研究数据开放获取声明: 文章作者同意:①可以在一定范围内开放研究参与者去标识的个体数据;②可以在一定范围内开放共享文章报告结果部分的去标识个体基础数据,包括正文、表、图及附件;③可以在一些情况下开放研究方案和知情同意书等相关文档;④全文开放获取数据的时间是从文章出版后即刻,并无终止日期。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] LAMBERT LA, FALCONER L, MASON L. Ankle stability in ankle fracture. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(3):375-379.

[2] RIBEIRO DE ÁVILA V, BENTO T, GOMES W, et al. Functional Outcomes and Quality of Life After Ankle Fracture Surgically Treated: A Systematic Review. *J Sport Rehabil*. 2018;27(3):274-283.

[3] ZHAO G, USUI ML, LIPPMAN SI, et al. Biofilms and inflammation in chronic wounds. *Adv Wound Care*. 2014;2(7):389-400

[4] SHAO J, ZHANG H, YIN B, et al. Risk factors for surgical site infection following operative treatment of ankle fractures: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;56:124-132.

[5] 李庭,孙志坚,柴益民,等. ERAS 理念下踝关节骨折诊疗方案优化的专家共识 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019,12(1):3-12.

[6] ROMANELLI M, DINI V, BERTONE MS. Randomized comparison of OASIS wound matrix versus moist wound dressing in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous etiology. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(1):34-38.

[7] 蒋琪霞,刘玉秀,李晓华,等. 177 例慢性伤口应用纳米银敷料的效果研究 [J]. *中华护理学杂志*, 2015,50(8):932-936.

[8] KIRAN D, NICHOLAS L. Hydrogel dressings and their application in burn wound care. *Br J Community Nurs*. 2018;23(Sup9):S24-S27.

[9] 边晖,尚文静,肖东. 银离子敷料和水凝胶敷料进行治疗的 II 度烧伤患者实施系统化护理的临床效果 [J]. *中国现代药物应用*, 2017,11(5):167-168.

[10] 何婷婷,张晨,景士兵,等. 不同剂量外用重组人碱性成纤维细胞生长因子对皮肤和肌肉的影响 [J]. *中华医学美容美容杂志*, 2018,2(2):130-134.

[11] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. *实用骨科学* [M]. 3 版. 北京:人民军医出版社, 2005:28-29.

[12] METSEMAKERS WJ, MORGENSTERN M, MCNALLY MA, et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49(3):505-510.

[13] 孙传兴. *临床疾病诊断依据治愈好转标准* [M]. 2 版. 北京:人民军医出版社, 1998:44-45.

[14] 余斌,张英泽,唐佩福,等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识 (2018 版) [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2008,20(11):929-936.

[15] 王满宜. 足与踝骨折的几个问题 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2006,8(5):401-403.

[16] THOMAS G, WHALLEY H, MODI C. Early mobilization of operatively fixed ankle fractures: a systematic review. *Foot Ankle Int*. 2009;30(7):666-674.

[17] 邹剑,章擘,张长青. 踝关节骨折及骨折术后产生软组织并发症的高危因素 [J]. *上海医学*, 2007,30(8):572-575.

[18] 梁羽,方跃,姚相雨,等. 踝关节骨折的治疗现状及进展 [J]. *华西医学*, 2014,29(1):172-178.

[19] 施忠民. 踝关节陈旧性骨折的诊断与治疗 [J]. *中华创伤杂志*, 2015,31(2):100-103.

[20] WORSTER B, ZAWORA MQ, HSIEH C. Common questions about wound care. *American Family Physician*. 2015;91(2):86-92.

[21] 王传林. 急诊开放性伤口清创缝合术专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020,100(21):1605-1610.

[22] TREADWELL T, BARANOSKI S, AVELLO EA. *Wound care essentials practice principles*. 3rd ed. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins. 2012:447-460,491.

[23] 王彤华,周绚丽,谢利勤,等. 湿性敷料在慢性伤口临床护理中的应用进展 [J]. *中华现代护理杂志*, 2016,22(15):2210-2212.

[24] LU H, YUAN L, YU X, et al. Recent advances of on-demand dissolution of hydrogel dressings. *Burns Trauma*. 2018;6(4):1-13.

[25] 宋文山,王园园,杜芬,等. 鱼皮胶原蛋白-壳聚糖复合海藻酸盐水凝胶敷料对烧烫伤创面的促愈合作用 [J]. *中国海洋药物*, 2018,38(3):33-34.

[26] CARTER MJ, TINGLEY-KELLEY K, WARRINER RA. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):668-679.

[27] GUNASEKARAN T, NIGUSSE T, DHANARAJU MD. Silver Nanoparticles as real topical bullets for wound healing. *J Am Coll Clin Wound Special*. 2012;3(4):82-96.

[28] GE LP, LI QT, WANG M, et al. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *Int J Nanomed*. 2014;9(4):2399-2407.

[29] ADHYA A, BAIN J, RAY O, et al. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6(1):29-35.

[30] 邱燕森,袁之木,李瑞瑞,等. 头皮裂伤清创术后运用银离子抗菌敷料治疗创面感染的效果 [J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2019,5(7):137-138.

[31] 汲广成,乔晋琳,李金牛,等. 成纤维细胞与软组织损伤修复 [J]. *中华中医药学刊*, 2014,32(7):1569-1572.

[32] 刘新红,李铭杰. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合高压氧对肛肠病术后创面愈合的影响 [J]. *医学信息*, 2020,33(14):151-152.

[33] 费益,胡哲清,应锡玫,等. 碱性成纤维细胞生长因子对压疮愈合的影响 [J]. *浙江创伤外科*, 2019,24(5):937-939.

[34] 蔡健. 碱性成纤维细胞生长因子对腹部创面愈合影响的临床研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2019,22(4):331-332+336.

[35] 谢思刚,唐乾利. 碱性成纤维细胞生长因子对创面愈合作用的研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2017,39(4):307-309.

[36] 曾勇,李小英,彭媛,等. 碱性成纤维细胞生长因子联合纳米银烧烫伤贴治疗伤期残余创面的疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2019,28(5):94-97.

[37] JIANG N, QIN CH, HOU YL, et al. Serum TNF- α , erythrocyte sedimentation rate and IL-6 are more valuable biomarkers for assisted diagnosis of extremity chronic osteomyelitis. *Biomark Med*. 2017;11(8):597-605.

[38] 刘莉娜,杨志刚,陈静,等. 踝关节骨折患者术后医院感染的影响因素与围术期血浆 D-二聚体和 CRP 及 ESR 的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020,30(20):3130-3133.

[39] 刘维统,杨景帆. 康复训练与舒筋活血洗剂联用对踝关节骨折术后关节功能恢复及炎性因子的影响 [J]. *世界中医药*, 2017,12(6):1320-1323.

[40] 王海涛,刘剑,徐英智. 复位经皮螺钉内固定术对踝关节骨折患者的疗效及患者关节功能与炎性因子水平的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2019,25(15):2518-2521.

[41] STUCKEN C, OLSZEWSKI DC, CREEVY WR, et al. Preoperative diagnosis of infection in patients with nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(15):1409-1412.

[42] 孙峰,远青钊,王在义. 感染对肺栓塞患者 D-二聚体临界值的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2016,19(35):4333-4337.

[43] KHANNA P, KAUR K, GUPTA AK. Salicylic acid induces differential antioxidant response in spring maize under high temperature stress. *Indian J Exp Biol*. 2016;54(6):386-393.

[44] 刘宏超,徐公平,徐文弟. 开放性骨折后 T 淋巴细胞变化的实验研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2001,35(3):176-177.

[45] 付常国. 抗氧自由基防治骨筋膜室综合征 23 例 [J]. *中国骨伤*, 2006,19(1):20-21.

[46] MAO H, XU G. Protective effect and mechanism of microRNA146a on ankle fracture. *Exp Ther Med*. 2020;20(5):3.

(责任编辑: WZH, ZN, SX)