

文章编号: 1005-8982(2005)17-2683-03

# 重组人表皮生长因子治疗烧伤创面的临床观察

李晓芳, 赵柏程, 钱利, 吴祖林

(中南大学湘雅二院 烧伤整形外科, 湖南 长沙 410011)

**摘要:**目的 观察重组人表皮生长因子治疗烧伤创面的疗效和安全性。方法 采用开放性临床观察, 选择同体、同深度、相近或对称部位烧伤创面、肉芽创面和慢性溃疡创面进行自身对照观察, 在正规治疗的基础上, 局部喷 rhEGF 或安慰剂, 以创面愈合为指标, 判断创面愈合时间, 并观察创面动态愈合率及不良反应。结果 重组人表皮生长因子治疗浅 II 度创面、深 II 度创面、残余肉芽创面、慢性溃疡, 治疗组较对照组创面愈合时间分别提前为 2.08d、3.00d、4.33d、4.80d, 组间比较有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 未见明显的不良反应。结论 rhEGF 能够有效促进浅 II 度创面、深 II 度创面、残余肉芽创面及慢性溃疡创面的愈合, 未发现明显的药物不良反应。

**关键词:** 重组人表皮生长因子; 烧伤; 创面愈合

中图分类号: R644

文献标识码: B

## Clinical observation of healing efficacy of recombinant human epidermal growth factor in treatment of burn wounds

LI Xiao-fang, ZHAO Bo-cheng, QIAN Li, WU Zu-lin

(Department of Burn and Plastic, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, P.R.China)

**Abstract:** [Objective] To observe the clinical efficacy of recombinant human epidermal growth factor in treatment of burn wounds. [Methods] The patients suffering from superficial II burn wounds, deep II burn wounds, granulation wounds and chronic ulcer wounds were subjected to the randomized auto-control trial. Each wound was divided into two parts, and the application of the drugs was random. Recombinant human epidermal growth factor solution was used in trial group and balm in control group. Dressing changed once each day. The dynamic healing rate in different time and healing time were observed. [Results] The healing time of all above-mentioned wounds was significantly shorter in recombinant human epidermal growth factor treated groups than the controls ( $P < 0.01$ ). There was no obvious adverse reaction. [Conclusion] Recombinant human epidermal growth factor can promote the healing of II burn wounds, granulation wounds and chronic ulcer wounds without obvious side effects.

**Key words:** recombinant human epidermal growth factor; burns; wound healing

随着 III 度烧伤创面早期切削痂手术的广泛开展, 严重烧伤患者的治愈率明显提高, II 度烧伤创面及残余肉芽创面能否尽快愈合成为影响严重烧伤治疗结果的重要因素之一。研究表明, 有多种生长因子参与创面愈合的调控。COHEN 于 1962 年发现了表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 体外试验表明它对皮肤上皮细胞生长有促进作用。基因工程技术的发展, 使重组人表皮生长因子 (re-

combinant human epidermal growth factor, rhEGF) 能够成为一种药物应用于创面治疗。但是, 不同的研究报导 rhEGF 对创面愈合的具体作用并不一致。为了进一步探讨 rhEGF 临床应用的效果, 我院于 2002 年 12 月 ~2003 年 12 月应用 rhEGF 喷剂治疗浅 II 度创面, 深 II 度创面, 残余肉芽创面及慢性溃疡创面共 78 例, 对其治疗效果及安全性进行了研究。结果报告如下:

## 1 材料和方法

### 1.1 病例选择

烧伤深度按烧伤外科学会制定的“三度四分法”，面积大小按“新九分法”诊断标准；残余肉芽创面选择Ⅲ度烧伤植皮术后的创面，范围不超过 5 cm × 5 cm；慢性溃疡指病程超过一个月的外伤性溃疡并排除肿瘤等因素。病例入选标准：年龄 18~65 岁，性别不拘，伤后 48 h 内入院，全身创面总面积小于 30% BSA（残余肉芽创面组除外），病情严重、伴有全身严重感染者、严重心、肝、肾、血液系统疾患、糖尿病、以及对多类药物有过敏史者均排除在外；试验过程中记录不完整，影响疗效判断者或未能全程观察者在统计分析时予以剔除；用药期间如发生不良反应应立即停药，并采取相应的治疗措施，不进行疗效统计，但列入药物不良反应病例。

### 1.2 治疗方法

受试药物：外用重组人表皮生长因子喷剂（商品名：金因肽，每瓶 15 mL，含 rhEGF30,000IU，批准文号：S20010038，生产企业：深圳市华生元基因工程发展有限公司）。所有病例均采用自身对照，即选择同一病例相同面积、相应部位、相似深度的创面作对照。受试创面按分区原则分为大致相同的 a、b 区，以 a 至 b 的顺序由随即数字来决定用于治疗组或对照组。（创面分区原则：向心端为 a 区，远心端为 b 区；平行或对称创面，左边为 a 区，右边为 b 区）。

治疗组创面清创后，将 10 cm × 10 cm 双层纱布喷湿（临床常规治疗剂量约 4 mL/100 cm<sup>2</sup>）覆盖于创面，其上再覆盖 1% 磺胺嘧啶银霜纱布，包扎或半暴露；对照组创面采用生理盐水安慰剂湿纱布覆盖，其上再覆盖 1% 磺胺嘧啶银霜纱布，包扎或半暴露。每日换药一次，观察至创面愈合。

### 1.3 观察指标

1.3.1 创面外观 创面渗出、结痂及炎症反应。

1.3.2 创面愈合情况 由两名以上的医师共同用眼全程观察动态愈合率及愈合时间，浅Ⅱ度烧伤于用药后第 5、7 和 9 天记录并计算创面愈合率，深Ⅱ度烧伤于用药后第 16、20 和 24 天记录并计算创面愈合率；以创面全部愈合为指标判定愈合时间。若有单层纱布附着，以 50% 以上纱布脱落为创面愈合的标准。

1.3.3 全身情况 每天检测体温、脉搏和呼吸，检测用药前后的血尿常规，肝肾功能。

1.3.4 药物不良反应观察 全程观察全身反应，局部皮肤刺激性及过敏反应。

### 1.4 数据统计分析

所以数据均采用 SPSS 统计软件包处理，组间配对 *t* 检验，数据显著性定为  $P < 0.05$ ，数据均数表示为  $\bar{x} \pm SD$ 。

## 2 结果

表 1 病例情况

组别	n	性别		年龄	烧伤面积
		男	女		
浅Ⅱ度	35	20	15	20.34 ± 14.023	0.0889 ± 0.03976
深Ⅱ度	20	8	12	27.25 ± 10.592	0.1965 ± 0.61750
残余肉芽创面	18	15	3	35.33 ± 12.271	0.6894 ± 0.13752
慢性溃疡	5	4	1	25.99 ± 13.766	

表 2 浅Ⅱ度烧伤创面愈合时间及动态愈合率比较

组别	愈合时间 (d)	不同时间创面愈合百分率 (%)		
		5 d	7 d	9 d
治疗组	12.03 ± 2.078 <sup>a</sup>	0.2786 ± 0.03743 <sup>b</sup>	0.6174 ± 0.08064 <sup>b</sup>	0.8563 ± 0.08271 <sup>a</sup>
对照组	14.17 ± 2.162	0.2626 ± 0.02964	0.5469 ± 0.07441	0.7869 ± 0.09254

注：1) 与对照组相比， $P > 0.05$ ；

2) 与对照组相比， $P < 0.01$

表 3 深Ⅱ度烧伤创面愈合时间及动态愈合率比较

组别	愈合时间 (d)	不同时间创面愈合百分率		
		16 d	20 d	24 d
治疗组	23.15 ± 1.981 <sup>a</sup>	0.2670 ± 0.02473 <sup>b</sup>	0.6590 ± 0.12294 <sup>b</sup>	0.8515 ± 0.08165 <sup>b</sup>
对照组	26.15 ± 1.981	0.2505 ± 0.01638	0.6035 ± 0.10033	0.7780 ± 0.08351

注：1) 与对照组相比， $P > 0.05$ ；

2) 与对照组相比， $P < 0.01$

表 4 不同创面愈合时间 (d)

组别	浅Ⅱ度	深Ⅱ度	肉芽创面	慢性溃疡
治疗组	12.03 ± 2.078 <sup>a</sup>	23.15 ± 1.981 <sup>b</sup>	58.89 ± 7.5229 <sup>a</sup>	45.20 ± 3.962 <sup>b</sup>
对照组	14.17 ± 2.162	26.15 ± 1.981	63.00 ± 7.038	50.00 ± 4.416

注：1) 与对照组相比， $P > 0.05$ ；

2) 与对照组相比， $P < 0.05$ ；

3) 与对照组相比， $P < 0.01$

## 3 讨论

细胞生物学和分子生物学研究的介入推动了创伤愈合研究的发展，深化和丰富了对创伤愈合的认识，形成了创伤愈合的现代概念<sup>[1]</sup>，其中最重要的发现之一是多种细胞因子参与对创伤愈合的调控。在这众多的肽类生长因子中，对创伤愈合愈合影响较大的有 EGF 和 TGFβ<sup>[2]</sup>。表皮生长因子 (EGF) 于

1962年由 COHEN 从小鼠颌下腺中分离出来并纯化,在随后的大量基础研究中发现 EGF 有着广泛的生物学功能。现已证明,EGF 与其受体结合可激活直接调控或诱导细胞增殖的调节生长基因,参与体表创伤包括烧伤和慢性溃疡的愈合过程,发挥其重要的生物学活性和生理学功能,并且为表皮的高速更新所必需,促进创面愈合<sup>[4]</sup>。

有研究表明人体烧伤后早期内源性 EGF 分泌有短暂增加,但由于组织中 EGF 普遍含量很低,难以满足细胞增殖和肉芽组织生长的需要。因此,理论上外源性 EGF 可以加速创面的愈合。rhEGF 是利用基因重组技术人工合成的可促进多种细胞生长的多肽类物质,很多研究支持 rhEGF 对创面的促进作用<sup>[5-7]</sup>,但也有些研究表明 EGF 的应用不能促进创面愈合<sup>[8]</sup>。本实验结果表明,rhEGF 能明显促进Ⅱ°烧伤创面及残余肉芽创面的愈合,与对照组相比较有显著性差异;但对慢性溃疡创面则疗效不明显( $P > 0.05$ )。对于浅Ⅱ°和深Ⅱ°创面,rhEGF 对创面愈合的促进作用主要表现在后期,从临床角度分析原因可能是浅Ⅱ°创面早期渗出较多,rhEGF 被稀释流失而深Ⅱ°创面表面存在的坏死组织未脱落,局部应用的 rhEGF 无法穿透坏死组织到皮肤附件的上皮细胞。因此,在烧伤中后期渗出减少,坏死组织脱落后再应用 rhEGF 较为理想。此外,rhEGF 为液体剂型,使用时需用纱布湿敷,否则容易流失,临床上可以考虑使用其他剂型,如乳剂等较易贴附的剂型<sup>[9,10]</sup>。

本组患者治疗过程中未发现明显过敏反应和全身不良反应,说明应用 rhEGF 治疗创面是安全的。

患者创面愈合时间缩短,意味着缩短住院时间,减少相应的住院费用,对不愿接受手术或供皮区缺乏的患者来说有一定意义。但应用 rhEGF 治疗创面时,药物本身没有抗炎作用,对感染创面效果不理想。因此,感染创面应根据创面培养结果适当加用抗生素控制局部感染,及时清除分泌物。对于功能部位的深度烧伤应及早手术,勿贻误治疗。此外,rhEGF 促进创面愈合的有效时机及其作用机制尚需进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] CLARK RA. Growth factors and wound repair[J]. J Cell Bioch, 1991, 46(1): 1-2.
- [2] INOUE M, ONO T, TATESHITO T, et al. Effect of a collagen matrix containing epidermal growth factor on wound contraction[J]. Wound Rep Rex, 1998, 6(3): 213-222.
- [3] 吕文,张啸,李国熊,等.表皮生长因子在大鼠胃癌前病变的干预作用研究[J].中国现代医学杂志,2003,13(17):26-28.
- [3] LV W, ZHANG X, LI GX, et al. Intervention effect of epidermal growth factor on gastric of precancerous lesion in rats [J]. China Journal of Modern Medicine, 2003, 13(17): 26-28. Chinese
- [4] SANZ GARCIA S, SANTES HEREDERO X, IZQNIORDEZA, et al. Experimental model for local application of growth factors in skin re-epithelialisation [J]. J Scand Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2000, 34(3): 199.
- [5] 赵景华.重组人表皮生长因子对各种创面的治疗作用[J].华西药理学杂志,2002,17(3):187-191.
- [5] ZHAO JH. The beniefigal effects of recombinant human epidermal growth factor for various wounds[J]. West Chin J of Pharmaceutical Sciences, 2002, 17(3): 187-191. Chinese
- [6] 杜源,张立明.外用冻干重组人表皮生长因子促进创面愈合的疗效观察.华西医科大学学报,2002,19(3):351-353
- [6] DU Y, ZHANG LM. Wound healing effect observation of recombinant human epidermal growth factor [J]. J of Guangxi Medical University, 2002, 19(3): 351-353. Chinese
- [7] 彭文要,余继超.重组人表皮生长因子对促进Ⅱ°烧伤创面愈合的作用[J].广东医学,2002,23(1):75-76.
- [7] PENG WY, YU JC. Acceleration efficacy of recombinant human epidermal growth factor in treatment of II degree burn wound [J]. Guangdong Medical Journal, 2002, 23(1): 75-76. Chinese
- [8] COHEN TK, CROSSLNAD MC, GARRETT A, et al. Topical application of epidermal growth factor onto partial thickness wound in human voluntee does not enhance reepithelialization [J]. Plast Reconstr Surg, 1995, 96: 251-254.
- [9] 王世岭,马建丽.重组人表皮生长因子软膏对烧伤创面修复的促进作用[J].中国修复重建外科杂志,2002,16(3):173-176.
- [9] WANG SL, MA JL. Acceleration of burn wound healing with topical application of recombinant human epidermal growth factor ointments[J]. China J Repara and Reconstr Srug, 2002, 16(3): 173-176. Chinese
- [10] 王世岭,邓诗琳.不同剂型重组人表皮生长因子对烧伤创面促愈合作用的比较[J].中国临床药理学杂志,2002,18(1):12-14.
- [10] WANG SL, DEN SL. To compare the clinical healing efficacy of recombinant human epidermal growth factor of different form of durg in treatment of burn wounds[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2002, 18(10): 12-14. Chinese

(卢艳编辑)