

织高度亲和相融, 这样, 由 MEBO 覆盖的创面组织, 水分既不过分蒸发, 也不易过多蓄积, 从而保障了烧伤组织湿润而不浸渍。此外, MEBO 在创面上应用后, 由于其药物动力学的变化, 在创面上形成一个主动引流的液流循环, 即温化的 MEBO 与烧伤组织发生四大生物化学反应而失去亲脂性, 与液化物等一同自动离开创面, 新鲜的 MEBO 药液又持续不断地渗入组织, 这样循环往复, 在创面上形成一个自动流水线, 烧伤组织不断液化, 与此同时创面渗出物、液化物及创面分泌物和烧伤间生态组织中的代谢产物则持续不断地引流出创面外, 这一主动引流过程可净化创面的微环境, 保障创面中的组织液符合生理要求, 创造一个正常组织的生理湿润环境。

基础和临床研究已证实, MEBO 具有既能阻止创面水分蒸发而又不影响创面引流的双向调节作用, 科学地为烧伤创面构筑了一个生理湿润环境。徐荣祥教授在该技术创立之初, 曾设计了皮肤汗液排泄实验, 即在一出汗的手背上, 分区分别涂 MEBO、凡士林、单软膏和空白对照区, 观察各区的汗液排泄情况, 其结果: MEBO 与空白区皮肤呈湿润状态, 而其它用药区皮肤浸渍, 这个简单的实验证明 MEBO 具有良好的通透性和引流作用。兖州矿业集团第二医院曾就此问题进行重复验证。研究发现, 在同等实验条件下, 涂布 MEBO 的烧伤创面水分蒸发量比自然干燥暴露的创面减少了十倍以上, 在量上与正常皮肤相差无几, 而涂布医用凡士

林的创面, 因凡士林无透气性, 亦无呼吸功能, 其水分蒸发量则维持在一个恒定的低水平上, 在量上远低于正常皮肤的水分蒸发量, 过度遏止了创面水分蒸发, 结果导致创面浸渍, 这一研究进一步为 MEBO 可以重建一个生理湿润环境提供了佐证。

烧伤皮肤再生医疗技术对烧伤创面生理湿润环境的重建, 也是干细胞原位培植的要求, 它在使烧伤坏死组织得以正常液化的同时, 又满足了烧伤残存组织中干细胞启动、定向分化、增殖等生命活动的必要条件, 从而使烧伤皮肤得以生理性再生。即当皮肤组织烧伤后, 通过 MEBO/MEBO 重建烧伤创面生理环境, 当皮肤受损组织细胞复苏和生命活动得以正常维持之后, 机体通过信息交换, 本能地发出修复指令, 在皮肤培养基 MEBO 的营养支持下, 皮肤组织细胞按照指令启动程序, 并转化为原始的胚胎干细胞, 继而按照从受精卵获得的分化过程不断持续分化、增殖和组织组合, 进而达到皮肤器官的再生修复。如果环境条件不是生理的, 细胞就不可能恢复到人体的正常信息表达阶段, 干细胞也不可能持续启动, 实现定向分化和增殖。

烧伤皮肤再生医疗技术就是在 MEBO/MEBO 精心营造的生理湿润环境内, 通过对创面基底干细胞原位培植而再生皮肤的。生理湿润环境对烧伤皮肤的生理性愈合再生起着决定性作用。这已为徐荣祥的干细胞原位再生皮肤复制技术治疗深度烧伤创面的成功模型所印证。从这个意义上讲, 生理湿润环境是烧烫伤皮肤再生的绿色环境。

烧烫伤皮肤再生医疗技术中的感染控制

曲 云 英

严重烧伤的病死率高, 死亡原因较多, 以感染、吸入性损伤和多脏器功能不全最常见。机体对烧伤的反应也非单一的变化, 随着伤后时间的推移, 机体将发生一系列的病理生理变化。虽然严重烧伤死亡的原因大都是由多种因素同时或顺序作用所致, 但烧伤感染占了首位。在大面积烧伤广泛深度的创面上存在有大量坏死组织, 就有了细菌生长繁殖的培养基; 烧伤创面的感染可以引起脓毒症和败血症的发生。在烧伤治疗中, 创面感染一直是人

们高度重视和需要解决的四大技术难题之一。中国中西医结合学会烧伤专业委员会主任委员、中国烧伤创疡科技中心主任徐荣祥教授创立的烧伤皮肤再生医疗技术及其配用药品湿润烧伤膏 (MEBO), 为烧伤创面提供了一个生理湿润环境, 从而解决了烧伤治疗中最困扰人类的四大技术难题, 包括成功控制感染, 实现了皮肤生理性愈合。

生物与其生存环境有着密切关系, 细菌生长繁殖迅速, 传代周期短, 因此细菌在繁殖过程中易受

环境因素的影响。湿润烧伤膏为一种由蜂蜡和麻油为基质组成的天然的、平衡的、全营养性的框架结构软膏,还含有甾醇、甙类、小檗碱等诸多成分。当细菌处在外用药 MEBO 的环境中会发生什么样的变化呢?从烧伤治疗过程中的大量临床资料可看出,在感染了产生绿色色素的绿脓杆菌创面上使用外用 MEBO 后,创面脓液的绿色色素消失了。有的烧伤创面早期分离的细菌为血浆凝固酶阳性的葡萄球菌,经过 MEBO 治疗后成为凝固酶阴性葡萄球菌,创面虽然仍有脓液存在,但无感染症状,最终烧伤创面愈合了。这些现象又该怎样解释呢?我们大家知道,烧伤创面感染的发生发展取决于细菌的毒力和数量,以及机体的防御功能。

我们在体外把细菌置于 MEBO 环境中进行传代培养,每代观察其主要生物学特性,结果发现,变形杆菌在 MEBO 环境中传代后细菌的形态由中等大小杆菌变异成长丝状和长杆状到长短不等的杆菌,继续传代多为较小的球杆菌,细菌动力逐渐减弱直到消失,菌落发生 H \rightarrow O 的变异。又如绿脓杆菌除形态发生变异外,色素逐渐消失,生长速度减慢,与原代菌相比每毫升细菌数减少约 30 倍,其侵袭力动物实验病理检查未见化脓现象。马恩庆等在湿润烧伤膏、磺胺嘧啶银霜、热烘暴露疗法对创面绿脓杆菌感染的控制效果比较研究中发现,外用湿润烧伤膏无论在降低烧伤创面痂下组织细菌数、降低血培养阳性率,还是降低侵袭性感染的发生率,其作用效果与磺胺嘧啶银相仿,说明两种外用药都能够控制绿脓杆菌的增长和感染。再如金黄色葡萄球菌能产生血浆凝固酶,凝固酶阳性菌株进入机体后能阻碍体内吞噬细胞的吞噬,即使吞噬后也不易被杀死,该酶与细菌毒力关系密切。将凝固酶阳性的金黄色葡萄球菌体外置于 MEBO 环境中,可使其产生凝固酶的能力明显减弱,细菌的生长与原代菌相比,每毫升细菌数减少约 20 倍。MEBO 所致的细菌生物学特性的变异是非遗传性变异,到目前为止,除诱导酶引起的变异了解得比较深入外,其它变异现象发生的机理尚不十分清楚。细菌的分裂过程是一个较复杂的过程,但有充分证据表明,细菌分裂对湿润烧伤膏非致死因子作用的敏感性比蛋白质、DNA、RNA 的合成更敏感,导致细菌出现上述形态变异现象,同时也表明细菌在 MEBO 环境中其生理代谢合成速度包括与致病性有关的酶、毒素等的形成都受到了影响,从而影响了细菌生长繁殖速

度和侵袭力。

湿润烧伤膏对感染的控制作用除了对需氧的革兰阳性菌(G $+$ 菌)革兰阴性菌(G $-$ 菌)有作用外,对厌氧的G $-$ 菌如脆弱类杆菌,以及对G $+$ 的厌氧菌破伤风杆菌都可引起形态结构的变异。如破伤风杆菌在适宜厌氧环境条件下正常形态为细长杆菌,而在同样环境条件中加上MEBO后,破伤风杆菌形态变成长丝状和较长杆菌,继之较多的破伤风杆菌形成芽胞呈鼓槌状。细菌繁殖体以二分裂法进行繁殖,一个细菌繁殖体只形成一个芽胞,一个芽胞在适宜环境条件下也只能形成一个繁殖体,细菌数量并不增加,细菌芽胞的形成是细菌对MEBO环境因素的一种反应,此时细菌的生命活动处于代谢非常缓慢的状态。又如白色念珠菌在MEBO环境下体外培养可影响到以出芽为繁殖方式的芽生孢子的形成,经传代培养后芽管产生率由正常的90%降低为0.5%~2%。由此可见,MEBO对破伤风杆菌、白色念珠菌的生长繁殖及其致病力都产生了明显的影响。

从实验研究和大量临床研究资料显示,MEBO具有广谱抗菌作用,还与某些抗菌素至少有协同抑菌作用,如氨苄青霉素、羧苄青霉素、卡那霉素、红霉素等,因而是治疗烧伤创疡控制感染有效的外用药。

应用MEBO治疗烧伤创面,早期发现有体温升高的现象。一些学者的研究表明,体温适度升高对提高宿主的免疫防御能力是有利的,并能提高吞噬细胞的吞噬功能。研究发现,MEBO能提高巨噬细胞的吞噬功能,增加局部皮肤组织细胞产生白细胞介素-1的能力,促进烧伤创面组织中免疫球蛋白A、G、M和补体C₃水平升高,表明MEBO能增强机体的非特异性免疫功能和抗感染能力。

MEBO非杀菌控制细菌和毒素感染的因素是多方面的。在使用MEBT/MEBO治疗时,首先应严格执行该疗法操作程序和方法。使用MEBO在烧伤创面上能够起到隔离外界、减少细菌侵入的作用,MEBO药物基质在创面温度的温化下渗入创面与烧伤组织发生四大生物化学反应,并供给创面有生命活力的细胞所需要的物质,新鲜的MEBO不断渗入组织,循环往复,从而达到烧伤坏死组织由表入里液化,并在无损伤性的排出坏死组织的同时也带走了创面存在的、被MEBO作用发生了生物学特性变异的细菌,保证了创面中组织液符合生理要求,为

创面创造了一个生理湿润环境。

MEBT/MEBO 对细菌感染的控制, 有利于为干细胞的生长提供必要的生理环境, 从而启动激活了

处在静止状态的干细胞, 促使其不断地分化增殖, 实现了烧伤创面皮肤器官的生理性修复和原位再生。

烧伤皮肤再生的核心技术

——原位培植干细胞复制皮肤

张 向 清

烧伤是一种常见的灾害性疾病。说它是灾害有两个原因, 一是几乎所有烧伤病人都由意外伤害所致, 重者直接危及生命; 二是因治疗不当可导致病人死亡, 或造成终身残废, 尤其是大面积烧伤和深度烧伤。今天, 原位培植干细胞复制皮肤技术已在我国获得成功, 较好地解决了长期困扰烧伤医学发展的难题。顾名思义, 原位培植干细胞是让干细胞在烧伤创面原部位活化、分裂、增殖及分化; 复制皮肤是说按原来受伤之前正常的皮肤样式重新制作。由于其机理十分复杂, 为使广大读者对该项技术有所了解, 根据我们的临床经验, 特作如下讲解。

1. 浅度烧伤为何能实现皮肤再生: 浅度烧伤的概念是指皮肤表浅层烧伤。依皮肤解剖层次解释, 损伤深度仅在表皮细胞层为 I 度烧伤, 深达基底层为浅 II 度烧伤。浅 II 度烧伤虽然损伤了大部分基底层, 但未伤及真皮层的乳头结构, 故人们习惯地将 I 度和浅 II 度烧伤视为浅度烧伤。正由于浅度烧伤还存在部分健康的基底层, 而基底层又是皮肤干细胞最密集的部位, 所以皮肤浅度烧伤后基底层的固有干细胞可以不断分裂、增殖。新生的细胞向上移动, 在棘层部位再分裂 2~3 次形成表皮细胞, 如不发生感染等并发症, 最终会完成损伤皮肤的再生修复, 实现无瘢痕生理愈合。其实, 皮肤基底干细胞时刻都进行着分裂、增殖活动, 因为正常表皮细胞每时每刻都在更新。由此可见, 原位干细胞复制皮肤不仅只限于表层细胞的生理性自然更新, 也包括浅度烧伤的愈合过程, 而且是顺应于自然的修复。

2. 深度烧伤为何总是瘢痕愈合: 目前认为与损伤深度超过具有丰富干细胞的表皮基底层有关。仍以皮肤解剖层次为依据, 可将深度烧伤分为深 II 度与 III 度两种类型。凡烧伤深度累及基底层以下的

真皮层乳头结构时均属深度烧伤。如仅仅累及真皮层的乳头部分为深 II 度浅型; 累及乳头下的网状层为深 II 度深型。III 度烧伤也分两个级别, 即浅 III 度与深 III 度。浅 III 度指表皮与真皮层完全坏死, 但真皮下的浅表脂肪组织仍蕴含着产生干细胞的潜能, 因为脂肪层内有较多脂肪隔和少许皮肤附件细胞, 如汗腺、毛囊等; 深 III 度是烧伤深度最深的损伤, 它毁坏了全部皮下脂肪, 乃至肌肉、骨骼等。尽管肌肉组织也蕴含着产生干细胞的潜能, 但这些组织已超出了皮肤范围, 在治疗学上不应把肌肉、骨骼等组织烧伤视为单纯皮肤烧伤。剖析深度烧伤的目的是让大家知道何种程度的烧伤为深度烧伤; 深度烧伤时具有丰富干细胞的基底层完全毁坏, 再不能像浅度烧伤那样依靠基底层固有干细胞自行分化、增殖修复创面。皮肤干细胞虽然主要存在于基底层, 但并不是说深层皮肤中就没有分化干细胞的能力, 只是量少而已, 平时它休眠于皮下组织的毛囊、汗腺、脂肪隔及毛细血管周围的间充质细胞中。既然真皮及皮下组织仍有产生干细胞的潜能, 深度烧伤治疗的焦点自然应是保护好这些组织细胞, 让它们按照组织修复规律, 指令性的启动和转化为胚胎样组织干细胞, 最终分化、增殖、链接、组合为皮肤组织和上皮细胞覆盖创面。然而西方传统疗法没有这种功能, 因其主要治则是外用某些成痂或刺激性较强的药物, 让创面尽快干燥。这样不仅会诱发和加重疼痛, 或因皮肤脱水而损伤组织细胞, 更重要的乃是所使用的外用药物都不具备保护具有再生干细胞潜能的组织细胞的作用, 更无转化干细胞的功能。故深度烧伤采用干燥暴露疗法必然是非生理性瘢痕愈合。

3. 原位干细胞培植技术的产生背景: 为解脱瘢痕给烧伤病人带来的痛苦, 临床医生和细胞学家们在这方面做了不少努力, 最突出的是实行削痂或