

· 指南与共识 ·

皮肤创面外用生长因子的临床指南

中华医学会烧伤外科学分会 《中华烧伤杂志》编辑委员会

随着经济的快速发展和人口老龄化的加快,各种创面问题逐渐增多。创面治疗包括手术和非手术治疗。作为非手术治疗手段,外用生长因子是促进各类创面愈合或为手术提供良好创基不可或缺的治疗手段之一。外源性生长因子已在多国应用,最早使用商品化外源性生长因子成功治疗创面的报道距今约有 30 年的历史。目前,外用生长因子治疗创面尚未出现明显毒性作用或不良反应;但其确切疗效仍存在一定争议,其应用方式、方法仍有待进一步规范,最合理、经济的应用模式还有待明确。

创面修复包括局部炎症反应、细胞增殖分化及肉芽组织形成、组织重建 3 个阶段,是多因素参与的复杂而精细的生物学过程,涉及多种修复细胞、靶分子蛋白及生物因素。其中生长因子不仅可促进 KC、Fb 和血管内皮细胞等修复细胞的增殖、分化、迁移和凋亡,还可影响 ECM 成分,促进 DNA、RNA 和蛋白质的合成及糖酵解,甚至参与受损组织的塑形重建。创面局部生长因子及其受体活性下降、数量相对或绝对缺乏,可能是创面难愈的重要病理生理基础^[1]。因此,外用生长因子理论上可促进各种创面愈合。为促进外源性生长因子在皮肤创面的合理使用,让更多患者受益,在解放军总医院付小兵院士的指导下,指南专家组经过多次讨论,制订了本指南。

本指南采用 GRADE 分级方法^[2-3],针对外用生长因子对皮肤创面的有效性、应用方式、剂量、浓度和疗程、可能存在的不良反应和注意事项等,提出推荐意见。首先,以“碱性成纤维细胞生长因子、酸性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、血小板衍生生长因子、愈合/修复、创面、人类/动物”为检索词检索《中国知网数据库》《维普数据库》《万方数据库》,以“basic fibroblast

growth factor (bFGF)、acidic fibroblast growth factor (aFGF)、epidermal growth factor (EGF)、granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)、platelet-derived growth factor (PDGF)”为检索词检索《PubMed》《Web of Science》《Embase》数据库。文献发表时间为自建库起至 2017 年 4 月。检索有关外用生长因子和创面愈合的文献,并与国内生长因子生产厂家提供的有效资料进行整合。文献纳入标准如下。(1)研究类型:国内外公开发表的、关于将外源性生长因子用于创面治疗的临床试验或体内外实验研究。(2)文献语种:限中文和英文。(3)研究对象:各类创面患者或体内外实验模型。(4)干预措施:试验组/实验组应用外源性生长因子治疗创面,对照组为安慰剂治疗或常规治疗。(5)结局指标:创面愈合时间、创面愈合率等创面愈合相关指标。共检索获得中文文献 3 937 篇、英文文献 10 262 篇。查重后获得中文文献 3 150 篇、英文文献 7 621 篇。经过 2 次筛选,最终 100 篇文献入选^[4-103],其中中文文献 75 篇、英文文献 25 篇。见图 1。入选文献中,有关碱性 FGF(bFGF)的中文文献 32 篇、英文文献 7 篇,有关酸性 FGF(aFGF)的中文文献 6 篇、英文文献 1 篇,有关 EGF 的中文文献 34 篇、英文文献 5 篇,有关粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的中文文献 3 篇、英文文献 6 篇,有关血小板源性生长因子(PDGF)的中文文献 0 篇、英文文献 6 篇。然后,根据 GRADE 分级系统评定证据质量和推荐强度:由指南支持组在指南专家组指导下,审阅文献并采用人工方法进行证据质量评级,形成“高”、“中”、“低”分级;指南专家组对筛选的文献进行审阅,在审核文献证据质量评级的基础上综合获益/伤害、患者价值观和偏好、经济成本等因素,提出各自的“推荐”或“可推荐”意见。最后由执笔人汇总大多数(≥2/3)专家意见形成证据评价等级和推荐意见。

1 外用生长因子在皮肤创面应用的有效性

1.1 FGF

FGF 是生物体内重要的生长因子,对来源于中胚层和神经外胚层的组织细胞具有广泛的生物学作用,参与创伤修复、代谢调控、新生血管形成和胚胎

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.001

通信作者:韩春茂,310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院烧伤科,Email:hanchunmao1@126.com;程飏,510010 解放军广州总医院整形外科,Email:chengbiaocheng@163.com;胡大海,710032 西安,空军军医大学西京医院全军烧伤中心,烧伤与皮肤外科,Email:hudhai@fmmu.edu.cn;黄跃生,400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,Email:yshuang1958@163.com

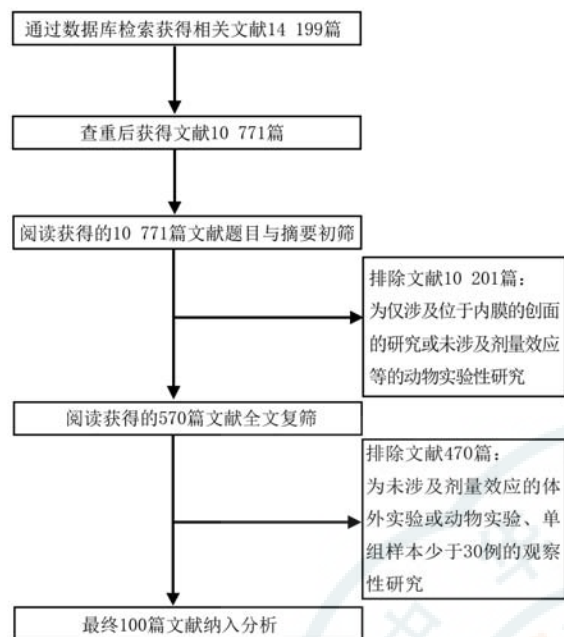


图1 文献筛选流程图

发育等过程。目前,FGF 家族中外用的有 bFGF 和 aFGF。bFGF 促进创面愈合的可能生物学功能如下。(1)促血管生成作用。bFGF 在体内和体外均能明显促进新生血管形成,趋化各类参与血管形成的细胞,并促进其增殖和迁移,是主要的血管生成因子。(2)损伤修复作用。组织损伤后,局部 bFGF 表达增加,可通过趋化作用使单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、Fb 等向损伤部位聚集,促进肉芽组织生成,促进组织中与损伤修复重建有关的细胞分裂增殖,对组织的损伤修复起至关重要的作用。aFGF 可促进 Fb 等皮肤组织修复相关细胞的增殖和迁移,从而促进创面愈合。其主要机制包括:促有丝分裂活性,主要表现为促进细胞增殖、分裂;非促有丝分裂活性,如减少局部缺血等。aFGF 是多种细胞的有丝分裂原,参与组织修复的多个过程。FGF 促进不同类型创面愈合的证据等级及专家推荐情况见表 1、2。

1.2 EGF

人体中几乎所有的体液、分泌液及大多数组织中都有 EGF。EGF 受体(EGFR)主要表达于 KC,也可表达于其他多种细胞,如 Fb、神经胶质细胞、平滑肌细胞和软骨细胞等。EGF 具有趋化和促分裂作用,主要通过与细胞膜受体结合,在细胞内传递过程中构成复杂的代谢网络,从而控制细胞的代谢、分化等生物学活动。基于多项重要研究结果,专家认为 EGF 可促进多种皮肤创面愈合。EGF 促进不同类型创面愈合的证据等级及专家推荐情况见表 3。

表1 碱性 FGF 促进不同类型创面愈合的 GRADE 证据等级与专家推荐情况及参考文献

创面类型	证据等级	专家推荐情况	参考文献
浅Ⅱ度烧伤创面	高	推荐	4-10
深Ⅱ度烧伤创面	高	推荐	4-13
新鲜外伤创面	中	推荐	4,14-18
供皮区创面	中	可推荐	4,6-7,19,20-22
慢性难愈性创面	中	可推荐	4-5,19,23-28
糖尿病足溃疡创面	中	可推荐	29-31
压疮创面	中	可推荐	32-35
植皮区创面	低	可推荐	36-37
烧伤残余肉芽创面	低	可推荐	4,7,38
烧伤慢性溃疡创面	低	可推荐	38
二氧化碳激光术后创面	低	可推荐	39
放射性皮炎创面	低	可推荐	40

表2 酸性 FGF 促进不同类型创面愈合的 GRADE 证据等级与专家推荐情况及参考文献

创面类型	证据等级	专家推荐情况	参考文献
深Ⅱ度烧伤创面	中	可推荐	41-43
烧伤残余肉芽创面	低	可推荐	44
糖尿病足溃疡创面	低	可推荐	45

表3 EGF 促进不同类型创面愈合的 GRADE 证据等级与专家推荐情况及参考文献

创面类型	证据等级	专家推荐情况	参考文献
浅Ⅱ度烧伤创面	中	可推荐	46-58
深Ⅱ度烧伤创面	中	可推荐	46-60
供皮区创面	中	可推荐	46-50
烧伤残余肉芽创面	中	可推荐	47,49-50,52
糖尿病足溃疡创面	中	可推荐	46,61-67
静脉性溃疡创面	中	可推荐	68-70
二氧化碳激光术后创面	中	可推荐	71-72
植皮区创面	低	可推荐	47
烧伤慢性溃疡创面	低	可推荐	47,52
放射性皮炎创面	低	可推荐	73

1.3 GM-CSF

GM-CSF 是一种具有谱系特异性的细胞因子,其不仅可以通过自分泌的方式促进皮肤修复细胞的增殖,还可以通过介导其他细胞因子发挥促进创面愈合的作用。2008 年之前,GM-CSF 主要为针剂,作为临床全身用药近 15 年,剂量为 $3 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,可连用 7 d 以上,安全性较佳。随后,重组人 GM-CSF(rhGM-CSF)凝胶剂被推出并应用于临床创面治疗。Kaplan 于 1992 年首次报道将 GM-CSF 引入急性皮肤创面治疗,证实创周注射 rhGM-CSF 可促进创面愈合。GM-CSF 参与创面修复的一系列过程,包括活化 T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、KC、内皮细胞、Fb 等,且 GM-CSF 可增强多种创面愈

合必需的细胞的功能,如活化中性粒细胞、单核/巨噬细胞,促进上皮细胞迁移、增殖,调节 Fb 表型等。GM-CSF 促进不同类型创面愈合的证据等级及专家推荐情况见表 4。

表 4 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子促进不同类型创面愈合的 GRADE 证据等级与专家推荐情况及参考文献

创面类型	证据等级	专家推荐情况	参考文献
深Ⅱ度烧伤创面	中	可推荐	74-78
糖尿病足溃疡创面	低	可推荐	79-80
慢性难愈性创面	低	可推荐	81

1.4 PDGF

PDGF 具有广泛的生物学活性,它作用于靶细胞膜上的相应受体,产生一系列生物学效应,在组织修复的生理病理过程中起重要作用,包括趋化炎性细胞和组织修复细胞至创面,促进血管内皮细胞、Fb、平滑肌细胞及上皮细胞进行有丝分裂、增殖,从而促进血管再生、ECM 形成和重建,形成肉芽组织,使创面再上皮化,最终促进创面愈合。PDGF 促进不同类型创面愈合的证据等级及专家推荐情况见表 5。

表 5 血小板源性生长因子促进不同类型创面愈合的 GRADE 证据等级与专家推荐情况及参考文献

创面类型	证据等级	专家推荐情况	参考文献
糖尿病足溃疡创面	中	可推荐	82-84
压疮创面	中	可推荐	85-87
静脉性溃疡创面	低	可推荐	82

2 外用生长因子在皮肤创面的应用方式、剂量、浓度和疗程

外用生长因子作为生物制剂,其应用环境和保存条件要求较高,各种外用生长因子剂型又有所不同,请按照生产厂家药品说明书使用。

专家特别强调:生长因子的使用方法必须根据创面具体情况而定。外用生长因子有效作用于各种创面的前提是清创,其使用前必须去除创面明显的坏死组织,并有效控制创面严重感染。各种生长因子应用方式基本一致,主要包括干粉剂配制所得溶液和凝胶剂。前者溶于注射用水或生理盐水后直接涂抹或采用喷雾器喷洒,或在伤患处覆盖适当大小的纱布,将药液均匀滴加于纱布上;后者在清创后均匀涂于患处,或在患处覆盖适当大小的纱布(内层纱布),将凝胶均匀涂抹于纱布上,常规包扎(外层纱布),如 bFGF^[4-6,8-9,12,15,23,26](证据等级低,可推荐)。各种生长因子的剂量和浓度主要根据生产厂家的说明书而定,见表 6。但是也有文献支持不同的使用方法,如治疗压疮创面时,将 EGF 联合生理盐水湿敷或联合红外线治疗^[91-93](证据等级低,可推荐)。关于使用疗程,专家一致认为:由于生长因子通过快速接触受体发挥作用,每天 1 次或多次应用都是合适的。当然,考虑到临床换药频次,隔天给药也是合理的。此外,由于外用生长因子的目的是促进创面愈合,只要患者经济条件允许,在保持创面清洁的前提下,可以一直使用至创基良好可植皮时或创面愈合。

另有部分补充说明如下。(1)在确保创面清洁的状态下,在一定剂量范围(75 ~ 300 IU/cm²)内,bFGF 均可有效促进创面愈合;当用药剂量不变时,增加用药次数或延长保湿时间,可明显缩短创面愈合时间^[14,21-22](证据等级中,可推荐)。(2)局部外用 rhEGF 的常用剂型包括水剂、乳膏、水凝胶 3 种,其中水凝胶相比于另外 2 种剂型更能促进皮肤创面愈合^[98](证据等级中,可推荐),并可降低换药时患者的疼痛程度以及减少换药工作量^[59](证据等级中,可推荐)。(3)目前生长因子应用于儿童皮肤创

表 6 生长因子应用于皮肤创面的相关参数及参考文献

生长因子	剂型	浓度	常用剂量	频次	参考文献
碱性 FGF	干粉	配制溶液时可调整	150 IU/cm ² 或 1 μg/cm ²	1 次/d 或每 2 天 1 次	4-6,8-9,12-13,15,23,26
	凝胶	2 100 IU/g	150 IU/cm ²	1 次/d	88-89,94-95
酸性 FGF	干粉	配制溶液时可调整,如 1 000 IU/mL	100 IU/cm ²	1 次/d	41-42,44
	干粉或溶液	配制溶液时可调整,如 2 000 IU/mL 或 2.5 ~ 5.0 μg/mL 或 10.0 μg/g	400 IU/cm ² 或 80 mg/cm ²	1 次/d	20,90-92,96-97
EGF	凝胶或乳膏	10 μg/g 或 20 ~ 40 μg/g	1 μg/cm ² 或 50 000 IU/cm ² 或 80 mg/cm ²	1 次/d 或遵医嘱(每 1 ~ 4 天 1 次)	59,65,93,98-100
GM-CSF	干粉	配制溶液时可调整	5 μg/cm ²	1 次/d	101
	凝胶	10 μg/g	1 μg/cm ² 或 10 μg/cm ²	1 次/d	74-77,81
PDGF	干粉	配制溶液时可调整,如 100 μg/mL	10 μg/cm ²	1 次/d	85
	凝胶	10 μg/g	10 μg/cm ²	1 次/d	82-84,86-87

注:GM-CSF 为粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,PDGF 为血小板源性生长因子

面的相关研究较少,综合现有文献报道及专家意见认为,bFGF^[8,13]、aFGF^[88-89]和EGF^[90]可用于儿童烧伤浅、深Ⅱ度创面(证据等级低,可推荐)。

3 外用生长因子在皮肤创面应用的不良反应和注意事项

迄今为止,尚未见各种外用生长因子应用于人体皮肤创面后直接导致的毒性作用或者不良反应^[4,41,43-44,102-103](证据等级低,可推荐)。可能的不良反应包括:局部过敏反应如红肿、瘙痒、一过性疼痛等,停药并去除生长因子后可自行消失。目前尚无研究表明外用生长因子后会加重瘢痕形成,且有学者认为外用生长因子可能减轻瘢痕形成^[60]。

相关注意事项如下。(1)对于孕妇、哺乳期妇女、儿童、老年人(>65岁)等人群,尚缺乏充足安全性研究报告。(2)外用生长因子应用的前提是彻底清创,形成清洁或可能污染创面;污染、感染创面不宜使用。(3)创周炎症反应严重、渗出明显的创面不建议外用生长因子。(4)外用生长因子应用的剂量为100~1 000 IU/cm²时均有效,且目前资料支持剂量效应。(5)在临床可行条件下,外用生长因子应用的频次一般不低于1次/d。(6)外用生长因子使用的时间可持续到创面愈合或创基良好适宜植皮时。(7)创面愈合不同阶段和不同情况联用多种生长因子的有效性有待更多证据证实;目前文献报道提示,联合应用多种生长因子可能有助于创面修复,但必须平衡患者获益与成本。(8)当前资料显示,外用生长因子与其他治疗手段,如藻酸盐敷料、VSD等联合应用,可以加速创面愈合,但应考虑外用生长因子的剂量效应,且仍需大量的临床观察验证。(9)联合应用中,避免与影响蛋白活性的溶剂(如乙醇溶液、过氧化氢溶液等)和重金属制剂(如银离子产品等)合用,以防止降低生长因子功效。(10)由于生长因子可促进肿瘤细胞增殖生长,因此禁用于癌性创面;其他禁用创面包括恶病质患者的皮肤创面或恶性溃疡创面。

《皮肤创面外用生长因子的临床指南》编写组

顾问:解放军总医院付小兵 海军军医大学长海医院夏照帆

执笔:浙江大学医学院附属第二医院韩春茂 解放军广州总医院程飏
专家组(单位名称及姓名以拼音排序):安徽医科大学第一附属医院徐庆连,北京积水潭医院张国安,广东省人民医院陈华德、赖文,广州市红十字会医院李孝建,哈尔滨市第五医院李宗瑜,海军军医大学长海医院唐洪泰,解放军第三〇九医院贾赤宇,解放军兰州总医院刘毅,解放军广州总医院程飏,解放军总医院第一附属医院杨红明、姚咏明,空军军医大学西京医院胡大海,昆明医科大学附属儿童医院付

晋凤,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院黄跃生、罗高兴、彭毅志,南昌大学第一附属医院郭光华、张红艳,南京大学医学院附属鼓楼医院谭谦,山东大学附属省立医院王一兵,山西省烧伤救治中心雷晋,上海交通大学医学院附属瑞金医院邹京宁、陆树良,深圳市第二人民医院范锐锬,无锡市第三人民医院吕国忠,武汉大学同仁医院暨武汉市第三医院谢卫国,浙江大学医学院附属第二医院韩春茂,郑州市第一人民医院牛希华,中南大学湘雅医院黄晓元、张丕红,中山大学第一附属医院刘旭盛、祁少海、吴军

支持组:浙江大学医学院附属第二医院吴攀、李琼、郭松雪、王新刚、柳丰萍、有传刚、任海涛、潘选良、胡行

组织协调组:陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院《中华烧伤杂志》编辑部

参考文献

- [1] 孙晓芳,谢挺. 创面修复中生长因子研究及临床干预新进展[J]. 创伤外科杂志,2016,18(3):190-193. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2016.03.023.
- [2] 陈耀龙,姚亮,Norris S,等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(12):1401-1404. DOI: 10.7507/1672-2531.20130240.
- [3] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(9):985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.09.002.
- [4] 王世岭,崔晓林,付小兵,等. 重组人碱性成纤维细胞生长因子治疗烧伤及皮肤损伤的临床研究[J]. 中华创伤杂志,1999,15(3):196-199. DOI: 10.3760/j.issn:1001-8050.1999.03.011.
- [5] 张琛,洪树伟,顾翠,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗Ⅱ度烧伤创面的临床观察[J]. 中华烧伤杂志,2001,17(4):246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2001.04.025.
- [6] 李校坤,洪岸,许华,等. 基因重组牛碱性成纤维细胞生长因子促进创面愈合的临床研究[J]. 暨南大学学报(医学版),2002,23(2):22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2002.02.006.
- [7] 李宗瑜,黄丽滨,杨心波,等. 碱性成纤维细胞生长因子在烧伤创面的应用[J]. 第二军医大学学报,2004,25(3):封三.
- [8] 刘燕,傅跃先. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子促进儿童Ⅱ度烧伤创面的愈合[J]. 儿科药理学杂志,2005,11(4):20-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-108X.2005.04.009.
- [9] Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns[J]. Lancet, 1998,352(9141):1661-1664. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01260-4.
- [10] 叶兰萍,马建勋. 贝复济对Ⅱ度烧伤患者皮肤创面和大关节活动度的疗效观察[J]. 中国临床康复,2002,6(4):543. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2002.04.050.
- [11] 柳晖,陈武鹏,徐华,等. EGF和bFGF联合应用治疗深Ⅱ度烧伤患者早期创面的效果[J]. 广东医学,2009,30(5):800-801. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2009.05.056.
- [12] 聂开瑜,李鹏程,曾雪琴,等. bFGF联合局部氧疗促进烧伤创面愈合的临床观察[J]. 中国修复重建外科杂志,2010,24(6):643-646.
- [13] Hayashida K, Akita S. Quality of pediatric second-degree burn wound scars following the application of basic fibroblast growth factor: results of a randomized, controlled pilot study[J]. Ostomy Wound Manage, 2012,58(8):32-36.
- [14] 姚越苏,费存恩,李祖成,等. 不同剂量重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗创面的比较[J]. 中华烧伤杂志,2001,17(1):10-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2001.01.

- 003.
- [15] 胡亚兰,郭树忠,鲁开化,等. bFGF 在面部皮肤擦伤治疗中的应用[J]. 中国美容医学,2001,10(2):114-115. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-6455. 2001. 02. 011.
- [16] 宋鹏宇,薛斌,丁云鹏,等. 腹部术后切口愈合不良的 3 种不同方法疗效比较[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(11):1400-1401. DOI: 10.3969/j. issn. 0253-3626. 2011. 11. 035.
- [17] 赵志青,景在平,包俊敏,等. 碱性成纤维细胞生长因子在血管外科手术切口愈合中的作用[J]. 中华普通外科杂志,2001,16 增刊:27-28.
- [18] 陈文君,汪湛,杨卫东,等. 外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子喷雾剂治疗颌面部软组织擦伤的疗效[J]. 临床医学,2011,31(10):37-38. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-3548. 2011. 10. 019.
- [19] 付小兵,沈祖尧,陈玉林,等. 碱性成纤维细胞生长因子与创面修复——1024 例多中心对照临床试验结果[J]. 中国修复重建外科杂志,1998,12(4):209-211.
- [20] 陈强,李建兵,姚建民,等. 碱性成纤维细胞生长因子对取皮创面的临床治疗观察[J]. 实用美容整形外科杂志,2001,12(6):302-304. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7040. 2001. 06. 008.
- [21] 吴继炎,傅智慧,陈武荣,等. 碱性成纤维细胞生长因子在供皮区创面愈合中的疗效观察[J]. 实用医学杂志,2003,19(10):1145-1146. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725. 2003. 10. 036.
- [22] 王琦,胡强,刘丹丹. bFGF 不同用药方法对供皮区愈合的疗效研究[J]. 四川医学,2010,31(2):214-215. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-0501. 2010. 02. 032.
- [23] 付小兵,沈祖尧,郭振荣,等. 碱性成纤维细胞生长因子加速慢性难愈合创面愈合[J]. 中国修复重建外科杂志,2002,115(3):331-335.
- [24] 荣志东,王凌峰,巴特. 碱性成纤维细胞生长因子在难愈合感染性创面中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(6):580-582. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-1358. 2012. 06. 014.
- [25] 潘德标,叶冠雄,吴成军,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子与磺胺嘧啶银霜联合应用对慢性难愈性创面愈合过程的修复效应[J]. 温州医科大学学报,2014,44(4):294-296. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-9400. 2014. 04. 014.
- [26] Fu X, Shen Z, Guo Z, et al. Healing of chronic cutaneous wounds by topical treatment with basic fibroblast growth factor[J]. Chin Med J (Engl), 2002,115(3):331-335.
- [27] 乐嘉芬,蒋荆华,吴娟. 碱性成纤维细胞生长因子对糖尿病烧伤难愈创面修复的影响[J]. 同济医科大学学报,2000,29(6):545-546. DOI: 10.3870/j. issn. 1672-0741. 2000. 06. 021.
- [28] 陈千益,欧敬民,忻卫平,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合藻酸盐敷料治疗老年人慢性溃疡创面[J]. 现代医学,2011,39(4):412-416. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-7562. 2011. 04. 007.
- [29] 郑宏庭,方芳,陈卫,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足:随机对照疗效观察[J]. 中国临床康复,2004,8(30):6564-6565. DOI: 10.3321/j. issn:1673-8225. 2004. 30. 012.
- [30] Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Care, 1995,18(1):64-69.
- [31] Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer[J]. Eur J Dermatol, 2009,19(5):461-468. DOI: 10.1684/ejd. 2009. 0750.
- [32] 张诚,杨金存,冯永强,等. 联合 bFGF 的负压创面治疗技术在难治性压力性溃疡治疗中的应用[J]. 中华医学杂志,2012,92(40):2862-2864. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2012. 40. 016.
- [33] Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores[J]. Ann Surg, 1992,216(4):401-406; discussion 406-408.
- [34] Ohura T, Nakajo T, Moriguchi T, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor on pressure ulcers: case-control pairing study using a new evaluation method[J]. Wound Repair Regen, 2011,19(5):542-551. DOI: 10.1111/j. 1524-475X. 2011. 00726. x.
- [35] Robson MC, Hill DP, Smith PD, et al. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response[J]. Ann Surg, 2000,231(4):600-611.
- [36] 甘立强,傅跃先. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子对儿童刃厚植皮创面愈合的影响[J]. 儿科药理学杂志,2005,11(6):19-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-108X. 2005. 06. 010.
- [37] 何学科,曾小华. 贝复济在取中厚皮供皮区断层自体刃厚皮片回植术中的应用[J]. 实用临床医学,2008,9(3):65-66. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-8194. 2008. 03. 030.
- [38] 何黎,刘慧惠,徐延华,等. 碱性成纤维细胞生长因子治疗皮肤创面 65 例[J]. 中华创伤杂志,2000,16(3):135. DOI: 10.3760/j. issn:1001-8050. 2000. 03. 026.
- [39] 张淑花,韩春玉. 碱性成纤维细胞生长因子治疗 CO₂ 激光术后创面愈合疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志,2001,34(5):342. DOI: 10.3760/j. issn:0412-4030. 2001. 05. 048.
- [40] 戴晓波. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗 II 度急性放射性皮炎[J]. 重庆医科大学学报,2001,26(3):337,379. DOI: 10.3969/j. issn. 0253-3626. 2001. 03. 040.
- [41] Ma B, Cheng DS, Xia ZF, et al. Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site[J]. Wound Repair Regen, 2007,15(6):795-799. DOI: 10.1111/j. 1524-475X. 2007. 00307. x.
- [42] 崔福磊,徐启文,郑洪卫. 酸性成纤维细胞生长因子治疗中小面积深 II° 烧伤创面[J]. 中国血液流变学杂志,2012,22(2):291,300. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-881X. 2012. 02. 038.
- [43] 柴家科,孙永华,夏照帆,等. 酸性成纤维细胞生长因子治疗深 II 度烧伤的多中心随机对照临床试验[J]. 中国药师,2015,18(4):589-591. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2015. 04. 019.
- [44] 张九恒,徐启文,章发辉. 酸性成纤维细胞生长因子治疗烧伤残余创面的应用[J]. 中国血液流变学杂志,2012,22(2):292-293. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-881X. 2012. 02. 039.
- [45] 刘风华,姜在吻,杨军,等. 人酸性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足溃疡 23 例[J]. 中国中西医结合外科杂志,2004,10(6):424-425. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-6948. 2004. 06. 007.
- [46] 黎洪棉,梁自乾,蒙诚跃,等. 重组人表皮生长因子对 4 种创面的疗效[J]. 中国新药杂志,2004,13(11):1048-1050. DOI: 10.3321/j. issn:1003-3734. 2004. 11. 030.
- [47] 王世岭,郭振荣,周亮,等. 重组人表皮生长因子对促进烧伤创面的愈合作用[J]. 中国临床药理学杂志,1998,14(3):150-154. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821. 1998. 03. 007.
- [48] 李迟,于东宁,覃凤均,等. 烧伤创面应用生皮素治疗的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志,2001,17(1):27-30. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-6821. 2001. 01. 007.
- [49] 周亮,王世岭,马建丽,等. 重组人表皮生长因子治疗烧伤 100 例[J]. 中国新药杂志,2000,9(6):399-401. DOI: 10.

- 3321/j. issn:1003-3734. 2000. 06. 016.
- [50] 周亮, 王世岭, 马建丽, 等. 重组人表皮生长因子外用治疗烧伤创面的多中心研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(5): 337-340. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-7669. 2001. 05. 005.
 - [51] 郭杏, 谭美云, 郭力, 等. 重组人 EGF 对老年 II 度烧伤创面修复的临床研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(4): 462-464.
 - [52] 李晓芳, 赵柏程, 钱利, 等. 重组人表皮生长因子治疗烧伤创面的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(17): 2683-2685. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2005. 17. 041.
 - [53] 彭文要, 余继超, 舒惠恺. 重组人表皮生长因子对促进 II 度烧伤创面愈合的作用[J]. 广东医学, 2002, 23(1): 75-76. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9448. 2002. 01. 037.
 - [54] 谭嘉韬, 张兵, 郁丽云, 等. 重组人表皮生长因子促进 II 度烧伤创面愈合的作用[J]. 实用医学杂志, 2001, 17(9): 872-873. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2001. 09. 044.
 - [55] 王建华, 李菊成, 吴小云, 等. 表皮生长因子对创面修复作用的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(5): 296-297. DOI: 10. 3321/j. issn:1001-5213. 2001. 05. 023.
 - [56] 刘旭盛, 黄跃生, 王甲汉, 等. 烧伤创面处理方法的改进与提高治愈率的关系[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(12): 1197-1200. DOI: 10. 3321/j. issn:1000-5404. 2000. 12. 032.
 - [57] 梁自乾, 黎洪棉, 蒙诚跃, 等. 重组人表皮生长因子对女性面部 II 度烧伤创面修复的临床观察[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(10): 812-814. DOI: 10. 3321/j. issn:1003-3734. 2006. 10. 018.
 - [58] 衣承东, 陈玉林, 韦多, 等. 重组人表皮细胞生长因子对 II 度烧伤创面愈合的促进作用[J]. 第二军医大学学报, 1998, 14(6): 350-352.
 - [59] 王震, 葛良鹏, 荣新洲, 等. 辐照猪皮与重组人表皮生长因子凝胶治疗小面积 II 度烧伤的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(1): 71-73. DOI: 10. 16016/j. 1000-5404. 2010. 01. 025.
 - [60] 王光毅, 夏照帆, 朱世辉, 等. 应用表皮生长因子治疗深 II 度烧伤创面的远期临床疗效观察[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(3): 167-168. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2003. 03. 012.
 - [61] 张祥运, 丁晓斌, 林秀峰, 等. 重组人表皮生长因子联合硫辛酸治疗糖尿病足的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4147-4149. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2016. 29. 38.
 - [62] 魏立民, 孙素芬, 宋光耀, 等. 重组人表皮生长因子联合含银敷料治疗中重度糖尿病足溃疡的疗效及安全性观察[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5C): 1637-1639. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2011. 15. 004.
 - [63] Afshari M, Larijani B, Fadayee M, et al. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers[J]. Therapy, 2005, 2(5): 759-765. DOI: 10. 1586/14750708. 2. 5. 759.
 - [64] Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial[J]. Wound Repair Regen, 2014, 22(4): 497-503. DOI: 10. 1111/wrr. 12187.
 - [65] Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1856-1861.
 - [66] 宋瑞捧, 沈珂珂, 马豪莉, 等. 表皮生长因子联合银离子敷料治疗糖尿病足感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(16): 4033-4035. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2014-133601.
 - [67] 刘克辉, 许力军, 王玲. 金因肽局部治疗糖尿病皮肤感染的临床观察[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1535-1536. DOI: 10. 3321/j. issn:1001-1978. 2005. 12. 035.
 - [68] 薛莲, 陆民, 冯刘红, 等. 重组人表皮细胞生长因子治疗下肢静脉郁积性溃疡的研究[J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(2): 124-125. DOI: 10. 3760/j. issn: 1001-9030. 1998. 02. 014.
 - [69] Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers[J]. J Dermatol Surg Oncol, 1992, 18(7): 604-606.
 - [70] Doerler M, Eming S, Dissemond J, et al. A novel epidermal growth factor-containing wound dressing for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers[J]. Adv Skin Wound Care, 2014, 27(10): 456-460. DOI: 10. 1097/01. ASW. 0000451942. 39446. e2.
 - [71] 余文林, 刘春利. 重组人表皮生长因子促进太田痣激光治疗创面愈合的作用[J]. 广东医学, 2003, 24(3): 270-271. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9448. 2003. 03. 023.
 - [72] 梅梅, 郑志菊, 张小华, 等. 重组人表皮生长因子促进创面愈合的临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(3): 237. DOI: 10. 3760/j. issn:0412-4030. 2002. 03. 034.
 - [73] 李素艳, 高黎, 殷蔚伯, 等. 金因肽对急性放射性黏膜炎及皮炎的作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2002, 11(1): 30-32. DOI: 10. 3760/j. issn:1004-4221. 2002. 01. 009.
 - [74] Yan H, Chen J, Peng X. Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor hydrogel promotes healing of deep partial thickness burn wounds[J]. Burns, 2012, 38(6): 877-881. DOI: 10. 1016/j. burns. 2012. 02. 001.
 - [75] Zhang L, Chen J, Han C. A multicenter clinical trial of recombinant human GM-CSF hydrogel for the treatment of deep second-degree burns[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(5): 685-689. DOI: 10. 1111/j. 1524-475X. 2009. 00526. x.
 - [76] Chi YF, Chai JK, Luo HM, et al. Safety of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in healing pediatric severe burns[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(1): 2735-2741. DOI: 10. 4238/2015. March. 31. 3.
 - [77] 王志勇, 张勤, 廖镇江, 等. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对深 II 度烧伤创面的治疗作用[J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(2): 107-110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2008. 02. 009.
 - [78] Yuan L, Minghua C, Feifei D, et al. Study of the use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor hydrogel externally to treat residual wounds of extensive deep partial-thickness burn[J]. Burns, 2015, 41(5): 1086-1091. DOI: 10. 1016/j. burns. 2014. 12. 004.
 - [79] 邱学文, 王甲汉, 杨磊, 等. 烧伤后残余创面外用 rhGM-CSF 与 rhEGF 治疗的疗效比较[J]. 广东医学, 2013, 34(6): 956-958. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9448. 2013. 06. 052.
 - [80] 史成文. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶治疗烧伤后残余创面 55 处[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(7): 882-883. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2012. 07. 053.
 - [81] Huang G, Sun T, Zhang L, et al. Combined application of alginate dressing and human granulocyte-macrophage colony stimulating factor promotes healing in refractory chronic skin ulcers[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6): 1772-1776. DOI: 10. 3892/etm. 2014. 1652.
 - [82] Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers[J]. J Vasc Surg, 1995, 21(1): 71-78; discussion 79-81.
 - [83] Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel[J]. Am J Surg, 1998, 176(Suppl 2A): S74-79.
 - [84] Jaiswal SS, Gambhir RP, Agrawal A, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet derived growth factor on wound healing in patients with chronic diabetic lower limb ulcers[J]. Indian J Surg, 2010, 72(1): 27-31. DOI: 10. 1007/s12262-010-0005-8.
 - [85] Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM, et al. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-bb in the

- treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers[J]. Arch Surg, 1994, 129(2):213-219.
- [86] Rees RS, Robson MC, Smiell JM, et al. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Wound Repair Regen, 1999, 7(3):141-147.
- [87] Robson MC, Phillips LG, Thomason A, et al. Platelet-derived growth factor bb for the treatment of chronic pressure ulcers[J]. Lancet, 1992, 339(8784):23-25.
- [88] 张敏. 外用重组人酸性成纤维细胞生长因子在儿童烧伤及愈合不良创面中的疗效研究[J]. 中外医疗, 2014(29):29-30. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-0742. 2014. 29. 015.
- [89] 刘玉昌, 刘建宁, 李亚洲. 重组人酸性成纤维细胞生长因子促进儿童创面愈合的多中心、开放性随机对照试验[J]. 中国药师, 2015, 18(1):77-79. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2015. 01. 024.
- [90] 郑中柱, 刘杰锋, 谢卫国, 等. 重组人表皮细胞生长因子在小儿Ⅱ度烧伤创面的应用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2003, 32(6):667-668. DOI: 10.3870/j. issn. 1672-0741. 2003. 06. 032.
- [91] 李文锦, 邓亮. 重组人表皮生长因子外用溶液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液治疗压疮的临床疗效[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(18):1517-1519.
- [92] 曾海涓. 重组人表皮生长因子与生理盐水湿敷对脑卒中患者Ⅱ~Ⅲ期压疮疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(3):292-293. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9771. 2011. 03. 032.
- [93] 张晓霞, 李华琼, 徐蓓蓓, 等. 重组人表皮生长因子凝胶联合红外线治疗压疮的疗效观察[J]. 中华护理杂志, 2009, 44(10):937-938. DOI: 10.3761/j. issn. 0254-1769. 2009. 10. 024.
- [94] 徐风瑞, 何明武, 杨帆. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子促进烧伤创面愈合效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(1A):35-36. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2016. 01. 019.
- [95] 刘族安, 夏照帆, 唐洪泰, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶对烧伤创面的疗效研究[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(11):1270-1271. DOI: 10.3321/j. issn:0258-879X. 2004. 11. 038.
- [96] 汤拥军, 张弛, 柳原, 等. 重组人表皮细胞生长因子加利福平油纱治疗烧伤残余创面的观察[J]. 广东医学, 2009, 30(11):1730-1732. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-9448. 2009. 11. 061.
- [97] 廖毅, 郭力, 丁尔英, 等. 重组人表皮细胞生长因子治疗烧伤创面研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2003, 17(4):301-302.
- [98] 王世岭, 邓诗琳, 马建丽, 等. 不同剂型重组人表皮生长因子对烧伤创面愈合作用比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(1):12-14. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-6821. 2002. 01. 003.
- [99] 王世岭, 马建丽, 周亮, 等. 重组人表皮生长因子软膏对烧伤患者血清表皮生长因子浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(3):174-177. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-6821. 2003. 03. 004.
- [100] 王世岭, 马建丽, 柴家科, 等. 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. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821. 2003. 03. 005.
- [101] Jaschke E, Zubernig A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers[J]. Int J Dermatol, 1999, 38(5):380-386.
- [102] 王世岭, 周亮, 马建丽, 等. 外用重组人表皮生长因子对健康人体及烧伤患者不良反应试验[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(1):34-36. DOI: 10.3321/j. issn:1003-3734. 2000. 01. 013.
- [103] 王世岭, 周亮, 李利根, 等. 重组人表皮生长因子软膏治疗烧伤创面的安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(4):268-271. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-6821. 2001. 04. 007.

(收稿日期:2017-10-26)

(本文编辑:贾津津)

本文引用格式

中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 皮肤创面外用生长因子的临床指南[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(12):721-727. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2017. 12. 001.

· 科技快讯 ·

脑部电击伤不同结局的磁共振成像特征

电击伤可造成神经系统的损伤,临床可表现为急性损伤或迟发性损伤,损伤机制包括电热效应、非热损伤及电流效应等。一名20岁男子脑部遭受400 V电击伤(电流70 A)后,当即出现了意识丧失及心脏骤停,复苏成功。入院后出现癫痫及脑水肿,伤后15 d死亡。入院后第3、6天,CT检查显示患者脑皮质及脑白质低密度损伤及脑组织水肿。入院1周行磁共振成像(MRI)扫描,横断面T₁加权成像和弥散加权成像(DWI)显示脑白质弥漫增强;T₂加权成像和液体衰减反转恢复序列成像显示大脑皮层持续水肿,提示脑皮质坏死及脑白质细胞毒性水肿;DWI的表面弥散系数显示双侧大脑半球白质细胞毒性水肿。综上,MRI能够对电击伤后中枢神经系统的非热损伤和缺氧脑损伤进行鉴别,对脑部电击伤后中枢神经系统损伤的预后进行评估。早期对脑部电击伤患者行MRI检查可明确损伤性质,以便进行有效干预,改善脑部电击伤患者的预后。

李泽,编译自《Burns》,2017,DOI:10.1016/j.burns.2017.03.012;谢卫国,审校