

褐藻寡糖液体敷料对创面愈合的影响：多中心临床试验

周丽娟¹ 郑仕清² 洪旭东¹ 陈继秋³ 陈爱芬¹ 通讯作者

(¹中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院烧伤整形科；²中国人民解放军联勤保障部队第九二八医院烧伤整形科；³中国人民解放军海军军医大学第一附属医院烧伤科)

摘要：目的：通过 3 个创面治疗中心对含有褐藻寡糖成分的液体敷料开展临床试验，探索其对创面愈合的影响。方法：体外实验比较含有褐藻寡糖成分的液体敷料成膜性和阻菌性。入组 2022 年 6 月 1 日-2022 年 8 月 31 日在 3 个创面治疗中心就诊的损伤未累及皮肤全层的急性创面患者，随机分为 2 组，使用含有褐藻寡糖成分的液体敷料换药作为实验组，使用生理盐水换药作为对照组。每 2 日换药 1 次，分别在首次换药后第 6 天和第 12 天计算创面愈合率，换药前、换药后立即、换药后 1 小时取创面分泌物行细菌培养，并在换药前采用 16S rRNA 技术检测菌群结构。创面愈合后 2 月，根据温哥华瘢痕评分量表 (Vancouver Scar Scale, VSS) 评估瘢痕增生情况。结果：实验组敷料体外能形成物理屏障，阻菌性达到 65.16 ± 4.62%，对照组生理盐水无法成膜，也不具有阻菌性。多中心共入组 51 例患者，其中实验组入组 27 例，对照组入组 24 例。实验组在首次换药后第 6 天和第 12 天创面愈合率分别为 34.08 ± 4.80%、83.58 ± 6.15%，明显高于对照组的 29.91 ± 4.45%、75.85 ± 5.44%，P < 0.05。实验组创面愈合时间为 18.89 ± 3.34 天，明显短于对照组的 22.17 ± 3.77 天，P < 0.05。首次换药后第 6 天和第 12 天实验组换药前、换药后立即、换药后 1 小时创面细菌培养阳性率均明显低于对照组的，P < 0.05。首次换药后第 12 天实验组和对照组创面菌群结构具有显著差异。创面愈合后 2 月，实验组瘢痕评分为 1.85，明显低于对照组的 3.08，P < 0.05。结论：含有褐藻寡糖的液体敷料具有促进创面愈合、减少创面细菌载量、改善创面菌群结构、减少瘢痕增生的作用，是临床治疗创面的新选择。

引言

创面在日常生活和工作中较为常见，尤其是工业和交通的发展，使得创伤、烧伤等创面的发病率居高不下。创面的形成，导致局部屏障的缺失，外界环境或创面周围环境对创面局部会产生不可预知的影响^[1,2]。为创面提供临时屏障并调控和维持创面局部微环境是创面愈合的必须条件，一旦微环境失衡，将对创面愈合带来不利影响，如创面感染、瘢痕增生等^[3,4]。

褐藻寡糖是褐藻胶裂解而成的低聚糖^[5]，具有一定的增稠、成膜等理化特性，且性能优于裂解前的褐藻胶，尤其是成膜性和体感。目前临床上已有数款以褐藻寡糖为主要成分的液体敷料应用，其可通过冲洗作用减少创面细菌载量，并在创面局部成膜，构建物理屏障，维持局部微环境，进而促进创面愈合^[6]。

本研究通过多中心临床试验，探索褐藻寡糖为主要成分的液体敷料对创面愈合的影响。

方法和材料

1. 液体敷料：采用自湖南创复佳生物科技有限公司生产的无菌液体敷料作为研究对象，注册证号为“湘械注准 2022141910”，主要成分为褐藻寡糖和海藻酸钠。

2. 成膜性：使用喷头向载玻片上喷洒，确保载玻片喷洒部位完全覆盖，放入恒温干燥箱，40℃干燥 2 小时，取出后观察载玻片上是否形成完整的薄膜。

3. 阻菌性：制备浓度为 10⁶cfu/ml 的细菌悬液 (OD600 测量值为 1 时，稀释 1000 倍后使用) 4℃冰箱备用。使用喷头向培养基上喷洒 4-5 喷，确保液体完全覆盖培养基，常温放置 2 小时，备用。培养基常规涂抹菌悬液，35℃培养 2 小时，取出培养基，倒置于前述喷洒液体的培养基上，使涂布细菌面与喷洒液体面直接接触。35℃培养 24 小时，观察喷洒液体面是否有细菌生长。喷洒未裂解的褐藻胶作为阳性对照组，未喷洒任何液体的作为阴性对照组。计算并比较各组培养基上细菌分布面积占比即为阻菌性大小。

4 临床试验

4.1 入组标准：①2022 年 6 月 1 日-2022 年 9 月 30 日创面形成后 48 小时内首次就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院烧伤整形科、中国人民解放军联勤保障部队第九二八医院烧伤整形科、中国人民解放军海军军医大学第一附属医院的创面患者；② 18-60 岁之间，性别不限；③一般状况良好，无中高风险高血压、截瘫等慢性疾病；④无可能影响创面愈合的基础疾病，如血糖控制不良的糖尿病等；⑤创面面积 2cm*2cm~5cm*5cm；⑥损伤深度为累及部分真皮层，但未累及全层；⑦致病因素为烧伤或创伤；⑧依从性较好，能在创面愈合后 2 月至医院随访。

4.2 分组：通过随机数表法进行分组，分为实验组和对照组。

评估分组患者基本信息及病情基本信息是否有差异。实验组换药过程为：无菌液体敷料冲洗创面，距离创面 15cm 使用喷头向创面均匀喷洒无菌液体敷料 (每个部位 3-5 喷)，无菌液体敷料湿润无菌纱布后湿敷 10 分钟，去除纱布，凡士林纱布覆盖，无菌纱布覆盖，绷带包扎，每 2 天换药 1 次。对照组除使用无菌生理盐水冲洗、喷洒和湿敷，其他操作与实验组一致。

4.3 创面愈合相关指标：首次换药记录创面面积，记 S₀，首次换药后第 6 天、12 天记创面面积 S₁，计算创面愈合率，计算公式为：创面愈合率 (%) = (S₀-S₁)/S₀*100%。在换药前、换药后立即、换药后 1 小时取创面分泌物型细菌培养，并对换药前的创面分泌物型 16S rRNA 检测^[7]，分析菌群结构。记录创面愈合时间。比较实验组和对照组创面愈合相关指标。

4.4 愈合质量相关指标：创面愈合后 2 月，随访，根据 VSS 评估瘢痕，评估项目包括色泽、血管、柔软度、厚度及总分。评估标准见表 1。

表 1 瘢痕指标评估标准

项目	评分标准
色泽	0分:瘢痕颜色与相邻身体正常部位皮肤颜色近似 1分:轻微粉红色 2分:混合色泽 3分:色泽较深
血管	0分: 瘢痕颜色与身体正常部位近似 1分:粉红色局部血供略高 2分:红色局部血供明显增高 3分:紫色或深红色血供丰富
柔软性	0分:正常 1分:柔软(在最小阻力下皮肤能变形) 2分:柔顺,可弯曲(在压力下能变形) 3分:硬(手压时无弹性,呈块状) 4分:组织呈条索状
厚度	5分:挛缩畸形(永久性短缩导致功能障碍) 0分:和周围正常皮肤同等高度 1分:高于正常皮肤 ≤2mm 2分: >2mm, ≤5mm 3分: 高出正常皮肤 5mm 以上

注：0 级锁评定项目均需与身体其他部位的皮肤对比进行。分数越高说明瘢痕情况越严重，反之，则影响程度越小。

1. 统计学分析

数据表示为平均值 ± 标准差。使用 SPSS 软件 (27.0 版; IBM Corp., Armonk, NY, USA) 对所有数据进行统计分析，如果数据

为正态分布, 则使用随机样本 t 检验; 否则, 使用随机样本的 Wilcoxon 符号秩和检验。P<0.05 表示有统计学意义的差异。

结果:

1. 无菌液体敷料成膜性和阻菌性: 无菌液体敷能形成肉眼可见的物理屏障, 而生理盐水无法在载玻片上形成肉眼可见的物理屏障。无菌液体敷料具有一定阻菌性, 使用后培养基内细菌生长面积减少 $65.16 \pm 4.62\%$, 而生理盐水无法减少培养基内细菌生长面积。具体见图 1。

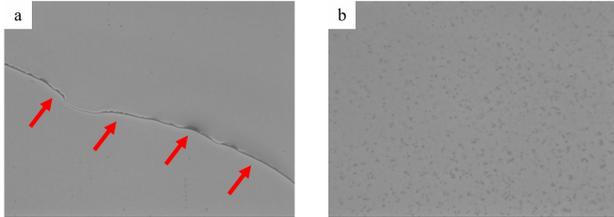


图 1. 无菌液体敷料的成膜性 (红色箭头标注成膜边界)。

2. 患者基本信息

本次研究共入组 51 例患者, 实验组 27 例, 对照组 24 例。患者基本信息无明显差异, $P > 0.05$, 具体见表 2。

表 2 患者基本信息

	实验组	对照组	P 值
年龄 (岁)	38.19 ± 12.84	41.54 ± 10.07	> 0.05
性别			
男	14	13	> 0.05
女	13	11	
创面面积 (cm ²)	16.74 ± 4.63	16.10 ± 4.48	> 0.05
创面部位			
头面部	2	2	
上肢	10	9	> 0.05
下肢	6	5	
躯干	9	8	
致伤因素			
烧伤	10	9	> 0.05
创伤	17	15	
有基础疾病	4	4	> 0.05

3. 创面愈合指标

实验组在第 6 天和第 12 天创面愈合率分别为 $34.08 \pm 4.80\%$ 、 $83.58 \pm 6.15\%$, 对照组在第 6 天和第 12 天创面愈合率分别为 $29.91 \pm 4.45\%$ 、 $75.85 \pm 5.44\%$, 实验组均明显高于对照组, $P < 0.05$ 。实验组愈合时间为 18.89 ± 3.34 天, 明显短于对照组的 22.17 ± 3.77 天, $P < 0.05$ 。实验过程中未出现过敏等不良反应。实验组创面愈合大体照片见图 2。

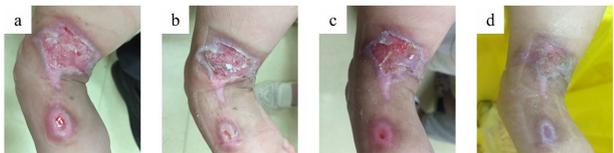


图 2. 实验组创面愈合大体照片。a. 儿童患者, 右下肢踝关节周围烧伤创面, 烧伤后 48 小时就诊。b. 入组实验组, 治疗 2 天。c. 治疗 10 天。d. 治疗 20 天后, 创面完全愈合, 无明显瘢痕增生。

4. 创面感染指标

第 6 天和第 12 天实验组换药前、换药后、换药后 1 小时创面分泌物培养阳性率均明显低于对照组, $P < 0.05$, 各阶段阳性率及培养结果见表 3。

表 3-1. 创面分泌物培养阳性率 (%)

	第 6 天		第 12 天	
	实验组 (n=27)	对照组 (n=24)	实验组 (n=27)	对照组 (n=24)
换药前	18.52*	33.33	14.81*	25.00
换药后立即	3.70*	29.17	3.70*	16.67

换药后 1 小时	11.11*	33.33	7.41*	16.67
----------	--------	-------	-------	-------

*与对照组有显著差异, $P < 0.05$ 。

表 3-2. 创面分泌物培养结果 (例)

	第 6 天						第 12 天					
	换药前	换药后立即	换药后 1h	换药前	换药后立即	换药后 1h	换药前	换药后立即	换药后 1h	换药前	换药后立即	换药后 1h
金黄色葡萄球菌	2	4	1	3	2	4	3	3	1	2	1	2
鲍曼不动杆菌	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1
肺炎克雷伯菌	0	1	0	1	0	1	0	2	0	0	1	0
铜绿假单胞菌	1	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1
大肠埃希菌	1	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
其他	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

16S rRNA 检测提示, 换药 12 天后, 实验组创面菌群结构与对照组产生明显差异, $P < 0.05$, 但实验组菌群结构与正常皮肤菌群结构更相似。具体见图 3。

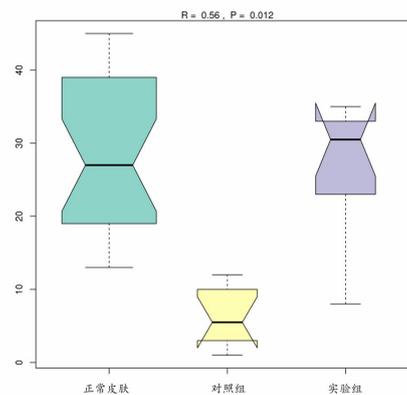


图 3. 换药 12 天后创面菌群结构变化。

5. 瘢痕评分

VSS 评分中, 实验组的瘢痕色泽、血管、柔软度、厚度及总分均明显低于对照组, $P < 0.05$ 。具体评分见表 4。

表 4 瘢痕评分

	实验组	对照组
色泽	$0.67 \pm 0.62^*$	1.08 ± 0.72
血管	$0.37 \pm 0.56^*$	0.67 ± 0.70
柔软度	$0.74 \pm 0.59^*$	1.04 ± 0.69
厚度	$0.07 \pm 0.27^*$	0.29 ± 0.46
总分	$1.85 \pm 1.17^*$	3.08 ± 1.59

*与对照组有显著差异, $P < 0.05$ 。

讨论

褐藻胶具有良好的生物安全性^[8,9], 并能成膜, 为创面提供物理屏障, 但高分子量的褐藻胶制备溶液理化性状较差, 粘度较高, 会导致体感不佳, 并在使用后出现明显残留, 甚至可能形成占位, 阻碍创面愈合。褐藻寡糖是褐藻胶裂解产物, 裂解后分子量较小, 故所形成的溶液黏度较低, 既能通过成膜作用在创面形成物理屏障维持创面局部环境, 相对于褐藻胶更有利于创面愈合。

本项目针对市场化的以褐藻寡糖为主要成分的液体敷料开展多中心临床研究, 探索其对创面愈合的影响。所用液体敷料以褐藻寡糖和海藻酸钠为主要成分。参与研究的 3 家创面中心包括中国人

(下转第 320 页)

(上接第72页)

民解放军联勤保障部队第九〇三医院烧伤整形科、中国人民解放军联勤保障部队第九二八医院烧伤整形科、中国人民解放军海军军医大学第一附属医院,均为三甲医院,在创面治疗领域具有深厚经验。

项目在体外验证了该液体敷料具有成膜性,使用后能在物体表面形成肉眼可见的薄膜,但易于清理,不会残留。其本身虽不具有杀菌或抑菌活性,但成膜后具有明显阻菌性,有利于减少甚至避免创面受环境中病原微生物的侵袭。

多中心临床试验显示,针对非全层皮肤损伤的非慢性创面治疗,使用该液体敷料换药能有效促进创面,提高创面愈合率,缩短创面愈合时间。同时,其冲洗和成膜作用还能减少创面感染率,该作用能有效维持到下个换药周期(本研究采用每2天换药1次的换药周期)。另外该作用还有效改善了创面菌群结构,进一步维持有利于创面愈合的局部微环境。减少创面感染及改善菌群结构的作用主要与其冲洗过程中减少创面病原微生物载量,并形成局部物理屏障相关。实验过程中未出现过敏等不良反应,提示其具有较好的生物相容性。实验组瘢痕评分提示,无论是对于色泽、血管还是柔软性和厚度,该液体敷料均能产生积极作用,改善瘢痕的外观和功能。

研究综合提示,褐藻寡糖为主要成分的液体敷料具有较高的生物相容性,能有效促进创面愈合、改善愈合质量,可能的作用机制与其成膜后维持局部微环境的作用相关。

参考文献:

[1]Hu XY, Wang XX, Hong XD, et al. Modification and utility of a rat burn wound model [J]. WOUND REPAIR AND REGENERATION,2020,28(6):797-811.

[2]李子键, 谢苏杰, 张佳怡,等. 皮肤发育相关的 miRNAs 及其在糖尿病创面愈合中的作用[J]. 解剖学杂志, 2022, 45(3):6.

[3]Jin J, Li HH, Chen ZL, et al. 3-D wound scanner: A novel,

effective, reliable, and convenient tool for measuring scar area[J]. Burns, 2018, 44(8):1930-1939.

[4]Jin J, Tang T, Zhou H, et al. Synergistic Effects of Quercetin-modified Silicone Gel Sheet in Scar Treatment[J]. Journal of Burn Care & Research, 2022, 43(2): 445-452.

[5]王媛媛, 郭文斌, 王淑芳,等. 褐藻寡糖的生物活性与应用研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2010(10):5.

[6]陈燕培,夏栋林,王雨飞,陈超,沈铃玲,顾海鹰,何红. 创面复合液体敷料在皮肤创伤中的治疗研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(4):7.

[7]Chen ZL, Peng Y, Wu GS, et al. Characterization of Bacterial Community Structure Dynamics in a Rat Burn Wound Model Using 16S rRNA Gene Sequencing[J]. Journal of Burn Care & Research, 2022, 43(5): 1086 - 1094.

[8]聂莹, 张文靖, 石波,等. 褐藻寡糖检测方法的建立[J]. 中国食物与营养, 2012, 018(008):29-33.

[9]张岩, 郑紫燕, 张晓敏. 可吸收防粘连液的生物安全性评价[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(11):3.

作者简介: 周利娟,性别: 女,出生年月: 1985.12.籍贯(精确到市): 江西九江.学历: 本科.职称: 中级.研究方向: 创面治疗和护理.单位: 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院.单位邮编: 310000

通讯作者: 姓名: 陈爱芬, 性别: 女,出生年月: 1979.12.籍贯(精确到市): 浙江玉环.学历: 本科.职称: 主管护师.研究方向: 创面治疗和护理.单位: 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院

基金: 浙江省卫计委创新青年人才项目(20210133X01); 2.杭州市医药卫生科技项目(B20200432).