

- [25] FOSTER C, POSADA C, PACK B, et al. Summary of knee implant one, three, five, and 10-year revision risk reported by national and regional arthroplasty registries: a valuable source of evidence for clinical decision-making[J]. EFORT Open Rev, 2020, 5(5):268-272.
- [26] BUNYOZ KI, LUSTIG S, TROELSEN A. Similar postoperative patient-reported outcome in both second generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty for treatment of isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(7):2226-2237.
- [27] MURRAY DW, LIDDLE AD, DODD CA, et al. Unicompartmental knee arthroplasty: is the glass half full or half empty? [J]. Bone Joint J, 2015, 97-B(12):1732.
- [28] PARRATTE S, LUNEBOURG A, OLLIVIER M, et al. Are revisions of patellofemoral arthroplasties more like primary or revision TKAs[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(1):213-219.
- [29] CUTHBERT R, TIBREWAL S, TIBREWAL SB. Patellofemoral arthroplasty: current concepts[J]. J Clin Orthop Trauma, 2018, 9(1):24-28.
- (收稿日期:2020-11-01,修回日期:2020-12-25)

引用本文:赵东军,王晗,杨森,等.抗生素骨水泥填充技术联合自体富血小板血浆对慢性创面修复效果及病人生活质量的影响[J].安徽医药,2022,26(8):1558-1561.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.017.

◇临床医学◇



抗生素骨水泥填充技术联合自体富血小板血浆 对慢性创面修复效果及病人生活质量的影响

赵东军^a,王晗^b,杨森^a,何欣^b,张倩^a,张勇^a,李鹏^a,余新安^a,马驰蛟^a,崔君智^a,刘存旺^a,李振涛^a,黄兴敏^a

作者单位:安康市中医医院,^a骨伤病院三病区,^b病理科,陕西 安康 725000

通信作者:马驰蛟,男,副主任医师,研究方向为骨外科学及整形外科学,Email:nansetian@163.com

基金项目:陕西省卫健委科研基金项目(2018D014);安康市科技局科研课题基金项目(2018AK03-07)

摘要: **目的** 探讨抗生素骨水泥填充技术(Masquelet)联合自体富血小板血浆(PRP)对慢性创面修复效果及病人生活质量影响。**方法** 选择2018年1月至2018年10月安康市中医医院创伤骨科收治的慢性创面病人60例,按照治疗方法不同分为观察组30例及对照组30例;对照组病人创面清创后以PRP外敷治疗,观察组病人创面清创后先行Masquelet技术,后行PRP治疗。比较两组慢性创面病理切片中真皮细胞DNA含量、创面缩小率、细菌清除率、肉芽组织覆盖率、肉芽组织厚度以及治疗后生活质量(SF-36)评分。**结果** 治疗后,观察组的创面病理切片中真皮细胞DNA含量为(27.56±1.23),明显多于对照组(24.26±0.53), $P<0.05$;观察组创面缩小率明显大于对照组[(82.25±9.68)%比(55.58±7.53)%, $t=12.01$, $P<0.01$];观察组细菌清除率明显高于对照组[(86.23±8.58)%比(76.01±7.56)%, $t=11.24$, $P<0.01$];观察组肉芽组织覆盖率明显高于对照组[(88.56±9.78)%比(66.58±6.54)%, $t=10.33$, $P<0.01$];观察组肉芽组织生长厚度明显厚于对照组[(6.58±0.21)mm比(4.19±0.37)%, $t=19.26$, $P<0.01$];治疗3个月后观察组SF-36评分高于对照组[(81.20±4.01)分比(71.50±5.19)%, $t=5.66$, $P<0.01$]。**结论** Masquelet技术联合PRP治疗慢性创面,可促进创面愈合,改善病人生活质量,可临床推广。

关键词: 伤口愈合; 慢性创面; Masquelet技术; 富血小板血浆; 细胞增殖; 修复疗效; 生活质量

Effect of antibiotic bone cement filling technique combined with autogenous platelet-rich plasma on the effect of chronic wound repair and the quality of life of patients

ZHAO Dongjun^a,WANG Han^b,YANG Sen^a,HE Xin^b,ZHANG Qian^a,ZHANG Yong^a,LI Peng^a,SHE Xinan^a,
MA Chijiao^a,CUI Junzhi^a,LIU Cunwang^a,LI Zhentao^a,HUANG Xingmin^a

Author Affiliation:^aDepartment of Traumatic Orthopedics,^bDepartment of Pathology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shanxi 725000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of antibiotic bone cement filling technique (Masquelet) combined with autogenous platelet-rich plasma (PRP) on the effect of chronic wound repair and the quality of life of patients. **Methods** From January 2018 to October 2018, 60 patients with chronic wounds admitted to the Trauma Orthopedics Department of Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected and randomly divided into observation group and control group according to different treatment methods. Patients in the control group were treated externally with PRP after wound debridement, while patients in the observation group were first treated with Masquelet technology after wound debridement, followed by PRP treatment. Dermal cell DNA content, wound reduction rate,

bacterial clearance rate, granulation tissue coverage rate, granulation tissue thickness, and post-treatment quality of life (SF-36) scores were compared in pathological sections of chronic wounds between the two groups. **Results** After treatment, the DNA content of dermal cells in the pathological sections of the wound in the observation group was (27.56 ± 1.23) , significantly higher than that in the control group (24.26 ± 0.53) , $P < 0.05$. The wound reduction rate in the observation group was significantly higher than that in the control group $[(82.25 \pm 9.68)\% \text{ vs. } (55.58 \pm 7.53)\%, t = 12.01, P < 0.01]$. The bacterial clearance rate in the observation group was significantly higher than that in the control group $[(86.23 \pm 8.58)\% \text{ ratio } (76.01 \pm 7.56)\%, t = 11.24, P < 0.01]$. The granulation tissue coverage in the observation group was significantly higher than that in the control group $[(88.56 \pm 9.78)\% \text{ ratio } (66.58 \pm 6.54)\%, t = 10.33, P < 0.01]$. The granulation tissue growth thickness of the observation group was significantly thicker than that of the control group $[(6.58 \pm 0.21) \text{ mm ratio } (4.19 \pm 0.37)\%, T = 19.26, P < 0.01]$. After 3 months of treatment, the SF-36 score of the observation group was higher than that of the control group $[(81.20 \pm 4.01) \text{ score ratio } (71.50 \pm 5.19)\%, t = 5.66, P < 0.01]$. **Conclusion** Masquelet technique combined with PRP in the treatment of chronic wounds can promote wound healing and improve the patients' quality of life, which can be clinically promoted.

Key words: Wound healing; Chronic wound; Masquelet technique; Platelet-rich plasma; Cell proliferation; Repair effect; The quality of life

慢性难治性创面被认为是超过3个月未愈合的伤口,影响功能及解剖的完整性^[1]。无论发达国家还是发展中国家,慢性难治性创伤治疗之所以昂贵,是因为其病因复杂,病程长,医疗资源消耗大,降低生活质量和工作产出,增加对社会的负担^[2-3]。因此,对于慢性难治性创面的治疗,缩短其治疗时间、减轻病人的生活和精神压力是临床医生所追求的目标。目前临床中多采用碘伏、银离子及各种抗菌敷料长期换药以治疗慢性难治性创面,但都存在时间长、效果差的劣势^[4];随着对慢性难治性创面的研究及基因工程的发展,组织工程、干细胞技术的兴起,发现含多种生长因子的自体富血小板血浆(PRP)对促进慢性难治性创面的愈合起到促进作用,从而得到越来越多的关注。

抗生素骨水泥填充(Masquelet)技术,抗生素骨水泥主要成分为聚甲基丙烯酸甲酯以及抗生素,具有良好的支架和填充效果^[5],且治疗过程均处于病灶范围,抗菌效果彻底,不会产生免疫反应,有利于慢性创面的恢复。此外,抗生素骨水泥所释放的抗菌药物浓度为静脉给药的200倍,抗菌时间久,局部杀菌环境稳定,因而可良好控制创面感染^[6]。

PRP技术是通过自体全血分离后而获得的浓缩血小板血浆,含有较高浓度的白细胞及血小板,其血小板含量超过了全血中血小板的4倍^[7]。通过PRP技术激活了血小板中丰富的生长因子,对伤口和组织的愈合有益^[8-9];随着PRP分离技术的成熟,现其提取技术操作快速,不容易被污染,并且具有可靠的疗效。因此,使用PRP技术促进慢性难治性伤口愈合已成为创伤整形及皮肤科的研究热点。

本研究旨在探讨对慢性创面病人实施Masquelet技术联合PRP技术,观察慢性创面的愈合效果及对病人日常生活质量的提升情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2018年10月安

康市中医药收治的慢性创面病人60例,按照治疗方法不同分为观察组与对照组,每组30例。对照组中男21例,女9例,年龄范围为41~81岁,年龄 (64.45 ± 9.52) 岁,创面病程范围为3.8~5.4个月,病程 (4.81 ± 1.23) 月,按致病因素,其中截瘫13例、2型糖尿病12例,开放性创伤5例。观察组中男23例,女7例,年龄范围为46~77岁,年龄 (65.45 ± 7.48) 月,创面病程0.4~1.1个月,病程 (1.56 ± 0.58) 月,按致病因素,其中截瘫14例、2型糖尿病12例,开放性创伤3例,电弧伤1例。两组病人一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经病人及其近亲属签署治疗知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 两组病人经相关内科治疗与评估,待病情平稳后,根据组别不同,采用不同的治疗方法。两组病人均先彻底清创,清创后取创面分泌物进行细菌培养、药敏试验,根据细菌培养结果,对庆大霉素敏感的病例纳入本研究。并在术中及术后1 d使用抗菌药物;对照组清创后以PRP外敷于创面,无菌纱布覆盖,3 d后观察创面愈合情况,7 d为PRP治疗的1个周期,反复多周期PRP治疗直到创面愈合;观察组清创后先行Masquelet技术,无菌纱布覆盖后,待有新生肉芽组织后取出骨水泥,然后将PRP外敷于创面,油纱包扎后3 d观察创面愈合情况。

1.2.1 PRP的制备 在手术室无菌条件下操作,抽取病人自体外周静脉血约50 mL,注入含有0.025%抗凝血用枸橼酸钠溶液的抗凝管中,置入离心机中3 600 r/min离心5 min。离心后取上层清洗液转入离心管中,再次离心5 min,弃掉上层清洗液,可得到PRP凝胶5~10 mL。

1.2.2 Masquelet技术 术中准备2 mL 8万单位硫酸庆大霉素注射液,同时加入20 g骨水泥(德国贺利氏医疗有限公司:Heraeus Medical GmbH),待混合物成糊状后依据流程制成骨水泥拉丝期。根据创

面的大小,填充配置好的骨水泥团或片,因骨水泥会在释放一定的温度,我们的做法是在填充骨水泥的同时,从创面与骨水泥的间隙注射生理盐水,直到骨水泥完全冷却,并使用油纱无菌包扎。

1.3 观察指标 ①分别观察两组病人术前与术后2周创面组织真皮细胞中的DNA含量,因每个真皮细胞均含有DNA,所以我们通过真皮细胞来计算DNA含量,两组病人创面均取1.5 cm×1.5 cm标本,用10%甲醛液固定,取材后放入包埋盒,进行蜡块制作,制片后镜下观察,选择德国莱卡(Leica)显微镜放大40倍观察真皮细胞数目;②对比两组病人经治疗后创面的缩小率(创面上皮覆盖面积/初始创面面积×100%)、细菌清除率[(治疗前菌属数-治疗后菌属数)/治疗前菌属数]、肉芽组织覆盖率(肉芽组织覆盖面积/创面面积×100%)、肉芽组织厚度(肉芽组织厚度-治疗前厚度);③采用SF-36量表比较两组病人经治疗3个月后的生活质量,分数越高说明生活质量越好。

1.4 统计学方法 应用SPSS 24.0软件进行分析,计量资料符合正态分布,且方差齐性,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,术前与术后2周组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人慢性创面的细胞增殖情况 治疗前两组病人创面的真皮细胞DNA含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组病人创面的真皮细胞DNA含量较对照组明显增多,差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 两组慢性创面病理切片中真皮细胞DNA含量/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	术前	术后第2周
对照组	30	19.53±0.12	24.26±0.53
观察组	30	17.24±0.78	27.56±1.23
t 值		0.78	-10.25
P 值		0.446	<0.001

2.2 两组病人创面修复情况 治疗后,观察组创面缩小率、细菌清除率、肉芽组织覆盖率及生长厚度较对照组明显提高,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.3 两组病人治疗后的生活质量变化 观察组SF-

36评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

3 讨论

正常创面的愈合是通过炎症、肉芽、再生上皮和组织重塑的四个过程的相互作用,而在愈合的过程中,在各种内外因素的影响下导致某一阶段停止时,将会导致慢性难治性创面形成,从而导致功能及解剖的完整性无法恢复,随着愈合时间的延长,创面有逐渐扩大的趋势,并伴随感染进一步加重的风险^[10]。特别是糖尿病病人的胫骨、踝关节及其他部位,难以治疗的创面尤为常见,原因是它们的解剖结构独特,例如皮下软组织较少和血液供应不良,因此,一旦这些区域发生溃疡,伤口就不容易愈合^[11]。随着人口的老龄化,诸如糖尿病和高血压等慢性疾病的增加,这些慢性疾病加重了动脉硬化,过高的血糖也不利于伤口愈合^[12]。常规的清创和更换敷料治疗,疗效差。由于该病的病程迁延,给慢性难治性创面病人及其家人带来沉重的心理负担和经济负担,这导致许多病人中断治疗,从而进一步加重了病情。因此,慢性难治性创面已成为临床上的重要问题。

PRP是通过分离和浓缩自体静脉血而获得的浓缩血小板血浆,其被活化后可释放出大量的生长因子,对慢性创面的愈合具有促进的作用。钙离子激活PRP会逐渐形成胶体形状,从而有效地延迟创面表面血小板的流失,而PRP中的大量生长因子,如血小板源生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)等,可修复创面血供,从而加速创面的愈合^[13-14]。在本研究制备的PRP中血小板浓度是生理浓度的4倍以上,血小板本身的表面可用作生物支架以提供附着力,利于生长因子和趋化细胞的积累^[15]。高度浓缩的血小板血浆可释放出大量的生长因子,如PDGF、VEGF、EGF,从而补偿了慢性创面愈合中生长因子短缺的问题,因此能促进伤口修复的相关细胞的增殖能力和迁移修复能力,例如角质形成细胞、成纤维细胞、成骨细胞和血管内皮细胞^[16-17]。同样,高浓度血小板血浆被活化后,血浆中的纤维蛋白原被转化为纤维蛋白,激活了创面凝固的功能,从而促使创面表面收缩,相关细胞的增殖提供了创面愈合的三维支撑空

表2 慢性创面60例创面修复效果及生活质量比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	创面缩小率/%	细菌清除率/%	肉芽组织覆盖率/%	肉芽组织生长厚度/mm	SF-36评分/分
对照组	30	55.58±7.53	76.01±7.56	66.58±6.54	4.19±0.37	71.50±5.19
观察组	30	82.25±9.68	86.23±8.58	88.56±9.78	6.58±0.21	81.20±4.01
t 值		12.01	11.24	10.33	19.26	5.66
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

间^[18]。随着PRP研究的不断深入,PRP在骨科、烧伤科、整形外科、口腔颌面外科慢性创面的治疗中得到了广泛的应用^[19]。此外,据报道,PRP与脂肪干细胞或间质细胞结合促进了慢性皮肤溃疡的愈合^[20]。自体的PRP可以避免机体排斥反应,并且具有操作简单,对病人损伤较小的优势。临床中制备PRP时必须符合操作规则及无菌原则,同时要确保PRP中的血小板含量。当面临大面积难治性创面和血液供应不良的创面时,最好先清创,或皮肤、皮瓣移植。如果创面伴有局部化脓性感染,应先彻底清除感染后再使用PRP。

Masquelet技术广泛应用于治疗骨缺损,临床疗效满意;局部使用的抗生素珠链可以精准地在所需部位投药,局部药物进入血液循环的药量低于静脉用药,对重要脏器产生毒副作用低;并且药物持续作用的时间长、浓度高,药物可在局部高浓度维持2~3个月,持续发挥杀菌作用^[5]。抗生素骨水泥具有良好的支架和填充效果,治疗过程均处于病灶范围,抗菌效果彻底,不会产生免疫反应,抗生素骨水泥所释放的浓度为全身给药的200倍,作用时间长,局部杀菌环境稳定,因而可良好控制创面感染^[6],抑制细菌生物膜的形成,同时诱导形成一层含丰富毛细血管网的膜性结构形成,此结构作为了促进肉芽组织生长的单元^[21]。

本研究通过观察创面细胞真皮DNA含量而反映创面的修复情况,因创面的修复需要细胞的不断增殖,而DNA的合成是细胞增殖过程中的关键,因此测定细胞的DNA可以反映出细胞的增殖状态^[22];研究表明,观察组病人创面真皮细胞DNA含量明显高于对照组;通过对创面缩小率、细菌清除率、肉芽组织覆盖率、生长厚度及生活质量的比较,观察组病人明显优于对照组。

综上所述,本研究发现了Masquelet技术联合PRP,可诱导真皮细胞DNA复制,加速细胞增殖,促使细菌清除,促进肉芽组织的生长,从而加速创面愈合,进一步改善病人的生活质量。

参考文献

- [1] WERDIN F, TENENHUAUS M, RENNEKAMPFF HO. Chronic wound care[J]. Lancet, 2008, 372(9653): 1860-1862.
- [2] JIANG YF, HUANG S, FU XB, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19: 181-188.
- [3] SEN CK, GORDILLO GM, ROY S, et al. Human skin wound: a major and snowballing threat to public health and the economy[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17: 763-771.
- [4] 李红普, 焦小平, 冯洪涛, 等. 富血小板血浆应用对慢性创面愈合患者炎性因子的影响[J]. 临床合理用药, 2020, 13(1): 21-23.

- [5] 许英, 刘魁, 贺银习. Masquelet技术联合人工真皮治疗四肢严重骨、软组织损伤的临床疗效研究[J]. 广西中医药大学学报, 2019, 36(6): 961-964.
- [6] 董文涛, 彭吾训, 周永芳, 等. Ilizarov外固定架骨延长技术治疗胫骨创伤性骨髓炎的效果分析[J]. 广东医学, 2017, 38(4): 567-570.
- [7] MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone graft[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod, 1998, 85(6): 635-646.
- [8] ARORA S, DODA V, KOTWAL U, et al. Quantification of platelets and platelet derived growth factors from platelet-rich-plasma (PRP) prepared at different centrifugal force (g) and time[J]. Transfus Apheresis Sci, 2016, 54: 103-110.
- [9] KUFFLER, DAMIEN P. Platelet-rich plasma promotes axon regeneration, wound healing, and pain reduction: fact or fiction[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(2): 990-1014.
- [10] 高文东. 基于难愈创面修复的生物活性支架制备及机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [11] BJARNSHOLT T, KIRKETERP-MØLLER K, JENSEN P, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis[J]. Wound Repair Regen, 2010, 16: 2-10.
- [12] 姚柯炜, 张流畅. 横向骨搬运联合自体富血小板治疗糖尿病足的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2020, 13(9): 133-134.
- [13] 余项华, 马广泉, 刘琥, 等. 富血小板血浆治疗骨缺损的临床研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2184-2187.
- [14] 吴建斌, 黄任强, 贾丽. 自体富血小板凝胶在眼表烧伤治疗中的应用[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2115-2117.
- [15] MASOUDI EA, RIBAS J, KAUSHIK G, et al. Platelet-rich blood derivatives for stem cell-based tissue engineering and regeneration[J]. Curr stem Cell Rep, 2016, 2(1): 33-42.
- [16] KOBAYASHI E, FUJIOKA-KOBAYASHI M, SCULEAN A, et al. Effects of platelet rich plasma (PRP) on human gingival fibroblast, osteoblast and periodontal ligament cell behaviour[J]. BMC Oral Health, 2017, 17: 91-101.
- [17] VAHABI S, YADEGARI Z, MOHAMMAD-RAHIMI H. Comparison of the effect of activated or non-activated PRP in various concentrations on osteoblast and fibroblast cell line proliferation[J]. Cell Tissue Bank, 2018, 19(3): 455.
- [18] 贺银习, 陈彦霞, 许英, 等. 横向骨搬运技术联合PRP对糖尿病足患者血清因子的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(8): 940-943.
- [19] MARQUES LF, STESSUK T, CAMARGO IC, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications[J]. Platelets, 2015, 26: 101-103.
- [20] RAPOSIO E, BERTOZZI N, TREVISAN M, et al. Transcutaneous oximetry and laser doppler flowmetry values in patients with chronic skin ulcers treated with platelet rich plasma and stromal vascular fraction cells: a pilot study[J]. Eur J Plast Surg, 2018, 41: 577-582.
- [21] 刘兵, 马翔宇, 杨超, 等. 抗生素骨水泥涂层髓内钉结合Masquelet技术治疗胫骨干感染性骨缺损[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(10): 791-795.
- [22] 王瑞, 段辉辉, 汤志水, 等. 透明质酸钠介导的创面修复中真皮细胞增殖周期的动态变化[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 93-96. DOI: 10.12037/YXQY.2019.12-12.

(收稿日期: 2020-10-25, 修回日期: 2020-12-05)