

脱细胞生物羊膜对甲床手术创面恢复的作用*

薛斯亮¹, 陈桂桂¹, 吕熙^{2△}, 梅蓉¹

1. 四川大学华西医院 皮肤科(成都 610041); 2. 四川大学学报(医学版)编辑部(成都 610041)

【摘要】 目的 明确脱细胞生物羊膜应用于甲床二期愈合的甲外科手术中, 是否有促进创面愈合的作用。**方法** 将行甲床手术后创面二期愈合的患者随机分配到治疗组($n=19$)和对照组($n=19$), 甲床手术后第1天换药时, 治疗组使用羊膜后覆盖凡士林纱布; 对照组仅覆盖凡士林纱布。记录换药后1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h 患者疼痛评分; 记录创面愈合时间、甲生长时间、患者和医生对外观的满意度。**结果** 两组患者基线一致, 从换药后4 h 开始至换药后48 h, 两组疼痛评分差异有统计学意义($P<0.05$)。换药后24 h 治疗组全部患者疼痛消失。创面愈合时间: 对照组平均需要(17.68 ± 2.86) d, 治疗组则需要(12.37 ± 2.48) d, 两者差异有统计学意义($P<0.05$)。甲床手术后第1天到甲完全生长所需时间: 对照组平均需要(15.63 ± 2.00)周, 治疗组则需要(13.95 ± 1.72)周, 两者差异有统计学意义($P=0.016$)。甲完全生长后, 甲单位外观满意度评分: 对照组(7.58 ± 1.18)分, 治疗组(7.61 ± 1.38)分, 两组间差异无统计学意义($P=0.919$)。**结论** 脱细胞生物羊膜可以促进甲床手术创面愈合。

【关键词】 甲外科 羊膜 二期愈合

Effects of Human Acellular Amniotic Membrane on Postsurgical Recovery of Nail Beds XUE Si-liang¹, CHEN Gui-gui¹, LÜ Xi^{2△}, MEI Rong¹. 1. Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Editorial Board of Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: okoey@163.com

【Abstract】 Objective To determine the effects of human acellular amniotic membrane (HAAM) on postsurgical recovery of nail beds. **Methods** Patients undergoing nail surgery were randomly divided into two groups: 19 in the experimental and 19 in the control groups. Patients in the experimental group were given HAAM before the wounds were covered with vaseline gauze the next day after surgery; whereas those in the control group received vaseline gauze dressing only. Ratings of pain were recorded when 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48 and 72 h after the dressing was changed. The time when the wounds healed and the nail grew thoroughly were observed. **Results** The characteristics of patients in the two groups were similar. The patients in the experimental group reported significantly less pain at 4 h and 48 h than those in the control group ($P<0.05$). After dress changing 24 h, pain disappear in the experimental group. The wounds of the patients in the experimental group also healed quicker [(12.37 ± 2.48) d] than those in the control group [(17.68 ± 2.86) d, $P<0.05$]. It took (13.95 ± 1.72) weeks for the patients in the experimental group to have their nails grown completely, compared with (15.63 ± 2.00) weeks for those in the control group ($P=0.016$). The experimental group had a similar degree of satisfaction (7.61 ± 1.38) towards the cosmetic appearance of their nails compare the control group (7.58 ± 1.18 , $P=0.919$). **Conclusion** HAAM can promote healing of surgical wounds on nail beds.

【Key words】 Nail surgery Amniotic membrane Secondary healing

脱细胞生物羊膜是正常产妇自愿捐赠的人羊膜, 经过脱细胞处理、灭菌、一次性使用的三类医疗器械。据报道可用于难治性创面、牙周膜重建、输尿管修复、鼓膜修复及重建、难治性皮肤病等^[1-4]。其中羊膜应用于皮肤创面, 可起到促进创面愈合、加速组织细胞爬行的作用^[5]。甲属于皮肤附属器, 甲疾

病是皮肤科的一大类疾病。很多甲疾病的确诊需要进行甲活检, 其中有相当一部分甲疾病需要手术治疗才能痊愈, 如甲沟炎、甲母痣、甲下血管球瘤等。而甲手术中一旦揭开甲板、暴露甲床、对甲床进行切割造成创伤后, 常导致出血多、疼痛剧烈、易感染、创面渗液时间长、甲恢复时间长。为了缩短甲床创面恢复时间、减少患者疼痛、获得更好的预后和患者满意度, 我们将脱细胞生物羊膜用于甲床手术后的创面, 进行了以下研究。

* 国家自然科学基金(No. 81502747)资助

△ 通信作者, E-mail: okoey@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为评估者单盲的随机前瞻研究。包括了 2014 年 5 月至 2016 年 1 月在我科室皮外手术室接受指、趾甲床手术治疗的 38 例患者。排除标准:甲部恶性肿瘤,伴随糖尿病、血管炎、雷诺氏现象导致肢端供血异常、因其它系统疾病服药(如华法林、阿司匹林)或手术甲部有其它疾病(如甲沟炎伴细菌感染)患者,以及手术第 1 天换药时发现感染等手术并发症者。患者由计算机生成的随机数字表随机分配入治疗组和对照组,两组各 19 例患者。

1.2 手术方法

两组患者均在 0.1%利多卡因局部甲单位双侧麻醉(wing block)后,使用止血带止血。完全或部分拔甲,暴露甲床。切除病灶后,用双层凡士林纱布覆盖,再用无菌纱布加压覆盖创面,包扎。术后第 1 天复查换药。

1.3 分组干预

术后第 1 天换药时,小心揭开纱布及凡士林纱布,观察伤口是否出血,有无感染等并发症。无并发症者进行以下伤口处理:对照组在创面上使用凡士林纱布覆盖甲床及创面,无菌纱布覆盖创面包扎;治疗组将 2 cm×2 cm 脱细胞生物羊膜(成都青山利康药业有限公司),剪为大小约 4 mm×4 mm 大小碎片覆盖甲床及创面,其上覆盖凡士林纱布,纱布覆盖包扎。具体使用过程见 2.6 典型病例。

1.4 疗效评价

术后第 1 天复诊,两组患者使用不同方法覆盖创面后,每 3 d 复查 1 次伤口,更换凡士林纱布,直到创面干燥。创面干燥后,患者需待甲完全生长后再复诊一次。

1.4.1 疼痛评价 评价者使用视觉疼痛标尺(VAS 评分)评估患者术后的创面疼痛程度,最低 0 分(无疼痛),最高 10 分(最痛)。患者换药后即刻(0 h),换药后 1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h 记录疼痛评分,直到疼痛消失,记录疼痛消失的时间。从术后第 1 天开始评价,避免手术局部麻醉对疼痛评价的影响。

1.4.2 创面愈合时间 以手术后甲床创面无并发症、完全干燥且患者无需继续换药为创面愈合标志。记录患者手术至创面愈合时间。

1.4.3 甲完全生长时间 患者甲完全长出时复诊,并记录从手术造成创面(手术后 1 d)至术后甲完全

长出的时间。甲完全生长出的标志为:甲板由甲母质向远端生长,最后在远端形成甲下皮,并由甲下皮开始甲板与甲床分离的时间。

1.4.4 外观满意度 患者在甲完全生长时复诊,由患者本人及另两位非手术实施医师,对患者甲形态满意度进行打分。打分采用 10 分制,完全满意为 10 分,不满意为 0 分。取三者评分的平均值为最终评分。

1.5 统计学方法

采用配对 t 检验进行组间比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

入组患者对照组男性 6 例,女性 13 例;治疗组男性 9 例,女性 10 例。甲母痣 21 例、甲下血管球瘤 6 例、甲下骨疣 2 例、甲下色素细胞活化 9 例。年龄 23~79 岁,治疗组患者年龄(39.89 ± 15.42)岁,对照组患者年龄(40.42 ± 17.31)岁,两者差异无统计学意义($P=0.913$)。拔甲及切除病灶后形成创面面积,治疗组为(175.32 ± 68.40) mm²,对照组为(164.47 ± 56.02) mm²,两者差异无统计学意义($P=0.513$)。

2.2 疼痛评价

疼痛评价中,两组患者在手术后第 1 天换药后即刻(0 h)疼痛评分相当,对照组(9.05 ± 0.91)分,治疗组为(9.11 ± 0.66)分($P=0.749$)。换药后各时点疼痛评分见图 1。从换药后 4 h 开始,两组评分差异开始有统计学意义,治疗组低于对照组,且持续至换药后 48 h($P<0.05$)。对照组换药后 48 h 内疼痛消失者 5 例,换药后 72 h 全部患者疼痛消失;治疗组换药后 12 h 开始有患者疼痛消失,换药后 24 h 全部患者疼痛消失。

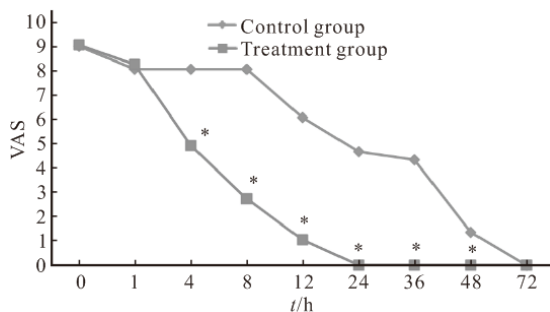


图 1 术后第 1 天换药后即刻(0 h)到换药后 72 h 疼痛分数的变化
Fig 1 Changes in pain ratings when 0 h to 72 h dressing was changed

* $P<0.05$, vs. control group

2.3 创面愈合时间

手术后创面愈合时间:对照组需要(17.68±2.86) d,治疗组则需要(12.37±2.48) d,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 甲完全生长时间

甲从手术后 1 d 到甲完全生长所需时间:对照组需要(15.63±2.00)周,治疗组则需要(13.95±1.72)周,两者差异有统计学意义($P=0.016$)。

2.5 外观满意度

甲完全生长后,甲单位外观满意度评分:对照组(7.58±1.18)分,治疗组(7.61±1.38)分,两组间差异无统计学意义($P=0.919$)。

2.6 典型病例

患者,女,35 岁,左足拇趾包块 2 年。专科查

体:患者左足大拇趾甲远端与尺侧甲皱襞交汇处可见 1 cm×1 cm 大小皮色包块,高于皮面,质硬不能推动。患者自述无明显自觉症状,但包块逐渐长大,剧烈运动后有疼痛感(图 2A)。左足数字化 X 光片正侧位片示左足拇趾末端趾节趾骨可见骨性增生。综合临床及影像学检查结果,诊断甲下骨疣(图 2B)。予以手术治疗,局部麻醉后,安装止血带,掀开部分甲板,切除瘤体,留下深达骨面的创面(图 2C)。24 h 后换药,洗去血痂,在创口及暴露的甲床使用脱细胞生物羊膜(图 2D)。使用羊膜后 14 d,创面干燥,无渗出,深达骨面创口变浅,新生组织覆盖创面(图 2E)。术后 3 个月,甲板生长完全,覆盖甲床,复查左足 X 光片,病损切除完全无复发,患者痊愈(图 2F)。

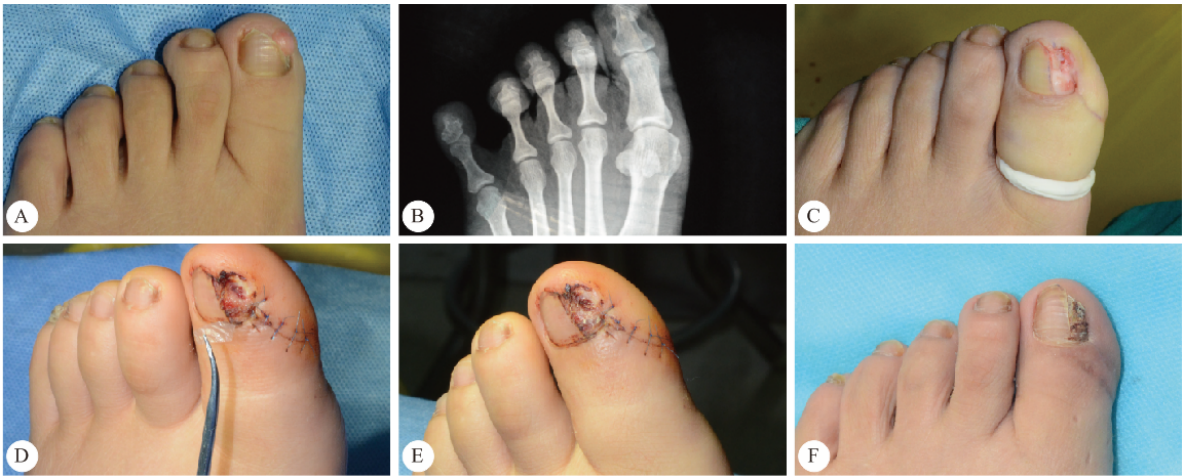


图 2 患者甲下病变,手术使用羊膜及愈合全过程

Fig 2 Lesions under nails and the healing process of nails after the use of human acellular amniotic membrane

A: A hard node on the left hallux toe tip; B: A neoplasm on the bone under X-ray; C: Removal of the lesion left a defect deep on the bone; D: Human acellular amniotic membrane used on the defect 1 d after surgery; E: Wound completely healed; F: Nail grew thoroughly

3 讨论

甲部有许多疾病需要手术治疗,而甲部手术和其它部位手术相比有以下特点:首先甲部解剖和一般皮外科手术部位解剖不一样,甲手术大部分需要揭开全部或部分甲板,暴露甲床。甲床组织可移动度低,造成很大一部分创面需要二期愈合而不是一期缝合。在甲床暴露、创面二期愈合时,由于缺少甲板的保护,患者不能自如行走,创面渗出较多,而且需要的愈合时间长,患者生活质量大为下降。另外,术后的剧烈疼痛也是甲部手术的和其它部位手术的不同之处。为了改善以上情况,我们将脱细胞生物羊膜应用于甲床手术。羊膜用于医疗的形式不断变

化,从开始的新鲜羊膜再到冷冻羊膜、冻干羊膜,发展到今天的脱细胞生物羊膜^[6]。羊膜在皮肤科主要用于促进难治性创面的愈合^[7],本课题组未发表的数据表明脱细胞生物羊膜用于鼻翼、鼻头全程皮肤缺损修复,有促进伤口愈合的作用。目前认为,脱细胞生物羊膜在电镜下的立体网状结构利于血小板及周围组织细胞(如成纤维细胞、角质形成细胞)聚集爬行^[8-10],且可激活周围干细胞,促进组织再生^[11]。羊膜经脱细胞处理后遗留多种细胞因子是其对创伤愈合有促进作用的原因^[12]。另外,脱细胞生物羊膜本身不表达 HLA-A/B/C/DR 抗原;经处理后细胞和核酸残留极低;为同种异体材料,组织相容性好;可降解为氨基酸,被人体吸收利用;可室温储藏——

这些都是利于羊膜广泛的临床应用和推广的优点。

在本研究中,与对照组相比,使用羊膜的治疗组疼痛迅速减轻,这有可能是羊膜由于虹吸作用迅速紧贴在甲床的湿润面上,血小板、组织细胞聚集在羊膜的三维框架结构上,加速了止血和愈合进程。与此同时,由于减少了皮损渗出的过程,从而减少了甲手术并发症的产生。由于羊膜促进创伤愈合的作用,在本研究中,使用羊膜后甲手术的疼痛缓解和消失时间明显提前,创面愈合时间缩短,甲生长较快。而在甲生长完全后,使用羊膜和未使用羊膜对甲外观满意度最终并没有明显影响,说明羊膜尽管可以促进甲手术创面愈合缩短愈合时间,但对最后愈合结果并没有明显改变,最后愈合外观变化,如甲缺失、甲纵沟等后遗症形成主要还是手术切除范围和解剖部位决定的。本研究选择使用羊膜的时机为手术后第 1 天,原因是手术当天创面一般出血较多,即刻贴上羊膜可能会被血流冲出,而未贴在创面上。手术第 2 天换药时,创面基本无活动性出血,清洗、去除血痂后,使用羊膜可以使之紧贴创面,更好地发挥作用。整个研究未出现手术并发症,但在日常的治疗中如出现并发症可以先控制并发症,之后继续使用羊膜。如术后第 1 天仍有出血,羊膜不能顺利贴在创面,可以止血换药、加压包扎,待止血后再行羊膜治疗。如出现创面的感染,可以局部和全身使用抗生素,清洗伤口换药,待感染控制,创面清洁后再行羊膜治疗。

本研究没有对行甲手术的病种进行分别统计,原因是在甲单位上,甲床至骨面较薄,在此之上行手术深度几乎无差别。而在创面的面积方面,在行拇趾、拇指甲手术时,为了减少创伤,常使用部分拔甲,暴露部分甲床,其余部位甲多全拔甲后手术,各指/趾创面面积差别并不明显。另外,本研究中对入组的指甲和趾甲并没有分开研究,趾甲尤其是大拇趾甲生长速度可能略慢于其余趾甲和指甲,随着样本量增加,后续研究中我们将把指甲、趾甲分别统计。

总而言之,脱细胞生物羊膜在二期愈合的甲床手术中可以减轻疼痛,缩短疼痛时间,加快甲床创面愈合和甲板生长,而又不影响甲板最后的形态。脱细胞生物羊膜可以有效促进甲手术创面的愈合。

参 考 文 献

[1] CHEN YJ, CHUNG MC, JANE YAO CC, *et al.* The

effects of acellular amniotic membrane matrix on osteogenic differentiation and ERK1/2 signaling in human dental apical papilla cells. *Biomaterials*, 2012, 33(2): 455-463.

[2] HSIAO YC, LEE HW, CHEN YT, *et al.* The impact of compositional topography of amniotic membrane scaffold on tissue morphogenesis of salivary gland. *Biomaterials*, 2011, 32(19): 4424-4432.

[3] PARK M, KIM S, KIM IS, *et al.* Healing of a porcine burn wound dressed with human and bovine amniotic membranes. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(4): 520-528

[4] 罗静聪, 李秀群, 杨志明. 生物衍生羊膜对大鼠跟腱粘连影响的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2004, 18(5): 431-434.

[5] SHORTT AJ, SECKER GA, LOMAS RJ, *et al.* The effect of amniotic membrane preparation method on its ability to serve as a substrate for the *ex-vivo* expansion of limbal epithelial cells. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 1056-1065.

[6] 罗静聪, 李秀群, 杨志明, 等. 脱细胞羊膜的制备及其生物相容性研究. *中国修复重建外科杂志*, 2004, 18(2): 108-111.

[7] 闫国和, 栗永萍, 艾国平, 等. 羊膜负载骨髓间充质干细胞对表皮细胞对放创性皮肤损伤促愈合研究. *中国修复重建外科杂志*, 2004, 18(6): 497-501

[8] YUAN J, LI W, HUANG J, *et al.* Transplantation of human adipose stem cell-derived hepatocyte-like cells with restricted localization to liver using acellular amniotic membrane. *Stem Cell Res Ther*, 2015(6): 217 [2016-01-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635993>. doi: 10.1186/s13287-015-0208-9.

[9] MAHMOUDI-RAD M, ABOLHASANI E, MORAVVEJ H, *et al.* A cellular amniotic membrane: an appropriate scaffold for fibroblast proliferation. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38(6): 646-651.

[10] HUANG G, JI S, LUO P, *et al.* Accelerated expansion of epidermal keratinocyte and improved dermal reconstruction achieved by engineered amniotic membrane. *Cell Transplant*, 2013, 22(10): 1831-1844.

[11] 鞠晓军, 潘 锋, 柏树令, 等. 人脱细胞生物羊膜复合脂肪源性干细胞修复全层皮肤缺损的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(2): 143-149.

[12] GHOLIPOURMALEKABADI M, BANDEHPUR M, MOZAFARI M, *et al.* Decellularized human amniotic membrane: more is needed for an efficient dressing for protection of burns against antibiotic-resistant bacteria isolated from burn patients. *Burns*, 2015, 41(7): 1488-1497.

(2016-01-15 收稿, 2016-05-10 修回)

编辑 余 琳