

- Appl Microbiol. 2013, 115(6): 1402-1410.
- [7] WANG M, YAN Z Y, HE D M, et al. Establishment and optimization of PCR-DGGE technique on endophytic fungi for *Ligusticum chuanxiong* [J]. West Chin J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2013, 28(4): 335-337.
- [8] WANG H, YAN Z Y, HE D M, et al. Analysis of endophytic fungi community of *Ligusticum chuanxiong* using PCR-DGGE [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(12): 1893-1897.
- [9] BI S L, CHEN M R, ZHANG Z G. Detection and genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in food samples by *Fla*-DGGE [J]. Mod Food Sci Tech(现代食品科技), 2010, 26(10): 1148-1152.
- [10] LI H W, ZHU G B, FANG H Y, et al. Isolation, identification of fermentation microorganism in *Capsicum* Chinese based on PCR-DGGE [J]. Food Ferment Indust(食品与发酵工业), 2012, 43(3): 38-42.
- [11] MARTINY D, VISSCHER A, CATRY B, et al. Optimization of campylobacter growth conditions for further identification by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) [J]. J Microbiol Methods, 2013, 94(3): 221-223.
- [12] LELI C, CENCI E, CARDACCIA A, et al. Rapid identification of bacterial and fungal pathogens from positive blood cultures by MALDI-TOF MS [J]. Int J Med Microbiol, 2013, 303(4): 205-209.
- [13] CHEN X J, YIN H H, KUANG H, et al. Studies on protein fingerprint of *Salmonella* by MALDI-TOF-MS [J]. J Food Sci Biotech(食品与生物技术学报), 2012, 31(11): 1189-1197.
- [14] JADHAV S, SEVIOR D, BHAVE M, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* from selective enrichment broth using MALDI-TOF Mass Spectrometry [J]. J Proteomics, 2014(97): 100-106. Doi: 10.1016/j.jprot.2013.09.014.
- [15] TSILIA V, DEVREESE B, BAENST I, et al. Application of MALDI-TOF mass spectrometry for the detection of enterotoxins produced by pathogenic strains of the *Bacillus cereus* group [J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 404(6): 1691-1702.
- [16] CHEN Y, PAN Y J, ZHAO Y, et al. Detection of three foodborne pathogenic microorganisms by DNA microarray [J]. Microbiology(微生物学通报), 2009, 36(2): 285-291.
- [17] NIE Z Q, WANG M, ZHENG Y. Application of three molecular biotechnologies in microbial diversity of microorganisms from traditional fermented foods [J]. Food Sci(食品科学), 2012, 33(23): 346-350.
- [18] HUANG G L, XU S K, DENG C, et al. Microbe identification using gene chip and reapplication [J]. J Tsinghua Univ (Sci Tech)(清华大学学报: 自然科学版), 2007, 47(9): 1526-1530.
- [19] SI C Y, YE Z Z, WANG Y X, et al. Rapid detection of *Escherichia coli* O157: H7 using surface plasmon resonance (SPR) biosensor [J]. Spectrosc Spectral Anal(光谱学与光谱分析), 2011, 31(10): 2598-2601.
- [20] QIAN J, LI J M, ZHI J F, et al. Development of a whole cells microbial biosensor based on *E. coli* and its application to acute biotoxicity determination [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2013, 41(5): 738-743.
- [21] GAO L, TANG W, YANG Z Q, et al. Genetic diversity of dominant *Vibrio* species isolated from freshwater products in Jiangsu province by RAPD [J]. Jiangsu J Agric Sci(江苏农业学报), 2013, 29(3): 599-605.
- [22] LI X Z, LIU S W, WANG Z J, et al. Genomic DNA extraction and the optimization of RAPD reaction conditions of *Oenococcus oeni* [J]. Liquor-Making Sci Tech(酿酒科技), 2009, 30(4): 46-50, 53.
- [23] SHI Y Y, LIU J H, XUE L G, et al. Rapid detection of *Campylobacter jejuni* in food by PCR-ELISA [J]. Food Sci(食品科学), 2013, 34(10): 246-249.
- [24] YONG Q Q. Study on PCR and ELISA methods for detecting pathogenic microorganisms by magnetic nanoparticles [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2012.

收稿日期: 2014-01-10

新型局部给药系统促进创伤愈合的研究进展

魏巍¹, 高建青², 于莲^{1*} (1.佳木斯大学药学院, 黑龙江 佳木斯 154007; 2.浙江大学药学院药剂所, 杭州 310058)

摘要: 目的 皮肤组织的创伤修复是临床常见的问题, 对于创伤的治疗手段多种多样。方法 对近几年的相关创伤愈合文献进行整理、分析和归纳。结果 阐述了皮肤组织愈合的机制及用于创伤治疗的新型局部给药系统。结论 新型的局部给药系统具有能够增加局部药物浓度、减少不良反应、促进伤口愈合、使用方便、提高患者依从性等特点, 新型的给药系统用于治疗局部创伤具有巨大的市场潜力。

关键词: 皮肤; 创伤愈合; 局部给药

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)11-1417-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.030

作者简介: 魏巍, 女, 硕士生
E-mail: jdyulian@163.com

Tel: 15858287179

E-mail: weiwei5112@gmail.com

*通信作者: 于莲, 女, 教授

Tel: 13845405552

Progress on Novel Topical Drug Delivery Systems Used in Wound Healing Treatment

WEI Wei¹, GAO Jianqing², YU Lian^{1*} (1.College of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China; 2.Institute of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Wound healing is a common clinical problem, there are various method for treatment. **METHODS** Reviewed related literatures about the recent research on wound healing. **RESULTS** Reviewed the mechanism of wound healing and novel topical drug delivery systems potential use in wound healing. **CONCLUSION** Novel topical drug delivery system has many advantages, such as higher local drug concentration, reducing the side reaction, improving the wound healing, convenient for administration, and improving patient compliance. Novel drug delivery system for the treatment of wound healing has huge market potential.

KEY WORDS: skin; wound healing; topical drug delivery

创伤愈合(wound healing)是指因为外伤或其他伤病的病变造成组织缺损后,局部组织通过再生、修复、重建而进行修补的一系列病理生理过程^[1]。本质上,这是机体在受到各种有害刺激物及致伤致病因素作用所致损伤及缺损时,所产生的一种固有的防御性适应性反应。组织缺损或缺失通常需要由周围的同一组织细胞的再生而重建加以修补,或由其他组织细胞(通常为结缔组织细胞)的增生,替代原有组织而加以修补^[2]。这些创伤于平时和战时均常见到,一般可分为机械性的(如切割伤、火器伤等)、物理化学性的(如热烧伤、冻伤、化学性皮肤损伤、放射性皮肤溃疡等)、炎性的(如脓肿)、缺血性的(如梗死)和代谢性的(如糖尿病性皮肤溃疡)等。

目前的治疗创伤愈合的方法主要有清创手术、高氧治疗、负压治疗和紫外线照射治疗、药物治疗等^[3]。其中清创手术、高氧、负压、紫外线照射等技术要求高,使用不方便。药物治疗分为2种形式,全身给药和局部给药。通过全身给药的药物往往需要在体内经过吸收、转运、分布、代谢,因而到达皮肤局部的药量有限,而加大给药剂量后,引起全身药物不良反应的风险迅速增加。局部给药系统能使药物富集于创伤组织,提高药物在伤口处的浓度,增加疗效,减少全身不良反应。为了促进创伤快速愈合,并使组织结构完整性更接近正常皮肤,近年来有多种局部给药系统被应用于创伤治疗中。

1 皮肤组织愈合机制

皮肤创面愈合是由细胞、体液及细胞分子协同调控的一个动态过程,从皮肤损伤后,可能会持续数年。在此过程中皮肤创伤的修复一般分为3个相互重叠的阶段:炎症反应期-增生期-重塑期^[4]。

1.1 炎症反应期

创伤愈合第1个阶段的首要反应是血小板参与的止血过程,之后进入炎症反应期^[5]。在伤口发生后的5~10 min内,损伤血管收缩,减少血液流失,含大量细胞因子和生长因子的血块填补缺损的组织^[6]。此外,血凝块分子含有纤维蛋白、纤连蛋白、玻连蛋白和凝血酶敏感类蛋白,为白细胞、角质细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞生长因子的迁移提供一个临时支架结构^[7-8]。血管收缩后由于血小板入侵伤口引起血管舒张,并且血小板和白细胞释放细胞因子和生长因子(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α)可以激发炎症的反应,刺激胶原蛋白的合成,激活成纤维细胞转化为肌成纤维细胞及血管生成。

在止血过程进行的同时,创伤区血管内皮细胞上细胞间粘附分子(ICAM)、E-选择素、P-选择素等粘附分子大量表达^[9]。中性白细胞是最早进入创伤区的炎症细胞,约在创伤后几分钟,其分泌IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等因子可扩大炎症反应,并刺激VEGF及IL-8引起修复反应^[10]。并且还能释放高活性的抗菌物质和蛋白酶^[6]。在中性粒细胞聚集后,巨噬细胞也开始增多。巨噬细胞有多种防御功能包括促进及消退炎症,清除凋亡细胞和加快损伤后细胞增殖和组织修复^[11]。在免疫功能方面,巨噬细胞吞噬凋亡细胞,表达抗体功能,分泌大量的生长因子如TGF- α 、TGF- β 、b-FGF、PDGF、VEGF,促进细胞增殖和细胞外基质(ECM)合成,从而促使皮肤愈合^[12]。

1.2 增生期

增生期主要是表皮细胞的迁移和增殖。成纤维细胞增生形成肉芽组织,并且新生血管开始形成。这个阶段主要表现为角化细胞、内皮细胞、

成纤维细胞的迁移增殖分化,达到再上皮化,形成肉芽组织^[6-7,13]。首先,各种调控因子为合成胶原蛋白、纤维粘连蛋白等物质的合成提供基本需要。随后,胶原蛋白、成纤维细胞不断合成和降解,最后达到平衡。再上皮化的过程就是角质细胞向伤口迁移和表皮干细胞的生成^[9,14-15]。这些聚集在伤口附近的上皮细胞及非上皮细胞可以释放多种不同的细胞因子及生长因子^[16-17]。并且创伤部位可能产生新生血管,新生的血管为创伤部位提供氧、营养物质和生物活性物质,因此对创伤修复起了重要作用^[18-20]。肉芽组织的形成是伤口增生期的最后一步,与此同时,组织重塑期的初期已经开始。肉芽组织由大量的成纤维细胞、粒细胞、巨噬细胞、微血管以及胶原蛋白束组成^[21]。由于此时的血管生成还不完全,因此肉芽组织大多呈现红色,并且易再次受到损害。作为肉芽组织形成的关键细胞,成纤维细胞具有多种功能,如产生胶原蛋白及细胞外基质物质(纤联蛋白、葡萄糖氨基聚糖类、蛋白聚糖类、透明质酸)^[22-23]。这些细胞外基质所含的成分为各种不同的组织细胞的生成、迁移提供了生长环境。因此成纤维细胞增殖可以看成是组织形成的先兆。此时期最后的标志是伤口处成纤维细胞和内皮细胞等发生凋亡的数量减少^[24-25]。

1.3 重塑期

创伤修复的第3阶段是重塑期和成熟期,从第2~3周开始一直到1年或更久以后。大多数的内皮细胞,巨噬细胞和成纤维细胞逐渐凋亡或退出伤口,而留下一个肿块,主要包含一些细胞和胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白。此外,6~12个月以后,这些无细胞的基质主要由Ⅲ型胶原蛋白和Ⅰ型胶原蛋白组成。异常的伤口愈合过程会引起瘢痕疙瘩和增生性瘢痕^[25]。增生性瘢痕是真皮内的纤维增生性反应,由于胶原的合成和降解的不平衡,从而导致过量胶原在真皮组织积累^[26-27]。和增生性的疤痕相比,瘢痕疙瘩的特点是疤痕的持续增长并且会侵入到正常组织^[28]。瘢痕疙瘩和增生性疤痕的主要形成区别是因为脯氨酸羟化酶(胶原合成的标志物)活性的增加速率的不同。瘢痕疙瘩是正常皮肤胶原合成速率的20倍,增生性疤痕的3倍。在以后的2年至3年这种快速的合成速率开始正常化^[29-30]。总之,形成增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的主要原因可能是:①失调炎症阶段的存在;②失调

的细胞因子水平;③胶原蛋白合成与降解的失衡;④Ⅰ/Ⅲ型胶原蛋白的高比率表达^[3,31-33]。

2 促进创伤愈合的新型局部给药系统

皮肤组织缺损后,原有的防御功能随即消失,对于外部环境的变化更为敏感。在加快伤口愈合的过程中,新型局部经皮给药系统在药物的持续释放和对于创伤组织的防护上给予更多重视,以达到减少不良反应、增加使用便利性、增强患者依从性的目的。目前,水凝胶、纳米粒、脂质体、微乳、纳米纤维、微海绵都被报道具有良好的生物活性,能够保护药物免受外界的影响,保持药物的持续释放而被用于促进创伤愈合。

2.1 水凝胶(hydrogels)

水凝胶是由亲水性但不溶于水的高分子聚合物形成的给药体系^[34]。在水中可迅速溶胀至平衡体积而仍能保持其形状和三维空间网络结构,并在一定条件下脱水,是一类集吸水、保水、缓释于一体的制剂。水凝胶用于治疗创伤愈合的机制可能是由于其独特的吸水、保水及仿生特性^[35],且其具有天然的粘附性和柔韧性,能使药物保持在伤口附近。Du等^[36]报道了一种多功能原位型水凝胶,其与对照组消毒纱布相比,能够明显缩短炎症反应期,增强抑菌效果,在给药后第6天能够观察到新生血管,给药8d后明显促进伤口愈合。Weng等^[37]报道了一种由氧化右旋糖酐和羧乙基壳聚糖形成的原位水凝胶,其在正常皮肤温度和pH环境下形成的多孔型的水凝胶能够让成纤维细胞正常增殖、生长,无毒性,并且与对照组相比,能加速小鼠的皮肤创伤愈合速度。Kumar等^[38]曾报道,与止血绷带相比,包载氧化锌离子的β-壳聚糖水凝胶能够增加血小板的活性,快速止血,促进表皮纤维细胞的生长,更多的胶原蛋白整齐的排列,更好地修复伤口。

2.2 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles)

最近几年,纳米系统作为一种可以提高治疗效果和降低不良反应的新型载药系统被广泛报道。固体脂质纳米粒又称为固体脂质体,是一种室温下为固态的天然或合成的脂质或类脂,由生物相容性好的脂质材料构成,如三酰甘油、单硬脂酸甘油酯、磷脂等,可以将药物包裹于核内或吸附在脂质表面^[39]。固体脂质纳米的结构具有防止所包载的药物受到酶的降解、减少固体脂质纳米粒穿越皮肤时的水分损失、以及可使药物以长

效的方式释放等优点而应用于局部给药系统。我们曾报道载有黄芪甲苷的固体脂质纳米粒凝胶,能够促进伤口的愈合,特别是在创伤初期,应用黄芪甲苷的固体脂质纳米粒凝胶组能够快速促进伤口愈合,并且与对照组相比能够增加伤口新生血管的生成,促使胶原蛋白的有序排列,减少疤痕组织的生成^[40]。Sandri 等^[41]报道了将磺胺嘧啶银装载于固体脂质纳米粒后,可以防止磺胺嘧啶银对正常人成纤维细胞及角化细胞的毒性,使药物能够应用于创伤组织而不产生不良反应,达到抗炎、促进伤口愈合的作用。

2.3 脂质体(liposome)

当磷脂被分散在水中时,会自发地形成一些多层、闭合的球状囊泡,而且每一层均为脂质双分子层。这种由脂质双分子层组成、内部为水相的囊泡被称为脂质体^[42],具有亲水性和疏水性,可以较好地包裹亲水性物质和亲脂性物质。在运送药物时,脂质体可以通过包裹药物进入皮肤组织,在表皮及真皮内形成药物储库,使药物缓慢释放,具有长效缓释性。并且脂质体的成分一般都为人体内固有成分,对皮肤无刺激作用^[43]。Vogt 等^[44]报道了新型的脂质凝胶携载聚乙烯吡咯酮-碘,以 45%磷脂酰胆碱与 10%~18%磷脂酰乙醇胺混合作为油相,加入双氯芬酸钠,在磷酸盐缓冲液中水化过夜,将制得的混悬液超声处理后,得到具有明显乳光的脂质体,应用于烧伤后的皮肤组织。临床测试表明具有很好的抗炎和促伤口愈合的效果。与传统的抗炎药物氯己定纱布相比,聚乙烯吡咯酮-碘脂质凝胶可以将大分子药物以低速并且靶向性地释放于伤口表面。Fukui 等^[45]报道了包载血红蛋白的脂质体,它的特点是包载血红蛋白后脂质体的粒径(250 nm)小于红细胞,并且血红蛋白能够独立存在脂质体囊泡中,结构与红细胞中存在形式相似,其携载 O_2 含量的 P_5O_2 能达到 10 mmHg,并能够自由进入血管网络。应用于创伤组织后,可以加速肉芽组织的形成,上皮组织厚度增加, Ki67 表达上升,减少溃疡组织面积,且与其他组相比, CD31 的表达和血流量没有明显差别。结果表明,其可以加快 BALB/c 小鼠伤口愈合的机制是降低炎症反应,加快代谢,但不是由于提高血流量和内皮再生。

2.4 微乳(micro emulsion)

微乳可以看作是局部给药的理想液体载体。

它由油相、水相、表面活性剂和助表面活性剂按一定的比例混合而成,属于透明或半透明、低黏度和各相同性的热力学稳定体系^[46]。微乳可以增加药物的溶解度,并且由于微乳本身具有一些油相基质和表面活性剂,可以增加角质层脂质双分子层的流动性,从而提高药物透过角质屏障。并且微乳的小液滴形态还可以粘附于膜表面,控制活性生物分子的转运。Kitagaw 等^[47]报道了以 W/O 型微乳包载高金雀花碱用来防止紫外照射减少红斑的形成。Kogan 等^[48]证明了微乳可以保护药物被水解及氧化,减少药物瞬时释放所产生的毒性,延长药物释放时间,并且具有较强的包封率及稳定性。然而,对于纳米微滴的稳定性需要一个高浓度的表面活性剂或助表面活性剂。因增溶剂不耐高温,微乳也常常受到温度、pH 等环境因素的影响。Cao 等^[49]报道了 1 种联合磷脂包载苦参素的微乳剂,含 10%苦参素-磷脂, 8%异丙基豆蔻酸脂, 30%克列莫佛 RH40:聚乙二醇 400(1:1), 52%水。该制剂的平均粒径为 32.4 nm,并具有较低的黏度系数 113.7 mPa·s。它具有很好的体外穿透率及体内滞留率,能显著提高苦参素对瘢痕组织中成纤维细胞的抗增殖活性。

2.5 纳米纤维(nano fiber)

纳米纤维是一种直径在 100 nm 以下的纤维。可借助于静电场作用,把聚合物溶液或熔体制成具有极高的比表面积、纵横比(长度直径比)、曲率半径的多孔微小纳米级纤维,纳米纤维织物结构精细,具有极高的孔隙度,极好的柔韧性、吸附性、过滤性、粘合性,可有利于药物从纤维中迅速溶出。Schneider 等^[50]用纳米纤维支架承载表皮生长因子促进伤口表皮细胞的再生。当装载表皮生长因子的纳米纤维接触到伤口表面时,能够形成一个特殊的 3D 结构并稳定地释放表皮生长因子,加速皮肤的愈合。Yu 等^[51]用胶原蛋白-壳聚糖(80:20)制备的复合纳米纤维膜可作为一种在皮肤创伤中应用的生物敷料。修复后 14 d 实验组创面已基本愈合、结痂,苏木精-伊红染色显示创面毛细血管数量减少,纤维含量增多。对照组则创面对合不整齐,毛细血管数量较多,扩张明显,有大量炎性细胞的浸润。提示胶原蛋白-壳聚糖复合纳米纤维膜较普通纱布敷料能更好地促进创伤修复、愈合。电纺织的纳米纤维具有高比表面积、多孔结构,能够吸收液体,有很好的透气、吸水

性能，能够保护伤口免受细菌的侵入和脱水。这些特点都证明了电纺纳米纤维适合于作为创伤愈合的载体，特别像糖尿病溃疡类的疾病。

2.6 微海绵(microsponge)

微海绵是多孔的交联聚合物给药系统，内部含有很多的空隙，粒径在 5~300 μm，可以根据性质和用途制备成不同大小的微粒。微海绵是由交联聚合物构成，可以通过类乳剂溶媒扩散法和自由基悬浮聚合法 2 种方法将药物包裹在聚合物中。对于应用于皮肤组织的微海绵制剂，在制备过程中，常采用乙基纤维素作为有机相与药物溶于二氯甲烷溶剂中，形成内相，将内相逐步加入由 PVA 水溶液构成的外相中，搅拌使溶剂挥发，干燥后即得^[52-53]。海绵释药系统将药物吸附于内部孔隙中，作为一种药物贮库在相对较长的一段时间内缓慢地释放出药物。释药机制以扩散为主，同时还受外界因素的影响。影响药物释药的因素主要有药物/聚合物的比例，孔隙容积，表面积和孔隙率等。微海绵的主要特点包括高效、安全、延长药物作用时间。Dean 等^[52]用胶原蛋白作为骨架材

料，制成微海绵用于生物工程和组织工程。Amrutiya 等^[53]将莫匹罗星微海绵用于大鼠术后背部皮肤，减少伤口感染。包载莫匹罗星微海绵乳剂的释放曲线表明，在 10 h 内释放药物达 60%后，持续释放药物到 24 h 达 90%以上。其缓慢的稳态透皮速率 $[(49.89 \pm 1.25)\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}]$ 也证明微海绵可以稳定长效的释放莫匹罗星。

3 展望

创伤给人们生产生活带来了极大不便，不仅给患者身体造成痛苦，其修复过程还给患者的心灵带来损害。因此亟待解决创伤的快速修复问题。表 1 阐述了创伤的修复过程及多种新兴药物传递系统，如脂质体、纳米纤维、微海绵等作为载体促进创伤愈合的效果及其机制，局部药物递送可增加药物浓度，控制药物的释放，保护局部组织，加快伤口愈合等。但这些载体仍然存在诸如稳定性差、制备相对困难、成本较高等方面问题，有待于进一步的研究。但目前为止，这些新型载体在促进创伤愈合方面所表现出的优势使其成为极具开发潜力的新剂型，具有广阔的应用前景。

表 1 局部给药新剂型应用示例

Tab. 1 Application examples of Novel Topical Drug Delivery Systems

剂型	材料	药物	作用	机制
水凝胶 ^[38]	β-壳聚糖，水	氧化锌离子	快速凝血，促成纤维细胞迁移、生长	构成水凝胶的材料间交联形成孔洞支架，为细胞迁移生长提供了有利的环境
固体脂质纳米 ^[41]	甘油二十二烷酸酯，甘油，泊洛沙姆 188，水	吗啡	促成纤维细胞迁移，增加 TGF-β1 的分泌	固体脂质纳米表面能够吸附亲脂性的药物，延长药物释放时间
脂质体 ^[54]	卵磷脂，胆固醇	羟喜树碱	在促进伤口愈合过程中减少疤痕的形成	脂质体具有生物相容性、可降解性，可直接将药物送入细胞内，增加病变部位药物浓度
微乳 ^[55]	桂皮油，吐温 20，水	桂皮油	防止伤口感染、溃烂，加快伤口愈合	微乳具有极小液滴尺寸，增大液滴表面面积，增加与细菌相互作用，加强抑菌效果
纳米纤维 ^[50]	RADA16-I 肽	表皮生长因子	加速表皮再上皮化，促进伤口的愈合	纳米纤维可以包载不同分子结构类型的药物，在用于创伤时能够形成一个特殊三维结构并稳定的释放表皮生长因子
微海绵 ^[53]	乙基纤维素，聚乙烯醇	莫匹罗星	降低伤口感染	微海绵由具有多孔的微球组成，可以增加药物包载量，在皮肤表面形成闭合的膜，增加皮肤水合作用。

REFERENCES

[1] SCANLAN B J, TUFT B, ELFREY J E. Intestinal inflammation caused by magnesium deficiency alters basal and oxidative stress-induced intestinal function [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 306(1/2): 59- 69.

[2] ROBERT P L, ROBERT L, JOSEPH V. Principle of Tissue Engineering(组织工程原理) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006: 127-822.

[3] HENGGE U R, RUZICKA T, SCHWARTZ R A, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids [J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(1): 1-15.

[4] ROBSON M C, STEED D L, FRANZ M G. Wound healing:

biologic features and approaches to maximize healing trajectories [J]. Curr Probl Surg, 2001, 38(2): 72-140.

[5] ENOCH S, JOHN L D. Basic science of wound healing [J]. Surgery(Oxford), 2008, 26(2): 31-37.

[6] KRAFTS K P. Tissue repair: the hidden drama [J]. Organogenesis, 2010, 6(4): 225-233.

[7] CRAIG R D, SCHOFIELD J D, JACKSON D S. Collagen biosynthesis in normal and hypertrophic scars and keloid as a function of the duration of the scar [J]. Br J Surg, 1975, 62(9): 741-744.

[8] STRODTBECK F. Physiology of wound healing [J]. Newborn Infant Nurs Rev, 2001, 1(1): 43-52.

[9] WOO Y C, PARK S S, SUBIETA A R, et al. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may

- contribute to postoperative pain [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(2): 468-475.
- [10] WERNER S, GROSE R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(3): 835-870.
- [11] DALEY J M, REICHNER J S, MAHONEY E J, et al. Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils [J]. *J Immunol*, 2005, 174(4): 2265-2272.
- [12] TZIOTZIOS C, PROFYRIS C, STERLING J. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(1): 13-24.
- [13] LINARES H A. From wound to scar [J]. *Burns*, 1996, 22(5): 339-352.
- [14] REDD M J, COOPER L, WOOD W, et al. Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359(1445): 777-784.
- [15] KOH T J, DIPIETRO L A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e23.
- [16] DIPIETRO L A, POLVERINI P J. Role of the macrophage in the positive and negative regulation of wound neovascularization [J]. *Behring Inst Mitt*, 1993(92): 238-247.
- [17] BAUER S M. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2005, 39(4): 293-306.
- [18] ARNOLD F, WEST D C. Angiogenesis in wound healing [J]. *Pharmacol Ther*, 1991, 52(1991): 407-422.
- [19] BARTKOWSKI R, ENDRICH B. DRG practice: wound management with vacuum therapy [J]. *Chirurg*, 2007(Suppl): 414-416.
- [20] MADDEN J W, PEACOCK E E. Studies on the biology of collagen during wound healing: III. Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds [J]. *Ann Surg*, 1971, 174(3): 511-520.
- [21] NOBES C D, HALL A. Rho, Rac, and Cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia [J]. *Cell*, 1995, 81(1): 53-62.
- [22] SORG H, KRUEGER C, VOLLMAR B. Intravital in-sights in skin wound healing using the mouse dorsal skin fold chamber [J]. *J Anat*, 2008, 211(6): 810-818.
- [23] NAUTA A, GURTNER G, LONGAKER M. Wound healing and regenerative strategies [J]. *Oral Dis*, 2011, 17(6): 541-549.
- [24] ECKES B, NISCHT R, KRIEG T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010, 3: 4.
- [25] ABERGEL R P, PIZZURRO D, MEEKER C A, et al. Biochemical composition of the connective tissue in keloids and analysis of collagen metabolism in keloid fibroblast cultures [J]. *J Invest Dermatol*, 1985, 84(5): 384-390.
- [26] SHIH B, GARSIDE E, MCGROUTHER D A, et al. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease [J]. *Wound Repair Regen*, 2010, 18(2): 139-153.
- [27] RHETT J M, GHATNEKAR G S, PALATINUS J A, et al. Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds [J]. *Trends Biotechnol*, 2008, 26(4): 173-180.
- [28] MCCAULEY R L, CHOPRA V, LI Y Y, et al. Altered cytokine: production in black patients with keloids [J]. *J Clin Immunol*, 1992, 12(4): 300-308.
- [29] RAJA, SIVAMANI K, GARCIA M S, et al. Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing [J]. *Front Biosci*, 2007(12): 2849-2868.
- [30] TANG B, ZHU B, LIANG Y, et al. Asiaticoside suppresses collagen expression and TGF-beta/Smad signaling through inducing [J]. *Arch Dermatol Res*, 2011, 303(8): 563-572.
- [31] CAO C, LI S, DAI X, et al. Genistein inhibits proliferation and functions of hypertrophic scar fibroblasts [J]. *Burns*, 2009, 35(1): 89-97.
- [32] KOSSI J, VAHA-KREULA M, PELTONEN J, et al. Hexose sugars differentially alter collagen gene expression and synthesis in fibroblasts derived from granulation tissue, hypertrophic scar and keloid [J]. *Arch Dermatol Res*, 2004, 295(12): 521-526.
- [33] LI-TSANG C W, LAU J C, CHAN C C. Prevalence of hypertrophic scar formation and its characteristics among the Chinese population [J]. *Burns*, 2005, 31(5): 610-616.
- [34] BILLIET T, VANDENHAUTE M, SCHELFHOUT J, et al. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(26): 6020-6041.
- [35] LU G D, YAN Q ZH, SU X T. Progress of Porous hydrogels. progress in chemistry [J]. *Prog Chem(化学进展)*, 2007, 4(19): 485-493.
- [36] DU L, TONG L, JIN Y. A multifunctional in situ-forming hydrogel for wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(6): 904-910.
- [37] WENG L, ROMANOV A, ROONEY J, et al. Non-cytotoxic, in situ gelable hydrogels composed of n-carboxyethyl chitosan and oxidized dextran [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(29): 3905-3913.
- [38] P T SK, LAKSHMANAN V K, RAJ M, et al. Evaluation of wound healing potential of β -chitin hydrogel/nano zinc oxide composite bandage [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(2): 523-537.
- [39] ZHENG J M. Transdermal Drug Delivery Formulations(经皮给药新剂型) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [40] CHEN X, PENG L H, LI N. The healing and anti-scar effects of astragaloside IV on the wound repair *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 721-727.
- [41] SANDRI G, BONFERONI M C, CAMELLA C. Wound dressings based on silver sulfadiazine solid lipid nanoparticles for tissue repairing [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 84-90.
- [42] ZHANG L Z. Preparing Liposomes and Application in Biomedicine(脂质体制备及其在生物医学中的应用) [M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College Press, 1998.
- [43] CADDEO C, SALES O D, VALENTI D, et al. Inhibition of skin inflammation in mice by diclofenac in vesicular carriers: liposomes, ethosomes and PEVs [J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1/2): 128-136.
- [44] VOGT P M, HAUSER J, ROSSBACH O, et al. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptis [J]. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(2): 116-122.
- [45] FUKUI T, KAWAGUCHI A T, TAKEKOSHI S, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin accelerates skin wound healing in mice [J]. *Artif Organs*, 2012, 36(2): 161-169.
- [46] YANG J, NI B, LIU J, et al. Application of liposome-encapsulated hydroxycamptothecin in the prevention of epidural scar formation in New Zealand white rabbits [J]. *Spine J*, 2011, 11(3): 218-223.
- [47] KITAGAWA S, INOUE K, TERAOKA R, et al. Enhanced

- skin delivery of genistein and other two isoflavones by microemulsion and prevention against UV irradiation-induced erythema formation [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2010, 58(3): 398-401.
- [48] KOGAN A, GARTI N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles [J]. Adv Colloid Interface Sci, 2006, 123-126, 369-385.
- [49] CAO F H, OUYANG W Q, WANG Y P, et al. A combination of a microemulsion and a phospholipid complex for topical delivery of oxymatrine [J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(4): 551-562.
- [50] SCHNEIDER A, GARLICK J A, EGLES C. Self-assembling peptide nanofiber scaffolds accelerate wound healing [J]. PLoS One, 2008, 3(1): e1410.
- [51] YU P J, WANG L P, GUO Y. Repair of skin defect with collagen-chitosan compound nanofiber membrane [J]. Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究与临床康复), 2011, 15(51): 9561-9564.
- [52] DEAN J R. Weighted collagen microsphere for immobilizing bioactive material [P]. U S: 4997753, 1991-03-05.
- [53] AMRUTIYA N, BAJAJ A, MADAN M. Development of microspheres for topical delivery of mupirocin [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(2): 402-409.
- [54] YANG J, NI B, LIU J, et al. Application of liposome-encapsulated hydroxycamptothecin in the prevention of epidural scar formation in New Zealand white rabbits [J]. Spine J, 2011, 11(3): 218-223.
- [55] GHOSH V, SARANYA S, MUKHERJEE A, et al. Antibacterial microemulsion prevents sepsis and triggers healing of wound in wistar rats [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013(105): 152-157.

收稿日期: 2013-08-30

临床常见病原菌对替加环素耐药机制研究进展

陈子晞, 陈方慧(杭州市第一人民医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 探讨临床常见耐药菌对替加环素产生耐药的机制, 对相关研究进展进行综述。方法 综述了近年来国内外相关报道, 根据细菌产生耐药的机制进行分类阐述, 并对替加环素耐药菌的流行情况进行分析。结果 细菌对替加环素产生耐药的机制主要与主动外排系统有关, 另外还包括药物作用靶位的改变、耐药酶的产生 2 个方面。在主动外排机制中, RND 家族外排泵起着关键作用。替加环素耐药菌在许多国家已经成为临床抗感染难题。结论 替加环素耐药机制还需要进一步研究, 从而指导临床合理使用替加环素。

关键词: 细菌; 替加环素; 耐药; 外排泵

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)11-1423-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.031

Advances in Resistant Mechanisms of Clinical Isolated Bacteria to Tigecycline

CHEN Zixi, CHEN Fanghui(*The First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the research progress on the resistant mechanisms of tigecycline-resistant bacterias in clinic. **METHODS** Base on the correlative reports in recent years, the resistant mechanisms of tigecycline-resistant bacterias were illustrated respectively. Also, the epidemiology of tigecycline-resistant bacterias were analyzed subsequently. **RESULTS** The resistant mechanisms of tigecycline-resistant bacterias mainly involved the efflux pump system and alteration of the drug targets, as well as the occurrence of resistant enzymes. The RND efflux pump plays a key role in the efflux pump system. Tigecycline-resistant bacterias has become a tough problem in clinical anti-infection therapy. **CONCLUSION** The definite mechanism of tigecycline resistant remains elusive. Further study are needed so as to guide rational use of tigecycline in clinic.

KEY WORDS: bacteria; tigecycline; drug resistance; efflux pump

近年来, 由于抗生素的广泛应用, 细菌耐药问题日趋严重, 多重耐药菌的阵容不断扩大, 临床抗感染形势日趋严峻。细菌主要通过以下 5 种方式对抗菌药物产生耐药^[1]: ①产生灭活酶或钝化酶, 将抗菌药物转化为无活性的代谢物; ②改变

靶位结构, 使抗菌药物可作用靶位的数量减少; ③降低细胞膜的通透性, 减少抗菌药物的进入; ④产生生物被膜, 抵御抗菌药物的杀伤; ⑤通过主动外排系统向细胞外泵出药物。主动外排系统有 5 种基本类型^[2]: ATP 结合盒超家族(ATP binding