



12-1-1989

### Clinical Application of Growth Factor in Poor Healing Wounds: Preliminary Report

Pong-Yuen Wong

May-Kuen Wong

Chia-Chen Chen

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

#### Recommended Citation

Wong, Pong-Yuen; Wong, May-Kuen; and Chen, Chia-Chen (1989) "Clinical Application of Growth Factor in Poor Healing Wounds: Preliminary Report," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 17: Iss. 1, Article 19.

DOI: <https://doi.org/10.6315/3005-3846.1774>

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol17/iss1/19>

This Original Article is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact [twpmrscore@gmail.com](mailto:twpmrscore@gmail.com).

## 生長因子在癒合不良傷口之臨床應用初步報告

王邦元 黃美涓 陳家禎\*

本研究利用生長因子使用於8位傷口癒合不良的病患身上，觀察其對於傷口之癒合是否有促進作用。結果顯示，傷口均能完全癒合。而使用當中，未有任何傷口產生過敏，感染或變壞等情況，而病患亦無任何不適症狀，顯示生長因子對促進慢性癒合不良傷口之癒合速度有所幫助，值得作進一步探討及推廣。

Key words : growth factor, wound healing, pressure sore.

### 前言

在臨床上，慢性癒合不良的傷口是常見惱人的問題，特別是在局部血液循環不良的傷口，如糖尿病患肢傷口，或薦部壓瘡等。物理治療中的紫外線治療 (ultraviolet therapy) 及低能量鐳射雖可促進傷口之癒合，但仍十分緩慢且耗人力。即使外科手術治療亦不能確保成功。所以，臨床上如何促進此等傷口之癒合是十分棘手的問題。本篇主要是探討生長因子 (growth factor) 治療癒合不良傷口之功效。

### 材料與方法

本研究仍將長庚紀念醫院自製的生長因子應用在8位病患的傷口上，包括男性病患5位，女性病患3位，均為民國七十七年住在林口院區復健科的病患。其中糖尿病合併周邊血管阻塞導致膝下截肢者3位，薦部壓瘡者3位，車禍後造成廣泛性傷口且植皮失敗及細菌感染者2位，(表 1)。所有的病人都曾經接受過傳統式傷口治療如傷口處理、紫外線照射…等，但仍持久未癒合，其中部份病患是經外科手術治療失敗者，故乃加以試用生長因子。生長因子使用之方法相當簡單，

先把病患之傷口以生理食鹽水清洗乾淨，然後再塗上一層薄薄的生長因子，再以本院自製經人工處理過的豬皮，稱之為 Young Collagenous Wetable Membrane，簡稱 YCW Membrane，作為敷料。每日只須更換一次。

表 1  
傷口癒合不良患者之性別與原因分佈

	男	女	總計
膝下截肢	2	1	3
薦部壓瘡	2	1	3
廣泛性皮膚缺損	1	1	2
總計	5	3	8

### 結果

所有患者傷口均在 3 週至 102 天內完全癒合。使用當中未有任何傷口併發感染或變壞，患者亦無任何不適症狀。

### 病例報告

案例一

59 歲男性糖尿病患者，因交通事故，在左小腿處產生一撕裂傷。由於處理不當及癒合不良，結果形成一個  $10 \times 5 \text{ cm}^2$  之慢性潰瘍。病人于 77 年 2 月住進本院，曾三度接受外科清創術 (debridement) 及半層皮膚移植片 (split thickness skin graft) 治療，但皆告失敗。都卜勒末梢血管檢查 (Doppler peripheral vascular test) 發現 "stenosis at bilateral iliofemoral arteries with no signal over left popliteal artery"。

由於病患堅快不肯接受膝上截肢，所以祇好施行左側下截肢 (Below-knee amputation)。手術後殘肢傷口癒合不良，轉至復健科時，最大一處傷口位於殘肢末端，其大小為  $4.7 \times 1.5 \times 0.7 \text{ cm}^3$  (圖 1A)，另三處之傷口位於左膝下截肢之小腿上，分別為  $2.7 \times 1.5 \times 0.2 \text{ cm}^3$ ， $2.0 \times 1.0 \times 0.2 \text{ cm}^3$ ， $1.8 \times 1.5 \times 0.4 \text{ cm}^3$ 。病人於 77 年 7 月開始試用生長因子。初時住院治療，等到有明顯進步後就讓病人出院在家中自行繼續敷換。使用 102 天後傷口完全癒合。(圖 1,BCD)

案例二

64 歲男性病人，因車禍受傷引起頸部脊髓受傷導致四肢麻痺，並於薦部有一  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  Grade III 之壓瘡，(圖 2A)。雖然經過四個月之傳統式治療，包括紫外線照射及傷口處理，但傷口還是無法癒合，所以便決定給予病患試用生長因子。於使用 40 天以後，薦部壓瘡完全癒合。(圖 2B)

案例三

13 歲男性病患，因交通意外導致左側股骨、橈骨、尺骨及鎖骨骨折，大腿及兩側肩膀多處磨擦傷 (abrasion wound)。病人曾接受半層皮膚移植片手術治療，但由於術後傷口細菌感染而失敗 (圖 3A)。因為病患本身已再找不到作為皮移植片取皮之 donor site，所以便決定給予病患試用生長因子。病人於傷口明顯縮小後返家繼續敷換 (圖 3BCD)，而在使用 68 天以後，傷口完全癒合。

討論

近年來，由於生物學家不斷地研究，從組織中分離出細胞，再利用生物性方法加以培養與分離，發現了生長因子 (growth factor)。而最近十年，更是生長因子發展最重要的一段時期，因為科學家已將它從實驗室階段帶入臨床。生長因子與賀爾蒙 (hormone) 最大的分別是在於作用方式不同 (mode of action)。生長因子可以對接受細胞產生作用 (paracrine action) 或對本身分泌之細胞產生作用 (autocrine action)[1]，而賀爾蒙祇有前者作用。生長因子除了可促進細胞之增生及分化，胚胎發生 (embryogenesis)，發育及生長之外，更發現生長因子和 oncogenic protein 有某種程度之關連，特別是某些 solid tumor (glioblastomas, Kaposi's sarcoma ... 等) 中，可發現某些類似生長因子的分子及接受器 (receptor)[1,2]。到目前為止，文獻上提到的生長因子，最重要包括以下 7 種；1.Epidermal growth factor 2.Platelet-derived growth factor 3.Fibroblast growth factor 4.Nerve growth factor 5.Insulin-like growth factor 6.Transforming growth factor beta 7.Interleukins and Colony stimulating factors(1)(表 2)。它們之間各有不同之結構及分子量，細胞來源 (cell source) 及作用細胞 (target cell)。Miss Levi-Montalcini 及 Mr. Cohen Lasker 更因對 Nerve growth factor 卓越之研究而共同獲得 1986 年諾貝爾獎 [3]！本研究所使用之生長因子主要包括以下三種，即：Epidermal growth factor, Platelet-derived growth factor, 及 Fibroblast growth factor。

表 2  
Overview of the Main Growth Factors

- 
- 1.Epidermal growth factor
  - 2.Platelet-derived growth factor
  - 3.Fibroblast growth factor
  - 4.Nerve growth factor
  - 5.Insulin-like growth factor
  - 6.Transforming growth factor beta
  - 7.Interleukins and Colony stimulating factors
- \* SYNERGISTIC ACTIONS BETWEEN EACH TYPE OF GROWTH FACTOR ARE IMPORTANT IN MODULATION OF WOUND HEALING PROCESS

Epidermal growth factor(EGF) - 為一包括 53 個氨基酸 (amino acid) 之 6-KDa single polypeptide chain, 它首先於 1962 年由 Cohen. 於老鼠之 submaxillary gland 中分離出來[4]。現今發現還可從人類的胎盤及尿液中分離出來。剛開始時發現 EGF 可刺激及促進未發育完全老鼠之 precocious eye opening and toothbud eruption。其後更陸續發現 EGF 可促進細胞之分化及增生, 增加 DNA 的合成(特別是對內皮及上皮細胞[5], 從而促進上皮形成 (epithelialization) 及增加其 tensile strength [6], 以加速傷口之癒合。經過實驗之證明, 的確有以上之效果[7]。

Platelet-derived growth factor (PDGF) - 為一包括 2 條胜性鏈 (Peptide chain) 之 30-32 KDa glycoprotein[1], 它主要是貯藏於血小板中  $\alpha$ -granules 之內。它是由 Ross 所分離出來的[8]。PDGF 主要之作用在於促進纖維組織母細胞 (fibroblast) 及血管平滑肌的有絲分裂 (mitosis) 以及 chemotaxis of fibroblast。此外, PDGF 還可刺激很多新陳代謝的步驟, 包括蛋白質及 collagen 之製造[9], 從而增快表皮及真皮再生之速度, 以增進傷口的癒合。

Fibroblast growth factor(FGF) - 為一包含 146 個氨基酸之 16.5-KDa single polypeptide chain, 它首先於 1974 年從牛之腦下垂體分離出來[10], 其後, 更可從腦部、腎臟、胎盤中分離出。它的主要作用機轉為刺激中胚葉的 (mesodermic) 及神經胚葉外胚葉的 (neuroectodermic) 各類細胞的增生, 所以它基本的任務乃作用於胚胎再生 (embryogenesis), 血管生成 (angiogenesis) 及組織、血管之修補, 從而加速傷口之癒合。各種生長因子之間的功能並不能劃分得非常清楚[5], 當它們混合在一起使用之時, 會產生協同作用 (synergistic effect), 可以增快傷口增生之速度, 這點在動物實驗上已經獲得證明[9]。

Young Collagenous Wettable Membrane 乃一經人工處理後之豬皮。它主要之作用乃提供傷口一生物性敷料 (Biodressing)。除此之外, 它還可保護傷口, 避免細菌及濾過性病毒侵入傷口, 並防止水份、電離子經傷口大量之散失, 它又具有防止肉芽組織 (granulation tissue) 過份增生 (overgrowth) 的功用。以上的作用已經由本院實驗室加以證實。

一般來說, 傷口之癒合包括了三個主要之過程, 分別為發炎, 膠原組織沈積及成熟[6], 而生長因子因可影響發炎細胞之增生[6], 刺激 DNA、蛋白質、膠原之製造, 加速組織及血管修補之速度, 以及上皮之形成, 因而可增快傷口癒合之速度。當然, 在臨床使用上, 某些情況會影響生長因子的作用, 如傷口感染, 傷口位置不佳等 (例如薦部壓瘡因敷料固定之困難, 以及病人常有大小便失禁等問題, 使藥膏難以與傷口有良好之接觸而使傷口癒合之時間拉長)。其他因素包括局部血液循環的好壞, 傷口的深度與寬度 (傷口愈深愈寬, 則癒合不佳), 病人的年齡、營養狀況與及是否有其它 underlying disease 如糖尿病等。如果病人年齡越高, 營養狀況越差, 均會減慢傷口癒合之速度。

此外, 目前生長因子已可製成條狀藥膏, 臨床上祇須教導病患及家屬如何使用及注意事項, 便可讓病患把藥膏帶回家作自我之傷口處理, 從而可縮短病患住院之時間, 減少醫療費用之支出。事實上案例一及三兩位患者均是住院治療至傷口已逐漸縮小即返家自己敷理, 傷口照樣繼續癒合。

由於生長因子可促進表皮[11]、內皮及間質細胞的移行及再生, 對慢性癒合不良的傷口具有促進癒合的作用, 且到目前為止, 並無任何顯著副作用, 實在值得臨床上進一步的研究, 探討及推廣。

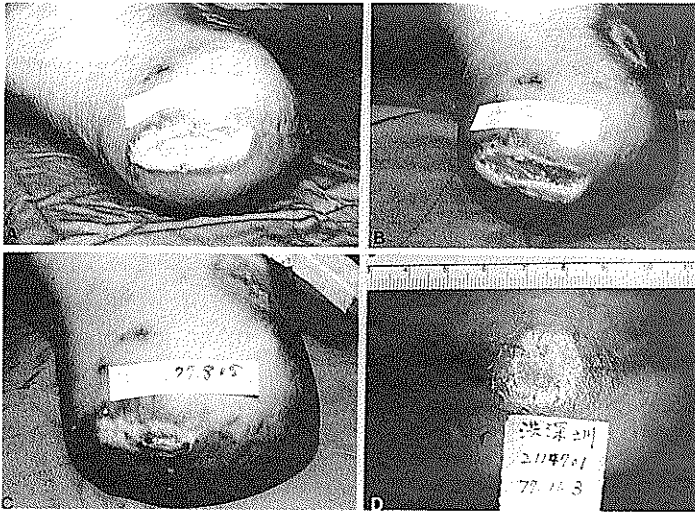


圖 1 A.stump end 上 $4.7 \times 1.5 \times 0.7$ cm<sup>3</sup>傷口  
 B.生長因子使用5 天後  
 C.生長因子使用24天後  
 D.生長因子使用102天後，傷口完全癒合

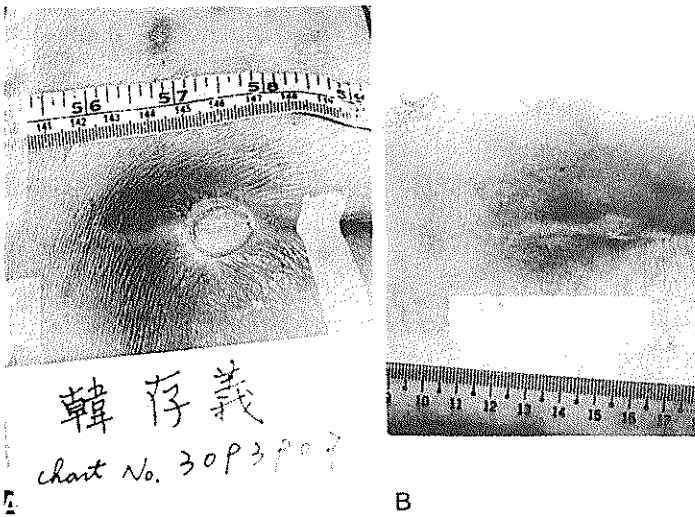


圖 2 A.薦部壓瘡 $2 \times 2$ cm 2Gr. III  
 B.生長因子使用40天後，傷口完全癒合

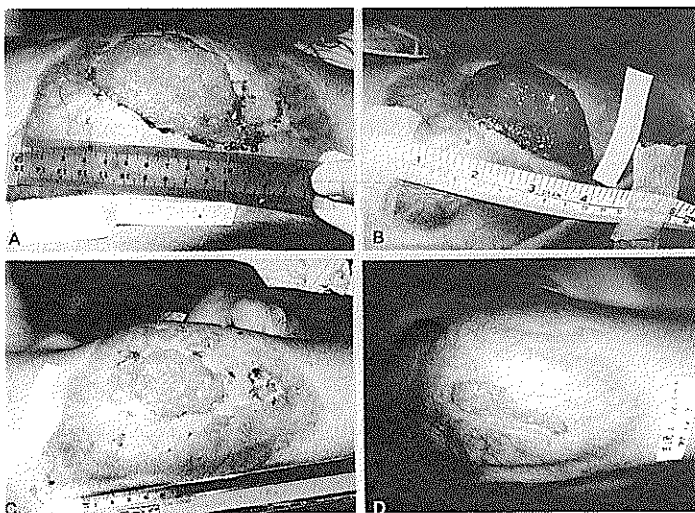


圖 3 A.右側肩膀 $5 \times 8$ cm<sup>2</sup>傷口  
 B.生長因子使用8 天後  
 C.生長因子使用15天後  
 D.生長因子使用28天後，傷口明顯縮小

參考文獻：

1. Tauber JP, Tauber MT: Growth Factors. Nucl Med Biol 1987; 14(4): 407-19.
2. Buick RN. : Growth factor involvement in the biology of solid tumors-biological response modifiers. Cancer in Ontario. The Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, 1987: 60-1.
3. Heter N:Growth factor bring rewards. Nature 1986;323(16):572.
4. Cohen S.: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. J Biol Chem 1962;237:1555-62.
5. Leonard MP, John CH: Role of poly- peptide growth factors in normal and abnormal growth. Kidney International 1983;23: 603-10.
6. Mark EP, Kirby IB, Edward MC III: Growth factors and determinants of wound repair. Journal of Surgical Research 1987; 42: 207-17.
7. Laato M, Ninikoski J, Lebel L, Gerdin B: Stimulation of wound healing by epidermal growth factor: A Dose-dependent effect. Ann Surg 1986; 203: 379- 81.
8. Ross R, Vogel A: The platelet derived growth factor(review). Cell 1978; 14: 203-10
9. Samuel EL, Jon CN, Robert BC et al: Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Synergistic effects with other growth factors. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7695-7700.
- 10.Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerev L: Molecular and biological characterization of fibroblast growth factor; and angiogenic factor which also controls the proliferation and differentiation of mesoderm and neurectodrm derived cells. Cell Differentiation 1986; 19(1): 1-17.
- 11.Gregory SS, Micheal W, Robert M et al: Epithelial wound healing enhanced by Transforming Growth Factor-  $\alpha$  and Vaccinia Growth Factor. Science 1987; 235: 350-2.

### Clinical Application of Growth Factor in poor Healing Wounds-Preliminary Report

Pong-Yuen WONG, May-Kuen WONG, Chia-Chen CHEN\*

Growth factor was reported to be effective in promoting wound healing, possibly through the mechanisms of stimulating DNA synthesis, chemotaxis of fibroblasts, embryogenesis, angiogenesis and enhancement of epithelialization. For investigation of the clinical result, 8 cases with poor healing wounds were treated by our own product of ointment with growth factor. They were admitted to Chang Gung Memorial Hospital from Feb. to December 1988. Among them, three were DM foot complicated with peripheral vascular disease and received below- knee amputation, three were sacrum pressure sore, and two were traumatic injury with extensive skin defect. All of

these patients had received conventional wound care for a period of time or with skin graft, but resulted in poor wound healing.

After the application of growth factor to those wounds, all of them had remarkable improvement, and were healed within 3 weeks to 102 days.

There were no any noxious complication such as inflammation, infection, allergy, local irritation, nor with any systemic side effect. From this preliminary clinical application study, growth factor is proved to be very effective even in poor healing wounds, suggesting enough benefits to expand to a larger study of further research.

---

Department of Rehabilitation and Molecular Biology\*  
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.