

va: World Health Organization, 2019.

[33] Cani C G, Lopes L S, Queiroz M, et al. Improvement in medication adherence and self-management of diabetes with a clinical pharmacy program: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes undergoing insulin therapy at a teaching hospital[J]. Clinics (Sao Paulo), 2015, 70(2):102-106.

[34] Doucette W R, Vinel S, Pennathur P. Initial development of the Systems Approach to Home Medication Management (SAHMM) model[J]. Res Soc Adm Pharm, 2017, 13(1): 39-47.

[35] 张慧玲. 居家老年心血管病患者参与用药安全管理方案及应用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

[36] Waldron C, Cahill J, Cromie S, et al. Personal Electronic Records of Medications (PERMs) for medication reconciliation at care transitions: a rapid realist review[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, 21(1):307.

[37] Griesbach S, Lustig A, Malsin L, et al. Best practices: an electronic drug alert program to improve safety in an accountable care environment[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(4):330-336.

(本文编辑 赵梅珍)

微环境 pH 值对慢性创面愈合影响的研究进展

王一如, 白姣姣

摘要: 微环境 pH 值在慢性创面愈合中起重要作用, 作者就创面微环境 pH 值对慢性伤口愈合过程的影响、评估创面微环境 pH 值的措施及调适创面微环境 pH 值的护理方法进行综述, 为提升慢性伤口患者的创面愈合效果提供借鉴。
关键词: 慢性伤口; 愈合; 微环境; pH 值; 伤口渗液; 酸性环境; 综述文献
中图分类号: R473.6 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2023.19.121

Research progress on the role of microenvironment pH value in chronic wound healing

Wang Yiru, Bai Jiaojiao. Department of Nursing, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China
Abstract: Wound exudate pH plays an important role in chronic wound healing. In this review, the authors discuss the effects of wound pH on the chronic wound healing process, the factors that affect the wound pH and the nursing methods for regulating the pH value of the wound microenvironment, in an effort to provide a theoretical basis for enhancing wound healing effect of patients with chronic wound, and to provide information for further related research and clinical work.
Key words: chronic wounds; healing; microenvironment; pH value; wound exudate; acidic environment; literature review

慢性伤口(Chronic Wound, CW)是全球性的公共卫生问题,指体表皮肤或组织破损后,由于伤口感染、异物残留等因素导致伤口愈合过程受阻,无法通过正常有序而及时的修复过程达到解剖和功能上完整状态,愈合时间超过 4 周的伤口,主要包括糖尿病足溃疡、压力性损伤、创伤性溃疡等,它们的共同特点包括持续感染、长时间处于炎症期、创面形成细菌生物膜、表皮/真皮细胞无法对修复性刺激做出反应^[1]。在中国,每年慢性伤口患者高达 3 000 万例^[2],其治愈难度高、治疗持续时间长,若未及时处理,会延误病人最佳救治时机,严重影响患者身心健康和生活质量。在愈合过程中,慢性伤口内部新陈代谢非常活跃,局部创面微环境的改变在复杂性、难治性慢性伤口的发生发展中扮演了重要角色。皮肤创面微环境

可分为直接邻近创面的外部微环境和伤口下方与创面相邻的内部微环境^[3]。外部微环境包括温度、pH 值、含水量、微生物含量、氧气分压和二氧化碳,可间接影响创面内部微环境,如细胞和细胞外基质(EC-MS)^[4]。其中,pH 值是皮肤常驻微生物群存活的基础,角质层的酸性 pH 值限制致病细菌的生长,最适合细菌生长的 pH 值则是细菌定植的中心^[5]。因此,伤口渗液 pH 值的变化(或停滞)可能在很大程度上调节慢性伤口进展的轨迹,参与伤口愈合的生化反应和中性粒细胞迁移、上皮细胞形成等细胞过程,积极或消极地影响感染和伤口愈合,是伤口护理治疗干预的一个重要参数。

克服阻碍伤口愈合的因素是伤口护理的关键组成部分,也是慢性伤口治疗的主要挑战。多项研究表明,酸化伤口环境可显著抑制引起感染的微生物生长,促进伤口愈合,随着伤口渗液 pH 值的降低,可以触发释放人体中的抗菌剂,从而控制伤口感染^[5-6],这些结果支持了创面酸碱度可作为创面愈合的重要考虑因素。因此,了解 pH 值如何在慢性伤口愈合中发挥作用可以为慢性伤口治疗与护理提供新的启发,有

作者单位:复旦大学附属华东医院护理部(上海,200040)
王一如:女,硕士在读,护士
通信作者:白姣姣,bjj163163@163.com
科研项目:上海市康复医学临床医学研究中心建设项目(21MC930200);复旦大学-复星护理科研基金重点项目(FNF202222);华东医院重点专病建设项目(ZDZB2224)
收稿:2023-04-13;修回:2023-07-05

助于探索更符合伤口愈合生理需求的治疗方法,重建微环境平衡,提高临床疗效。本文就创面 pH 值对慢性伤口愈合过程的影响、评估创面微环境 pH 值的方法以及调适创面微环境 pH 值的措施进行综述,以期提升慢性伤口患者的创面愈合效果提供理论借鉴依据,为进一步开展相关研究和临床工作提供信息。

1 慢性伤口愈合过程中微环境 pH 值变化

健康、完整的皮肤 pH 值为 4.0~6.0,呈微酸性,这是皮肤屏障功能的一个重要方面,其可以调节细菌菌群并防止感染^[7]。这种酸性环境因人体的解剖部位和年龄而变化,尚未发现存在性别差异。此外,相关研究分析了不同解剖部位 pH 值的多样性,发现三角间区域和皮脂腺密度高的区域 pH 值稍高(5.84~6.58),这可能是由于这些区域内的高湿度导致尿酸(UCA)生成减少^[8]。研究显示,开放性伤口的 pH 范围为 5.45~8.65,而未愈合的慢性伤口 pH 值多处于碱性范围,为 7.15~8.90,有的甚至高达 9.25^[5-6]。

正常情况下,组织发生创伤后,进入凝血止血期,伤口局部血管收缩,创面缺血缺氧,进入炎症反应期后缺氧加剧,糖酵解反应增加,乳酸和二氧化碳生成增加,pH 值降至 6 左右。随着坏死组织和异物被清除,炎症反应减弱,步入增生期,创面供血恢复,缺氧情况改善,pH 值短暂增高至 7 以上。随着创面愈合,逐渐进入瘢痕形成期,氧气需要量增加,pH 值再次出现降低趋势^[9]。伤口愈合过程往往呈该趋势进展,不同的愈合阶段的慢性伤口 pH 值存在差异,创面 pH 值随着愈合逐渐向酸性化演变,且伤口愈合速度在高 pH 值环境下低于接近中性环境下的速度^[10]。但慢性伤口在愈合过程中并不完全遵循正常伤口愈合的 4 个阶段,如不及时控制感染,清除细菌生物膜,则难以通过炎症反应期,pH 值波动于碱性范围,ECMs 分子的合成受到影响,阻碍愈合。在治疗过程中,随着感染控制、坏死组织清除、炎症反应消退,才逐步恢复生理愈合过程,创面 pH 值逐渐下降。

2 酸性微环境对慢性伤口愈合的影响

伤口微环境 pH 值可通过影响氧的释放、细菌生长、蛋白酶活性和成纤维细胞生长、抗菌剂作用效果等影响伤口愈合。目前已知,用于治疗慢性伤口感染的调适方法在控制由多种微生物引起的感染以及参与伤口愈合过程中发挥着不同作用,除了不同类型酸的特定作用外,所创造的酸性环境在以下方面都有帮助。

2.1 控制细菌感染 伤口慢性化始于细菌,当伤口暴露于未降解组织时,为致病菌生长提供机会,细菌定植导致伤口微环境碱性化,碱性环境反过来导致细菌定植和增殖,形成细菌生物膜,导致感染、炎症和伤口延迟愈合^[11]。牟天易^[12]研究显示,pH 5.0 时,铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌生长均受明显抑制,且酸性环境对铜绿假单胞菌的抑制效果更明

显。Hotacká 等^[13]研究发现,酸性培养基中生物膜密度最小,随着 pH 升高,生物膜密度升高,铜绿假单胞菌的生物膜在 pH 8.5 时产生量是 pH 5.5 时的 1.39~2.44 倍;肺炎克雷伯杆菌生物膜在 pH 8.5 时产生量是 pH 5.5 时的 1.51~3.19 倍。伤口微环境 pH 值对细菌的定植或感染有显著影响,影响细菌存活率、代谢和生长,与感染的形成有关。由于细菌的增殖受限于特定的 pH 值范围,人类相关致病菌生存环境的 pH 值多大于 6,生长受低 pH 值抑制^[1]。将伤口微环境 pH 值恢复到酸性环境可降低细菌在慢性伤口中定植的机会,这可能是治疗慢性伤口感染的潜在临床策略。

2.2 降低酶的活性 慢性伤口中,组织降解和重组间的生理平衡丧失且分解代谢占主导地位,碱性环境使得基质金属蛋白酶(MMPs)表达过高、活性上调,而 MMPs 的组织抑制剂(如 TIMP-1 和 TIMP-2)处于低水平,破坏正常组织和细胞因子,损伤伤口床^[14]。研究显示,MMPs 的活性在 pH 8.0 时达到最大值;当 pH 降至 6.0 时,酶的活性相应降低 40%~90%,当 pH 降至 4.0 以下,酶发生永久性失活^[15]。因此,慢性伤口微环境 pH 值与蛋白酶最佳活性相关,为蛋白酶水解提供了理想的环境。降低慢性伤口的环境 pH 值可抑制中性粒细胞过度释放蛋白酶,防止蛋白酶过度活跃,作为控制蛋白水解活性并使伤口恢复到愈合状态的一种方式。

2.3 促进氧气释放 酸性环境改善组织氧合,增加抗感染能力,增强免疫反应,促进伤口愈合;而慢性创面的碱性环境会降低创面组织的氧合,从而影响创面愈合过程^[16]。玻尔效应与伤口的慢性化有关,碱性环境促进氧解离曲线左移,即血红蛋白与氧解离减少,加重组织缺氧,阻碍伤口愈合。当伤口酸化 0.6 个 pH 单位,释放的氧气量增加 50%;伤口 pH 从 7.8 酸化至 6.9 时,氧气释放量增加 5 倍^[17]。酸性 pH 值可以通过降低对血红蛋白的亲合力来释放更多氧气,从而有利于伤口愈合。

2.4 促进成纤维细胞增殖 一项关于慢性伤口感染的组织病理学研究中,柠檬酸的使用被证明可以促进上皮细胞的形成,并通过促进成纤维细胞的生长和新生血管的形成来促进伤口的愈合过程,从而促进伤口微循环,促进健康的肉芽组织的形成^[18]。

2.5 增加抗菌活性 相关研究证明,酸性环境可以增加外用抗菌剂的抗菌活性,如增加伤口敷料中的碘和银的活性,当 pH 值从 8.5 降到 5.5 时,银敷料对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的活性都有所提高^[19]。Niaz 等^[5]认为,pH 值低至 5 时微环境响应药物的溶胀行为,促使抗生素渗透到细菌生物膜中以发挥药效。此外,已有研究表明,在热带气候条件下,天气和碱性介质使 0.1% 磺胺二噻银效果较差,使用 2% 的抗坏血酸来制造酸性介质有助于提高藻酸盐创

面敷料中离子银的性能,使藻酸盐敷料最大程度地发挥作用^[20]。

3 慢性伤口微环境 pH 值的测量工具

由于不合适地使用探针可能导致进一步的组织破坏和细胞死亡,目前的技术主要测量伤口表面或伤口渗液的 pH 值。国内外研究大多使用 pH 测试笔(通常是玻璃平板电极)或 pH 指示纸(石蕊试纸)来测量伤口的 pH 值^[12,21]。两种方法各有优缺点:玻璃平板电极 pH 测试笔测量准确性、精度较高,可精确,是目前公认的测量伤口 pH 值的首选方法^[22],但 pH 测试笔探头贴压在患者伤口上,可能会造成疼痛不适;玻璃平板电极的反复消毒可能对探头造成损害。石蕊试纸具有测量速度快,操作方便,价格低廉的特点,但准确性远低于玻璃平板电极 pH 测试笔,数值判断存在主观误差。除上述两种方法,中国香港学者开发了一次性 pH 值检测装置 DETEC[®]^[23],该检测装置通过测试伤口敷料,生成酸碱度水平图。研究者可通过比较 pH 值测量后伤口的酸碱区域面积占比和 7 d 内范围缩小率,预测短期伤口愈合率、筛选未愈合的伤口,是一种新型检测方法。

4 调适慢性伤口微环境 pH 值的方法

伤口微环境 pH 值的变化(或停滞)影响慢性伤口的进展轨迹,碱性环境导致细菌生长繁殖,使伤口发生感染;微酸性伤口环境抑制细菌生长、刺激组织增殖,控制伤口感染^[14]。改变创面 pH 值是未来创面治疗的一种有发展的、简便易行的、值得深思的策略,目前常见的直接调适形式主要为酸性伤口敷料和酸性清洗液,另有方法通过清除细菌生物膜或抽吸多余的渗液,控制感染进而促进伤口微环境酸性化。

4.1 酸性伤口敷料的应用 虽然目前常用的医用敷料未注明 pH 值,但相关研究证实,一些含有酸性成分(如柠檬酸和乙酸)的敷料可通过酸化环境来加速伤口愈合^[24]。马富廉^[25]将 82 例慢性创面患者分为两组,比较微酸性敷料与医用凡士林敷料对创面愈合的影响,结果表明微酸性敷料组创面感染得到控制的时间和愈合时间明显较医用凡士林敷料组缩短。Chen 等^[26]采用 0.25% 醋酸湿纱布,对伤口进行酸化,感染创面的平均 pH 值由 9.22 降低为 7.00,促进了肉芽组织生长。同时,该研究指出由于醋酸的细胞毒性作用会阻碍慢性伤口上皮化,当伤口出现接近完整的肉质红色肉芽组织时,应立即停止使用醋酸,改用胶原蛋白或凡士林敷料。徐文哲等^[27]应用弱酸性的普朗特液体伤口敷料治疗压力性损伤,创面愈合时间和感染控制时间明显缩短。可见部分抗菌敷料除了通过渗透发挥功效外,另外还通过营造酸性环境发挥抗菌作用。

4.2 酸性清洗液的应用 一项关于乙酸、硼酸、柠檬酸等对伤口酸化的综述指出了酸性清洗液在控制感

染方面的优势。酸性环境虽然没有特别的杀菌作用,但却为细菌的生长和增殖创造了不利的环境^[14]。Jeong 等^[28]通过将体积分数 1% 的乙酸溶液灌入负压伤口治疗装置的聚酯泡沫,对创面进行灌洗,降低创面 pH 值从而控制感染。一项干预性临床研究表明,用酸性矿泉水清洁受损皮肤比用 pH 值为中性的白水能更显著地减少皮肤上的细菌负荷^[29]。Agrawal 等^[30]通过每日在 pH 9.00 的慢性伤口上应用 1% 的醋酸,对慢性伤口进行酸碱度调节,减少伤口培养的病原微生物,提高伤口愈合效果。

4.3 其他 研究发现与采用渗透性敷料治疗的伤口相比,采用非渗透性敷料的伤口其表面分泌物酸性更强。Kumar 等^[31]比较封闭式敷料与传统敷料发现,采用封闭式敷料治疗的创面 pH 值下降更明显。可见,负压创面治疗技术(VSD)通过形成封闭式空间,利用负压吸引装置在创面产生间歇或持续的负压,吸收组织渗液,减轻组织水肿,控制感染,从而降低创面微环境 pH 值,促进创面愈合,这在蒋琪霞等^[32]的研究中也得到证实。

5 结论

微环境 pH 值在慢性伤口愈合的过程中起重要作用,是预测创面愈合趋势和识别感染迹象的重要指标。目前临床中对伤口的评估较为主观,缺乏客观评判标准来诊断伤口轻重以选择合适的治疗方法。因此,在伤口护理过程中,迫切需要客观且规范的评估与监测方法,这将有助于科学指导伤口治疗与护理策略的制定及调整。微环境 pH 值是方便易测的数值,可反映伤口感染状况,有助于指导伤口管理实践,可作为临床中辅助伤口评估的客观指标。目前虽已有关于急性伤口、压力性损伤、烧伤等创面愈合过程中 pH 值变化研究,但对测量 pH 值工具的选择、测量时机及测量部位等方面缺乏统一意见,应在今后进行更深层的探讨,推出统一标准。

由于慢性伤口的复杂性及致病菌群的多样性,伤口愈合的最佳 pH 值较难界定,相关的循证依据较少,未来需更大范围的研究来确定不同类型慢性伤口的 pH 值范围,明确干预界值。酸性敷料或清洗液的最佳使用浓度、作用时间、换药频率以及免疫功能低下患者伤口适宜的 pH 范围仍需进一步探讨与验证。目前临床常见外用药普遍未明确自身 pH 值,其能否营造有利于组织生长和愈合的酸性环境尚需进一步研究。护理人员应关注伤口微环境 pH 值这一可控因素,继续探索和实践基于调适伤口 pH 值来治疗慢性伤口的方法,营造有利于伤口愈合的微环境,提高治疗效果,这可能成为相当一部分难治性慢性伤口的临床解决路径之一,是现有慢性伤口治疗手段的有益补充。

参考文献:

[1] Demidova-Rice T N, Hamblin M R, Herman I M. Acute

- and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2012, 25(7): 304-314.
- [2] Fu X. State policy for managing chronic skin wounds in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2020, 28(4): 576-577.
- [3] Li R L K, Huang X, Li D, et al. Bioactive materials promote wound healing through modulation of cell behaviors[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(10): e2105152.
- [4] Castaño O, Pérez-Amodio S, Navarro-Requena C, et al. Instructive microenvironments in skin wound healing: Biomaterials as signal releasing platforms[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129: 95-117.
- [5] Niaz T, Shabbir S, Noor T, et al. Alginate-caseinate based pH-responsive nano-coacervates to combat resistant bacterial biofilms in oral cavity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 156: 1366-1380.
- [6] Strohal R M M, Hämmerle G. The Management of critically colonized and locally infected leg ulcers with an acid-oxidizing solution: a pilot study [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2018, 31(4): 163-171.
- [7] Harris J K, Sharpe L J, Jordan C N, et al. The effect of pH in modulating skin cell behaviour[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161(3): 671-673.
- [8] Sakai T, Hatano Y, Zhang W, et al. Defective maintenance of pH of stratum corneum is correlated with preferential emergence and exacerbation of atopic-dermatitis-like dermatitis in flaky-tail mice[J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 74(3): 222-228.
- [9] 田瑞瑞, 李娜, 魏力. 微环境 pH 值对创面愈合的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(4): 240-242.
- [10] Cui T, Yu J, Wang C F, et al. Micro-gel ensembles for accelerated healing of chronic wound via pH regulation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(22): e2201254.
- [11] Haidari H V K, Cowin A J, Kopecki Z. Bacteria-activated dual pH- and temperature-responsive hydrogel for targeted elimination of infection and improved wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(46): 51744-51762.
- [12] 牟天易. 急、慢性创面 PH 值变化与创面愈合[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [13] Hotacká A, Inár I, Tefkoviová M. Temperature and pH affect the production of bacterial biofilm[J]. *Folia Microbiologica*, 2010, 55(1): 75-78.
- [14] Jones E M, Cochrane C A, Percival S L. The effect of pH on the extracellular matrix and biofilms[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4(7): 431-439.
- [15] Sim P S X, Song Y, Cowin A J, et al. Influence of acidic pH on wound healing in *vivo*: a novel perspective for wound treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13655.
- [16] Nagoba B S, Suryawanshi N M, Wadher B, et al. Acidic environment and wound healing: a review[J]. *Wounds*, 2015, 27(1): 5-11.
- [17] Leveen H H, Falk G, Borek B, et al. Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavorable action of alkalinity and ammonia[J]. *Ann Surg*, 1973, 178(6): 745.
- [18] Tandon S, Singh B, Kapoor S, et al. Comparison of effect of pH modulation on wound healing with topical application of citric acid versus superoxide ions[J]. *Niger J Surg*, 2020, 26(2): 122-126.
- [19] Kruse C R, Singh M, Targosinski S, et al. The effect of pH on cell viability, cell migration, cell proliferation, wound closure, and wound reepithelialization: in vitro and in vivo study[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(2): 260-269.
- [20] Dumville J C, Lipsky B A, Hoey C, et al. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD011038.
- [21] du Plessis J L, Stefaniak A B, Wilhelm K P. Measurement of skin surface pH[J]. *Curr Probl Dermatol*, 2018, 54: 19-25.
- [22] Schmid-Wendtner M H, Korting H C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, 19(6): 296-302.
- [23] Hong V, Nair A M, Lan T, et al. A device to predict short-term healing outcome of chronic wounds[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9(6): 312-324.
- [24] 邓红艳, 郭春兰, 周欣, 等. 两种银敷料对慢性伤口愈合及渗液酸碱度影响的比较[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(6): 39-41.
- [25] 马富廉. 创面酸碱度对细菌生长及创面愈合作用的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [26] Chen Q, Zhou K. Acetic acid use in chronic wound healing: a multiple case series[J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2022, 49(3): 286-289.
- [27] 徐文哲, 李贤, 刘静静, 等. 聚己双胍治疗压疮的效果研究[J]. *护理研究*, 2021, 35(9): 1690-1692.
- [28] Jeong H S, Lee B H, Lee H K, et al. Negative pressure wound therapy of chronically infected wounds using 1% acetic acid irrigation[J]. *Arch Plast Surg*, 2015, 42(1): 59-67.
- [29] Kurabayashi H, Tamura K, Machida I, et al. Inhibiting bacteria and skin pH in hemiplegia: effects of washing hands with acidic mineral water[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81(1): 40.
- [30] Agrawal K, Sarda A V, Shrotriya R, et al. Acetic acid dressings: finding the Holy Grail for infected wound management[J]. *Indian J Plast Surg*, 2017, 50(3): 273-280.
- [31] Kumar P, Honnegowda T M. Effect of limited access dressing on surface pH of chronic wounds [J]. *World J Plast Surg*, 2015, 2(5): 53-64.
- [32] 蒋琪霞, 李晓华, 彭青, 等. 负压伤口治疗技术用于 53 例慢性伤口的效果评价[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(4): 293-296.