

考察免疫抑制剂与伤口愈合的相关性：叙述性综述

摘要

目的 对近期文献进行综述，促进临床医了解不同类别的免疫抑制剂如何影响伤口愈合。

数据来源 在PubMed、Google Scholar和卡尔加里大学健康科学图书馆进行了文献检索。

研究选择 根据标题，使用“免疫抑制药物、伤口愈合和免疫抑制”等关键词对选择纳入的研究进行了初步筛选。如果标题和/或摘要中包含这些关键词，并阐述了与免疫抑制剂药物相关的伤口愈合，且在2000年之后发表，则将其纳入综述。无法获得免疫抑制剂（类）的人体数据时，则纳入动物研究。

数据提取 对选定的论文进行全文审阅和总结。

数据合成 以描述性方式合成数据。皮质类固醇和雷帕霉素（mTOR）抑制剂机制性靶标最常对伤口愈合产生不利影响。对于其他类别的免疫抑制剂，证据有限，对伤口愈合的影响也不尽相同。

结论 为了更好地了解免疫抑制剂对伤口愈合的影响，尤其是随着新类别药物的开发，需要进行更大规模的高质量研究，以确定最有可能损害伤口愈合的药物类别。

关键词 钙调磷酸酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、单克隆抗体、mTOR抑制剂、伤口愈合

For referencing Appoo A, Christensen BL and Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. WCET® Journal 2023;43(4):32-39.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.43.4.32-39>

提交日期: 2023年2月1日, **接收日期:** 2023年5月23日

引言

免疫抑制剂是一类具有多种适应症的药物，包括实体器官和造血干细胞移植以及自身免疫性疾病。这类药物通过抑制适应性免疫系统各种组分的活性发挥作用，进而减少对正常宿主组织的级联炎症反应或调节对移植材料的自然排斥反应¹。免疫抑制剂的主要类别包括皮质类固醇/糖皮质激素^{2,3}、钙调磷酸酶抑制剂^{2,4,5}、雷帕

霉素（mTOR）抑制剂机制性靶标^{2,4}、多克隆抗体^{2,4}、单克隆抗体^{2,4}和抗增殖剂²。考虑到本综述的目的，伤口定义为手术、外伤或疾病导致的易感染皮肤开口。

免疫系统在预防感染以及伤口愈合过程中发挥重要作用，炎症效应会导致细胞增殖并分泌重要的细胞内和细胞外组分⁶。使用免疫抑制剂可以调节免疫系统，从而可能影响伤口的愈合时间和对感染的易感性⁷。随着越来越多的患者使用免疫抑制药物，尤其是术后移植患者，免疫抑制剂对伤口愈合的影响成为一个需考虑的重要问题。本综述文章旨在促进临床医生了解不同类别的免疫抑制剂对伤口愈合的影响。

材料/方法

使用多种常用免疫抑制剂（糖皮质激素/皮质类固醇、mTOR抑制剂、甲氨蝶呤、单克隆抗体、多克隆抗体、钙调磷酸酶抑制剂、麦考酚酯、

Aria Appoo

英国牛津，牛津大学医学生

Brandon L Christensen

BMSc MD

加拿大阿尔伯塔省卡尔加里，卡尔加里大学传染病系住院医师

Ranjani Somayaji

BSPT MD MPH

加拿大阿尔伯塔省卡尔加里，卡尔加里大学医学系、微生物学、免疫学和感染病系以及公共卫生科学系助理教授

硫唑嘌呤)的通用名以及“伤口愈合”和“免疫抑制”这两个术语,对2000年至2021年间的文献进行了检索。检索的主要数据库为PubMed。此外,还检索了Google Scholar和卡尔加里大学健康科学图书馆数据库以进行补充。在可能的情况下,使用以下格式进行检索:“免疫抑制剂名称[MeSH术语]和“伤口愈合[MeSH术语]”。如果无法获得免疫抑制剂名称作为MeSH术语,则检索该术语,不加任何限制。然后,根据是否描述了伤口愈合与免疫抑制药物/类别的关系,筛选了与综述相关的文章标题。采用类似方法对摘要进行了筛选,并相应纳入综述。如果文章对各种免疫抑制剂进行了比较,讨论了这些免疫抑制剂对伤口愈合的影响,并测量了伤口愈合或对伤口的不利影响,则认为该文章具有相关性。如果使用检索词未发现人类受试者研究,则纳入使用动物评价免疫抑制对伤口愈合影响的研究。如果无法获得2000年之后的数据,则对相关免疫抑制药物进行历史检索。

对所有纳入的研究进行了描述性总结,包括免疫抑制作用机制、研究受试者和对伤口愈合影响的证据。

结果

筛选出的与本综述相关的研究用于提供下文所述各类别的相关信息。初步筛选了共200篇文献的标题和摘要,并纳入了61篇文献进行综述。临床研究和动物研究结果的汇总表总结见表1。各种免疫抑制剂的特定适应症(包括其对伤口的可能影响)的概述见表2。

钙调磷酸酶抑制剂

钙调磷酸酶抑制剂(CNI)是一种免疫抑制剂,可用于治疗各种不同的自身免疫性疾病、器官移植、皮肤病和慢性伤口⁸。CNI主要有三种类型:环孢素(全身用)、他克莫司(全身用和外用)、吡美莫司(外用)⁹。CNI通过与人体细胞中的部分钙调磷酸酶分子结合发挥作用,从而阻止负责激活T细胞的某些细胞因子的释放⁸。因此,CNI干扰了人体适应性免疫应答的一个主要分支。

全身

缺乏直接关注CNI对人体伤口愈合影响的研究;但是,已对动物进行了许多基础科学研究。使用大鼠进行的两项此类研究比较了不同剂量的全身性他克莫司与对照药物的作用,检测了手术伤口的断裂强度。其中一项大鼠研究得出结论,认为他克莫司不会影响伤口愈合¹⁰,而另一项研究则得出结论,认为他克莫司会对伤口愈合产生不利影响¹¹。同时,使用全身性他克莫司治疗扁平苔藓和坏疽性脓皮病患者溃疡的病例报告证实了该治疗方法取得成功¹²。

未发现关于环孢素和伤口愈合影响的最新人体研究。另外两项大鼠研究也得出了相互矛盾的结果。这些大鼠研究重点关注环孢素对体内不同标志物的影响,这些标志物表示有效的伤口愈合。一项比较环孢素与甲泼尼龙的研究表明,与糖皮质激素治疗相比,环孢素对各种炎症和生化标志物没有抑制作用¹³,而另一项研究表明,环孢素对标志物有负面影响¹⁴。在一项不同的研究中,犬在接受肺移植手术后被分配至特定的免疫抑制剂药物组或无免疫抑制剂药物组,研究结果显示,与对照组相似,环孢素A与糖皮质激素和硫唑嘌呤免疫抑制剂相比,对手术伤口的愈合无显著影响(以断裂强度为衡量指标)¹⁵。总体而言,关于全身性钙调磷酸酶抑制剂和伤口愈合的文献年代久远,对照药物不尽相同,对伤口愈合影响的结果也不同。

外用

钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司和吡美莫司)作为外用软膏最常用于治疗特应性皮炎等皮肤病,同时也可用于治疗坏疽性脓皮病等慢性皮肤病¹⁶⁻¹⁸。一些病例研究表明,当常规治疗策略无效时,他克莫司可有效愈合静脉功能不全或类脂质渐进性坏死背景下的复杂腿部溃疡^{19,20}。此外,一项大鼠急性皮肤损伤研究表明,外用他克莫司治疗伤口的愈合速度与对照药物(凡士林)相同²¹。

单克隆抗体:

目前存在多种不同的单克隆抗体(mAb)治疗,适用于移植和自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎和银屑病²²。一般而言,mAb通过与不同的受体和抗原结合来抑制激活免疫系统的细胞因子和其他信号通路的作用²²。在接受骨科手术的风湿性关节炎患者中进行的一项小型前瞻性队列研究表明,与常规治疗相比,接受英夫利昔单抗治疗的患者发生手术伤口感染或愈合并发症的风险并未增加²³。此外,一份病例报告称,外用英夫利昔单抗有助于促进对标准治疗产生耐药性的下肢溃疡愈合,表明抑制肿瘤坏死因子 α 有助于伤口愈合²⁴。在使用英夫利昔单抗治疗坏疽性脓皮病来改善溃疡的病例报告中得出了类似的结果²⁵。通过使用全身性阿达木单抗,证明抑制肿瘤坏死因子 α 进一步与下肢静脉性溃疡的伤口愈合相关²⁶。然而,另一项研究使用英夫利昔单抗治疗大鼠腹部伤口,结果表明,接受英夫利昔单抗治疗的大鼠伤口的抗张强度显著低于对照组²⁷。总体而言,迄今为止关于该主题的有限文献表明,伤口愈合方面的临床结局是有利的。

多克隆抗体

多克隆抗体(pAb)的作用与mAb非常相似,作用机制略有不同^{28,29}。与mAb不同,一组多克隆

表1.比较不同免疫抑制剂对伤口影响的研究

药物1	药物2	药物3	药物用途	结果	结论
环孢素4-400 mg/kg/天 ⁴⁸	泼尼松0.75-75 mg/kg/天		治疗坏疽性脓皮病	愈合速度 (cm ² /天)	药物之间无可测量的差异
全身性他克莫司3 mg, 每日两次 ³⁵	西罗莫司10 mg/天x2天, 然后5 mg/天		肾移植后用作免疫抑制剂	开裂、积液、浅表或深部感染或蜂窝织炎	西罗莫司组的伤口并发症发生率高于他克莫司组
依维莫司 (用于将全血浓度维持在4-8 ng/mL) 和3 mg/kg抗胸腺细胞球蛋白单次给药 ³⁰	依维莫司 (用于将全血浓度维持在4-8 ng/mL) 并在第0天、第4天进行2次20 mg巴利昔单抗给药	麦考酚钠1440 mg/天和巴利昔单抗第0天、第4天进行2次20 mg给药	肾移植后用作免疫抑制剂	伤口愈合不良事件 (例如, 开裂、愈合感染、疝气、积液等)	麦考酚钠和巴利昔单抗联合治疗的伤口愈合不良事件发生率最低, 依维莫司和巴利昔单抗联合治疗的发生率最高
巴利昔单抗, 2次20 mg 给药 ³¹	抗胸腺细胞球蛋白 (3-5 mg/kg)		肾移植后用作免疫抑制剂	伤口感染	两组的伤口感染发生率大致相同
全身性他克莫司3 mg, 每日两次, 然后达到目标谷浓度 ³⁶	西罗莫司10 mg/天x2天, 然后5 mg/天		肾移植后用作免疫抑制剂	伤口愈合并发症	西罗莫司治疗的伤口并发症发生率显著较高
MMF 1000 mg, 每12小时一次 ⁴⁶	术后给予西罗莫司15 mg, 然后5 mg/天, 目标谷浓度为10-20 ng/mL		肾移植后用作免疫抑制剂	伤口愈合并发症	西罗莫司治疗 (43.2%) 的伤口并发症发生率远高于MMF治疗 (2.4%)
西罗莫司15 mg负荷剂量, 随后5 mg/天, MMF 1000 mg/天, 泼尼松 (不同剂量) ⁴⁹	环孢素A 6-8 mg/kg/天, MMF 1000 mg/天, 泼尼松 (不同剂量)	硫唑嘌呤2-3 mg/kg/天, 环孢素A 6-8 mg/kg/天, 泼尼松 (不同剂量)	肾移植后用作免疫抑制剂	如果在拆除所有缝线/缝合钉后, 皮肤/组织完好无损且无引流 (仅主要手术部位), 则认为伤口已愈合	在测量伤口愈合问题时, 差异不具有统计学显著性
达到谷浓度3-8 ng/mL和减少CNI暴露量的依维莫司剂量 ⁵⁰	MPA 1440 mg/天和CNI标准暴露量		肾移植后用作免疫抑制剂	不良事件: 积液、伤口并发症或伤口疼痛	两组的伤口愈合不良事件发生率较为相似
MMF 500-1000 mg/天 ⁴⁷	西罗莫司1-3 mg/天, 直至达到目标谷浓度5-10 ng/mL		心脏移植后用作免疫抑制剂	术后手术部位伤口愈合并发症或积液	西罗莫司组的术后和深部手术伤口并发症发生率远高于MMF组

表2.各种免疫抑制剂的适应症和伤口影响概述

药物类别	药物	适应症	对伤口的影响
皮质类固醇*	多种药物, 包括氢化可的松和泼尼松	多种用途, 包括移植、内分泌疾病和自身免疫性疾病 ⁵¹	不利于伤口愈合
钙调磷酸酶抑制剂	环孢素	肾移植 ⁵² 自身免疫性疾病 ⁵²	未知, 不同研究显示不同结果
	全身性他克莫司	心脏移植、肾移植、肝移植 ⁵³ 自身免疫性疾病 ⁵³ 皮肤病 ⁵³ 炎症性肠病 ⁵³	未知, 不同研究显示不同结果
	外用他克莫司	特应性皮炎 ¹⁷ 眼部疾病 ⁵³	低质量证据表明外用他克莫司可能有益于伤口愈合
	吡美莫司	特应性皮炎 ¹⁷	未发现证据
mTOR抑制剂	西罗莫司 ²²	心脏移植 ⁵⁴ 和肾移植 ⁵⁵	不利于伤口愈合
	依维莫司 ²²	肾移植、心脏移植和肝移植 ⁵⁶ 癌症治疗 ⁵⁷	不利于伤口愈合
单克隆抗体	莫罗莫那-CD3单抗 ²²	肝移植、心脏移植和肾移植 ⁵⁸	未发现证据
	达利珠单抗 (Zenapax) ²²	肝移植、心脏移植、肾移植和肺移植 ⁵⁹ 多发性硬化 ⁵⁹	未发现证据
	巴利昔单抗 (舒莱) ²²	肝移植、心脏移植、肾移植和肺移植 ⁶⁰ 自身免疫性疾病 ⁶⁰	未发现证据
	英夫利西单抗 (类克) ²²	炎症性肠病 ⁶¹	未知, 不同研究显示不同结果
	阿达木单抗 (修美乐) ²²	自身免疫性疾病, 如关节炎、克罗恩病、银屑病 ⁶²	尚无充足的证据得出结论
多克隆抗体	抗胸腺细胞球蛋白 ²²	肾移植 ²²	尚无充足的证据得出结论
	Rho(D)免疫球蛋白 ²²	Rh病 ²²	未发现证据
抗增殖剂	MMF ²	心脏移植、肾移植和肺移植 ^{3,40}	尚无充足的证据得出结论
	MPS ²	肾移植 ⁴⁰	尚无充足的证据得出结论
	硫唑嘌呤 ²	肾移植 ²² 自身免疫性疾病, 如克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化 ^{22,41} 皮肤病 ⁶³	未发现证据

*对于皮质类固醇, 检索结果包括1980年至2021年的文章

抗体由多种不同的B细胞系产生, 在这组多克隆抗体中, 不同的pAb与抗原的不同表位结合。相比之下, mAb来自单个B细胞系, 只能与一种抗原结合^{28,29}。存在两种主要的pAb: 抗胸腺细胞球蛋白和Rho(D)免疫球蛋白²²。抗胸腺细胞球蛋白也称为抗人胸腺细胞球蛋白, 最常用于肾移植后的免疫抑制剂, 通过与多种淋巴细胞结合并消耗体内T细胞的数量发挥作用²²。Rho(D)免疫球蛋白用于母亲为Rh-且胎儿为Rh+的妊娠, 基本可停止母亲体内抗Rh+抗体的形成²²。

观察pAb对伤口愈合影响的研究较少。两项研究概述了抗胸腺细胞球蛋白和巴利昔单抗的作用。在肾移植患者中进行的第一项研究中, 两种药物均与依维莫司联合使用, 结果显示巴利昔单抗的伤口愈合不良反应发生率更高³⁰。第二项研究表明, 肾移植后使用巴利昔单抗和抗胸

腺细胞球蛋白的患者伤口感染的发生率相同³¹。白细胞可分泌必要的细胞因子并预防感染, 在伤口愈合中发挥关键作用³², 因此可合理假设抗胸腺细胞球蛋白会影响伤口愈合, 原因在于其会减少白细胞数量及其调节机制。

mTOR抑制剂

雷帕霉素 (mTOR) 抑制剂机制性靶标是一类免疫抑制药物, 通过与复杂信号通路中的蛋白相互作用, 阻止细胞进入细胞周期的S期, 从而抑制细胞增殖^{3,22}。mTOR主要靶向T细胞, 但也可能影响B细胞³。值得注意的是, mTOR可增加白细胞介素-6等炎性细胞因子的生成并减少抗炎细胞因子白细胞介素-10的生成³。mTOR抑制剂主要有两种: 西罗莫司和依维莫司^{3,22}。一般而言, mTOR抑制剂有多种用途, 包括癌症治

疗^{3,22}。作为免疫抑制剂，可在移植后使用这两种药物^{3,22}。经证明，依维莫司在体外模型中可能抑制成纤维细胞的增殖³³，表明依维莫司可能会对伤口愈合产生负面影响，因为成纤维细胞对于生成细胞外基质和为其他细胞创建框架至关重要³⁴。在一项比较西罗莫司和全身性他克莫司的研究中，西罗莫司的伤口并发症发生率为47%，而与他克莫司仅为8%³⁵。这与Larson等人进行的另一项研究结果一致，即西罗莫司的伤口并发症发生率高于他克莫司³⁶。值得注意的是，接受西罗莫司的肥胖患者的伤口并发症发生率具有非常高，因此该研究排除了所有肥胖患者³⁶。与先前的研究结果一致，一项大鼠研究表明西罗莫司剂量增加可降低伤口强度，作者假设这种效应可能是由于接受较高剂量西罗莫司的大鼠体内VEGF和一氧化氮水平较低³⁷。在一篇综述中，作者得出结论，高剂量mTOR抑制剂不利于伤口愈合，但在低剂量下似乎没有影响³⁸。鉴于mTOR抑制剂和伤口愈合的早期问题，使用此类免疫抑制剂的治疗方案已发展为低剂量mTOR抑制剂和联合治疗。在一项大型TRANSFORM随机对照试验中，研究者在肾移植患者中比较了依维莫司加减量CNI与麦考酚酸加标准剂量CNI（标准治疗）的效果，结果显示伤口相关不良事件无统计学差异（20.6% vs 17.3%；RR 1.19 95% CI 0.99至1.43）³⁹。该研究的一个局限性是需密切监测依维莫司浓度以及难以达到3 ng/mL至8 ng/mL的目标血浆浓度C₀³⁹。总体而言，对当前文献的回顾提示mTOR抑制剂会对伤口愈合产生不利影响，尤其是在较高剂量下，改善给药方案可能会降低或减轻此类风险。

抗增殖剂

常用的抗增殖剂有三种：吗替麦考酚酯（MMF）和麦考酚钠（MPS）（均为肌苷一磷酸脱氢酶[IMPDH]抑制剂）和硫唑嘌呤^{2,40}。IMPDH抑制剂的免疫抑制机制与mTOR抑制剂相似。在体内，MMF和MPS转化为麦考酚酸，麦考酚酸可阻断对DNA合成至关重要的部分通路，从而减少T细胞和B细胞增殖^{2,5,40}。MMF具有免疫抑制作用，可用于心脏、肾脏和肺移植^{3,40}。MPS用于肾移植⁴⁰。硫唑嘌呤用作肾移植和自身免疫性疾病（包括类风湿性关节炎、克罗恩病和多发性硬化）的免疫抑制药物^{22,41}。在体内，硫唑嘌呤与谷胱甘肽反应并转化为6-巯基嘌呤，然后生成额外的代谢物，最终阻断嘌呤合成并刺激T细胞^{3,22}。

一项研究在肾移植受者中比较了两种不同剂量的MMF，结果显示，需要手术干预的伤口发生率无显著差异，同样，接受局部伤口护理的伤口发生率也无显著差异⁴²。基于我们对文章标题的审查（作为检索的一部分），未发现关于硫

唑嘌呤对人体外部伤口愈合唯一影响的研究。在一项大鼠研究中比较硫唑嘌呤与安慰剂时，发现硫唑嘌呤组大鼠伤口的愈合时间长于安慰剂组，表明硫唑嘌呤对伤口愈合产生了不利影响，但尚不清楚其对人类的影响程度⁴³。

抗代谢药

甲氨蝶呤是一种常用的叶酸拮抗剂免疫抑制剂，适用于多种风湿病。在较高剂量下也具有抗肿瘤活性。吸收后，其进入细胞并转化为多聚谷氨酸化甲氨蝶呤，竞争性抑制二氢叶酸还原酶，阻止叶酸转化用于构建核酸⁶。与上述其他药物一样，实验动物研究和体外研究表明药物导致伤口愈合受损，但这些影响并未在临床研究中得到证实，尤其是在术后伤口中⁶。因此，建议术后继续使用该药物。

皮质类固醇/糖皮质激素

糖皮质激素可阻止细胞因子、细胞粘附分子和补体因子等炎性化学物质的形成³。通过抑制白细胞介素-2的形成，糖皮质激素还可阻止T细胞增殖和活化²²。此外，其还会损害单核细胞和B细胞^{3,22}。糖皮质激素是第一种抗排斥药物，但随着时间的推移，其因严重的副作用而逐步淘汰^{3,22}。研究人员一致认为，糖皮质激素对伤口愈合非常不利，会干扰伤口愈合的许多关键阶段，如胶原沉积和合成、血管生成、成纤维细胞增殖、生长因子和吞噬作用等^{2,3,44,45}。

医疗保健提供者的实际考虑因素

免疫系统受损患者（由于药物、合并症或年龄极限）需要额外考虑慢性伤口管理。对于免疫抑制药物，医疗保健提供者不仅应仔细了解用药和给药史（包括剂量变化），还应仔细了解需要使用这些药物的基础疾病史（例如，自身免疫性疾病、器官移植）。由于许多免疫抑制药物均可能损害伤口愈合，医疗保健提供者必须尽早评估伤口愈合潜力，以设定和管理患者期望。考虑到这些患者的复杂性增加，早期转诊至内科或外科专家以协助进行伤口护理以及采取团队合作的方法至关重要。在某些伤口未愈合的情况下，如果无法降低免疫抑制剂的剂量（假设其导致伤口愈合不良），则可能需要设定伤口护理的替代目标（例如，维持或不可愈合），并应咨询其主治医生或专科护理人员。随着有合并症的个体和人群寿命的延长，使用免疫抑制药物治疗有慢性伤口的患者将变得越来越普遍，伤口护理临床医生必须尽早认识到这一点。

讨论

随着医学的不断进步，移植、自身免疫性疾病和恶性肿瘤对免疫抑制的需求也不断增加。在综述中，我们强调了该领域缺乏强有力的研

究，并强调了各种免疫抑制对伤口愈合的不同影响。关于糖皮质激素治疗和mTOR治疗（尤其是西罗莫司）对伤口愈合的不利影响，已获得高质量证据。此外，在4项比较西罗莫司与MMF或全身性他克莫司的研究中，所有研究均证实西罗莫司与伤口并发症发生率增加相关^{35,36,46,47}。

关于全身性CNI等药物的文献各不相同，一些认为会对伤口产生不良影响，而另一些则认为会带来获益，因此有必要开展更多直接关注这一问题的研究。新型外用CNI对伤口延迟愈合的影响很小，在某些情况下还会带来获益，但还需对其直接用于慢性伤口进行更多研究。令人欣慰的是，抗增殖药、抗代谢药和新型单克隆抗生素均未显示出愈合减缓的信号。不过，考虑到mAB治疗过程中伤口愈合的证据不足，还需进行更多研究。总体而言，本综述发现，该领域的证据已经过时，围绕免疫抑制剂对伤口愈合的影响得出的结论也不尽相同。此外，我们几乎未发现在人类受试者中的证据。一般而言，在移植后开具免疫抑制剂处方用于预防排斥反应时，患者需服用多种药物才能有效预防排斥反应。因此，在开展单独评价单个药物作用的人体研究方面存在挑战。

由于我们未进行系统综述，某些文章可能被排除在外。在进行检索之前，我们确定了几篇关键综述，并确保这些综述以一种验证形式出现在检索结果中。同时，鉴于该领域的文献较少，尤其是与伤口护理领域相关的文献，叙述性综述在教育 and 提高服用此类药物的患者的意识方面具有重要价值。

随着免疫抑制需求的不断增加，在该领域开展更多研究至关重要。未来的研究方向包括在动物受试者中使用新型免疫抑制剂进行更多研究，以确定导致伤口延迟愈合的潜在途径和减轻此类影响的潜在方法。此外，还需进行更多高质量研究，对单独和联合免疫治疗进行评价，以更好地了解风险以及不同的免疫抑制剂对伤口愈合的影响。为了探索免疫抑制剂作为慢性或复杂伤口的潜在治疗方法，未来的研究必须在更大的范围内进行，并通过随机对照试验等方法控制临床混杂因素。

结论

综上所述，免疫抑制剂在伤口愈合中可能有益，也可能对其产生显著不利影响。虽然该领域的决定性证据很少，但免疫抑制剂对伤口愈合的影响值得探索，以便更好地为存在慢性伤口不愈合风险或正在经历慢性伤口不愈合的患者量身定制免疫抑制治疗。令人欣慰的是，我们的研究结果表明，并非所有的免疫抑制剂均会产生不利影响，当传统治疗失败时，一些免

疫抑制剂可能为伤口治疗带来获益，进而可能提供一种新的伤口治疗选择。

致谢

阿尔伯塔大学高中青年研究员暑期项目。

利益冲突声明

作者声明无利益冲突。

资助

作者未因该项研究收到任何资助。

参考文献

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics*. 2004;45(4). doi:10.1176/appi.psy.45.4.354
2. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1). doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of Immunosuppressive Drugs. In: *Kidney Transplantation*. Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4939-0342-9_12
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4). doi:10.1016/j.ecl.2007.07.003
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;127. doi:10.1016/j.jpba.2016.01.059
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):535-545. doi:10.1080/14740338.2017.1310839
7. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
8. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without *The Journal of Immunology*. 2013;191(12). doi:10.4049/jimmunol.1390055
9. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
10. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
11. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. TACROLIMUS IMPAIRS WOUND HEALING. *Transplantation*. 1998;65(6). doi:10.1097/00007890-199803270-00008
12. The Effect of Tacrolimus on Lower Extremity Ulcers: A Case Study and Review of the Literature. *Wound Manag Prev*. 2008;54(4).
13. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K, et al. Effect of Cyclosporine on Wound Healing An Analysis With Viscous Cellulose Sponges. *Transplantation*. 1983;36(1):1-5.
14. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Haustein U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *European Journal of Dermatology*. 1998;8(2):104-

- 113.
15. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85(6). doi:10.1016/S0022-5223(19)37469-0
 16. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association.* 2000;26(3):140-145.
 17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590-598.
 18. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Journal of Dermatological Treatment.* 2001;12(1). doi:10.1080/095466301750163518
 19. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory Ulcerated Necrobiosis Lipoidica: Closure of a Difficult Wound with Topical Tacrolimus. *Adv Skin Wound Care.* 2017;30(10). doi:10.1097/01.ASW.0000521867.98577.a5
 20. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination Therapy of Doxycycline and Topical Tacrolimus for Venous Ulcers. *JAMA Dermatol.* 2005;141(11). doi:10.1001/archderm.141.11.1476
 21. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol.* 2013;22(5). doi:10.1111/exd.12131
 22. Khan MM. Immunopharmacology. Springer US; 2008. doi:10.1007/978-0-387-77976-8
 23. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and Healing Complications after Elective Orthopaedic Foot and Ankle Surgery during Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition Therapy. *Foot Ankle Int.* 2004;25(5). doi:10.1177/107110070402500510
 24. Streit M, Beleznyay Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J.* 2006;3(3). doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00233.x
 25. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australasian Journal of Dermatology.* 2007;48(2). doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00344.x
 26. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Keegan BR, et al. Adalimumab treatment leads to reduction of tissue tumor necrosis factor-alpha correlated with venous leg ulcer improvement: a pilot study. *Int Wound J.* 2016;13(5). doi:10.1111/iwj.12497
 27. Lopes JV, Freitas LAM de, Marques RD, Bocca AL, Sousa JB de, Oliveira PG de. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras.* 2008;23(5). doi:10.1590/S0102-86502008000500009
 28. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. Polyclonal Antibodies. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary.* 16th ed. Wiley; 2016.
 29. Johnson M. Monoclonal Antibodies. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health.* 4th ed. Credo Reference; 2018.
 30. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus. *Transplantation.* 2017;101(4). doi:10.1097/TP.0000000000001392
 31. Patel S, Pankewycz O, Kohli R, et al. Obesity in Renal Transplantation: The Role of Induction Therapy on Long-Term Outcomes. *Transplant Proc.* 2011;43(2). doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.040
 32. Kordestani SS. Atlas of Wound Healing. (Abyaneh S, Fayyazbakhsh, eds.). Elsevier; 2019.
 33. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation.* 2004;77(2). doi:10.1097/01.TP.0000101822.50960.AB
 34. P. B. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care.* 2013;22(8). doi:10.12968/jowc.2013.22.8.407
 35. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-Healing Complications After Kidney Transplantation: A Prospective, Randomized Comparison Of Sirolimus And Tacrolimus. *Transplantation.* 2004;77(10). doi:10.1097/01.TP.0000123082.31092.53
 36. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete Avoidance of Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation: A Randomized Trial Comparing Sirolimus and Tacrolimus. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(3). doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01177.x
 37. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392(3). doi:10.1007/s00423-007-0174-5
 38. Nashan B, Citterio F. Wound Healing Complications and the Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2012;94(6). doi:10.1097/TP.0b013e3182551021
 39. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: Insights from the 24 month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf.* Published online 2020:1339-1348. doi:10.1080/14740338.2020.1792441
 40. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1). doi:10.2165/00003088-200746010-00002
 41. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online October 17, 2007. doi:10.1002/14651858.CD003982.pub2
 42. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The Effect of 2-Gram Versus 1-Gram Concentration Controlled Mycophenolate Mofetil on Renal Transplant Outcomes Using Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor Drug-Free Immunosuppression. *Transplantation.* 2005;79(8). doi:10.1097/01.TP.0000155430.52845.51
 43. Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair and Regeneration.* 2019;27(1). doi:10.1111/wrr.12685
 44. Wicke C. Effects of Steroids and Retinoids on Wound Healing. *Archives of Surgery.* 2000;135(11). doi:10.1001/archsurg.135.11.1265
 45. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 1998;11(6):277-285.
 46. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on Surgical Complications and Wound Healing in Adult Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2003;3(9). doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00185.x
 47. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, et al. Wound Healing Complications with De Novo Sirolimus Versus Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Cardiac Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(5p1). doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01282.x

48. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350(jun12 3). doi:10.1136/bmj.h2958
49. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(12). doi:10.1097/01.TP.0000093502.26208.42
50. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24-month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(10). doi:10.1080/14740338.2020.1792441
51. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*. 2019;38(5):336-339. doi:10.1097/NOR.0000000000000595
52. Ponticelli C. Cyclosporine: From Renal Transplantation to Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051(1):551-558. doi:10.1196/annals.1361.099
53. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Laboratory Science. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(1):53-59. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.00942.x
54. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: A Novel Immunosuppressive Drug in Heart Transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4(3):187-191. doi:10.2174/157489009789152294
55. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003;35(3):S7-S14. doi:10.1016/S0041-1345(03)00211-2
56. van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev*. 2017;31(3):151-157. doi:10.1016/j.tre.2017.02.007
57. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus in Oncology: Evidences and Perspectives. *Ther Drug Monit*. 2019;41(5):568-574. doi:10.1097/FTD.0000000000000628
58. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.; 2020.
59. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548018/>
60. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548587/>
61. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):806-815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv096
62. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
63. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):731-736. doi:10.1016/j.abd.2020.05.003