

主治医师。

郴州医学高等专科学校, 在职研究生, 主治医师。

何仁亮 (1968—), 男 (汉族), 湖南安仁人, 1990 年毕业于湖南

(收稿日期: 2003-05-28; 修回日期: 2003-08-28)

烧伤瘢痕的形成机制与防治

徐阳成综述 罗成群审校

【摘要】 在传统的烧伤治疗中, 深度烧伤不可避免形成病理性瘢痕, 由于病理性瘢痕形成机制尚未完全明确, 成为目前困扰临床治疗日益突出的问题。本文从生长因子、细胞凋亡及基因芯片技术三方面对瘢痕形成机制的探讨, 论述了瘢痕可能的形成机制以及相应的防治措施, 提出随着瘢痕形成机制的进一步明确及烧伤医疗技术的进步, 有望从根本上预防瘢痕的发生。

【关键词】 瘢痕; 生长因子; 细胞凋亡; 基因芯片

【中图分类号】 R619.6; R644 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-0726(2003)03-0354-04

The mechanism of the formation of burn scar and its prevention and treatment XU Yang - cheng, revised by LUO Cheng - qun, Dept. of Burns and Plastic Surgery, The 3rd Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province 410013, China

【Abstract】Objective: When deep burn wound is treated with conventional treatment, it is inevitable that pathogenic scars will form. The mechanism of scar formation is not yet very clear. Scar is a big problem, which makes clinicians puzzled. This paper is trying to explain the mechanism of scar formation in three aspects, i. e. growing factors, cell apoptosis and gene chip technology, to discuss the possible mechanism of scar formation and to propose relevant measures for its prevention and treatment. As the mechanism of scar formation is becoming more and more clear, and burn medicine is making progress, it is hopefully that the formation of scar can be radically prevented.

【Key words】 Scar; growing factor; cell apoptosis; gene chip

在传统的烧伤治疗中, 深度烧伤不可避免形成病理性瘢痕, 由于病理性瘢痕形成机制尚未完全明确, 烧伤后增生瘢痕及瘢痕疙瘩成为目前困扰临床治疗日益突出的问题。

瘢痕的形成机理

瘢痕是组织创伤修复后的必然产物, 其形成机理尚不清楚, 目前认为它是一种创伤后组织纤维异常增生性疾病, 是多种原因引起成纤维异常增殖, 胶原大量形成, 导致细胞外基质 (ECM) 中胶原过度沉积所致。近来, 随着细胞生物学及分子生物学在瘢痕形成机制方面研究的深入, 人们发现多种生长因子在瘢痕的形成中起作用^[1], 目前研究较多的有转化生长因子 β (TGF- β), 表皮生长因子

(EGF), 血小板生长因子 (PDGF) 及碱性生长因子 (bFGF), 其中 TGF- β 的作用尤为突出, TGF- β 是一种具有多种生物学效应的细胞因子, 共有 5 种异构体, 存在哺乳动物中的有 TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 , 其受体存在于所有的细胞表面, 具有高度的特异性和亲和力, TGF- β_1 , TGF- β_2 , 在损伤修复过程中可诱导纤维黏连蛋白, 肌腱蛋白, 胶原及蛋白多糖等多种细胞外基质的沉积, 同时通过降低蛋白酶的合成及提高蛋白酶抑制剂的水平, 阻止 ECM 的降解, 诱导 ECM 的沉积, 导致瘢痕的形成。田宜明^[2]检测发现 TGF- β 在增生性瘢痕 (HS) 中的均有较强表达, TGF- β_3 在成熟性瘢痕 (MS) 及病程在 1 年以上的 HS 中有较强表达, 因此认为:

TGF- β_1 , TGF- β_2 , α -SMA 的表达与瘢痕增生及挛缩有关, TGF- β_3 与瘢痕的缓解有关, 抑制 TGF- β_1 , TGF- β_2 或促进 TGF- β_3 的表达, 有利于防止瘢痕的增生及挛缩。

近年来, 细胞凋亡现象在瘢痕形成的作用备受关注, Desmouliere^[3] 等对肉芽组织中的细胞凋亡数进行检测, 结果发现伤后 12 天, 表达 α -SMA 的肌成纤维细胞开始凋亡, 当伤口愈合时 (伤后 16 天), 肌成纤维细胞凋亡数显著增加, 伤后 20 天达高峰, 随后细胞凋亡数逐渐降低, 到伤口愈合时, 凋亡细胞完全消失。Darby^[4] 等认为肉芽组织中的炎症细胞的减少和消失也是通过凋亡完成的。由此推测: 细胞凋亡参与了肉芽组织向瘢痕组织转化过程中的多种细胞成分大量减少的动态过程, 当某种原因引起肉芽组织中的细胞, 特别是成纤维细胞凋亡不足或中止, 细胞相对过剩, 从而导致创面发展为以过度细胞成分为特征的增生性瘢痕。

随着对瘢痕的认识已深入以分子领域以及基因芯片技术的迅速发展, 使得对烧伤瘢痕的形成机制基因水平的研究成为可能。马兵^[5] 等利用基因芯片技术对烧伤早期的增生性瘢痕相关基因表达进行筛选, 发现 128 条基因在 3 例增生性瘢痕组织中均有差异表达, 其中包括细胞凋亡基因、免疫相关基因、细胞骨架与运动基因、原癌基因、抑癌基因, 进一步推断增生性瘢痕的发生与发展是一多基因、多阶段的过程。吴珍祥^[6] 等利用多种原位杂交技术, 系统动态的研究细胞骨架和运动基因表达变化与瘢痕组织过度收缩之间的关系, 实验结果显于 HS 中成纤维细胞内多种成分互相协调, 不断刺激细胞的收缩与运动, 其中 α -SMA 起着关键性的作用, 它的表达程度最高, 持续时间最长, 而当它表达变弱后, 别的细胞骨架相关基因表达随之降低。

瘢痕的预防与治疗

由于烧伤瘢痕形成的机制尚不完全明了, 目前尚不能从根本上防止病理性瘢痕的发生, 王广顺^[7] 等应用 1986 年徐荣祥教授发明的烧伤湿性医疗技术, 对 201 例深度烧伤病人治疗及瘢痕防治的研究中发现, 经湿性疗法治疗的 201 例深 II 度烧伤病人均无瘢痕愈合, 与对照组差异显著, 认为烧伤湿性医疗技术是防治深 II 度烧伤创面瘢痕愈合的根本措施。

对于病理性瘢痕的控制与治疗, 主要通过手术

与非手术, 非手术治疗包括药物治疗 (去炎松病灶内注射、抗组织胺类抗感明等) 压迫疗法、放射治疗、激光治疗、冷冻治疗及聚硅酮的应用, 其中压迫疗法及聚硅酮被广泛认为是能有效控制瘢痕的发生而无明显副作用的两种方法, 因而得到广泛应用。压迫疗法用于治疗瘢痕的机制尚不清楚, 目前普遍认为是通过对瘢痕施加压力, 使局部血流量减少、缺氧, 成纤维细胞发生退行性变, 胶原间的内聚力减少, 纤维细胞、内皮细胞发生降解凋亡, 还使胶原酶抑制因子 α -巨球蛋白减少, 胶原酶活性增强, 造成胶原产生少而降解多, 达到治疗的目的。研究还表明压迫疗法能引起瘢痕组织内 PGE₂ 的释放, 进而增强胶原酶的表达。Reno^[8] 等体外实验研究发现: HS 中 PGE₂ 的水平明显低于正常, 加压后 PGE₂ 的释放增加, 24 小时后在增生性瘢痕的活动期与缓解期仍为正常水平的 5.88 及 7.2 倍, 推测 PGE₂ 可能在瘢痕的形成过程中充当平衡因子的作用。

聚硅酮对瘢痕的防治作用是在压力疗法的过程中发现的, 人们发现聚硅酮在有无压力的作用下均能获得满意的效果。聚硅酮是一高分子聚合物, 由于其稳定的理化性质, 对人体无刺激性, 无抗原性, 无致癌及致畸作用, 目前用于临床的有硅油、硅凝胶、硅橡胶三种类型。关于它们治疗瘢痕的机制, 多数作者倾向于“水合作用”学说^[9], 该学说认为硅胶膜使水分蒸发减少, 皮肤内水分转移到角质层, 使间质内水溶性蛋白及许多低分子水溶性化合物向表面扩散, 间质水溶性物质减少, 流体力学下降, 瘢痕组织因而软化。

手术治疗仍是治疗增生性瘢痕的重要手段, 对于影响功能, 破坏容貌, 甚至有恶变可能的瘢痕病变必需手术, 手术的选择可视其大小、部位及对功能的影响而定, 瘢痕的切除缝合是各类小瘢痕的首选方法; 皮肤移植或皮瓣转移术适用于较大范围或有明显功能障碍的瘢痕性病变, 但其供皮区往往会留下一片可能发生瘢痕的新的病损区; 皮肤软组织扩张术适用于皮源缺少者, 它不仅可提供更大的供皮区, 可为缺少正常皮肤者提供颜色与质地相似的修复材料, 达到功能与美容均比较满意的修复。20 世纪 70 年代产生了一门新的学科——组织工程学, 即应用工程学和生命科学的基本理论技术, 模拟皮肤的天然条件, 在体外构建脱细胞人工真皮, 移植

于人体创面,表面再覆盖以刃厚自体皮或体外培养的表皮细胞膜片。美国 lifecell 公司生产的 Allo-Derm^[10]是最早报道的脱细胞异体真皮,1998 年我国孙永华^[11]亦报道了脱细胞异体真皮与自体薄皮片复合移植成功。但异体皮供源少,且存在传播疾病的危险。近年来,脱细胞异种真皮基质作为修复材料的研究亦已成功^[12],几乎无异于脱细胞异体真皮的移植效果,为国人提供了满意的创面修复材料。目前此材料的应用领域已由烧伤早期的切痂削痂创面扩大至肉芽创面和瘢痕整形的创基上,为瘢痕的修复及预防提供了充足而又满意的修复材料。

治疗探索

随着对瘢痕产生机制的深入认识,生物活性因子、细胞凋亡、瘢痕相关性基因在烧伤瘢痕形成中的作用的进一步研究,为烧伤瘢痕的预防与治疗提供了新的思路。在创伤修复与瘢痕增生的过程中,有多种生物活性因子参与并影响其过程,其中 TGF- β 、EGF、bFGF、PDGF、IGF-1 在促进伤口愈合的同时,还可促进瘢痕的增生,而 TNF、IL-1、INF- γ 等具有抑制瘢痕形成的作用。TGF- β 单体——TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 功能各异。目前认为:TGF- β_1 、TGF- β_2 的表达与瘢痕的增生挛缩有关,TGF- β_3 则能降解 TGF- β_1 、TGF- β_2 与瘢痕的降解有关。动物实验表明^[13],在成年大鼠皮下局部注射 TGF- β_1 和 TGF- β_2 抗体可降低 TGF- β 的水平,减少单核细胞和巨噬细胞的数量,减少胶原蛋白的沉积,使瘢痕的形成显著减少。同时,伤口注射 TGF- β_3 ,瘢痕的形成亦减少,皮肤结构几乎恢复正常。然而由于抗原性问题,TGF 单体在临床上应用还受很大限制。INF 抑制瘢痕形成的作用在体外实验上已得到证实^[14],联合应用 INF- α INF- γ 可降低纤维细胞 I、III 胶原 mRNA 的水平,抑制成纤维细胞分泌 bFGF 进而抑制胶原的合成,阻止瘢痕增生。

细胞凋亡是机体为维护内环境的稳定且由基因控制的细胞自主性有序死亡,是在没有外来因素作用下的自然死亡。目前研究表明,细胞凋亡不足或终止不仅导致增生性瘢痕的形成,而且阻碍增生性瘢痕的消退,固诱导或调控细胞凋亡尤其是成纤维细胞凋亡可能是防治增生性瘢痕的一条快速、有效的途径。由于细胞凋亡过度将导致伤口不愈或形成顽固性溃疡,诱导细胞凋亡的时机及程度尚待解

决。

基因疗法是通过转基因方法将遗传物质导入某类患者的特定细胞内,使导入基因表达以补充缺失或失去正常功能的蛋白质,或抑制体内某种基因的过量表达,达到治疗疾病的目的。随着对基因及基因功能研究的不断深入,对瘢痕产生的分子机制越来越明了,并可能筛选出特异性的调控基因,发展相应的干预措施,为临床治疗带来新的突破。有实验证明,在增生性挛缩的瘢痕中,成纤维细胞的多种成分互相协调,不断刺激细胞的收缩与运动,其中 α -SMA 起着关键性的作用,如果在成纤维细胞中应用基因治疗方法导入“自杀基因”,从基因水平控制成纤维细胞分泌胶原的功能,进而从基因水平控制病理性瘢痕的发生是可能的。

前景展望

最近,徐荣祥教授继发明烧伤湿性医疗技术^[15]后,又率先提出了原位干细胞培植再生修复烧伤创面技术^[16],该技术实现了深 II 度烧伤创面生理性再生修复,浅 III 度烧伤创面自行修复愈合,从而使深度烧伤治疗进入细胞生命科学的皮肤再生新阶段。预计未来的烧伤创面修复不仅能挽救患者的生命,且能达到无残疾,再生修复创面的上皮组织具有正常皮肤生理功能的理想效果,有望从根本上预防病理性瘢痕的发生。

参考文献

- [1] 陈小平, 宋建良, 生长因子在整形外科中的应用研究 [j]. 中华整形外科杂志, 1999, 15 (2): 15.
- [2] 田宜明, 汤肖明, 等. TGF- β 及 α -SMA 在瘢痕组织中的表达及相关性研究 [j]. 中华整形外科杂志, 2002, 16 (2): 75-77.
- [3] Desmouliere A, Redard M, Darby L, et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar [J]. Am J Pathol, 1995, 146: 56-61.
- [4] Darby I, Skalli O, Gabbiani G. A smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing [j]. Lab Invest. 1990, 63: 21-29.
- [5] 马兵, 吴军, 等. 表达谱基因芯片筛选烧伤后增生性瘢痕相关基因的研究 [j]. 中华创伤杂志. 2001, 17 (6): 334-337.
- [6] 吴军, 王珍祥, 等. 增生性瘢痕与非增生性瘢痕中细胞骨架蛋白表达差异的研究 [j]. 中华创疡杂志. 2002, 18 (7): 413-414.

- [7] 王广顺, 等. 湿润疗法对深度烧伤瘢痕防治的临床研究 [j]. 中华烧伤创疡杂志. 2002, 13 (4): 246-251.
- [8] Reno F, Grazianetti P, Cannas M. Effects of mechanical compression on hypertrophic scars: prostaglandin E2 release [j]. Burns, 2002, 27 (3): 215-218.
- [9] Eric Van den kerckhove et al. silicones in the rehabilitation of burns: a review and overview [j]. Burns. 2001, 27: 205-214.
- [10] Livesey SA, Herndon DN, et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix, potential as a template for the reconstruction of viable dermis [j]. Transplantation, 1995, 60: 1-9.
- [11] 孙永华. 李迟, 等. 脱细胞异体真皮与自体薄皮片移植的研究与应用 [j]. 中华整形外科杂志, 1998, 14: 370-373.
- [12] 冯祥生. 番银根, 等. 异种脱细胞真皮与自体表皮复合物移植的研究 [j]. 中华整形外科杂志 2000, 16: 40-42.
- [13] Wang X, Smith P, et al. Exogenous transforming growth factor beta (2) modulates collagen I and collagen III synthesis in proliferative scar xenografts in rats [j]. Sur Res. 1999, 87 (2): 194-200.
- [14] 冯传波. 等. 肿瘤坏死因子 α -对瘢痕成纤维细胞生物学作用的实验研究 [j]. 中华整形外科杂志, 2000, 16 (1): 27-29.
- [15] 徐荣祥. 烧伤湿性医疗技术蓝皮书 [M]. 一卷, 中国医药科技出版社, 2000.
- [16] 徐荣祥. 大面积深度烧伤原位干细胞皮肤培植技术及系统治疗 [j]. 中国烧伤创疡杂志, 2001, 13 (1): 20-29.

【作者简介】

徐阳成 (1977—), 男 (汉), 湖南郴州人, 2001 年毕业于南华大学, 湘雅三医院烧伤整形科在读研究生。

(收稿日期: 2003-01-14; 修回期: 2003-04-25)

关于评选第五届“烧伤康复明星”奖的通知

中国中西医结合学会烧伤专业委员会拟于 2004 年 5 月在广西南宁召开第八届全国烧伤创疡学术会议, 届时将评选第五届“烧伤康复明星”奖, 入选的烧伤康复明星及经治医师将在本届大会上接受奖励。

(一)“烧伤康复明星”候选人申报条件:

1. 烧伤总面积在 80% 以上, 其中深二度创面达 50%; 烧伤总面积在 60% 以上, 其中三度创面达 40%; 70 岁以上老年或 5 岁以下小儿患者烧伤总面积在 50% 以上, 其中三度创面达 20%;
2. 有严重烧伤合并症者, 以上条件可适当放宽;
3. 全程采用 NEBT/MEBO 或前期在外院采用其它方法治疗, 中途转院改用 MEBT/MEBO 技术治疗痊愈;
4. 治疗效果显著, 以规范应用 MEBT/MEBO 技术治疗实现皮肤生理再生修复, 达到深二度创面无植皮无疤痕愈合, 三度创面浅疤痕愈合, 无功能障碍, 保证愈后生活质量并恢复正常工作能力。
5. 在历届“烧伤康复明星”评选中已获奖者不能复重申报。

(二) 申报材料准备:

1. 详细填写申报《第五届烧伤康复明星 MEBT/MEBO 个案病例登记表》, 字迹清晰、内容属实, 并加盖单位公章。
2. 必须有完整的同部位、同姿势、治疗过程不同时期的创面彩色照片资料, 包括: 受伤初期、液化期、修复期、愈合后出院前、以及随访的照片资料, 有录像资料者从优。
3. 每单位凡符合条件者均可申报, 名额不限。

(三) 联系方式:

1. 申报截止日期: 2004 年 3 月 31 日, 以当地邮戳为准。
2. 申报资料请寄至: 中国烧伤创疡科技中心办公室, 地址: 北京市宣武区广义街 7 号乐凯大厦 1104 室, 邮编: 100053, 联系人: 邢颖, 联系电话: 010-63042423, E-mail: Periodical@mebo.com。