

病理性瘢痕治疗进展

朱希山 赵春华

增生性瘢痕和瘢痕疙瘩是创面愈合过程失控后的不同表达产物,虽然胶原等细胞外间质的过度沉积是两者的共同特点,但它们的生长特点和临床特征明显不同。增生性瘢痕高出皮肤表面但损伤局限在原范围,常在损伤后的 4 周内出现并随着时间的推移自行消退,伴有组织挛缩,手术切除后大多数不会复发,胶原分布均匀且细小规则;瘢痕疙瘩高出皮肤表面并向周围增生扩展超出其基底,出现时间晚且不能自行消退,手术切除后常会复发,胶原分布紊乱且粗大呈波浪形^[1]。瘢痕的类型、首次治疗是否正确,直接影响着其后续治疗和康复^[2]。

1 手术疗法

手术的目的在于缩小瘢痕范围,使其方向与 Longer 张力线方向一致^[3]。对于增生性瘢痕,尤其当伴有功能障碍或形态改变时,手术治疗是首选方法;对于瘢痕疙瘩,单纯的手术切除增加了胶原合成复发率(平均达 55%),此时手术切除通常要与其他疗法联合使用。Ceydeli 和 Gamboa^[4]认为术后注射曲安奈德每周 1 次,持续 5~6 周;以后每月 1 次,持续 4~6 个月,可减少瘢痕疙瘩的复发。Shine 和 Lew^[5]先摘除瘢痕疙瘩的纤维核心,用带血管丛的皮瓣覆盖缺损部位,再注射皮质类固醇,用该方法治疗 10 岁患儿耳道成形术后形成的瘢痕疙瘩,追踪观察 2 年未见复发。其他常用方法包括切除缝合、皮片(皮瓣)移植、微粒皮移植、磨(削)痂治疗等。其中微粒皮移植可以合理利用瘢痕切除的表皮组织,将自体瘢痕表皮制成 0.1~0.3 mm³微粒皮浆回植于创面,既不会形成新的创面,也无明显瘢痕增生及色素沉着。

2 物理疗法

2.1 压力疗法

20 世纪 60 年代,应用压力疗法治疗增生性瘢

痕和瘢痕疙瘩取得了良好的效果。治疗时将局部压力维持在 2.66~3.99 kPa,可使毛细血管受压萎缩、数量减少,造成瘢痕组织的相对缺血,加速胶原结节的降解,促进胶原与表皮的平行排列,抑制成纤维细胞增殖,加快瘢痕的成熟和软化^[6]。Russel 等^[7]认为压力疗法的机制是清除了毛细血管中的 α_2 -M 巨球蛋白,有效率可达 80%;若与手术结合,有效率可达 90%~100%,尤其对耳垂瘢痕疙瘩效果更佳。但该方法较为繁琐(每次 18~24 h、每天 1 次,至少维持 6 个月),若过早去除加压敷料会引起增生性瘢痕的复发,且对儿童应注意不可影响其发育。Cheng 等^[8]认为保持大于 3.19 kPa 的压力达 6 个月~2 年,增生性瘢痕将明显变平。

2.2 放射疗法

自 1906 年开始用 X 线治疗瘢痕以来,放射治疗(简称放疗)已得到广泛应用。尽管有资料报道,少数增生性瘢痕和瘢痕疙瘩经放疗后可致癌变^[9],但大规模多中心统计学研究显示,合理的放疗并不会增加恶性肿瘤发生的可能性^[10]。Eng 等^[11]对 186 例瘢痕患者进行放疗,8 Gy/次,每天照射 2~3 次,随访 8 个月~17 年,有效率为 86%,但 43% 患者伴有红斑、瘙痒、感觉异常和皮肤色素沉着等后遗症。此外,放疗可能干扰儿童的生长。放疗的有效率为 25%~99%,辅以手术切除效果更好,有效率为 65%~100%(平均为 76%)。放疗应在术后立即进行,结合应用类固醇疗效更好^[12]。为阻止增生性瘢痕和瘢痕疙瘩再生,放疗的总剂量比其时间、次数及疗程更为重要。程光惠等^[13]对 160 例瘢痕患者行术后放疗,认为术后 24 h 内为治疗最佳时机,且总剂量以 10~20 Gy 为佳,分割方式对疗效无显著影响。

2.3 激光疗法

激光是治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的新技术。最早使用的是 CO₂ 激光(波长 10 600 nm)、氩激光(波长 488 nm),但治疗后复发率高,分别为 0~92% 和 45%~93%。后来出现的掺钕钇铝石榴石(Nd:YAG)激光(波长 1064 nm)也有相当高的复发率(0~100%)。高频脉冲染料激光(波长 585 nm)

作者单位:100005 北京协和医学院中国医学科学院组织工程研究中心

通讯作者:赵春华,Email:chunhuaz@public.tpt.tj.cn,电话:010-65125311

是一种血管特异性激光,选择恰当的治疗参数和时间间隔,有效率可达 57%~83%^[14]。

2.4 冷冻疗法

采用冷冻疗法治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩始于 1931 年。Sellier 等^[15]用该法治疗 64 例瘢痕患者,治疗 2~10 次、间隔 1 个月,平均追踪观察 31 个月:48 例患者瘢痕变平,占 75%;仅 6 例无效,占 9% (均为 2 年以上的陈旧性瘢痕),但各例患者均伴有不同程度的色素改变。Har-Shai 等^[16]认为此法疗效为 50%~85%。但多数报道认为该法更适合于小体积瘢痕,且因可能出现皮肤色素沉着等并发症,深肤色人种应慎用^[17]。

3 药物治疗法

3.1 皮质类固醇激素

近年来的研究表明,皮质类固醇激素可有效地抑制血管表皮生长因子的表达、纤维细胞的增生^[18]。临床上常局部注射曲安奈德,并用稀释的利多卡因注射减轻疼痛。皮损处一般较坚硬,首次治疗时容易引起针头移位、注射液溢出。Alam 等^[19]先用液氮冷冻病变部位 5~15 s,使细胞和胶原纤维降解,10~15 min 后用牙科注射针注射皮质类固醇激素使皮损处变白。该法可以促进药物在瘢痕组织中扩散,同时减少它在周围组织中的积蓄。

3.2 钙通道阻滞剂

Hogg 和 Horwell^[20]体外培养增生性瘢痕的成纤维细胞,观察到钙通道阻滞剂如维拉帕米可使胶原网络支架的收缩呈剂量依赖性增强。Danielson 和 Walter^[21]手术切除耳垂瘢痕疙瘩后,局部注射维拉帕米结合压力疗法进行治疗,根据病灶大小选择注射剂量为 0.5~2.0 ml (2.5 mg/ml),每例患者至少注射 1 次,效果比手术切除后注射曲安奈德和秋水仙碱好。Copcu 等^[22]认为钙通道阻滞剂结合手术治疗有效率达 92%。由此可见,钙通道阻滞剂有可能成为防治瘢痕增生的一条新途径。

3.3 硅胶

硅胶可使瘢痕的痛痒感减轻、颜色变浅、柔韧性增加,但其机制尚不清楚。普遍的观点认为硅胶膜能抑制成纤维细胞胶原的合成和分泌,减轻瘢痕组织内胶原的过度沉积,并促使组织结构向正常皮肤转化^[1]。Majan^[23]应用硅胶治疗 18 例瘢痕疙瘩患者 6 个月后,34% 的瘢痕 (尤其是面积小于 2 cm²) 变平。硅胶膜使用方便,市面上有片状、薄膜状、霜剂、喷雾剂等多种类型,若结合压力疗法效果更佳。

3.4 抗肿瘤药

这类药物可干扰细胞核酸合成,破坏 DNA 复制,阻止细胞分裂增殖。刘文春等^[24]用平阳霉素治疗 30 例瘢痕疙瘩患者:8 mg 平阳霉素加入 10 g/L 普鲁卡因 10 ml 稀释,于瘢痕组织内注射,每点注射 0.2~0.5 ml,每个病灶损害部位注射 3~5 个点,每次总量不超过 10 ml。此法有效率达 83%,不良反应包括发热、胃肠不适、食欲不振等,停药后消失。Fitzpatrick^[25]已用 5-氟尿嘧啶治疗瘢痕患者超过 100 例,粗略结果提示大多数患者有效,但该试验的设计和评价指标有待商榷。国内也有用氟尿嘧啶、氯化可的松、利多卡因混合治疗瘢痕疙瘩的报道,症状亦得到缓解。

4 生物学治疗

4.1 干扰素 (IFN)

对瘢痕形成有影响的细胞因子中,IFN- γ 最早应用于临床,且具有良好的疗效。Uysal^[26]报道,在双盲试验中应用 IFN- γ 治疗 10 例瘢痕疙瘩患者,其中 1 例失访,余下 9 例 18 处瘢痕疙瘩中 5 处复发 (28%,其中 4 处未用 IFN- γ 处理)。Pitter^[27]采用 IFN- γ 治疗增生性瘢痕,患者临床症状均有缓解。Martin-Garcia 和 Busquets^[28]对 10 例患者的增生性瘢痕组织大剂量、长期、频繁注射 IFN α -2b, 200 万 U/次、每周 3 次、共持续 24 周,评测指标均提示瘢痕体积缩小、质量改观,且治疗后 32 周无复发。杨勇等^[29]对 48 例患者的面、颈部及双手增生性瘢痕局部注射重组人 IFN- γ ,结果显示早期局部注射可有效防止瘢痕增生,且不良作用小而轻。但有报道却与之相反, Davison 等^[30]将 34 例患者的 39 处瘢痕疙瘩分为 2 组,治疗组 13 处疙瘩在手术当日至术后 1 周内每日注射 2 次 IFN α -2b;对照组 26 处疙瘩同法注射曲安奈德。结果显示治疗组 7 处复发、对照组 4 处复发,且复发率与注射部位及种族无关。

4.2 细胞因子

与瘢痕生长有关的细胞因子如转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源性生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、肿瘤坏死因子、白细胞介素等成为临床研究的热点。Robson^[31]已证实, TGF- β 对瘢痕成纤维细胞的增殖和胶原合成具有正性调控作用,反义 TGF- β 1 对体外培养的上述细胞则具负性调控作用, PDGF、EGF、FGF 等对瘢痕的调节亦有双向作用 (临床有效率可达 70%)。直接将细胞因子中和抗体应用于临床,

因其抗原性、来源、费用等问题受到一定限制。但最近 10 余年来的生物工程技术使大量生产高纯化生长因子成为可能,如 FGF2。可以预见,在瘢痕防治领域,细胞因子将会发挥越来越大的作用。

5 传统中药

祖国医学很早就用“黑布膏药”(主要成分为老黑醋等)治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩。近年来,采用中药及其提取物治疗瘢痕的研究较多,也取得了一定的疗效,如桃红四物汤(主要成分地黄、当归、川芎、芍药等)有抑制胶原交联、透明质酸解聚的作用,川芎嗪、积雪草苷、丹参素、粉防己碱对人成纤维细胞增殖和胶原合成均有明显的抑制作用,雷公藤提取物对增生性瘢痕成纤维细胞的形态和增殖有明显的抑制作用,苦参碱能明显抑制成纤维细胞的有丝分裂等等。这些药物大部分在临床已应用多年,并取得了良好的疗效,说明中医药在治疗瘢痕方面有潜力,值得进一步研究。

6 基因治疗

从分子生物学角度研究各种基因(如癌基因、抑癌基因等)与病理性瘢痕的关系已成为最近治疗的热点,国内学者在基因治疗研究和瘢痕动物模型的建立等方面取得了可喜的进展^[32]。Wu 等^[33]用反义寡核苷酸技术体外抑制人前胶原 $\alpha_1(I)$ 基因的表达,抑制率达 65%,应用于实验动物取得了良好疗效。Kim 等^[34]用反转录因子诱导 β 生长因子抑制其介导的 I 型胶原基因表达,从而杀伤增生性瘢痕的成纤维细胞。但基因疗法的技术还不够成熟,如何找到高效、靶向性的基因导入系统和确保对外源基因表达的可控性,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(1):286-300.
- [2] Pym K. Identifying and managing problem scars. *Br J Nurs*, 2006, 15(2):78-82.
- [3] Meier K, Nanney LB. Emerging new drugs for scar reduction. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2006, 11(1):39-47.
- [4] Ceydeli A, Gamboa M. Dermofascial fixation suture: a technique for a more durable projection with short scar reduction mammoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 2006, 30(5):592-594.
- [5] Shine NP, Lew K. Meatoplasty keloid: a rare lesion treated with an unusual surgical approach. *J Laryngol Otol*, 2006, 120(7):594-596.
- [6] Macintyre L, Baird M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars-an evaluation of current construction techniques in NHS hospitals. *Burns*, 2005, 31(1):11-14.
- [7] Russel R, Horlock N, Gault D. A simple effective treatment for keloid following ear piercing. *Br J Plast Surg*, 2001, 54(3):59.
- [8] Cheng W, Saing H, Zhou H, et al. Ultrasound assessment of scald scars in Asian children receiving pressure garment therapy. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(3):466-469.
- [9] Kal HB, Veen RE. Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids. Dose-effect relationship. *Strahlenther Onkol*, 2005, 181(11):717-723.
- [10] Riedel F, Philipp K, Sadick H, et al. Immunohistochemical analysis of radiation-induced non-healing dermal wounds of the head and neck. *In Vivo*, 2005, 19(2):343-350.
- [11] Eng TY, Boersma MK, Fuller CD, et al. The role of radiation therapy in benign diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2006, 20(2):523-557.
- [12] Ragoowansi R. Treatment of keloid by surgical excision and immediate postoperative single fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 111(5):1853.
- [13] 程光惠,姜德福,韩东梅,等. 瘢痕疙瘩术后放射治疗的临床分析. *激光杂志*, 2006, 27(3):86.
- [14] Chan HH, Wong DSY, Ho WS. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in Chinese persons. *Dermatol Surg*, 2004, 30(4):987-994.
- [15] Sellier S, Boullie MC, Joly P, et al. Treatment of keloid with shaving and cryosurgery: preliminary reports. *Ann Dermatol Venerol*, 2006, 133(3):225-229.
- [16] Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 111(5):1841.
- [17] Rekha A. Keloids — a frustrating hurdle in wound healing. *Int Wound J*, 2004, 1(2):145-148.
- [18] Wu WS, Wang FS, Yang KD, et al. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(6):1264-1271.
- [19] Alam M, Saad AZ, Kneafsey B. New technique for injecting corticosteroid in keloids scarring. *Ann Plast Surg*, 2006, 56(4):468-469.
- [20] Hogg NJ, Horwell Y. Soft tissue pediatric facial trauma: a review. *J Can Dent Assoc*, 2006, 72(6):549-552.
- [21] Danielson JR, Walter RJ. Case studies: use of salicylic acid (avosil) and hydrogel (avogel) in limiting scar formation. *J Burns Wounds*, 2005, 4:6.
- [22] Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of keloid. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25(1):1-7.
- [23] Majan JI. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care*, 2006, 15(5):193-196.
- [24] 刘文春,董应强,杨卫兵,等. 平阳霉素治疗瘢痕疙瘩的疗效观察. *中国皮肤性病杂志*, 2001, 15(2):99-100.
- [25] Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*, 2003, 25(3):224-232.
- [26] Uysal AC. Topical interferon - alpha 2 b and keloid treatment: a place for pretreatment? *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(5):1645-1646.
- [27] Pitter B. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 93(6):1224.
- [28] Martin-Garcia RF, Busquets AC. Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: results of an open-label, pilot study. *Dermatol Surg*, 2005, 31(11 Pt 1):1394-1398.
- [29] 杨勇,潘亚菊,夏照帆. 局部注射重组人干扰素 γ 治疗瘢痕增生 48 例疗效观察. *中华烧伤杂志*, 2004, 20(3):177-178.

- [30] Davison SP, Mess S, Kauffman LC, et al. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(1):247-252.
- [31] Robson MC. Prolifertivescar. *Surg Clin NAM*, 2003, 83(3):557-569.
- [32] 鲁开化, 李荟元. 烧伤后病理性瘢痕防治研究的思考. *中华烧伤杂志*, 2004, 20(2):65-66.
- [33] Wu J, Ma B, Yi S, et al. Gene expression of early hypertrophic scar tissue screened by means of cDNA microarrays. *J Trauma*, 2004, 57(6):1276-1286.
- [34] Kim CW, Suh SI, Sung SH, et al. A transcriptional factor decoy against AP-1 suppresses TGF-beta1-induced type I collagen gene expression in cultured keloid fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 2005, 37(1):49-51.

(收稿日期:2006-11-21)

(本文编辑:莫愚)

P 物质在创面愈合中作用的研究进展

倪涛 方勇

创面愈合是多种因素相互作用的细胞生物学过程,根据其时相特征,可分为炎症反应、细胞增殖、组织重建 3 个交叉阶段,许多肽类物质包括细胞因子和生长因子参与其调控。研究表明,感觉神经肽 P 物质参与了对创面愈合中炎症细胞的调控,具有影响角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞增殖和转移的作用,同时影响外周神经的发育和修复^[1]。

1 P 物质和受体

P 物质是 1931 年由 Voneuler 和 Gaddum 首先在狗的胃及脑部提取液中发现的 11 肽,广泛分布于外周和中枢神经系统。它是速激肽家族中重要的神经肽类物质之一,由脊髓背根神经节合成。在外周神经系统,P 物质广泛存在于 Aδ 类痛觉纤维和无髓鞘的 C 纤维。当受到各种刺激(物理、化学、生物)时,可逆向释放进入局部组织中^[2]。研究证实,皮肤中的角质形成细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞及炎症细胞亦可分泌 P 物质,通过自分泌或旁分泌方式作用于修复细胞^[3]。

P 物质通过神经激肽受体(neurokinin receptor, NKR)介导其生物学活性。NKR 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白耦联受体超家族成员之一,含有 7 个跨膜区,通过 G 蛋白与细胞效应系统相互作用。已知 NKR 分为 3 类:NKR-1、NKR-2 和 NKR-3, P 物质和 NKR-1 的亲合力明显高于其他 2 种受体,皮肤内成纤维细胞、血管内皮细胞、角质形成细胞中均可表达^[2]。NKR-1 广泛分布于炎症细胞表面,P 物质通过旁分泌或自分泌的方式结合炎症细胞 NKR-1 参

与免疫功能的调节^[4]。

有报道,糖尿病慢性创面的延迟愈合与局部 P 物质分泌缺乏有关,也是缺神经支配创面延迟愈合的重要因素之一^[5]。

2 P 物质和创面炎症细胞

2.1 P 物质和中性粒细胞

组织损伤当天,在创区聚集的炎症细胞中约 50% 为中性粒细胞,同时也快速聚集于创区血管内的血栓周围,迁移到创区组织中发挥抗感染作用,并通过分泌细胞因子参与对修复细胞的调控^[6]。P 物质对中性粒细胞可能有如下作用。

2.1.1 P 物质 C 端具有促进中性粒细胞和内皮细胞黏附的能力 Dianzani 等^[7]观察到在炎症组织中,中性粒细胞与血管内皮细胞黏附是粒细胞聚集和浸润的重要步骤。感觉神经释放的 P 物质可在极低的剂量下($10^{-17} \sim 10^{-13}$ mol/L),通过 NKR-1 诱导人内皮细胞和中性粒细胞黏附。

2.1.2 诱导中性粒细胞的趋化和迁移作用 白细胞介素 8(IL-8)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)具有趋化中性粒细胞等炎症细胞向创区浸润的作用,P 物质可刺激 IL-8 和 MCP-1 的分泌,其中 IL-8 更易为 P 物质诱导生成^[8]。P 物质还可通过蛋白激酶 C 信号转导途径诱导核因子 κ B(NF- κ B)介导的 IL-8 分泌^[9]。内源性 P 物质和 NKR-1 也可通过肿瘤坏死因子 α (TNF- α)机制,促进粒细胞聚集和白细胞向组织内浸润^[10]。

2.2 P 物质和单核巨噬细胞

单核巨噬细胞是创面修复初期炎症反应中的重要参与细胞,在其中发挥清创作用并分泌细胞因子或生长因子调控修复细胞的增殖。单核巨噬细胞

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院烧伤整形科

通讯作者:方勇, Email: fang624@ yahoo. com. cn, 电话: 021-56691101-6182