

第五届欧洲组织修复与创面愈合大会概况

马兵

第五届欧洲组织修复与创面愈合大会于 2009 年 8 月 25—29 日在法国利摩日市举行。会议由利摩日大学承办,澳大利亚创面处理协会、日本创面修复协会、澳大利亚创面与组织修复协会协办。来自中国、美国、加拿大、巴西、德国、丹麦、瑞士、英国、法国、意大利、澳大利亚、日本等国家的 600 余名代表参加了会议,我国有 5 位代表以不同形式报告了自己的研究进展。解放军总医院黄莎医师在付小兵教授指导下完成的论文《利用具有表面微孔的微小颗粒负载人体细胞在组织再生中的作用》,获大会青年学者奖。

会议内容十分丰富,代表了创伤修复领域的最高水平,研究成果多发表于《Science》《Nature》《Lancet》等顶尖杂志,主要涉及以下几个方面。

1 干细胞研究

美国斯坦福大学医学院的 Geoffrey 博士认为,在缺血性损伤后的血管形成过程中,骨髓来源的血管前体细胞起着重要作用,糖尿病小鼠可表现为部分亚群细胞缺失,或许与糖尿病新生血管障碍有关。

在胎儿无瘢痕愈合研究方面,美国费城儿童医院的 Kenneth 博士曾推测,在不断增加胚胎创伤面积的情况下,愈合结果将由完全再生过渡到修复性愈合。他们选择牛的早期胚胎皮肤与跟腱部位,制作不同面积的缺损创面,检测早期炎症因子的表达与变化。结果与完全再生修复的小面积创面缺损组比较,能够导致瘢痕形成的大面积创面缺损组中,炎症因子 IL-6、IL-8 表达明显增加,由此证明炎症反应在修复性愈合中发挥重要作用。

美国范德比尔特大学医学中心的 Maria 博士,报告了调控骨髓间充质干细胞(MSC)对组织再生方面的影响。他们分别从 MRL/MpJ 小鼠和野生型 C₅₇BL/6 小鼠体内分离获得 MSC,比较 2 种来源的细胞在心肌梗死后组织修复中的活性。结果与野生型 C₅₇BL/6 小鼠 MSC(WT-MSC)比较, MRL/MpJ 小鼠 MSC(MRL-MSC)能很好地诱导心肌梗死动物模型损伤部位血管化肉芽组织再生。利用基因组分析研究,可见 MRL-MSC 中一个名为分泌型卷曲相关蛋白 2(sFRP2)的 Wnt 信号通路抑制分子表达明显增高,同时 Wnt 信号通路受到抑制。经基因干扰技术证实,sFRP2 分子表达受到抑制后,MRL-MSC 细胞增殖与修复组织的能力明显下降。研究人员通过基因转染技术使 WT-MSC 中的 sFRP2(sFRP2-MSC)表达上调,结果在体外可以促进 WT-MSC 的多系分化,诱导动物心肌梗死部位血管化肉芽组织再生。向病灶局部注射 sFRP2-MSC,能够明显缩小梗死病变范围,改善左心室功能。

2 组织再生的细胞与分子基础

美国密西西比大学医学中心的 Wysocki 博士,从蛋白合成、基因调控、转录因子、电化学与生物化学、前体细胞、细胞信号通路、细胞因子、生长因子、细胞间通讯、反馈回路、受体、免疫调节与生理等诸多方面,描述了创面修复过程中的复杂作用。

斯洛伐克 Safark 大学的 Marek 教授报告了 TGF- β 相关研究进展。TGF- β 超家族配体与受体在机体内广泛分布,信号通路间纵横交错。例如,在观察 TGF- β_3 抑制瘢痕形成的作用时,相同受体的多种 TGF- β 同工型分子并不具备此类功能,使研究受到很大干扰。于是他们尝试用“激光全息 X 线技术”等最新手段观察细胞内信号分子复杂的动态组装过程及其在生物膜上的作用,依靠功能强大的数据与图像处理工具进行分析,结果令人鼓舞。

德国的 Matthias 博士汇报了核因子 E2 相关因子(NrF2)在创面中的作用。NrF2 通过调节抗氧化酶和细胞保护蛋白,在细胞抗氧化损伤中发挥重要作用,但人们对其在皮肤中的效能还缺乏了解。Matthias 博士建立了转基因小鼠模型,在角质细胞中表达 NrF2 分子。结果当皮肤受到中波紫外线光谱(UVB)照射后,NrF2 可以降低氧化应激和细胞损伤。他们寻找并确定了 NrF2 相关保护基因,同时观察到被 UVB 损伤的转基因小鼠,创面虽然表现为毛囊结构紊乱和角质细胞分化延迟,但其修复过程没有受到影响。

英国曼彻斯特大学的 Sarah 博士汇报了 Fb 与肌成纤维细胞在腹膜病理生理中的作用。他们建立了小鼠腹腔粘连模型,损伤后 3 d(粘连发生过程中)可见 Fb 样细胞出现。经体外与体内实验证实,Fb 在富含纤维蛋白且纤维溶解减少的环境下胶原分泌增加。损伤后,表达 α 平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞出现在粘连发生后的收缩过程中。研究还证实,粘连是一种处于持续动态的再生过程。

3 皮肤缺损的再生

胚胎无瘢痕愈合被认为与低炎症反应密切相关。英国 Walk 大学的 Paul 教授建立了果蝇胚胎的炎症反应模型,并摄录到半透明斑马鱼尾部白细胞向创面迁移的过程,观察其基因表达,尤其是诱导巨噬细胞向创面迁移的信号与细胞骨架分子的基因表达,结果证实,各种小分子鸟苷三磷酸(GTP)磷酸水解酶及其效应分子(如 WASP 等)在体内炎症细胞迁移中发挥了作用。他们还观察到创面表达的炎症反应依赖基因-骨桥蛋白(osteopontin)受到抑制后,创面修复速度加快、瘢痕减少。

美国杜兰大学细胞与分子生物学系的 Ken 教授进行了关于哺乳动物指尖再生的研究。人类及啮齿类动物指(趾)尖遭受截肢性损伤后,都具有再生能力。他们建立了相关再生模型。在趾尖再生过程中,增殖细胞聚集形成芽基,这些细胞表达的基因在胚胎期趾尖发育与再生中都起着关键作

用。芽基最终发育形成终末趾骨及其周围组织。芽基细胞的来源,为残端骨质内的骨髓及其周围的疏松结缔组织。在近心端的截肢损伤中不出现再生,而以瘢痕封闭残端创面。他们利用这些再生与非再生模型,研究刺激再生过程的分子机制。

日本庆应大学的 Kazuo 教授进行了胚胎小鼠皮肤再生的研究。结果显示,胎龄 13 d 以内的胚胎小鼠,皮肤创面可以完全再生;胎龄 14 d 以上的小鼠则出现皮肤组织结构紊乱,这种创面愈合的变化出现得非常突然。他们采用改良的 Ihara 大鼠组织培养模型进行观察,结果体外变化时间与体内接近;又将含有小干扰分子的溶液注入胚胎羊膜液中,通过 RNA 干扰胎龄 14 d 创面组织中的 *fbln1* 基因与胎龄 13 d 创面组织中的 *twist1* 基因,结果明显影响了创面愈合进程。提示基因表达可以影响创面愈合。

4 休克、创伤与急性损伤处理的新技术

内源性电磁场在胚胎发育与创面修复中都有着非常重要的作用。英国莱彻斯特大学的 Aimie 博士向培养的角质细胞中施加 100 mV/mm 电压,应用多种半通道肽及延时荧光显微镜,可以明确观察到细胞以 1 $\mu\text{m}/\text{min}$ 的速度向阴极方向移动。连接蛋白(connexin)半通道和 pannexin 半通道所介导的 ATP 释放是电感应的基础,阻断连接蛋白半通道可以控制 70% 的细胞定向移动,而阻断 pannexin 半通道可以完全消除细胞的定向移动。目前已经开发出用于临床治疗的创面电刺激产品。

美国弗吉尼亚联邦大学的 Robert 教授介绍了应用于创面的表面氧疗技术(topical wound oxygen therapy)。在包括糖尿病、血管性疾病、褥疮在内的慢性创面或急性创伤、烧伤创面的表面进行局部封闭,使其形成密闭的、具有一定湿度并施加周期性压力波动的高浓度氧环境,可有效促进血管再生及 Fb 增殖,吸引修复细胞向创面迁移,最终促进创面愈合。

负压治疗技术仍然是讨论的热点问题。意大利帕多瓦大学的 Lancerotto 博士从 15 例接受负压治疗患者的创面分别穿刺取材进行组织学观察,结果显示治疗后 3 d 创面水肿及炎性反应开始减轻,6 d 时明显减轻。炎性反应仅局限在创面下 1 mm 或负压材料下 500 ~ 600 μm 的范围,新生血管朝向创面重新排列。炎性反应层下的炎性细胞消失,创面进入愈合后重塑期。

瑞典隆德大学医院的 Borgquist 博士对泡沫材料与纱布在负压治疗中的效果进行了应用比较,认为 2 种材料对创基的作用相似,但是泡沫材料容易引起疼痛,形成的肉芽组织脆性较大。

瑞典马尔默大学医院的 Jan 博士从临床疗效、住院时

间、门诊治疗、手术、抗生素使用、创面换药与敷料使用等的费用预算与实际费用方面,对负压治疗进行了经济学评估,认为负压治疗可以加快创面愈合速度、缩短住院时间、减少创面处理的卫生资源消耗,同时与传统方法比较,治愈率能够提高 30% 以上。

5 中枢与外周神经系统的修复

法国的 Fanny 教授认为,在脊髓神经根特定区域,运动神经轴突传出脊髓的运动神经元与背侧传入的初级感觉神经节神经元之间存在明确界限。他们建立小鼠模型,通过调控 *Krox20* 基因表达白喉毒素进而去除神经膜细胞。这种小鼠出生后仅能存活 1 个月,却能表达如下细胞表型:中枢胶质细胞侵入神经根,少突胶质细胞形成髓鞘。在先天性外周神经病变患者的神经根标本中,也能看到少突胶质细胞和星形胶质细胞形成髓鞘。这些结果说明,神经膜细胞在维持中枢神经/外周神经界面中起重要作用,而 *Krox20* 基因的作用亦不可忽视。

澳大利亚 Robert 博士汇报了儿童轴突蜕变与再生的病例。1 例 3 岁女孩在 12 个月内出现了完全性第 3 脑神经面瘫。手术中看到神经被神经管囊肿完全破坏,予以彻底切除并进行神经端端吻合。手术 1 年后,除患侧还存在上睑下垂及瞳孔扩大外,其余受损神经功能得到恢复。经过整形外科的进一步手术,患儿面部外观恢复较好。

6 糖尿病创面的处理

瑞典马尔默大学医院糖尿病足中心与内分泌科的 Jan 博士指出,现在每 30 秒就有 1 例患者因为糖尿病而接受截肢手术。糖尿病创面是糖尿病全身多器官病变的表现之一,病因复杂,相关问题涉及外周缺血、水肿、疼痛、感染、代谢紊乱、营养缺乏、体质量下降、创面处理、足外科手术、并发症的处理、全身治疗等,有必要进行系统分类,亦需要多学科共同协作治疗。糖尿病足患者并不经常出现休息时疼痛与跛行,因此在发病早期不推荐有创性血管检查。感染是糖尿病足的危险因素,只要创面出现渗出或者有炎性反应就可以作出诊断,但通常这些表现并不明显。

采用新的抗感染治疗措施并建立相应检查指标为临床所急需。同时采用循证医学的方法,制定开放的糖尿病足临床诊疗指南进而使其不断完善,以便为世界各国创面处理相关专业的临床医师在工作中提供参考,是提高糖尿病足治疗质量的必要环节。

(收稿时间:2009-10-10)

(本文编辑:王旭)

· 消息 ·

关于本刊改变收稿方式的启事

从 2009 年 12 月起,本刊不再接收信函或 Email 投稿,请作者登陆《中华烧伤杂志》网站(<http://www.zhsszz.org>),点击右上角“网上投稿”,进入“稿件远程管理系统”按照提示操作即可。感谢您的理解和支持!

本刊编辑部