

烧伤创面治疗策略

吴军 谭江琳

The therapeutic strategy for burn wounds WU Jun, TAN Jiang-lin. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Chongqing Key Laboratory for Diseases Proteomics, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Wound repair is the critical issue in burn injury management. Optimal coverage or regeneration of skin tissue is still a great challenge. In this review, we summarize the current achievements in the fields of immune tolerance induction, skin tissue regeneration, and hypertrophic scar control, which might provide new viewpoints and research direction for diagnosis and treatment of burn wounds.

【Key words】 Burns; Transplantation; Regeneration; Cicatrix; Wound repair

【关键词】 烧伤; 移植; 再生; 瘢痕; 创面修复

创面修复是烧伤治疗的根本问题,它贯穿于整个救治过程,是烧伤领域最富挑战性、最重要和最基础的课题之一。每年我国烧伤发生率约占总人口的 0.5%~1.0%,即每年 600 万~1200 万例,大面积烧伤的致残率达 48%,其中青壮年致残率约为 78.1%^[1]。近年来,治疗手段的提高和高新生物技术的应用,使得烧伤临床治疗有了突破性发展,极大地推动了该学科的进步。但如何再进一步降低患者病死率和伤残率,仍然是我们面临的重大问题。目前,烧伤创面修复的策略主要是皮肤移植、促进创面再生和减少愈后瘢痕形成,最终实现挽救患者生命,改善其生理、心理障碍,使其回归社会。

1 创面修复之皮肤移植

皮肤移植是目前烧伤创面治疗最重要的手段,包括同种异基因移植和异种移植,随着移植免疫理论和移植外科技术的发展而广泛用于临床。但同种异基因器官供体远远不能满足临床需求,促使人们对异种移植产生兴趣。异种移植不仅是解决同种异基因器官供体不足的重要策略,还具有许多优越性,包括供体器官来源不受限制、可人为控制高质量供

体、可免受人类病毒如人类免疫缺陷病毒等的感染以及利用基因技术降低供体器官的免疫原性和增强其耐受性等。异种移植的最大障碍是比异种移植更难以控制的免疫排斥反应。尽管目前的免疫抑制方案为同种异种移植提供了较好的短期和中期结果,但仍然难以避免免疫排斥反应,且需要长期服药。除超急性排斥反应和迟发异种移植排斥反应有别于同种移植排斥之外,异种移植中细胞介导的排斥反应也强于同种移植,并且不易被有效的免疫抑制剂所控制,单纯增加剂量不可能成功完成异种移植。诱导异种移植免疫耐受,不仅可以消除或减轻排斥反应,而且可以免除或减少免疫抑制剂的使用及其带来的毒性作用和不良影响,是临床器官移植的理想状态。诱导宿主特异性的免疫耐受,成为器官移植界不懈努力的目标。

免疫耐受是受者对供者移植物的特异性免疫无应答状态,包括中枢免疫耐受和外周免疫耐受。诱导宿主中枢免疫耐受主要有 2 种方法,即骨髓移植和胸腺移植。骨髓移植已在临床上成功用于治疗白血病等,但尚未见用于皮肤移植的案例报道。可能是因为烧伤患者的抵抗力已受到显著影响,同时伴有不同程度的感染。骨髓移植需要预先破坏患者的造血系统及免疫系统,预处理会对烧伤患者产生致命打击,从而限制该方法在皮肤移植中的应用。在动物体内进行胸腺移植已成功诱导异基因皮肤终生活,但该方法仍然需要清除体内的免疫系统或只能在免疫缺陷的动物体内移植成功。单一的异基因胸腺移植还可能引起自身免疫性疾病。近年来本课题组通过混合胸腺移植成功避免单一胸腺移植所产生的自身免疫性疾病,同时能诱导长期免疫耐受。到目前为止,尚未见有胸腺移植的临床报道。另一种有可能在临床上开展、用于皮肤移植诱导免疫耐受的策略,是胸腺内组织抗原注射。虽然理论上胸腺内注射异种抗原(如脾细胞)可诱导耐受,但临床上由于年龄影响,受者胸腺多已萎缩,不能有效产生具有免疫活性的 T 淋巴细胞。有资料显示,胸腺内注射异种抗原并不能被完全有效地耐受^[2]。因此,如何将中枢免疫耐受的策略从动物模型过渡到人



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.04.001

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,疾病蛋白质组学重庆市市级重点实验室

体,还有漫长的未知路需要探索。

外周免疫耐受指成熟的 T、B 淋巴细胞对特异性抗原产生的免疫无应答。近年来,一些学者采用基因转移的手段将免疫调节基因导入器官移植,以期在最大限度减少对整体免疫功能影响的前提下,通过免疫调节基因在器官移植物的局部表达延长移植成活时间,为临床器官移植中诱导受体的抗原特异性免疫反应低下甚至免疫耐受状态提供了一条新的可行途径。目前,向器官移植内导入的免疫调节基因只有几种,主要为编码可溶性蛋白产物的免疫抑制基因,包括 T 淋巴细胞凋亡基因、Th2 细胞因子基因、T 淋巴细胞表面分子抗体基因、共刺激分子阻断剂基因。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) Ig 基因作为 B7-CD28 共刺激通路阻断剂,已在皮肤、肝脏、肾脏、心脏、骨和胰岛(胰腺)等器官移植的实验性研究中成功应用^[3-5]。在外周免疫耐受诱导的策略中,调节性 T 淋巴细胞(Treg)值得进一步关注。Treg 是一类 CD4⁺CD25⁺叉头翼状螺旋转录因子 3⁺的抑制性 T 淋巴细胞,可对效应性 T 淋巴细胞和抗原呈递细胞产生抑制作用,分为天然 Treg(nTreg)和诱导 Treg(iTreg)。nTreg 抑制小鼠同种移植模型发生移植抗宿主病的实验首先证明,nTreg 可用于诱导移植耐受^[3]。nTreg 通过分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子和表达 CTLA-4 等特异性受体诱导免疫耐受。由于 nTreg 细胞活化后无明显增殖反应,对效应性 T 淋巴细胞的抑制作用具有数量依赖性,故应用受限。iTreg 通过诱导 T 淋巴细胞转化为具有 Treg 表型的细胞,但是如何制备足够量的 iTreg,并且在体内诱导生成足够量、稳定的 iTreg 是目前研究的难点之一,iTreg 是否为免疫耐受形成和维持所必需亦存在争议。进一步研究 Treg 与免疫抑制的关系,有可能为将来临床抑制免疫策略提供理论依据。

异体复合组织移植(CTA)在欧美地区方兴未艾,从全脸置换到手、肢体移植,均已取得瞩目的成就^[4];我国也开展了有益的尝试^[5]。有趣的是,CTA 的免疫应答比单一皮肤移植或相应单一的组织移植要低^[6]。有理由相信,近 10 年来 CTA 的成功应用经验可能是未来解决严重烧伤后或电击伤后截肢以及严重毁容性烧伤的最佳策略。但是,对于并非为了挽救生命,只是提高患者预后和生活质量的 CTA 而言,长期服用免疫抑制剂所带来的可能不良后果仍然需要我们认真考虑,实际操作中应审慎选择 CTA 适应证。

2 创面修复之皮肤再生

干细胞具有低免疫原性以及多向分化潜能,在特定条件下能够定向分化为成熟组织细胞。Thomson 等^[7]在体外将人工授精 5 d 的胚泡,成功诱导为具有 3 个胚层的细胞,为再生医学树立了新的里程碑。在无足够自体皮肤进行移植等限制下,组织工程皮肤成为创面修复的重要手段。干细胞移植不仅能从根本上解决创面修复细胞缺乏的问题,还能通过体外培养、诱导分化以及基因转染等技术构建出结构、功能完整的皮肤,解决组织工程皮肤修复后部分皮肤功能缺乏的问题。目前干细胞移植主要集中在表皮干细胞移植、间充质干细胞(MSC)移植和胚胎干细胞移植。脐带血间充质干细胞(UCBMSC)较骨髓来源的 MSC 更接近胚胎干细胞,具有无创获取、污染率低、免疫原性低、分化能力强、来源充足以及较少涉及社会、伦理、法律问题等优势,作为一种新型种子细胞备受关注,在细胞替代治疗、基因治疗以及组织器官再造中具有重要的临床应用价值,并已经用于神经、肌肉、骨损伤修复以及上皮组织创面修复与造血功能重建^[8]。本课题组观察到:无论创面局部应用还是静脉注射 UCBMSC,均可促进创面愈合并改善愈合效果,且 UCBMSC 可以在小鼠体内向表皮(干)细胞分化^[9]。

目前干细胞用于修复组织器官的技术尚有诸多局限性,包括有效的分化调控、成瘤性、三维结构的形成等。近年来有学者报道,组织器官胚胎前体细胞(embryonic tissue precursor)具有克服上述所有限制的巨大优势^[10]。在动物实验中已成功证明,组织器官胚胎前体细胞能在非常简单的条件下形成胰腺、肾脏、肺脏、心脏、脾脏、肝脏以及皮肤^[11]。进一步研究显示,在特定的胚胎发育时间窗内获取组织器官前体细胞不形成畸胎瘤^[12]。如何将这些技术转化为临床治疗手段,值得我们努力。

3 创面修复之愈后瘢痕

瘢痕是创伤修复的一种过度愈合,常常影响患者美观、损害受伤部位功能,目前主要是通过控制瘢痕中过多基因或蛋白的表达等方式进行治疗,但尚未取得显著疗效。近来有 2 项研究值得关注:其一是真核起始因子 6(eIF6)。本课题组研究表明,eIF6 可以通过作用于 TGF- β_1 启动子抑制肌成纤维细胞相关分子如 α 平滑肌肌动蛋白、TGF- β_1 、I 型胶原的表达,在一定程度上减少肉芽组织形成量,但不影响创面愈合,是一个双向调节因子,即一方面促进愈

合,另一方面减少纤维化程度^[13]。其二是 ski 基因。有研究表明将 ski 基因转染至大鼠创伤模型后,具有促进创面愈合、减轻瘢痕形成的双重作用;在兔耳增生性瘢痕模型上也取得同样的效果。而抑制 ski 表达后,伤口愈合减慢,且愈后瘢痕面积增大^[14]。上述研究结果不仅使同时实现促进创伤愈合和抑制瘢痕形成这看似矛盾的效应成为可能,也为创伤愈合和瘢痕的早期干预性治疗提供了新思路。

4 结束语

随着科学技术和临床技能的不断进步,各种皮肤移植、组织再生和减轻瘢痕的新技术、新方法不断涌现,使烧伤患者生存率得到提高,也使烧伤患者达到生理性愈合这一梦想成为可能。但是我们也应清楚地看到,在前进的道路上还存在很多挑战,还有许多未知领域需要我们去探索。只有通过烧伤临床工作者和科研人员的共同努力,将移植、再生、瘢痕控制科学相结合,才能在烧伤救治领域有新的突破。

参考文献

[1] 盛志勇,郭振荣. 危重烧伤治疗与康复学. 北京:科学出版社,2000.
 [2] Tran HM, Patel A, Allen RD, et al. Intrathymic inoculation of donor antigen: an ineffective strategy for prolonging xenograft survival. *Xenotransplantation*, 1999,6(2):147-154.
 [3] Taylor PA, Panoskaltis-Mortari A, Noelle RJ, et al. Analysis of the requirements for the induction of CD4 + T cell alloantigen hyporesponsiveness by ex vivo anti-CD40 ligand antibody. *J Immunol*, 2000,164(2):612-622.
 [4] Wu S, Xu H, Ravindra K, et al. Composite tissue allotransplantation: past, present and future-the history and expanding appli-

cations of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc*, 2009,41(2):463-465.
 [5] Xiang DY, Pei GX. Serial monitoring of co-stimulating signals in double hand allograft: a case report. *Transplant Proc*, 2009,41(2):554-556.
 [6] Shores JT, Brandacher G, Schneeberger S, et al. Composite tissue allotransplantation: hand transplantation and beyond. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010,18(3):127-131.
 [7] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998,282(5391):1145-1147.
 [8] Jäger M, Zilkens C, Bittersohl B, et al. Cord blood--an alternative source for bone regeneration. *Stem Cell Rev*, 2009,5(3):266-277.
 [9] Luo G, Cheng W, He W, et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *Wound Repair Regen*, 2010,18(5):506-513.
 [10] Katchman H, Tal O, Eventov-Friedman S, et al. Embryonic porcine liver as a source for transplantation: advantage of intact liver implants over isolated hepatoblasts in overcoming homeostatic inhibition by the quiescent host liver. *Stem Cells*, 2008,26(5):1347-1355.
 [11] Huang Z, Yang J, Luo G, et al. Embryonic porcine skin precursors can successfully develop into integrated skin without teratoma formation posttransplantation in nude mouse model. *PLoS One*, 2010,5(1):e8717.
 [12] Eventov-Friedman S, Katchman H, Shezen E, et al. Embryonic pig liver, pancreas, and lung as a source for transplantation: optimal organogenesis without teratoma depends on distinct time windows. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(8):2928-2933.
 [13] 谭江琳,彭旭,袁顺宗,等. β4 整合素结合蛋白调控成纤维细胞胞外基质生成的实验研究. *创伤外科杂志*, 2009,11(5):397-401.
 [14] Li P, Liu P, Xiong RP, et al. Ski, a modulator of wound healing and scar formation in the rat skin and rabbit ear. *J Pathol*, 2011,223(5):659-671.

(收稿日期:2011-06-27)

(本文编辑:谢秋红)

· 读者·作者·编者 ·

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

本刊对大家较熟悉的以下常用词汇,允许直接使用英文缩写(按英文首字母排序),即在文中首次出现时可不标注中文。

| | | |
|---------------------|--------------------|--------------------------------|
| 脱细胞真皮基质 (ADM) | 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPD) | 一氧化氮 (NO) |
| 丙氨酸转氨酶 (ALT) | 血红蛋白 (Hb) | 一氧化氮合酶 (NOS) |
| 天冬氨酸转氨酶 (AST) | 重症监护病房 (ICU) | 动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂) |
| 腺苷三磷酸 (ATP) | 白细胞介素 (IL) | 动脉血氧分压 (PaO ₂) |
| 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) | 角质形成细胞 (KC) | 磷酸盐缓冲液 (PBS) |
| 集落形成单位 (CFU) | 半数致死烧伤面积 (LA50) | 反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) |
| 每分钟放射性荧光闪烁计数值 (cpm) | 内毒素/脂多糖 (LPS) | 超氧化物歧化酶 (SOD) |
| 细胞外基质 (ECM) | 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) | 血氧饱和度 (SO ₂) |
| 表皮生长因子 (EGF) | 最低抑菌浓度 (MIC) | 转化生长因子 (TGF) |
| 酶联免疫吸附测定 (ELISA) | 多器官功能障碍综合征 (MODS) | 辅助性 T 淋巴细胞 (Th) |
| 成纤维细胞 (Fb) | 多器官功能衰竭 (MOF) | 肿瘤坏死因子 (TNF) |
| 胎牛血清 (FBS) | 核因子 κB (NF-κB) | 负压封闭引流 (VSD) |

本刊编辑部