

瘢痕形成机制及治疗对策

陆树良

Mechanism of scar formation and strategy of treatment LU Shu-liang. Shanghai Institute of Burns, Shanghai Research Center of Wound Repair, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

【Abstract】 So far, studies on the mechanism of scar formation have mainly focused on cells, cytokines and extracellular matrix. Some studies have shown that fibroblast is one of the most important element in the process of scar formation, while epidermal and endothelial cells exert synergistic effects as well. Genetic factor can not be ignored in scar formation, either. Recently, studies have shown decisively the loss or damage of the three-dimensional structure of dermal tissue is the initiator of scar formation. Thus, the defect of epidermis template is proposed as a theory in order to explain the mechanism of scar formation. There are various techniques for scar treatment. The commonly accepted methods are physical therapy, pressure therapy, pharmaceutical therapy, radiotherapy, etc.

【Key words】 Cicatrix; Fibroblasts; Endothelial cells; Epidermal cells; Dermal template defect

【关键词】 瘢痕; 成纤维细胞; 内皮细胞; 表皮细胞; 真皮模板缺损

机体组织遭受损伤后,其修复有时不能达到组织的完全再生而以结缔组织替代为结局,这种补偿性的不完全再生,导致瘢痕形成。瘢痕的过度生长,除破坏外观外,还可引起组织器官不同程度的功能障碍,影响患者的生活质量。随着人们生活水平的提高和对生活质量要求的提高,如何有效地防治创伤后增生性瘢痕形成,正面临着前所未有的关注和期待,使得对其发病机制的研究成为修复与再生领域关注的热点。

1 Fb 在瘢痕形成机制中的作用

瘢痕组织学变化的特征为 Fb 的异常表达及胶原的过度分泌和局部沉积,学者们多将研究方向聚焦于瘢痕组织中 Fb 生物学特性的异常改变。已有研究证实,瘢痕组织内 Fb 过度增殖并产生大量胶原沉积于组织,胶原形态粗大、排列方向呈极性,最终

形成增生性瘢痕^[1]。另有研究显示,胶原蛋白生物合成途径中关键酶的活性明显增强,而胶原基质的降解减少;因此认为胶原沉积形成病理性瘢痕与创伤修复过程中胶原的合成/降解失去平衡有关;同时观察到,瘢痕组织内 Fb 向肌成纤维细胞的转化明显增加,这可能成为瘢痕挛缩的生物学动力^[2-4]。

在创面修复过程中,细胞因子是细胞与 ECM 间重要的信号传导物质。众所周知,TGF-β、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、IL-1、TNF-α、bFGF 等异常表达,均可导致皮肤创面愈合过程紊乱。其中,深受研究者关注的 TGF-β/Smads 信号转导途径和结缔组织生长因子转导途径,被认为与瘢痕形成存在密切关系。

2 瘢痕形成的表皮因素

为观察表皮细胞对 Fb 胶原合成及增殖作用, Garner^[5] 将正常成人皮肤的 Fb 及 KC 培养于不含细胞因子和血清成分的培养基中,研究提示胶原产生过度的机制可能是缺少了表皮细胞对 Fb 合成基质的调控作用。这种调节机制可能是由表皮细胞产生一种未知的可溶性物质引起的,推测可能通过下列 2 条途径起作用:(1)表皮来源的细胞因子或生长因子直接或间接调控 Fb 合成胶原;(2)KC 可能合成胶原酶或金属蛋白酶,或减少胶原酶内源性抑制剂的产生。创面延迟愈合与增生性瘢痕发生之间的关系已十分明确。烧伤创面若未能在 3 周内愈合,其增生性瘢痕的发生率大大提高,提示早期覆盖创面是抑制瘢痕形成的重要手段之一。

3 瘢痕形成的内皮因素

临床经验显示,瘢痕组织从开始形成到增生,最后成熟,在体积上经历了由小到大再逐渐萎缩的过程,硬度上经历了由软变硬再变软的过程,颜色上经历了由淡红到深红再逐渐淡化的过程。瘢痕组织在体积和硬度上的变化可能是 Fb 增殖、胶原过度沉积的结果,而颜色的变化使我们必然考虑到瘢痕与毛细血管形成之间的联系。



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.02.010

基金项目:国家自然科学基金(81101433、81071566、81071567、81000838、30872685)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院上海市烧伤研究所,上海市创面修复研究中心

Fb 和血管内皮细胞是增生性瘢痕组织中 2 种重要的细胞,二者在瘢痕增生过程中是否都处于活跃的状态?二者的彼此消长是否介导了瘢痕形成的生物学过程?Wang 等^[6]利用磁珠分离和纯化瘢痕中 Fb 和血管内皮细胞,通过电镜、ELISA 和 PCR 检测,观察到二者在形态和功能上具有“不对称性”。电镜显示,瘢痕 Fb 与正常 Fb 相比显得肥大,胞质丰富,有大量胶原微丝表达;但瘢痕中毛细血管管腔狭窄,内皮细胞形态不规则,细胞器结构萎缩,甚至可见内皮细胞从管腔脱落^[7]。同时,瘢痕 Fb 分泌 TGF- β_1 、血管内皮生长因子、内皮素 1、bFGF 水平显著升高,而血管内皮细胞分泌和表达以上因子的水平明显降低^[8]。结果表明:在增生性瘢痕中,Fb 是瘢痕发生的主导细胞,其活跃的合成与分泌功能是瘢痕形成的重要因素。然而,血管内皮细胞功能减退是否对 Fb 产生影响呢?在体外以 Transwell 共培养血管内皮细胞和 Fb,以梯度内皮抑素抑制正常血管内皮细胞功能,观察到 Fb 功能减退,细胞因子表达下降。该结果说明:当血管内皮细胞功能下降到一定程度,就能够诱导 Fb 功能减退。这一点可能与增生性瘢痕自发性消退成熟有关。

4 瘢痕形成的遗传因素

近年来,支持病理性瘢痕发生具有遗传倾向的研究报道愈来愈多,在多发性和比较严重的病理性瘢痕(如瘢痕疙瘩)病例中,其遗传倾向更为明显。McCarthy^[9]主编的《Plastic Surgery》中引用了一个病例,显示一对孪生姐妹在几乎完全相同的多个部位出现形状近似的瘢痕疙瘩,她们的母亲及外祖母也有十分相似的病变。Marneros 等^[10]对美国纯血缘关系的 14 个家族共 341 人进行家系调查,其中发生瘢痕疙瘩者有 96 例,从儿童到成人皆有发病者。Marneros 等^[11]后续研究表明,在 2q23、7p11 染色体上存在瘢痕疙瘩的敏感位点。但中国汉族瘢痕疙瘩家系的易感基因位点不在染色体 2q23 和 7p11 上,可能位于 10q23.31 上 D10S1765 与 D10S1735 位点间约 1 Mbp 区域^[12-14],说明瘢痕疙瘩存在遗传异质性。另有研究显示,在染色体 1p16、1p20、1p22 上存在相关的瘢痕疙瘩抑制基因,这些基因的丢失可能与瘢痕疙瘩的发生、发展有关^[15]。

虽然许多研究表明病理性瘢痕的形成有遗传因素参与,但尚无特定遗传模式可以解释其发生,相关资料较为零散,且多以瘢痕疙瘩为研究对象。直到现在仍不确定它们是简单的孟德尔式单基因遗

传病还是复杂的多基因遗传病或随机突变的结果。目前普遍认为病理性瘢痕与原发高血压、冠心病等疾病相似,属多基因遗传病,常染色体显性遗传病伴不完全外显。互补 DNA 微阵列(基因芯片)技术的发展为病理性瘢痕的遗传学研究开辟了道路,有助于认识病理性瘢痕的遗传学特点,为早期诊断提供帮助,也为特异性治疗包括基因治疗提供靶点。

5 瘢痕形成始动因素

创面修复过程的理论启发我们,细胞、细胞因子、ECM 等在创面愈合过程中扮演的是“参与者”和“执行者”角色,其变化及相互调控作用等诸多环节对瘢痕形成而言,可能是继损伤发生后的“连锁”或“瀑布”效应,是一种修复的“中间过程”或“后续效应”,而不是导致瘢痕形成的始动因素和根本原因。

那么瘢痕形成的始动因素和根本原因是什么呢?从一些临床及实验现象中可得到启示:(1)不同深度烧伤创面的自然愈合有着不同的预后,即浅度烧伤愈合后不易或仅遗留轻微的瘢痕,而深度烧伤愈合后易发生瘢痕增生。(2)对深度创面而言,不同厚度的自体皮移植结果不同,通常植皮后瘢痕形成的程度与植皮的厚度成反比。(3)一般冻伤创面皮肤组织内的血管、细胞成分均已坏死,但仍保留真皮基质及其结构,则愈后几乎不形成增生性瘢痕。这一现象提示瘢痕增生可能与真皮组织的缺失有关。IntegraTM、Dermagraft-TC、AlloDerm 等皮肤替代物可支持宿主 Fb 的浸润、新生血管形成和上皮化,一定程度上减轻瘢痕的形成,也佐证了真皮基质存在与否与瘢痕形成的关系。有学者将真皮类似物的这种作用形象地称之为“模板”样作用^[16]。这就引发我们更深层次的思考:损伤部位皮肤结构和功能的重建必须有真皮组织中某些层次和(或)某些成分的参与才能顺利完成;真皮组织的某些内在特性可能对创面愈合中的细胞功能具有调控作用,是引导细胞功能趋向的“模板”,真皮组织缺损可因模板缺失而导致瘢痕的过度形成。

6 瘢痕形成机制的真皮“模板缺损”学说

基于上述瘢痕始动因素的思考,本研究小组近 10 年来的系列研究表明:导致瘢痕过度增生的始动因素与真皮组织的缺损及其程度有关^[17-19]。真皮组织的缺损程度可影响创面愈合过程及其修复细胞的生物学行为。真皮组织的三维结构具有“模板”样的引导作用,可对修复细胞的功能趋向产生影响,

不仅可诱导修复细胞长入具有三维结构的真皮基质,且不同的三维结构可影响创面皮肤组织的力学状态,调节修复细胞的功能,促进组织重塑。真皮组织的三维结构对基质的活性成分具有“允许作用”,也就是说在生理性的三维结构下,ECM 成分可对 Fb 功能产生符合生理状态的调节作用,即有序的修复效应或再生作用,一旦 ECM 的三维结构遭到破坏,机械性质失去生理状态,则会产生异常影响,使细胞产生无序的修复效应,最终形成瘢痕。由此认为,组织结构是引导细胞功能取向的“模板”,合适的三维结构可促进细胞正常生理周期的完成,其结构越接近生理状态,越有利于细胞生物学行为的恢复。而真皮组织的完整性、连续性是组织结构充分发挥“模板”作用的必要前提。创伤引起的真皮组织完整性、连续性的破坏以致真皮“模板”作用的缺失,可能是影响细胞修复功能、导致瘢痕形成的重要机制之一,笔者由此提出了瘢痕形成的真皮“模板缺损”学说。

7 瘢痕治疗策略的思考

目前针对增生性瘢痕的治疗方法多种多样,临床常用的方法主要包括药物、放射及压力治疗等,由于对 Fb 在瘢痕发生机制中作用和地位的研究比较深入,治疗的切入点多集中于 Fb 及其胶原的分泌。

抗有丝分裂药物主要针对 Fb 发挥作用,具有抑制 Fb 分裂增殖的作用^[20]。类固醇甾体药物用于瘢痕治疗已有悠久的历史。临床应用类固醇激素进行瘢痕注射的主要作用是抑制细胞增殖。应用曲安奈德注射后,可促进瘢痕组织细胞凋亡,还能抑制前胶原转录和胶原蛋白合成。抗肿瘤药物中 5-氟尿嘧啶为嘧啶类抗代谢药,它可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶,阻断尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷,影响 Fb DNA 的生物合成,从而对细胞的增殖产生抑制作用。而丝裂霉素具有烷化作用,能与 DNA 的双链交叉联结,从而抑制 DNA 复制。同时也能使部分 DNA 断裂,在细胞周期 G0/G1 期晚期和 S 期早期作用最显著。维甲酸对体外培养 Fb 的 DNA 合成具有干扰作用,可抑制 Fb 增殖,目前已应用于临床皮肤瘢痕增生和肝、肾、肺等纤维化疾病的治疗中。秋水仙碱为抗有丝分裂剂,可抑制 Fb 增殖。另外,秋水仙碱还能灭活 Fb 内的微管,使其胶原蛋白分泌受阻;同时还能增强胶原酶的活性,加速胶原降解,减少胶原产生。

放射治疗利用放射线在生物体内产生的次级电

子引起电离,直接或间接作用于 DNA 链,使其分子链断裂,从而抑制细胞分裂增殖^[20]。

压力疗法一直是临床上治疗瘢痕的常用手段。压力引起的潜在皮肤毛细血管闭塞使得瘢痕组织处于缺氧状态,导致代谢降低,胶原合成减少;瘢痕血流减少可导致硫酸软骨素 4 和 $\alpha 2$ 巨球蛋白的减少,激活基质金属蛋白酶系统,使瘢痕组织中的胶原降解增加。此外,压力疗法还可以通过肥大细胞、前列腺素等诸多细胞或细胞因子对瘢痕的消退产生影响^[3]。但是压力对瘢痕的治疗都是基于临床经验,治疗效果最明显的阶段是烧伤后瘢痕增生活跃期,超过 6 个月效果就不明显。

众所周知,瘢痕形成是一种创面不能完全再生而以替代形式进行修复的生物学事件,瘢痕的发生贯穿于创面愈合过程的始终。因此,仅依靠调节 Fb 功能来抑制瘢痕形成,作用是局限的。

有研究利用内皮抑素注射兔耳术后 4 周形成的增生性瘢痕,每周注射 1 次同时观察瘢痕外观,包括颜色、质地及厚度。结果显示注射内皮抑素后瘢痕逐渐缩小,颜色逐渐减退,与对照组比较有明显差异^[21]。这一结果提示:抑制内皮细胞功能可能是抑制瘢痕增生的途径之一。

基于表皮成分与瘢痕形成的研究结果和观点,我们不难理解,在创伤早期以含表皮成分的移植物覆盖创面,能有效减少瘢痕形成;反之,创面的延迟覆盖和上皮化,易导致瘢痕增生。因此,应用表皮成分来减少创伤后增生性瘢痕的产生,应该有良好的临床应用前景。

真皮“模板缺损”学说提示我们,真皮组织三维结构的破坏或缺失是瘢痕形成的始动因素。ADM 应用的临床实践已经证明,回植真皮基质,填补三维结构的缺失可有效防治瘢痕形成。黄晓元等^[22]开展的保留变性真皮防治深 II 度创面瘢痕形成的工作,也很好地佐证了真皮模板效应。无论是 ADM 模板的回植还是变性真皮的保留,都是瘢痕防治观念在创面修复过程早期介入的临床举措,值得推广,应该引起重视。

在真皮模板概念被逐渐接受的同时,我们不得不思考,真皮模板的结构如何? 真皮模板的基本单位是什么? 本研究小组应用同步光源技术观察到,真皮组织中多个橄榄样胶原结构通过相互串联和组装,形成了真皮组织的三维结构^[23-24]。这可能就是真皮模板的基本特征,而单个橄榄样的胶原结构可能就是真皮模板的基本单位。了解真皮模板的基本

结构,可为体外构建符合人体皮肤修复要求的真皮模板奠定良好的基础。相关研究大大加深了人们对瘢痕形成机制的认识,但要完全阐明瘢痕形成的机制并建立临床上有效的防治手段仍任重而道远。

参考文献

- [1] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008,453(7193):314-321.
- [2] 付小兵,程飏. 进一步重视病理性瘢痕发生机制的研究. *中国修复重建外科杂志*,2005,19(1):1-5.
- [3] 陈璧. 增生性瘢痕形成机制及其防治研究进展. *现代实用医学*,2001,13(12):585-587.
- [4] 刘银平,黄东. 压力治疗增生性瘢痕的分子机制研究进展. *广东医学*,2011,32(22):3001-3004.
- [5] Garner WL. Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstr Surg*, 1998,102(1):135-139.
- [6] Wang XQ, Liu YK, Lu SL, et al. Isolation, culture and characterization of endothelial cells from human hypertrophic scar. *Endothelium*, 2008,15(3):113-119.
- [7] 王西樵,陆树良,毛志刚,等. 增生性瘢痕中血管内皮细胞生物学功能的研究. *中华烧伤杂志*,2007,23(3):219-221.
- [8] Wang XQ, Liu YK, Qing C, et al. Hyperactivity of fibroblasts and functional regression of endothelial cells contribute to microvessel occlusion in hypertrophic scarring. *Microvasc Res*, 2009,77(2):204-211.
- [9] McCarthy JG. *Plastic Surgery*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1990:732.
- [10] Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, et al. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol*, 2001,137(11):1429-1434.
- [11] Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol*, 2004,122(5):1126-1132.
- [12] 陈阳,高建华,严欣,等. 中国汉族一瘢痕疙瘩家系易感基因的定位研究. *中华整形外科杂志*,2007,23(2):137-140.
- [13] 陈阳,高建华,刘晓军,等. 中国人群瘢痕疙瘩家系与染色体 2q23 和 7p11 的连锁分析. *中国实用美容整形外科杂志*, 2006,17(3):221-224.
- [14] 严欣,高建华,陈阳,等. 瘢痕疙瘩易感基因的家系连锁分析定位研究. *中国美容医学*,2006,15(5):507-510.
- [15] 张刚,罗少军,汤少明,等. 比较基因组杂交研究瘢痕疙瘩遗传变异. *中华整形外科杂志*,2005,21(1):29-31.
- [16] Simpson DG. Dermal templates and the wound-healing paradigm: the promise of tissue regeneration. *Expert Rev Med Devices*, 2006,3(4):471-484.
- [17] 陆树良,青春,刘英开,等. 瘢痕形成机制的研究:真皮“模板缺损”学说. *中华烧伤杂志*,2007,23(1):6-12.
- [18] 姜育智,丁桂甫,陆树良. 真皮组织微观化重建的探索性研究. *中华烧伤杂志*,2009,25(5):343-351.
- [19] Jiang Y, Lu S, Zeng Y. Dermal fibroblast behaviour on micropatterned substrates with different pattern geometries. *J Tissue Eng Regen Med*, 2011,5(5):402-409.
- [20] 王西樵,刘英开,韦俊,等. 抗有丝分裂药物和放射疗法对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的治疗作用. *中华创伤杂志*,2009,25(9):799-802.
- [21] 王西樵,刘英开,宋菲,等. 内皮抑素局部注射对抑制兔耳增生性瘢痕影响的研究. *上海交通大学学报(医学版)*,2011,31(12):1672-1675,1701.
- [22] 黄晓元,杨兴华,雷少榕,等. 变性真皮与自体皮复合移植修复手部深度烧伤. *中华烧伤杂志*,2001,17(1):60-61.
- [23] 姜育智,佟亚军,肖体乔,等. 利用同步辐射 X 线成像技术进行大鼠正常真皮及瘢痕真皮组织的三维结构研究. *中华烧伤杂志*,2012,28(1):5-8.
- [24] Jiang Y, Tong Y, Xiao T, et al. Phase-contrast microtomography with synchrotron radiation technology: a new noninvasive technique to analyze the three-dimensional structure of dermal tissues. *Dermatology*, 2012,225(1):75-80.

(收稿日期:2012-12-03)

(本文编辑:贾津津)

· 消息 ·

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1. “远程稿件管理系统”网址

中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“远程稿件管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取

登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付

中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费由作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。

特此声明。

中华医学会杂志社