

· 专家述评 ·

创面愈合依然是“盲人摸象”

韩春茂

Wound healing is still a game of "blind men and an elephant" Han Chunmao. Department of Burns, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Han Chunmao, Email: hanchunmao1@126.com

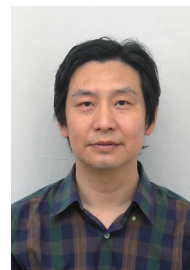
【Abstract】 The wound healing includes non-healing and overhealing of the wounds. The results of wound healing are well known by people such as non-healing of the diabetic ulcer or hypertrophic scar after deep burn. In this issue, three papers involve in wound healing, one about autologous adipose-derived mesenchymal stem cells injected into wound or scar of rabbit ear, one about severe hypoxia and hypoalbuminemia inducing human hypertrophic scar derived fibroblast apoptosis in vitro, and another about the dysfunction of protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway contributing to the pathophysiological characteristics of diabetic skin and non-healing wound. The basic problem of hypertrophic scar study is lacking an ideal animal model. Although rabbit ear model or red Duroc pig model has been used widely for study on hypertrophic scar, they can not fully represent human dermal fibrosis after deep trauma on the skin. I recommend *A novel nude mouse model of hypertrophic scarring using scratched full thickness human skin grafts* recently published in *Advances in Wound Care* to the readers. The author emphasizes that the wound healing study is still in the situation like the game of "blind men and an elephant".

【Key words】 Wound healing; Cicatrix; Diabetic wound

【关键词】 伤口愈合; 瘢痕; 糖尿病创面

创面过度愈合(如烧伤创面愈合后形成增生性瘢痕)和难愈性创面(如糖尿病溃疡创面),作为医学领域亟待攻克的难题,虽然经过长期的研究关注,例如 21 世纪初,德国研究瘢痕形成机制的 1 位学者与笔者均收集了一些瘢痕疙瘩家系标本,但国内外至今尚未取得突破性的研究成果,其原因为何?

笔者曾与上海交通大学医学院附属瑞金医院的陆树良教授就创面愈合进行过讨论,认为该研究领域还处于“盲人摸象”的阶段,只摸到一点点大象的皮肤,连大概位置都远远未知。诚然,许多生命现象



的研究都处于这个阶段,但有的学科或学科分支的研究已走得比较前沿。例如诺贝尔奖获得者屠呦呦的研究小组发现的青蒿素,治愈了千千万万的疟疾患者。大家可能有所不知,青蒿素也不能治愈所有的疟疾如恶性疟疾,它是世界上病死率很高的疾病,尤其是并发 MOF 时。多年前国内有位援非医疗人员在医疗支援期间患上恶性疟疾,回国后在青蒿素和其他中药治疗下排尽了体内疟原虫,当时生命垂危,北京协和医院医师预测其存活时间不超过半年,而后在著名中医石晶华的治疗下,他存活下来,现 85 岁高龄,与其说是医学奇迹不如说是生命奇迹。奇怪的是他在捡回一条命后,小腿处溃疡却反复发作长达 30 多年,因为我们对许许多多的生命现象知之甚少,目前还难以解释缘由,仍然在进行随访观察研究。在笔者 30 多年的从医经历中出乎意料的奇迹时常发生,读者你们是不是也碰到各种各样的奇迹呢?这些未知的生命现象需要诸位同仁深入探讨,本期 3 篇重点专题论文就围绕创面愈合的有关机制进行阐述。

有关于干细胞对增生性瘢痕的治疗方面,有学者采用兔自体脂肪源性间充质干细胞对兔耳增生性瘢痕的作用进行了系列研究,结果表明注射 0.2 mL 浓度为 5×10^6 个/mL 兔自体脂肪源性间充质干细胞对增生性瘢痕的厚度有一定改善^[1-2]。2015 年张琪等^[3]于兔耳瘢痕内注射脂肪源性干细胞后能检测到标记干细胞,并观察到 α 平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原的基因表达水平降低、瘢痕内胶原堆积减少。本期陈璐等^[4]于兔耳全层皮肤缺损创面愈合后,每隔 5 天皮下注射兔自体脂肪源性间充质干细胞,共 3 次,对大体、组织学、胶原分型及瘢痕相关因子进行检测。研究证实兔自体脂肪源性间充质干细胞能抑制瘢痕形成,并分析瘢痕形成的可能机制,与前述研究的结论大致相符,同时也提出今后将在干细胞种类、数量及移植时机等方面进行研究。值得一提的是,该文引用的文献内容“间充质干细胞在体外培养体系中能诱导 KC 高表达 IL-1 α ,并能促进 KC 增殖、分化和抑制其凋亡,更重要的是能够诱导 KC 形成上皮复层结构”^[5],为同仁们提出了下一步的

研究方向。如果能证实脂肪源性间充质干细胞与体外培养的间充质干细胞相似,能促进 KC 增殖,那么其抑制瘢痕增生的机制也可能是建立了完整的表皮屏障、增加水化。目前国际上有关干细胞的临床研究中有 1 项是针对肺纤维化开展的,提示可深入研究脂肪来源干细胞对瘢痕纤维化的影响。

人增生性瘢痕是在长期进化过程中逐渐形成的,一定是某些基因沉默了或者表达了,研究的基础是建立稳定的动物模型。早年美国解剖学者在免疫缺陷裸鼠上埋植了人增生性瘢痕,但是移植的人增生性瘢痕厚度要求比较薄,后续干预措施难以开展。目前兔耳瘢痕模型和雌性杜洛克猪瘢痕模型比较常用。兔耳瘢痕模型比较简单,但是兔耳损伤的是软骨,不同于人类真皮深层的损伤。虽然雌性杜洛克猪皮肤与人类相似,但是真皮深层损伤后形成的增生性瘢痕未出现红斑、隆起,且操作复杂、费用昂贵。最近 Alrobaiea 等^[6]将已经损伤真皮深层的人全厚皮肤移植于裸鼠,认为这个瘢痕模型近似于人类真正的增生性瘢痕。如果在增生性瘢痕的动物模型上取得突破性进展,有关的机制研究可能会迎刃而解,也就是说,“盲人摸象”的路会顺畅一些。

本期董叫云等^[7]的研究也主要涉及增生性瘢痕,鉴于压力治疗对增生性瘢痕的有效改善以及从前期工作中推导出的缺血缺氧设计方案,他们观察了严重缺血缺氧对增生性瘢痕 Fb 功能的影响,即重度低氧低血清蛋白可抑制人增生性瘢痕 Fb 的增殖活性、总胶原生成,并诱导细胞凋亡。当然如果作者能进一步细化增生性瘢痕来源 Fb 凋亡或自噬响应的缺血缺氧程度,并提出假设,可能更有利于后续工作的纵向研究。本期黄宏等^[8]的研究从在维持皮肤内环境稳定及促进细胞生长、新陈代谢、血管形成方面发挥关键作用的重要信号通路蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)出发,研究了糖尿病大鼠创面愈合过程中磷酸化 Akt 和磷酸化

mTOR 的蛋白表达水平,结果表明糖尿病大鼠皮肤组织和创面组织中 2 项指标的蛋白表达水平均明显降低,这可能是导致糖尿病创面难愈的关键机制。

综上,创面愈合研究虽然取得了较大的进步,但何时能摸到“大象的鼻子”?借用孙中山先生的话“革命尚未成功,同志仍需努力”与大家共勉。

参考文献

- [1] 卞媛媛. 兔自体脂肪来源干细胞局部应用对增生性瘢痕的作用研究[D]. 大连:大连医科大学, 2009.
- [2] 卞媛媛, 梁久龙, 韩悦, 等. 兔自体脂肪来源干细胞对增生性瘢痕的作用研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2013, 6(1):3-6. DOI: 10.11786/sypfbz.1674-1293.20130102.
- [3] 张琪, 刘李娜, 邓景成, 等. 瘢痕内注射脂肪来源干细胞对兔耳增生性瘢痕的抑制作用研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(3):139-143. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2015.03.006.
- [4] 陈璐, 王达利, 魏在荣, 等. 自体脂肪源性间充质干细胞局部移植对兔耳增生性瘢痕形成的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):582-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.003.
- [5] Aoki S, Toda S, Ando T, et al. Bone marrow stromal cells, preadipocytes, and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(10):4647-4657. DOI: 10.1091/mbc.E04-01-0038.
- [6] Alrobaiea SM, Ding J, Ma ZS, et al. A novel nude mouse model of hypertrophic scarring using scratched full thickness human skin grafts[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2016, 5(7):299-313. DOI: 10.1089/wound.2015.0670.
- [7] 董叫云, 宋菲, 刘英开, 等. 严重低氧低血清蛋白对人增生性瘢痕成纤维细胞功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):594-598. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.005.
- [8] 黄宏, 邱伟, 朱明, 等. 蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路关键蛋白在糖尿病大鼠皮肤组织和创面组织中的表达研究[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):588-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.004.

(收稿日期:2016-08-03)

(本文编辑:莫愚)

本文引用格式

- 韩春茂. 创面愈合依然是“盲人摸象”[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):580-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.002.
- Han CM. Wound healing is still a game of "blind men and an elephant" [J]. Chin J Burns, 2016, 32(10):580-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.002.

· 科技快讯 ·

瞬时受体电位 C3 通道通过活化核因子 κ B 介导增生性瘢痕的挛缩

创面愈合是一个复杂的、高度协调的过程,最终导致瘢痕组织的形成。增生性瘢痕的挛缩被认为是反复机械力触发下产生的一种过度病理性创面愈合反应。瞬时受体电位(TRP)C3能调控纤维连接蛋白的表达,纤维连接蛋白是创面愈合过程中的关键调节因子,通过NF- κ B信号通路响应机械力的变化。TRPC3在人增生性瘢痕组织中高度表达,机械刺激可于体外上调TRPC3在人皮肤Fb中的表达。TRPC3过表达的Fb在反复的机械牵张刺激下表达大量的纤维连接蛋白,同时激活NF- κ B, NF- κ B的表达能被TRPC3或者NF- κ B的抑制剂阻断。将TRPC3过表达的Fb移植到全层皮肤缺损的小鼠创面中,能引起创面收缩和纤维连接蛋白表达增加。上述结果表明,机械牵张能通过TRPC3—NF- κ B信号轴诱导纤维连接蛋白表达,最终导致创面挛缩。此模型解释了皮肤创面的机械应力促进病理性瘢痕形成的机制。

李琼, 编译自《Sci Rep》, 2015, 5:11620. DOI: 10.1038/srep11620; 韩春茂, 审校