

皮肤混合移植的现状和未来

彭代智

The present and future of mixed skin grafting PENG Dai-zhi.
Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 Skin grafting is one of the two major surgical procedures to repair losses of skin tissue. For severely burned patients, the autologous donor skin is not enough to cover extensive wounds. Therefore, several types of mixed skin grafting have been developed in the past fifty years. Two of them, the intermingled skin grafting and microskin grafting overlaid by a sheet of allogeneic skin, have been widely applied in the treatment of major deep burn patients, resulting in a significant decreased of the mortality. Two other methods, i. e., mixed grafting of autologous and allogeneic microskin or keratinocytes are still under investigation. In this review, we summarize the evolution of mixed skin grafting, introduce the classification of mixed skin grafting, analyze their merits and demerits, and distinguish it with composite skin grafting or transplantation. The perspective of mixed skin grafting will be focused on three aspects, i. e., prolonging the survival of allograft by induction of donor-specific immune tolerance, accelerating the wound healing by strengthening the interactions between the keratinocytes and fibroblasts, and decreasing the wound scarring and contraction by optimizing the amounts of cellular or acellular allogeneic dermis.

【Key words】 Burns; Skin grafting, mixed; Wound healing

【关键词】 烧伤; 皮肤混合移植; 创面愈合

1 皮肤混合移植的演变过程

皮肤移植是外科修复皮肤缺失的主要方法之一。大面积深度烧伤患者可供移植的自体皮有限,探索相应的皮肤移植技术成为烧伤医学的重要研究课题之一^[1]。

1954 年 Jackson 报道了条状自、异体皮间隔移植的临床应用。之后,我国烧伤外科医师创建了形式多样的皮肤混合移植技术^[2-4],为我国烧伤治疗水平跃居世界前列发挥了极为重要的作用。20 世纪 90 年代以后建立的自、异体表皮细胞混合培养植皮法^[4]和自、异体微粒皮混合移植法^[5]具有一些新特点,但有待于在临床试用中加以观察和总结。可见,皮肤混合移植是采用自体皮与异体皮或异种皮一起移植修复皮肤创面的方法,其最终目的是用尽可能少的自体皮封闭尽可能大的创面,加快创面愈

合速度,以达到最佳修复效果。

皮肤混合移植的演变过程体现了自、异体皮相对大小的变化,据此可把皮肤混合移植分为如下 3 类:(1)等大混合移植:自、异体皮均相对较大且大小较为接近(边长通常为 0.5 cm 以上),如条状、方块状、网状混合移植(扩展比较低)^[1,4]。(2)小大混合移植:自体皮远小于大张异体皮(扩展比较高),如开窗式混合移植、自体微粒皮覆以大张异体皮混合移植^[2,3]。(3)等小混合移植:自、异体皮组织颗粒或细胞大小最为接近,均相对偏小或很小,扩展比很高,如自、异体微粒皮混合移植^[6,7]和自、异体表皮细胞混合移植^[8]。笔者认为这种分类对形式多样的皮肤混合移植技术进行了高度概括,直观地体现了自体皮和异体皮用量、自体皮扩展比、创面覆盖率、混合均匀程度等临床感兴趣的参数。由于表皮细胞和真皮细胞的相互作用在创面愈合中发挥了非常重要的作用^[9],因此这种分类法所反映的自、异体皮混合均匀程度,还有助于思考它们对创面愈合速度和质量可能存在不同影响。

在组织器官移植的常用技术中,混合移植和复合移植之间有十分清晰的界限,不能混淆。混合移植是指采用来源于不同个体或种属的相同组织一起进行移植,如自、异体条状皮相间式混合移植,自、异体皮嵌入式混合移植和自、异体胸腺混合移植等^[2,6]。复合移植强调的是所移植的多种组织在解剖和功能上密切相关,以完成缺损组织的结构和功能修复为目的,如组织来源常常相同的同种异体手部移植和同种异体面部复合组织移植^[10]。在复合皮肤移植中,表皮组织和真皮组织的种属来源可以相同,也可以不同^[11]。因此,自体表皮和异体真皮皮浆的移植,以及自体微粒皮和脂肪颗粒的移植,均属于复合移植的范畴,对此应避免使用具有特定含义的“混合移植”这一概念。

2 皮肤混合移植的现状

大张异体(种)皮开洞嵌植小块自体皮混合移植法建立并应用于临床已 40 多年,在救治大面积深度烧伤患者方面是具有里程碑意义的创新^[1,12]。该法临床效果较好,节省了自体皮源。随着异体皮的脱落,自体皮生长连接成片并完整地覆盖创面^[2]。

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

其最大优势在于自体表皮能诱导局部免疫抑制,从而延缓异体皮的排斥^[2,13]。但是这种移植术在临床应用时常需短时间内进行切削痂和嵌皮二次手术,且嵌皮手术时间长、工作量大。这两次手术间隔时间较短(2~4 d),对重度烧伤患者而言是一个较大打击,创面愈合后有明显瘢痕增生^[1]。

自体微粒皮移植术自 1985 年开展以来,在国内已得到广泛应用,成功治疗了大量危重烧伤患者^[3]。自体微粒皮移植术的优点是一次手术完成创面覆盖,较大限度地利用了有限的自体皮源。自体微粒皮的外层覆盖大张异体皮,方法简单,操作容易,有较强的临床实用性^[1,3]。但自体微粒皮移植术应用后,理想的甲级愈合仅占 54.9%;乙级愈合高达 40.1%,伴明显瘢痕和愈合后小囊肿形成^[14]。

为充分利用自体微粒皮移植扩张比例较大和开窗式混合移植排斥反应轻微的各自优点,有学者较为系统地探讨了自、异体微粒皮混合移植对大鼠创面愈合和收缩的影响。结果显示:在自体皮较为缺乏(扩展比为 10:1)时,混合移植少量异体微粒皮的创面其愈合率优于移植多量异体微粒皮者;而在自体皮极度缺乏(扩展比为 20:1)时,混合移植多量异体微粒皮的创面愈合率优于移植少量异体微粒皮者^[7,15]。此外,混合移植中异体微粒皮在术后 14~21 d 被排斥^[7,15],而大张异体皮于移植术后 8~10 d 被排斥^[16];增加混合移植中的异体真皮含量、降低异体表皮含量,能达到减轻早期创面收缩的目的^[6]。这一混合移植方法操作简便,在一定条件下具有加快创面愈合、减轻排斥反应和减轻创面收缩的修复特点(概括为“一加二减”效应)。我们曾在特重度烧伤患者切痂创面的试用中,初步观察到其促进创面愈合的效果,但尚需积累更多的病例资料进行经验总结。

1975 年 Rheinwald 等建立了表皮细胞培养技术,但用该技术培养的表皮细胞膜片移植后很脆弱,移植成功率很不稳定,且培养时间长,不能满足早期创面覆盖的要求。虽然异体表皮细胞膜片可预先大量制备,其中郎格汉斯细胞数量大大减少,降低了其免疫原性,但移植后仍会被排斥。Larochelle 等^[5]采用体外自、异体和自、异种表皮细胞混合培养法,使自体细胞用量大大下降且培养时间缩短。用该法移植后排斥反应轻微,仅在术后 2~3 周时移植成活率轻度下降,之后逐步回升,最终一次性永久覆盖创面。此技术操作复杂,临床实用性较差,有待于与皮肤组织工程技术结合进行研究^[11]。

大张异体(种)皮开洞嵌植小块自体皮和大张异体(种)皮覆盖自体微粒皮移植这两种混合移植

术,仍然是目前临床上大面积烧伤患者创面修复的常用方法。然而,采用这两种移植术修复的创面愈合后,有相当多的患者会出现明显瘢痕增生;尤其当自体供皮区严重不足时,创面愈合时间会大大延长,有的可达 2 个月之久;还有少数患者手术后因大张异体皮被排斥而出现大面积创面无法覆盖,从而增加感染机会甚至危及生命。自、异体微粒皮混合移植和自、异体表皮细胞混合移植的方法尚处于实验探索阶段,有待于通过烧伤临床验证并加以完善。

3 皮肤混合移植的发展方向及意义

尽量发挥现有各种烧伤创面皮肤混合移植的优点,避免其不足之处;结合皮肤移植免疫耐受诱导和组织工程皮肤等先进的技术方法;充分利用有限的自体皮源以满足促进创面愈合、减轻异体皮排斥反应以及减轻伤口瘢痕挛缩等要求——这些都将是今后皮肤混合移植修复烧伤创面的主要发展方向。

3.1 有利于加速创面愈合

创面愈合是创面的炎性细胞和修复细胞之间(尤其是表皮细胞和成纤维细胞等修复细胞之间)相互作用的结果^[7,9]。这些细胞不仅可分泌各种生长因子、趋化因子,还产生胶原、层粘连蛋白等多种细胞外基质^[12]。这些分子共同构成了创面愈合的微环境,调节着创面修复细胞的迁移、增殖和分化,最终完成表皮的上皮化和真皮的重塑^[9,12]。自、异体微粒皮混合移植有明显的促进创面愈合作用,在特定的自、异体微粒皮混合比例下其促愈合作用更大^[7,15]。这主要归因于皮肤混合移植修复创面时,均不同程度地为创面愈合提供了一定数量的表皮细胞和成纤维细胞等修复细胞,尤其是自、异体微粒皮混合移植所提供的修复细胞混合更为均匀、数量大、相互作用充分^[7],有利于加速创面愈合。此外,还可能和参与创面愈合的表皮干细胞被充分激活及数量增多有关^[17]。

3.2 减轻对异体皮的排斥反应

减轻患者机体对异体皮的排斥反应,可以使异体皮成活较长时间,达到早期有效覆盖创面的目的。其发展方向是:(1)结合我们对严重烧伤患者天然免疫和获得性免疫功能紊乱规律及其发生机制的认识,探索与之相适应的同时阻断 T 淋巴细胞活化第一信号和第二信号的免疫耐受方案,在不影响机体抗感染能力的同时,进一步延长异体皮的成活时间^[18,19]。(2)充分利用开窗式混合移植时自体表皮能诱导局部免疫抑制的特点^[12,13],自、异体微粒皮混合移植法可以形成更多的自体皮岛效应,因此异体微粒皮的成活时间明显长于大张异体皮成活时

间^[7,15]。(3)联合输入供者骨髓细胞^[16]或调节性 T 淋巴细胞或树突状细胞^[20],有利于对供者皮肤形成免疫耐受,延长异体皮成活时间。

3.3 减轻创面瘢痕增生和挛缩

众多文献表明,创面局部的炎性反应、创面表皮化速度尤其是真皮层的损伤程度,决定了愈合后瘢痕增生和挛缩程度。皮肤混合移植时,异体皮的加入为创面局部带来更多炎性反应和后续的排斥反应^[7]。适度的创面炎性免疫反应为愈合所必需,过度则不利,易形成瘢痕增生和挛缩。皮肤混合移植中异体皮的加入量和方式,在其影响创面炎性反应、促进愈合以及提供真皮支架等多方面作用达到协调和平衡时,才能发挥减轻创面瘢痕增生和挛缩的效应^[6,7]。这也是皮肤混合移植“一加二减”中最难获得的效应。目前仅在自体微粒皮面积扩展比为 5:1 的自、异体微粒皮混合移植中观察到,0.6 mm 厚的异体微粒皮 + 自体微粒皮(厚 0.3 mm)与 0.3 mm 厚的异体微粒皮 + 自体微粒皮(厚 0.3 mm)相比,前者移植后创面收缩率较低^[6]。在自、异体微粒皮混合移植中加入一定量的异体脱细胞真皮微粒,不仅可以减轻异体微粒皮所引起的创面炎性免疫反应,也为创面修复提供了真皮支架,但能否减轻创面瘢痕挛缩,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 黎鳌. 黎鳌烧伤学. 上海:上海科学技术出版社,2001:1-27, 576-580.
- [2] Yang CC, Shih TS, Hsu WS, et al. The intermingled transplantation of auto and homografts in severe burns. *Burns*, 1980, 6(2):141-145.
- [3] Zhang ML, Chang ZD, Han X, et al. Microskin grafting: I. animal experiments. *Burns*, 1986, 12(8):540-543.
- [4] 杨宗城. 烧伤治疗学. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2006:471.
- [5] Larochelle F, Ross G, Rouabhia M. Permanent skin replacement using engineered epidermis containing fewer than 5% syngeneic keratinocytes. *Lab Invest*, 1998, 78(9):1089-1099.
- [6] 杨燕妮,彭代智,伍素华,等. 不同厚度异体皮制备的微粒皮混合自体微粒皮移植对创面愈合的影响. *中华烧伤杂志*, 2004, 20(4): 229-231.
- [7] 林恒,彭代智,严泉,等. 自异体微粒皮混合移植的优化比例研究. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(1):11-14.
- [8] 吕国忠,朱宇刚,周红梅,等. 大鼠自体异体表皮细胞悬液混合移植的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2003, 19(1):29-31.
- [9] 林恒,彭代智. 表皮与真皮之间的相互作用对创面愈合的影响. 感染、炎症、修复, 2007, 7(4):250-253.
- [10] Gander B, Brown CS, Vasilic D, et al. Composite tissue allotransplantation of the hand and face: a new frontier in transplant and reconstructive surgery. *Transpl Int*, 2006, 19(11):868-880.
- [11] 陈璧,贾赤字. 复合皮移植. 西安:第四军医大学出版社, 2004:1-25.
- [12] 陆树良. 烧伤创面愈合机制与新技术. 北京:人民军医出版社, 2003:87-106.
- [13] Cao Y, Zhou H, Tao J, et al. Keratinocytes induce local tolerance to skin graft by activating interleukin-10-secreting T cells in the context of costimulation molecule B7-H1. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1390-1396.
- [14] 张明良,周光峰,张普柱,等. 大面积烧伤的微粒移植术. *中华外科杂志*, 2001, 39(9):708-710.
- [15] 林恒,彭代智,严泉,等. 5% 自体微粒皮混合不同比例异体微粒皮移植促进创面愈合效果的研究. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(5):617-618.
- [16] 李芳,彭代智,周新,等. 神经氨酸酶预处理供体骨髓细胞延长大鼠异体移植成活时间的观察. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(3):187-191.
- [17] 杨燕妮,彭代智,伍素华,等. 大鼠微粒皮移植创面中角蛋白 19 及整合素 $\beta 1$ 的异位表达. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(5): 342-345.
- [18] Peng D, Huang W, Ai S, et al. Clinical significance of leukocyte infiltrative response in deep wound of patients with major burns. *Burns*, 2006, 32(8): 946-950.
- [19] Kim EY, Lee EN, Lee J, et al. Two-signal blockade with anti-CD45RB and anti-CD154 monoclonal antibodies inhibits graft rejection via CD4-dependent mechanisms in allogeneic skin transplantation. *Exp Mol Med*, 2006, 38(3):284-294.
- [20] Bluestone JA, Thomson AW, Shevach EM, et al. What does the future hold for cell-based tolerogenic therapy? *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(8):650-654.

(收稿日期:2007-08-23)

(本文编辑:罗勤)

· 消息 ·

中华医学会第十一届全国营养支持学术会议通知

由中华医学会外科学分会营养支持学组主办,浙江省医学会承办,南京军区南京总医院、浙江大学医学院附属第二医院协办的第十一届全国营养支持学术会议,将于 2008 年 4 月 18—21 日在杭州休博园召开。本次大会的主题是“营养支持循证与团队实施”,大会将特邀黎介寿院士、郑树森院士、李兰娟院士等国内外知名专家作专题报告。为鼓励在临床营养支持研究中作出贡献的医药工作者,大会设立优秀论文奖。本次会议为国家级继续医学教育项目,授予国家 I 类学分。欢迎医师、护士、技术人员等各界人士踊跃投稿参会。有意参加者请将回执、论文及电子文档一并寄至大会秘书处。秘书处:浙江大学医学院附属第二医院临床营养中心,地址:杭州市解放路 88 号(邮编:310009);联系人:张片红;电话:0571-87783852;Email:zrcyyzx@zju.edu.cn。截稿日期:2008 年 3 月 15 日。

中华医学会外科学分会营养支持学组
浙江省医学会