

烧伤愈合创面瘙痒的发生机制与治疗

张友来 曾元临 辛国华

1 概述

随着烧伤治疗水平不断提高,越来越多大面积重度烧伤患者得到了更为有效的治疗。但是对于患者创面愈合后的康复治疗与生活质量仍关注不够,例如大部分深Ⅱ度及Ⅲ度烧伤患者治疗后期或创面愈合后,局部常出现瘙痒的感觉^[1],给患者日常生活、工作带来负面影响。烧伤瘙痒的定义为深度烧伤患者治疗后期或创面愈合后的一段时间内,新愈合皮肤出现的诱导抓搔冲动的感觉^[2]。统计显示,给予干预措施后仍有87%烧伤患者创面治疗后期或愈合后出现瘙痒^[3]。虽然瘙痒感觉随着时间的推移会变得轻微甚至消失^[3,4],但Willebrand等^[5]观察到,烧伤创面治愈后7年仍有44%的患者承受着瘙痒的痛苦。综合过去的相关文献可知,57%~100%的烧伤患儿与25%~87%的成年烧伤患者伤后会发生瘙痒,且持续时间普遍较长^[6]。数十年来,国内外在烧伤瘙痒研究方面作出一定的努力并取得了相应的成绩。本文就其流行病学、机制及目前临床治疗现状作一综述。

2 烧伤瘙痒的流行病学

研究表明,烧伤瘙痒的危险因素较多,与患者性别、年龄、烧伤创面部位分布、创面面积和深度、手术治疗次数及烧伤后应激等均有相关性^[4],但与病因学无关^[3]。Van Loey等^[4]认为女性可能比男性更易遭受烧伤瘙痒的痛苦,也更易发展成情绪问题,其中四肢烧伤患者更易发生瘙痒。Casaer等^[3]观察到,其调查群体的瘙痒均为小腿烧伤而非颜面部烧伤,且躯干烧伤比非躯干烧伤患者更易发生瘙痒。有研究表明,小腿处烧伤患者治疗后期或创面愈合后均出现瘙痒,而仅70%的手臂烧伤患者会出现这样的症状;绝大多数烧伤患儿会遭受瘙痒的痛苦^[1]。年龄超过50岁的患者出现瘙痒的概率相对较小,认为可能与老年皮肤松弛及肥大细胞(MC)数量减少等有关^[3]。瘙痒一般发生在较深的烧伤

创面^[7],面积大于40%TBSA且愈合时间超过3周的创面发生瘙痒概率高^[3]。拉丁美洲人比白种人烧伤后更易产生肥大瘢痕^[8],瘙痒可能也与种族有关^[3]。因该方面研究仅处于初步观察阶段,仍有待进一步系统、深入地去认识。

3 烧伤瘙痒的发生机制

烧伤瘙痒的发生机制较复杂,至今尚未完全阐述清楚^[9-10]。有人认为可能是由于烧伤愈合创面神经末梢增生过快,导致新生组织血氧供应不足,加之皮肤表面皮脂腺分泌减少,角质层干燥,不易脱落致皮屑堆积,造成烧伤创面愈合后皮肤异常瘙痒。有资料显示,炎性细胞大量排出化学介质也可能是瘙痒的原因之一^[11]。多年来的研究表明,皮肤并不存在特有的痒觉感受器,瘙痒是痛觉、触觉等多种感觉综合作用的结果。以往人们在疼痛研究、瘙痒机制方面做了不少工作。目前认为,瘙痒与皮肤对刺激的敏感性增强有关:存在于皮肤的C类神经纤维是感觉的传入神经。正常情况下,伤害感受器感受到外来刺激后,兴奋C类神经元通过神经递质的释放将冲动传向中枢神经,使中枢神经产生痛、热等感觉^[12]。但在病理条件下,伤害感受器感觉阈值降低,极轻微的刺激就能引起C类神经纤维的兴奋,导致神经递质的释放,产生皮肤瘙痒。C类神经纤维中含有多种神经递质,如P物质、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经肽Y(NPY)和血管活性肠肽(VIP)等,其中P物质与瘙痒的关系较为肯定。皮肤和非增生性瘢痕组织中含有生理浓度的组胺和P物质,但无痒感,说明局部组织中组胺的含量只有达到某个“阈值”时,才会引起痒觉^[13]。P物质是一种11肽,广泛存在于感觉神经纤维、后根神经节和脊髓神经后角,它能够把疼痛等感觉由外周神经纤维传入脊髓神经和高级中枢神经^[9-10,13-14]。资料表明,MC释放的组胺也是最主要的烧伤瘙痒介质^[9-10]。有研究者认为,烧伤瘙痒与局部组织中组胺含量升高有关,且随着组胺含量的升高逐渐加重^[10,15]。组胺可能在瘢痕中、重度瘙痒的发生中起主要作用,而在轻度瘙痒的发生中起次要作用,这解释了临床上

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院烧伤科

通讯作者:曾元临,Email:zengyuanlin777@yahoo.com.cn,电话:
0791-8692537

单用 H₁ 受体阻滞剂对瘢痕瘙痒疗效不佳的原因^[15]。除了组胺、P 物质之外,其他介质如 5-羟色胺、前列腺素、白细胞介素均有参与。赵李平等^[16]观察到,烧伤瘢痕中、重度瘙痒组织中 5-羟色胺含量显著高于轻度瘙痒和无瘙痒组织。但是任何一种致痒介质不是孤立地发挥作用,P 物质可通过反馈回路刺激 MC 接近神经激肽 1 受体,通过 MC 脱颗粒作用释放介质如组胺、纤维蛋白酶、糜蛋白酶。虽然 P 物质不能直接导致 MC 脱颗粒,但可以增加产物肿瘤坏死因子 α ,从而进一步刺激 MC 脱颗粒^[2]。研究表明,心理因素如焦虑和烧伤瘙痒有一定的关联^[5]。

4 烧伤瘙痒的治疗

一方面由于大部分患者认为没必要治疗,另一方面目前也没有疗效显著的治疗方法,所以烧伤瘙痒未得到医师及患者的足够重视^[3]。调查表明,仅 47% 的烧伤瘙痒患者会主动接受治疗,其中 1/5 的患者表示治疗对降低瘙痒有明显效果^[3]。因此需进一步研究有效治疗药物^[2]。

目前临床对烧伤后瘙痒治疗主要包括中药、西医及物理治疗等。文献中可见的中药内服方剂如桃红四物汤、甘菊(chamomile)、泥鳅汤等^[17-20],对部分患者有一定效果。国外对烧伤瘙痒的治疗研究起步较早,可用药物及方法也较多。1993 年 Harrison 等^[21]报道,用石墨(graphite)治疗烧伤后肥大性瘢痕,结果表明接受治疗的 4 例患者中有 3 例瘙痒明显减轻。目前文献报道的西医治疗烧伤瘙痒药物主要有组胺受体阻断剂、纳曲酮(naltrexone)、抗焦虑药[gabapentin, 加巴喷丁,成分 1-(氨基甲基)-环己基乙酸]、胶态燕麦片、科洛曲片(主要成分盐酸曲马朵)、辣椒素、局部麻醉药(利多卡因和丙胺卡因)、局部麻醉药共熔混合物(eutectic mixture of local anesthetics, EMLA)等^[1,22-25]。一直以来,为了阐明引起瘙痒的介质,曾大量应用能够诱发瘙痒的化学物质进行实验,包括 5-羟色胺、缓激肽、P 物质、肽链内断酶和组胺。其中组胺被认为是最主要的瘙痒介质^[26-27],因此常用抗组胺药物进行治疗,但目前该类药物仅对约 20% 患者有效^[1,2,26]。有学者认为,艾叶(mugwort,有抗组胺作用)对烧伤后肥大性瘢痕瘙痒有较显著的作用^[11,27]。资料显示,超过 60% 的患者应用阿片拮抗剂——纳曲酮能有效地提高生活质量^[23]。质量分数 5% 盐酸多塞平片也被认为是一种比较有效的药物^[1,28],但不适用于 12 岁

以下的患儿且仅能用于创面完全愈合后,还会出现不良作用,从而限制了应用范围^[1]。近 10 年来辣椒素被用于临床,具有明显的止痒作用^[29]。辣椒果实中的辣味成分是一类以辣椒碱(cap saicin)为主的生物碱类物质,辣椒碱最早由 Thresh (1876 年)从辣椒果实中分离出来^[17]。20 世纪 80 年代以来,辣椒素作为伤害感受器的高选择性激动剂,治疗多种瘙痒症取得了良好的疗效^[14];其止痒效果是通过作用于伤害感受器的特异受体 VR1 (vanilloid receptor 1),优先兴奋 C 类神经元,引起 P 物质等神经递质的释放直至耗竭,导致神经冲动传递中断^[14,26]。在应用于局部时,辣椒素的不良作用轻微;少数患者局部有烧灼感甚至瘙痒加重,可能与初始用药时引起神经递质的过量释放有关。目前烧伤瘙痒常用直观模拟标度尺(VAS)来量化^[30]。实验结果表明,3 例烧伤瘙痒患者在应用辣椒素 4 周后下降的分值超过 50% VAS^[29]。因为辣椒素的作用时间很短,所以应增加外用次数,每日至少 3~4 次,如果达不到标准就会妨碍 P 物质的完全耗竭以及合成与运输的抑制,使疗效降低^[26]。资料显示,患者在反应用药后 1~3 周瘙痒均得到逐步缓解,未出现明显的不适^[14]。Stander 等^[31]观察到,局部应用大麻素拮抗剂对各种原因引起的瘙痒均有一定的作用。阿片样物质拮抗剂也有一定的作用,但会导致慢性胆汁淤积、尿毒症、过敏性皮炎、氯喹-诱导的瘙痒^[23]。常见的物理治疗如皮肤康复按摩治疗、经皮电刺激神经疗法、激光治疗、皮肤湿润软化剂及应用加压服等^[2-3,32-35],也仅能暂时缓解症状。

有学者认为烧伤后瘙痒可能有多种致痒介质的参与,联合用药治疗才可能有效^[15]。目前的治疗措施不能完全帮助患者解除瘙痒痛苦,停止用药后稍微得到控制的瘙痒还会反复发作^[36],稍有效果的药物也因缺少对照未得到认同^[3],理想药物仍有待发掘。

5 展望

一直以来,烧伤瘙痒研究进展缓慢的主要原因非灵长类动物模型的建立十分困难;对瘙痒的分级主要是通过患者的主观描述,较难把握分级的具体界限,患者主观影响较大^[15],容易造成误差,因此相关实验的开展及收集正确的数据有较大难度。烧伤后瘙痒一直是烧伤康复治疗中的难题^[4,14,30],不仅会影响患者日常生活,同时因搔抓后可导致创面破溃、形成难愈残余创面,甚至需要再次住院治疗,

给患者生理及心理(如创伤后精神紧张性障碍)带来极大的痛苦^[1-4,14,36-37]。因此,烧伤瘙痒应成为烧伤研究领域的主要研究方向之一^[2,36]。

参考文献

[1] Mendham JE. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns*, 2004,30(8):851-853.

[2] Brooks JP, Malic CC, Judkins KC. Scratching the surface - managing the itch associated with burns: a review of current knowledge. *Burns*,2008,34(6):751-760.

[3] Casaer M, Kums V, Wouters PJ, et al. Pruritus in patients with small burn injuries. *Burns*,2008,32(4):185-191.

[4] Van Loey NE, Bremer M, Faber AW, et al. Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Dermatol*, 2008, 158(1):95-100.

[5] Willebrand M, Low A, Dyster-Aas J, et al. Pruritus, personality traits and coping in long-term follow-up of burn-injured patients. *Acta Derm Venereol*,2004,84(5):375-380.

[6] Nelson RD. Postburn itch // Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, et al. *Itch: basic mechanisms and therapy*. New York: Marcel Dekker, 2004:247-254.

[7] Malenfant A, Forget R, Papillon J, et al. Prevalence and characteristics of chronic sensory problems in burn patients. *Pain*,1996,67(2/3):493-500.

[8] Bombaro KM, Engrav LH, Carrougher GJ, et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? *Burns*, 2003,29(4):299-302.

[9] 高海燕,海普林软膏治疗烧伤愈合创面瘙痒的疗效观察. *中国临床康复*,2002,6(2):240-241.

[10] 赵李平,利天增,祁少海,等. Gi22αmRNA 在人增生性瘢痕肥大细胞中表达及对组胺释放的影响. *安徽医科大学学报*, 2007,42(5):498-500.

[11] Rei O. Effectiveness of mugwort lotion for the treatment of post-burn hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*,2007,61(20):210-236.

[12] Biro T, Ko MC, Bromm B, et al. How best to fight that nasty itch-from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol*,2005,14(6):478-479.

[13] 赵李平,利天增,祁少海,等. P 物质对增生性瘢痕中肥大细胞释放组胺的影响. *中华实验外科杂志*,2006,23(2):236-238.

[14] 许明火,柴家科,卢军玲,等. 烧伤后瘢痕局部应用辣椒素治疗的初步临床观察. *中华烧伤杂志*,2003,19 增刊:8-10.

[15] 赵李平,利天增,赵玮玮,等. 人瘢痕组织中组胺含量与瘙痒症状的正相关性:组胺在增生与非增生性瘢痕组织中没有差异. *中国临床康复*,2005,9(42):78-79.

[16] 赵李平,利天增,祁少海,等. 人增生性瘢痕瘙痒症状与局部 5-羟色胺的含量. *中国临床康复*,2005,9(30):31-32.

[17] 战英,宋秀鸾,李青,等. 自拟方治疗烧伤后创面瘙痒. *中国临床康复*,2003,7(4):608.

[18] 鲁延林,张悦安,徐旭,等. 泥鳅汤治疗小儿烧伤后瘙痒 43 例. *中国康复*,2005,20(5):275.

[19] 董永盛,张月玲,余孔谋,等. 桃红四物汤加减治疗大面积烧伤愈合后早期瘢痕瘙痒. *中国临床康复*,2004,8(32):7214.

[20] Hara K, Sakaguchi I, Kshi Y. Management of burn patient's itching with medical herb. *Jap J Burn Injuries*,2000,26(1):60-66.

[21] Harrison RE, Burge TS, Watson ACH, et al. Homeopathic treatment of burn scars clinical enquiry. *Bri Homoeopathic J*, 1993, 82:252-254.

[22] 周淑艳,孙文发,曹玉珏,等. 烧伤患者应用克洛曲片止痒效果的临床观察. *华北煤炭医学院学报*,2003,5(4):413-414.

[23] LaSalle L, Rachelska G, Nedelec B. Naltrexone for the management of post-burn pruritus: a preliminary report. *Burns*, 2008,34(6):797-802.

[24] Kopecky EA, Jacobson S, Bch MB, et al. Safety and pharmacokinetics of EMLA in the treatment of postburn pruritus in pediatric patients: a pilot study. *J Burn Care Rehabil*,2001,22(3):235-242.

[25] Matheson JD, Clayton J, Muller MJ. The reduction of itch during burn wound healing. *J Burn Care Rehabil*,2001,22(1):76-81.

[26] Bernstein JE. 辣椒碱与 P 物质. *国外医学皮肤性病学分册*, 1993,19(3):160-163.

[27] Matsuura K, Ogawa R, Koimura M, et al. Antipruritic effect of mugwort lotion for postburn hypertrophic scar patients. *J-EAST*, 2003, 29(1):60-66.

[28] Demling RH, DeSanti L. Topical doxepin cream is effective in relieving severe pruritus caused by burn injury: a preliminary study. *Wounds*,2001,13(6):210-215.

[29] Nochi E, Matoba Y, Fujita T. Trying of topical capsaicin on itch and painin patients, burned scar. *J-EAST*,2002,28(2):124-129.

[30] Parent-Vachon M, Parnell LK, Rachelska G, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the questionnaire for pruritus assessment for use in the French Canadian burn survivor population. *Burns*,2008,34(1):71-92.

[31] Stander S, Reinhardt HW, Luger TA. Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus. *Hautarzt*,2006,57(9):801-807.

[32] Field T, Peck M, Hernandez-Reif M, et al. Post-burn itching, pain and psychological symptoms are reduced with massage therapy. *J Burn Care Rehabil*, 2000,21(3):189-193.

[33] Roh YS, Cho H, Oh JO, et al. Effects of skin rehabilitation massage therapy on pruritus, skin status, and depression in burn survivors. *Taehan Kanho Hakhoe Chi*,2007,37(2):221-226.

[34] Whitaker C. The use of TENS for pruritus relief in the burns patient: an individual case report. *J Burn Care Rehabil*, 2001, 22(4):274-276.

[35] Hettrick HH, O'Brien K, Laznick H, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of burn pruritus: a pilot study. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25(3):236-240.

[36] Demling RH, DeSanti L, Nelson RD. Pruritus and burn wounds. *Wounds*,2002,14(1 Suppl A):2-7.

[37] Brooks P, Phang KL, Moazzam A. Nanocrystalline silver (Acticoat) for itch relief in the burns patient. *ANZ J Surg*, 2007,77(9):797.

(收稿日期:2008-05-25)
(本文编辑:莫愚)