

皮肤圆锥体结构损伤致增生性瘢痕的病理学观察

梁智 谢澄宇 林海波 郭正东 杨卫国



【摘要】 **目的** 探讨皮肤圆锥体结构受损与增生性瘢痕(HS)形成的关系,寻找HS形成的原因及适合HS研究的动物模型。 **方法** 将2只雌性杜洛克猪(FRDP)背部去毛后,取正常皮肤1块,行皮肤圆锥体结构观察;然后用气动取皮机造成皮肤缺损深度为0.38、0.76、1.14、1.52 mm的创面,每个创面面积7.0 cm×7.0 cm,每只猪的背部共8个创面。根据上述创面深度将其分为4组,每组4个创面。将0.38、0.76 mm组视为浅创面组;1.14、1.52 mm组视为深创面组。伤后不处理,让创面自然愈合。分别在伤后即刻(0)、10、30、60、90、150 d,切取创面组织标本行HE和弹性纤维(VVG)染色。行正常FRDP皮肤组织及受损圆锥体结构观察;大体观察不同深度FRDP创面愈合及瘢痕形成情况;用组织学方法观察HS的形态;VVG染色测定瘢痕组织的厚度并计分。 **结果** 正常FRDP背部皮肤存在圆锥体结构,与人类的皮肤圆锥体结构相似。浅创面组伤后3周内愈合,愈合的创面较为平整,无瘢痕组织形成;深创面组伤后4周以上愈合,愈合的创面较厚,无毛发,挛缩,质地坚硬,局部色素变浅或加深。浅创面组皮肤圆锥体结构的上半部分受损,但脂肪穹隆及腺体完好;深创面组皮肤圆锥体结构的下半部分受损,伤及脂肪穹隆及腺体。伤后150 d浅创面组的组织学结构与正常皮肤相似;深创面组圆锥体结构消失,并被大量堆积、没有特定方向、排列紊乱的胶原纤维束充盈。深创面组瘢痕组织厚度评分可见时间越长瘢痕越厚,伤后150 d瘢痕增生达高峰。 **结论** 皮肤圆锥体结构受损可导致HS的形成,FRDP可作为HS研究的动物模型。

【关键词】 模型,动物; 病理学; 增生性瘢痕; 圆锥体结构

Pathomorphological observation of the hypertrophic scar induced by injury to conical structure in female red Duroc pig LIANG Zhi, XIE Cheng-yu, LIN Hai-bo, GUO Zheng-dong, YANG Wei-guo. Department of Burns and Plastic Surgery, The Sixth People's Hospital, Shenzhen 518052, P. R. China

【Abstract】 **Objective** To further explore the relationship between hypertrophic scar and injury to conical structure of skin and the pathogenesis of hypertrophic scar, and to reproduce an optimal animal model of hypertrophic scar. **Methods** The back of two FRDP pigs were shaved, and a piece of normal skin was harvested for the observation of conical structure of skin. Skin wounds with depth of 0.38 mm, 0.76 mm, 1.14 mm and 1.52 mm, respectively, were created by gas-driven dermatome. Eight wounds measuring 7.0 cm×7.0 cm were created on each pig. The wounds were divided into 4 groups according to the wound depth with 4 wounds in each group, i. e. 0.38 mm group, 0.76 mm group, 1.14 mm group and 1.52 mm group. The 0.38 mm and 0.76 mm groups were designated as superficial wound groups and 1.14 mm and 1.52 mm groups as deep wound groups. The wounds were allowed to heal without treatment. Tissue samples from the wound were harvested on 0, 10, 30, 60, 90 and 150 post injury day (PID), and they were sectioned for HE staining and staining for elastic fibers (VVG). The wound healing and the scar formation were observed with naked eye. The skin conical structures in normal and injured skin were also observed. The morphology of hypertrophic scar was observed, and the thickness of the scar tissue was determined and scored. **Results** The wounds in superficial wound groups healed within 3 weeks with flat surface without scar formation. The wounds in deep wound groups healed later than 4 weeks with thick, hairless, hard in texture, with depigmentation or pigmentation, finally forming contracture. The skin conical structure could be found on the back of FRDP with HE and VVG staining, and it was similar to that of human in terms of the structure. In superficial wound groups, the upper part of the skin conical structure was injured, but fat fornix and glands were intact. In deep wound groups, the lower part of the skin cone, together with the fat fornix and gland were all injured. On the 150th post injury day, the histological picture of the tissue in superficial wound groups was similar to that of normal skin. But the skin conical structure could not be found in deep wound groups, and the wounds were filled by a large accumulation of disarrayed and irregularly arranged collagen fibers. With passage of time, the scar became thicker and thicker, and the scar hypertrophy reached the zenith in 150th

基金项目:深圳市卫生系统 2005 年科技计划基金资助项目(236)

作者单位:518052 广东省深圳市第六人民医院烧伤整形科

PID. **Conclusion** The injury of skin conical structure can lead to the formation of hypertrophic scar. FRDP can be used to reproduce an ideal model of hypertrophic scar.

[Key words] Animal model; Pathology; Hypertrophic scar; Conical structure

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)是烧伤后的常见并发症之一,常常给患者造成身心痛苦而影响其生活质量。尽管许多学者试图寻找HS形成的原因,但其病理性改变的启动机制以及治疗方法仍未被人们所认知。笔者通过对雌性杜洛克猪(female red duric pig, FRDP)的皮肤圆锥体结构损伤情况进行观察,以探讨该结构受损与HS的关系。

材料与方 法

1. 标本来源及处理: 纯种FRDP(东莞畜牧科学研究所)2只,体重(30±3)kg,单笼喂养,自由饮水及摄食。用30g/L的戊巴比妥钠(25mg/kg)腹腔注射麻醉后,背部去毛,以聚维酮碘及体积分数75%乙醇溶液消毒后取正常皮肤1块,用REF 8801-01型气动取皮机(美国Zimmer公司)造成皮肤0.38、0.76、1.14、1.52mm 4种深度的创面,每个创面面积7.0cm×7.0cm。每只猪的背部产生8个创面。根据创面深度,将其分为0.38、0.76、1.14、1.52mm组,每组4个创面。将0.38、0.76mm组视为浅创面组,1.14、1.52mm组视为深创面组。各组创面伤后不进行处理,任其自然愈合。

2. 观察指标: (1) 光学显微镜下行FRDP正常皮肤及致伤后皮肤圆锥体结构的组织学观察。(2) 大体观察FRDP不同深度创面愈合及瘢痕形成情况。(3) 致伤后瘢痕形成的组织学观察: 分别于伤后即刻(0)、10、30、60、90、150d留取创面组织标本,用体积分数4%的甲醛固定,石蜡包埋、切片,行HE染色,光学显微镜观察。(4) 利用弹性纤维(van Gieson, VVG)染色行瘢痕组织厚度的测定并计分。标准为: 组织厚度≤2mm计1.0分; >2~≤3mm计2.0分; >3~≤4mm计3.0分; >4~≤5mm计4.0分; >5~≤6mm计5.0分; >6~≤7mm

计6.0分; >7mm以上计6.5分。≥5.0分判定为瘢痕增生。

结 果

1. FRDP的正常皮肤圆锥体结构及伤后皮肤圆锥体结构情况: 在光学显微镜下可见FRDP背部正常皮肤包括表皮、真皮和皮下组织。表皮厚度约70~100μm,真皮约350~420μm。真皮有网状嵴和真皮乳头,其中包含有圆锥体结构(图1a),与在人类皮肤中观察到的以及相关文献描述的人类皮肤圆锥体结构^[1]相似(图1b),其顶部的分泌腺体附着于毛囊,深达真皮深层及皮下。圆锥体结构的上部包含了毛干、汗腺导管和毛囊皮脂腺单位;下部包含汗腺,毛囊的深层结构和脂肪穹隆。浅创面组FRDP皮肤圆锥体结构的上半部分受损,但脂肪穹隆以及腺体完好,可见圆点状结构和均匀的出血点,愈合后无瘢痕形成(图2)。深创面组皮肤圆锥体结构的上半部分缺失,下半部分受损,伤及脂肪穹隆及腺体,未见圆点状结构和均匀的出血点,愈合后有瘢痕形成(图3)。

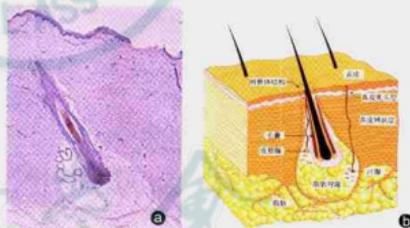


图1 FRDP及人类皮肤的圆锥体结构。a. FRDP皮肤的圆锥体结构 HE×4; b. 人类皮肤的圆锥体结构示意图

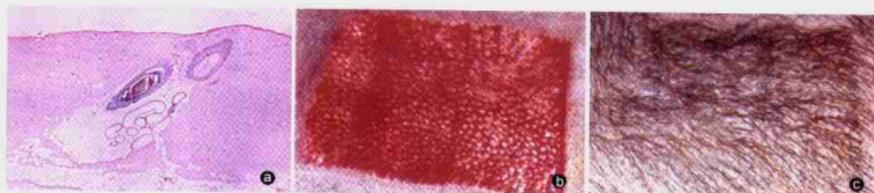


图2 FRDP浅创面组皮肤圆锥体结构受损情况。a. 皮肤圆锥体结构的上半部分受损 HE×4; b. 脂肪穹隆及腺体完好,可见圆点状结构和均匀的出血点; c. 愈合后创面无瘢痕形成

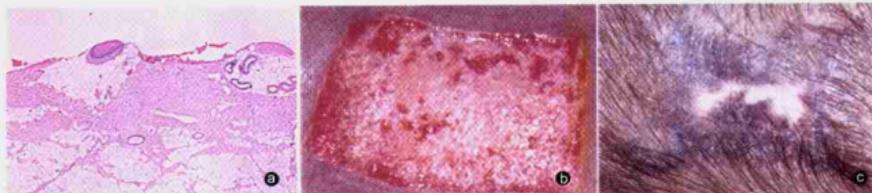


图3 FRDP深创面组皮肤圆锥体结构受损情况 a. 皮肤圆锥体结构的上半部分缺失, 下半部分受损 HE ×4; b. 伤及脂肪穹隆及真皮。

未见圆点状结构和均匀的出血点; c. 愈合后创面有瘢痕形成

2. 创面愈合及瘢痕形成情况: 浅创面组创面在伤后 3 周内愈合, 较为平整, 无瘢痕组织形成; 深创面组创面愈合时间在伤后 4 周以上, 较厚, 无毛发, 挛缩, 质地坚硬, 局部色素变浅或加深。

3. 组织学观察: (1) HE 染色: 两组创面瘢痕组织层和残留正常真皮层的表皮层厚度均超过正常值, 瘢痕层的成纤维细胞、炎性细胞较前减少, 而含有大量的胶原纤维。在瘢痕层堆积的胶原纤维没有特定的方向, 排列紊乱。圆锥体结构消失并被大量的胶原纤维束充盈。浅创面组: 伤后 0 d, FRDP 背部未损伤皮肤包括表皮、真皮和皮下组织; 伤后 10、30 d 表皮层增生, 厚度可达 200~400 μm, 并伴有角质过度增生; 伤后 60、150 d 皮肤的结构逐渐恢复, 接近正常皮肤结构。深创面组: 伤后 10、30 d 皮肤的变化与浅创面组相似, 成纤维细胞和炎性细胞主要存在于圆锥体结构周围, 脂肪穹隆逐渐变小, 并被炎性细胞所填充; 伤后 150 d 愈合的创面明显增厚, 有明显的瘢痕组织形成。(2) VVG 染色: 浅创面组各时相点无明显变化, 愈合后的皮肤结构与正常皮肤相似; 深创面组伤后 10、30、60、90 d 瘢痕组织层标本 VVG 染色均为阴性。伤后 150 d 位于瘢痕组织层的浅面与表皮相邻的组织 VVG 染色阳性。不同相点上残留正常真皮层 VVG 染色均为阳性。

4. 瘢痕组织的厚度评分: 由表 1 可见, 深创面组伤后时间越长, 瘢痕越厚; 伤后 150 d 瘢痕增生达高峰。

表 1 各组 FRDP 皮肤瘢痕组织厚度评分(分)

组别	创面数 (个)	伤后时间(d)				
		0	10	30	60	90 150
浅创面组						
0.38 mm 组	4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5 1.0
0.76 mm 组	4	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0 1.0
深创面组						
1.14 mm 组	4	1.0	1.0	4.0	6.0	6.0 6.0
1.52 mm 组	4	1.0	1.0	5.0	6.0	6.0 6.5

注: 表中所有数据均为均值, 各组的 4 个标本值均在各自的计分范围内

讨 论

圆锥体结构就像一个从皮肤到脂肪层的通道穿过基质。它不只是一个毛囊单位, 还含有皮肤附件、脂肪穹隆、血管和神经。圆锥体结构的上部包含了毛干、汗腺导管和毛囊皮脂腺单位, 下部包含汗腺、毛囊的深层结构和脂肪穹隆。笔者的研究观察到 FRDP 深创面组(皮肤圆锥体结构的下半部分受损)愈合后, 其皮肤较正常 FRDP 厚。从外观上看, 它与人类的 HS 并不完全相同, 人类的 HS 通常色泽较红, 瘢痕高出周围正常的皮肤, 而 FRDP 的 HS 无色泽变化, 瘢痕是逐渐过渡形成的。毛发的生长和色素的变化过程两者相似。创面愈合时间两者相同。FRDP 创面愈合及瘢痕形成的规律是创面越深, 变化越大。创面愈合后的表现为高出周围未受损皮肤, 但与人类的 HS 相比仍显得较为平坦。

HS 的组织学描述始于 19 世纪 50 年代, 它是在受损区内形成凸起, 增厚的新组织, 没有弹力纤维, 胶原纤维排列紊乱形成卷曲和结节。笔者在 FRDP 深度创面愈合后的组织中观察到的情况与有关人类 HS 的描述是一致的, 惟一不同的是未见真正意义上的结节。近年来许多学者对 HS 进行了大量的研究, 但其病因仍不清楚, 其治疗效果仍不理想, 分析原因, 可能是皮肤的基本结构误导所致。

在 19 世纪初, 有学者描述了类似圆锥体结构的存在^[2], 但在后来的研究中这种结构逐渐从描述和示意图中消失, 被人们所忽略。1976 年 Silverstein 等^[3]描述了 FRDP 的皮肤结构, 并观察到其皮肤受损后会出现增厚的瘢痕。但在其后的文献中未见他有进一步的报道。2001 年日本学者 Matsumura 等^[4]首先介绍了人的皮肤圆锥体结构, 他们通过对人体不同解剖部位以及对一些动物皮肤组织的大量切片进行观察, 提出皮肤中不存在圆锥体结构的部位不会产生 HS, 如: 头皮、前额、眼睑、手掌及早期胎儿、鼠、兔等; 而有圆锥体结构存在的地方就会出现 HS。这不得不让人们联想到这种圆锥体结构是否真的和 HS 的产生有密切的联系, 同时也给 HS 的研

究领域开启了一扇新的大门。

2003 年美国华盛顿大学学者 Kathy 等^[5]证实了 FRDP 的皮肤中存在圆锥体结构。笔者的研究也观察到 FRDP 皮肤与人类皮肤一样存在圆锥体结构,并且圆锥体结构的深层部分受损可导致 HS 的产生。VVG 染色计分显示,不同深度创面在不同时相点形成瘢痕的规律是创面越深,瘢痕越厚。2004 年李宗瑜等^[6]研究认为,真皮组织缺损程度与 HS 的增生程度密切相关,而脂肪穹隆结构的破坏也是瘢痕形成过程中不可忽视的重要原因之一。

HS 的动物模型在 HS 的研究中起着重要的作用。王正国^[7]认为,在创伤修复的实验研究中,存在的主要问题是缺乏异常的瘢痕增生的动物模型。众所周知,国内常用的兔及裸鼠瘢痕增生模型未被国际学术界所认可(HS 的产生率不足 50%),由于在 HS 研究的领域里,尚无公认的动物模型,给 HS 的研究带来了困难。近年来有学者在这方面做了大量的工作,他们以 FRDP 为研究对象,证实了该动物能产生 HS,并证实其在神经分布方面与人类 HS 相似^[5,8]。笔者从 FRDP 创面愈合过程中的外观和组织病理变化,以及存在圆锥体结构等方面观察到两

者相似。由此说明,皮肤圆锥体结构受损与 HS 的形成有一定关系。

参 考 文 献

- 1 Matsumura J, Engrav LH. Cones of skin occur where hypertrophic scar occurs. *Wound Repair and Regen*, 2001, 9:269 - 277.
- 2 Shoemaker JV. A practical treatise on diseases of the skin. Appleton and Company, 1905, 8.
- 3 Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg*, 1953, 40: 588 - 596.
- 4 Silverstien P, Goodvin MN, Raulston GL, et al. Hypertrophic scar in the experimental animal. In: Longacre JJ, ed. *The ultrastructure of collagen*. Thomas; Springfield, 1976. 7 - 9.
- 5 Kathy QZ, Engrav LH. The female, red Duroc pig as an animal model of hypertrophic scarring and the potential role of the cones of skin. *Burns*, 2003, 29: 649 - 664.
- 6 李宗瑜, 苏海涛, 陆树良, 等. 真皮及脂肪穹隆结构与烧伤后增生性瘢痕形成关系的临床研究. *中华烧伤杂志*, 2004, 20: 343 - 346.
- 7 王正国, 主编. 创伤愈合与组织修复. 济南: 山东科学技术出版社, 1998. 4.
- 8 Liang Z, Engrav LH. Nerve quantification in female red Duroc pig (FRDP) scar compared to human hypertrophic scar. *Burns*, 2004, 30: 57 - 64.

(收稿日期:2005 - 10 - 11)

(本文编辑:张红)

· 经验交流 ·

摩托车排气管烫伤 31 例

吴风云 陈国唤 丁冬琴 曹帆 马红兵

临床资料:1998 年 1 月—2004 年 12 月,笔者单位共有 31 份记录较完整的摩托车排气管烫伤病历,占门诊烧伤患者总数(887 例)的 3.5%。烫伤患者中男性 28 例占 90.3%、女性 3 例占 9.7%,年龄 8 ~ 52 岁[(34 ± 10)岁],多集中在 23 ~ 44 岁。受伤患者与排气管接触时间 1 ~ 3 s[(1.7 ± 0.4) s],受伤部位以右小腿内侧中 1/3 处为主(27 例占 87.1%),烫伤面积 0.2% ~ 0.5% TBSA,多为浅 II 度(27 例占 87.1%)。

治疗方法及结果:伤后本组部分患者采用外用药物京万红烧伤膏[天津达仁堂制药二厂,批号:津卫药准字(1998)0489 号]治疗,部分应用普通外用药物或民间土方未能治愈的患者采用红药膏贴[本院制剂,批号:鄂药制字(2001)第 CX-OZ-017 号]治疗。所有患者均治愈。

典型病例:患者男,40 岁。右小腿内侧不慎接触摩托车排气管中部约 2 s 致伤。伤后曾给予京万红烧伤膏涂抹包扎,7 d 后因感染加重来笔者单位就诊。见患者右小腿中央偏前方创面约 4.0 cm × 3.5 cm,浅 II、深 II 度。创面中央呈

紫红色、水肿较重,周围皮肤红肿,有明显压痛,偶见脓性分泌物。使用红药膏贴隔日换药,换药 3 次后创面愈合。

讨论 本组患者中摩托车驾驶员者 28 人占 90.3%,致伤摩托车均为单排气管和短踏板型。6 至 8 月共发生 27 例,占 87.1%,冬季(10 月至次年 2 月)发病率为 0。Al-Qattan^[1]曾报道的 12 例“星期五弥撒足烫伤”中,有 8 例糖尿病合并下肢血管、神经损害患者,因感觉迟钝且长时间赤足在高温(100℃)沙地上站立或行走,导致双足底 III 度烫伤。本组患者均属青、壮年健康人群,下肢感觉神经灵敏,短暂接触热刺激后能立即反射性避开,因此仅造成局部皮肤浅表烫伤,除 2 例深 II 度外无 III 度创面。与其他文献报道的摩托车烫伤^[2]差别较大。

参 考 文 献

- 1 Al-Qattan MM. The "Friday Mass" burns of feet in Saudi Arabia. *Burns*, 2000, 26:102 - 105.
- 2 陈军, 丁德武, 张劲光, 等. 腓肠神经营养血管蒂皮瓣修复摩托车排气管烫伤创面 15 例. *中华烧伤杂志*, 2003, 19:384.

(收稿日期:2005 - 06 - 29)

(本文编辑:王旭)

作者单位:435002 湖北省黄石市第二医院烧伤皮肤病药物开发研究所