

创面难愈机制研究

——糖尿病皮肤的“微环境污染”

陆树良 谢挺 牛轶雯

A potential mechanism for impaired wound healing—cutaneous environmental disorders in diabetes mellitus LU Shu-liang, XIE Ting, NIU Yi-wen. Department of Burns, Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200025, P. R. China

【Abstract】 Impaired wound healing in diabetes is a significant clinical problem which is thought to be associated with neuropathy and angiopathy previously. The present study indicates that accumulation of glucose and glycometabolic products in skin tissue, as the result of glycometabolic disorders, which contributes to cutaneous environmental alterations in diabetes mellitus, and subsequently induces the abnormal cell behaviors, cytokine alteration and matrix modification. Thus, diabetic neuropathy and angiopathy might be regarded as the pathological outcome of cutaneous environmental alterations. In conclusion, glycometabolism disorders could be described as one of the initial events for the alteration involving in the underlying cutaneous disorder which impair healing process. The related research focuses on the initial event of controlling disorders in wound healing and therefore contribute to providing the strategy of treatment as based on these approaches.

【Key words】 Wound healing; Diabetes mellitus; Skin; Metabolism

【关键词】 伤口愈合; 糖尿病; 皮肤; 代谢

在创面修复中,糖尿病合并难愈创面是最值得重视的领域之一。其中糖尿病下肢溃疡特别是糖尿病足的发生率日渐升高,但治疗手段局限,预后较差。迄今认为,糖尿病足的发生基于血管神经病变,表现为伴有血供不足和感染的创面愈合延迟与溃疡形成^[1],涉及组织细胞、细胞外基质、生长因子等诸多环节^[2],但在此研究基础上衍生出来的治疗策略仍然不尽如人意。故有必要进行以下反思:(1)糖尿病难愈创面包括自发性溃疡及外源性创伤,两者发生难愈的机制是否有所不同?(2)糖尿病血管神经病变并不能完全解释众多糖尿病皮肤细胞学及分子生物学异常,原因何在?(3)目前研究主要针对创面愈合过程中某一特定环节,在不同实验模型或临床实践中可能得到矛盾的结果,且在一定程度上缺乏相互关联。那么糖尿病创伤愈合过程中,众多的生物学行为异常是否具有共同“开关”?



近期研究显示,糖尿病下肢溃疡的血管病变是以血管基底膜增厚引发的管腔狭窄为主要特征,溃疡形成后因供血不足导致残留毛细血管在创面中的再生障碍;而外源性创伤后的血管修复还包括创伤刺激下的新生血管重建。两者在生长因子表达方面也有差别^[3-4]。分析其可能的原因是,糖尿病下肢溃疡的发生是由于皮肤中已经存在众多异常,进而导致以神经血管病变为主要临床特征的病理过程并逐渐形成自发性溃疡。溃疡发生后的修复过程虽然包含了创伤愈合的各个要素,但本质上仍然是病理进程的延续,这与外源性创伤后启动的创面愈合过程存在若干差异。因此,糖尿病创面愈合“失控”机制的研究,不仅包括下肢溃疡的发生,也应将外源性创伤引起的创面难愈视为其中重要内容。

无论是糖尿病自发性溃疡还是外源性创伤引起的创面,都具有相同的临床特征——难愈。仅将血管神经病变视为其机制,很难解释糖尿病皮肤及创面愈合中的诸多生物学异常行为,它可能只是糖尿病并发症的病理结局,而不是创面难愈过程中的共同“开关”。只有在机制上阐明其始动因素,才能为临床治疗提供更为有效的切入点。

1 糖尿病的皮肤特征

糖尿病创面愈合是一个从无创→有创→修复的生物学过程,因此,糖尿病皮肤在外源性创伤前的状态对整个创伤修复过程的“失控”具有重要意义。

研究表明,糖尿病是以持续病理性高血糖为基本生化特征的代谢性疾病,其创面难愈与糖尿病代谢变化存在关联,而局部高糖和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)蓄积是糖尿病皮肤环境生化改变的重要特征^[5],其“隐性损害(underlying disorder)”现象不容忽视。糖尿病皮肤通常外观菲薄;表皮层次欠清晰,真皮组织胶原纤维伴炎性细胞局灶性浸润;胶原合成与分解动态失衡,羟脯氨酸含量及胶原溶解度显著下降^[6]。

组织修复细胞在维持皮肤代谢及创伤修复过程中起着极为重要的作用。糖尿病患者皮肤中凋亡细

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤科(陆树良、牛轶雯);武汉市第三医院烧伤科(谢挺)

胞增加,相关调控蛋白 Bcl-2、Bax、p53 表达改变^[7];表皮角质形成细胞的活力和黏附力下降,细胞增殖受抑并呈现 S 期滞留现象,伴细胞周期相关调控因子 cdk4、Ki67 和促有丝分裂因子活性改变^[8-9]。

生长因子参与维持皮肤组织代谢及调控创面修复的各个阶段。在糖尿病大鼠模型上,表皮生长因子、成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 的表达并未降低,成纤维细胞生长因子受体的表达甚至多于正常皮肤,但部分组织修复细胞却呈现对生长因子的低反应性^[10]。应用免疫荧光双标记技术可观察到 FGF2 与 AGE 在同一部位共表达,从而推测:高糖环境可能诱发生长因子蛋白质的糖基化改变,导致糖尿病皮肤中具有正常功能活性的生长因子缺乏。

炎性细胞通常在创面与正常组织之间形成炎性反应带。但在无创伤糖尿病皮肤中亦可观察到,胶原变性区域的炎性细胞呈局灶性浸润,蛋白酶表达改变^[6]。结合波形蛋白抗原的阳性表达,提示糖尿病皮肤组织有过量的炎性细胞浸润和一定程度的组织受损,存在亚临床炎性状态。

上述研究表明,糖尿病皮肤组织在未受到外源性创伤的情况下,已经存在细胞、细胞外基质、生长因子等要素的改变,它们具有各自的行为特征又相互关联,故推测这一系列的生物学行为异常可能具有共同的始动机制。

2 糖尿病的创面愈合特征

糖尿病大鼠深 II 度烫伤后坏死组织延迟脱落,创面感染加重,肉芽形成不良,上皮化时间推后,局部成纤维细胞的数量明显减少并呈老化状,角质形成细胞中发生有丝分裂障碍的细胞增多,表现为典型的难愈创面特征^[11-12]。

糖尿病大鼠创伤后,新生基质中血管内皮细胞的数量并未明显减少甚至功能活跃。但支持有效血运的新生血管密度显著降低,伤后血管紧张素 II 持续高水平表达,提示新生血管的装配障碍导致血管重构受抑,此为糖尿病创面新生血管化障碍的一个重要环节。

糖尿病创面愈合过程中生长因子不仅有量的变化,FGF2 与糖基化蛋白共表达的结果提示,可能还存在生长因子糖基化后正常功能及活性不足的现象。外源性生长因子 FGF2 在局部应用可促进糖尿病创面组织胶原新生,改善修复细胞功能^[13],该报道佐证了上述推论。

糖尿病皮肤创伤后大量炎性细胞呈弥散性浸

润,并在创面愈合过程中持续存在,同时创面中丙二醛、髓过氧化物酶含量不断升高伴蛋白酶改变^[14],提示糖尿病创面炎性反应活跃,创面氧自由基损害程度较高。

对糖尿病皮肤组织及愈合特征的研究提示,组织细胞、细胞外基质、生长因子等通过各自的异常行为,在创面愈合的各个阶段相互作用、相互影响,构成其特有的“失控”网络。

3 糖尿病代谢紊乱与愈合要素的关系

糖尿病皮肤创伤前或创面修复的过程,始终伴随着高糖和代谢产物蓄积的环境存在。持久的病理性高血糖,引发异常代谢途径的激活,导致细胞赖以生存的内环境紊乱。非酶促糖基化反应是主要的代谢重构活动之一,其生化结局是局部高糖及 AGE 蓄积。AGE 通过直接作用和受体途径引起组织细胞功能紊乱,参与了糖尿病并发症发生发展的诸多环节。糖尿病皮肤组织中存在大量长半衰期的组织成分,是糖基化好发部位;同时,长期高糖环境使得参与创面愈合的组织细胞易于表达糖基化产物受体,为糖基化产物发挥病理效应构建了途径。AGE 含量可随糖尿病病程延长而升高,即短病程糖尿病以皮肤组织糖含量升高为主,长病程糖尿病则同时伴有皮肤组织糖含量增高和 AGE 大量蓄积。

体外实验显示,AGE-人血清白蛋白干预可使角质形成细胞、内皮细胞和成纤维细胞活力下降,凋亡细胞比例增加,贴壁能力减弱^[15-17]。通过糖基化细胞外基质模型,进一步证实成纤维细胞分泌的细胞外基质糖基化后,经 AGE 受体介导可抑制成纤维细胞的黏附和增殖,并导致凋亡细胞增多^[18]。

高糖和 AGE 影响修复细胞行为的差异性表现为时效和量效关系,AGE 的损害作用大于高糖。此外,成纤维细胞对高糖和 AGE 损害的耐受性大于内皮细胞,内皮细胞又大于角质形成细胞,表明糖尿病病理损害对不同的组织修复细胞具有不同程度的病理效应^[10,15-17]。

AGE 的形成过程伴随着多种活性中间代谢产物的蓄积。高糖在开放的有氧环境中可自发氧化形成 AGE,使中性粒细胞凋亡率下降、弹性蛋白酶和活性氧释放增加并呈剂量依赖关系。活性氧的产生既加速 AGE 的形成,又促进细胞活性氧、N-甲基天冬氨酸的产生,从而在氧化应激和 AGE 之间形成一个不依赖高糖环境的恶性循环,彼此互为因果导致连锁反应和放大效应^[19-20]。

