

进一步重视创面处理中的几个重要环节

付小兵

Strengthening the study of some key points in the management of local wounds after burns and trauma FU Xiao-bing. Key Laboratory of Wound Repair and Regeneration of PLA, First Hospital Affiliated to the PLA General Hospital, Beijing 100037, P. R. China

【Abstract】 The management of local wounds is one of the key steps in the treatment of trauma and burns. Based on the advance in wound management in recent years, we emphasize the importance of paying much attention to study on mechanisms, prevention and treatment in local chronic wounds and hypertrophic scar. Also, the application of some high-technique methods may help enhancing the wound healing velocity and quality after injury.

【Key words】 Burns; Wounds and injuries; Reconstructive surgical procedures; Stem cells; Wound healing

【关键词】 烧伤; 创伤和损伤; 修复外科手术; 干细胞; 伤口愈合

创面处理贯穿于整个创(烧)伤治疗的始终,是该领域最重要、最基本的问题之一。20 余年来,由于干细胞、组织工程和基因工程等高新技术的发展及其在创(烧)伤救治中的应用,使得创面处理的基础理论研究不断深入,临床治疗也有突破性进展,较大程度上推动了该学科领域的进步。当然,也应看到由于创面的复杂性,该领域仍有许多没解决的问题制约着临床治疗的进展,成为今后一段时间创面处理中不可忽视的重要环节。

1 进一步重视慢性难愈合创面的处理

目前,我国烧伤救治的成功率已达国际先进水平,挽救了大量伤员的生命。但在深度烧伤治疗过程中常遗留有残余创面,和糖尿病或组织长期受压迫形成的溃疡一样,易成为慢性难愈合创面。尽管它们不会立即威胁生命,却能导致并发症发生,严重影响伤员后期康复和生活质量。我国 3 万余例外科住院患者的资料显示,因创面治疗需要住院者占 1.5%~3.0%,其中创(烧)伤及感染所致的慢性难愈合创面占 67.5%、压迫性溃疡占 9.2%、下肢静脉

曲张性溃疡占 6.5%、糖尿病

溃疡占 4.9%、其他因素所致的慢性难愈合创面占 11.9%^[1]。这种创面病因谱与西方发达国家以糖尿病、老年性疾病导致的慢性溃疡为主的创面有较大差异,但基本上反映了发展中国家的实际情况。近年来随着人民生活水平的提高以及治疗手段的进步,这种病因谱可能会发生一些变化,进而带来治疗手段的变革。20 世纪 90 年代以来,应用基因工程药物治疗急、慢性创面引起了人们的高度重视并取得显著疗效。表皮生长因子(EGF)或成纤维细胞生长因子(FGF)2 等可以使浅 II、深 II 度乃至 III 度烧伤创面的愈合时间缩短 2~4 d,使慢性难愈合创面的治愈率由 60% 上升至 90% 左右^[2-4]。最近,一些在传统基础上改进的手术方法或策略对治疗慢性难愈合创面也显示出较好的效果。本期报道的皮瓣转移、植皮、截趾以及序贯性治疗等,就是根据创面的不同情况分别采用的新技术,部分方法一次性修复成功率可达 86%,且住院时间缩短,经后期随访外观与功能恢复良好^[5-9]。新型敷料、酶类制剂以及负压引流等技术也成为创面治疗的有效方法,其他如蛆治疗、干细胞治疗等亦在探索之中。

在慢性难愈合创面治疗中有以下几点应当加以重视和注意:(1)不应忘记外科清创术和相关的病因治疗是创面治疗的基础。(2)目前国内尚无统一的慢性难愈合创面的定义与标准,容易造成统计处理上的差别,给国内外资料的比较带来困难。(3)组织修复细胞对治疗措施存在不同反应,有时也严重影响治疗效果。如有些慢性创面局部内源性生长因子的检测浓度并不低,但仍表现为难愈或不愈,可能的原因是目前人们对其内源性细胞、分子以及基因机制还缺乏了解。因此,有必要深入开展相关研究。

2 瘢痕防治是一项艰巨的任务

与体表慢性难愈合创面相反,瘢痕是另一类危害创(烧)伤患者的严重并发症,不仅影响患者功能与容貌,而且还有发生机制不清以及治疗困难等特

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院全军创伤修复重点实验室,解放军总医院基础医学研究所

点,对它的研究具有巨大的社会需求。目前瘢痕治疗仍以手术、激素、药物以及压力疗法为主,基因及干细胞治疗等方法尚在探索之中^[10]。近年来,人们主要从胚胎期无瘢痕愈合与出生后瘢痕愈合之间的对比、基因芯片筛选修复或瘢痕基因以及真皮“模板”学说等方面进行瘢痕发生机制的研究^[11-14]。大部分生长因子基因、信号转导因子基因以及癌基因,如 FGF2、FGF 受体 (FGFR) 1、FGFR2、细胞外信号调节激酶 (ERK) 1、丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MAPKK) 1、MAPKK2 等在胚胎发育早期都有表达,可能与其细胞的分化调控有关。出生后这些因子的表达水平较低,但在增生性瘢痕组织中又显著升高,提示这些基因的再激活过程可能与增生性瘢痕形成有关。通过基因芯片技术对正常皮肤与烧伤创面组织进行扫描,可见同体对照的差异基因多达 365 ~ 447 条,6 例标本中都有差异的为 82 条。分类研究表明,这些差异表达基因涉及 13 类功能组,包括细胞的功能与代谢等。进一步研究结果提示, α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 可能在瘢痕发生中起主导作用。本期论文中提出的真皮“模板缺损”学说认为,真皮组织的三维结构对修复细胞的功能趋向具有“模板”样引导作用,可以诱导修复细胞长入并改善创面皮肤组织的力学状态,还能调节修复细胞功能、促进组织重塑。认为创伤引起的真皮组织完整性、连续性的破坏导致真皮“模板”作用缺失,是瘢痕形成的重要原因^[14]。此外,干细胞、信号转导调控等也是这一研究领域的重要内容,值得人们关注。

有关病理性增生性瘢痕发生机制及其防治的研究,由于课题重大、涉及因素太多,目前许多发现仅是冰山一角,尚难概括其全貌。尽管人们从发育学方面找出了生长因子、癌基因和信号转导因子基因变化与无瘢痕或瘢痕愈合的关系,但它们之间的相互协同与拮抗作用还需要阐明。此外,增生性瘢痕的发生是多因素参与的结果,目前基因芯片技术筛选出的几百条差异基因难定主次,使得人们在基因治疗方面无从下手。真皮“模板缺损”学说虽有新意,但如何解释人和动物、不同种族人群以及同一个体不同部位发生增生性瘢痕概率的差异还值得考虑。把瘢痕疙瘩与假性上皮瘤样增生等修复并发症联系起来加以研究,可能会带给大家新的思路。

3 广泛应用高新技术是提高创面处理质量的重要途径之一

一些现代高新生物技术及其产品的应用,加速

了创面愈合速度、显著提高了创面修复质量,组织工程人工皮就是一个典型的代表。目前国内外生产的组织工程人工皮种类繁多,主要有三大类型:(1)只含细胞成分,代表物有美国 Genzyme Tissue Repair 公司的 Epicel;(2)只含有细胞外基质,代表物有美国 Integra Life Science 公司的 Integra、美国 Life Cell 公司的 Alloderm;(3)细胞与细胞外基质的合成物,其代表有美国 Advanced Tissue Sciences 公司的 Demagraft 和美国 Organogenesis 公司的 Apligraf 等^[15]。这些产品在创面覆盖和后期整形方面发挥了很好的作用。但缺乏皮肤附件(汗腺、皮脂腺以及毛囊等附属器)是其共同的弱点,同时也缺乏色素细胞等,只能作为生物敷料,还未在真正意义上等同于人类皮肤的替代物。因此,研发新一代用于创(烧)伤创面的人工皮时,应当致力于解决这些难题。目前干细胞的诱导分化为解决这一关键问题提供了基础。已经观察到将骨髓间质干细胞 (MSC) 与汗腺细胞共培养, MSC 可以获得汗腺细胞的表型,从而向汗腺细胞分化。将这种经过诱导的 MSC 种植于鼠脚掌(此处有汗腺原胚)损伤创面,结果该类细胞参与了损伤汗腺的修复,提示这一方法可能为将来修复汗腺提供一条新的途径^[16-20]。

在损伤部位合理地诱导干细胞向组织修复细胞分化,或诱导修复细胞去分化成为干细胞或干细胞样细胞以增强受损组织自身的修复能力,是另一条提高创面修复质量的方法。已经证明,许多低等动物如蝾螈、水螅、斑马鱼等能够再生出一个缺失的肢体或组织,主要是通过损伤部位成体细胞的去分化途径。高等动物特别是人类能否通过这一途径实现受创组织的完美再生,值得研究。当然,在关注去分化对提高内源性组织修复质量益处的同时,也应当考虑可能带来的不利影响如细胞恶性转化等,以切实保障这一治疗方法的有效性和安全性。借助于高新生物技术对一些传统治疗方法进行再认识,将有助于进一步提高创面修复质量。

传统观念认为,创面保留脂肪会导致感染有碍于修复。但现在看来,脂肪里含有许多与加速创面愈合密切相关的物质(生长因子、瘦素),同时又是潜在的内分泌器官,保留脂肪有益于促进创面早期愈合和后期整形^[21,22]。交叉学科领域的进展如神经内分泌变化以及激素的影响,对促进创面愈合和防止瘢痕形成有重要作用。程飏等^[23]报道的有关 β 内啡肽和 μ 型-阿片受体在深 II 度烫伤大鼠创面的时空表达特点,以及韩冰等^[24]报道的烫伤大鼠血

清对不同来源 MSC 的趋化作用,对深入了解神经内分泌参与创面愈合的机制以及干细胞归巢于损伤部位、参与创面修复有较大帮助,值得人们进一步关注。

参考文献

- [1] Fu XB, Sheng ZY, Cherry GW, et al. Epidemiological study of chronic dermal ulcers in China. *Wound Rep Reg*, 1998, 6(1): 21-27.
- [2] Fu XB, Li XK, Cheng B, et al. Engineered growth factors and cutaneous wound healing: success and possible questions in the past 10 years. *Wound Rep Reg*, 2005, 13(2): 122-130.
- [3] Fu XB, Shen ZY, Guo ZR, et al. Healing of chronic cutaneous wounds by topical treatment with basic fibroblast growth factor. *Chin Med J*, 2002, 115(3): 331-335.
- [4] Fu XB, Shen ZY, Chen YL, et al. Randomized placebo controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second degree burns. *Lancet*, 1998, 352(9141): 1661-1664.
- [5] 姚庆君,胡大海,董茂龙,等.小腿及足部慢性创面的评估与手术治疗. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 29-31.
- [6] 李永林,肖海涛,祁强,等.穿通支皮瓣修复臀部褥疮的临床效果. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 32-35.
- [7] 舒斌,祁少海,刘坡,等.皮肤源祖细胞-透明质酸复合物对糖尿病大鼠创面愈合的影响. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 20-24.
- [8] 王甲汉,李志清,陈静,等.烧伤残余创面的序贯性治疗. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 16-19.
- [9] 高维东,刘旭盛,韩行,等.浸浴结合应用人工生物敷料和重组牛成纤维细胞生长因子 2 对烧伤后期残余创面的疗效. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 40-42.
- [10] 付小兵,程飏.病理性瘢痕治疗现状与展望. *中华整形外科杂志*, 2006, 22(2): 146-149.
- [11] Chen W, Fu XB, Ge SL, et al. Ontogeny of expression of transforming growth factor-beta and its receptors and their possible relationship with scarless healing in human fetal skin. *Wound Rep Reg*, 2005, 13(1): 68-75.
- [12] Chen W, Fu XB, Sun XQ, et al. Analysis of differentially expressed genes in keloids and normal skin with cDNA microarray. *J Surg Res*, 2003, 113(2): 208-216.
- [13] 王珍祥,吴军,易绍萱,等.肌钙蛋白在增生性瘢痕中作用的研究. *中国美容医学*, 2003, 12(1): 5-6.
- [14] 陆树良,青春,刘英开,等.瘢痕形成机制的研究:真皮“模板缺损”学说. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 6-12.
- [15] 付小兵.进一步重视体表慢性难愈合创面发生机制与防治研究. *中华创伤杂志*, 2004, 20(8): 449-451.
- [16] Fu XB, Li JF, Sun XQ, et al. Epidermal stem cells are the source of sweat glands in human fetal skin; evidence of synergetic development of stem cells, sweat glands, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Wound Rep Reg*, 2005, 13(1): 102-108.
- [17] Fu XB, Sun TZ, Li XK, et al. Morphological and distribution characteristics of sweat glands in hypertrophic scar and their possible effects on sweat gland regeneration. *Chin Med J*, 2005, 118(3): 186-191.
- [18] Fu X, Sun X, Li X, et al. Dedifferentiation of epidermal cells to stem cells in vivo. *Lancet*, 2001, 358(9287): 1067-1068.
- [19] Li J, Fu X, Sun X. The interaction between epidermal growth factor and matrix metalloproteinases induces the development of sweat glands in human fetal skin. *J Surg Res*, 2002, 106(2): 258-263.
- [20] Li H, Fu X, Ouyang Y, et al. Adult bone-marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to wound healing of skin appendages. *Cell Tissue Res*, 2006, 326(3): 725-736.
- [21] 方利君,付小兵,王玉新,等.猪自体脂肪移植修复皮肤损伤的初步研究. *解放军医学杂志*, 2004, 29(7): 577-579.
- [22] 付小兵,程飏,盛志勇.进一步重视脂肪新功能对创面愈合作用的研究. *中国修复重建外科杂志*, 2004, 18(6): 447-448.
- [23] 程飏,刘宏伟,付小兵,等.β内啡肽及其 μ 型-阿片受体在深 II 度烫伤大鼠创面愈合过程中的表达. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 36-39.
- [24] 韩冰,付小兵,韩兵,等.烧伤大鼠血清对不同来源间质干细胞的趋化作用. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(1): 25-28.

(收稿日期:2006-10-30)

(本文编辑:王旭)

· 消息 ·

《感染、炎症、修复》杂志征订启事

《感染、炎症、修复》杂志为综合性医学学术刊物。内容涉及各有关学科疾病所致的全身或局限性感染、炎症反应与组织修复和再生的机制、诊断技术和临床防治经验。主要读者对象为各学科、各专业从事感染、炎症、修复与组织再生方面的临床、教学和科研人员。欢迎各位同仁踊跃投稿,积极订阅。《感染、炎症、修复》杂志 2004 年成为中国核心期刊数据库来源期刊,2006 年正式成为中国科技论文统计源期刊。

《感染、炎症、修复》杂志为季刊,大 16 开,每期 64 页,每季度最后一个月 20 日出版,中国标准连续出版物号:ISSN 1672-8521/CN 11-5225/R。每册定价 10 元,全年 40 元整(包括邮费)。热忱欢迎国内外医疗科研单位以及从事相关领域基础研究和临床治疗的各级医务工作者踊跃订阅。

订购办法:通过邮局汇款至本刊编辑部,各类订户务请注明本刊名称及年、卷、期、册数。编辑部地址:北京市海淀区阜成路 51 号解放军总医院第一附属医院(原解放军第三〇四医院)《感染、炎症、修复》杂志编辑部,邮编:100037。电话:010-66867399;传真:010-68989955。Email: gzyzxf@vip.sina.com。