

分化和免疫功能;而 PPAR β 在胎盘形成、结肠癌的发生、肝星形细胞增殖、胆固醇转运和脂质代谢中起重要作用。近年来的研究表明,在皮肤创伤修复中 PPAR β 具有诱导角质形成细胞增殖、分化、迁移和抗凋亡的作用,从而有利于伤口及创面修复^[2]。

一、皮肤创伤修复的特征

皮肤是机体的保护性屏障,皮肤基底层角质形成细胞经历定向分化后所形成的角质层可以防止各种物理、化学性损伤。当机体遭受各种侵袭与损伤导致皮肤的完整性丢失时,在损伤部位需优先重建有效的皮肤屏障,防止水、电解质的丢失和各种病原微生物感染的发生。机体创伤修复过程经历了炎症反应、再上皮化和基质的重建过程,这些过程既各自独立又相互影响,在时空上形成最佳整合,完成组织的修复重建。皮肤修复中最主要的机制是角质形成细胞驱使的再上皮化,在非全层皮肤损伤时,再上皮化的角质形成细胞来源于毛囊、皮脂腺等皮肤附属物,小面积的全层皮肤缺损创面通过创缘角质形成细胞爬行修复。经典的组织学研究表明,在皮肤伤口及创面的角质形成细胞首先表现为体积增大,继而增殖和迁移。迁移的细胞起源于创伤边缘的基底层与棘细胞层,而增殖分裂的细胞则出现于远离创伤边缘的基底层^[3],同时毛囊表皮干细胞库亦启动角质形成细胞增殖、分化,完成皮肤创伤修复^[4]。这些表象反映了基因和蛋白表达的全身性改变,其中之一是皮肤伤口及创面边缘迅速出现 PPAR β 的表达和激活,而且维持伤口中 PPAR β 的稳定表达和活性也是皮肤创伤修复所必需的^[5]。

二、激活 PPAR β 的分子机制

由不同基因编码的 PPARs 的 3 种亚型——PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 均包含有 4 个功能结构域,即转录活性区、DNA 结合区、可变的铰链区和配体结合区。羧基端的配体结合区在激素信号转录过程中起重要作用,当配体与 PPARs 结合时,晶体结构显示该结合区形成一个袋状结构,此时配体仅占有 30% 的空间,该结合的稳定性依靠配体间的疏水作用以及配体所占据的空间比例来维持,同时这种疏水作用也决定着 PPARs 选择配体并与其结合的能力^[6]。而 PPAR β 的配体结合区是 PPARs 中最小的,更适合于与多不饱和脂肪酸结合。

同其他甾体类激素受体相似,PPARs 调节基因转录的经典途径是与配体结合的 PPARs 和维甲类 X 受体 (retinoid X receptors, RXRs) 形成异源二聚

体,进而 PPAR-RXR 异源二聚体结合到靶基因启动子或内含子区的 DNA 反应元件上,在 PPAR-RXR 复合物共活化子的作用下调节靶基因转录。而无配体激活的 PPAR β 具有抑制基因转录的作用,无配体 PPAR β 与核受体共抑制子、维甲酸甲状腺受体沉默调节因子 (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors, SMRT)、组氨酸脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC)、SMRT/HDAC 相关抑制蛋白作用,并通过竞争结合 PPAR 反应元件而抑制 PPAR α 、PPAR γ 的转录活性,而配体激活的 PPAR β 则释放共抑制子,与共活化子作用参与转录调节^[7]。

PPARs 的天然配体主要是脂肪酸及其衍生物。脂肪酸及其衍生物由于其疏水的特性,其从胞浆转运到胞核是通过一种脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding proteins, FABPs) 实现的,在细胞内脂肪酸及其衍生物先与 FABPs 结合,然后经其转运到核并与其受体结合^[8]。同时 FABPs 对 PPARs 转录活性起着调节作用,事实上角质形成细胞的 FABPs 就有促进 PPAR β 转录的作用,而且高水平的角质形成细胞 FABPs 也是 PPAR β 活化的必需成分^[9]。

三、PPAR β 在皮肤创伤修复中的作用

许多核激素受体与其配体结合后激活的靶基因与皮肤的形成和成熟有关:甲状腺激素受体和糖皮质激素受体在体内均能加速皮肤渗透性屏障的成熟,雌激素受体也可以加速其渗透性屏障的形成,而雄激素受体对这一过程有延缓作用。近年来观察到,PPAR β 在皮肤创伤修复中同样具有重要的调节作用。

1. PPAR β 与炎症的关系:皮肤损伤的伤口及创面的各种炎性细胞入侵机体产生早期炎症反应,并导致各种炎性因子的释放,炎性因子中肿瘤坏死因子 (TNF) α 与受体结合并使其受体三聚化激活信号级联,此时中性鞘磷脂酶相关因子与 TNF- α 受体偶联生成中性鞘磷脂酶,该酶激活后水解鞘磷脂,生成神经酰胺,作为表皮角质层中主要成分神经酰胺进而充当第二信使激活下游的效应分子。TNF- α 与下游信号神经酰胺均能激活丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAPKKK1),而 MAPKKK1 是丝裂原活化蛋白激酶通路中的关键分子,它激活后能使其下游的应激激活蛋白激酶 1 (stress-activated protein kinase 1, SAPK1) 磷酸化,磷酸化的 SAPK1 进一步激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)/SAPK 和 P38 调节转

7 Shi Y, Hon M, Evans RM. The peroxisome proliferator-activated receptor delta, an integrator of transcriptional repression and nuclear receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 2613 - 2618.

8 Liliane M, Beatrice D, Wahli W. Peroxisome-proliferator-activated receptor beta/delta: emerging roles for a previously neglected third family member. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14: 129 - 135.

9 Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N, et al. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 5114 - 5127.

10 Tan NS, Michalik L, Noy N, et al. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev*, 2001, 15: 3263 - 3277.

11 Schmuth M, Haqq CM, Cairns WJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- β/δ stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2004, 122: 971 - 983.

12 Tan NS, Michalik L, Di-Poi N, et al. Essential role of Smad3 in the inhibition of inflammation-induced PPARbeta/delta. *EMBO J*, 2004, 23: 4211 - 4221.

13 Michalik L, Desvergne B, Tan NS, et al. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta mutant mice. *J Cell Biol*, 2001, 154: 799 - 814.

14 Planavila A, Laguna JC, Vazquez-Carrera M. Nuclear factor-kB activation leads to down-regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy. *J Biol Chem*, 2005, 280: 17464 - 17471.

15 Di-Poi N, Michalik L, Tan NS, et al. The anti-apoptotic role of PPARbeta contributes to efficient skin wound healing. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 85: 257 - 265.

16 Di-Poi N, Michalik L, Desvergne B, et al. Functions of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) in skin homeostasis. *Lipids*, 2004, 9: 1093 - 1099.

17 Di-Poi N, Tan NS, Michalik L, et al. Antiapoptotic role of PPARbeta in keratinocytes via transcriptional control of the Akt1 signaling pathway. *Mol Cell*, 2002, 10: 721 - 733.

18 Grose R, Hutter C, Bloch W, et al. A crucial role of beta 1 integrins for keratinocyte migration in vitro and during cutaneous wound repair. *Development*, 2002, 129: 2303 - 2315.

19 Tan NS, Michalik L, Desvergne B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-beta as a target for wound healing drugs: what is possible? *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4: 523 - 530.

20 Tan NS, Michalik L, Desvergne B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta as a target for wound healing drugs. *Expert Opin Ther Targets*, 2004, 8: 39 - 48.

(收稿日期: 2005-01-31)

(本文编辑: 赵敏)

· 病例报告 ·

银屑病患者烫伤二例

张军 王凌峰 王宏 路玮

例 1 男, 53 岁, 患银屑病 10 年, 病灶集中于双下肢, 以角化不全病变为主。左足被热水烫伤 1.0%, 其中浅 II 度 0.5%、深 II 度 0.5% TBSA, 足部多处散在的银屑病皮损亦被烫伤, 伤后 1 h 来笔者单位就诊。立即以冷水冲洗创面 10 min, 低位引流水泡液, 保留疱皮, 碘伏纱布外敷后加压包扎。伤后 3 d, 水泡液部分被吸收, 银屑病皮损区烫伤部位水泡内均有血性渗液, 疱皮开窗探查见皮损烫伤区基底脆弱易出血、颜色较周围艳红、边界清楚, 继续以碘伏纱布包扎。伤后 6 d, 大部分疱液已被吸收, 银屑病皮损区痂皮下可见明显黑色淤斑, 而疱液吸收情况与周围正常皮肤烫伤区相同。大部分浅 II 度创面于伤后 8 ~ 10 d 愈合。原银屑病皮损区呈粉红色斑片状, 突出于周围皮肤, 皮损形态仍存在。深 II 度创面痂皮较早溶解, 清除痂皮后包扎治疗, 伤后 27 d 愈合形成瘢痕, 原银屑病皮损消失。患者出院 3 个月后随访, 见原深 II 度创面愈合区瘢痕充血现象消失, 瘢痕处无银屑病皮损, 浅 II 度愈合区可见银屑病皮损。

例 2 男, 37 岁, 患银屑病 6 年, 皮损集中于双上肢肘关节处。右上肢被铁水烫伤, 面积 0.5% TBSA, 深 II 度。银屑病皮损区因被烧伤, 表皮剥脱, 基底艳红有出血。早期清创后以碘伏纱布包扎, 伤后 3 d 创面结痂, 外涂磺胺嘧啶银治疗。伤后 16 d 痂皮溶解, 继续采用包扎治疗。伤后 24 d 创面愈合, 愈合区充血呈紫红色。患者出院 2 个月后随访, 原

银屑病皮损区瘢痕增生, 未再见银屑病皮损。

讨论 银屑病为全身性的皮肤病, 至今病因不清^[1]。银屑病皮损区烧伤较为少见, 本组两例患者创面有以下特点: (1) 银屑病皮损区创面基底脆弱易出血, 有血性渗液。(2) 浅 II 度烧伤创面愈合后银屑病皮损仍存在, 深 II 度烧伤创面愈合后形成瘢痕, 银屑病皮损消失。(3) 银屑病皮损区烧伤创面愈合过程与正常皮肤烧伤一致, 未出现延迟愈合。由于银屑病病变范围局限于表皮和真皮乳头层^[2], 浅 II 度烧伤后, 银屑病皮损区的病变细胞尚有部分存活, 这部分病变细胞参与了创面的修复, 且修复的能力与正常皮肤细胞相似。所以, 临床上银屑病皮损区与正常皮肤区的烧伤创面同时愈合, 原银屑病皮损仍然存在。深 II 度烧伤后, 银屑病皮损区的病变细胞全部坏死, 创面愈合后形成瘢痕, 所以原有银屑病皮损消失。银屑病仅表现为皮肤组织角化不全, 部分表皮细胞和真皮细胞并无改变, 创面具备愈合的条件。通过对以上两例的观察, 笔者认为银屑病皮损区烧伤创面的治疗可按正常皮肤烧伤创面处理。

参 考 文 献

1 魏双平, 四荣联, 张晓光, 等. 银屑病发病因素的 Logistic 回归分析. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37: 665 - 666.

2 方光起, 郑增强, 程兵, 等. 应用银屑病微粒皮移植治愈大面积烧伤一例. *中华烧伤杂志*, 2002, 18: 165.

(收稿日期: 2005-06-22)

(本文编辑: 赵敏)

作者单位: 014010 包头, 内蒙古医学院第三附属医院烧伤科