

慢性难愈性创面的形成机制及治疗进展

刘 强(综述), 邵家松(审校)

作者单位: 541004 广西, 桂林医学院(刘 强); 541001 广西, 桂林医学院附属医院整形外科(邵家松)

作者简介: 刘 强(1984-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 医学整形。E-mail: liuqiangho@163.com

通讯作者: 邵家松(1967-), 男, 医学硕士, 硕士研究生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: 整形美容。E-mail: shaol126@126.com

[摘要] 慢性难愈性创面治愈难且常伴随功能的丧失, 极大地降低了患者的生活质量, 加重了患者的医疗负担, 是创面修复领域亟待解决的难题。近年来, 随着基础研究的不断深入以及新的治疗措施的应用和成熟, 慢性难愈性创面的治疗水平逐步提高。该文就慢性难愈性创面的形成机制及治疗进展进行综述。

[关键词] 创面修复; 慢性难愈性创面; 细胞因子; 干细胞; 基因治疗

[中图分类号] R 62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)09-0917-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.09.31

Chronic wound: pathogenesis and current treatments LIU Qiang, SHAO Jia-Song. Guilin Medical College, Guangxi 541004, China

[Abstract] Chronic wound has very complicated pathogenesis and is difficult to treat. In particular, chronic wounds often lead to loss of functional ability, increase pain and reduce quality of life, and can be a burden of medical care. This situation has been improving owing to the progress in wound healing research and the clinical application of new techniques. This paper focuses on the progress of its pathogenesis and treatment in chronic wound.

[Key words] Wound healing; Chronic wound; Cytokines; Stem cells; Gene therapy

皮肤具有抵抗摩擦、防止散热、储备能量、防止体液外渗和化学物质内侵及抵御外来冲击等功能, 因此皮肤损伤后的创面修复意义重大。创面修复主要包括炎症反应、细胞增殖、组织重塑三个阶段, 各阶段相互交叉、相互影响, 炎症介质、修复细胞、细胞外基质及生物学信号等高度协调参与创面修复。

1 慢性难愈性创面的定义及成因

慢性难愈性创面是指创面在各种内外因素作用下不能通过正常的愈合进程达到解剖和功能上的完整, 从而进入一种病理性炎症反应状态, 最终导致经久难愈^[1]。凡是影响创面修复的因素都可能导致愈合过程不能以正常的生物学步骤有序进行, 使得创面长期不愈。究其原因可以分为两大类: 一类是创面感染后, 免疫细胞异常激活, 大量炎性因子、蛋白水解酶和活性氧簇被释放出来, 创面处于一种过度炎症反应状态而使表皮及肉芽组织长期无法形成。另一类是创面因缺血缺氧, 使胶原蛋白合成减少, 同时大量细胞生长因子被异常激活的基质金属蛋白酶降解, 使得成纤维细胞、表皮细胞等的增殖和迁移受限, 导致创面不愈^[2]。

2 慢性难愈性创面的形成机制

慢性难愈性创面的形成机制复杂, 本文着重从细胞因子、基质金属蛋白酶(MMPs)、一氧化氮(NO)、活性氧、细菌生物膜和伤口电场几个方面进行综述。

2.1 细胞因子 细胞因子主要是由免疫细胞、血小板、组织细胞等分泌, 通过与细胞特异的膜受体结合介导细胞与细胞间或细胞与基质间的相互作用参与创面修复。

2.1.1 碱性成纤维生长因子(bFGF) bFGF 主要由巨噬细胞、内皮细胞和血小板等分泌, 对多种组织来源的细胞具有促分裂与生长维持等作用。bFGF 既能促进成纤维细胞增殖、胶原分泌、肉芽组织基质合成, 还能与细胞外基质及其他细胞相互影响产生收缩力, 促进伤口闭合。另外, bFGF 还能刺激新生血管内皮细胞的增殖和迁移进而促进肉芽组织形成。研究表明外源性 bFGF 通过细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路激活 c-fos 介导血管内皮细胞的迁移活性, 使肉芽组织中血管形成能力增强, 有助于加速创面愈合^[3]。付小兵等^[4]研究发现 bFGF 在慢性溃疡创面并未减少, 反而增多, 故认为愈合延迟可

能与 bFGF 活性改变或 bFGF 与其受体间信号传导障碍有关。

2.1.2 血管内皮细胞生长因子(VEGF) VEGF 最初在肿瘤细胞中被发现。毛细血管生成早期,内源性 VEGF 基因在毛细血管内皮细胞胞质内表达增加,能明显促进内皮细胞增殖和血管形成。此外,VEGF 还能使毛细血管通透性增加,为成纤维细胞的增殖和胶原合成提供丰富的营养物质,进一步加速肉芽组织生成。Howdieshell 等^[5] 抗体中和实验证明 VEGF 的缺失严重阻碍了难愈性溃疡创面处的血管新生。燕晓宇等^[6] 研究证实利用低能量体外震波治疗糖尿病大鼠慢性创面模型后,创面 VEGF 表达时间和强度都明显延长,对创面愈合产生积极影响。

2.1.3 血小板源性生长因子(PDGF) PDGF 由巨噬细胞、血小板、血管内皮细胞等合成,PDGF-BB 生物活性最强,它能够通过促进与伤口修复有关的细胞化学触觉补强及细胞增殖,加强肉芽组织的形成,促进伤口愈合。PDGF 能够诱导成纤维细胞再生,刺激其分化并诱导分泌其他细胞因子,促进细胞基质成分(胶原、透明质酸等)的合成、分泌^[7],还能在体内激活巨噬细胞合成 bFGF 和转化生长因子(TGF)来诱导血管增生从而加速伤口愈合。曹卫红等^[8] 研究发现,在急性放射性小鼠皮肤溃疡内 PDGF-A 及 PDGFR- α 表达明显减弱,可能是创面难愈的机制之一。

2.1.4 转化生长因子- β (TGF- β) TGF- β 由淋巴细胞、单核/巨噬细胞、血小板等合成并释放。TGF- β 既能促进成纤维细胞分裂增殖,刺激胶原、纤维粘连蛋白及结缔组织生长因子生成,并通过合成和提高蛋白酶抑制剂水平阻止细胞外基质降解来促进创面修复。而在 TGF- β 的多个亚型中,TGF- β 1 被认为在创面愈合中起着重要调控作用,它能促进成纤维细胞合成大量 I、III 型胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白等。Brown 等^[9] 将小鼠 TGF- β 1 基因敲除后,小鼠的血管新生、胶原沉积和表皮再生能力减弱,最终导致创面迁延不愈。

2.1.5 表皮生长因子(EGF) EGF 主要来源于单核-巨噬细胞,通过与表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等表面的特异受体结合并刺激其分裂增殖,促进肉芽组织形成及伤口的再上皮化,加速创面愈合。Hong 等^[10] 通过局部应用 EGF 结合早期包扎治疗慢性糖尿病足部创面有明显疗效。付小兵等^[11] 研究发现,EGF 可诱导表皮干细胞快速定向分化,促进

损伤皮肤的再生,加速创面上皮化。

2.2 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs 主要由中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等分泌合成。在难愈性创面早期的炎性浸润阶段,炎性细胞等分泌的 MMPs 能为自身和修复细胞的迁移清除障碍;而在重塑期,MMPs 的过度激活导致 MMPs 与其抑制剂(TIMPs)的失衡,严重影响了胶原合成,使创面难以愈合。研究发现在人难愈性创面中 MMPs 浓度增高,TIMPs 的水平却发生下降,而在降低静脉淤血性溃疡中的 MMPs 后,创面愈合速度加快^[12],可见 MMPs 与其抑制剂 TIMPs 的失衡也是慢性难愈性创面的形成机制之一。

2.3 一氧化氮(NO)和活性氧 NO 是精氨酸的胍基氮原子经一氧化氮合酶氧化而合成,有三种独立的亚型:神经型(nNOS)、内皮型(eNOS)和诱导型(iNOS),能诱导成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞等增殖分化,具有调节细胞因子活性、促进血管形成、参与基质重塑等作用。皮肤组织主要表达 eNOS,NO 代谢平衡主要由 eNOS 维持,增加细胞或组织中 eNOS 的蛋白表达水平或酶活性可提高 NO 水平并促进创面愈合。活性氧在创面微环境中具有重要的生理学功能,可有炎症细胞释放,具有杀菌、信号传导、调节炎症等作用,参与机体防御机制。但是在病理情况下,促氧化剂和抗氧化剂平衡失调,以 O_2^- 为主的活性氧类大量生成,直接与细胞脂质、蛋白质和 DNA 发生反应,导致细胞损害和死亡。对于创面而言,活性氧还会导致修复细胞的增殖、迁移能力下降、细胞外基质合成障碍,影响创面愈合。

2.4 细菌生物膜 细菌生物膜是细菌及其产物、坏死组织、细胞外基质等包埋于创面形成的一种膜性结构。细菌生物膜能够保护其中的细菌免于抗生素对它们的杀灭作用。研究表明细菌生物膜对于慢性创面作用比较明显,当膜中细菌达到一定程度,就会对创面愈合起到决定作用^[13]。因此,及时破坏并消除创面表面的细菌生物膜对于难愈创面的治愈具有积极作用。临床研究发现应用枸橼酸钠能通过降低留置导管创面游离钙、镁离子的含量来影响细菌生物膜的形成,对于预防创面生物膜感染效果很好^[14]。

2.5 电场 表皮损伤后,伤口与正常皮肤之间形成侧方电场。细胞具有趋电性,能够感受电场进行迁移参与创面修复,成肌细胞、表皮细胞、成纤维细胞等向负极迁移,血液细胞、白细胞、巨嗜细胞等向正极移动。慢性难愈性创面中的电场往往存在异常,

趋于衰竭,所以容易发生创面愈合困难。因此,模拟生物电场弥补伤口电流,能够促进创面愈合。实验证实脉冲电磁场可以通过上调成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)介导的血管形成加速糖尿病溃疡的愈合^[15]。

3 慢性难愈性创面的治疗

近年来,慢性难愈性创面在物理治疗、手术治疗、中医药物治疗等基础上,一些新的治疗方法和技术也逐渐应用和成熟。

3.1 封闭负压引流技术(VAC) VAC 是指将连接特制真空负压泵的引流管置于创面,并用纱布或聚亚胺酯海绵包裹,然后用透明贴膜封闭创面,利用负压环境进行治疗。利用 VAC 技术能通过显著增加创面和创周血流量,消除水肿和炎症,去除细菌来促进修复细胞增殖和肉芽形成,能双向调节细胞外基质如 MMPs 和透明质酸水平,抑制细胞外基质降解,去除细胞移行阻力。胡祥等^[16]报道,采用 VAC 技术能使大量的血液涌向创口,明显促进创面血管化,缩短创面愈合时间。

3.2 干细胞治疗技术 干细胞具有多向分化潜能,能在不同诱导条件下分化成软骨、脂肪、血管内皮、神经、皮肤等多种细胞,还能分泌大量细胞因子,有研究表明骨髓间充质干细胞在创面组织中可以分泌 TGF- β 1、VEGF、ECF、FGF 等参与创面修复,也可以作为基因载体修复创面^[17]。Kim 等^[18]应用脐血源内皮祖细胞体外培养分泌因子治疗糖尿病足和慢性下肢缺血动物模型,结果显示分泌因子与移植细胞在促进血管新生、肉芽组织形成和创面愈合速度方面效果相同。随着对干细胞研究的不断深入,研究者发现移植干细胞分化成组织细胞的几率很低且移植后存活时间很短,因此干细胞可能通过旁分泌作用在难愈性创面愈合中发挥主要作用。

3.3 组织工程技术 组织工程技术是指将活组织中分离的功能细胞进行体外培养扩增,搭载于支架材料后,移植到损伤部位,最后形成所需要的组织或器官。在组织工程皮肤中,复合皮因修复效果较好应用较多。目前,复合材料和生物衍生物成为组织工程支架材料研究的两大趋势,而成体干细胞也越来越多地应用到组织工程当中。鞠晓军等^[19]研究发现,利用人脱细胞羊膜复合脂肪源性干细胞修复大鼠全层皮肤缺损后有良好的促愈合作用。钟清玲等^[20]采用羊膜负载表皮干细胞移植于糖尿病大鼠创面后可有效促进创面愈合。

3.4 基因治疗技术 基因治疗技术是将有治疗作

用的基因应用基因导入技术,如脂质体技术、病毒载体系统、微粒种植技术、基因枪技术等引入创伤部位,在原位表达产生因子以达到治疗难愈性创面的目的。Rajagopalan 等^[21]应用腺病毒载体单次局部肌注方法对 34 例严重肢体缺血患者进行了对照研究,1 年后,43.8% 的患者休息痛完全缓解,27.8% 溃疡完全愈合。目前,对基因治疗的研究多数还处于基础和动物试验阶段,其安全性和有效性等尚需进一步验证。

慢性难愈性创面的形成机制错综复杂,而新的治疗技术和方法也有待进一步完善和成熟,希望通过我们的不断努力能尽快为广大患者带来福音。

参考文献

- 1 Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen Pø, et al. Why chronic wounds will not heal :a novel hypothesis[J]. Wound Repair Regen, 2008, 16(1):2-10.
- 2 Volk SW. Mesenchymal stem cells in ischemic wound healing[J]. Advances In Wound Care, 2010, 1:471-476.
- 3 程 飏, 付小兵, 盛志勇, 等. 外源性 bFGF 对深 II 度烫伤大鼠创面血管内皮细胞增殖与迁移的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2004, 18(3):200-204.
- 4 付小兵, 孙同柱, 杨银辉, 等. 碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子- β 在溃疡与增生性瘢痕组织中的表达及其对创面修复的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2000, 14(5):271-274.
- 5 Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation[J]. J Surg Res, 2001, 96(2):173-182.
- 6 燕晓宇, 杨 光, 成 亮, 等. 低能量体外震波对糖尿病慢性创面模型血管新生和血管内皮细胞生长因子表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(15):2745-2749.
- 7 Farhadi MR, Capelle HH, Erber R, et al. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor signaling: effects on the angiogenesis, microcirculation, and growth of orthotopic malignant gliomas[J]. J Neurosurg, 2005, 102(2):363-370.
- 8 曹卫红, 柴家科, 杨志祥, 等. 急性放射性皮肤溃疡中血小板源性生长因子及其受体的表达[J]. 中华烧伤杂志, 2005, 21(5):359-362.
- 9 Brown RL, Ormsby I, Doetschman TC, et al. Wound healing in the transforming growth factor-beta-deficient mouse[J]. Wound Repair Regen, 1995, 3(1):25-36.
- 10 Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor(EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers[J]. Ann Plast Surg, 2006, 56(4):394-398.
- 11 付小兵, 孙晓庆, 孙同柱, 等. 表皮细胞生长因子通过诱导皮肤干细胞分化加速创表皮再生的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(1):31-35.
- 12 Xu J, Clark RA, Parks WC. p38 mitogen-activated kinase is a bi-directional regulator of human fibroblast collagenase-1 induction by

- three-dimensional collagen lattices [J]. *Biochem J*, 2001, 355 (Pt 2): 437 - 447.
- 13 付小兵. 细菌生物膜形成与慢性难愈合创面发生[J]. *创伤外科杂志*, 2008, 10(5): 416 - 417.
- 14 Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, et al. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(2): 471 - 476.
- 15 Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, et al. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121 (1): 130 - 141.
- 16 胡 祥, 余国荣, 刘兴邦, 等. 封闭负压引流技术对创面血管化的影响[J]. *医学新知杂志*, 2008, 18(4): 211 - 212.
- 17 Liu Y, Dulchavsky DS, Gao X, et al. Wound repair by bone marrow stromal cells through growth factor production [J]. *J Surg Res*, 2006, 136(2): 336 - 341.
- 18 Kim JY, Song SH, Kim KL, et al. Human cord blood-derived endothelial progenitor cells and their conditioned media exhibit therapeutic equivalence for diabetic wound healing [J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(12): 1635 - 1644.
- 19 鞠晓军, 潘 锋, 柏树令, 等. 人脱细胞羊膜复合脂肪源性干细胞修复大鼠全层皮肤缺损的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(2): 143 - 149.
- 20 钟清玲, 刘德伍, 刘繁荣, 等. 羊膜负载表皮干细胞促进糖尿病大鼠创面的愈合[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (32): 6010 - 6014.
- 21 Rajagopalan S, Olin J, Deitcher S, et al. Use of a constitutively active hypoxia-inducible factor-1 alpha transgene as a therapeutic strategy in no-option critical limb ischemia patients: phase I dose-escalation experience [J]. *Circulation*, 2007, 115 (10): 1234 - 1243.
- [收稿日期 2013-03-21][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

新进展综述

女性盆底功能障碍性疾病治疗进展

吴月莲, 林海燕(综述), 赵仁峰(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科

作者简介: 吴月莲(1970-), 女, 研究生, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科内分泌及盆底功能障碍性疾病的诊治。E-mail: malijuli1997.02.28@163.com

[摘要] 女性盆底功能障碍性疾病(FPPD)是中老年女性常见病之一, 影响病人的生活与人际交往, 使其产生各种身心障碍。该文综述近几十年来治疗 FPPD 的临床研究进展。

[关键词] 盆底功能障碍; 治疗; 进展; 综述

[中图分类号] R 711.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2013)09-0920-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.09.32

The advance in the treatment of female pelvic floor dysfunction WU Yue-lian, LIN Hai-yan, ZHAO Ren-feng.
Department of Obstetrics and Gynaecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Female pelvic floor dysfunction(FPPD) is one of the ordinary diseases in aged women. The disease has a severe influence upon the life and intercourse of the patients. The clinical advance in treatment on FPPD was reviewed in this paper.

[Key words] Pelvic floor dysfunction; Treatment; Advance; Review

女性盆底功能障碍性疾病(female pelvic floor dysfunction, FPPD)是以尿失禁(urinary incontinence, UI)、盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)、慢性盆腔疼痛(chronic pelvic pain)以及性功能障碍(sexu-

al dysfunction)等为主要疾病的一组妇科疾病^[1], 是一直困扰中老年妇女的疾病之一, 也常因治疗效果不尽人意而让妇科医师感到困扰。国内资料报道, FPPD 发病率在正常妇女中约为 10% ~ 15%^[2], 而且