

本文引用:李子虎,吕大伦.增生性瘢痕的发生机制及治疗进展[J].新乡医学院学报,2015,32(4):370-373.

【综述】

增生性瘢痕的发生机制及治疗进展

李子虎, 吕大伦

(皖南医学院弋矶山医院烧伤整形外科,安徽 芜湖 241000)

摘要: 增生性瘢痕是外伤、烧伤和手术后面临的一个重要临床问题,是由于组织修复和再生机制失调导致创面愈合过程中组织的异常纤维化所致,会引起持久的功能缺失和外形毁损。对于增生性瘢痕形成的机制尚未阐明,且无特别有效的治疗方法。本文就增生性瘢痕发生机制和临床治疗的新进展加以综述,以便临床医生能更好地理解该疾病并选择适当的治疗方式。

关键词: 增生性瘢痕;烧伤/外科学;机制;治疗

中图分类号: R64 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0370-04

增生性瘢痕是烧伤、外伤和术后常见问题,尤其头颈部区域的变化会对患者的心理和生理产生严重影响^[1]。增生性瘢痕组织是皮肤外伤后组织严密控制的修复机制失调所致^[2],是由皮肤组织的成纤维细胞增殖,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白特别是胶原蛋白过度沉积,并经过长期的炎症和纤维化而形成^[3],其特点是突出皮肤表面但不向周围组织扩散^[4]。本文就增生性瘢痕的发生机制和治疗研究进展加以综述。

1 增生性瘢痕的发生机制

1.1 个体因素是瘢痕形成的独立因素 增生性瘢痕与遗传有关,有一定家族遗传倾向,黑色人种较白色人种发生率高^[5],有报道1例Turner综合征患者在接受重组人生长激素治疗时发生增生性瘢痕形成^[6]。增生性瘢痕的发生与损伤因素和程度有关,其发生于30%~70%的烧伤患者,美国印第安人/阿拉斯加土著居民的面部烧伤面积达到7%是增生性瘢痕的独立因素,其原因可能与p27Kip1基因的变体单核苷酸多态性的等位基因突变有关,其突变率高达40%^[7],高血压也是引起增生性瘢痕的因素^[8]。

1.2 成纤维细胞与增生性瘢痕 成纤维细胞是创面愈合的重要细胞,但其与增生性瘢痕的形成有密切关系,其增殖与凋亡失衡是瘢痕形成的细胞学基础^[9],因此成纤维细胞成为抑制瘢痕形成的重要靶点。增生性瘢痕组织和初级的增生性瘢痕的成纤维

细胞以白细胞介素(interleukin, IL)-10受体和纤维化标志物高表达为特点。当IL-10诱导丝/苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)(也被称为蛋白激酶B)和转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription3, STAT3)信号通路的磷酸化后,初级增生性瘢痕组织表达IL-10受体。一种能阻断三磷酸酰肌醇蛋白激酶细胞信号传导通路的蛋白激酶抑制剂LY294002能阻断AKT和STAT磷酸化,也可上调I型和III型胶原蛋白和肌动蛋白 α (smooth muscle aorta α , α -SMA)来抑制增生性瘢痕成纤维细胞的纤维化。同样,IL-10受体也可减少STAT3/AKT磷酸化和阻止IL-10介导的增生性瘢痕成纤维细胞的纤维化^[10]。有研究表明,微小核糖核酸(MicroRNA)-21通过人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)/胞内磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/AKT信号旁路调整人端粒酶反转录酶的表达,作用的靶点是PTEN,可控制增生性瘢痕成纤维细胞生长^[11]。Li等^[12]发现瘢痕组织中MicroRNA-200b较正常皮肤下调,并发现MicroRNA-200b通过调控增生性瘢痕胶原蛋白1、3及纤维蛋白表达和转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/ α -SMA信号来调节成纤维细胞的增殖和凋亡,调控增生性瘢痕的形成。随着研究的深入,MicroRNA或许会成为治疗增生性瘢痕的新靶点。

1.3 细胞因子与增生性瘢痕 与增生性瘢痕形成相关的细胞因子成为研究热点,不同细胞因子作用于不同的信号通路来影响增生性瘢痕形成。TGF- β 、整合素与增生性瘢痕形成有密切关系,TGF- β 通路和整合素激活是创面愈合的关键,它们可激活整合素链激酶和局部黏着斑激酶(focal adhesion ki-

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.04.024

收稿日期:2014-11-17

作者简介:李子虎(1986-),男,山西翼城人,硕士研究生在读,研究方向:烧伤整形外科。

通信作者:吕大伦(1967-),男,安徽六安人,硕士,主任医师,副教授,研究方向:烧伤整形外科;E-mail:ldl0776@126.com。

nase, FAK), 这2种细胞蛋白酶参与成纤维细胞和肌成纤维细胞的再生和更新。整合素链激酶和FAK是肌成纤维细胞再生所必需的,但会导致ECM过度沉积^[13]。研究表明TGF- β R的表达可促进创面愈合,而TGF- β 表达可抑制增生性瘢痕形成^[14]。Wang等^[15]研究发现,TRAP-1样蛋白(TRAP-1-like-protein, TLP)可通过调节Smad3和Smad2通路来调节磷酸化,促进成纤维细胞胶原合成,并促进伤口愈合和瘢痕形成,提示TLP可能成为治疗增生性瘢痕的新靶点。Hu等^[16]发现整合素 α v β 3可作用于结缔组织生长因子信号来促进纤维化。Yoshimoto等^[17]发现胰岛素样生长因子-1受体在瘢痕疙瘩的成纤维细胞中过度表达。然而Hu等^[18]研究表明,胰岛素样生长因子-1受体在增生性瘢痕早期的成纤维细胞中过度表达,但在成熟的增生性瘢痕、瘢痕疙瘩和正常皮肤中并无表达。肿瘤坏死因子联合PLVX-TRADD-EGFP慢转染病毒通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡,抑制增生性瘢痕形成^[19],内皮抑素可促进细胞凋亡和抑制纤维细胞生长因子来控制胶原的产生和成纤维细胞的增殖^[20]。研究发现STAT3和IL-6通过介导ECM和成纤维细胞的增殖促进增生性瘢痕中成纤维细胞的增生,可作为治疗增生性瘢痕的新靶点^[21]。

1.4 增生性瘢痕的基因相关性 Sp1基因表达的Sp1蛋白可以刺激胶原蛋白的合成,并能通过TGF- β 通路促进纤维细胞的增殖^[22],研究表明p53基因缺失的小鼠创伤后瘢痕形成和细胞密度明显增加^[23],HOXA9基因的表达通过诱导干细胞分泌血管内皮生长因子调节增生性瘢痕毛细血管的形成,来调节增生性瘢痕的形成^[24]。

1.5 对增生性瘢痕及其发生机制研究中遇到的挑战 在增生性瘢痕发生机制研究中使用的方法有:(1)通过不同外伤作用于动物,使动物产生增生性瘢痕,制备增生性瘢痕动物模型,如裸鼠模型、兔耳模型、雌性杜洛克猪模型等;(2)将人类瘢痕组织移植到适当的动物模型上;(3)通过组织工程生产的瘢痕组织移植到无胸腺小鼠上;(4)通过细胞和组织培养来研究增生性瘢痕^[25]。这些动物模型的局限是在生理和免疫上与人类有很大不同,导致动物模型对人类瘢痕组织的研究存在一定局限性。一些研究是在体外进行细胞培养,来简单地代表机体产生的瘢痕组织,但体外培养无法完全反映人类机体内复杂的反应和内环境^[26]。合适的增生性瘢痕动物模型的建立是目前增生性瘢痕形成机制研究中遇到的最大难题。

2 增生性瘢痕的预防和治疗

2.1 弹力衣压迫治疗 弹力衣主要用于预防烧伤后大面积瘢痕形成,早期应用弹力衣可减少瘢痕形成,其机制是机械压力可以降低增生性瘢痕的血液供应,明显降低瘢痕成纤维细胞生长,并通过降低TGF- β 1分泌,抑制成纤维细胞的活性和增殖,降低胶原纤维的沉积^[27]。尽管其治疗增生性瘢痕取得了良好的效果,但是也有报道其会导致过热、瘙痒、起泡、伤口破裂、骨骼生长异常等不良反应的发生,另外弹力衣在炎热和潮湿的气候下会使患者非常不舒服^[28],这些不良反应以及昂贵的价格导致患者对于弹力衣治疗依从性差,无法达到良好的治疗效果。

2.2 聚硅酮治疗 聚硅酮应用于增生性瘢痕的治疗约有20a,目前用于临床的有硅凝胶、硅油、硅橡胶,其中硅凝胶应用最广泛,早期创面应用可减少瘢痕生长和复发,其作用机制尚未明确,可能涉及角质层的水化和闭塞,可引起TGF- β 表达明显降低,从而抑制瘢痕成纤维细胞形成^[29],是一种安全有效的治疗增生性瘢痕的方法,但是O'Brien等^[30]发现硅胶膜治疗存在明显的个体差异,硅胶膜可以改善瘢痕厚度和颜色,但不同个体的治疗效果有很大偏倚。另外硅凝胶可引起皮肤过敏反应,无法在创面较好固定也影响治疗效果。

2.3 局部外用药物治疗

2.3.1 洋葱提取物和肝素凝胶 洋葱提取物中黄酮类化合物(槲皮素和山柰酚)通过抑制成纤维细胞的活动而在减少瘢痕形成中发挥作用^[31]。肝素与胶原分子有强烈的相互作用,诱导较厚的纤维变成成熟的纤维组织,也促进分子间链合蛋白形成,这样可加速瘢痕组织的成熟,使创面的瘢痕变平变软^[32]。有研究表明,早期手术瘢痕处应用洋葱提取物可以减少瘢痕的高度和症状,但是在瘢痕的发红、柔韧性和整体外观上无明显作用^[33]。

2.3.2 钙离子通道阻滞剂 最常用的是维拉帕米,外用维拉帕米能抑制成纤维细胞形成,并能减少ECM合成,进而降低瘢痕组织内的胶原含量,导致瘢痕萎缩,从而调控和避免瘢痕的形成,一项随机对照试验表明外用维拉帕米治疗术后增生性瘢痕较对照组效果明显,患者满意度高达80%^[34]。

2.3.3 咪喹莫特 咪喹莫特是一种免疫调节剂,能有效抑制成纤维细胞增殖和I、III型胶原蛋白产生而抑制瘢痕组织形成。闫伦等^[35]研究发现,咪喹莫特处理的增生性瘢痕组织色泽淡红,质稍硬,增生程度较对照组明显减轻,其能通过降低增生性瘢痕的IL-4和增高干扰素- γ 表达抑制增生性瘢痕形成。

2.3.4 其他外用药物 其他外用药物如氟氢缩松、丙酸氯倍他索和他克莫司等,只有少量的实验研究和临床研究,临床效果不确切,有待进一步研究。

2.4 局部糖皮质激素注射治疗 糖皮质激素是临床药物治疗增生性瘢痕的首选,局部注射可使瘢痕组织变软变平,颜色逐渐接近周围皮肤颜色,并可缓解创面痒、痛,其机制可能是通过降低瘢痕的高免疫应答状态而起抗瘢痕作用。有学者用 578 nm 氯化铜激光联合糖皮质激素局部注射,可以减少注射局部毛细血管扩张的不良反应并减少瘢痕毛细血管数量^[36]。

2.5 激光疗法 激光一直用于治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,激光脉冲染料激光在 585 nm 和 595 nm 波长可用于增生性瘢痕的治疗,在瘢痕形成早期使用可选择性攻击增生性瘢痕的血管,减少增生性瘢痕的血供,进而产生低氧血症,来降低瘢痕增生形成。可调脉宽倍频 Nd:YAG 激光的作用机制和激光脉冲染料激光的治疗机制相同,但其作用深度较激光脉冲染料激光深,它可治疗很厚的增生性瘢痕,然而其效果有限。CO₂ 激光因术后不良反应多、复发率高,一般不建议使用^[37]。有学者采用点阵 CO₂ 激光治疗痤疮瘢痕起到了很好效果,9 例痤疮瘢痕患者中有 7 例表示对治疗效果满意^[38]。

2.6 手术疗法 增生性瘢痕在 3~6 个月期间其大小迅速增加,然后是一个静态期,瘢痕成熟至少需要 1 a 时间,在成熟期间瘢痕不需做任何处理会逐渐变平、变软,不必手术,因此手术方法多采用皮瓣、皮片修复技术治疗面积较小的瘢痕和烧伤后影响功能的挛缩性瘢痕。最常见的是烧伤后肩肘关节、膝关节瘢痕挛缩影响功能,需要做 Z 字皮瓣或 V-Y 成形术进行瘢痕松解,瘢痕松解术后常需要皮肤移植^[39]。此外采用脱细胞真皮复合植皮和负压疗法可减少瘢痕松解术的术后并发症。

2.7 中医药治疗 中医药治疗增生性瘢痕有悠久的历史,目前主要集中在单味药物或重要提取物的研究,而且以体外研究为主,但由于其提取方法的局限,无法获得纯正的提取物,应用于临床的药物很少,仅仅以药物作用于裸鼠等动物模型上来获取生物学信息,其作用效果难以评价^[40]。He 等^[41]发现姜黄素、复方黄芪和丹参能预防创面增生性瘢痕的形成,其机制可能为通过作用于 TGF- β /Smad 通路抑制成纤维细胞的增殖和胶原的合成。

2.8 干扰素治疗 α 、 β 、 γ -干扰素可抑制成纤维细胞增殖,增加胶原裂解,降低胶原合成,特别是 α 和 β 干扰素能作用于细胞中的 mRNA,降低 TGF- β 水平,抑制 I、III 型胶原蛋白的形成,预防增生性瘢痕

形成^[42]。

2.9 光动力疗法 光动力疗法是一种联合应用 5-氨基酮戊酸及相应光源,通过光动力学反应选择性破坏病变组织的全新技术,Li 等^[43]用光动力疗法作用于 5 例增生性瘢痕手术切除患者的增生性瘢痕样本,发现其可使增生性瘢痕中的成纤维细胞凋亡,或许光动力疗法会成为治疗增生性瘢痕的新路径。

3 展望

对于增生性瘢痕更有效的治疗依赖于对其机制的进一步研究,适当的增生性瘢痕模型的建立是其机制研究的瓶颈,同时制约了增生性瘢痕治疗的研究,因此,在适当模型建立基础上,从细胞水平、分子水平、基因水平进行研究和探索将有利于对创面愈合和增生性瘢痕形成机制的认识,并促进增生性瘢痕的治疗。中医药治疗增生性瘢痕有悠久历史,用科学方法去研究中医药对增生性瘢痕防治的作用,或许可以给增生性瘢痕研究和治疗带来新思路。

参考文献:

- [1] Occeleston N L, O'Kane S, Goldspink N, et al. New therapeutics for the prevention and reduction of scarring[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(21): 973-981.
- [2] Aarabi S, Longaker M T, Gurtner G C. Hypertrophic scar formation following burns and trauma; new approaches to treatment[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(9): e234.
- [3] Anzarut A, Olson J, Singh P, et al. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2009, 62(1): 77-84.
- [4] English R S, Shenefelt P D. Keloids and hypertrophic scars[J]. *Dermatol Surg*, 1999, 25(8): 631-638.
- [5] Falto-Aizpurua L, Griffith R D, Nouri K. Cells to surgery quiz: July 2014. Hypertrophic scar[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): e3.
- [6] Kędzia A, Pawlaczyk M, Petriczko E. Hypertrophic scars in a patient with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014, 31(2): 117-120.
- [7] Thompson C M, Hocking A M, Honari S, et al. Genetic risk factors for hypertrophic scar development[J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(5): 477-482.
- [8] Huang C, Ogawa R. The link between hypertension and pathological scarring: does hypertension cause or promote keloid and hypertrophic scar pathogenesis[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(4): 462-466.
- [9] Sarrazy V, Billet F, Micallef L, et al. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(suppl 1): s10-s15.
- [10] Shi J, Li J, Guan H, et al. Anti-fibrotic actions of interleukin-10 against hypertrophic scarring by activation of PI3K/AKT and STAT3 signaling pathways in scar-forming fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98228.

- [11] Zhu H Y, Li C, Bai W D, *et al.* MicroRNA-21 regulates hTERT via PTEN in hypertrophic scar fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97114.
- [12] Li P, He Q Y, Luo C Q. Overexpression of miR-200b inhibits the cell proliferation and promotes apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts *in vitro*[J]. *J Dermatol*, 2014, 41(10): 903-901.
- [13] Boo S, Dagnino L. Integrins as modulators of transforming growth factor beta signaling in dermal fibroblasts during skin regeneration after injury[J]. *Adv Wound Care*, 2013, 2(5): 238-246.
- [14] 吕大伦, 端龙胜, 陈礼新, 等. 转化生长因子- β 及其受体在不同时期增生性瘢痕组织中的表达[J]. 皖南医学院学报, 2010, 29(3): 173-175.
- [15] Wang X, Qian Y, Jin R, *et al.* Effects of TRAP-1-like protein (TLP) gene on collagen synthesis induced by TGF- β /Smad signaling in human dermal fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55899.
- [16] Hu X, Li N, Tao K, *et al.* Effects of integrin $\alpha v \beta 3$ on differentiation and collagen synthesis induced by connective tissue growth factor in human hypertrophic scar fibroblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(5): 1323-1334.
- [17] Yoshimoto H, Ishihara H, Ohtsuru A, *et al.* Overexpression of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) receptor and the invasiveness of cultured keloid fibroblasts[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(3): 883-889.
- [18] Hu Z C, Tang B, Guo D, *et al.* Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in keloid and hypertrophic scar[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(7): 822-828.
- [19] Yuan Y, Peng G, Kang X, *et al.* Effects of lentiviral vector-mediated TRADD expression on the inhibition of hypertrophic scar formation[J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(12): 1557-1566.
- [20] Ren H T, Hu H, Li Y, *et al.* Endostatin inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(3): 224-230.
- [21] Ray S, Ju X, Sun H, *et al.* The IL-6 trans-signaling-STAT3 pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(5): 1212-1220.
- [22] Deng C, Zheng J, Wan W, *et al.* Suppression of cell proliferation and collagen production in cultured human hypertrophic scar fibroblasts by Sp1 decoy oligodeoxynucleotide[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 785-790.
- [23] Gao J, Chen Y, Liao N, *et al.* Relationship between p53 gene codon-72 polymorphisms and hypertrophic scar formation following caesarean section[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1243-1246.
- [24] Cao P F, Xu Y B, Tang J M, *et al.* HOXA9 regulates angiogenesis in human hypertrophic scars; induction of VEGF secretion by epidermal stem cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 2998-3007.
- [25] Seo B F, Lee J Y, Jung S N. Models of abnormal scarring[J]. *Biomed Res Int; Epub*, 2013, 2013: 423147.
- [26] van den Broek L J, Limandjaja G C, Niessen F B, *et al.* Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(6): 382-386.
- [27] Chang L W, Deng W P, Yeong E K, *et al.* Pressure effects on the growth of human scar fibroblasts[J]. *J Burn Care Res*, 2008, 29(5): 835-841.
- [28] Karimi H, Mobayen M, Alijanpour A. Management of hypertrophic burn scar; a comparison between the efficacy of exercise-physiotherapy and pressure garment-silicone on hypertrophic scar[J]. *Asian J Sports Med*, 2013, 4(1): 70-75.
- [29] Mustoe T A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2008, 32(1): 82-92.
- [30] O'Brien L, Jones D J. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 9: CD003826.
- [31] Cho J W, Cho S Y, Lee S R, *et al.* Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(3): 347-352.
- [32] Ho W S, Ying S Y, Chan P C, *et al.* Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in chinese patients having laser removal of tattoos; a prospective randomized controlled trial[J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(7): 891-896.
- [33] Chanprapaph K, Tanrattanakorn S, Wattanakrai P, *et al.* Effectiveness of onion extract gel on surgical scars in asians[J]. *Dermatol Res Pract; Epub*, 2012, 2012: 212945.
- [34] Boggio R F, Boggio L F, Galvão B L, *et al.* Topical verapamil as a scar modulator[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2014, 38(5): 968-975.
- [35] 闫伦, 李辉超, 王大雷, 等. 咪喹莫特抑制兔耳瘢痕增生的机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(7): 1214-1218.
- [36] Son I P, Park K Y, Kim B, *et al.* Pilot study of the efficacy of 578 nm copper bromide laser combined with intralesional corticosteroid injection for treatment of keloids and hypertrophic scars[J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26(2): 156-161.
- [37] 郭君. 增生性瘢痕的激光治疗进展[J]. 中国美容医学杂志, 2012, 21(5): 75.
- [38] Majid I, Imran S. Fractional CO₂ laser resurfacing as monotherapy in the treatment of atrophic facial acne scars[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2014, 7(2): 87-92.
- [39] Hudson D A, Renshaw A. An algorithm for the release of burn contractures of the extremities[J]. *Burns*, 2006, 32(6): 663-668.
- [40] 杨新蕾, 徐明达. 瘢痕的中药治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2002, 6(8): 1088-1089.
- [41] He S, Yang Y, Liu X, *et al.* Compound astragalus and salvia multi-orrhiza extract inhibits cell proliferation, invasion and collagen synthesis in keloid fibroblasts by mediating transforming growth factor- β /Smad pathway[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(3): 564-574.
- [42] Rabello F B, Souza C D, Farina Júnior J A. Update on hypertrophic scar treatment[J]. *Clinics*, 2014, 69(8): 565-573.
- [43] Li X, Zhou Z P, Hu L, *et al.* Apoptotic cell death induced by 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy of hypertrophic scar-derived fibroblasts[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(5): 428-433.