

瘢痕研究进展与人工真皮支架在瘢痕挛缩畸形中的应用概述

王雨苗^{1,2}, 李培龙², 黄国宝^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²济南市中心医院烧伤整复外科, 山东 济南

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月3日; 发布日期: 2023年3月10日

摘要

瘢痕是皮肤损伤常见的产物, 在日常生活中发病率极高, 某些病理性瘢痕可严重影响患者的生活, 手术治疗是根本治疗手段。生物材料新兴, 目前针对瘢痕挛缩畸形的修复人工真皮支架目前应用较为广泛。本文通过分析近5年来国内外关于瘢痕及人工真皮支架在瘢痕挛缩畸形中的应用的相关文献, 通过基础理论、瘢痕增生的预防与治疗、人工真皮支架于瘢痕挛缩畸形的应用三方面介绍目前的最新观点及存在的问题, 以期对瘢痕研究及瘢痕挛缩畸形中人工真皮支架的应用有所帮助。

关键词

瘢痕, 人工真皮支架, 瘢痕挛缩畸形

Research Progress in Scar and Application of Artificial Dermal Scaffolds in Scar Contracture Deformity

Yumiao Wang^{1,2}, Peilong Li², Guobao Huang^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Burn and Plastic Surgery, Jinan Central Hospital, Jinan Shandong

Received: Feb. 8th, 2023; accepted: Mar. 3rd, 2023; published: Mar. 10th, 2023

Abstract

Scar is a common product of skin injury, with a high incidence in daily life. Some pathological scars

*通讯作者。

文章引用: 王雨苗, 李培龙, 黄国宝. 瘢痕研究进展与人工真皮支架在瘢痕挛缩畸形中的应用概述[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3206-3211. DOI: 10.12677/acm.2023.133456

can seriously affect the life of patients, and surgical treatment is the fundamental treatment. Biological materials are emerging. Currently, artificial dermal scaffolds for repairing scar contracture deformity are widely used. Based on the analysis of domestic and foreign literatures on the application of scar and artificial dermal scaffolds in scar contracture deformity in the past five years, this paper introduces the current latest views and existing problems in three aspects: basic theory, prevention and treatment of scar hyperplasia, and application of artificial dermal scaffolds in scar contracture deformity, in order to help the research of scar and the application of artificial dermal scaffolds in scar contracture deformity.

Keywords

Scar, Artificial Dermal Scaffolds, Scar Contracture Deformity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

皮肤损伤在日常生活中极为常见, 原因多样, 有来自外界的创伤、烧烫伤、微生物感染或者医疗操作损伤等[1]。大多数浅表损伤不会留下明显的疤痕, 但深层损伤由于不良愈合可能会产生严重的疤痕增生或疤痕疙瘩等问题, 部分患者可因疤痕挛缩引起生理畸形, 关节、胸部、五官等特殊部位的病理性疤痕甚至可造成残疾, 造成更为严重的功能性、美观性、社会性损害[1] [2], 使患者的生活质量及身心健康受到巨大影响。烧烫伤由于受伤情境的不定性, 创面大小、部位、深度有广泛的可变性, 在相对不发达地区预后更差, 疤痕挛缩畸形发生率更高[2], 人工真皮支架是目前较为成熟且应用广泛的一种生物材料[3], 本文将对近年来关于疤痕的研究新进展及人工真皮支架在该领域的应用相关进展进行介绍。

2. 基础理论

疤痕通常出现在伤口愈合之后, 伤口愈合经典理论提出炎症期、增殖期和重塑期三阶段。在皮肤组织损伤后, 伤口愈合过程中的炎症阶段迅速启动, 人体的免疫系统激活炎症反应来清除坏死组织并预防感染, 同时, 凝血系统启动进行止血并防止体液丢失。在增殖期, 以毛细血管和成纤维细胞为主要成分的肉芽组织形成。后期部分成纤维细胞可变成肌成纤维细胞。重塑期则将过量组织分解, 同时促进未成熟的组织进一步成熟[1] [3] [4]。三个阶段互相重叠而非独立进行, 全过程中维持各项细胞和分子成分的平衡是正常愈合的关键。疤痕实际来源于在该过程中真皮层中过度沉积的胶原纤维等组织。增殖期内角质形成细胞迁移到受损的真皮, 肉芽组织形成, 角质形成细胞在创缘肉芽组织中增殖成熟, 恢复上皮细胞的保护功能。成纤维细胞和肌成纤维细胞可产生细胞外基质(Extracellular matrix, ECM), 其成分是胶原蛋白、弹性蛋白、透明质酸和蛋白多糖。长时间和过度的炎症反应导致成纤维细胞活性增加, 进而产生过度的 ECM [1], 这是疤痕组织生成的主要原因。值得强调的是血管内皮生长因子(VEGF) [5]的过度表达可能与毛细血管过度形成、I 型胶原产生和疤痕整体体积增加有关。金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)、CD4 细胞、IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-13 均有不同程度促纤维化的作用[4]。MMP 家族成员因子介导 ECM 的主要成分 III 型和 I 型胶原蛋白的降解。近年来学界提出缺氧状态是促纤维化的危险因素, 主要诱导途径为 TGF- β 1/SMAD3。Periostin 蛋白、MicroRNAs (miRNAs) [1]、TGF- β 亚型(TGF- β 1, 2, 3) [1] [6]、eIF6 和 P311 [4]亦可能是治疗疤痕挛缩新的靶点或靶基因。疤痕增生是一个复杂的综合性调控过程, 以上基础机制可

以为新型治疗的探索提供新思路。

3. 瘢痕增生的预防与治疗

瘢痕增生不仅会由于皮肤突起、色素沉着等外观性问题造成患者的心理问题和社会行为障碍，而且对患者本身来说可伴随瘙痒、疼痛、瘢痕皮肤反复破溃等不良症状，其中肥胖和吸烟是加重不良反应的危险因素。瘢痕增生严重者可出现瘢痕挛缩造成生物学畸形影响人体功能[7]。所以有效的预防和治疗极为重要。

病理性瘢痕的发生与遗传有很大关系，MHC 基因的多样性和单碱基对的替换就是导致患者存在皮肤瘢痕风险的遗传原因[6]。不同人种由于基因的差别，发病率不尽相同，其中非洲人发病率最高[6]。同时，雌性激素、高血压、高细胞动力学疾病、不良的生活方式(洗热水澡、辛辣刺激的食物) [8]等都属于其发病危险因素。

对亚洲人来说，预防比治疗更为重要[9]。最为关键的两点为：1) 无张力 2) 快速上皮化。炎症反应势必会延长伤口上皮化，所以积极控制感染[1]应贯彻始终，其中包括良好的消毒，愈合过程中抗菌敷料(如银离子材料) [2]的使用等方法。皮肤伤口的愈合在潮湿环境中加速，导致更快的上皮化、血管生成和伤口床的成熟[8]，该观点在学界已广泛认可为“湿性愈合[10]”，不仅可以模拟皮肤正常愈合最佳模型，也为各类蛋白质、细胞因子的作用发挥提供了最佳的微环境。具体的预防手段有采取微创手术[3]；通过有效的缝合或者其他方法固定伤口，并尽可能在整个愈合过程中减少可能增加的机械性张力；促生长药物；另外压力疗法和外用硅酮凝胶制剂也常用于临床[1] [2] [3] [4]：前者通过阻断血管和限制炎症细胞因子、营养物质和氧气从血管输送到瘢痕组织，后者可能是通过诱导 MMP-1 或抑制 SMAD2、SMAD3 或 SMAD4 表达来介导抗纤维化过程[1] [5]。

类固醇药物内注射、冷冻疗法、激光治疗、放疗、5 氟尿嘧啶(5-FU)内注射及以上方法联合使用，进行抗血管生成和抗成纤维细胞活性，是较为成熟和目前常用的疗法。基于瘢痕增生的成因，结合新兴药物的出现，目前提出间充质干细胞(MSCs)、自体脂肪移植、IFN- α 型肉毒杆菌毒素、博莱霉素可以有效治疗瘢痕增生。间充质干细胞[11]通过 1) 调节和抑制促炎细胞活性；2) 抑制肌成纤维细胞分化和 I 型胶原、III 型胶原的产生来抗纤维化；以及 3) 促成正常血管生成起作用。“纳米脂肪学说” [3]强调脂肪源性干细胞(ADSC)，与之同理[12]。IFN 可下调 TGF- β 1。A 型肉毒杆菌毒素[13] [14]可通过减少伤口愈合过程中的肌肉张力，使成纤维细胞周期暂停在非增殖状态 G0 或 G1，并影响 TGF- β 1 表达。博莱霉素具有细胞毒性、常作为抗肿瘤、抗病毒和抗菌剂，瘢痕内注射可以实现对瘢痕组织的纤维化抑制[15]。

手术对瘢痕增生、瘢痕疙瘩、瘢痕挛缩畸形可起到根本性治疗，需要根据具体病例情况可选择术式：皮片移植、皮瓣移植、异体复合组织移植术、皮瓣预构与扩张后移植等[16]。需要强调无论选择何种术式，必须建立“无张力”意识，以减少术后瘢痕复发[1]。人工真皮支架(ADM)作为较为成熟的新型生物材料可弥补在大面积皮肤缺损、瘢痕挛缩松解后继发创面等情况下人体自身组织不足以修复创面的缺陷，加速创面愈合并提高愈合质量[17]。

接受治疗后的瘢痕患者应积极进行健康宣教，并进行长期随访持续评估瘢痕情况，及时发现并干预不良复发征象。评估通常采用对患者日常生活有影响且可行和有价值的方法[2]，功能 ROM、残疾度和 QoL 生活质量的评估是常用评估方法，一般要求患者随访时间应大于 18~24 个月，待瘢痕恢复平整柔软后可停止随访[5]。

4. 人工真皮支架于瘢痕挛缩畸形的应用

当皮肤组织受到较深的损伤时，真皮层完全或者部分缺失，丧失了正常的自下而上的上皮化机能，

创面愈合的基础变成了创周正常皮肤的“爬行”能力或长度和延伸能力不足的病理性瘢痕组织的取而代之,最终可导致部分关节的活动范围减小或某些解剖结构或组织错位[18],关节部位多见。积极的手术治疗是矫正畸形的根本方法,考虑降低再挛缩率和最大化功能改善的前提下,首选皮瓣转移修复[17] [18],但是在现实世界中,在可利用组织有限的情况下必须选择游离皮片移植,全厚皮的应用可以保证功能重建,但存在以下问题[19] [20]: 1) 供区创口缝合时较大的张力可造成明显的瘢痕增生,有造成进一步组织器官移位的风险; 2) 不适用于皮源紧缺的病人; 3) 移植皮片有发生较大边缘瘢痕的可能性; 4) 由于操作不当,皮片未成活需重新取皮,增加较大的创伤。

真皮成纤维细胞的异质性决定了修复该部分皮肤缺损最佳的办法不是“缝补”而是重建[21]。ADM是一种具有双层结构的创面修复材料,由天然或合成材料制成,植入创面后其三维支架内可有新血管形成,细胞迁移至此并增殖,同时该结构降解缓慢[17] [22],最终达到重建真皮的目的,然后予以自体的薄至中厚皮移植,可以有效地抑制瘢痕增生,且对供皮区的损害达到最小。目前 ADM 制备工艺成熟且临床应用效果显著[23] [24] [25] [26],可作为瘢痕挛缩畸形患者手术优先选择的生物材料,通过 ADM + 自体薄中厚皮片移植[27]的方法实现高质量的功能性畸形矫正及外观修复,同时保证了供区损伤最小化。

《天然真皮基质应用于创面修复的全国专家共识(2020 版)》[28]提出:在手术过程中关节部位的挛缩瘢痕需彻底松解,充分解除受累组织受到的牵拉应力,恢复相关肢体或器官正常或可允许挛缩范围内的活动度,一般瘢痕挛缩组织可伴随瘢痕溃疡,瘢痕溃疡创面切除范围为至正常组织,可达深筋膜。术可应用到 ADM 的复合皮移植术根据是否进行一期自体皮移植分为“一步法”和“二步法”。“一步法”是在一次术中完成 ADM 和自体皮片的移植。术中受皮区创面彻底止血后,用生理盐水将 ADM 反复清洗 3 次,修剪、打孔后,真皮层朝内,基底膜面朝外,以适当的张力移植于创面。缝线固定,为保护其完好的三维结构,注意避免挤压或揉搓 ADM。取皮后将自体刃厚皮平铺覆盖于 ADM 上,四周超出创缘 0.3~0.5 cm,缝合固定。外敷料需选用凡士林纱布或其他油性敷料,打包固定。不便加压包扎的特殊部位,可结合负压治疗技术(NPWT)实现 ADM 和自体皮片之间的良好接触。术后予以可靠制动,妥善固定肢体,必要时可以并使用外固定(手足部使用“克氏针”)保证关节稳定度。“二步法”是先进行 ADM 血管化,二期行自体皮移植。两种方法都需保证 ADM 和皮片血管化充分,首次换药时间以术后 10~14 d 为宜,避免过早换药引起压力改变或皮片移位。如有感染征象可提前至术后 5~7 d 换药,换药时通过湿敷创面敷料预处理、仔细操作、可靠包扎等方法保证皮片和 ADM 固定,并根据创面分泌物的量经验性制定下次换药节点。虽然两种方法在皮片成活率、愈合时间以及 1 年后瘢痕再发生率等方面没有明显差别[29]。但“一步法”完成修复的周期短,医疗费用相对低,病人承受痛苦少,临床应用较多。

复合皮移植术的成败取决于真皮支架血管化是否成功以及自体皮片是否成活,两者均依赖于原有基底组织的组织液渗透和合适的营养供给,因此成功的前提是保证有新鲜且平整的创面基底和良好的血供,所以移植部位的瘢痕组织应切除彻底,瘢痕溃疡创面切除后可应用无菌等渗盐水或其他抗菌液体反复冲洗,尽量减少细菌载量,同时手术中必须彻底止血,以避免较多的积血积液使 ADM 或皮片漂浮,实现与组织良好的贴附[24]。另外应避免在脂肪层移植 ADM,因为脂肪组织抗感染力差,易出现坏死、液化,所以对脂肪组织的处理也很重要。一旦创面愈合后,关节部位应行早期功能锻炼[24] [28] [29] [30]。

5. 总结与展望

瘢痕增生是伤口愈合的不良产物,发生率极高,严重的病理性瘢痕对患者的身心健康有重大打击。其复杂的产生机制和多样化影响因素使得难以确切定位有效靶点阻止其发生。现存的治疗方式并不能使其彻底消除,而即使是手术也无法做到毫无痕迹,只能尽可能改善患处美观及功能。有效地予以瘢痕增生相关健康宣教和早期预防非常关键,该疾病的发展缓慢,在早期医患双方都有可能忽视,进而错过最

佳干预期。提高外科医生群体对本病发生率的认知水平, 并进行基本的瘢痕管理培训或者继续医学教育可以大大降低瘢痕相关不良后果的发生[31]。瘢痕治疗强调综合序贯治疗, 需根据患者自身遗传特征及个人治疗目标制定个性化方案, 同时针对接受手术治疗的患者, 需要医方与患者积极沟通, 在传统术式的基础上, 可利用人工真皮支架等多种新型材料以实现最佳重建, 优化整体治疗水平。

参考文献

- [1] Lee, H.J. and Jang, Y.J. (2018) Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 711. <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>
- [2] Hendriks, T.C.C., Botman, M., Binnerts, J.J., Mtui, G.S., *et al.* (2022) The Development of Burn Scar Contractures and Impact on Joint Function, Disability and Quality of Life in Low- and Middle-Income Countries: A Prospective Cohort Study with One-Year Follow-Up. *Burns*, **48**, 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.04.024>
- [3] 岑瑛, 刘睿奇. 瘢痕的研究新进展及临床治疗[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(12): 839-841. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.002>
- [4] Tan, J. and Wu, J. (2017) Current Progress in Understanding the Molecular Pathogenesis of Burn Scar Contracture. *Burns Trauma*, **5**, 14. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0080-1>
- [5] Amjadian, S., Moradi, S. and Mohammadi, P. (2022) The Emerging Therapeutic Targets for Scar Management: Genetic and Epigenetic Landscapes. *Skin Pharmacology and Physiology*, **35**, 247-265. <https://doi.org/10.1159/000524990>
- [6] Ogawa, R. (2022) The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **149**, 79e-94e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008667>
- [7] Xiao, Y., Sun, Y., Zhu, B., *et al.* (2018) Risk Factors for Hypertrophic Burn Scar Pain, Pruritus, and Paresthesia Development. *Wound Repair and Regeneration*, **26**, 172-181. <https://doi.org/10.1111/wrr.12637>
- [8] Waasdorp, M., Krom, B.P., Bikker, F.J., *et al.* (2021) The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better than Skin. *Biomolecules*, **11**, 1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>
- [9] Kim, S., Choi, T.H., Liu, W., *et al.* (2013) Update on Scar Management: Guidelines for Treating Asian Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **132**, 1580-1589. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a8070c>
- [10] 张凡, 杨一诺, 邱婉宁, 冯巾娣. 超脉冲 CO₂ 点阵激光联合湿性愈合疗法在增生性瘢痕中的临床应用[J]. 中国医疗美容, 2021, 11(10): 76-79. <https://doi.org/10.19593/j.issn.2095-0721.2021.10.021>
- [11] 郑杨, 罗赛, 赵芳宁, 崔煜煜, 张茜, 郝立君. 间充质干细胞治疗瘢痕疙瘩机制的最新研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(12): 762-764+773.
- [12] 韩兵. 脂肪来源间充质干细胞旁分泌因子抗病理性瘢痕成纤维细胞纤维化的作用及分子机制的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [13] 王金, 黄立军, 蒋宗英, 黄铜, 徐瑞, 吴艳萍, 梁莉, 陈俊峰, 王克华, 郭涛. A 型肉毒素对兔耳增生性瘢痕的抑制作用及机制[J/OL]. 中国皮肤性病学杂志: 1-18. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202202091>, 2023-02-09.
- [14] 朱凌, 郑燕萍, 吴超. A 型肉毒素联合复方倍他米松治疗增生性瘢痕患者的前瞻性随机对照研究[J]. 中国医疗美容, 2022, 12(1): 33-36. <https://doi.org/10.19593/j.issn.2095-0721.2022.01.009>
- [15] 李俊杰, 刘凯. 增生性瘢痕的分子生物学研究进展[J]. 组织工程与重建外科, 2021, 17(3): 272-277.
- [16] 沈余明. 深度烧伤后瘢痕增生挛缩畸形的手术治疗[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(6): 401-404. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.001>
- [17] 陈继秋, 朱世辉. 基于生物材料构建人工真皮支架的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 968-972. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501225-20220606-00221>
- [18] Ma, Z., Mo, R., Chen, C., *et al.* (2021) Surgical Treatment of Joint Burn Scar Contracture: A 10-Year Single-Center Experience with Long-Term Outcome Evaluation. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 303. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4947>
- [19] 刘毅. 重视供区的美容修复[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(2): 81-84. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.001>
- [20] Oh, S.J. and Kim, Y. (2011) Combined AlloDerm® and Thin Skin Grafting for the Treatment of Postburn Dyspigmented Scar Contracture of the Upper Extremity. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **64**, 229-233. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.04.017>

-
- [21] Rippa, A.L., Kalabusheva, E.P. and Vorotelyak, E.A. (2019) Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*, **8**, 607. <https://doi.org/10.3390/cells8060607>
- [22] Xu, Z., Chen, X., Tan, R., *et al.* (2019) Preparation and Characterization of a Gallium-Loaded Antimicrobial Artificial Dermal Scaffold. *Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications*, **105**, Article ID: 110063. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110063>
- [23] 潘云川, 徐家钦, 袁素, 等. 异体脱细胞真皮基质加自体刃厚皮复合移植远期随访评价[J]. 中华烧伤杂志, 2010, 26(6): 439-443. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.06.012>
- [24] 陈璧, 贾赤字, 徐明达, 等. 自体皮源奇缺条件下瘢痕挛缩畸形的晚期临床修复[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(6): 361-364.
- [25] 陈舜, 郑林文, 刘维, 等. 人工真皮联合负压封闭引流及自体刃厚皮整复大面积烧伤后瘢痕挛缩畸形的临床效果[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(8): 608-610. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.08.010>
- [26] 韩军涛, 王洪涛, 李军, 等. 自体断层瘢痕组织复合皮修复儿童功能部位瘢痕挛缩畸形[J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36(3): 298-303. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cnZHXXWKZZ-2018-0927-00400>
- [27] Bian, Y., Sun, C., Zhang, X., *et al.* (2016) Wound-Healing Improvement by Resurfacing Split-Thickness Skin Donor Sites with Thin Split-Thickness Grafting. *Burns*, **42**, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.07.008>
- [28] 中国老年医学学会烧创伤分会. 天然真皮基质应用于创面修复的全国专家共识(2020 版) [J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(10): 895-900. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200308-00134>
- [29] Munster, A.M., Smith-Meek, M. and Shalom, A. (2001) Acellular Allograft Dermal Matrix: Immediate or Delayed Epidermal Coverage? *Burns*, **27**, 150-153. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(00\)00096-6](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(00)00096-6)
- [30] 韩军涛, 谢松涛, 陶克, 等. 自体瘢痕复合皮修复大面积深度烧伤后期畸形 12 例[J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30(5): 457-458. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.05.025>
- [31] Puri, V., Shrotriya, R. and Bachhav, M. (2019) The Scourge of Burn Contractures: Who Will Bell the Cat? *Burns*, **45**, 791-797. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.01.001>