

牙外伤

第4版

教科书及彩色图谱

主 编

J.O. Andreasen

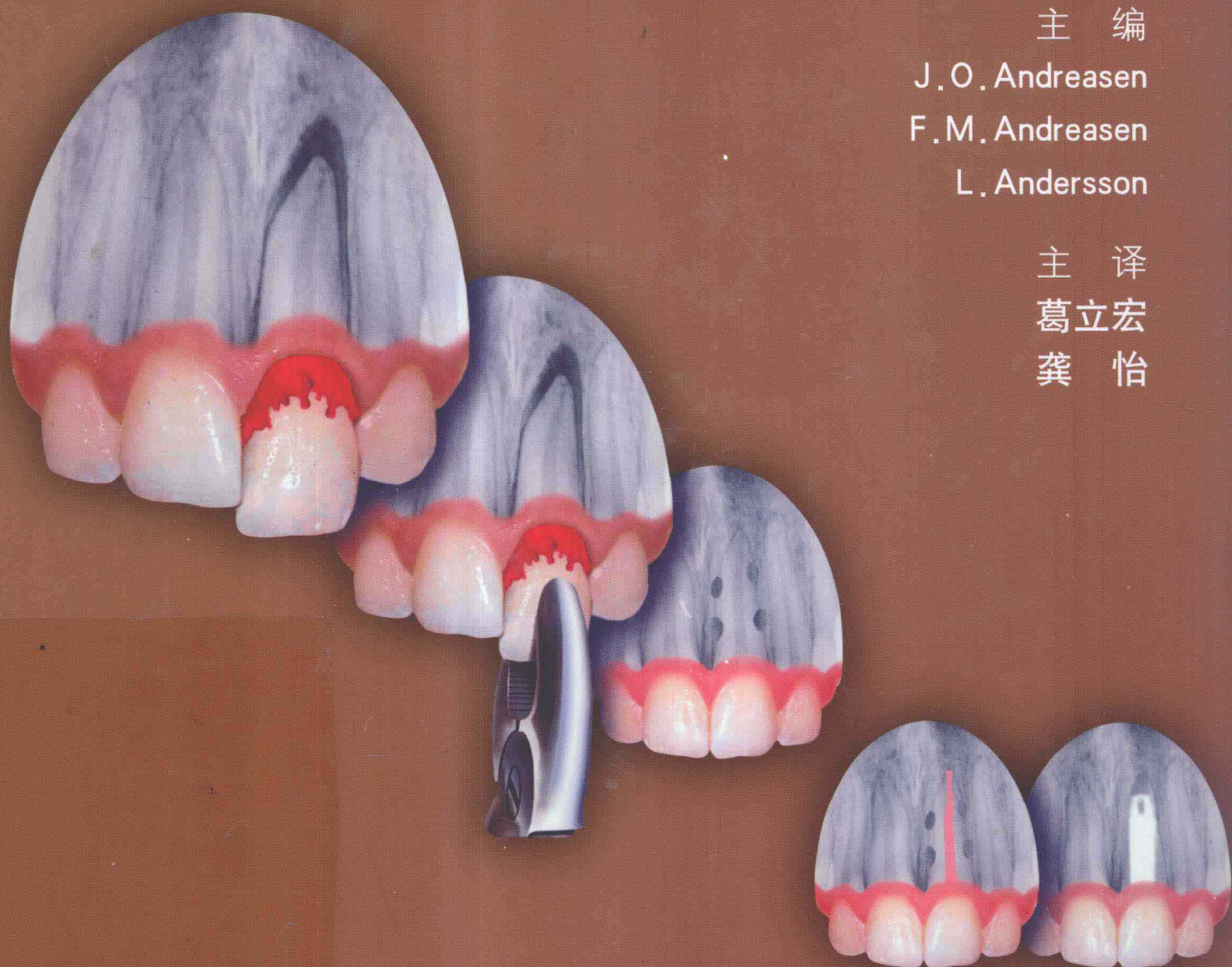
F.M. Andreasen

L. Andersson

主 译

葛立宏

龚 怡



牙 外 伤

教科书及彩色图谱

第 4 版

主 编

J. O. Andreasen

F. M. Andreasen

L. Andersson

主 译

葛立宏 龚 怡

译 者

(以姓氏笔画为序)

王 旭	王 楠	王文君	王岐麟	冯晓宇	朱俊霞
刘 敏	孙翔宇	吴 辰	吴晓冉	张 昕	张黎丽
陈 洁	周 琼	庞 渤	赵燕翔	郝文婧	南 哲
战 园	施相如	袁国华	贾维茜	徐 赫	龚 怡
葛立宏	薛 亮				

人民卫生出版社

Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth, 4th edition

© 1981, 1994 by Munksgaard, Copenhagen, Denmark

© 2007 Blackwell Munksgaard

A Blackwell Publishing Company

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition published by Blackwell Publishing Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with People's Medical Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original.

图书在版编目 (CIP) 数据

牙外伤教科书及彩色图谱/(美) 安多森主编;
葛立宏等译. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 10
ISBN 978-7-117-15930-2

I. ①牙… II. ①安…②葛… III. ①牙疾病-外伤-
诊疗-图谱 IV. ①R782.1-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 176516 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2010-2615

牙外伤教科书及彩色图谱

主 译: 葛立宏 龚 怡
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 56
字 数: 1735 千字
版 次: 2012 年 10 月第 1 版 2012 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-15930-2/R·15931
定 价: 448.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

译者前言

随着城市化进展和社会环境的变化,近年来许多调查资料显示无论是儿童还是成人,牙齿外伤有增加的趋势,这已引起我国相关专业人士的关注。牙齿外伤涉及口腔医学的多学科领域;每个口腔医师都会遇到牙齿外伤的处理。由于牙齿外伤的突发性和复杂性,准确和及时处理非常重要。最近我们调查了部分我国牙齿外伤的报道和资料,许多病例在治疗上都存在一些缺陷。甚至不同专业书籍中对疾病治疗方法的描述都有差异。我国除教科书中有章节介绍外,目前还缺少关于牙齿外伤的专著。

J. O. Andreasen 曾任国际牙齿外伤学会主席,多年担任国际牙齿外伤杂志的主编,是公认的牙齿外伤治疗和研究领域的权威。国际上许多研究论文和教科书中牙齿外伤部分都引用他所在的牙齿外伤治疗中心的研究成果。J. O. Andreasen 主编或与人合作出版过多部关于牙齿外伤的专著,并被译成多种文字。《牙外伤教科书及彩色图谱》2007 版,内容详尽,详细介绍了牙齿外伤的分类、临床治疗方法、理论基础和研究成果,并配有彩色图谱,是一部经典的、指导性较强的关于牙齿外伤的专著。

本书参译者全部是北京大学口腔医学院儿童口腔科与首都医科大学附属北京口腔医院急诊科的工作人员。主译人员长期从事临床和教学工作,对牙齿外伤有丰富的临床经验和深入的理解。翻译过程中,我们本着忠实原著的原则,可能存在理解差异,在翻译中特别是文字表述中难免有不妥之处,希望读者不吝赐教。

本书在翻译和出版过程中得到了北京大学口腔医学院秦满教授和首都医科大学附属北京口腔医院白玉兴、时清教授的指导和修正。在整个翻译过程中得到了首都医科大学附属北京口腔医院急诊科与北京大学口腔医学院儿童口腔科的支持。在此,我们代表全体译者对他们表示感谢。北京大学口腔医学院刘志萍、王文君、王媛媛、高硕,首都医科大学附属北京口腔医院张昕、南哲在本书的文字方面做了大量工作,在此向他们一并致谢。

葛立宏 龚 怡
2012 年 6 月于北京

原著前言

从 1972 年本书第 1 版的发行至今,三十多年已经过去了。那时外伤后通常是拔除外伤牙来解决问题。从那时起急性牙齿外伤的生物学机制通过临床和实验室的研究得到了阐明,因此本书的后续版本也成为制定外伤牙齿治疗策略的指南。

最近的几项研究得出了令人担忧的发现:牙科外伤的急性治疗有时会出现愈合不佳的现象。这自然引起了我们对外伤患者治疗策略的反思。直到现在,人们普遍接受的治疗方式是将移位的牙齿或骨片复位到正确的解剖位置上。但是,这一过程会加重原本受伤组织的损伤。这也许可以解释许多有力的复位措施的消极影响,比如牙齿脱位后复位对牙周愈合的不良影响。此外,那种认为暴露的牙髓是感染的源头,需要即刻或择期清除的看法也没有在现实生活中得到证实。相反,假设有良好的愈合条件,暴露的牙髓是可以保存的。同样地,因为缺乏对牙髓牙周组织愈合能力和它们在愈合过程中相应作用的认识,根折的切牙也通常被拔除。

以前认为急性牙科外伤包含特定的治疗问题,能够通过一般的牙髓、外科或正畸的干预充分的解决。但是最近的一些研究改变了这种看法。现在我们认为多数外伤后的愈合并发症是跟外伤前或外伤因素有关的,因此治疗应该是特异性的有针对性的,以期达到最佳的愈合效果。本版书将致力于阐述外伤及之后愈合的生物学过程,以及如何通过治疗干预协助这一过程。

软硬组织外伤后愈合的研究和认识也许是牙科专业面临的最严峻的挑战之一。目前这项任务仅仅由非常少数的研究者承担,但是差不多全球一半的人口都在遭受口腔或牙齿的外伤,这样的比例是严重失衡的。从这方面看对牙外伤的研究是远远不够的。

从本书第 3 版发行以来的这十年,牙科种植体的影响越来越大。由于出现了美观和功能上均获得成功的种植方法,人们越来越趋于“如果预后不佳,则用种植体取代外伤牙”的治疗方法。这种意向已经严重地影响了许多专业人员保守的治疗理念,譬如灵活地观察或介入牙髓治疗。此外,这也导致了牙科外伤后治疗费用的大幅增加。从本书的完整性方面考虑,牙科种植体的章节包含了基于基本生物学原则的外伤后种植体应用相关问题。因此,我们应该牢记外伤患者多数是青少年,应用种植体替代是禁忌的,因为它会干预颌骨的生长发育。此外,世界上很多家庭的经济状况都不好,每天的生活费仅为几美元,我们应该将治疗的成本效益比纳入考虑。总的来说,目前可以应用的先进的治疗模式只适用于非常少的情况。那然后呢?本书也描述了更多的现实情况。

长期以来,外伤对患者精神健康造成的巨大影响都被忽略了。牙齿或牙齿一部分的缺失可能会引起较重的心理负担;但是到现在为止,这些情况在牙外伤领域一直被轻描淡写甚至忽略。这些内容将在新版本的“牙外伤的社会心理影响”这一章节得到阐述。此外,牙外伤,无论是冠折还是牙齿缺失,经常会带来严重的美观问题。新版本也有章节对外伤患者的美观重建进行了深入的论述。

在这一版中,我们选择了循证医学的治疗方法。这意味着应用任何治疗方法之前必须对影响愈合的因素进行仔细验证。因为治疗方法经常也具有一定的创伤性,所以外伤牙的治疗原则变得很关键。随机临床研究有很多优点,但是不可避免地会伴随现实的和伦理的问题:很难征得病人的知情同意,将病人分到 A 组或 B 组来观察不同急性治疗方法的区别。

急性牙齿外伤对我们大多数人来说意味着严重的疼痛和心理影响。对外伤受害者也可能是严重的经济问题,特别是社会经济水平较低的人群。牙科专业人员必须处理这些问题。一个方法是预防牙外伤,但是在这个方向上之前的努力并不总是有成本效益。在第4版中,我们阐述了高风险的体育运动使用防护牙托是有意义的。

多数国家的统计均显示三分之一的学龄前儿童曾遭受乳牙列的牙外伤,20%~25%曾遭受恒牙列的牙外伤。这个统计结果说明大约多于三十亿的世界人口是牙外伤的受害者。由于牙外伤领域持续深入认真研究的一向缺乏,因此这一领域的重要性不言而喻。

对牙齿外伤和愈合生物学机制的深入了解会带来更有效的治疗策略。治疗的口号“适时地放手”意味着对于牙外伤的患者和牙科医生来说,外伤的时段可能是一个短期的过程,并非治疗和再治疗的拖延的过程。

此版的目的是激发人们对牙外伤研究的兴趣,这是一门需要掌握牙科领域所有技能以帮助牙齿外伤患者的学科。欢迎您的加入!

Jens O. Andreasen, DDS, Odont. dr.h.c, Copenhagen

Frances M. Andreasen, DDS, dr. odont., Copenhagen

Lars Andersson, DDS, dr. odont., Kuwait

作者名录

PER KRAGH ANDERSEN, Cand.Stat., PhD, Med.Dr.
Professor
Department of Biostatistics
University of Copenhagen
Denmark

LARS ANDERSSON, DDS, PhD, Odont.Dr.
Professor of Oral and Maxillofacial Surgery
Department of Surgical Sciences
Faculty of Dentistry
Health Sciences Center
Kuwait University
Kuwait

FRANCES M. ANDREASEN, DDS, Odont.Dr.
Research Associate
Department of Oral and Maxillofacial Surgery and
Center for Rare Oral Diseases
University Hospital, Copenhagen
Denmark

JENS O. ANDREASEN, DDS, Odont.Dr, HC, FRCS
Department of Oral and Maxillofacial Surgery and
Center for Rare Oral Diseases
University Hospital, Copenhagen
Denmark

THOMAS VON ARX, PD.Dr.Med.Dent.
Associate Professor
Department of Oral Surgery and Stomatology
School of Dental Medicine
University of Berne
Switzerland

LEIF K. BAKLAND, DDS
Professor and Chair
Department of Endodontics
School of Dentistry
Loma Linda University
USA

METTE BORUM, DDS, PhD
Director
Municipal Pediatric Dental Service
Hoeje-Taastrup Community
Taastrup
Denmark

DANIEL BUSER, DDS, Dr.Med.Dent.
Professor and Chairman
Department of Oral Surgery and Stomatology
School of Dental Medicine
University of Berne
Switzerland

NICO H.J. CREUGERS, DDS, PhD
Professor and Chairman
Department of Oral Function and Prosthetic Dentistry
Nijmegen Medical Centre, Dental School
Radboud University
The Netherlands

MIOMIR CVEK, DMS, Odont.Dr.
Professor
Faculty of Stomatology
University of Zagreb
Croatia, *and*
Department of Pedodontics
Eastman Dental Institute, Stockholm
Sweden

JON E. DAHL, DDS, Dr.Odont., DSc
Senior Scientist and Professor
Nordic Institute of Dental Materials
Haslum
Norway

JAN W.V. VAN DIJKEN, DDS, Odont.Dr.
Professor
Dental Hygienist Education
Dental School Umeå
Umeå University
Sweden

CRAIG W. DREYER, PhD, MDS, BDS
Senior Lecturer
School of Dentistry
University of Adelaide
Australia

MARIA T. FLORES, DDS
Professor of Pediatric Dentistry
Faculty of Dentistry
University of Valparaiso
Chile

WILLIAM V. GIANNOBILE, DDS, D.Med.Sci.
Najjar Professor of Dentistry and Director
Michigan Center for Oral Health Research
University of Michigan Clinical Center
USA

ULF GLENDOR, DDS, PhD, Med.Dr.
Research Associate
Division of Social Medicine and Public Health Science
Department of Health and Society
University of Linköping
Sweden

FINN GOTTRUP, MD, DMSci
Professor of Surgery
Head of the University Center of Wound Healing
Department of Plastic Surgery
Odense University Hospital
Denmark

CHRISTOPH HÄMMERLE, DMD, Dr.Med.Dent.
Professor
Clinic for Fixed and Removable Prosthodontics
Center for Dental and Oral Medicine and Cranio-
Maxillofacial Surgery
University of Zurich
Switzerland

GIDEON HOLAN, DMD
Director of Postgraduate Program
Department of Pediatric Dentistry
The Hebrew University
Hadassah School of Dental Medicine
Israel

JOHN JENSEN, DDS, PhD
Associate Professor and Chairman
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Aarhus University Hospital
Denmark

QIMING JIN, DDS, PhD
Research Investigator
Department of Periodontics and Oral Medicine
University of Michigan
USA

CEES M. KREULEN, DDS, PhD
Associate Professor
Department of Oral Function and Prosthetic Dentistry
Nijmegen Medical Centre, Dental School
Radboud University
The Netherlands

SVEN F. LINDSKOG, DDS, Odont.Dr.
Professor and Senior Consultant
Department of Oral Pathology
Dental School
Karolinska Institute
Sweden

HENRIK LØVSCHELL, DDS, PhD
Associate Professor
Department of Dental Pathology, Operative Dentistry and
Endodontics
School of Dentistry
University of Aarhus
Denmark

BARBRO MALMGREN, DDS, Med.Dr.
Senior Consultant
Pediatric Department
Karolinska University Hospital
Sweden

OLLE MALMGREN, DDS, Odont.Dr.
Associate Professor
Orthodontic Clinic
Uppsala
Sweden

WAGNER MARCENES, DDS, Odont.Dr.
Professor of Oral Epidemiology
Institute of Dentistry
Queen Mary's School of Medicine and Dentistry
Barts and the London
London
UK

SVEN ERIK NØRHOLT, DDS, Ph.Dr.
Consultant in Oral and Maxillofacial Surgery
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Aarhus University Hospital
Denmark

JAN ÖDMAN, DDS, Odont.Dr.
Consultant Orthodontist
Copenhagen Municipal Pedodontic Service
Trollhättan
Sweden

KYÖSTI S. OIKARINEN, DDS, Odont.Dr.
Professor and Chairman
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
University of Oulu
Finland

ULLA PALLESEN, DDS
Director of Clinical Teaching
Department of Cariology and Endodontics
School of Dentistry
Copenhagen University
Denmark

ANGELA M. PIERCE, MDS, Odont.Dr., FRACDS, FFOP(RCPA)
Honorary Consultant in Oral Pathology
Division of Tissue Pathology
Institute of Medical and Veterinary Science
Adelaide
Australia

ULLA RYDÅ, Med. Dr.
Consultant Child Psychiatrist
Jönköping County Council
Jönköping
Sweden

OLE SCHWARTZ, DDS, PhD
Chairman
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
University Hospital, Copenhagen
Denmark

SHAHROKH SHABAHANG, DDS, MS, PhD
Associate Professor
Department of Endodontics
School of Dentistry
Loma Linda University
USA

ASGEIR SIGURDSSON, Cand.Odont, MS
Adjunct Associate Professor
Department of Endodontics
University of North Carolina School of Dentistry, USA, and
Private Endodontic Practice
Reykjavik
Iceland

MARTHA J. SOMERMAN, DDS, PhD
Dean
School of Dentistry
University of Washington
Seattle
USA

SIMON STORGÅRD JENSEN, DDS, PhD
Consultant Oral and Maxillofacial Surgeon
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Copenhagen University Hospital
Glostrup
Denmark

MAHMOUD TORABINEJAD, DMD, MSD, PhD
Professor and Advanced Education Program Director
Department of Endodontics
School of Dentistry
Loma Linda University
USA

SVERKER TORESKOG, DDS
Private Practice
Göteborg
Sweden

MARTIN TROPE, DDS
J. B. Freedland Professor
Department of Endodontics
School of Dentistry
University of North Carolina
USA

MITSUHIRO TSUKIBOSHI, DDS, PhD
Private Practice, General Dentistry
Aichi
Japan

RICHARD R. WELBURY, MB, BS, PhD, FDSRCS, FRCPCH
Professor of Paediatric Dentistry
Glasgow Dental School and Hospital
UK

BJÖRN U. ZACHRISSON, DDS, MSD, PhD
Professor and Private Practice in Orthodontics
Department of Orthodontics
University of Oslo
Norway

第 1 章

创伤后的伤口愈合

定义

人们广泛接受的创伤愈合定义为,“任何多细胞器官对组织损伤发生的反应,以修复组织或器官的连续性和功能为目的”。这个概念只是一个功能学方面的定义,而对于创伤愈合进程和涉及的因子描述较少。

外伤性牙齿损伤通常涉及牙周组织、牙髓和有关软组织的创伤愈合进程。这些进程的预后决定了最终的愈合结果(图 1.1)。软硬组织对手术和外伤的一般反应是一个敏感的过程,在治疗过程中即使一个轻微的改变也可能影响愈合的速度和质量。

为了设计合适的治疗操作,在创伤愈合中考虑细胞和体液因素是非常有必要的。从这方面来看,研究人员在不同细胞的作用方面取得了大量的成果。

本章节描述了软组织对损伤的一般反应以及影响创伤愈合进程的诸多因子。在创伤性牙齿损伤的治疗进程中,有必要先从一般创伤愈合原则开始。本章节旨在呈现近些年对创伤愈合的整体认识。读者可以参考教科书和有关创伤愈合相关章节来了解有关各部分的详细信息^(1-23,607-612)。

创伤损伤的本质

组织损伤后,将发生一系列事件,其最终目的是愈合创伤的组织。创伤后发生的一系列事件是:控制出血、建立抵抗感染的防御屏障,清除创伤部位的坏死组织成分、细菌和异物;用新形成的结缔组织和上皮细胞来封闭创伤裂隙、最后修整最初的创伤组织以形成功能上更适合的组织。

这种愈合进程在所有组织中基本上都是一样的,但根据所涉及的组织不同可能在临床上有差异。因此,牙齿创伤后的创口愈合,由于许多细胞体系的参与而变得复杂(图 1.2)。

在过去的二十年中,创伤愈合生物学已经取得了很大的进步并发现了相关调节机制方面的细节。

目前大量的知识都是有关皮肤创伤愈合的,而有关口腔黏膜和牙源性组织愈合的内容则相对较少。本章描述了创伤愈合的一般特征以及目前对所涉及的细胞系统的了解。各牙源性组织的创伤愈合,将在第 2 章中描述。

创伤愈合的生物学

创伤愈合是一个动态的、相互作用的进程,涉及细胞和细胞外基质并且有赖于内源性和外源性因子。为了总结创伤愈合进程,采用了不同的图示。随着外伤进程和细胞类型等方面知识的不断增多,完整地呈现创伤愈合的所有方面将非常困难。作者多年一直采用一种改良的原始 Hunt 流程图(图 1.2)来展示创伤的愈合⁽¹⁹⁾。该图描绘了表面上皮形成和肉芽组织形成等主要事件。

在接下来的部分将描述创伤愈合的进程。

修复和再生

创伤后伤口愈合目的是恢复创缘的连续性并重建组织功能。在这里需要明确两个不同的概念:修复和再生。再生描述的是一种生物学进程,损伤的或者缺失的组织能够得到完全恢复,而修复或瘢痕形成只是通过组织新生恢复了损伤或者缺失组织的连续性,而并没有恢复其结构和功能⁽¹⁴⁾。本文通篇中这两个概念将与上述定义一致,有关口腔组织的

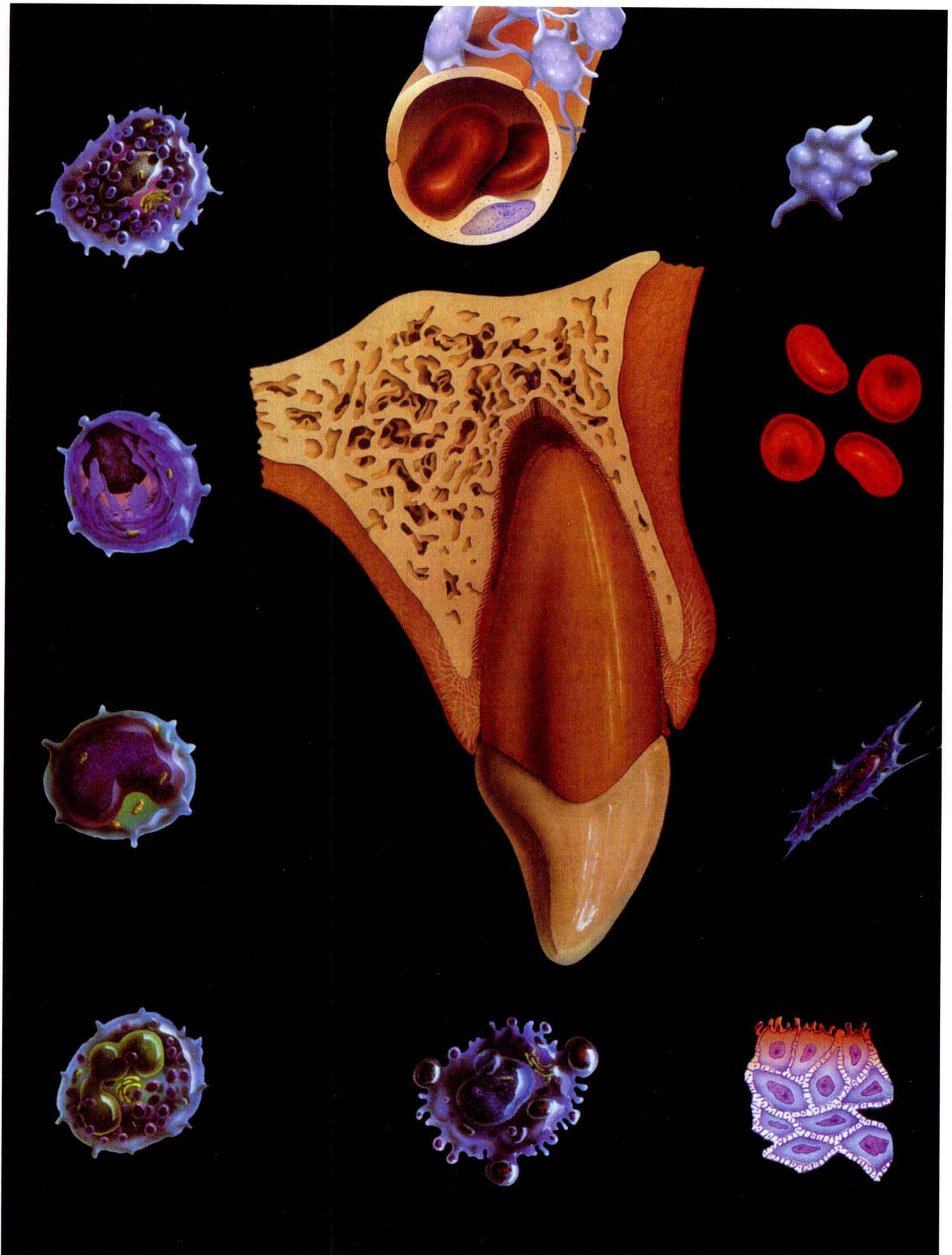


图1.1 牙齿脱位后所涉及的细胞。从顶端顺时针方向,内皮细胞和周细胞;血小板;红细胞;成纤维细胞;上皮细胞;巨噬细胞;中性粒细胞;淋巴细胞;肥大细胞

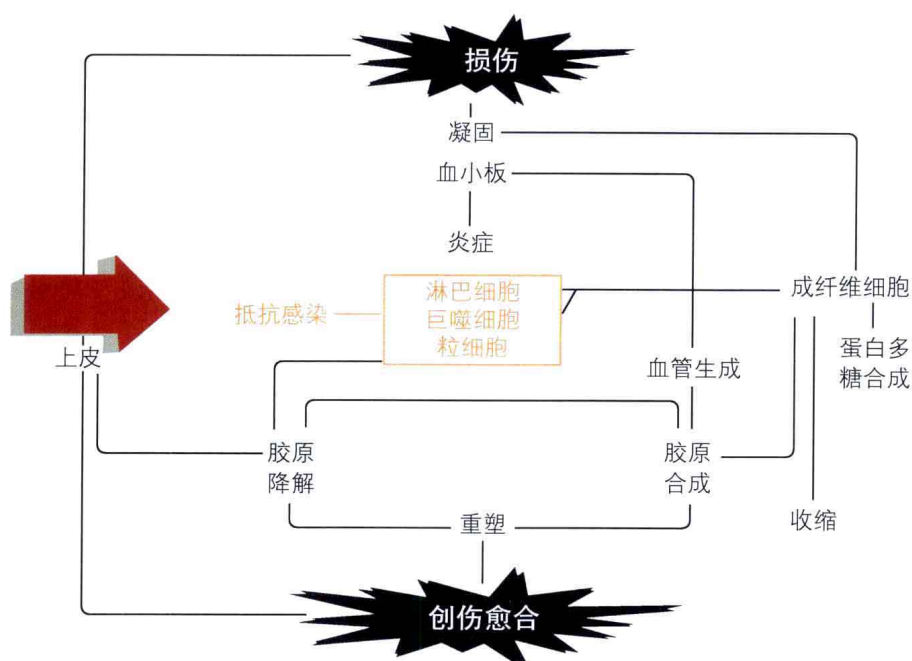


图 1.2 改良的创伤愈合 Hunt 流程图

修复和再生的含义在第 2 章里讨论。

细胞分化

细胞分化是胚胎无功能的细胞成熟并变成组织特异性细胞的过程,行使该种细胞所特有的一种或者多种功能。例如牙周膜和牙髓中的**血管周间充质细胞**和上皮中的**基底细胞**。由此出现的问题是,已经功能化了的牙源性细胞能否恢复到一个更加原始的细胞类型。尽管这样的情况在皮肤创伤愈合中存在,但是在牙齿组织中是否也是这样尚不确定(见第 2 章)。由于细胞的分化,细胞外基质复合物,例如蛋白多糖,在创伤愈合中对细胞分化具有重要的影响⁽²⁵⁾。

祖细胞(干细胞)

在口腔和其他组织的多种细胞群中,有一小部分是祖细胞。这些细胞是能够自我更新的非特异性细胞,是正常组织损伤后转归和愈合期间新分化细胞的来源⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。祖细胞在创伤愈合中的作用将在第 3 章中讨论。

细胞周期

有丝分裂前,细胞需要进行 DNA 复制和 RNA

合成。由于细胞分化需要的物质占据了半个细胞的体积,因此进行功能性合成的细胞(例如,成纤维细胞合成胶原,成牙本质细胞合成牙本质或者上皮细胞合成角蛋白等)则不具备有丝分裂的资源。相反,准备或者历经有丝分裂的细胞也不具备足够的资源来完成自身的功能。以上现象可能解释,为什么受损组织中经常只有最少量的分化细胞可以增殖,以及分化的细胞经常不能够分裂⁽¹⁵⁾。

连续有丝分裂之间的间隔称之为细胞周期,包含了下一次有丝分裂前所必需的一系列有序事件(图 1.3)。细胞周期分为几个阶段,例如 G_1 期是 DNA 合成开始前的一段时间。在 S 期, DNA 含量复制, G_2 是 S 期和有丝分裂之间的一段时间,而 M 期是有丝分裂的时间(图 1.3)。S、 G_2 、M 总的时长是相对恒定的,大约 10~12 小时,而不同细胞类型间的差别在于 G_1 期的持续时间⁽²⁶⁾。

生长受限的细胞进入了一个静息期 G_0 期,该期位于细胞周期以外。 G_0 期的状态是可逆的,并且细胞在 G_0 期可以保持活力,来延长周期。

在体内,细胞可以分类成连续分裂细胞(例如,上皮细胞和成纤维细胞)、有丝分裂后的不分裂细胞(例如成釉细胞)和 G_0 期生长抑制可逆的细胞, G_0 期细胞可被诱导再次进入增殖周期。

在成纤维细胞体系中,已经研究了促进成纤维细胞增殖的因子。静息的细胞通过所谓的**能力因子**【例如:血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维生长因

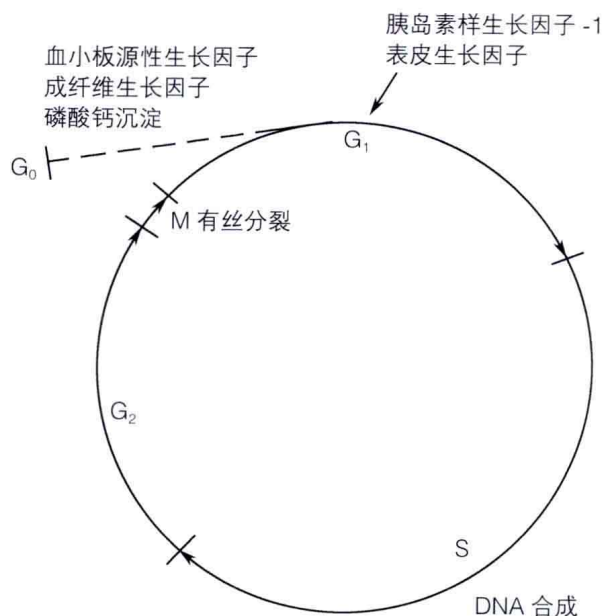


图 1.3 细胞周期, G_0 =静息期, G_1 =DNA 合成开始前期, S =DNA 复制期, G_2 =DNA 复制和有丝分裂间期, M =有丝分裂

子 (FGF) 和钙磷酸盐沉淀物】完全有能力增殖 (例如, G_0 细胞进入早 G_1 期)。然而, 直到进程因子, 例如胰岛素样生长因子 (IGF-1)、表皮生长因子 (EGF) 和其他血清因子等出现, 细胞才能越过 G_1 期⁽²⁶⁾ (图 1.3)。

细胞迁移

理想的创伤修复, 依赖于细胞能否有序地进入创伤区域。直接的细胞运动需要细胞极化和前缘吸附到基质上同时后缘伸展。定向细胞迁移的刺激物可能是一个可溶性的诱导剂 (趋化性), 一种特殊基质组成的基质结合梯度 (趋触性) 或者组织中细胞外基质的三维排列 (接触引导)。最后, 有一个自由边缘效应, 发生于表皮创伤的愈合^(27,28)。

对趋化性做出反应的典型细胞是血液中性粒细胞和单核巨噬细胞。化学趋化性受到来自源头的高浓度趋化剂到低浓度培养基之间弥散的调节。

趋触性带来的细胞迁移, 随机延伸层形足板, 当前缘在细胞的一侧出现, 新的膜插入前缘, 那些凸出层形足板的物质竞争基质成分来黏附。在那种情况下, 纤维连接蛋白和层粘连蛋白看上去对黏附很重要⁽²⁷⁾。

接触引导为当细胞穿越细胞外基质时总是被迫沿着抵抗最弱的通道进行。因此, 根据基质的结构, 迁移的细胞自身排列成线, 这种现象见于收缩的血凝块中延长的纤维蛋白丝, 同样在肉芽组织成纤维

细胞的排列方向中也能见到⁽²⁹⁾。这种情况下, 有必要提到在细胞迁移时这种机制同样也存在于细胞外开放的空间里。因此, 成纤维细胞和巨噬细胞利用纤溶酶、纤溶酶原和胶原酶来达到这种目的⁽³⁰⁾。

在创伤修复期间, 一个实质细胞可以同时或者相继通过多种机制迁移到创伤区域。创伤愈合中与细胞迁移有关的因子在后文的每种特殊细胞类型中都有描述。

创伤愈合的动力学

创伤后发生的愈合过程可以分为以下三个阶段: 炎症、增殖和重塑阶段^(5,13,20-23,31)。炎症阶段分为止血阶段和炎症阶段。但是, 需要记住的是, 创伤愈合是个持续性进程, 该进程中每个阶段的开始和结束不能明确地区分, 这些阶段是重叠的。

组织损伤导致血管破坏和血液成分外渗。血管收缩能够快速但短暂地减少出血。外源性和内源性凝血通路同时快速激活。血凝块和血管收缩重建稳态并提供了临时的细胞迁移的细胞外基质。血小板发生形态改变和黏附作用促进血栓的形成, 并且分泌创伤愈合的某些介质, 这些介质吸引并激活巨噬细胞和成纤维细胞。其他生长因子以及大量的其他介质, 例如化学引诱剂以及作用于血管的物质同样也释放。这些释放的产物很快启动了炎症反应。

炎症阶段

炎症阶段发生于创伤区域初期的血管收缩和血管舒张之后, 支持炎症细胞迁移到创伤区域 (图 1.4)。

这些进程发生在凝血块充填的创伤腔中。当凝血酶原变成凝血酶, 纤维原分子形成纤维蛋白, 血凝块就逐渐变成了纤维蛋白血块, 随后变成开放创伤的外皮。然而, 纤维溶解活性同样在愈合的早期阶段存在。纤维酶原产生纤溶酶, 该酶溶解纤维蛋白导致去除血栓。纤维蛋白在血管开始生成和血管结构恢复时起主要作用。

中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞是首先到达损伤部位的细胞, 它们的主要作用是保护组织免受感染的威胁, 同时清除创伤部位的细胞基质碎片和异物。巨噬细胞在这一过程中领导创伤细胞群行使功能 (图 1.4)。

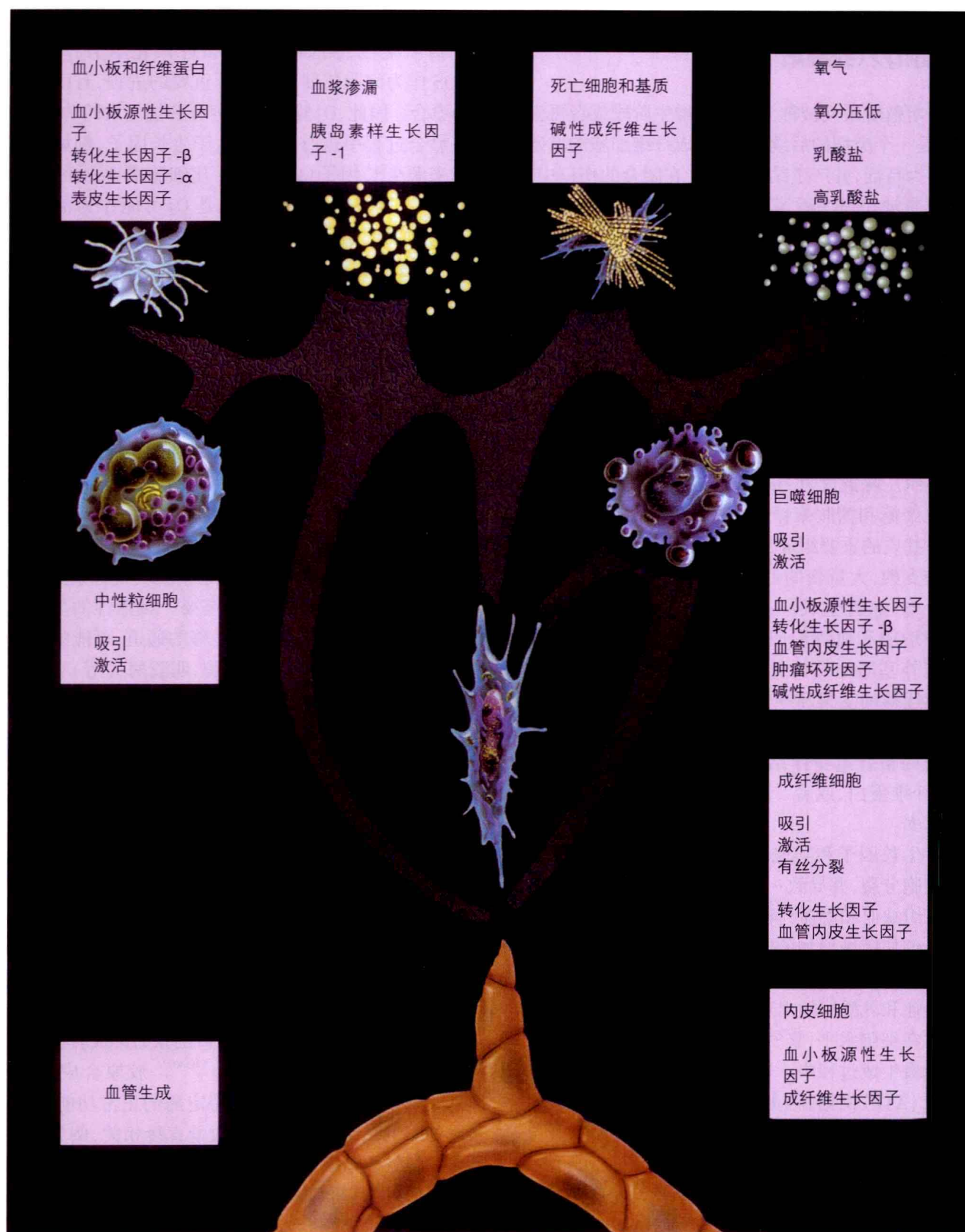


图 1.4 创伤愈合模型中的细胞成分和介质。血小板、纤维蛋白、血浆渗漏、损伤的细胞和基质释放了创伤愈合的信号。而且损伤部位的低氧张力和高乳酸浓度是愈合重要的刺激

增殖阶段(纤维增生)

增殖阶段又被称为纤维素增生阶段或者再生阶段,是一个炎症的后续阶段,以成纤维细胞的增殖和迁移为特征,并产生结缔组织。在闭合的伤口中,该阶段通常在损伤后第2天开始,约持续2~3周。在开放的伤口并有严重组织损伤的病例中,该阶段可能明显延长,这种情况下完全的闭合将需要大量的结缔组织。

成纤维细胞对炎症阶段产生的化学诱导剂发生反应,侵入创伤区域并开始增殖阶段。创伤后第2天,成纤维细胞开始侵入,并在正常愈合的第4天成为主要的细胞类型。成纤维细胞分泌胶原富集的间质来替代纤维素(血凝块),此时的组织称之为肉芽组织。除此之外,成纤维细胞同样也产生和释放蛋白聚糖和糖胺聚糖(GAG),这些都是肉芽组织细胞外基质的重要组成部分。血管修复利用新的基质作为支架,大量新的毛细血管形成新的基质具有肉芽外形(血管生成)。巨噬细胞持续提供刺激纤维组织形成和血管形成所必需的生长因子。新形成细胞外基质的结构分子,称之为暂时基质,提供了细胞迁移的支架和导管。这些分子,包括纤维蛋白、纤维连接蛋白和透明质酸酶。纤维连接蛋白通过适当的整合素受体结合成纤维细胞的纤维连接蛋白、纤维蛋白,或者二者都有,来限制肉芽组织形成的速率。

生长因子和其他信号刺激后,成纤维细胞核内皮细胞分裂,并导致一个毛细血管网形成后,迁移到以组织缺血和凝血为特征的创伤部位。

创伤区域增加的细胞数量由于局部氧需求增加且组织损伤引起的氧供给下降,而导致了缺氧、高碳酸血症和乳酸尿的出现^(32,33)。

在细胞水平,氧气是细胞代谢的必需养料,尤其在能量生成过程中。这种能量主要通过辅酶三磷酸腺苷(ATP)供给,该酶是化学能量中分子/酶水平最重要的酶储备,在线粒体中通过氧化磷酸化来合成。这种反应是氧依赖性的。

在粒细胞中,NADPH 连接氧化酶是呼吸爆发的反应酶。在愈合进程的炎症期间,NADPH 连接的氧化酶通过消耗大量的氧产生高浓度的氧化剂⁽³⁴⁾。成功的创伤愈合只能在酶存在的条件下才能发生,因为氧化剂是阻止创伤感染所必需的。

不仅仅是吞噬细胞,创伤环境中几乎所有的细

胞都有一种特定的酶将氧气转换成活性氧类(ROS),包括氧化物,例如自由基和过氧化氢 H_2O_2 ^(35,36)。ROS 作为细胞信使促进若干重要的进程,有助于创伤愈合。因此, O_2 除了作为养分和抗生素的功能外,在愈合过程中也有作用。由于生长因子,例如血小板来源生长因子(PDGF),活化细胞需要 ROS 的参与^(35,37),所以可以明确地说是 O_2 可能作为治疗的有效辅助因素。临床上发现这种现象存在于慢性肉芽肿疾病(CGD)中,该患者编码 NADPH 氧化酶的基因缺陷,表现为更容易遭受感染并影响创伤的愈合⁽⁶²⁵⁾。

同时在上皮中的基底细胞分裂并移动到损伤部位,因此封闭了缺损。随着再血管化,3~5天后新的胶原形成增加了伤口的张力。这种高速率的胶原生成持续10~12天,加固了伤口。此时,正在愈合的组织主要是毛细血管和未成熟的胶原。

成纤维细胞主要负责细胞外基质的合成、沉积和重塑,而重塑可能对成纤维细胞的活性有相反的影响。该阶段细胞移动到纤维素凝块或者紧紧交织于细胞外基质中,这种迁移需要一种活性的蛋白水解酶系统来打开一条细胞迁移的通道,可能的因子有成纤维细胞衍生酶(胶原酶、明胶酶A等)和血清纤溶酶等⁽²³⁾。

在成纤维细胞迁移到创伤部位,暂时的细胞外基质逐渐被胶原基质替代。一旦大量的胶原基质沉积于伤口,成纤维细胞就终止产生胶原;富含成纤维细胞的肉芽组织即被一个相对无细胞的瘢痕替代。伤口内的细胞通过一种未知的信号触发凋亡(细胞死亡),尽管如此,成纤维细胞死亡并没有带来炎症反应。纤维变性疾病中这一过程出现异常,例如瘢痕瘤形成、局限性硬皮病和胶原沉着病。胶原的合成和分泌需要脯氨酸和赖氨酸残基的羟化作用。足够的血供带来的氧气是该进程的最关键因素。

胶原产生和沉积以及伤口的张力形成直接与组织局部的氧分压相关($P(O_2)$)⁽³⁸⁻⁴⁰⁾。胶原合成、交联以及伤口的张力都依赖于特定酶的正常功能^(41,42)。这些酶的功能与存在的氧数量直接相关,例如羟化酶对脯氨酸和赖氨酸的水解产物⁽⁴³⁾。

最近,有研究表明氧同样也可也促成纤维细胞分化成肌成纤维细胞,从而引起伤口收缩⁽⁴⁴⁾。

新生血管形成/血管生成

在愈合过程的早期损伤区域并没有血供,但是却有刺激血管生成的因素存在:特殊巨噬细胞释放

的生长因子、低氧和升高的乳酸。血管生成始于损伤当天。该过程是复杂的,涉及内皮细胞和激活的表皮细胞。蛋白水解酶降解内皮基底膜允许来自创伤区域周围的内皮细胞增殖、迁移并形成新的血管。新血管形成的过程为出芽和萌发完整的小血管,而后该血管芽成环^(259,377)。暂时基质中出现的毛细血管祥使得组织表现出一种红的颗粒状外观。一旦创伤填满新的肉芽组织血管,血管再生终止、许多血管因为凋亡而分解。血管生成依赖于细胞外基质(ECM)^(623,624)。

虽然低氧可以启动新生血管形成,但不能维持新生血管形成。补充氧气能够加速血管生成^(35,45)。现已明确,血管内皮生长因子(VEGF)是创伤部位一个主要的长期刺激血管生成的因素。最近,细胞对低氧的反应得到了进一步阐述。低氧诱导因子(HIF-1)被认为是低氧诱导的转录因子^(46,48)。

在正常的氧张力下,HIF-1 转录活性被泛素化和降解⁽⁴⁷⁾。HIF-1 调节低氧环境下的糖代谢和血管生成基因,在心肌和脑缺血模型中,HIF-1 看似能保护细胞免受损伤。但是这些细胞如何感知低氧的精确的分子机制仍然不清楚。

目前科学家利用兔子耳朵腔之间紧密接近且可见的膜来观察创伤的愈合,检测了增殖阶段细胞的排列^(33,49)。这些实验的结果表明:巨噬细胞浸入组织的死腔,然后是未成熟的成纤维细胞。新的血管在这些成纤维细胞后形成,成纤维细胞合成胶原。细胞的这种排列,称之为创伤愈合模型,继续迁移直到组织缺损消失。

上皮形成

创伤的上皮再形成在外伤数小时后开始。如果真皮层是完整的,皮肤附属器中的表皮细胞例如毛囊快速移除凝块血和损伤的间质并覆盖创伤空间,这是上皮的快速形成。如果真皮被严重破坏,上皮形成只发生在创伤边缘,而且根据创伤大小在相当长的时间内持续存在。

在上皮形成时,细胞发生表型改变,包括细胞内的张力丝的收缩,绝大多数细胞内的桥粒分解以及允许细胞移动的外周细胞质肌动蛋白丝的形成。而且,细胞间和细胞与基底膜之间不再黏附。这为细胞的迁移穿过创伤并通过有活力的组织分隔瘢痕提供了可能。迁移的上皮细胞表达整合蛋白决定了穿越的路径⁽²³⁾。细胞穿过胶原真皮和胶原瘢痕需要降解细胞外基质。这些过程主要通过产生

蛋白水解酶(胶原酶,例如 MMP-1)和源自上皮细胞激活因子激活纤溶蛋白酶原来实现。在完全适应、非复杂的外科切口中,第一层上皮细胞在缝合后第 1~2 天迁移超过切缘线。同时,在活性细胞迁移后,上皮细胞在开放创口的边缘处开始增殖。上皮细胞迁移和增殖的刺激因子目前仍不清楚,但是影响因素可能是创伤边缘邻近细胞的缺失(自由边缘效应)、局部生长因子的释放和生长因子受体表达的增加。

创伤边缘皮肤迁移期间,基底膜以一种拉链样的样式再次出现,半桥粒和Ⅶ型胶原锚定纤维形成。上皮细胞紧紧连接在基底膜上,下面的真皮恢复成正常的表型。

上皮组织的产生主要依赖于氢化和氧化的程度。湿润的创伤环境能够通过 2~3 个因子增加上皮形成的速率^(50,51),上皮细胞在氧浓度为 10%~50% 时的生长状态最佳⁽⁵²⁻⁵⁴⁾。

创伤收缩

创伤收缩是个复杂的过程,因为一部分缺损被皮肤而非瘢痕组织覆盖,因此降低开放皮肤创伤区域的面积而降低了并发症。在愈合的第 2 周,成纤维细胞出现肌纤维表型,以大量含有微肌丝的肌动蛋白束为特征⁽⁵⁵⁾。收缩的刺激因素可能是生长因子、整合素吸附成纤维细胞到胶原基质上并在胶原束间交联的复合物⁽²³⁾。创伤收缩看上去可能与早期的创伤愈合期间有关,这种作用随时间而降低,在慢性未闭合的创伤中,创伤收缩并不存在。

瘢痕挛缩

与皮肤边缘的创伤收缩进程相反,瘢痕挛缩是创伤愈合的晚期病理性进程。该过程包括了大量瘢痕组织的收缩,伴随着受损区域的固定不动(例如关节)。在瘢痕挛缩中,创伤区域的收缩与创伤邻近组织的退缩恰好相反。瘢痕挛缩的发生率是严重创伤患者恢复的主要问题。

重塑阶段

重塑阶段也称之为缓和阶段或者瘢痕阶段。

在闭合创伤,该阶段发生在闭合后 2~3 周,而开放创伤中在创伤未愈合前不会开始重塑。一般认为,覆盖表皮的肉芽组织比未覆盖的肉芽组织经历重塑要早。该阶段的时间长短未知:有些学者认为大约

1年时间,而其他学者认为是患者余下的所有时间。

该阶段期间,肉芽组织经历重塑并成熟为瘢痕形成。肉芽组织被上皮覆盖后,就经历重塑。同样的,当一个创伤被移植物覆盖后,该创伤将继续重塑阶段。重塑后将导致细胞密度、毛细血管的数量和代谢活性的降低⁽⁵⁵⁾。胶原纤维将聚合成为更厚的纤维束。在胶原纤维束排列中,真皮和瘢痕组织有着很大的差别。在瘢痕组织中,正如在肉芽组织中,胶原纤维束以一种平行于表面的排列方式排列,而真皮主要以篮状交织形式存在⁽²¹⁾。这种差别导致瘢痕组织更加结实。从肉芽组织到瘢痕组织胶原组成的改变是Ⅲ型胶原从30%降低到10%。在重塑阶段,瘢痕的生物机械拉力轻微增加,尽管没有额外的胶原生成。这种增加主要与胶原纤维束更好的排列有关。

瘢痕的上皮与正常皮肤的区别是:缺乏可以锚定在下面的结缔组织基质中的钉突⁽²¹⁾;再者就是在瘢痕中缺乏表皮下附属器官例如毛囊和汗腺的再生。

损伤后的创伤类型

根据愈合和创伤闭合方法的不同,创伤可以分成几种不同的类型⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾(图1.5)。这种分类是基于

实践中治疗方法的不同,而基本的生理学创伤愈合的顺序对所有的创伤类型都是类似的。

一期愈合,发生在当创伤边缘解剖学上精密对位且愈合进程没有并发症发生。这种类型的创伤愈合具有良好的外观和功能以及最少的瘢痕组织。然而,这些创伤对感染等并发症是很敏感的。

二期愈合,发生在创伤合并组织缺失或者创伤边缘不能精确地对位。这种类型的愈合往往是一种自然生物学进程,发生在没有外科干预的情况下。缺损渐渐充满肉芽组织;尽管有活跃的收缩发生,仍有大量的瘢痕组织形成。形成的瘢痕功能低下并且往往对热和机械损伤敏感。再者,这种形式的愈合需要大量的时间留给上皮覆盖和瘢痕形成,但是抵抗感染的能力有所提高,至少在肉芽组织生成过程中是这样的。

外科闭合手术操作综合了两种类型愈合的优势,这产生了一种**延迟一期愈合**的封闭技术:创伤开放几天,但在肉芽组织可见前完全封闭(通常在创伤后1周),然后创伤通过一种类似于一期愈合的进程愈合^(59,60,435,614)。结果创伤对愈合并发症更加抵抗(原发性感染)和功能及外观都有所提高。如果可见的肉芽组织在创伤闭合前形成或者创伤收缩自发接近缺损时,称之为**二期闭合**。这种创伤通过类似于二期愈合的进程愈合,比延迟的一期愈合瘢痕形成更

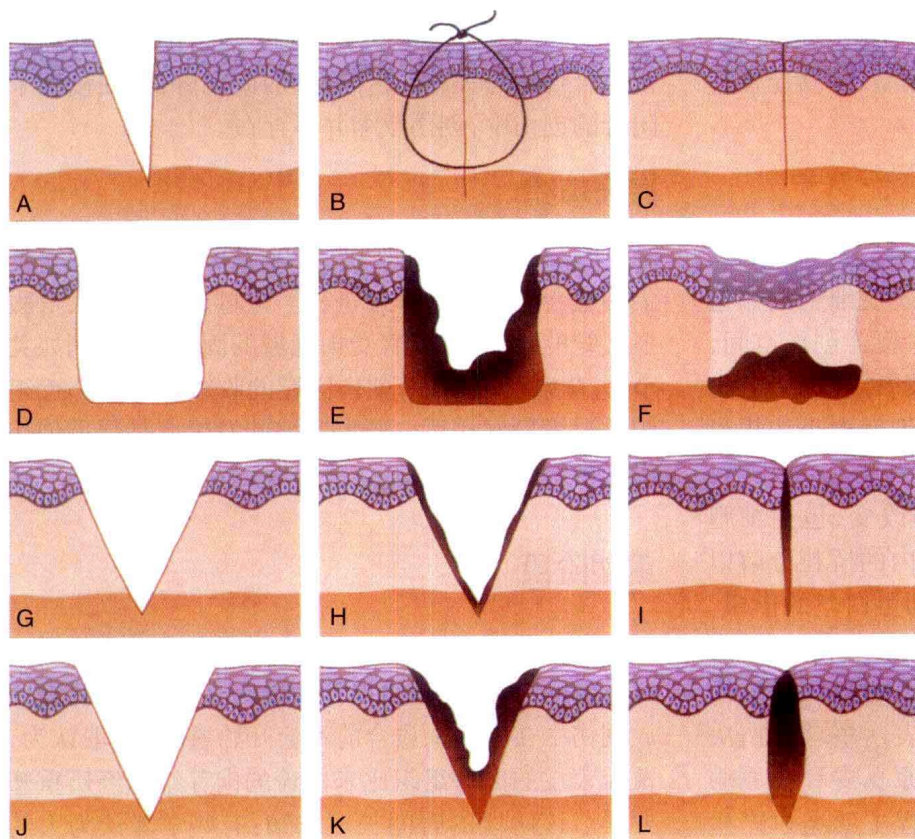


图1.5 与创伤类型和随后治疗相关的创伤愈合事件。A~C:切开伤口后一期愈合;D~F:开放未缝合伤口;G~I:延迟一期愈合;J~L:二期愈合。引自:GOTTRUP⁽⁵⁶⁾1991