

国际经典美容皮肤科学丛书

丛书主编 Jeffrey S Dover 丛书主译 虞瑞尧

主 编 Kenneth A. Arndt

主 译 欧阳天祥 顾 军

瘢痕修复

——美容皮肤科实用技术

Scar Revision

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

国际经典皮肤美容外科丛书

● 丛书主编 Jeffrey S Dovers

瘢痕修复

——美容皮肤科实用技术

Scar Revision

主 编

Kenneth A. Arndt 医学博士

美国耶鲁大学医学院临床皮肤病学教授、达特茅斯医学院医学副教授(皮肤病学)、
哈佛医学院临床医学教授、马萨诸塞州切斯努特山市切斯努特山护肤主任医师

副主编

Murad Alam 医学博士

美国伊利诺斯州芝加哥市西北大学皮肤病学及耳鼻喉—头颈外科分部皮肤美容外科
主任

丛书主编

Jeffrey S. Dover 医学博士，加拿大皇家内科医师学会会员 (FRCPC)

美国耶鲁大学医学院临床皮肤病学副教授、达特茅斯医学院医学副教授(皮肤病
学)、马萨诸塞州切斯努特山市切斯努特山护肤主任医师

主 译 欧阳天祥 顾 军



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

瘢痕修复——美容皮肤科实用技术/(美)肯尼司(Kenneth, A. A.)主编;欧阳天祥,顾军主译.
—北京:人民军医出版社,2011.7

(国际经典皮肤美容外科丛书)

ISBN 978-7-5091-4972-0

I. ①瘢… II. ①肯…②欧…③顾… III. ①瘢痕疙瘩—修复术 IV. ①R619

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第128296号

策划编辑:王 宁 孟凡辉 文字编辑:王晓东 责任审读:余满松

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市100036信箱188分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927297

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:7 字数:172千字

版、印次:2011年7月 第1版 第1次印刷

印数:0001—2500

定价:72.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Scar Revision, 1/E

Kenneth A. Arndt

ISBN-13: 978-1-4160-3131-4

ISBN-10: 1-4160-3131-6

Copyright © 2006 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

Copyright © 2011 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

First Published 2011

2011 年初版

Printed in China by People's Military Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由人民军医出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd.在中国大陆境内合作出版。本版仅限在中国大陆（不包括香港、澳门特别行政区及台湾省）出版及标价销售。未经许可之出口，视为违反著作权法，将受法律制裁。

著作权合同登记号：图字 军 — 2006 — 094号

内容提要

本书着重论述了瘢痕修复的国际经典实用技术，分别详细介绍了瘢痕的非手术治疗和手术治疗，激光、放射线对创伤愈合及瘢痕的治疗作用，激光诱导瘢痕的色素再生，非洲、美洲及其他人种瘢痕的特别处理，以及瘢痕的修饰治疗等。本书作者队伍学术权威性高，内容实用性强，论述循序渐进，图文并茂，是美容皮肤科专业医师提高业务水平的必备图书。

总 序

自本专业建立以来，备受青睐的皮肤病专家们在近25年中给该领域带来了长足发展。冷冻切除术和Mohs皮肤肿瘤外科手术黄金时代的出现，促成了外科与皮肤科的真诚合作。皮肤科微创操作技术的最新突破，又为改善老龄人群受损的皮肤提供了新的选择。

皮肤及其邻近组织的“返老还童”手术一向为患者所追求，而现今皮肤科的先进设备、技术和药物的发展令人惊叹，皮肤病学家发明并拓展了包括皮肤全层激光、肉毒毒素、软组织填充、肿胀麻醉抽脂、下肢静脉治疗、化学剥脱和毛发移植等新技术，他们不仅掌握了这些技术，而且对皮肤的结构、功能及其作用十分清楚。美容皮肤科专家们通过提高手术的安全性，减少手术损伤的方法，使那些顾虑重重的患者看到了“返老还童”的曙光。还没有一个专科能像皮肤科那样，通过皮肤外科手术就能完全满足患者的需求。

皮肤病学发展为一门专科后，皮肤病学专家的不断增多有利于各种美容操作技术的掌握。不能要求每个皮肤病专家能做所有的手术，有的甚至只做很少几种手术，但即使很少，也应该精通、熟练，以保证对患者的教育和指导。您是皮肤外科的一名好手吗？您有兴趣拓展您的外科技能吗？对一个想学一些简单的美容技能的初学者来说，这套系列丛书几乎是为您编写的。

该系列丛书定名为《国际经典皮肤美容外科丛书》，其中每一分册作为实践的入门书，都涉及皮肤美容操作的主要命题。

如果您想证实您所得到的书确实是您早就期盼的，那么您必须弄清这本书的内容。其实这些书并不是具有高深理论的专著，更不是建立在全世界有关文献基础上的综述，也不是美容操作的一般评述，而是偏重具体操作方法的描述，以保证新学者对这些方法的实施。因此，这是一本简单实用的参考书。

这本书和这套系列丛书为初学者实施皮肤外科手术提供了渐进式的实践指导，其中的每一分册均由相关领域的知名学者出版过，每一位编者还对实践细节、技巧要领、临床传授作了新的补充并写入相关章节。多数章节有两位以上的作者，以保证不同方法和不同意见的融合。另外，多位作者保持风格一致。每章均使用统一名词，以便于读者对该系列丛书中所有书籍的阅读。书中，作者们简要地叙述就像他们自己在做一样。这里强调的是治疗技术；治疗方法则着眼于适应证、不良反应和不常见的病例。此书篇幅很短，甚至可在旅途的飞机上阅读。我们相信，简短反而能促进更多信息的传递，也便于从头到尾地掌握。

我们希望您能喜爱这本书和本丛书的其他分册，并从中受益。请将它们放在您的手边，在您需要的时候翻阅。

Jeffrey S.Dover MD FRCPC and Murad Alam MD
(王荫椿 译)

前言

成功治疗瘢痕是非常困难的。如果已经有许多治疗瘢痕的好方法，也就会有很多有关如何有效改善瘢痕的文章或者书籍出现。但是目前有关瘢痕治疗的医学文献质量并不高，讨论这个大难题的出版物也为数不多。

瘢痕可以表现为不同大小、不同形状和不同颜色。瘢痕可以是凸起的或是凹陷的，增厚的或是菲薄的，不平整或直线的，红、白、蓝或是其他颜色。瘢痕可能非常疼痛，或者没有感觉改变。但无论怎样的表现或感觉，无论是什么原因造成的，瘢痕常常唤醒以往的创伤，也是当前关注的焦点，同时也如同在心灵上的“瘢痕”一样。除在一些风俗习惯被当作是一种仪式的装饰性标记外，瘢痕通常是患者痛苦的根源，也常常令试图改善瘢痕外观或使瘢痕消失的医师们沮丧。

本书的作者们从瘢痕各方面进行精彩的论述。在有关创伤愈合过程及瘢痕形成的专业学术讨论后，就有关瘢痕的非手术治疗、手术治疗、放射学治疗研究、应用激光及其他能量，改善瘢痕和色素方面，进行了详实的综述及重实效的深入讨论。创新的治疗方法现在也能改善许多畸形明显或感觉不适的瘢痕。脉冲染料激光能使瘢痕明显变得平整、颜色变淡、症状减轻，局部免疫调整剂目前发现很有效，新型的敷料也有助于减轻瘢痕，娴熟的外科瘢痕修复技巧及精细的放射治疗应用保证了对瘢痕患者的确切疗效。多种有效方法的灵活结合应用往往能获得最好的治疗效果。能否遮盖或修饰皮肤瘢痕相当复杂，这也在书中将详尽描述。

随着对结缔组织生物学和创伤愈合机制的深入了解以及治疗策略和技术方法的改进，瘢痕治疗取得重大进展。我希望本书的内容能帮助治疗瘢痕的临床医师和瘢痕患者。

Kenneth A. Arndt, MD

编者名单

Christopher J. Ballard 理学学士学位

美国佛罗里达州迈阿密市迈阿密大学米勒医学院皮肤科及皮肤外科医学生

R. Sonia Batra 医学博士、理学硕士学位、公共卫生管理硕士学位

美国霍普国家城市医学中心皮肤科及皮肤外科主任、加利福尼亚州贝克曼研究所副教授、马萨诸塞州切斯努特山市切斯努特山护肤医师

Brian Berman 医学博士、博士学位

美国佛罗里达州迈阿密市迈阿密大学米勒医学院皮肤科及皮肤外科教授

Joanna Mimi Choi 文学学士学位

美国马萨诸塞州波士顿市哈佛医学院医学生

Bahar Dasgeb 医学博士

美国马萨诸塞州波士顿市波士顿大学医学院皮肤科皮肤病学成员

Roy H. Decker 医学博士、博士学位

美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院放射治疗科住院医师

Galen H Fisher 医学博士

美国弗吉尼亚州里士满市公共皮肤病学私人开业莫氏激光外科医师

Roy G. Geronemus 医学博士

美国纽约激光和皮肤外科中心主任、纽约州纽约市纽约大学皮肤科临床教授

Michael S. Kaminer 医学博士

美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁医学院及新罕布夏州汉诺威市达特茅斯医学院皮肤科副教授、马萨诸塞州切斯努特山市切斯努特山护肤主任医师

A. Paul Kelly 医学博士

美国加利福尼亚州洛杉矶市King Drew医学中心皮肤科教授和主任

Keyvan Nouri 医学博士

美国佛罗里达州迈阿密市莫氏显微皮肤科和激光外科主任、外科手术培训部主任、迈阿密大学米勒医学院皮肤科、皮肤外科及耳鼻喉科副教授

Tania J. Phillips 医学博士、加拿大皇家内科医师学会会员

美国马萨诸塞州波士顿市波士顿大学医学院皮肤科临床教授

Maria Patricia Rivas 医学博士

美国佛罗里达州迈阿密市迈阿密大学皮肤科和皮肤外科研究员

Thomas E. Rohrer 医学博士

美国马萨诸塞州波士顿大学医学院皮肤病学临床副教授、切斯努特山市切斯努特山护肤医师、莫氏协会会长

Neil Shear 医学博士、加拿大皇家内科医师学会会员

加拿大安大略省多伦多市桑尼布鲁克医学中心皮肤科主任

Lynn D. Wilson 医学博士、公共卫生管理硕士学位

美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院放射治疗部副主任、医疗主任、副教授

Deborah Zell 医学博士

美国佛罗里达州迈阿密市大学皮肤科及皮肤外科临床研究员

主 译 欧阳天祥 顾 军

目 录

1. 什么是瘢痕?	/1
2. 瘢痕的非手术治疗	/13
3. 瘢痕的手术治疗	/33
4. 激光及其他能源治疗瘢痕	/51
5. 放射对伤口愈合和瘢痕治疗的作用	/67
6. 激光诱发瘢痕色素再生	/79
7. 非洲裔美国人及其他危险人群瘢痕疙瘩治疗中应考虑的特殊因素	/87
8. 瘢痕的修饰治疗	/93

1

什么是瘢痕?

■ Bahar Dasgeb, Tania J. Phillips

简介

瘢痕一词来源于希腊语“eskhara”，意思是疤。在牛津英语词典(2004)中的定义为创伤或烧伤愈合后皮肤上遗留的痕迹。瘢痕没有皮肤纹理和附属器，有的为肤色，有的色素沉着或色素减退。

瘢痕反映了先前受伤皮肤的愈合方式。刃中厚皮肤损伤伤口，累及表皮及真皮浅层，皮肤附属器仍保存，通常愈合后不产生瘢痕。全厚皮肤损伤伤口，累及真皮深层，以瘢痕愈合。所形成的瘢痕程度大小不等(增生性瘢痕或瘢痕疙瘩)。

正常伤口愈合

伤口愈合是一个包含3个交叠阶段的动态过程：①炎症；②肉芽组织形成；③成熟或重塑。每个阶段的反应程度取决于组织缺损的深度。

刃中厚皮肤损伤伤口

刃中厚皮肤损伤伤口累及表皮和真皮浅层。毛囊、汗腺、皮脂腺等附属器结构得以保存。血凝块、炎症和肉芽组织的形成程度最小。来自伤口的边缘及附属器结构表皮再生是

这类伤口愈合的主要过程，促使伤口快速并完全愈合，无疤或瘢痕最少。受伤部位可能发生一些皮肤颜色的改变。

全层皮肤损伤伤口

全层皮肤损伤伤口需要形成血凝块以止住真皮深层较大血管的出血。炎症和肉芽组织是重要的阶段，而收缩对于伤口两边合拢再表皮化极其关键。深层的伤口中，因为附属器的结构遭到破坏，表皮再生仅仅来自上皮边缘。最终形成的瘢痕组织填补了组织缺损。

伤口愈合的过程

了解正常创伤的愈合，对认识瘢痕的病理生理学是很重要的。

炎症

伤口愈合的第一步是血肿形成，它既阻止了破裂血管的出血，又成为抵御外源性病原体的临时屏障。血凝块为炎症细胞发生迁移提供临时的基质。游离出的血小板脱颗粒释放一系列生长因子，其中包含了转移生长因子 β_1 (TGF- β_1)，表皮生长因子(EGF)，胰岛素样生长因子1(IGF-1)及血小板衍化生长因子(PDGF)，这些生长因子启动了信号通路，导

致炎症细胞聚集、细胞外基质形成及再血管化。

其他不同的信号，如纤溶物作为趋化信号，使中性粒细胞和单核细胞向伤口趋化。这些细胞是由邻近伤口部位的毛细血管内皮间渗出后，从循环中向伤口迁移的。

中性粒细胞的主要作用是吞噬作用和杀灭细胞内微生物。它们还表达一些前炎症细胞因子，可能成为激活局部角质细胞和巨噬细胞的早期信号通路。在急性炎症反应后(24~48h)，渗出的单核细胞起到类似被激活的巨噬细胞的功能，清除残留病原体和细胞及基质碎片。这些激活的巨噬细胞也作为生长因子和细胞因子的另外来源，如PDGF，它能刺激成纤维细胞进入受伤的部位。

增殖

早期的肉芽组织高度血管化且细胞密集。在全层皮肤缺损伤口中，除了表皮再生愈合外，邻近伤口的真皮内成纤维细胞作为早期的反应开始增殖。成纤维细胞迁移入伤口后，释放含有纤维蛋白、纤维连接蛋白、波形蛋白、黏多糖(GAG)的细胞外基质(ECM)。在早期的肉芽组织中，胶原Ⅲ/胶原Ⅰ的比率高。角质细胞和成纤维细胞在伤口中的生长因子的刺激下开始增殖。随着肉芽组织逐渐形成及大量的胶原基质沉积，通过未知信号触发的细胞凋亡导致了细胞数量减少。血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β_1 、血管调理素及血栓形成素等血管新生因子刺激新生血管发芽长入细胞外基质中。在较大的伤口中，由伤口内成纤维细胞转换而来的肌成纤维细胞引起的收缩作用，减少了填补缺损所需的肉芽组织的数量，并且使代替组织缺损所需的表皮化面积降低到最小。成纤维细胞还通过收缩肌动蛋白和肌间

线蛋白加强伤口边缘的张力。伤口关闭后的机械性张力减小后，则发出“停止”信号叫停伤口收缩。伤口表皮再生始于受伤后数小时。角质细胞的迁移上调了组织型及尿激酶型血浆酶原激活剂(tPA和uPA)及uPA受体以激活纤溶，这是角质细胞迁移的主要步骤。

为了爬越临时基质，角质细胞表达了纤维连接蛋白和胶原的新受体。伤口的收缩促进了角质细胞迁移和表皮再生。

重塑

在愈合的重塑阶段，组织酶分解去除多余的胶原和基质，炎症细胞离开伤口。瘢痕的成熟涉及基质的降解和胶原的生物合成的平衡。随着成纤维细胞合成胶原、收缩蛋白及细胞外基质的同时，成纤维细胞、肥大细胞、内皮细胞和巨噬细胞释放了与降解和重塑有关的各种酶(金属蛋白基质酶)。这些蛋白酶及其抑制剂(TIMPI和TIMPII)间的平衡，在组织修复中起着重要的作用。T淋巴细胞生成的干扰素(干扰素 γ)、白细胞生成的干扰素(干扰素 α)、成纤维细胞生成的干扰素(干扰素 β)有抗纤维化作用，且能抑制成纤维细胞合成胶原和纤维连接蛋白。重塑过程在初次受伤后超过6~12个月，但它能持续数年。瘢痕的强度通常能达到正常皮肤张力强度的70%~80%，因此瘢痕组织比较容易再次受伤。

瘢痕的类型

正常瘢痕

任何深及真皮的创伤通常出现瘢痕愈合。早期的瘢痕形成于受伤后的7~10d，其内含的胶原Ⅲ/胶原Ⅰ的比率高，其抗裂强度只有原有皮肤的5%~10%。在随后的6~12个月中，伤

口经历了关键的重塑,以胶原沉积及交叉连接为特点,最后形成了成熟的瘢痕,主要被I型胶原所替代,达原组织强度的80%左右。

异常瘢痕

皮肤伤口有时出现过度瘢痕愈合,形成增生性瘢痕或瘢痕疙瘩。尽管异常瘢痕的形成机制还没有被完全弄清,但被公认的是增生性瘢痕及瘢痕疙瘩早期偏离了正常伤口愈合的过程,很少能自发性消退。炎症阶段后新胶原形成的时间比正常的愈合要长得多。胶原合成比正常皮肤高很多(约20倍),分解也增加,最终形成过量的胶原沉积。

瘢痕疙瘩中的每个成纤维细胞在体外及体内生成的胶原量都是增多的,即使没有生长因子也一样。在瘢痕疙瘩中,发现胶原蛋白酶和胶原蛋白抑制酶的水平同样升高。

在瘢痕疙瘩形成过程中,免疫调节细胞因子可能起较大作用:已发现瘢痕疙瘩的患者较正常人有较高水平的白介素6、肿瘤坏死因子 α 及干扰素 β 。而干扰素 α 、干扰素 γ 及肿瘤坏死因子 β 的生成,在瘢痕疙瘩患者中则明显减少。瘢痕疙瘩的形成可以假设不仅因为缺少成纤维细胞,而且还因为角质细胞对成纤维细胞的控制所造成的。人成瘢痕疙瘩角质细胞(KHKs)与正常人的角质细胞相比,更能诱导和增强正常真皮人成纤维细胞(NHFs)的增殖,并能诱导NHFs以类似瘢痕疙瘩组织的方式分泌胶原。人成瘢痕疙瘩成纤维细胞与人成瘢痕疙瘩角质细胞(KHKs)共同培养表现出更强的增殖能力,表明了角质细胞和成纤维细胞的内在异常。

生长因子如胰岛素样生长因子,在调节KHF与KHKs共同培养时的KHF增殖中起着重要的作用。

肿瘤生长因子 β (TGF- β)

TGF- β 很可能是诱导过度瘢痕增生及瘢痕疙瘩形成的潜在物质基础。TGF- β 能诱导成纤维细胞胶原、纤维连接蛋白及蛋白多糖的合成。它还减少胶原酶的生成,增加胶原酶抑制物的生成,从而减少了基质的降解。在哺乳动物中已有三种异构体TGF- β (1、2和3)被确认。瘢痕疙瘩的成纤维细胞对TGF- β_1 和TGF- β_2 异构体特别敏感,它们能促进纤维化作用并增加瘢痕形成。

在对比实验研究中,用中和TGF- β_1 和TGF- β_2 的抗体处理啮齿动物伤口,较之对照组能减少胶原沉积及瘢痕形成。增加TGF- β_3 能减少伤口早期愈合的单核细胞和巨噬细胞的数量,减轻炎症反应,减少纤维连接蛋白,减少I型胶原和III型胶原的沉积,从而改善新生真皮的构造,减少瘢痕形成。据报道,在老年鼠中TGF- β_3 异构体从受伤7d后数量剧增,而在幼小鼠中TGF- β_1 和 β_2 异构体在伤口的所有时间点都是增加的。这在某种程度上解释了年老人群改善组织修复的质量,且减少瘢痕形成。TGF- β 异构体间的相对比率,如TGF- β_3 与TGF- β_1 的比率,可能决定了伤口修复的结果。

基质金属蛋白酶

金属蛋白酶基质(MMPs)属于组织酶,在伤口愈合中ECM的重塑中起着主要的作用。胎儿的皮肤及伤口中细胞外基质的构成与成人的不同。提示了MMPs和蛋白酶抑制剂(TIMPs)在个体发育转变到伤口愈合瘢痕形成的过程中有不同的表达。

在正常伤口愈合中似乎能精确调节MMPs和TIMPs的表达。MMPs和TIMPs活性的不平

衡可以减缓伤口愈合并导致异常瘢痕的形成。MMP1在无瘢痕和瘢痕性伤口中的表达都有显著增多。然而在无瘢痕的胎儿伤口中MMP1和MMP9表达的增多更迅速、更明显且更强。

MMP2的水平在无瘢痕的伤口中没有改变，而在瘢痕的伤口中下降了3倍以上。瘢痕形成的伤口中MMP1和MMP3的水平升高。综上所述，无瘢痕伤口修复较瘢痕伤口的MMP与TIMP比率高。

细胞凋亡

细胞凋亡，也称为细胞程序性死亡，由遗传因素决定，是维持组织的体内平衡所必须的。细胞凋亡受内部及外部的信号调节。在正常伤口愈合中，细胞凋亡被认为在肉芽组织向最终的瘢痕组织转化过程中起着作用。在这种转化过程中，许多类型的细胞都经历了细胞凋亡，包括成纤维细胞、炎症细胞、内皮细胞及可能是最重要的肌成纤维细胞等。

瘢痕疙瘩的成纤维细胞与正常皮肤成纤维细胞相比，细胞凋亡的比率低。在后面我们将讨论瘢痕组织中可以看到的这种抵抗细胞凋亡的一些机制。表1-1概括了本章描述的基因及蛋白的促细胞凋亡/抗细胞凋亡作用。

p53基因被认为能通过控制细胞增殖及细胞凋亡，而起到肿瘤抑制的作用，此外，这一基因的突变常与各种散在的人类肿瘤发生有关。Saed等人通过聚合酶链反应(PCR)、单线构象的多形态(SSCP)及DNA序列的证实，确定了瘢痕成纤维细胞中的p53基因的点突变。在同一患者的正常皮肤的成纤维细胞中没有看到突变。

在另一个不同研究中，在瘢痕疙瘩周围新鲜的多细胞部位中发现p53下调且bcl-2上调，而细胞凋亡的比率较对照组低。相反，在瘢痕

表1-1 细胞凋亡相关因子

促细胞凋亡因子	抗细胞凋亡因子
半胱天冬蛋白酶3	Bcl
半胱天冬蛋白酶6	DAD-1
半胱天冬蛋白酶8	ERK
c-myc	GST
NIP-3	GSTM
HDLC-1	GP
TRADD	JNK
肿瘤坏死因子	肿瘤坏死因子

注：肿瘤坏死因子既影响细胞死亡，也影响细胞生存

疙瘩中心的少细胞区域，Fas的表达更显著。TGF-β₁在瘢痕疙瘩成纤维细胞中，被认为是对细胞凋亡的抵抗反应，而在添加TGF-β₁后，在瘢痕疙瘩成纤维细胞较之增生性瘢痕和正常皮肤的成纤维细胞的Fas介导的细胞凋亡的表达并不降低。瘢痕疙瘩成纤维细胞能抵抗神经酰胺诱导的细胞凋亡，这种作用被认为是通过胰岛素样生长因子IGF的水平升高介导而形成的。

Woolery-Lloyd和Berman确定了在瘢痕疙瘩的生物学中起作用的两个主要的细胞凋亡的基因组，包括半胱天冬蛋白酶家族和肿瘤坏死因子家族。半胱天冬蛋白酶家族是一组促细胞凋亡的蛋白酶，能产生系列连续激活，而导致级联蛋白水解作用和细胞死亡。半胱天冬蛋白酶8、13和14的水平与邻近正常皮肤比较，在瘢痕疙瘩中是上调的。半胱天冬蛋白酶8被Fas和TNF受体的结合激活后，成为级联反应中的第一个酶。半胱天冬蛋白酶13也是一种被半胱天冬蛋白酶8所激活的促细胞凋亡酶。有趣的是，半胱天冬蛋白酶14并没有参与促细胞凋亡途径，且只在角质细胞中表达。半胱天冬

蛋白酶6是一种促细胞凋亡的蛋白,在瘢痕疙瘩中是下调的。肿瘤坏死因子超家族包括了TNF配体家族和TNF受体家族。与正常皮肤比较,TNFSF12和TNFSF14(配体)是上调的,而TNFRSF10B和TNFRSF1B(受体)是下调的。有趣的是,瘢痕疙瘩的成纤维细胞的细胞凋亡基因表达与正常成纤维细胞相比是低表达,它首先在TNF- α 参与下从半胱天冬蛋白酶和肿瘤坏死因子超家族开始的。这种对细胞凋亡的抵抗作用被解释是瘢痕疙瘩中成纤维细胞的TNF受体数量的减少所致。

Sayah和他的同事们比较了64种细胞凋亡相的基因在瘢痕疙瘩和正常瘢痕中的表达。发现64种基因中的8种在瘢痕疙瘩组织中明显地次表达(>50%区别):促进细胞凋亡的TRADD、c-myc原位癌基因、NIP-3和HDLc-1,抑制细胞凋亡的DAD-1、G-S-T、G-S-T-M和谷胱甘肽过氧化物酶。

已明确表皮角化细胞在真皮成纤维细胞的调节中起作用。瘢痕疙瘩成纤维细胞和来自瘢痕疙瘩的角化细胞共同培养比与来自正常皮肤的角化细胞共同培养增殖明显。此外,瘢痕疙瘩成纤维细胞和成瘢痕疙瘩角化细胞共同培养与正常成纤维细胞和正常皮肤角化细胞共同培养比较,对抗细胞凋亡明显得多。在瘢痕疙瘩成纤维细胞和成瘢痕疙瘩角化细胞共同培养中出现:促细胞凋亡因子半胱天冬蛋白酶3的水平降低,bcl-2的表达增高,ERK和JNK的磷酸化增加,以及所有抗细胞凋亡因子表达。只在角化细胞中表达的半胱天冬蛋白酶14在瘢痕疙瘩中表达上调,有关这方面的数据及事实提示了在瘢痕疙瘩的生物学中表皮和真皮间存在相互作用。

与细胞凋亡相关的基因表达的异常调节,使成纤维细胞的细胞凋亡率处于较低水平,持

续生成并分泌细胞外基质超出正常瘢痕所用时间,这解释了瘢痕疙瘩进行性发展的特性。细胞凋亡在伤口愈合中的两个不同的时间段里起着作用。第一个时间段发生在炎症和增殖阶段之间炎症细胞渗透的下调,这些抗凋亡因子使炎症细胞存活更长时间,起加强纤维化的作用。第二个时间段是细胞凋亡可能使成纤维细胞和它生成的胶原的下调,而同时抗细胞凋亡因子增加了胶原的沉积,这些是在瘢痕疙瘩形成中被注意到的现象。

康涅狄格州大学健康中心目前正在进行一项研究,通过对有或没有瘢痕的家族受试者做基因组宽的筛选及相关分析,确定引起瘢痕疙瘩中纤维化反应的核心基因。

总之,系列基因在瘢痕疙瘩的生物学中似乎起着重要的作用。瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖能力明显增强,被认为不仅可能是因为增殖比率的升高,而且还因为细胞凋亡的比率下降所致。目前还不清楚这些基因在瘢痕疙瘩的病理过程中如何互相作用及精确的作用,但可以明确的是,瘢痕疙瘩中细胞凋亡的调节是不同的。需进一步的研究来解释瘢痕疙瘩的细胞程序性死亡的作用,为预防和治疗瘢痕疙瘩提供了目标(图1-1)。

瘢痕的临床与病理学特征

增生性瘢痕

增生性瘢痕(表1-2)限于当初受伤伤口界限以内,表现瘢痕大量堆积在伤口向外挤压伤口边缘、但不是浸润到周围组织。一般无症状,在受伤后的数周内出现,趋向逐渐消退。在年轻人群中常见。随着时间的过去,可能出现色素沉着或色素减退,表面趋于平滑。增生性瘢痕(图1-2)及瘢痕疙瘩有一些相同的临床

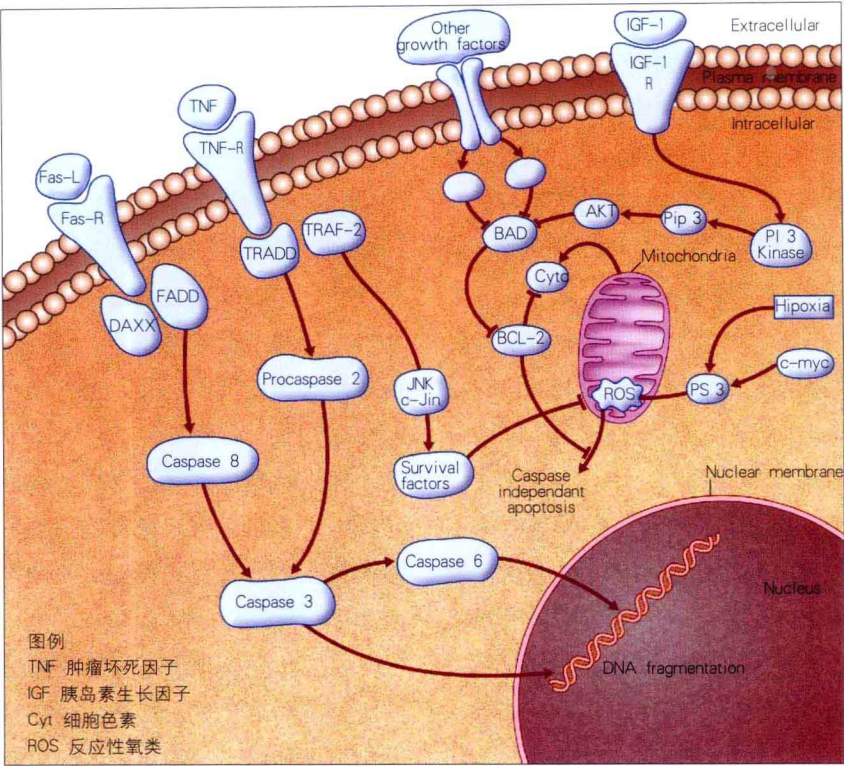


图1-1 瘢痕疙瘩通路中细胞凋亡信号与激活的假设机制

Cyt. 细胞色素; IGF, 胰岛素生长因子; ROS, 反应性氧类; TNF, 肿瘤坏死因子。其他没有列举的递质: 神经酰胺、半胱天冬蛋白酶13、半胱天冬蛋白酶14、NIP-3、HDLC-1、DAD-1、G-S-T、G-S-T-M、ERK、GP

表1-2 正常瘢痕、增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的主要特征		
正常瘢痕	增生性瘢痕	瘢痕疙瘩
出现在7~10d后	出现在数周内	出现在数月内
任何年龄	年轻人	任何年龄(高峰段为10~30岁)
家族遗传	家族遗传	家族遗传
无症状	无症状	痛、痒
无血管化	高度血管化	高度血管化
在伤口边缘内	在伤口边缘内	延伸超出伤口边缘
平整	高起	高起
收缩	收缩	不收缩
自然消退	可消退	几乎不消退
色素沉着/色素减退	红色或色素沉着/色素减退	红色或色素沉着/色素减退



图1-2 晚期增生性瘢痕及萎缩性瘢痕

特征。例如,增生性瘢痕及瘢痕疙瘩覆盖的表皮薄且缺少正常皮肤纹理及附属器。常见的部位包括耳垂、胸上部、背上部及三角肌区。很少出现在黏膜、手掌、足底、阴茎、阴囊及眼脸上。

组织病理学

增生性瘢痕的特点是胶原纤维平行于皮肤表面排列,成纤维细胞数目增多并以相同方式排列(图1-3)。

增生性瘢痕含有瘢痕疙瘩中没有的成肌纤

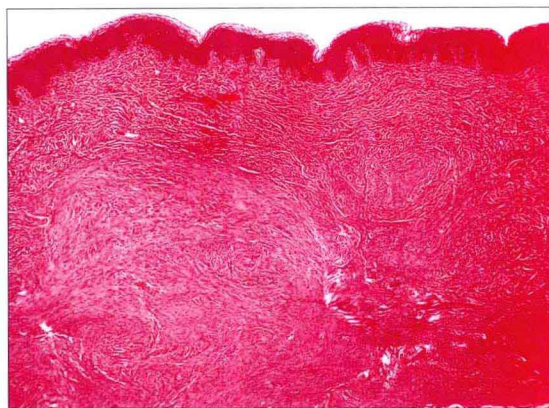


图1-3 增生性瘢痕的组织病理学特征

可见一小结状的细胞稀少的纤维化区伴有垂直排列的血管。注意本例表皮是不平整的(感谢Boston大学医学院的Samer Ghosn博士)

维细胞。正常皮肤及正常瘢痕中富含的弹性蛋白在增生性瘢痕及瘢痕疙瘩中却很少见。瘢痕内血管丰富并垂直或正交于皮肤表面排列。电镜显示了增生性瘢痕及瘢痕疙瘩中部分或完全阻塞的血管。

瘢痕疙瘩

瘢痕疙瘩来自希腊语“chele”及“crab claw”(蟹足),是不规则形态的瘢痕,延伸超过原伤口的边缘。与增生性瘢痕不同的是,瘢痕疙瘩有持续性生长倾向。一般为广泛的结节状瘢痕,表面呈串绳样(图1-4)。延伸入邻近组织中,通常伴有瘙痒及过敏等表现。可以发生在各种类型的皮肤上,但肤色深的个体形成瘢痕疙瘩的风险更高,在黑人中的发生率高达16%。

瘢痕疙瘩在婴儿及老年人中不常见,发生的高峰年龄段为10~30岁。男女比率接近1:1。尽管有家族倾向被报道,但遗传模式不明。

组织病理学

瘢痕疙瘩中的胶原束特别厚且呈嗜酸性,以结节状排列。瘢痕疙瘩中的成纤维细胞有膨起的胞核,这在其他瘢痕中也可以见到。瘢痕



图1-4 瘢痕疙瘩