创伤愈合与组织修复

◉ 主编 / 王正国

山东科学技术出版社

R64
W2
c.1 16

108063

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

创伤愈合与组织修复

主编　王正国

山东科学技术出版社

C0195569

图书在版编目（CIP）数据

创伤愈合与组织修复/王正国主编. —济南：山东科学技术出版社，1998. 9
ISBN 7-5331-2251-8

Ⅰ. 创… Ⅱ. 王… Ⅲ. 创作外科学 Ⅳ. R64

中国版本图书馆 CIP 数据核字（98）第 16270 号

Z2986/53 06

创伤愈合与组织修复

主编 王正国

*

山东科学技术出版社出版
（济南市玉函路 16 号 邮编 250002）
山东科学技术出版社发行
（济南市玉函路 16 号 电话 2014651）
山东人民印刷厂印刷

*

787mm×1092mm 1/16 开本 18.5 印张 4 插页 407 千字
1998 年 12 月第 1 版 1998 年 12 月第 1 次印刷
印数：1—1000

ISBN 7—5331—2251—8
R·678 定价：55.00 元

主　　编　王正国

主编助理　付培蓉

编委会成员　程天民　陈意生　杨宗城　朱佩芳
付小兵　李　磊　刘良明　李兵仓

编写人员　(按撰写章节顺序排列)

王正国	第三军医大学野战外科研究所	教授、院士
宋述强	第三军医大学预防医学系防原医学教研室	博士
程天民	第三军医大学预防医学系防原医学教研室	教授、院士
李　磊	第三军医大学野战外科研究所	副教授
付小兵	解放军第三〇四医院创伤中心	教授
赵建钢	美国德克萨斯州立大学医学院创伤实验室	博士
刘良明	第三军医大学野战外科研究所	教授
陈意生	第三军医大学基础部病理教研室	教授
李兵仓	第三军医大学野战外科研究所	教授
杨宗城	第三军医大学烧伤研究所	教授
谢尔凡	第三军医大学烧伤研究所	博士
朱佩芳	第三军医大学野战外科研究所	教授
华积德	第二军医大学附属长海医院普外科	教授
马显杰	第四军医大学附属西京医院整形科	硕士
鲁开化	第四军医大学附属西京医院整形科	教授

绘　　图　韦　农　杨曙光

我们的希望

进行现代化建设必须依靠科学技术。作为科学技术载体的专著，正肩负着这一伟大的历史使命。科技专著面向社会，广泛传播科学技术知识，培养专业人才，推动科学技术进步，对促进我国现代化建设具有重大意义。它所产生的巨大社会效益和潜在的经济效益是难以估量的。

基于这种使命感，自 1988 年起，山东科学技术出版社设“泰山科技专著出版基金”，成立科技专著评审委员会，在国内广泛征求科技专著，每年补贴出版一批经评选的科技著作。这一创举已在社会上引起了很大反响。

1992 年，在山东省委、省政府的支持下，在原“泰山科技专著出版基金”的基础上，由山东省出版总社、山东省科学技术委员会和山东科学技术出版社共同成立了“山东省泰山科技专著出版基金会”，并得到企业界的热情赞助，为资助学术专著的出版提供了更加可靠的保证。

但是，设基金补助科技专著出版毕竟是一件新生事物，也是出版事业的一项改革。它不仅需要在实践中不断总结经验，逐步予以完善；同时也更需要社会上有关方面的大力扶植，以及学术界和广大读者的热情支持。

我们希望，通过这一工作，高水平的科技专著能够及早问世，充分显示它们的价值，发挥科学技术作为生产力的作用，不断推动社会主义现代化建设的发展。愿基金会支持出版的著作如泰山一样，耸立于当代学术之林。

泰山科技专著评审委员会

1992 年 12 月

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

前　言

创伤后的组织修复，既是医学中一个最古老的课题，又是当代医学中一个重要的研究热点。

近20年来，随着分子生物学向医学领域中渗透，创伤后组织修复的研究获得了新的动力。目前，学者们正集中在分子水平上研究组织修复的机制，特别是炎症介质和生长因子在组织修复中的作用。

为了加强这一课题的研究，国外先后成立了“欧洲组织修复学会”（European Tissue Repair Society，ETRS）和美国“创伤愈合学会”（Wound Healing Soceity，WHS），每年召开学术会议，进行广泛的学术交流。1996年6月，在西安召开了首届中华创伤学会和欧洲组织修复学会的联合学术会议，会议交流了学术论文290篇，涉及临床、基础、生物材料、传统医学等各个方面。1997年，人民军医出版社出版了付小兵、王德文两位教授主编的《创伤修复基础》，介绍了许多新的资料，具有很高的学术价值。在这以前，中华创伤杂志曾就创伤后的组织修复出版过重点号（1995年第11卷第3期）。这些都反映了国内外在这一领域中的研究十分活跃。

本书正是在这一背景下编写而成的，其目的在于：一方面，尽量多地介绍国内外在创伤后组织修复研究中的新进展；另一方面，也希望能对这一课题的更深入研究起一定的推动作用。

本书共分七章，即概论、创伤愈合与组织修复的生物学过程、创伤愈合与组织修复中的免疫调控、各种生长因子在创伤愈合与组织修复中的作用、影响创伤愈合与组织修复的因素、几种常见组织的修复和修复组织的临床处理。作者都是这一领域中有经验的临床或实验研究专家。

由于时间仓促，本身的研究工作做得还不够，因此书中的内容难免有肤浅或错误之处，敬希专家和同道们批评指正。

王正国

1997年11月

目　录

第一章　概论 …… 王正国　1

第二章　创伤愈合与组织修复的生物学过程 …… 宋述强　程天民　6

第一节　再生与修复 …… 6

第二节　炎症反应 …… 7

一、血小板 …… 8

二、中性粒细胞 …… 8

三、巨噬细胞 …… 9

四、淋巴细胞 …… 11

五、肥大细胞 …… 12

第三节　成纤维细胞增殖及胶原合成 …… 12

一、成纤维细胞的增殖与调控 …… 12

二、胶原的合成与调控 …… 13

第四节　血管形成 …… 15

一、血管形成的机制 …… 16

二、血管形成的调节 …… 17

第五节　伤口收缩、瘢痕挛缩和增生性瘢痕 …… 19

一、伤口收缩 …… 19

二、瘢痕挛缩 …… 21

三、增生性瘢痕 …… 21

第六节　再上皮化 …… 23

一、皮肤上皮组织结构的生化特点 …… 23

二、上皮细胞的迁移 …… 24

三、上皮细胞的增殖与分化 …… 25

第七节　伤口愈合的类型 …… 25

一、一期愈合 …… 25

二、二期愈合 …… 26

第三章　创伤愈合与组织修复中的免疫调控 …… 李　磊　王正国　29

第一节　巨噬细胞的调控作用 …… 31

一、概述 …… 31

二、吞噬作用在创面愈合和组织修复中的意义 …… 32

三、吞噬细胞的分泌功能与创面愈合 …… 35

第二节　淋巴细胞的调控作用 …… 45

一、概述 …… 45

二、创伤后 T 淋巴细胞功能的改变及其在组织修复中的作用 …… 46

三、B 淋巴细胞在创伤愈合过程中可能的作用 …… 48

四、淋巴细胞因子在创伤愈合中的作用 …… 48
第三节 其他免疫因子的调控作用 …… 51
一、粘附分子在创伤愈合中的作用 …… 51
二、趋化因子在创伤后组织修复中的作用 …… 53
第四章 各种生长因子在创伤愈合与组织修复中的作用 …… 59
第一节 生长因子与创伤修复概述 …… 付小兵 赵建钢 59
一、生长因子的基本概念与研究简史 …… 59
二、生长因子的分类 …… 61
三、生长因子的某些特点 …… 63
四、生长因子的作用机制 …… 63
五、生长因子的生物学作用 …… 64
六、生长因子与创伤修复 …… 65
第二节 表皮生长因子 …… 刘良明 王正国 67
一、引言 …… 67
二、EGF 的分离纯化及理化性质 …… 67
三、EGF 的分子结构 …… 68
四、EGF 在体内的分布及合成释放调节 …… 70
五、EGF 受体 …… 72
六、EGF 的生物学作用 …… 74
七、EGF 与创伤愈合及组织修复 …… 76
第三节 转化生长因子 …… (第三～十节) 付小兵 赵建钢 79
一、TGF 概述 …… 79
二、TGF-β …… 79
三、TGF-α …… 82
第四节 成纤维细胞生长因子 …… 84
一、FGF 概述 …… 84
二、FGF 合成与分泌的调节 …… 86
三、FGF 的生物学作用 …… 87
四、FGF 与创伤修复 …… 88
第五节 血小板衍化生长因子 …… 90
一、PDGF 概述 …… 90
二、PDGF 受体 …… 90
三、PDGF 在体内的代谢 …… 91
四、PDGF 的生物学活性及作用机制 …… 92
五、PDGF 与创伤修复 …… 94
第六节 胰岛素样生长因子 …… 98
一、IGF 及其受体的生物学特性 …… 98
二、IGF 在体内的分泌与代谢 …… 100
三、IGF 的作用与创伤修复 …… 101
第七节 肿瘤坏死因子 …… 102
一、TNF 概述 …… 102

二、TNF 的生物学作用 …… 103
三、TNF 在创伤修复中的作用 …… 106
第八节　白细胞介素 …… 109
一、IL 概述 …… 109
二、IL-2 与创伤修复 …… 114
三、IL-1 与创伤修复 …… 115
第九节　神经生长因子 …… 116
一、NGF 概述 …… 116
二、NGF 的一般理化特性 …… 116
三、NGF 与创伤修复 …… 119
第十节　生长因子在创伤修复中作用的评价及展望 …… 122
一、生长因子的参与是调控组织修复的微观机制之一 …… 122
二、生长因子促进生长与抑制生长的作用是并存的 …… 123
三、生长因子参与了体内部分疾病的发生与发展过程 …… 125
四、生长因子与组织转化有直接联系 …… 126
五、生长因子与创伤修复作用具有剂量与效应依赖关系 …… 127
六、生长因子的应用方法与创伤修复作用密切相关 …… 128
七、生长因子与其他促细胞修复因素之间互为因果关系 …… 128
八、控制生长因子所致并发症的措施与方法 …… 129
九、生长因子的临床应用及展望 …… 130
第五章　影响创伤愈合与组织修复的因素 …… 刘良明　王正国　137
第一节　局部因素 …… 137
一、血供与微循环 …… 137
二、氧供与氧分压 …… 138
三、出血与感染 …… 140
四、胶原合成情况 …… 142
五、放射线作用 …… 144
六、机械压力 …… 144
七、缝合材料 …… 144
八、缝合技术 …… 146
九、敷料 …… 146
第二节　全身因素 …… 147
一、营养与代谢障碍 …… 147
二、免疫功能低下 …… 156
三、创伤、低血容量和缺氧 …… 156
四、药物作用 …… 158
五、恶性肿瘤 …… 160
六、黄疸 …… 160
七、遗传因素 …… 160
第六章　几种常见组织的修复 …… 162
第一节　皮肤 …… （第一～三节）陈惠生　162

一、表皮再生 …… 162
二、真皮纤维化 …… 163
三、皮肤附属器再生 …… 167
第二节 骨与软骨 …… 167
一、骨折的愈合 …… 167
二、软骨损伤的修复 …… 172
第三节 肌肉与肌腱 …… 172
一、肌组织损伤的修复 …… 172
二、肌腱损伤的修复 …… 172
第四节 神经组织损伤的修复 …… 李兵仓 王正国 174
一、神经溃变 …… 175
二、神经再生 …… 177
三、神经损伤修复 …… 181
第七章 修复组织的临床处理 …… 209
第一节 烧伤创面的处理 …… 谢尔凡 杨宗城 209
一、烧伤创面的病理变化 …… 209
二、烧伤面积和深度的临床诊断 …… 211
三、烧伤创面的处理 …… 214
四、深度烧伤创面的处理 …… 221
五、烧伤创面的植皮修复 …… 227
六、烧伤创面的各类敷料 …… 231
第二节 火器伤创面的处理 …… 朱佩芳 234
一、创伤弹道学的物理和生物物理特性 …… 234
二、软组织弹道伤 …… 240
三、软组织弹道伤的处理 …… 242
第三节 一般创伤创面与难愈创面的处理 …… 华积德 255
一、一般创伤创面的早期处理 …… 255
二、腹部创伤或感染并发症伤口的处理 …… 257
三、伤口感染、慢性溃疡、褥疮和难愈创面的处理 …… 258
第四节 瘢痕组织的处理 …… 马显杰 鲁开化 262
一、瘢痕的形成机制 …… 262
二、影响瘢痕增生的因素 …… 264
三、瘢痕的转化 …… 267
四、瘢痕的非手术治疗 …… 267
五、瘢痕的临床分类及手术治疗 …… 269
六、预防瘢痕形成的措施 …… 277
附录 本书常用英文缩写中英文对照表 …… 278

第一章 概 论

创伤愈合与组织修复，是医学中最古老的课题之一。因为，自有人类起就有创伤，自有创伤起就有创伤后的愈合与组织修复。

创伤后的组织修复，是生物进化中所获得的一种自我保护能力，本质上是一种生理过程。在损伤因子的刺激下，机体会调动一切可能的“手段”，使损伤组织通过再生或增生而得到恢复。

不同的组织或细胞，其再生和修复的能力有很大差异。例如：表皮细胞、消化道上皮细胞、呼吸道上皮细胞和骨髓造血细胞，其再生能力很强，平时就不断分裂增生，以补充脱落和衰亡的细胞；肝脏和胰腺的实质细胞，以及成纤维细胞、成骨细胞、成软骨细胞等，在脏器发育完成后就停止增生，但仍保持其分裂增殖的能力，组织损伤后可表现出很强的再生能力；神经细胞在婴儿时即丧失分裂的能力，损伤后一般不能再生。

正是由于上述特性，使得组织修复有完全性和不完全性两种：完全性修复是由结构和功能相同的组织再生来完成，修复后的组织与原来的相同或基本相同；不完全性修复是由增生的肉芽组织转变为瘢痕组织，以代替原有的组织，多见于损伤范围较大或再生能力较弱的组织。

组织修复受着全身和局部很多因素的影响。全身因素如体质、营养情况、免疫力等，局部因素有出血、水肿、感染、血循环状况和细胞因子作用等。

创伤愈合的基础，是炎症细胞和修复细胞的一系列活动。这些细胞以很规律而高度协调的方式参与愈合过程。在软组织伤中，主要的炎症细胞包括单核巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等，主要的修复细胞包括成纤维细胞、内皮细胞、表皮细胞等。在组织修复的最早期，血小板、中性粒细胞和巨噬细胞迅速出现于损伤区，使出血停止，并清除创面，破坏污染于创伤上的细菌。血小板和巨噬细胞还作为成纤维细胞和内皮细胞的生长介质（growth mediators）的来源。成纤维细胞和内皮细胞可补充丢失和损伤的基质与血液供应，上皮细胞则从创缘游出并逐渐覆盖创面。

一般地说，上述细胞的移动和增生取决于趋化性物质（chemoattractants）和生长因子的存在。趋化物质多为肽（peptides）、蛋白质或蛋白质碎片，这些物质以其浓度的梯度诱导细胞向趋化物质处移动。细胞对趋化物质的反应取决于该细胞对此种因子具有高度亲和性的受体，不同的细胞常对不同的因子起反应，由此使各种细胞有其各自的修复过程。趋化物质作为凝血过程的副产物是在伤口处释放出来的，血小板是其主要来源。因此，凡能减少循环血中血小板数的细胞毒性物质，实际上也可起到阻止愈合的作用。

对各种炎症和修复细胞的研究显示，中性粒细胞本身并不直接参与纤维增生和创伤愈合。使中性粒细胞减少的动物实验中，伤口愈合仍能正常进行。巨噬细胞被认为是组织修复的“指导者”，它能释放巨噬细胞衍化生长因子（MDGF），以刺激成纤维细胞的有丝分裂；活化和低氧下的巨噬细胞能产生伤口血管生长因子（wound angiogenesis factor，WAF），以促进肉芽形成。巨噬细胞对胶原有双向作用：既可引起胶原纤维增生，又可促使胶原降解。淋巴组织在巨噬细

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

胞协同下可产生淋巴激肽，后者具有促细胞分裂和血管生长的作用。T 淋巴细胞能释放一种蛋白质 LDCF-F，对人体真皮成纤维细胞有趋化作用。肥大细胞还参与合成肉芽组织的基质粘多糖。纤维连接蛋白参与凝血过程，对单核细胞和中性粒细胞有趋化作用，并可促使成纤维细胞和内皮细胞向损伤区域移动，肉芽组织中的纤维连接蛋白还有促进上皮细胞移动和覆盖创面的功能。

组织修复中，细胞增生是受生长因子调控的，其途径是：减弱生长因子促进细胞分裂增殖的效应和直接抑制一些细胞的分裂增殖。通常，生长因子在组织修复过程中可发挥三种生物效应，即趋化作用、合成分泌作用和增殖分化作用。例如，血小板衍化生长因子（PDGF）、转化生长因子-β（TGF-β）、胰岛素样生长因子（IGF）和血小板因子-4 等可诱导炎症细胞趋化和促进某些细胞增殖，肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白介素-1（IL-1）、表皮生长因子（EGF）和 PDGF 可刺激成纤维细胞、内皮细胞合成和分泌胶原酶。初步观察提示，这些生长因子可能是通过促进胶原酶、蛋白酶的基因转录而影响合成与分泌的。

创伤修复过程中，细胞基质也有重要作用。在胶原酶和蛋白酶作用下，胶原经历了合成、溶解沉积和改建的动态过程。如合成超过溶解，胶原过度沉积，则形成瘢痕疙瘩。在胶原稳定后相当长的时间内，张力强度继续增加，说明胶原纤维和瘢痕组织正经历一个改建过程。其他基质成分（如纤维连接蛋白、透明质酸、硫酸肝素等）的合成、分泌也受到生长因子的调控。除生长因子外，乳酸盐、泼尼松等也调节胶原基因的表达，维生素 C 和氧是胶原蛋白修饰、成熟必不可少的。维生素 A 及锌对结缔组织的形成也有很大影响。

在治疗方面，用一些生长因子促进组织修复也获得初步成效。人羊膜覆盖创面后可促进愈合，原因是它能分泌较多的 EGF 和 PDGF；加 EGF 的碘胺嘧啶银软膏治疗Ⅱ度烧伤创面的效果，较无 EGF 的同样软膏明显为好；糖尿病、慢性静脉曲张、全身性红斑狼疮、风湿性关节炎病人伴有的难愈伤口，应用粗提的肽类因子混合物后有显著疗效。在促进骨折愈合方面，一些骨性生长因子，如骨骼生长因子（SGF）、骨衍化生长因子（BDGF）、软骨衍化生长因子（CDGF）、骨形态发生蛋白（BMP），以及胰岛素样生长因子（IGF）、转化生长因子（TGF）、PDGF 等，都在调节骨和软骨内各种细胞的增殖与分化、基质的合成与降解上起积极作用。BMP 对间质细胞的刺激作用可能由它的特异性膜受体所介导，BMP 与骨基质同时植入，可明显提高 BMP 诱骨能力，提示骨基质中的胶原蛋白可能参与 BMP 的骨诱导过程。人工生物材料 β-磷酸三钙（β-TCP）与骨基质中无机成分相似，具有良好的生物相容性和生物降解性，对新骨生长可起到支架作用。

为促进伤口愈合，目前已试用了多种生物敷料（如猪皮、猪真皮、辐照银猪皮、鱼皮、蛙皮，人工皮有丝蛋白膜、胶原膜、胶原等）和各种类型（薄膜型、泡沫型、复合型、喷雾型和凝胶型）的高分子合成敷料。此外，还有半合成人工皮（猪真皮＋聚甲基丙烯酸酯）、自体培养上皮复合异体真皮等，均显示出不同程度的疗效。从虾皮、蟹壳、龟壳中提取的甲壳素（其化学结构为直链 N-乙酰葡聚糖胺），无毒性，无副作用，组织相容性好，可被机体吸收，参与创伤胶原的连接和定位，可增加成纤维细胞聚集和胶原合成，从而加速伤口愈合和增加抗拉力强度，同时它还有激活巨噬细胞的作用。近来国外研制了一种亲水性水胶体敷料，这类敷料利用密封与保温原理，给创面提供一个微

湿与微酸环境，在有效隔离外界细菌对创面污染的条件下，能加速创面坏死组织的自溶性清创，并促进上皮与肉芽组织生长。目前，这类敷料已在欧美广泛应用，并已进入中国市场。

采用基因疗法以促进创面愈合，已作了一定探索。已观察到碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）的 cDNA 的载体能将这种因子转导至修复部位，明显地刺激血管增生。目前，有人采用基因枪等方法促进创面修复。多肽酶类具有清创与促进修复双重作用，因此，在一些难愈的创面应用后已显示出独特效果。

创伤后神经再生研究也有一定进展。例如，将胎鼠脊髓移植到成鼠急性损伤的脊髓中，结果显示，大部分移植物可成活。不仅能继续生长分化，而且能和受体脊髓组织形成紧密的连接。在脑脊髓损伤中，还探索了基因治疗的可能性，方法是利用基因转移技术，将神经生长因子（NGF）等能促进神经生长和再生的物质的基因或神经递质合成酶的基因，先导入一个受体细胞，然后再将受体细胞植入损伤部位，使其在局部释放神经生长因子或神经递质，从而达到治疗的目的。

1996 年 5 月 15 日至 19 日，在美国波士顿召开了第二届美国创伤愈合学会（WHS）与欧洲组织修复学会（ETRS）联合会议。会议介绍了有关创伤修复基础研究取得的主要进展：①生长因子：IL-8、IL-10 以自分泌方式对组织修复起抑制作用。在慢性难愈合创面和牛皮癣处，IL-8、IL-10 的含量很高。有瘢痕疙瘩的皮肤，IL-8 主要位于真皮，故对真皮中胶原生成无明显抑制作用。已知巨噬细胞是多种生长因子的主要来源，通过检查 CD16 和 CD35 后发现，来自慢性溃疡创面的巨噬细胞处于一种“失活”状态，不分泌 TNF 等炎症介质，可以部分解释为何慢性溃疡创面炎症反应弱的临床现象。②基质：溃疡创面中成纤维细胞产生胶原的能力有所减弱，对 TGF-β 和低氧刺激的反应也有所下降，这与溃疡部位 TGF-β_2 型受体数量减少和对刺激的反应性减弱有关。实验证明，Ⅰ、Ⅲ型胶原前体 mRNA 的联合表达贯穿于修复的全过程。除成纤维细胞外，巨噬细胞本身也含有Ⅰ型前胶原的 mRNA，提示巨噬细胞本身也直接参与了细胞外基质形成的调节作用。③增生性瘢痕与瘢痕疙瘩：在瘢痕疙瘩的成纤维细胞中，Ⅰ、Ⅲ型胶原前体 mRNA 之比高达 22:1，而正常皮肤仅为 6:1，这主要是因为Ⅰ型胶原前体 mRNA 选择性转录增强和Ⅲ型基本不变所致。应用原位杂交技术检测各型胶原 mRNA 定位，发现在瘢痕疙瘩中Ⅰ型胶原前体的 mRNA 多位于瘢痕向外扩张的边缘区域，多见于真皮深层；而在增生性瘢痕中，Ⅰ型胶原的 mRNA 多位于真皮浅层的胶原结节内。④细胞凋亡（apoptosis）在组织修复中的意义：创伤后组织修复细胞的增生与凋亡并存。如应用 TUNEL 技术观察到，慢性溃疡创面凋亡现象主要发生在肉芽组织和新生的上皮，特别是有炎症反应区和血管化部位，其特征是细胞肿胀与空化，DNA 片段化。随后，凋亡造成的细胞死亡将由组织纤维化所取代。在糖尿病大鼠创面，通过免疫组化、原位杂交和 TUNEL 等技术，也观察到由于凋亡导致的细胞死亡率增加，并导致创面修复显著延迟。采用直流电刺激创面愈合，可明显减少伤后早期（12 小时内）发生的细胞凋亡。⑤一氧化氮（NO）和热休克蛋白（HSP）对修复的影响：NO 对修复的作用表现为参与炎症反应，刺激细胞增殖与分化，影响白细胞粘附，增加肉芽组织中毛细胞血管芽数，抑制或逆转血小板聚集。创面愈合过程中的 NO 主要来自参与组织修复的成纤维细胞，新鲜

创面中成纤维细胞生成 NO 较慢性难愈合创面为多，正常成纤维细胞在无刺激条件下生成 NO 较发生增生性瘢痕时为多。正常情况下，NO 的生成呈上行调节，而在增生性瘢痕，NO 的生成呈下行调节。这样低水平内源性 NO 可促使成纤维细胞高度分化，从而诱导增生性瘢痕或瘢痕疙瘩形成。此外，已证明一定量的热休克蛋白对组织修复有促进作用。

从以上资料中可以看出，有关创伤后组织修复的研究，近年来已取得不少进展。但是，到目前为止，无论在理论上，还是在实际应用上，都还有许多问题没有解决。

从实验研究来看，存在的主要问题是：缺乏异常瘢痕形成的动物模型，缺少判定创伤修复程度的既敏感又定量的方法。例如啮齿类动物（如兔、鼠等）皮肤创伤的愈合速率，较其他动物快得多。因此，即使给予其促进创伤愈合的某些因子，也可能显示不出疗效。曾给动物创伤的创面注射可引起肥厚性瘢痕的超剂量生长因子，但并未发生肥厚性瘢痕。对组织修复的判定方法以往多限于组织学观察、收缩程度、胶原沉积量和张力变化等，但这些指标均不能很好地反映细胞的活性。近来的研究表明，重组 DNA 探针的分子生物学技术很适于创伤愈合时细胞变化的定量研究，它可测定伤口的 mRNA 水平，且较常规方法更简易、更敏感。由于进入创面的每一种细胞（如巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞等）均能产生一种或一种以上的特异性蛋白质，因而有可能根据这些细胞的 mRNA 编码而监测这些细胞的变化。目前，已可用聚合酶链反应（PCR）技术，测定从创面分离出的单个巨噬细胞内各种生长因子的 mRNA 水平。

胶原降解时需有胶原酶（collagenase）存在，此酶在创面中含量丰富，中性粒细胞、巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞均可产生此酶，它参与创面损伤组织的清除和瘢痕的改建。尽管自然情况下就存在有一些胶原酶抑制剂，胶原酶与胶原纤维结合后仍可引起缓慢而持续的降解。如患有坏血病的水手，其伤口常易裂开，很可能是由于胶原不断分解而不合成所致；慢性溃疡和其他难愈创面，也可能是由于未能控制胶原酶降解作用的结果。因此，研究和开发应用胶原酶抑制剂，将会对慢性皮肤溃疡产生积极的治疗效果。

对于瘢痕增生过度者，需要有抑制性的措施。秋水仙素（cochicine）就有此功能，它能阻止胶原的沉积和活化胶原酶。用秋水仙素这样的生物碱治疗有脏器、皮肤、血管等处硬化的病人，可提高其存活率。胶原交键（crosslinking）的抑制剂 β-氨丙腈（β-aminopropionitrile）和青霉胺（penicillamine），可抑制食管碱烧伤所致的过度纤维化。

以上是对创伤愈合与组织修复的概略介绍，今后的研究重点可能偏重于以下几个方面：

1. 生长因子作用机制与实验治疗的研究　各种生长因子在不同条件下，其作用各不相同，甚至同一种生长因子可具有双向作用，条件改变后其作用效果可完全相反。作为药物，其课题、给药方式、配伍效果、体内稳定性、免疫排斥性、长期效应、生长因子受体的分布和伤后的变化，以及创伤愈合的生长因子基因的高效表达、改建等，都需作进一步探讨。只有做更多的实验研究与临床试用，才能对生长因子的治疗作用做出正确的评价。

2. 细胞（炎症细胞、修复细胞）、基质和生长因子三者关系的研究　在创伤修复过程中三者是共同作用的。基质和生长因子是细胞分泌的，三者有无协同、拮抗和反馈作用？生长因子是如何影响胶原等基质代谢

的？细胞周期调节蛋白的动态变化如何？以及与几种细胞成分增殖动力学的联系如何？弄清这些关系，有助于全面理解创伤修复的机制。

3．创面皮肤移植物或替代物研究 自体表皮细胞培养后应用于临床，对其前景还有不同看法。有人认为，培养上皮覆盖创面约需 3～4 周，本身较脆弱，又易于感染，故应用上受到了限制；也有人认为，这些缺点有可能被克服。培养的自体表皮与异体真皮复合，已显示出良好的效果。甲壳素等生物制剂在加速伤口愈合和增加抗拉力强度等方面有显著功效。还有许多生物敷料和合成敷料，值得做进一步研究。

4．难愈创面修复研究 慢性溃疡、糖尿病、下肢静脉曲张、放射性皮肤损伤等病症的创面，常经久不愈。现已观察到某些生长因子和胶原酶抑制剂有促进创面修复的作用。如何改善这些病人的全身和局部环境，特别是创造为组织修复所需的最佳生理条件，是一项重要的研究任务。

5．中枢神经损伤修复的研究 成年时神经细胞坏死虽不能再生，但胚胎神经组织移植却有可能成活，并能刺激受体神经纤维的再生，彼此间建立密切的连接。这一结果提示我们，中枢神经损伤后，一定程度修复的可能性是存在的。

回顾过去，创伤后组织修复的研究在经历了漫长的“平静期”后已进入一个新的“活跃期”。展望未来，在新的起点上将会有更大的发展。可以预期，在下世纪初，创伤后组织修复的研究将会取得突破性进展。

（王正国）

参考文献

1 王正国．创伤后组织修复研究的现状与展望．中华创伤杂志，1995，11：131

2 程天民主编．创伤战伤病理学．北京：解放军出版社，1992．28～29

3 付小兵．生长因子与创伤修复．北京：人民军医出版社，1991．42～51，56～71

4 刘良明．创伤伤口治疗的新进展．国外医学：军事医学分册，1991，8：49

5 梁华平．白介素-2 与伤口愈合．国外医学：军事医学分册，1992，9：145

6 杨自力．白介素-1 与创伤．国外医学：军事医学分册，1992，9：92

7 薛治宁，王会信．生长因子与软组织创伤愈合．国外医学：创伤与外科基本问题分册，1992，13：15

8 孙永华．烧伤创面处理．中华医学会第四次烧伤外科学术会议论文汇编，1994，417～419

9 李兵仓，刘枚，李应玉，等．大鼠胚胎脊髓对成鼠急性脊髓损伤的组织修复作用．中华创伤杂志，1993，9：199

10 Martin Gr，Peacock Ee Jr．Current perspectives in wound healing．In：Cohen I K，Diegelman R E，Lindblad W J，eds．Wound Healing．Biochemical & Clinical aspects，W．B．Saunders Company，1992，1～4

11 Hunt T K．Basic principles of wound healing．J Trauma，1990，30（Suppl）：S122

12 Cromack D T．Current concepts in wound healing：Growth factor and macrophage interaction．J Trauma，1990，30（13 Suppl）：S129

13 Cloffic W G，Rue L W，Buescher T M，et al．The management of burn injury．In：Bellamy R H，Zaitchuk R，eds．Conventional warfare，ballistic，blast and burn injuries．Washington DC，1991，364～366

14 Janssen H，Rooman R，Robertson JIS．Wound healing．Wrightson Biomedical Publishing Ltd．Petersfield，1991，3～20

第二章　创伤愈合与组织修复的生物学过程

第一节　再生与修复

组织修复（tissue repair）是机体对各种有害刺激物、致伤因素作用所造成损伤的一种重要的防御适应反应，通过细胞再生、重建等过程，修复遭到破坏的组织。战伤、创伤时总有不同范围的组织细胞遭到破坏，通过组织修复，使伤口得以愈合，损伤组织得以重建，破坏了的组织连接性得以恢复。

机体对细胞和组织的损伤有着巨大的修补恢复能力，这不仅是结构的恢复，而且还能不同程度地恢复其功能，此种恢复过程称为修复（repair）。修复过程是通过未受损伤的组织细胞（常是损伤局部周围的组织细胞）分裂增生来完成的。在组织损伤和修复治愈的过程中，常有炎症反应。通过炎症反应可以清除损伤因子，处理坏死组织、细胞碎片，促进或延缓修复过程。损伤后新增生的细胞可以是与受损组织相同的实质细胞，也可以是结缔组织细胞，这是由多种因素来决定的。

组织和细胞丧失后形成的组织缺损，由损伤周围的同种细胞来加以修复的过程称为再生（regeneration）。组织修复和创伤愈合的最基本过程，有赖于组织细胞的再生和增殖。

各种组织有不同的再生能力，这是在动物长期进化过程中形成的。一般说来，低等动物组织的再生力比高等动物强，分化程度低的组织的再生力比分化程度高的组织强，幼稚时期特别是发育初期的组织的再生力比老年期组织强。也可以认为，平常容易遭受损伤的组织以及在生理条件下经常进行更新的组织，有较强的再生力，反之再生力则较弱或缺乏。按照再生能力可将人体的组织细胞分为三类，即不稳定细胞、稳定细胞和永久性细胞。

1．不稳定细胞（liabile cells）　这类细胞在一生中不断地进行增生，以代替衰亡或破坏的细胞。属于这类细胞的有表皮细胞、呼吸道和消化道粘膜被覆细胞、男性或女性生殖器官管腔的被覆细胞、淋巴及造血细胞等，这些细胞的再生力相当强。

2．稳定细胞（stable cells）　这类细胞保留着潜在的再生能力，在正常情况下不显示明显的再生能力，但在组织遭到明显损伤破坏时，则表现出较强的再生力。属于这类细胞的有各种腺或腺样器官的实质细胞，如肝、胰、涎腺、内分泌腺、皮肤的汗腺和皮脂腺、肾小管的上皮细胞等。例如，在正常成人的肝很少看到肝细胞的核分裂像，但实验动物部分切除肝组织之后，在其残存的肝组织中可以看到较多的肝细胞核分裂像。在切除家兔肝组织 80％以后，大约经过 100 天，肝恢复到原有的重量。在人体，由于肝癌而切除部分肝组织后，肝也可以显示这种巨大的再生力。

机体的间叶组织及其分化出来的各种组织细胞，也属于稳定性细胞。纤维母细胞和原始间叶细胞的再生能力都很强，而原始间叶细胞更具有很强的分化能力，可以向许多特异的间叶细胞分化。例如，当骨组织遭受损伤以后，常常可以见到间叶细胞向软骨母细胞或骨母细胞分化。平滑肌细胞也属于稳

定细胞。一般情况下，平滑肌细胞的再生能力很弱。但是在特殊情况下，如慢性胃炎时，胃粘膜肌层的平滑肌细胞数目增多，粘膜肌层肥厚，显示明显的再生力；子宫平滑肌在激素影响下，也可以出现明显的再生现象。

3. 永久性细胞（permanent cells）　属于这类的细胞有神经细胞、横纹肌细胞和心肌细胞。不论是中枢神经细胞或是周围神经系的神经节细胞，由于遭受破坏后保存的神经细胞不能分裂增生，而成为永久性的缺失。但神经细胞的轴索在神经细胞未受损坏的前提下，其生长延长的能力即再生能力仍很强，每天可以 3～4mm 的速度生长。

心肌和横纹肌虽然保存有微弱的再生力，但对于损伤后的修复，几乎无任何意义，基本上是由瘢痕组织来修补。

再生通常是指病理状态下组织细胞修复组织缺损的增生性反应。但是，在生理过程中有些组织不断地消耗、老化，又不断地由同种细胞分裂、增生进行补充，这种状态称为生理性再生。例如，表皮的皮层角化细胞经常地脱落，而表皮的基底细胞又不断地增生、分化，予以补充；消化道粘膜的上皮细胞以惊人的速度再生，每 1～2 天就更新一次；子宫内膜周期性地脱落，然后由基底部增生加以修复；血细胞在衰老后不断地从血液中消失，又不断地从淋巴造血器官新生进行补充，这些都属于生理性再生。

由于各种组织细胞的再生增殖能力不等，主质和间质损伤程度不同，组织损伤的范围和性质不同，以及局部和全身的状况不一，组织修复可分为两种基本方式：一是由结构与功能相同的组织再生来完成，修复后的组织与原来的相同或基本相同，称为完全再生或完全性修复，这主要见于损伤范围较小或组织再生能力较强的情况，也可见于一些组织的生理性再生；二是由不同于原来组织结构与功能的肉芽组织修复，而后转变为瘢痕组织的方式来完成，称为不完全再生或不完全修复，这多见于损伤范围较大或组织再生能力较弱的情况。战伤、创伤时由于所伤及的组织、范围很不一致，以上两种修复方式都可发生。例如，皮肤浅度烧伤创面、轻度放射损伤的造血组织病变、一些全身缺氧与中毒时发生的肝点性坏死等，均可以得到完全再生而修复；深度烧伤、创伤弹道等，则多由不完全再生而修复。

伤口愈合是外科的基本问题，伤口愈合过程是有着代表性的组织修复过程。传统的创伤愈合概念主要来自病理学、组织学的观察和研究。在理论上，创伤愈合过程可大致分为局部炎症反应、细胞增殖分化和组织修复重建等三个彼此有别而又重叠的阶段。但是，这一复杂过程是如何调控的，则是令人困扰的基本问题之一。现代细胞生物学和分子生物学研究的介入，推动了创伤愈合研究的发展，大量的实验观察了创伤愈合过程中的细胞活动及其影响因素，从细胞和分子水平上解释并分析了可能的调控机理，丰富和深化了对创伤愈合的认识，逐步形成了创伤愈合的现代概念。现在认为，无论伤口的类型、愈合的时间以及伤口处理的方式有何不同，伤口愈合过程都有 5 个基本部分：①炎症反应；②细胞增殖；③结缔组织形成；④伤口收缩；⑤伤口的重新塑造（瘢痕成熟）。

第二节　炎 症 反 应

炎症是细胞和组织对多种损伤的基本反应。局部急性炎症反应在损伤后立即发生，通常持续 3～5 天。其基本要素包括血液凝固和纤维蛋白溶解、免疫应答、复杂的血管

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com