



名誉主编 盛志勇 周廷冲
主 编 付小兵 王德文

创伤修复基础

CHUANGSHANG

XIUFU JI CHU

人 民 军 医 出 版 社

创伤修复基础

CHUANGSHANG XIUFU JICHU

学术顾问

(以姓氏笔画为序)

王正国 林 剑 程天民

黎 鳌 黎沾良

名誉主编

盛志勇 周廷冲

主 编

付小兵 王德文

副 主 编

何 俭 陈 璧 吴志谷 李校坤

编 著 者

(以姓氏笔画为序)

王会信 王亚平 王德文 付小兵

田惠民 何 俭 李校坤

李培进 陈 璧

周宝桐 常 国有

崔彩彬



人民军医出版社

北 京



A0285557

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书是国内第一部全面论述创伤修复基本理论并涉及临床治疗的学术专著。共分 10 章,内容包括创伤修复(愈合)的研究历史与发展方向,与创伤修复(愈合)密切相关的病理学、生化学、免疫学、分子生物学以及创伤修复材料等基本理论与实用方法,有关创伤修复模型、影响创伤修复的各种因素、酶学清创与修复以及传统医学与创伤修复等。内容丰富,取材新颖,图文并茂,反映了国内外创伤修复学理论与临床应用的最新进展。可供外科、病理科医师和从事创伤医学及相关专业的研究人员阅读,亦可作为高等医学院校的参考教材。

责任编辑 靳纯桥

图书在版编目(CIP)数据

创伤修复基础/付小兵,王德文主编.-北京:人民军医出版社,1997.5

ISBN 7-80020-679-3

I. 创… I. ①付… ②王… III. 创伤-修复术-基础理论 IV. R641

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 22770 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:21.75 字数:526 千字

1997 年 5 月第 1 版 1997 年 5 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~4000 定价:45.00 元

ISBN 7-80020-679-3/R · 610

〔科技新书目:416-077②〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

序 一

创伤是既古老又新近的重大医学问题。随着科技的进步和社会的发展,一些疾病得到控制以至消灭,但作为创伤的发生因素和致伤原因却没有明显减少,有些甚至呈增加趋势,创伤已成为人类主要的死亡原因之一,伤残也给伤员、家庭和社会带来许多问题。

创伤修复是创伤医学的重要组成部分,还涉及许多不属创伤范畴的伤病的愈合问题。因此,创伤修复的研究进展,将推动创伤医学的发展,并对整个医学产生重要影响。创伤修复研究受到广泛重视,近20年来形成“热门”、“高潮”,其主要原因,一是科学技术的综合发展和学科专业的相互渗透,使创伤修复的基本概念和研究内容已超出了传统的范围,已形成一门集医学、分子生物学、生物力学和生物材料学等多学科的边缘性综合性专业领域;二是从整体、脏器组织、细胞、亚微到分子不同层次的研究,特别是分子乃至基因层次的研究,对修复过程及机理揭示出不少新的特点和规律,对临床处理提出了新的思路、途径和措施。可以说,创伤修复的研究既具有以往工作的丰富而扎实的基础,又展现出新的飞跃和突破的前景。

创伤修复的进展,很大程度上取决于基础理论和应用基础的研究。国外对创伤修复的基础研究开展较多,并已出版多部专著,国内这方面的研究虽起步较晚,但也有长足进展。基于创伤修复、特别是其基础研究的重要性,国内外已取得的进展,以及所展示的发展方向与趋势,本书作者参阅了大量的国内外文献,引用了自己的研究成果,编写了这部专著。内容包括创伤修复的诸多方面,丰富系统,具有理论深度,对临床处理有指导作用。行文流畅,文图并茂,既有科学性,又具可读性。这是一部很好的专业参考书,可供从事创伤医学以及相关专业的理论研究与实际工作人员参考,也可作为大学本科和研究生的参考教材。我衷心祝贺这部专著的出版,并希望它发挥应有的作用。

程天民

1996年3月

于第三军医大学

序 二

这是我所知道的第一部在中国出版的有关创伤修复基础的学术专著,它的主编付小兵博士是我所知道的在中国从事创伤修复研究的青年学者。1993年8月在荷兰首都阿姆斯特丹召开的“第一届欧洲组织修复学会(ETRS)与美国创伤愈合学会(WHS)联合会议”上我们相识,当时他告诉我再过1~2年他将主编一本由中国人自己编写的有关创伤修复(愈合)的专著。今天我们所看到的这本书就是付博士和他的同事几年来辛勤劳动的结果。

实际上有关创伤的处理与创伤修复(愈合)研究在中国可以追溯到很久以前。在中国古代的医书《千金方》与《肘后方》以及《本草纲目》等医书中就记载有许多治疗不同创面的方法以及对创面愈合有作用的传统中草药。今天,伴随着现代科学技术的进步,中国所采用的中西医结合治疗创面的许多成功经验至今为世人所采用,并对整个世界范围内有关创面处理的基础与临床研究产生着重大影响。

作为欧洲组织修复学会的前主席,几年来我们所做的一项重要工作就是试图在东西方创伤修复研究领域建立起一座桥梁,以勾通相互之间的了解,相互学习,共同进步。目前从组织形式上来讲这一目的已经达到。1996年将在中国北京和西安召开的“第一届中国组织修复学会与欧洲组织修复学会联合会议”就是这两大学会成功合作的一种具体体现。而付小兵博士等编著出版的这部书,它不仅仅是一部有关创伤修复(愈合)的学术专著,同时它也是一座桥梁,它使我和我的同事有机会了解中国在这一领域的研究现状和将来的发展。在此,我祝贺它的顺利出版并祝愿中国在创伤修复研究领域取得更大的成绩。

G. W. Cherry, D. phil, (Oxford, UK)

欧洲组织修复学会前任主席

英国牛津大学创伤愈合中心主任

1996.5

前 言

这是一部以国内部分从事创伤修复基础研究和临床治疗的中青年学者为主编写的论述创伤修复的专著。它所涉及的问题并未包括创伤修复的所有内容,而仅仅是重点论述了涉及创伤修复过程的一些基本理论、基本方法和基本技术。同时,某些章节还介绍了国内外在这一领域的最新进展和发展方向以及一些在这一领域人们所关心的问题。

众所周知,创伤修复是医学领域中一项最古老的基本问题之一。尽管有关它的研究一直持续不断,并且国内外在烧伤创面修复领域已取得了可喜的成绩,但真正把它作为一项重要的课题来进行系统而深入的研究并取得突破性进展却是近 20 余年来的事。一方面,随着医学基础研究的日益深入和创伤临床救治的不断发展,创伤修复这一古老医学问题的范畴也在不断地扩展与加深,它不仅涉及外科、创伤外科、烧伤、矫形、妇、儿以及五官等诸多领域本身,而且还与生物化学、生物学、分子生物学、生物力学以及生物材料学等许多基础与应用学科有着广泛的联系,已形成为一门集医学、分子生物学以及生物材料学等诸多专业与学科为一体的边缘性科学,是现代医学的一个重要组成部分。另一方面,现代高新技术,特别是分子生物学技术与方法的进步与发展,已使人们对创伤修复的认识从定性转向定量,由大体转向细胞、分子与基因水平,在基础研究中基本揭示创伤修复奥秘的同时,临床创伤修复的治疗也取得了突破性进展。因此,可以这样认为,创伤修复已不再是过去人们印象中那种以恢复受创组织解剖完整性为目的,以大体或解剖与病理为研究手段的经验性科学。它一方面利用现代医学与生物学知识去探索创伤修复的奥秘,同时也运用已取得的高新技术成果以加速组织修复过程和防治并发症的发生,它是创伤治疗的基础与重要组成部分。

目前,国外对创伤修复的基础研究与临床治疗十分重视,并为此专门成立了“欧洲组织修复学会”(European Tissue Repair Society, ETRS)和“创伤愈合学会”(Wound Healing Society, WHS)两大国际性学术组织,每年定期组织学术交流并已有多部专著出版。1993 年,在荷兰首都阿姆斯特丹,4 位在海外留学的中国留学生因参加第一届欧洲组织修复学会(ETRS)和美国创伤愈合学会(WHS)联合会议而相聚,他们一方面为国外近年来在创伤修复领域的迅猛发展而惊叹,同时也对国内在这一领域与国外相比存在的显著差距而震惊,并立志回国后要致力于这方面的研究,以尽快赶上国外在这一领域的先进水平。正是基于这样的目的,这本书的编写与出版,一方面要从一个侧面反映这些有志青年回国后在这一领域的部分工作,另一方面也希望通过它能进一步激发起国内在这一领域的有志之士,共同努力,以把我国的创伤修复研究与治疗推向一个新的水平。

中华医学会创伤学会主任委员、中国工程院院士、著名创伤和复合伤专家程天民教授和欧洲组织修复学会主席、英国牛津大学 Churchill 医学中心创伤修复研究所主任 G. W. Cherry 博士在百忙之中为本书题写了序言;著名创伤、烧伤外科专家、中国工程院院士盛志勇教授和著名生物化学家,中国科学院院士周廷冲教授应邀担任了本书的名誉主编与学术顾问。在本书编写过程中,黎沾良教授、王沛教授审阅了书稿部分内容并对许多章节提出了宝贵意见。国家自然科学基金委员会有关学科的领导和专家,主编所在解放军三〇四医院的领导与机关对本书

的出版给予了大力支持和帮助,人民军医出版社的编辑也为本书的出版付出了辛勤劳动。此外,陆连荣副主任技师、祝小枫主管技师、孙同柱主管技师以及王晓玲护师等参与了部分稿件的整理与打印工作,对此作者一并表示衷心的感谢。

最后,作者对珠海东大集团东大生物工程有限公司和暨南大学生物工程研究所对我国创伤修复基础研究工作的支持和对本书的顺利出版所给予的帮助表示感谢。

付小兵 王德文

1996年1月16日于北京

目 录

第一章 创伤与创伤修复概述	(1)	一、成纤维细胞	(80)
第一节 创伤与创伤修复	(1)	二、巨噬细胞	(82)
一、创伤与创伤后的组织修复	(1)	三、血小板	(85)
二、对创伤修复的现代认识	(2)	四、肥大细胞	(87)
三、未来有关创伤修复研究领域	(2)	五、白细胞	(92)
第二节 创伤修复所走过的历程	(4)	六、淋巴细胞及其亚群	(95)
一、古代对创伤的治疗	(4)	第四节 基质成分及其在创伤修复中的作用	
二、近代创伤外科学的发展与创面处理		(99)
.....	(7)	一、概述	(99)
三、现代创伤外科的完善与创伤修复	(9)	二、胶原与创伤修复	(99)
第二章 创伤修复的病理学	(14)	三、结构性糖蛋白与创伤修复	(101)
第一节 创伤修复的基本病理过程	(14)	四、蛋白多糖与创伤修复	(102)
一、创伤修复的基础——再生	(14)	五、结 语	(103)
二、肉芽组织的形成及其意义	(16)	第五节 血管及其生长因子在创伤修复	
三、创伤愈合的基本病理生理过程	(19)	中的作用	(103)
四、创伤修复愈合的类型	(21)	一、血管内皮对创伤修复的影响	(104)
五、皮肤创伤的愈合障碍	(22)	二、血管源性生长因子的细胞生物学效应	
第二节 不同类型创伤的修复愈合病理 ..	(24)	(104)
一、热烧伤创面修复愈合病理	(25)	三、内皮衍生收缩因子-内皮素对组织创伤	
二、电烧伤创面修复愈合病理	(30)	的修复作用及其机制	(106)
三、激光损伤创面修复愈合病理	(32)	第六节 自由基与创伤修复	(108)
四、核爆炸光辐射烧伤创面修复愈合病理		一、自由基的一般知识	(108)
.....	(39)	二、自由基与创伤修复	(109)
五、化学性皮肤烧伤创面修复愈合病理		第三章 创伤修复的生化及免疫	(117)
.....	(42)	第一节 创伤修复的主要过程	(117)
六、放射皮肤损伤和放射复合创伤伤口修		一、局部炎症反应阶段	(117)
复愈合病理	(48)	二、细胞增殖分化及肉芽组织形成阶段	
七、火器伤伤口修复愈合病理	(58)	(118)
八、冻伤创面修复愈合病理	(67)	三、组织重建阶段	(119)
九、高原环境中创伤修复愈合病理	(69)	第二节 胶原的合成和代谢	(119)
十、海水浸泡创伤修复愈合病理	(73)	一、胞外间质成分与胶原代谢	(119)
十一、糖尿病性下肢溃疡创面修复愈合病理		二、胶原的合成	(119)
.....	(75)	三、几种主要胶原类型	(120)
十二、血循环障碍性肢体溃疡创面修复愈		第三节 多肽生长因子在创伤修复中的作用	
合病理	(78)	(121)
第三节 创伤修复中的主要细胞成分及其作用		一、多肽生长因子与细胞增殖和分化 ..	(122)
.....	(80)	二、多肽生长因子与胶原的合成、分泌及更新	
		(122)

第四节 细胞间质在创伤修复中的作用 (122)	第九节 神经生长因子..... (155)
一、细胞间质的主要成分及其性质 (123)	一、概述 (155)
二、细胞间质对细胞生长的调节作用 (123)	二、NGF的一般理化特性 (156)
第五节 创伤修复生化类新药的研究现状 (123)	三、NGF在体内的分布 (157)
第四章 创伤修复的分子生物学 (127)	四、NGF受体 (157)
第一节 生长因子与创伤修复概述..... (127)	五、NGF的生物学活性 (157)
一、生长因子的基本概念 (127)	六、NGF的作用机制 (158)
二、生长因子的作用机理 (128)	七、NGF与创伤修复 (158)
三、生长因子的生物学作用 (129)	第十节 生长因子的应用和展望..... (161)
四、生长因子与创伤修复 (129)	一、生长因子在皮肤创伤修复中的应用 (161)
第二节 血小板来源的生长因子 (131)	二、生长因子在其它几种组织修复中的应用 (162)
一、概述 (131)	三、生长因子应用的问题和展望 (163)
二、PDGF的受体 (132)	第五章 影响创伤修复的主要因素 (167)
三、PDGF的作用和创伤修复 (132)	第一节 生化改变和营养与创伤修复..... (167)
第三节 表皮细胞生长因子..... (133)	一、炎症 (168)
一、概述 (133)	二、结缔组织增生 (168)
二、EGF的受体 (134)	三、微量元素 (169)
三、EGF的作用和创伤修复 (135)	第二节 微循环改变与创伤修复..... (170)
第四节 转化生长因子 β (135)	一、微循环系统的结构和功能 (170)
一、概述 (135)	二、组织损伤时微循环系统的改变 (171)
二、TGF- β 的受体 (136)	三、损伤局部微循环紊乱的机理 (172)
三、TGF- β 的作用和创伤修复 (136)	四、组织修复过程中微循环紊乱的位置 (172)
第五节 成纤维细胞生长因子..... (137)	第三节 潮湿环境与创伤修复..... (173)
一、概述 (137)	一、创面潮湿环境愈合的概念与发展 (173)
二、FGF的受体 (138)	二、潮湿环境促进伤口愈合的机理 (174)
三、FGF的作用和创伤修复 (138)	三、结论 (177)
第六节 胰岛素样生长因子..... (140)	第四节 低氧和乳酸与创伤修复..... (177)
一、概述 (140)	第五节 感染与创伤修复..... (178)
二、IGF的受体 (141)	一、不同创伤伤口的细菌分布 (178)
三、IGF的作用和创伤修复 (142)	二、创伤伤口的细菌数量 (179)
第七节 肿瘤坏死因子..... (143)	三、感染对修复的抑制作用 (180)
一、概述 (143)	第六节 影响创伤愈合的其它因素..... (181)
二、TNF的生物学特性 (143)	第六章 创伤修复模型 (184)
三、TNF受体 (143)	第一节 创伤修复的动物模型..... (184)
四、TNF的生物学作用 (144)	一、用于创伤修复研究用动物的选择原则 (184)
五、TNF在创伤修复中的作用 (146)	二、用于创伤修复研究常用动物生理和 局部解剖特点 (186)
第八节 白细胞介素..... (149)	三、实验动物的管理 (189)
一、概述 (149)	第二节 创伤修复模型的复制..... (193)
二、IL-2与创伤修复 (154)	
三、IL-1与创伤修复 (155)	

一、烧(烫)伤模型	(193)	(222)
二、机械性创伤修复模型	(195)	五、褥疮的预防	(223)
三、促进伤口上皮化的动物模型	(196)	六、褥疮的治疗	(224)
四、上皮化及血管化创面模型	(197)	七、治疗褥疮的其它新方法	(225)
五、慢性伤口模型	(197)	第八节 糖尿病性足部溃疡	(226)
六、伤口愈合的基质学分析	(197)	一、病因学	(226)
七、人表皮细胞、成纤维细胞和血管内皮 细胞培养模型	(199)	二、治疗	(227)
第七章 瘢痕和溃疡的形成与控制	(202)	三、预防	(229)
第一节 瘢痕组织的病理学	(202)	第九节 静脉溃疡	(229)
一、正常皮肤瘢痕	(202)	一、发病机理	(229)
二、增生性瘢痕	(202)	二、治疗方案	(230)
三、瘢痕疙瘩	(202)	第八章 蛋白酶类与创伤修复	(233)
第二节 瘢痕的生化、免疫和分子生物学	(203)	第一节 胶原酶及其在创伤愈合中的作用	(233)
一、生化	(203)	一、哺乳动物胶原酶	(233)
二、分子生物学	(203)	二、细菌性胶原酶	(237)
三、生长因子	(204)	三、作为治疗用药的胶原酶	(237)
四、免疫	(205)	四、胶原酶与褥疮治疗	(238)
第三节 瘢痕组织分类与临床表现	(205)	第二节 其它几种蛋白酶的生物学特性与 临床作用	(240)
一、表浅性瘢痕	(205)	一、链激酶和链道酶	(240)
二、增生性瘢痕	(205)	二、纤溶酶和脱氧核糖核酸酶	(241)
三、瘢痕疙瘩	(205)	三、胰蛋白酶	(241)
四、萎缩性瘢痕	(206)	四、菠萝蛋白酶	(242)
五、挛缩性瘢痕	(206)	五、枯草杆菌蛋白酶	(242)
六、瘢痕癌	(207)	六、磷虾酶	(243)
七、蹼状瘢痕	(207)	第三节 烧伤创面酶学清创的经验与教训	(243)
八、桥状瘢痕和赘状瘢痕	(207)	一、概述	(243)
第四节 瘢痕的病因学	(207)	二、酶学清创法的临床评价	(244)
一、瘢痕的形成	(207)	第九章 创伤修复材料	(247)
二、瘢痕形成的影响因素	(208)	第一节 概述	(247)
第五节 瘢痕的治疗	(209)	一、引言	(247)
一、手术治疗	(209)	二、创伤修复材料的基本功能	(247)
二、非手术治疗	(213)	三、创面环境的控制	(248)
第六节 溃疡概述	(216)	四、修复材料的基本类型	(249)
一、溃疡的病因	(216)	五、修复材料的使用范围	(250)
二、溃疡的分类与临床表现	(217)	第二节 敷料类型与设计的基本原则	(250)
三、治疗	(219)	一、概述	(250)
第七节 褥疮	(220)	二、生物敷料及生物复合人工皮	(252)
一、病因	(220)	第三节 创伤修复材料的研制	(257)
二、诱发褥疮发生的危险因素	(221)	一、国内几种材料研制情况	(257)
三、感染在褥疮形成中的作用	(222)	二、国外几种材料研制情况	(266)
四、褥疮的病理改变、分类和临床表现			

第四节 修复材料常用参数及其评价方法	
.....	(274)
一、厚度的测量	(274)
二、孔径及孔洞的体积	(274)
三、力学实验	(275)
四、吸液和保液性	(278)
五、膨胀率	(278)
六、透湿(水)性	(279)
七、氧透过性测定	(286)
八、中小分子物质的通透性	(289)
九、胶原的鉴定	(289)
十、粘附力实验	(290)
十一、醛交联和对细菌胶原酶的耐受力	(290)
十二、凝血试验	(291)
十三、免疫学试验	(291)
十四、细菌学	(292)
十五、细胞学实验	(294)
十六、其它	(295)
第五节 灭菌与保存	(295)
一、常用灭菌法	(295)
二、保存	(296)
第六节 动物实验有关问题	(296)
一、毒性及安全性试验	(296)
二、功能性实验	(296)
三、功能性实验常用的观察指标	(296)
第七节 临床应用	(298)
一、临床试用有关问题	(298)
二、临床应用	(298)
第八节 结语	(300)
一、创伤修复材料研究现状	(300)
二、创伤修复材料存在的主要问题	(300)
三、今后的发展趋势	(301)
第十章 传统医学与创伤修复	(304)
第一节 中医学创伤修复源流述要	(304)
第二节 中医学创伤修复的理论体系	(307)
一、中医学中创伤修复术语释义	(307)
二、中医学对创伤发病原因的认识	(308)
三、中医学对创伤修复病理机制的认识	(309)
四、中医学对创伤修复的辨证	(311)
五、中医学对创伤修复的治疗	(314)
第三节 中医学创伤修复常用方剂、外用药物及传统制剂	(316)
一、中医学创伤修复常用方剂	(316)
二、中医学创伤修复常用外用药物	(321)
三、中医学创伤修复传统制剂	(324)
第四节 常见创伤性疾病的诊治	(325)
一、出血	(325)
二、肿疡	(326)
三、溃疡	(326)
四、褥疮	(326)
五、疔疮	(327)
六、漏	(327)
七、瘢痕	(327)
八、烧伤	(328)
九、冻疮	(328)
十、蛇伤	(329)
十一、附骨疽	(329)
十二、伤筋	(329)
十三、脱臼	(330)
十四、头部损伤	(330)
十五、胸部损伤	(330)
十六、腰腹损伤	(330)
第五节 中医学对创伤修复研究现状及展望	(331)
一、研究现状	(331)
二、展望	(336)

第一章 创伤与创伤修复概述

第一节 创伤与创伤修复

创伤是指机体遭受机械力量的打击后所造成的局部组织的破坏和可能发生的全身反应。它包括钝挫伤、挤压伤、跌坠伤、烧伤、切割伤、火器伤以及咬伤等。

一、创伤与创伤后的组织修复

人类在史前狩猎时期,肯定曾遭受过许多创伤。有创伤就有创伤修复。因此,创伤后的组织修复是医学中最古老的基本问题之一。在人类漫长的进化史上,随着社会的生产和发展,特别是近代工业社会的进步,生产形式的多样化,创伤不仅在形式上不断增多,而且也变得十分严重和复杂。创伤修复本身也正是伴随着创伤的变化而建立、发展和完善的。19世纪以前,创伤的形式主要以冷兵器损伤、劳动中的意外创伤和部分火器伤为主。因此,在那个时候创伤修复的概念则主要以创面治疗为主,其中包括切除坏死组织、伤道引流以及防治感染等,治疗方法主要来自个人的经验,缺乏系统的科学研究。20世纪初叶,社会发展了,劳动中自动化程度不断提高,特别是机动车辆的出现和火器致伤性能的提高,使得创伤不仅在形式与种类上较以往的年代显著增加,而且伤情也变得更加严重和复杂。这样,伤类与伤情的发展对创伤修复本身便提出了更新与更高的要求。以火器伤创面处理原则发展为例,通过对战伤的研究,使人们发现了现代火器致伤伤道的损伤特点,因而确立了早期清创与延期缝合的火器伤创面救治原则。后来进一步研究又发现,高速投射物击中生物体时,不仅造成伤道周

围组织严重破坏,而且还可以产生明显的邻近甚至远隔部位的组织损伤。这样,有关火器伤伤道扩大清创的原则便又应运而生。本世纪中叶,随着战后资本主义的迅速发展,科学技术的进步和人民生活水平的提高,创伤修复借助于现代科学技术手段,其研究范围已远远超出以前仅由创伤所致的创面,而扩展到有关创面或组织修复的各个领域,如各种疾病所致溃疡创面的处理,神经修复以及瘢痕控制等。其中一些创面的形成与经典的创伤概念本身并无直接关系,如糖尿病性溃疡。而另一些创伤修复研究内容,如瘢痕的发生与控制等则是创伤后的并发症。因此,目前人们所谈论的创伤修复,其内容并不局限于创伤本身,而是涉及组织修复的各个方面,即由各种原因所引起组织解剖完整性的破坏和它的基本修复过程。

创伤修复是个复杂而渐进的过程,包括受损组织的清除和各种细胞的聚集,局部产生大量胶原基质,最后形成瘢痕。瘢痕不同于正常组织,在于它是由结构紊乱的纤维与细胞所构成。影响瘢痕形成的因素很多,如组织结构、创伤类型、遗传因素和全身情况等。其中有两种特殊的瘢痕,一种是增生性瘢痕,它高于周围正常皮肤;另一种是瘢痕疙瘩,它不仅高于周围皮肤,还会逐渐扩大,手术切除后极易复发。

虽然瘢痕形成在创伤修复过程中具有重要意义,但瘢痕也会带来许多后遗症。内脏损伤后胶原过度沉积,往往导致组织结构和功能受损。例如食管碱烧伤后引起食道狭窄,影

响正常蠕动功能。酒精和其它肝毒性药物可引起肝纤维化,进一步引起其结构和功能的永久损害。另外,瘢痕形成是神经损伤后影响其再生速度的主要原因之一。在另一方面,那些躯体残疾者、糖尿病、心血管疾病患者以及接受激素和细胞毒性药物治疗的病人,其正常创伤愈合的功能往往受到削弱。因此研究创伤愈合的过程非常重要。而对瘢痕形成的研究是其中一类最为迫切的问题。

二、对创伤修复的现代认识

创伤后组织修复过程从凝血开始,由许多细胞相互协作共同参与完成。最初,血小板、中性粒细胞和巨噬细胞大量进入创伤区,以清除受损组织和污染的微生物,其中血小板和巨噬细胞还分泌一些与成纤维细胞和内皮细胞有关的生长因子。接着成纤维细胞和内皮细胞逐渐取代受损基质。同时,上皮细胞也从创缘向内生长,直至覆盖伤口。因此,创伤修复的快慢取决于上述细胞进入伤口和增生的速度,而细胞的进入和增生又依赖于趋化因子和生长因子的参与。

趋化因子通常是肽类、蛋白质和蛋白质片断,它可引起细胞向一定方向移动,如从低浓度向高浓度方向移动。细胞对趋化因子的反应取决于其拥有的相应生长因子的受体数目。不同细胞对不同的趋化因子有不同的反应。

生长因子也是蛋白质和肽类,它们单独或几种生长因子协同作用,诱导细胞 DNA 的合成和分裂。目前已有许多生长因子被人们所认识,如血小板来源生长因子(PDGF)、酸性或碱性成纤维细胞生长因子(FGFs)、上皮细胞生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF- α 、TGF- β)、胰岛素样生长因子(IGF1、IGF2)等等。在低浓度下,细胞对生长因子的反应性也取决于细胞上是否存在相应受体,如 PDGF 只对成纤维细胞起作用,而 FGFs 对成纤维细胞和内皮细胞均有作用。需要指

出的是,某些生长因子也有趋化作用,这种双重作用对创伤愈合具有特别的意义。因此,有时也将它们称为分裂趋化因子。在创伤愈合早期的细胞间作用就需要这种双重作用的因子,而在后期,如 DNA 合成时,就不再需要趋化作用的存在了。

趋化因子产生于凝血过程,聚集的血小板是其来源。因此,有些能减少循环血小板数量的细胞毒性药物,同时也会影响到创伤愈合,如抗巨噬细胞抗体。另外,巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞本身也会产生一些趋化因子和分裂因子。

在创伤部位加入某些组织内提取的物质来促进其愈合已有相当长的历史。特别是近几年来,随着人们对生长因子研究的深入,已有许多利用生长因子促进愈合的报道。由于局部加入生长因子后其有效浓度难以维持,往往需要给予大剂量的生长因子。至今未见大剂量应用后产生全身不良效应和某些副作用的报道。虽然生长因子水平的升高是增生性瘢痕形成的原因之一,但未见有注射了生长因子后形成增生性瘢痕的报告。

瘢痕张力大小取决于胶原的合成和沉积。而后者与成纤维细胞数量有关,还与伤口氧张力、维生素水平和营养状况有关。而生长因子通过增强细胞分裂来促进胶原的合成。大多数生长因子同时还促进胶原酶的产生,从而使胶原降解加强。相反,TGF- β 虽然也促进胶原合成,但它同时又抑制胶原降解。因此,人们认为 TGF- β 可能与某些纤维化疾病的发生有关。

三、未来有关创伤修复研究领域

有两个原因限制了人们对创伤愈合的研究。一是缺乏合适的异常瘢痕与溃疡形成的模型;二是缺乏敏感的定量反应创伤的方法。虽然生长因子在创伤愈合中的作用十分关键,但在啮齿动物的伤口加入生长因子后,由于其愈合速度太快,以致于很难观察到生长

因子的作用。因此,如果有一个良好的动物模型,就可能帮助人们观察研究生长因子在创伤愈合中的作用。

目前判断创伤愈合的好坏,往往根据其组织学变化、挛缩程度、胶原含量、张力大小等。但所有这些指标都不能灵敏反映细胞的活动。相反,重组 DNA 探针等细胞生物学技术能很好地解决这一问题。这种方法能定量测定创伤后细胞中某些蛋白质 mRNA 的变化,方法更简单,更灵敏。因为进入创伤区域的每一类细胞都能产生一种或多种细胞特异性蛋白,因此,人们有可能通过测定这些蛋白质的 mRNA 水平来了解这些细胞的变化。目前这种技术又有新的发展,即采用 PCR 方法可测定单个巨噬细胞中某种生长因子相应 mRNA 的含量。可以预料,这种方法同样可应用于创伤修复研究领域。

众所周知,胶原降解需要一种特异酶即胶原酶的作用,它在局部伤口中显著升高,参与损伤组织的清除和瘢痕的改建。中性粒细胞、巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞均能合成。虽然体内存在一些胶原酶抑制剂,但如果该酶与胶原束一旦粘附后,就会引起胶原缓慢而持续的降解。坏血病患者一方面由于胶原合成减少,另一方面也存在胶原持续地降解,因而经常发生撕裂伤。慢性皮肤溃疡的发生也可能与胶原酶失控有关。采用某些抑制剂降低胶原酶活力可能是预防和治疗慢性皮肤溃疡的一种方法。

尽管上皮细胞培养的研究已经取得很大成绩并已应用于皮肤移植,但对生长因子在上皮细胞迁移和增殖、上皮细胞之间和上皮细胞与其它细胞间相互作用中的影响并不十分清楚。另外,虽然有人用皮下移植物作为研究肉芽形成的模型,但对上皮细胞在其中的作用研究不多。在器官形成过程中,上皮细胞和间质细胞的相互作用至关重要,推测在创伤愈合中,这两种细胞也同样的重要。

系统发育、骨折愈合和胎儿期创伤修复

通常都是以再生的方式进行。这就促使人们考虑,瘢痕愈合是否是再生愈合方式的进化,即在低等生物创伤后以再生方式修复,而在高等生物,这一过程被速度更快的瘢痕修复所代替呢?生长因子 TGF- β 的参与可能是使机体从再生向瘢痕方式转化的原因。有关这方面的进一步研究包括:低等生物的创伤愈合、成人与胎儿创伤愈合的比较、高度再生性器官肝和骨等的创伤修复。人们设想,如用拮抗剂来对抗这类致纤维化的生长因子,可能有利于机体的再生。

由于糖尿病患者、老年人、激素治疗和化疗患者都存在创伤愈合延迟的缺陷,因而对这些患者创面修复的研究显得十分重要。如上所述,虽然已找到评价生长因子应用效果的良好方法,但非常遗憾的是,还没有找到一个理想的给药方法可使局部生长因子在较长一段时间内维持在有效浓度而持续发挥作用。另外,如果高水平的胶原酶或其它蛋白酶的存在是引起皮肤慢性溃疡的原因,那么应用抑制剂来降低蛋白酶水平也许不失为一种治疗的途径。

在肝硬变、动脉硬化、硬皮病等疾病都表现为胶原代谢的异常,有关这方面的研究结果也很喜人。如秋水仙素一方面可防治胶原过度沉积,同时还可激活胶原酶,促进胶原降解。有人用生物碱治疗肝硬变,延长了病人的寿命。一些胶原合成抑制剂在阻止肝纤维化,保存其结构和功能方面显示出良好前景。还有人发现胶原交联抑制剂,如 β -氨基丙晴、青霉胺可减轻碱烧伤后食管的瘢痕化程度。虽然这些抑制剂的作用为人们所认识已有不短的时间,但很少应用于临床。

人们对敷料和各种组织替代物的研究热情目前十分高涨,并且预计将持续一段时间。特别是对敷料认识的转变已导致了近 20 余年来敷料研制与生产革命性的变化。如现代敷料的功能已远远超出过去那种只覆盖创面与防止再污染的作用,而追求敷料本身还应

具有直接促进创面肉芽组织生长与再上皮化功能。在形式上,敷料本身已从过去的“干性”向“湿性”发展。在应用方面,欧美国家学者强调在家庭中应用,特别对于患长期难愈合溃疡创面的患者更是如此。

基因疗法作为一种新的技术方法和手段目前已在创伤修复领域有所应用。虽然从目前的研究结果来看尚有许多不尽人意之处,但总的来讲,代表了创伤修复今后的发展方

向,值得进行探索。此外,传统医药学在创伤愈合中的作用,近年来又同时获得了东西方学者的高度重视。这反应了人们对前人科技成就的一个再认识过程。有报道表明,世界卫生组织(WHO)打算将传统医学与创伤修复作为一项重要内容在全世界(特别在发展中国家)范围内开展研究,以达到利用本国资源治愈创伤的目的。

第二节 创伤修复所走过的历程

一、古代对创伤的治疗

早在史前时期人类必然对狩猎、生活中的斗殴所受的创伤进行治疗。考古学家发现,早在新石器时代就已经施行过钻颅术和其它手术。

但在实际上,动物对自身创伤的治疗从时间上来讲要远远早于人类。它们的治疗手段包括用舌头舔创面或用牙齿拨创面的异物。这一点可以从黑猩猩对所受创伤的反应中获得证实。斯坦贝克有关4千多年前美国印第安人治疗骨折的描述表明,在那个时代印第安人已对部分骨折的处理有一定的了解。

在19世纪发现的古埃及埃贝斯莎草纸手抄本中,记载有约在公元前3千年,埃及人曾用蜜、油脂和葡萄酒加各种巫术来治疗创伤,并曾用缝合术和粘合物来关闭伤口。有证据表明,一些古代的治疗方法至今仍在这些国家流行。

在古巴比伦和亚述,曾出现过随军的外科医生。特别是在那个时代的巴比伦,只有外科医生才算得上真正的医生。

古印度的文化为外科技术的发展与创伤护理留下了许多值得追忆的内容。尽管许多内容因口头的传播而遗失,但许多有用的东西至今仍然得以保留下来。约在公元前500

年,古印度的外科技术已发展到了较高的水平。当时印度曾出版过一部最有名的医学著作,即苏斯普塔的《生命之书》。那时的印度外科医生已经能够治疗创伤,他们在清除异物后即将伤口严密的缝合。此外,他们还能治疗骨折、施行截肢,并剖腹进行肠吻合。由于有战争创伤和割鼻、剥耳等刑罚,他们已能进行鼻、唇、耳等修复。

到了希波克拉底时代(公元前460~370年),创伤治疗出现了某些固定规则。首先,希波克拉底强调医生在检查病人时要有良好的光线与体位,同时检查损伤部位时一定要和邻近非受损部位对比。他首先提出在无化脓情况下对伤口作初期缝合,在有化脓情况下对伤口作延期缝合的概念。他还提出应该用金属引流管对化脓伤口进行引流,并确定了一个基本原则,即哪里有脓液、就应该在哪里引流。希波克拉底的这些经验,目前仍是外科治疗创口所必须遵循的原则。

作为解剖学之父,Hevophilus(公元前335~280年)对创伤修复的贡献在于从解剖学领域为创伤修复打下了基础。他有关脑部创伤及其愈合的研究,有关中枢神经系统对机体体力与脑力的双重作用等认识至今令人们记忆犹新。

到了公元1世纪和2世纪,蔡利斯首先对出血提出了血管结扎术,并在创伤治疗中

用铝质引流管。另外,他的研究还涉及了头颈部癌症治疗,增生性瘢痕的处理及敷料等内容。随后,盖伦也用青铜金属管作引流并将伤口缝合。但在这时,盖伦犯了一个错误,即将创伤过程中出现的并发症与创伤愈合过程混为一谈,他认为伤口只有经过化脓才能愈合。此外,他还过分地强调要寻找一种能促进伤口化脓和迅速愈合的药物。

但这些提出了的原则在治疗中却很少有人应用,而广泛采用的却是用烙铁和沸油来烧灼伤口。

随着罗马帝国的衰亡,外科学也出现大倒退,宗教为科学的发展设置了难以跨越的障碍。当时伟大的解剖学家安德烈·韦萨留斯(1514~1564)只因说过男人有12根肋骨而不是11根,就竟然被送入宗教裁判所。因为据宗教传说,有1根亚当的肋骨被上帝用来造了夏娃。

中世纪时创造性的思维完全停滞,人们不能直接从事外科研究。“内科医生”可以与骑士并列,而外科医生则只能向理发师学艺。尽管当时后者的社会地位十分低下,但仍采用了诸如用烙铁烧创面的方法来治疗创伤,这虽然谈不上什么进步,但却延续了部分外科治疗方法。另外,从理论上,部分医学家的的工作也为各种外科技术的留传起到了一定的作用。例如,萨列诺大学的罗杰尔提出在从伤口取出异物后将伤口用丝线缝合的概念。西班牙安达露西亚的医生 Arnold de Villanova 在他的书中写到:没有异物的创面应当缝合,并且应当用丝线,短距离缝合。布鲁诺·郎果步尔格斯基在他编著的《小外科学》一书中强调提出,伤口愈合不一定要经过化脓阶段。他还提出了一期愈合和二期愈合的问题,以及要保证愈合,应加强伤口的缝合。法国伟大的医学家 Guy de Chauliac(1300~1370)在他的《创伤与骨折》一书中几乎总结了所有前人采用过的外科治疗方法。同时,据说他对瘢痕疙瘩的治疗有较深的了解。

到了文艺复兴时期,虽然被禁锢的思想得到了解放,但人们仍沿用中世纪以前的方法来治疗伤口,即用烙铁和煮沸的油脂烫,用各种油膏和“奇效药”涂敷。这时的许多外科医生也提出了一些有意义的观点,对建立创伤处理的基本规则起到了积极作用。14世纪时的蒙得维利外科军医曾经断言,伤口不经化脓阶段也可愈合,应该用热葡萄酒冲洗伤口,机械清除异物,将伤口边缘缝合,保护深层组织,避免空气刺激,防止化脓感染。这实际上是认为防治伤口化脓的最好方法就是将伤口缝合。这在当时是十分卓越的观点。此外,在同一时期蒙德维利还提出一些其它治疗措施,如妥善保护受伤组织,加强伤员全身的营养。他强调应根据外界因素,遵循缝合伤口的时间限制,即天气温暖时应在24h内缝合,天气寒冷时则延长到48h。蒙德维利的观点不仅强调了创伤局部处理,同时也把局部治疗和全身治疗联系起来,是创伤治疗上的一大进步。

15世纪,波伦尼亚大学教授皮埃特洛·达尔吉拉特对伤口初期缝合的适应证和禁忌证提出了明确规定,他认为:如果创缘损伤轻微,伤口不深,则可将伤口缝合。但在下述情况下则不应将伤口作初期缝合:①伤口较深,不能排除化脓时;②伤口内腐烂组织多,难于将创缘缝合;③由于“空气的作用”伤口异样时;④伤口呈严重粉碎状态;⑤伤口有炎症、水肿;⑥伤区非常疼痛;⑦受伤区已坏死;⑧伤口内有骨折端暴露;⑨伤口呈溃烂状态……。他的这些原则至今许多仍被临床采纳。特别是有关小面积创口缝合的适应证和伤口发炎(包括疼痛、水肿、化脓和组织坏死)的概念,是对创伤治疗学的一大贡献。

除此之外,还有几位非医生的学者对医学的贡献对创伤愈合产生了较大的影响。法国学者让·德斯卡特(1596~1650)出版的第一部生理学教科书,对机体器官和系统进行了系统描述,其中也包括创伤愈合的内容。另

一位来自意大利那不勒斯的精神生理学家克里斯蒂娜(1608~1679,曾是伽利略的学生)在他的一本书中详尽阐述了机体循环、呼吸、体液分泌以及肌肉活动等内容。这些内容对以后有关创面的处理产生了较大的影响。

几乎在同一时间前后,中国的创伤外科也得到了迅猛发展。华佗在公元2世纪即发明“麻沸散”,开创了全身麻醉的先例,并用它来进行腹腔手术,这一发明和应用比西方领先了约一千六、七百年,当时西方还是以木棍击昏病人头脑来进行手术的。晋末我国出现了现存的第一部外科专著——《刘涓子鬼遗方》(公元499年),该书记载有治疗金疮、痈疽的处方140余个,对外科治疗有止血、止痛、镇静以及排脓等方法。隋代的《千金要方》中记载的用葱管导尿法,较1860年法国发明的橡皮管导尿早1200多年。在另一部古代医书“肘后方”中也有用獾油和蜂蜜治疗创面的记载。到了宋代,由于战事频繁和建立了庞大的军队,有组织的军医组织也相应建立,十分有利于战伤救护。据《医说·卷七》记载,宋代的随军外科医师,运用切开凿除死骨治疗骨折的方法挽救了许多伤员的生命。《清明上河图》中还绘有汴京“专门接骨”的诊所,并强调了骨折脱位复位的重要性。在这一时候,所用的手术器械已有针、刀、钩、镊等。公元1206年,成吉思汗建立蒙古帝国前后,由于蒙族人善骑射,各种跌仆损伤、骨折、脱臼、脑震荡时有发生,因而其正骨术已很发达,并出现了不少正骨世家。在战伤救治方面,《蒙古秘史》中就记载有用烧红的烙铁治流血伤口,用马奶酒救治受伤大失血昏厥病人的方法等。1852年前后出版的《救伤秘旨》中,记载了近20个部位骨折的整复固定方法,其中包括损伤重症的鉴别诊断、开放性伤的处理等,内容十分丰富。由此可见,中国古代的创伤外科成就是世界创伤外科发展中的重要内容,某些方面还处于世界领先水平。

火器的出现大大改变了战伤的性质,并

使上述治疗方法应用更广泛。人们普遍认为火器伤口时常化脓是由于火药和铅使组织中毒所致。但杰出的外科医生列奥纳多·鲍塔洛(1530)却通过自己的工作证明火药并不含毒,他认为火器伤化脓主要是由于各种异物、撕裂组织和血凝块、因此,他确立了一条极其重要的战伤治疗原则,即应切除伤口中所有的坏死组织。后来,意大利人切扎列·马加蒂(1579~1647)也根据自己的经验,强调了创伤救治的另外一条原则,即为了防止伤口化脓,宜减少外科处理和包扎的次数。

到了18世纪中叶,事情便发生了可喜的变化,这时各大学已开始讲授外科学,并成立了各种培训军医的学校。法国人马列沙尔于1731年在巴黎建立了外科学院。这些措施从根本上消除了外科学发展的障碍,其结果很快显示出来。

这时促进创伤学向前发展的原因在很大程度上要归功于17~18世纪大大小小的战争。尽管军医们已取得了丰富的经验,但总的治疗结果仍不理想,主要问题仍是伤口的化脓性和腐败性感染,它常使外科医生的一切努力归于失败,对四肢伤不得不进行初期截肢。这时人们并没有认真研究战伤感染的成因,而空气对伤口起了有害影响的观点仍占统治地位,并重复提出要严密包扎伤口的意见。英国人普郎格里提出应彻底通风使医院内空气避免污染。法国人普托还注意到脓液从一名病人的伤口落入另一病人的伤口就引起化脓。许多阿拉伯医学家在几个世纪以前就提出的看法又被重复提了出来,战伤感染治疗并未取得重大进展。

然而,早在无菌术出现以前的这个时期,许多外科医生就建议过对伤口进行切开或清创,防止化脓性并发症,以避免截肢。第一个广泛用伤口切开术,再用蘸樟脑酒或氨水的棉球填塞伤口的是军医比利尔(1720~1796)。沿着这一方面前进的是捷索,他除了切开伤口以外,还坚持必须切除坏死组织和