

参与创面愈合调控的神经因素

付小兵

【关键词】 创面愈合； 调控； 神经因素

中图分类号: R641; Q257 文献标识码: A 文章编号: 1003-0603(2004)02-0065-02

大量的临床和实验资料都提示我们,神经支配与皮肤生理功能与病理变化存在密切的联系。特别是创伤愈合过程中,伤口失神经支配后伤区面积将进一步增加,挛缩受到限制,造成愈合障碍。截瘫与糖尿病患者由于伴有神经营养障碍,常常导致伤口愈合困难,甚至迁延不愈。组织修复的早期往往会出现暂时性的神经过度支配等现象。种种迹象表明,神经因素在创面愈合中具有重要调控作用。

人类皮肤中包括血管及其相关细胞(巨噬细胞、粒细胞、内皮细胞和平滑肌细胞)、表皮(角质形成细胞、黑色素细胞、朗罕氏细胞和 Merkel 氏细胞)、真皮(成纤维细胞与肌成纤维细胞)、皮肤附属结构(外根鞘细胞和毛囊真皮乳头细胞)、神经系统(神经元)及皮下脂肪层(脂肪细胞)。其主要的生理功能有屏障、代谢、免疫等,都与神经的支配有一定的关系。因此,当皮肤遭受损伤,各种细胞与组织试图恢复其损伤或丢失的结构时,神经系统无疑在这一过程中具有重要的作用。同时,当今修复所追求的完美愈合也要求获得功能性的修复。因此,神经因素与创面愈合间的关系正越来越引起人们的关注。

目前,不同的感觉神经类型(A、C 和 A δ 等)在修复中扮演的角色难以确定,但炎症反应肯定与神经支配所释放的信号有关,而炎症细胞(如巨噬细胞等)释放的神经营养因子反过来又参与神经纤维的再生与末梢支配。研究证明,在真皮周围神经分泌的速激肽(tachykinins)、K 物质(substance K)、P 物质

(substance P)均有刺激成纤维细胞增殖的能力。表皮神经末梢与角质形成细胞、朗罕氏细胞、黑色素细胞和 Merkel 氏细胞相连,参与角质形成细胞的迁移、创伤后的免疫、内分泌调节。如降钙素基因相关肽(CGRP)阳性的神经纤维还可以改变朗罕氏细胞表面的抗原以及 Merkel 氏细胞的成熟等。当失去神经刺激作用,则会阻止炎症细胞向创面迁移与聚集。而皮下组织的脂肪细胞也会因神经因素的存在,发生代谢与能量的变化。总之,神经与皮肤各成分之间的关系要比我们想象的更为复杂。

胚胎发育学的研究显示,胎儿愈合与成人之间有几个重要的生物学差异信号,涉及机体的再生修复。这些信号主要参与细胞外基质的沉积与重塑、生长因子表型的变化以及细胞向伤区的迁移等活动,虽然存在这种改变的机制尚不得而知,但神经的调控可能十分重要。有人发现,一些物种能够再生肢体,可能是转录因子的同源基因(homeobox gene)充当了重要角色。有趣的是,在神经发育的研究中发现,这些同源基因同样起控制作用。神经刺激是肢体再生中的重要步骤,如果肢体再生早期丧失神经支配则会失去再生能力。肢体再生过程中,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对神经依赖性重要基因 Dlx-3 (Distal-less 3)表达有影响,这些成分在胎儿皮肤中均有表达。胎儿的成纤维细胞分泌 NGF 将诱导神经轴突向皮肤长入,并具有刺激基底层角质形成细胞增殖、转化等功效。胎儿从单层周皮发育为成熟的皮肤过程中,神经也逐渐支配到表皮层。由此可见,神经的传入影响皮肤其它附属器的发育。失神经导致皮肤内 A、C 类神经纤维 NGF 的降低就会产生修复困难。失神经后胎儿皮肤发生分子生物学改变可能影响再生,特别是同源基因 Dlx-3 和 bFGF 是配基形成和上皮帽尖端形成的关键。瘢痕组织常伴有上皮的生物学变化异常,其中上皮不正常迁移过程可能与神经刺激有关。神经再生的信号与创面愈合过程应该是同步的。与发育、再生相关联的同源基

基金项目:国家重点基础研究规划项目("973")基金资助(G1999054204);国家自然科学基金重点项目(30230370);国家自然科学基金面上项目(30170966)

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院创伤研究室

作者简介:付小兵(1960-),男(汉族),四川省资阳人,博士(西班牙),博士研究生导师,研究员,国内 3 所大学客座教授,担任国际创伤愈合联盟执委,中华医学会创伤学会常委兼组织修复学组组长,全军创(战)伤学会副主任委员及 10 余家国内杂志编委,主要从事创伤修复与严重创伤致多脏器损伤发生机制与防治研究,已主编出版学术专著 4 部,参与编著 16 部,在国内、外发表论文 250 余篇,获国际、国家、军队和省部级二等奖以上成果奖 15 项。

因还有 PRX-2、HOX B13、A4、A5、A7、MSX-1/MSX-2 等。它们与转化生长因子- β (TGF- β)和 bFGF、细胞黏附分子(N-cell adhesion molecules, L-cell adhesion molecules)、整合素、细胞黏合素一起参与愈合过程。但这些基因都只在胎儿真皮中表达,成人不表达,或许这就是造成胎儿与成人愈合差异的主要原因。

人们猜测神经支配有助于伤口的愈合可能是由于神经释放的阳性信号使然。那么这些转录因子的调节作用如何进行?何时“启动”与“关闭”,细胞内信号如何调控都有待进一步研究。另外,对一些细胞的认识也正随着边缘学科的介入而深入。以脂肪细胞

为例,以往人们更多地认为脂肪细胞不过起贮存甘油三酯的作用,近年的研究发现,它受神经的支配,通过分泌瘦素(Leptin)参与神经内分泌和免疫的调节,甚至其静止性前体能产生许多激素,表现得象一个内分泌器官,亦或脂肪细胞具有多潜能干细胞特性,在神经免疫调节下具有强烈可塑性,这些都影响组织再生与修复。总之,将神经因素与创面愈合的研究相结合,对深刻揭示创面愈合的机制、改善临床修复水平具有重要意义。

(收稿日期:2003-08-30 修回日期:2004-01-17)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

高原地区采用不同体积液体复苏大鼠创伤失血性休克的效果

最近,中国第三军医大学外科研究所的学者研究了高原地区不同体积的液体复苏对创伤失血性休克大鼠的影响。将 78 只 Wistar 大鼠运到海拔 3 760 m 的西藏拉萨,在用戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉后,采取右股骨骨折后快速失血使平均动脉压(MAP)降至 45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),维持 1 h,造成创伤失血性休克模型。整个实验分成两个系列,系列 1 中 36 只大鼠随机分成 6 组:假手术组,创伤休克未复苏组以及用 1、1.5、2、3 倍体积乳酸林格氏液复苏的 4 个组。观察 30、60、90 和 120 min 时 MAP、左心室收缩压、心室内压力升高或降低的最大改变率($\pm dp/dt_{max}$)以及复苏 30 和 120 min 后的血气变化和大鼠的存活率。系列 2 中 42 只大鼠用于观察大量液体复苏后对肺、脑和血球容积的不同影响。结果显示,1 和 1.5 倍体积复苏能显著升高 MAP 和 $\pm dp/dt_{max}$,部分改善血气指标,并显著提高了大鼠的存活率。而用 2 倍和 3 倍体积的乳酸林格氏液复苏虽然部分改善血流动力学指标,但能引起血液稀释和肺水肿,并且还会减少大鼠的存活率。综上所述,在高原地区用 1 和 1.5 倍体积乳酸林格氏液对创伤失血性休克的大鼠复苏有效,用 2 倍体积或者更多的乳酸林格氏液复苏则会加重休克。

孙 丹编译自《Shock》,2004,21(1):93-96;胡 森审校

用核磁共振光谱法研究失血性休克期组织能量代谢的变化

最近,美国明尼苏达州立大学的研究人员证实,失血性休克时机体能量缺乏可能与休克早期线粒体呼吸功能受损有关。研究者以 19 只猪为研究对象,通过脾切除术和使动物血容量减少 35% 等方法复制失血性休克模型,观察失血性休克时机体细胞能量变化的时相性和程度。手术后 90 min,10 只动物予以液体复苏,另外 9 只未予复苏。通过用核磁共振光谱法测量肝脏与骨骼肌组织磷酸盐含量,以及用近红外线分光光度仪测定肝、胃、骨骼肌组织氧合血红蛋白饱和度(StO_2)。结果显示,失血性休克时骨骼肌磷酸盐含量增加,液体复苏后其含量有所下降,而未复苏动物磷酸盐含量仍然较高;休克时肝组织磷酸盐含量也显著增加,而 β -ATP 水平则明显降低;肝、胃、骨骼肌的 StO_2 与机体的氧输送有关。研究表明:失血性休克早期骨骼肌磷酸盐含量增加,且与休克的严重程度有关,失血性休克时无氧糖酵解的早期转换可能是线粒体功能衰竭的标志之一。

白玉梅,曹卫红编译自《Shock》,2004,21(1):58-64;胡 森审校

钙激活蛋白抑制剂 I 减轻大鼠缺血-再灌注损伤

最近,意大利研究者通过阻断大鼠肠系膜上动脉和腹主动脉干(45 min)复制动物模型,研究钙激活蛋白抑制剂 I 在内脏动脉夹闭损伤过程中的作用。研究发现,再灌注 1 h 大鼠平均动脉压显著下降;蛋白印迹分析显示回肠组织 I κ B- α 表达显著减少;免疫组织化学分析显示坏死回肠组织中 P-选择素的免疫活性、细胞内黏附分子、亚硝基氨酸、聚核酶 I-腺苷二磷酸合酶活性均显著增加,同时髓过氧化物酶活性和丙二醛含量也明显增加。在组织缺血前 30 min 腹腔内注射钙激活蛋白抑制剂 I (15 mg/kg)能显著升高平均动脉压,明显抑制 I κ B- α 的降解,并降低 P-选择素活性和细胞内黏附分子的浓度,减少丙二醛含量,明显抑制中性粒细胞渗出,改善再灌注组织的机能。上述研究表明,钙激活蛋白抑制剂 I 对缺血-再灌注损伤有多重保护作用,可作为治疗缺血-再灌注损伤的药物之一。

白玉梅,曹卫红编译自《Shock》,2004,21(1):38-44;胡 森审校