

物力学的稳定,从而改善脊髓血液循环,避免或减轻脊髓的续发性损伤,为脊髓功能的恢复创造良好的条件,在继发性损伤中<sup>[2]</sup>,神经细胞凋亡是引起神经功能不可以恢复的重要因素。除此外还有氧自由基,大量实验报道<sup>[3]</sup>,脊髓损伤后自由基大量生成,在损伤初期组织缺血缺氧,影响电子传递功能而产生自由基;而后细胞内钙超载,激活磷脂酶,大量脂肪酸释放,自由基大量生成;局部出血,红细胞裂解释放大量的氧合血红蛋白、Fe<sup>2+</sup>和 Ca<sup>2+</sup>启动催化生成反应,引起自由基大量生成堆积,同时体内的抗氧化剂及自由基清除系统受到抑制,从而介导生物膜的脂质过氧化,使神经细胞及髓鞘的结构与功能受到损害,自由基还可直接引起血管内膜细胞损伤,抑制其产生 P<sub>GL</sub>,导致 TXA/PGH 比例失调,造成局部血管痉挛与闭塞,血小板黏附聚集,微血栓广泛形成,进一步加重损害。由表 1 可以看出两组经过相同时间的治疗,高压氧治疗的脊髓损伤患者的神经功能在短期内都有明显恢复,这是因为:①高压氧能明显增加损伤脊髓的组织氧张力,增加血氧弥散距离和组织氧储备状态,改善微循环减轻脊髓水肿。②高压氧使缺血组织的血管扩张。血流速度加快,微循环得到改善。③通过抑制自由基介导的脂质过氧化提高细胞膜的抗氧化能力<sup>[4]</sup>,减少细胞外钙离子内流,保护脊髓细胞和组织结构,促进神经纤维再生和传导功能的恢复。在高压氧对损伤的脑组织研究中发现<sup>[5]</sup>:高压氧可使脑血管收缩,减轻脑水肿;促进侧支循环建立,改善脑组织血液供应;钙泵活性恢复,纠正钙超载;减少兴奋性氨基酸释放;抑制细胞因子表达,减轻神经毒性损伤;增加再灌注损伤脑组织抗氧化酶类 SOD 等的活性。④通过多方面调控凋亡相关基因<sup>[6]</sup>,从而抑制神经细胞凋亡,促进可逆性损伤神经元的恢复。⑤最新研究表明<sup>[7]</sup>,高压氧可以促进低氧诱导因子 1 的表达,增加机体对低氧的耐受性,同时减轻缺血引起神经营养因子 3 表达的下调,减少瘢痕组织的形成,并软化已经形成的瘢痕组织,减轻对周围组织的牵拉,有利于神经轴突的再生,向远端生长,进而促进神经功能的恢复。

从表 1 中我们可以看出即使经过高压氧治疗,还是有 6.5% 的病例没有恢复,这一方面说明脊髓损伤患者在高压氧

治疗过程中有个体差异性,并不是每个患者都能达到预期效果;另一方面也应认识到,高压氧在脊髓损伤的治疗过程中只能做为一种辅助治疗手段,不能代替椎板切除减压术和椎弓根内固定术;但手术无法逆转损伤脊髓内部的病理变化进程,不能直接恢复脊髓的功能<sup>[8]</sup>。只有把高压氧与手术治疗、药物治疗及其他有效治疗相结合,才能取得良好的临床效果。除此之外,还要认识到高压氧并不能促进神经细胞的再生,而是尽量保护并挽救那些缺血濒临死亡的细胞,通过挽救这些细胞而尽量保留受损脊髓组织的神经功能。从表 2 可以看出感觉平面的恢复要比运动平面的恢复较好,具体原因有待于进一步研究。

综上所述,高压氧可以通过增加损伤脊髓组织的氧供,减轻水肿,改善脊髓组织的营养状况,通过抑制脂质过氧化等保护脊髓细胞和组织结构,从而促进脊髓损伤患者的功能恢复;而且高压氧对不完全性脊髓损伤有效,越早治疗效果越好。

#### 参考文献

- [1] 赵红卫,方煌. 脊髓损伤患者神经功能评定标准[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2004,14(5):306—309.
- [2] Hall ED, Yonkers PA, Andrus PK, et al. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain and spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 1992, 9(Suppl 2):S425.
- [3] 王秋莎. 高压氧联合激素治疗急性脊髓损伤的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(2): 147—147.
- [4] Kahraman S, Du B, Kayali H, et al. Effects of methylprednisolone and hyperbaric oxygen on oxidative status after experimental spinal cord injury: a comparative study in rats [J]. Neurochemical Research, 2007, 32(9):1547—1551.
- [5] Benton RM, Minter LM, Osborne BA, et al. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages [J]. Clin Exp Immunol, 2003, 134(1):57—62.
- [6] Yin D, Zhou C, Ku'saka I, et al. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in rat cerebral ischemic model [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(7):855—64.
- [7] Sun MD, Marti H, Veltkamp R, et al. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1[alpha] expression in focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2008, 39(3):1000—1006.
- [8] 梁少华,唐晓菊. 高压氧综合治疗颈脊髓损伤术后疗效的观察[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(8): 733—733.

#### ·短篇论著·

### 温泉水浸浴对烧伤增生瘢痕组织生物学特征的影响\*

杨立华<sup>1</sup> 傅晓凤<sup>2</sup> 姚世红<sup>2</sup> 傅颖梅<sup>2</sup> 曾元临<sup>3</sup> 黄晓飞<sup>2</sup> 聂微莹<sup>2</sup> 刘琼<sup>1</sup>

深度烧伤患者体表遗留的瘢痕不仅会影响外观,甚至由于瘢痕的挛缩使肢体变形,而造成关节功能障碍,严重影响患者的正常生活和工作<sup>[1-2]</sup>,同时给患者带来巨大的精神痛苦<sup>[3]</sup>。因此,深度烧伤后期防治瘢痕的相关治疗措施应尽早进行。减少和防止瘢痕的增生,最大限度地恢复受损部位的外形与功能,一直是烧伤整形外科不断追求的目标<sup>[4-5]</sup>。我们利用表皮干细胞及其分化过程中不同阶段细胞的表面标志,采用免疫组化法观察温泉水浸浴治疗后(治疗组)和传统治疗(对照组)的烧伤瘢痕组织的表皮干细胞及短暂扩充细胞分

布与数量的差异,以及不同分化阶段表皮细胞比例的改变,以此研究温泉水浸浴治疗后皮肤瘢痕组织表皮细胞增殖与分化的生物学特征,并探讨这种特征与瘢痕愈合的关系。

\* 基金项目:江西省卫生厅 2007 年计划课题项目(20073220)

1 宜春学院医学院,江西省宜春市,336000

2 宜春学院附属第一医院暨宜春市人民医院

3 南昌大学第一附属医院

作者简介:杨立华,男,副主任技师,副教授

收稿日期:2008-08-17

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本组病例均系2004年1月—2008年3月我院烧伤科住院的烧伤康复期患者32例,随机分为治疗组与对照组各16例。治疗组男9例,女7例;平均年龄 $32.4 \pm 12.1$ 岁;烧伤面积 $10.30\% \pm 6.71\%$ ,其中深Ⅱ度烧伤6例,Ⅲ度烧伤10例。对照组男8例,女8例;平均年龄 $44.4 \pm 15.2$ 岁;烧伤面积 $10.37\% \pm 6.49\%$ ,其中深Ⅱ度烧伤7例,Ⅲ度烧伤9例。两组患者性别、年龄、烧伤面积及创面愈合时间差异无显著性。部分病例同时取自体对应的健康皮肤,其中男7例,女9例,平均年龄 $39.4 \pm 10.2$ 岁。所有受试者对试验知情同意并签署了《知情同意书》。

### 1.2 浸浴方法

治疗组患者创面基本愈合(有些患者留有少量残余创面)后开始行温泉水浸浴治疗,温泉水浸浴以刚好没过患者瘢痕为准,水温 $35—39^{\circ}\text{C}$ ,以患者感觉舒适为宜;浸浴时在医护人员指导下做一些适当的水中活动,初次浸浴30min左右,适应后可逐渐延长至60min,1次/d。每次在温泉水浸浴治疗完毕后用无菌敷料轻轻吸干水分,清理脱落痂皮,创面部位用0.02%洗必泰消毒。对照组为同期创面愈合后未进行温泉水浸浴治疗的病例。

### 1.3 标本采取

治疗组和对照组标本采取为烧伤创面基本愈合后至愈合半年后的瘢痕组织,标本组织利用皮肤整形手术获取,治疗组和对照组同时取瘢痕组织及自体对应的健康全层皮肤。取材后即刻以10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋, $4^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

### 1.4 免疫组化染色

所有标本经系列切片后分别应用 $\beta_1$ 整合素、 $K_{19}$ 、 $K_{14}$ 和 $K_{10}$ 来研究表皮干细胞及其分化过程中的变化。采用 $\beta_1$ 整合素单抗(Clonc: 4B7R Santa Cluz)、 $K_{19}$ 单抗(Clonc: Ks19.1, Neo Markers)、 $K_{14}$ 单抗(Clonc: LL002, Neo Markers)和 $K_{10}$ 单抗(Clonc: DE- $K_{10}$ , Maxin Biotec),以及免疫组织化学SP法(SP试剂盒购于Santa Cluz Biotech)进行免疫组化染色,实验操作按试剂盒说明书进行。

### 1.5 统计学分析

应用SAS软件对所有数据进行统计学处理,所有数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,阳性率资料组与组之间使用 $t$ 检验。

## 2 结果与讨论

两组增生性瘢痕组织和正常皮肤表皮 $\beta_1$ 整合素、 $K_{19}$ 阳性细胞与表皮细胞 $K_{14}$ 与 $K_{10}$ 表达定位,表达量见表1。

皮肤发育生物学研究显示,表皮干细胞对维持表皮的自我更新、保持皮肤的正常结构起重要作用<sup>[6]</sup>。表皮干细胞是皮

肤组织的特异性干细胞,具有增殖能力的表皮干细胞和短暂扩充细胞能表达 $\beta_1$ 整合素和 $K_{19}$ ,而经有丝分裂后的细胞表达 $K_{14}$ ,终末分化细胞仅表达 $K_{10}$ 。因而可以利用这些细胞表达的特征性标志来研究表皮干细胞的增殖与分化行为<sup>[7]</sup>。

观察显示,瘢痕组织表皮基底层表达 $\beta_1$ 整合素和 $K_{19}$ 的细胞比健康皮肤少,提示瘢痕组织表皮的增殖能力下降,这与有关报道基本一致<sup>[7]</sup>。同时,瘢痕组织表皮处于分化阶段细胞的比例均与健康皮肤不同,提示瘢痕组织表皮干细胞的分化行为紊乱,表现为在表皮由基底层到表皮外层的分化过程中,表皮细胞提前分化为终末分化细胞。这种改变可能与瘢痕组织表皮机械性能下降,创面再愈合能力差有关。

实验证明,对照组增生性瘢痕组织表皮基底层表达 $\beta_1$ 整合素和 $K_{19}$ 的细胞比治疗组减少,这可能是对照组瘢痕组织比治疗组瘢痕组织创面难愈合的原因之一<sup>[8]</sup>。对照组瘢痕组织表皮表达 $K_{14}$ 的细胞仅位于表皮底层2—3层细胞,少于温泉水浸渍治疗组瘢痕组织 $K_{14}$ 的表达,即有丝分裂后细胞的数量较温泉水浸渍治疗组瘢痕组织减少。而 $K_{10}$ 表达的细胞即终末分化细胞对照组比治疗组增多,提示治疗组增生性瘢痕组织表皮干细胞的分化紊乱比对照组瘢痕组织表皮干细胞紊乱少,治疗组瘢痕组织由增生期进入成熟期的时间比对照组早,这是治疗组瘢痕组织增生比对照组少的原因。

温泉是指一种涌出地面的地下水,温泉水浸浴烧伤患者的增生瘢痕的效果既有物理又有化学作用,温泉对人体通过温泉水中阴、阳离子的化学作用,使全身及局部的血液循环加速,有利于上皮和移植皮片的生长;对较大面积需要植皮的残余创面,通过温泉水浸浴可清洁创面,提高植皮成活率,促进创面愈合。本研究提示:温泉水浸浴烧伤患者的增生瘢痕除有物理与化学作用外,温泉水浸浴在一定程度上还具有改变创伤修复过程中细胞外微环境的作用,激活表皮干细胞增殖与多向分化潜能;因此,温泉水浸浴治疗能抑制深度烧伤后瘢痕组织的增生,促进皮肤在结构与功能上的修复,有利于患者的身心康复,提高了其生存质量。

### 参考文献

- [1] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation[J]. EMBOJ, 2002, 21: 3919—3926.
- [2] 唐丹,张兴阳,邓建林,等. 应用CPM和康复疗法预防及治疗烧伤后膝关节僵硬及腘窝挛缩畸形的对照研究[J]. 中国康复医学杂志,2004,19(3):202—203.
- [3] 卢军玲,路琳. 面部烧伤患者皮肤康复过程中的心理调查分析[J]. 中国康复医学杂志,2006,21(3):262—263.
- [4] 张志杰,刘春龙,王俊,等. 持续被动活动结合康复治疗预防及改善深度烧伤后肘关节屈曲功能障碍的临床研究[J]. 中国康复医学杂志,2008,23(5):432—433.
- [5] 倪俊,张杏梅,顾海峰. 烧伤后手指和指蹼挛缩畸形的治疗及功能康复[J]. 中国康复医学杂志,2006,21(8):693—695.
- [6] Slack JM. Stem cells in epithelial tissues [J]. Science,2000,287: 1431—1433.
- [7] Jones PH, Watt FM. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression [J]. Cell, 1993,73(4):713—724.
- [8] 赵志力,付小兵,孙同柱,等. 正常皮肤和瘢痕组织表皮干细胞定位与增殖分化特征的比较性研究 [J]. 中国临床康复,2002,6(24):3668—3669.

表1 治疗组、对照组和正常皮肤组织中

$\beta_1$ 整合素、 $K_{19}$ 、 $K_{14}$ 和 $K_{10}$ 的表达量 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	$\beta_1$ 整合素	$K_{19}$	$K_{14}$	$K_{10}$
正常皮肤	$81.2 \pm 6.7$	$77.2 \pm 8.1$	$36.2 \pm 3.1$	$41.5 \pm 7.8$
对照组	$70.1 \pm 6.2$	$67.2 \pm 2.4$	$20.8 \pm 4.1$	$78.0 \pm 8.1$
治疗组	$75.5 \pm 7.1$ <sup>①③</sup>	$70.8 \pm 5.1$ <sup>①③</sup>	$27.6 \pm 5.3$ <sup>②④</sup>	$58.8 \pm 6.2$ <sup>②④</sup>

与正常皮肤比较① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ;与对照组比较③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$