维普资讯 http://www.cqvip.com

94-96
胎儿，伤口愈合
R714.43

胎儿伤口愈合

第一医院烧伤科 张恒术 综述 黄崇本 审校

中图分类号 R714.53

本世纪70年代末期，Rowlatt[1]首先观察到中期孕人类胎儿伤口愈合是实质细胞的增殖且无成人伤口愈合中常见的疤痕形成现象。在过去10余年中，随着超声医学的快速发展及其在产前诊断的广泛应用，许多先天性疾病可以在胎儿期明确诊断，其中一些先天性疾病会影响胎儿出生后的存活，如双肾积水、先天性隔疝等，就必须在胎儿出生前进行手术治疗[2,3]。1991年，Harrison等[4]报道了一组宫内手术的病例，共28例18－28周孕龄胎儿，这些胎儿出生后，所有的手术切口均未见疤痕形成。胎儿期这种特殊的伤口愈合方式在多种哺乳动物的实验研究中均得到了证实[5－10]。

1 胎儿伤口愈合特征

胎儿期伤口愈合时，最显著的特征是快速而无疤痕形成。Krummel等[11]应用22－24天孕龄(孕期31天)的新西兰白兔进行实验，结果在伤后5天胎兔伤口完全愈合，肉眼观察和光镜检查均无疤痕形成。其他哺乳类动物如小鼠[5]、大鼠[6]及人类[14]的胚胎伤口愈合中，均发现类似现象。

哺乳动物胚胎期伤口愈合时，缺乏典型的炎症反应现象[6,8,11,12]，伤口中仅有少许白细胞出现。伤口愈合后期，也未见明显的淋巴细胞聚集，而是巨噬细胞和单核细胞轻度增加[8,11]。在伤口肉芽形成时，胎儿伤口中常无血管化现象产生[4－6][11]，其他少数情况下也仅发现少许毛细血管袢侵入胎儿伤口中[8]。

伤口愈合过程中，基质沉积是重要一环。基质不仅可连接伤口，而且为伤口中细胞的迁移、增殖提供支架作用。胎儿伤口基质中，含有丰富的氨基糖类物质(GAG)，而以透明质酸(HA)为主[11]，其含量在整个伤口愈合期内均维持较高水平。而成年伤口基质中早期含纤维蛋白、GAG等较多，随后下降[22]，而胶原逐渐增加形成疤痕，这是胎儿期伤口基质与成年期伤口基质的显著差异。

伤口愈合时，过量的胶原沉积和无序排列是疤痕形成的主要原因。胎儿伤口呈无疤痕愈合，可能与胶原合成过程与成年期不同有关。

Krummel等[11]用含PVA海绵的多孔硅胶模型植入胎兔皮下，7天后检查无胶原纤维沉积，用高效液相色谱技术(灵敏度40Pmol)检测，无羟脯氨酸检出。而另一些胎兔实验中，仅见少量胶原沉积[7,9]。但在胎羊实验中，

36.Hudson MA,et al.J Urol 1989;142:1011
37.Carter HB,et al.Clinical Aspects of Prostate Cancer.New York Elservier Sci Publishing Co.1989:247
38.Stamey TA,et al.J Urol 1989;141:1084
39.Stamey TA,et al.J Urol 1989;141:1088

(收稿日期 1995－03－14)

维普资讯 http://www.cqvip.com

却证实胶原纤维在胚胎期伤口中较成年期伤口沉积更早更快，且在孕末期出现与成年期相似的疤痕形成现象[10,12,13]。Knight 等[13]发现在 75 天、90 天和 120 天孕胎羊和成年绵羊中，肉芽组织中胶原含量和Ⅰ/Ⅲ型胶原比在各组中基本一致；在伤后 3 天时Ⅲ型胶原含量最高，随后逐渐降低。由此可见，各种动物伤口中胶原沉积的有无及量的多少均有不同，这可能与动物的种属和应用的伤口模型有关。在成年动物伤口中由于胶原沉积过多而且排列杂乱无序而形成疤痕，同样有胶原产生，胎儿伤口却无疤痕产生，这可能与胎儿伤口中胶原直径较细，排列较规则有关[7]。

伤口愈合是一个复杂的生物学过程，在胚胎发育不同时期、不同动物和不同组织，愈合方式并不完全相同，例如胚胎的皮肤、粘膜等体表伤口呈无疤痕愈合，但体内器官的损伤却出现了纤维增生和粘连[14,15]。胎儿伤口愈合方式虽有差异，但有几点却是共同的特征：(1) 愈合过程较成年快速；(2) 炎症反应轻，血管化现象不明显；(3) 愈合过程中胶原沉积少，以Ⅰ、Ⅲ型胶原为主，而且胶原较细，排列整齐有序；(4) 伤口基质中含有的 GAG，以 HA 为主；(5) 胚胎型愈合方式在孕后期逐渐转换为成年型方式。

2 胎儿伤口愈合调节机理

胎儿是一个细胞迁移、增生和分化不平衡的发展的有机体，胎儿生长发育的诸多环境因素对伤口愈合必需的细胞和基质起着一定的潜在影响。

机体内、激素环境对细胞活性有着直接影响，成年动物的内分泌系统与机体对损伤的反应密切相关。但胎儿的内分泌系统却不相同，如胎儿期肾上腺可能是体内仅次于肝脏的内分泌腺，其大部分由“胎儿带”组成，并于出生后迅速退化。在胎儿期内，肾上腺皮质类固醇激素大量增加，几乎接近非应激状态成年动物的 10 倍[16]，这种激素水平的显著差异在一定程度上影响着胎儿组织的修复。

胎儿在宫内是依靠胎盘组织进行血液循环的，与胎盘绒毛膜间隙母血氧分压 3.8－4.5kPa 相比，胎儿脐血氧分压仅为 2.5kPa 左右，因此胎儿伤口愈合是在低氧状态下进行的，但脐血乳酸含量仅比母血中含量轻度升高[16]。在此低氧环境中，伤口愈合仍能快速进行，其机理尚不明确，可能与胚胎期血红蛋白氧亲和力高有关。

与成年动物显著不同的是，胎儿皮肤长期浸泡于温暖、无菌的羊水中，而羊水中含有丰富的对胎儿生长发育起重要作用的生长因子[17]，同时羊水中富含与基质有关的成份如 HA[18]、透明质酸刺激因子 (HA－SA)[19]和纤维连接蛋白[20]，这些物质在胎儿伤口愈合中，刺激胎儿伤口组织产生一些特殊的基质，调节伤口的修复[19]。

虽然胎儿期在内外环境方面与成年期有显著不同，但这些差别并非都是造成胎儿伤口特殊愈合的必要条件。Longaker 等[21]应用成年羊皮肤移植于 60 天孕胎羊，待皮肤成活后，于孕期 100 天时作成伤口模型，结果成年羊皮肤在胎儿环境中仍有疤痕形成。这说明胎儿皮肤无疤痕愈合的特征是内源性的 (细胞和基质)，并非胎儿环境所致。

在对伤口愈合的研究中发现，胎儿期伤口愈合过程中最大差别就是基质中含有丰富的 HA 并持续存在[11]。在 24 天孕胎兔 PVA 伤口模型中，伤后 2－6 天伤口 GAG 含量显著高于成年兔伤口，且较正常胎兔皮肤的含量高 10 倍，经电泳后 Alcian 蓝染色证实 GAG 主要由 HA 组成。Longaker[22]等发现成年羊伤口渗出液中 HA 在伤后 3 天达高峰，随后下降，7 天时几乎为零，而胎羊伤口渗出液中 HA 含量在 3 天达高峰后，仍维持在较高水平，持续至整个实验观察期 (21 天)。胎儿伤口基质中 HA 的大量持续存在，可能是胎儿型伤口愈合的主要决定因素。

为证实 HA 对胎儿伤口愈合的影响，Mast 等[23]应用透明质酸酶分解伤口基质中的 HA

维普资讯 http://www.cqvip.com

后，结果出现明显的成纤维细胞增生、胶原沉积和毛细血管形成。而另一些实验研究发现，胚胎期当HA含量很高时，伤口胶原的直径细小，随着HA下降胶原直径快速增加[4]。由此进一步说明HA在胎儿伤口愈合中起着重要调节作用。

胎儿伤口中HA之所以能够持续大量存在，是与一种广泛存在于羊水[24]、胎儿血浆[24]和伤口基质[25]的能刺激HA生成的因子——透明质酸刺激因子（HA－SA）有关。HA－SA是一种分子量约55kD的糖蛋白，外源性HA－SA可直接进入胎儿皮肤伤口中，也可以刺激伤口周围细胞，产生刺激内源性HA合成的因子[19]。

关于HA在胎儿伤口愈合中作用的机理，目前尚未完全阐明。近年来，一些研究表明，HA并非直接作用于胎儿伤口，而是通过其结合蛋白质形成HA—蛋白质复合物而发挥作用[26]，当加热使蛋白质变性后，HA的调节作用大大降低[26]。另外，HA的大量存在，可以控制胎儿伤口内淋巴细胞的粘附作用，这可能与胎儿伤口愈合缺乏典型炎症反应有关[27]。

胎儿期是一个特殊的生长发育阶段，因此其伤口愈合调节机制也非常复杂，除生长因子、HA、HA－SA等的调节作用外，其他因素如激素水平、巨噬细胞功能等也起着各自不同的作用，这些均有待进一步探索研究。

3 胎儿伤口愈合研究的临床应用

阐明胎儿伤口愈合的目的有二：了解宫内胎儿组织修复过程和特征，以便更好地进行宫内手术并控制组织修复；应用胎儿伤口愈合机理，探求加速成年期伤口愈合，减少疤痕形成的途径，对此，目前工作刚刚起步，但已有一些可喜的结果。

在临床应用方面，很早就有人使用胚胎组织浆于伤口，结果加快了伤口愈合，但对疤痕形成无明显影响[16]。1982年HA开始能从人体组织和动物组织中提取，用提纯的HA应用于糖尿病大鼠伤口，发现伤口愈合显著加快[28]。Hellstrom等[29]在大鼠鼓膜穿孔处，局部应用HA后，结果HA治疗后鼓膜穿孔迅速愈合，而且愈合后疤痕形成少，鼓膜更透明，显微镜观察见伤口愈合后胶原排列整齐有序，胶原形成较薄。在一组25例非选择性人鼓膜穿孔病例中，穿孔部位、大小和时间长短均不一致，局部应用HA治疗后，17例穿孔闭合，其余均有不同程度缩小，未愈者均为穿孔时间长、面积较大者，而HA治疗愈合后鼓膜呈"正常"外观[30]。临床上，HA还应用于减轻肌腱手术后的粘连，但目前报道结果不一，多数研究认为HA对减少粘连有一定作用。

胎儿伤口愈合是一个复杂的过程，对胚胎期伤口愈合特征的研究，为临床工作开辟了新前景：一些先天性畸形如唇裂等，若能在胎儿期得以修复，出生后将不会遗留手术疤痕。而外源性HA、外源性HA－SA及抗透明质酸酶制剂在成人伤口的局部应用，可能减少或完全控制伤口愈合后疤痕的形成，这对外科学的发展将产生重大影响。

参 考 文 献

1. Rowlatt U, et al. Virchows Arch 1979; 381: 353
2. Harrison MR, et al. Ann Surg 1991; 213: 279
3. Adzick NS, et al. Curr Probl Surg 1994; 31: 1
4. Longaker MT, et al. Plast Reconstr Surg 1991; 87: 788
5. Hallock GG, et al. Plast Reconstr Surg 1985; 75: 785
6. Rowsell AR. Br J Plast Surg 1984; 37: 635
7. Siebert JW, et al. Plast Reconstr Surg 1990; 85: 495
8. Adzick NS, et al. J Pediatr Surg 1985; 20: 315
9. Julia MV, et al. J Pediatr Surg 1993; 28: 1458
10. Longaker MT, et al. J Pediatr Surg 1990; 25: 63
11. Krummel TM, et al. J Pediatr Surg 1987; 22: 640
12. Horne RSC, et al. Br J Plast Surg 1992; 45: 333
13. Knight KR et al. Int J Exp Pathol 1993; 74: 583
14. Longaker MT, et al. J Surg Res 1991; 50: 375
15. Harrison MR, et al. J Pediatr Surg 1990; 25: 47
16. Mast BA, et al. Surg Gyneco Obstetr 1992; 174: 441
17. Mulvihill SJ, et al. J Surg Res 1986; 40: 291
18. Dahl L, et al. Biochem Med 1983; 30: 280