

• 综述 •

免疫因素与增殖性瘢痕

北京军区总医院 杨远滨* 吴宗耀 审阅

瘢痕组织是人体创伤修复中的必然产物,但生长过度会发生各种合并症,有的破坏外形,有的造成功能障碍,给患者的身心康复带来困难。发生在表皮者形成增殖性瘢痕或瘢痕疙瘩;发生在深部组织及器官者可导致关节僵硬、肝硬化、肺纤维化、腹膜纤维化等。两者病理机制相似,均与胶原沉积异常增多有关。目前,增殖性瘢痕发病机理尚不清楚,但有关免疫学方面因素的影响越来越受到人们的重视。

1 免疫球蛋白

增殖性瘢痕组织较正常组织中沉积更多的免疫球蛋白 IgG 和 IgM^[1]。循环血中 IgG 水平较高的个体也比 IgG 水平较低的个体更易产生增殖性瘢痕^[2]。Cohen^[3]认为深Ⅱ°以上烧伤创面及植皮边缘常发生的增殖性瘢痕与抗胶原或抗胶原酶抗体产生有关。这些抗体依次引起慢性胶原合成和胶原酶抑制状态的产生。同时认为增殖性瘢痕于创面愈合后发生,可能是损伤变性的胶原具有抗原性,从而产生抗胶原抗体。这种抗体在烧伤患者血清中存在并持续到疾病恢复后,并且皮肤中也有大量沉积。新的研究表明^[4]:TGF-β 经 IgG 运载、传递及巨噬细胞处理,在伤口形成异常瘢痕,对肿瘤生长和一些自身免疫反应疾病可能有重要的生物学效应。其中 IgG 可调节 TGF-β 在免疫反应中的活性、运载、传递及限定它在抗原的结合部位,这些都与增殖性瘢痕形成有关。

2 HLA 与 ICAM-1

Castagnoli 运用免疫过氧化物酶染色发现:增殖性瘢痕的表皮、真皮层中,角质细胞、成纤维细胞上 HLA—DR I 类分子的表达较正常瘢痕和皮肤更强、更丰富,并同时出现大量的活化细胞(主要包括 T 细胞和巨噬细胞)及 Langerhans 细胞。它揭示增殖性瘢痕的发生与细胞介导的免疫现象有关。

之后又测定出增殖性瘢痕上皮细胞及成纤维细胞内粘附分子(ICAM-1)的表达与 HLA Class II 抗原的表达相似。因此,两者在增殖性瘢痕角质细胞上的伴行表达能增进抗原的特性,进一步扰乱正常伤口愈合及组织重建,从而导致增殖性瘢痕产生^[5]。

3 肥大细胞:

肥大细胞参与创伤早期的炎症反应和后期的纤维化过程。增殖性瘢痕中肥大细胞比正常皮肤及非增殖性瘢痕多。

由 IgE 介导的肥大细胞产物的释放可能促进增殖性瘢痕的形成。近来的研究表明^[6]:被 IgE 刺激的肥大细胞,除释放组胺、蛋白聚糖(肝素或硫酸软骨素)、5-羟色胺等外,还产生血小板活化因子(PAF)。

T 细胞产生细胞因子 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6 和 GM-CSF。IL-3、IL-4、GM-CSF 作为肥大细胞的生长和分化因子,可影响组织肥大细胞的数目和激活状态。GM-CSF 还能募集肥大细胞前体。因此,通过

与变应原特异的 IgE 交联而脱粒的肥大细胞,可促使产生更多的肥大细胞和其它炎症细胞。

此外,肥大细胞也可通过与 NIH/3T3 的成纤维细胞直接接触而增生^[7]。增殖性瘢痕中含大量的成纤维细胞和肥大细胞。它们之间是否也能促进瘢痕增生?值得考虑。

4 淋巴细胞:

增殖性瘢痕中,粘多糖含量较正常皮肤及瘢痕明显升高,且有大量的 4-硫酸软骨素出现。经研究显示^[8]:在增殖性瘢痕中,与血管周围 T 淋巴细胞浸润有关的蛋白多糖主要是 4-硫酸软骨素。因此推论:血管周围淋巴细胞的持续存在(特别在增生愈合的早期和活跃阶段),可能是异常瘢痕形成的一种重要促进因素。T 淋巴细胞能产生细胞因子,可能也与这一现象有关。

5 细胞因子:

增殖性瘢痕中,过多堆积的胶原主要由成纤维细胞合成。许多细胞因子或多肽类生长因子对成纤维细胞的生长、移动及细胞外基质成分的合成(如胶原合成)有调节作用。它们还与某些胶原代谢疾病的发生有关。

5.1 PDGF:在人皮肤成纤维细胞培养中,PDGF 与成纤维细胞表面 β 受体结合后呈显著上行调节作用,可使成纤维细胞向 I 型胶原及纤维结合蛋白的移行率增加 260% 或 230%^[9]。在创伤修复中,PDGF 还可通过增加伤口中成纤维细胞数而影响胶原合成,可能的途径为:1)趋化成纤维细胞至损伤部位;2)促进成纤维细胞分裂增殖^[6]。

免疫组化发现生长的肉芽组织中存在较强的 PDGF。动物实验中给大鼠注射 PDGF 抗体,可显著减少肉芽组织中胶原的含量^[9]。已发现某些纤维化疾病(如酒精

性肝硬化、肺纤维化、动脉粥样硬化)与 PDGF 的释放有关^[10]。因此值得进一步研究与增殖性瘢痕的关系。

5.2 TGF- β :TGF- β 能促进成纤维细胞的生长、增殖,该作用的实现主要依靠刺激靶细胞(成纤维细胞)合成分泌 PDGF-A 链^[10]。

TGF- β 对胶原的合成又表现出双重效应:一方面刺激前胶原的产生,另一方面也诱导 TIMP-1(一种金属蛋白酶,有抑制修复作用),从而在蛋白质与 mRNA 水平上调节胶原合成与分解的平衡^[9]。此外,它还能增加纤维结合蛋白和非胶原糖蛋白的产生。

TGF- β 能促进伤口的愈合,但也与瘢痕及异常瘢痕形成有关。胚胎伤口无瘢痕形成,在胚胎伤口中,TGF- β 水平较成年人低;成年鼠的伤口经抗 TGF- β 中和抗体处理后,愈合无瘢痕产生^[11]。来自增殖性瘢痕中的成纤维细胞,在 TGF- β 作用下胶原合成量较正常皮肤成纤维细胞明显增加。而最近又发现烧伤增殖性瘢痕组织中 TGF- β 、I、III 型前胶原 mRNA 表达增强。进一步用分子杂交技术显示:随着细胞培养传代数的增加,来源于增殖性瘢痕及皮肤成纤维细胞的 TGF- β 的 RNA 表达减少,而前者较后者更明显,这揭示:增殖性瘢痕组织中 I、III 型胶原 mRNA 的升高可能属于伤口愈合局部合成的 TGF- β 或其它因子所致^[12]。

5.3 FGF:分为 aFGF 和 bFGF。有人认为 FGF 通过诱导一系列有益于组织修复的细胞反应而促进伤口愈合,特别的,它可刺激成纤维细胞增殖和新的细胞外基质(胶原和其它可能的基质蛋白聚糖)的合成^[6]。但也有人发现在正常情况下,aFGF 对胶原合成几乎无影响。肝素存在时,它不仅抑制成纤维细胞合成胶原,同时也抑 I 型胶原的 mRNA 表达。而 bFGF 则在没有

肝素时也能抑制胶原合成和其 mRNA 表达。免疫组化研究发现在生长的肉芽组织中存在较强的 bFGF、PDGF 及 TGF- β 等生长因子的免疫学活性。在感染、低氧等条件下,激活的巨噬细胞在创面聚集并持续释放这些多种生长因子促进肉芽组织过度生长而形成增殖性瘢痕^[9]。

5.4 TNF- α ;皮肤和肺可能有非常多的 TNF 受体,尽管在内皮肤细胞和真皮成纤维细胞中发出这些受体,但其在皮肤细胞上的确切定位尚不清楚^[13]。

TNF- α 刺激正常人皮肤成纤维细胞而抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖分化。也显著抑制两种不同来源成纤维细胞胶原的合成^[9]。

虽然离体实验表明:TNF- α 的作用主要是分解代谢作用。但用于动物创伤愈合时,在低浓度时促进创伤修复,而在高浓度时抑制创伤修复^[14-15]。

人们推测:真皮纤维组织中存在分解代谢表型的成纤维细胞。这类细胞在创伤修复较晚期的结缔组织基质重建阶段起主要作用。在正常创伤修复中,TNF- α 、IL-1 能将肉芽组织阶段具有合成代谢表型的成纤维细胞转变成基质重建阶段具有分解代谢表型的成纤维细胞,从而实现从较早期的以合成代谢为主的肉芽组织阶段至晚期的以分解代谢为主的基质重建阶段的转变。实验观察到:硬皮肤病增殖性瘢痕的成纤维细胞同正常皮肤成纤维细胞相比,对 TNF- α 或 IL-1 不反应或反应性降低。所以,很可能具有合成代谢表型的成纤维细胞不能转变成分解代谢表型的成纤维细胞,进而阻止或推迟了肉芽组织合成代谢阶段转变为基质重建的分解代谢阶段,造成持久过多的结缔组织堆积,致瘢痕

增生^[16-17]。最近又有新的证据表明 TNF- α 可能与增殖性瘢痕形成有关。免疫组化染色及逆转录聚合酶链反应证实增殖性瘢痕中 TNF- α 阳性细胞数目减少而致 TNF- α 量减少这一现象是由于细胞因子生物合成的改变和 TNF- α 的 mRNA 稳态水平的降低^[18]。

在伤口愈合整个阶段进一步比较 TNF- α 产量及与瘢痕形成过程中的差别,研究在增殖性瘢痕中其它细胞因子的产生及对 TNF- α 合成的调节作用,将有助于理解正常伤口愈合及发现增殖性瘢痕和其它纤维化疾病治疗的新途径。

5.5 IFN- γ ;增殖性瘢痕中主要是 I、Ⅲ型胶原, γ -干扰素抑制离体培养的人皮肤成纤维细胞增殖及 I、Ⅲ型胶原和纤维结合蛋白的合成,并呈剂量依赖的方式,其中下调胶原及减少纤维结合蛋白合成同 mRNA 水平减少有关。伤口愈合模型中也发现类似延迟伤口愈合的作用^[19]。近期的研究显示:IFN- γ 也减少 PDGF 诱生的成纤维细胞的丝裂原活性^[10];皮肤伤口局部或瘢痕治疗中,系统地应用 IFN- γ 可影响皮肤胶原合成,减少由炎症介质 IL-1 引起的局部炎症反应。在增殖性瘢痕形成中,是否有过多的 IL-1 或 TNF- γ 的缺乏还未得到证明,人们推测:发病机理可能部分属于 IFN- γ 或具有类似生物学活性调节因子的异常调节或反应^[19]。

目前国外已有少量文献报导 IFN- γ 用于增殖性瘢痕患者的治疗^[19-20]。

6 小结

增殖性瘢痕的形成与伤口愈合过程有密切关系,而免疫因素在其中起一定的作用。随着研究的深入,将为增殖性瘢痕的控制及治疗开辟新的途径。

7 参考文献

- 1 Kischer CW, Shetlar MR, Shetlar CL, et al. Immunoglobulins in hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71:821

- 2 Bloch EF, Hall MG, Denson MJ, et al. General immune reactivity in keloid patients. *Plast Reconstr Surg*, 1984,73:448
- 3 Cohen IK, McCoy BJ. The biology and control of surface overhealing. *World J Surg*, 1980,4:289
- 4 Stach RM, Rowley DA. A first or Dominant Immunization I: Induced immuoglobulin carries transforming growth factor β and suppresses cytolytic T Cell responses to unrelated alloantigens. *J Exp Med*, 1993,178:841
- 5 Castagnolic, Stella M, Magliacani G, et al. Similar ectopic expression of ICAM-1 and HLA class II molecules in hypertrophic scars following thermal injury. *Burns*, 1994,20:430
- 6 程违,李春德主编. 免疫生理学. 上海:上海科学技术出版社,1993.
- 7 Fujita J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989,86:2888.
- 8 Linares HA. Proteoglycan-lymphocyte association in the development of hypertrophic scars. *Burns*, 1990,16:21
- 9 付小兵,田惠民. 国外创伤修复研究的新进展. 国外医学创伤与外科基本问题分册,1994,15:147
- 10 Kovas EJ. Fibrogenic Cytokines; the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunology Today*, 1991,12:17
- 11 Choo V. Healing with recovery of function. *The Lancet*, 1993, 342:673
- 12 Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, et al. Expression of mRNA for transforming growth factor- β_1 is reduced in hypertrophic scar and normal dermal fibroblasts following serial passage in vitro. *J Invest Dermatol*, 1994,103:684
- 13 Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, et al. Tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24:675
- 14 Mooney DP, O'Reilly M, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg*, 1990, 211:124
- 15 Salomen GD, Kasid A, Cromack DT, et al. The local effects cachectin /tumor necrosis factor on wound healing. *Ann Surg*, 1991,214:175
- 16 Duncan MR, Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin 1-alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta. *J Invest Dermatol*, 1989,92:699
- 17 Garmer WL, Sovein K, Smith D, et al. Altered Gytokine response of hypertrophic scar fiboblasts. The 37th Annual Meeting of the Plastic Surgery Research Council, April 1992,Toronto, Ontario.
- 18 Peruccio D, Castagnoli C, Stella M, et al. Altered biosynthesis of tumour necrosis factor (TNF) alpha is involved in postburn hypertrophic scar. *Burns*, 1994,20:118
- 19 Larrabee WF, East CA, Jaffe HS, et al. Intralesional interferon gamma treatment for keloid and hypertrophic scars. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990,116:1159
- 20 Pittet B, Rubbia BL, Desmouliere A, et al. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease; an open pilot study. *Plast Reconstr Surg*, 1994,93:1224