

干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用

张文博¹ 孙善全²

【摘要】 皮肤瘢痕的治疗是临床难题,近年开展的干细胞移植为皮肤瘢痕的治疗开辟了一种新的治疗方法。为评估干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用,探索皮肤疤痕的有效治疗方法,本文对干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用进行了综述。已报道的临床多种干细胞治疗皮肤疤痕,均取得了较为肯定的治疗效果,但从整体水平观察,还处于初步探索阶段,积极开展不同种类干细胞对不同种类皮肤瘢痕类型的治疗效果,给药途径、干细胞浓度、剂量和安全性等多中心系统的规范研究,及治疗机制的深入探讨,将有力促进干细胞治疗皮肤瘢痕的广泛临床应用。

【关键词】 皮肤瘢痕; 干细胞移植; 临床研究; 实验研究

Effectiveness stem cells in treating scar of skin Zhang Wenbo¹, Sun Shanquan². ¹Class B(4) of Grade 2014, Department (1) of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Department of Anatomy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
Corresponding author: Sun Shanquan, Email: sunsq2151@sohu.com

【Abstract】 Scar of skin is hard to be treated clinically. The transplantation of stem cells has provided a new method for the treatment of the disease in recent years. In order to evaluate the therapeutic effect of stem cells on skin scar and find the effective methods of treatment for the disease, we reviewed recent studies on the effectiveness of using stem cells to treat skin scar. Many studies have been reported that several types of stem cells were used to treat skin scar clinically and all the curative effects were satisfactory. However, many obstacles remain to be overcome in stem cells-skin scar clinically. These obstacles include as following: the type-selectively effectiveness of stem cells to skin scar; the criterions of administration route, concentration, dose and safety; the insight and mechanism into the action. It is believed that the viable solutions of the above obstacles will have a significant impact on the way to the clinical application of stem cells-skin scar treatment.

【Key words】 Skin scar; The transplantation of stem cells; Clinical application; Experimental study

以成纤维细胞过度增生和细胞外基质过度聚集为基本病理特征的皮肤瘢痕形成,是皮肤损伤愈合后最常见的并发症之一,通常是真皮损伤后组织异常修复的结果。皮肤瘢痕主要表现为增生性瘢痕或(和)瘢痕疙瘩,常伴有瘙痒、疼痛、感染、甚至导致功能障碍,特别是出现在面部的瘢痕,严重影响美观,给患者的身心带来极大伤害。皮肤瘢痕的治疗,目前多采用手术切除,皮质类固醇、抗代谢药、免疫抑制剂,放射、激光治疗以及冷冻、加压疗法,硅胶凝胶膜外贴,咪喹莫特外用等的综合治疗等,但效果不够理想,复发率极高,成为长期困扰整形外科、皮肤科的难题。

干细胞由于具有调节免疫、抗炎、抗纤维化等作用,其在皮肤瘢痕防治中的作用,越来越受到人们的重视^[1-3],肯定、良好的治疗效果使人们备受鼓舞^[4-7],但目前的研究,多集中在干细胞促进皮肤伤口愈合、减少疤痕形成方面,干细胞对已经形成的皮肤瘢痕治疗效果的研究相对较少,而干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用,更是临床的迫切需求。

为评估干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用,探索皮肤疤痕的有效治疗方法,本文对干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用进行综述。

一、干细胞治疗皮肤瘢痕的实验研究

1. 兔自体脂肪源性干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)抑制早期增生性瘢痕进展: Chen等^[8]将取自腹股沟区的ADSCs,以 5×10^6 个/ml的浓度,每3天1次、共3次,注射在新西兰兔耳腹侧面、直径6 mm皮肤缺损25 d后、形成的增生性瘢痕(hyperplastic scar)处,实验结果见,ADSCs治疗使增生性瘢痕变得小、扁平、柔软、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.06.011

基金项目: 重庆医科大学大学生科学研究与创新实验项目(2016-18)

作者单位: 400016 重庆,重庆医科大学2014级临床医学一系乙(四)班¹; 400016 重庆,重庆医科大学解剖学教研室²

通信作者: 孙善全, Email: sunsq2151@sohu.com

色素浅,胶原密度显著下降、排列规律, I 型胶原蛋白、III型胶原蛋白含量减少,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 1 表达显著降低,证明,自体 ADSCs 移植,可以抑制增生性瘢痕早期阶段的进展。张琪等^[9]将新西兰兔 ADSCs,以 2×10^7 个/ml 浓度,环形注射在兔耳 1 cm 损伤形成的疤痕处,发现 ADSCs 疤痕内注射可以降低 α -SMA、Collagen I 基因表达,改善疤痕内胶原堆积,改善疤痕增生情况。卞媛媛等^[10]实验亦证实, 5×10^6 个/ml 浓度的 ADSCs,对兔耳增生性疤痕的发展有抑制作用。

2. 人 ADSCs 通过刺激早期增生性疤痕重建,发挥对疤痕的治疗作用: Yun 等^[11]将人抽脂术分离、培养的 ADSCs,以 1×10^6 个/ml 浓度,注射在约克郡猪背部 3 cm \times 3 cm 全厚度皮肤缺陷 50 d 后形成的早期皮肤疤痕的皮下组织处,间隔 10 天 1 次、共 3 次。实验结果见,人 ADSCs 治疗,可使皮肤疤痕变小、柔软、颜色接近疤痕周围的正常皮肤;疤痕组织肥大细胞减少、胶原蛋白排列更成熟;早期的 TGF- β 3、MMP1 表达增高,晚期 α -SMA 和 MMP1 组织抑制剂表达减低。可见,人 ADSCs 局部治疗,通过减少肥大细胞的活性、抑制纤维化形成,积极刺激了疤痕的重建,从而发挥对皮肤疤痕的治疗作用。

3. 人骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 条件培养基通过旁分泌的方式发挥抗疤痕的作用: Fang 等^[12]以 BMSCs 条件培养基,分别处理培养正常皮肤成纤维细胞(normal skin fibroblasts, NFs)、增生性疤痕成纤维细胞(hypertrophic scar fibroblasts, HSFs)、萎缩性疤痕成纤维细胞(matured scar fibroblasts, MSFs)、和疤痕疙瘩成纤维细胞(keloid fibroblasts, KFs),发现,人 BMSCs 条件培养基抑制 HSFs 和 KFs 增殖、迁移,抑制细胞外基质、羟脯氨酸合成,抑制促纤维化表型相关基因和蛋白、II 型胶原和纤连蛋白的表达;但不影响 HSFs 和 KFs 的凋亡;并且促进 HSFs 和 KFs 抗纤维化表型相关基因和蛋白表达。表明, BMSCs 可能通过旁分泌的方式发挥抗疤痕作用^[12]。

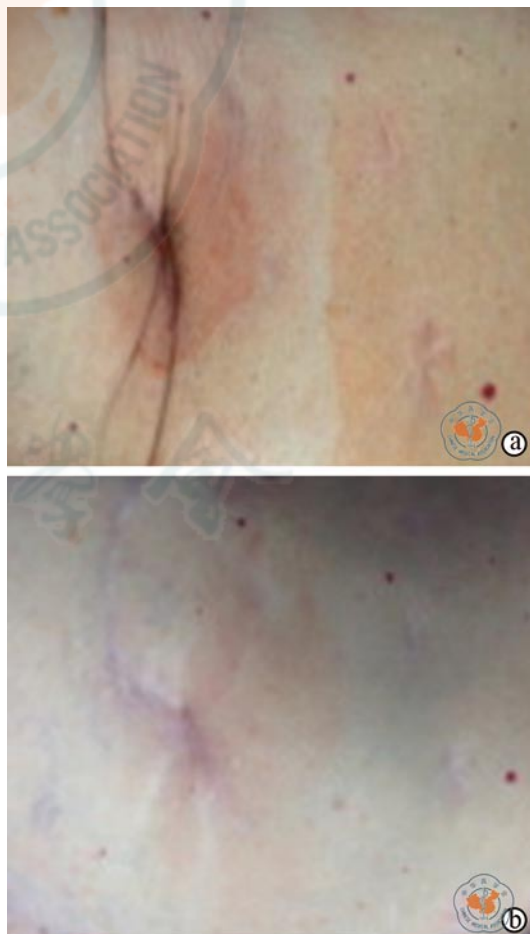
4. 人 BMSCs 条件培养基对人增生性疤痕成纤维细胞具有显著抑制作用: 武艳等^[13]用人 BMSCs 条件培养基,处理培养 6 例住院患者手术切除的增生性疤痕组织的成纤维细胞,研究发现, BMSCs 条件培养液对增生性疤痕成纤维细胞 TGF- β 的分泌、胶原的合成有显著抑制作用,并明显增强 TGF- β /Smad 信号通路中关键抑制性蛋白 Smad7 基因的表达,表明 BMSCs 条件培养液对增生性疤痕成纤维细胞具有显著抑制作用。

5. 人真皮间充质干细胞(human dermis derived mesenchymal stem cells, hDMSCs) 抑制增生性疤痕成纤维细胞活性: 张文夺等^[14]利用 hDMSCs 与人疤痕形成 6 个月、1 年、2 年的增生性疤痕成纤维细胞非接触式共培养的方法,研究了 hDMSCs 对 HSFs 的 α -SMA 和细胞外基质组成

成分核心蛋白多糖(decorin, DCN) 表达的影响。研究发现, hDMSCs 通过下调 HSFs 的 α -SMA mRNA 和蛋白,及上调 DCN mRNA 和蛋白的表达,发挥抗疤痕形成作用,特别对早期 HSFs 的作用明显。

二、干细胞治疗皮肤疤痕的临床研究

1. 羊膜干细胞移植治疗皮肤疤痕: 2014 年, Hemphill 等^[15]首次报道了羊膜干细胞治疗胸部疤痕的临床尝试。一例 73 岁白人男性患者,因多次心室辅助装置植入,出现手术切口处疤痕,疤痕组织周围严重的疼痛,导致睡眠困难和生活质量下降。在进行多次手术之前,患者每天行走 4 英里,由于疤痕疼痛和相关的呼吸困难,行走减少到每天 1 英里。传统的治疗方法未能缓解疼痛。200 万个人羊膜干细胞和羊膜基质的混合物直接注入疤痕周围的上、下、内侧和外侧部分后,患者疼痛显著减轻,在 6 周内能够坚持每天锻炼。30 d 后,再次给予羊膜干细胞治疗,患者完全消除了疼痛,锻炼水平提高到基线水平。可见,干细胞促进了疤痕的重塑(图 1),并完全缓解了患者的疼痛。作者认为,羊膜干细胞可作为治疗疤痕的一种新颖有效的治疗方法。



注: a 图为因多次心室辅助装置植入,患者出现手术切口处疤痕,疤痕组织周围严重的疼痛, b 图为给予羊膜干细胞治疗后,患者完全消除了疼痛,促使疤痕进行重塑

图 1 胸廓疤痕羊膜细胞治疗前后对比

2. 自体 BMSCs 移植治疗痤疮瘢痕: Ibrahim 等^[16]利用自体 BMSCs 治疗痤疮萎缩性瘢痕的初步研究。14 例中度至重度萎缩性瘢痕的患者,在骨髓抽吸前给予 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)皮下注射,连续 2 d。所有患者均接受一次性的自体 BMSCs 治疗,干细胞溶液注射到每一个瘢痕皮内。在治疗前、后,患者接受卡迪夫痤疮残疾指数(CADI)的评估。结果见,在自体 BMSCs 治疗 6 个月后,定性评分、定量评分和 CADI 评分,所有类型的瘢痕都有显著的改善,且任何患者中都没有出现显著的副作用,从而认为,自体 BMSCs 是一种安全有效的治疗方法,可用于治疗各种类型的萎缩性面部痤疮瘢痕。

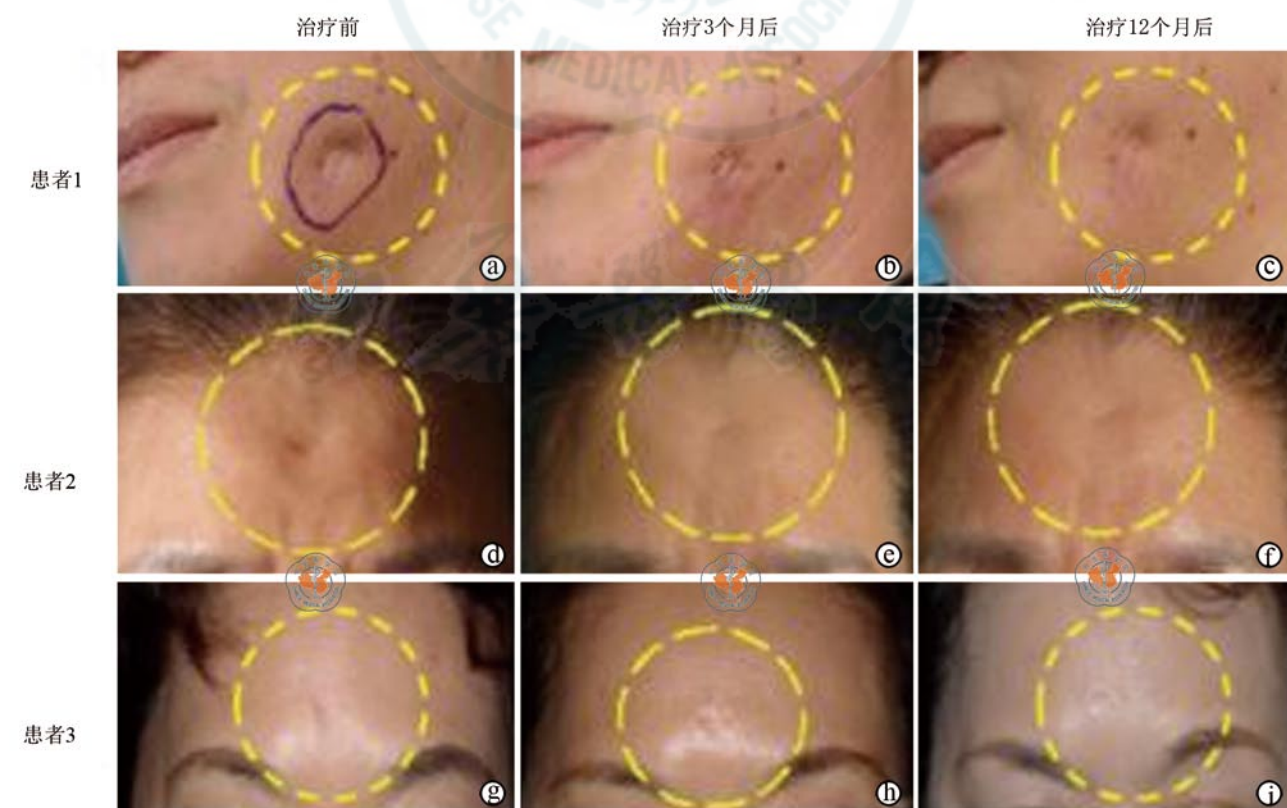
3. 自体脂肪干细胞源性脂肪细胞移植治疗皮肤疤痕: Kim 等^[17]进行了自体 ADSCs 源性脂肪细胞治疗凹陷性皮肤疤痕的效果及安全性研究。年龄大于 19 岁、凹陷性疤痕少于 5 ml 的 36 例患者参加了研究,其中 34 例接受了腹部抽脂手术,31 例接受了 ADIPOCELL 治疗。在接受 ADIPOCELL 治疗的病例中,凹陷性疤痕分布在前额($n=8$)、脸颊($n=9$)、眉间($n=4$)、太阳穴($n=3$)、下巴($n=2$)、和其他部位($n=5$),细胞以 1×10^8 个/ml 浓度,按凹陷性疤痕体积 3/8 剂量,注射在疤痕真皮下。在注射后的 12 周时痊愈率为 74.6%,随访 1 年,效果可以维持,且没有严重的不良事件发生(图 2)。作者认为,自体 ADIPOCELL 是一种安全、有效、可长期维持的治疗凹陷性疤痕的方法。

4. ADSCs 条件培养基联合二氧化碳激光治疗面部萎缩性痤疮疤痕: Zhou 等^[18]观测了 ADSCs 条件培养基(ADSC-CM)联合二氧化碳激光治疗面部萎缩性痤疮疤痕的效果及副作用。13 名受试者在接受了 3 次二氧化碳激光治疗后,给予 ADSC-CM 进行治疗,治疗后 1 周、1 个月时进行评估。结果见,一次治疗后,增加了对皮肤的满意程度、弹性、皮肤含水量和皮肤弹性,减少了皮肤水分丧失、痘痕、粗糙程度和黑色素指数,组织学分析显示,增加皮肤胶原密度,弹性蛋白密度,并按顺序排列,从而认为,ADSC-CM 联合二氧化碳激光是一种治疗萎缩性痤疮疤痕的良好组合疗法。

5. 脂肪移植治疗皮肤疤痕: 脂肪移植是近年来开展的一项治疗皮肤疤痕的新方法,一般认为是脂肪中存在的干细胞发挥的效应^[19]。

2008 年, Klinger 等^[19]初步观察了脂肪组织移植对肥厚性疤痕的治疗效果。选择 3 例在 2~13 年前因严重烧伤而产生面部肥厚性疤痕的成年患者,利用腹部皮下提取的脂肪组织,移植注射到面部肥厚性疤痕皮下,治疗 6 个月后临床表现和患者主观感觉表明,自体脂肪组织治疗后,皮肤纹理、柔软度、厚度和弹性等方面都有明显的改善,组织学检查显示,新组织的胶原沉积、局部血管增生和真皮增生的模式,与原组织有很高的一致性。认为,脂肪组织移植对肥厚性疤痕重建、减小的新观点。

2013 年, Klinger 等^[20]总结了 6 年时间内,脂肪组织移



注: 图 a、d、g 分别为患者 1、2、3 接受治疗前,可见有皮肤上均有凹陷性皮肤疤痕,图 b、e、h 分别为患者接受治疗 3 个月后,可见皮肤上的凹陷均有所改善;图 c、f、i 为患者接受治疗 12 个月后的皮肤状况

图 2 接受自体 ADIPOCELL 治疗的 3 例患者

植治疗 16~62 岁,平均 38.3 岁的 694 例患者皮肤瘢痕的结果。这些患者,均有反复的疤痕疼痛和涉及关节正常日常活动的限制,包括 376 名烧伤、54 名道路创伤,92 名家庭事故及 172 名手术原因导致的疤痕,他们利用腹部和(或)转子区域抽取的脂肪组织进行了移植治疗,患者和观察者疤痕评估量表(POSAS,医生对疤痕血管分布、色素沉着、厚度、凹凸程度、柔软度、表面范围和总体评价进行评分,患者对疼痛、瘙痒、颜色、硬度、厚度、形状和总体评价精心评估、并用硬度计进行测量),发现,在所有治疗的疤痕中均减少或完全消除了疼痛、增加了疤痕弹性、硬度指标明显下降、治疗的区域恢复了与正常皮肤相似的特征,从美学和功能的角度来看,都有质的改善。

Pallua 等^[21]报道了 26 例患者的 35 处面部疤痕接受自体脂肪填充治疗的效果。POSAS、照片记录、激光多普勒光谱(O2C)测量见,自体脂肪填充治疗后,所有疤痕的疼痛、颜色、硬度、不规则性、色素沉着和柔软度都得到了改善;在最后的随访检查中,患者的满意率达到了很高的水平。证明,自体脂肪填充是治疗面部疤痕的一项有价值的技术。鉴于脂肪组织移植对皮肤疤痕的良好治疗效果及安全性,近年来临床进行了广泛的应用,均取得了较为满意的结果,其脂肪组织中干细胞的作用得到充分肯定^[22-24]。

Azzam 等^[25]比较了二氧化碳激光和脂肪移植治疗痤疮疤痕的效果,这项研究中包括 20 例患者,10 例接受了 3 次二氧化碳激光治疗,10 例接受了脂肪移植。所有患者随访 3 个月,结果由 3 名医生组成的委员会进行评估,结果见,脂肪移植比二氧化碳激光治疗更有效。

三、干细胞治疗皮肤疤痕的展望

干细胞是近年来生命科学领域的前沿和研究热点,对多种疾病,特别是对目前临床尚无较好治疗措施疾患的治疗,进行了大量研究。皮肤疤痕亦是临床顽疾之一,特别在人们追求美观的今天,积极探索干细胞治疗皮肤疤痕的方法,具有重要的临床和社会意义。可喜的是已报道的临床多种干细胞治疗皮肤疤痕,均取得了较为肯定的治疗效果,这为临床皮肤疤痕的治疗提供了一种新的治疗方法。但是,从整体水平观察,还处于初步探索阶段,实验研究较为粗浅。

干细胞治疗皮肤疤痕的研究目前尚存在如下问题:(1)已报道的实验和临床研究,探讨了多种干细胞,干细胞选取有较大随意性;仅观测了使用干细胞的治疗效果,没有和其他干细胞的治疗效果相比较;(2)对干细胞治疗皮肤疤痕的治疗机制缺乏深入探讨,特别应搞清楚干细胞是对疤痕进展期起作用,还是对稳定期的疤痕起作用;(3)目前的临床研究,多属初步观测,尚缺乏多中心系统的规范研究。

对干细胞治疗皮肤疤痕研究,应积极开展不同种类干细胞对不同种类皮肤疤痕类型的治疗效果比较研究,以确定最理想的干细胞种类;积极进行干细胞治疗皮肤疤痕机制的研究,搞清楚干细胞对皮肤疤痕什么期具有治疗效果,以确定

干细胞治疗皮肤疤痕的适应证;积极进行干细胞体内演变过程的研究,摸清干细胞在疤痕微环境下的演变规律;应积极开展干细胞治疗皮肤疤痕的多中心系统规范研究,摸清适应证、给药途径、干细胞浓度、剂量、安全性等问题,以及干细胞治疗皮肤疤痕的客观效果。

目前已报道的干细胞治疗皮肤疤痕的基础、实验研究结果,初步证明了干细胞治疗各种皮肤疤痕的有效性,值得进行临床广泛的开展和深入研究。

参 考 文 献

- 1 Utsunomiya T, Shimada M, Imura S, et al. Human Adipose-Derived stem cells: potential clinical applications in surgery[J]. Surg Today, 2011, 41(1):18-23.
- 2 Akita S, Yoshimoto H, Akino K, et al. Early experiences with stem cells in treating chronic wounds[J]. Clin Plast Surg, 2012, 39(3):281-292.
- 3 Zhang J, Li Y, Bai X, et al. Recent advances in hypertrophic scar[J]. Histol Histopathol, 2017:11908.
- 4 Li Q, Zhang C, Fu X. Will stem cells bring hope to pathological skin scar treatment?[J]. Cytotherapy, 2016, 18(8):943-956.
- 5 江兰, 刘世宇, 李海建, 等. 人羊膜上皮干细胞对皮肤增生性疤痕形成的作用[J]. 中国皮肤性病杂志, 2011, 25(10):747-750, 782.
- 6 邱林, 金先庆, Paul A Kingston, 等. 基因修饰bmscs抑制增生性疤痕的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(2):212-216.
- 7 武艳, 杨岚, 陈志会, 等. 骨髓间充质干细胞抑制皮肤疤痕形成的机制研究[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(5):81-85.
- 8 陈璐, 王达利, 魏在荣, 等. 自体脂肪源性间充质干细胞局部移植对兔耳增生性疤痕形成的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(10):582-587.
- 9 张琪, 刘李娜, 邓景成, 等. 疤痕内注射脂肪来源干细胞对兔耳增生性疤痕的抑制作用研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(3):139-143.
- 10 卞媛媛, 梁久龙, 韩悦, 等. 兔自体脂肪来源干细胞对增生性疤痕的作用研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2013, 6(1):3-6.
- 11 Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study[J]. Dermatol Surg, 2012, 38(10):1678-1688.
- 12 Fang F, Huang RL, Zheng Y, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit the proliferative and profibrotic phenotype of hypertrophic scar fibroblasts and keloid fibroblasts through paracrine signaling[J]. J Dermatol Sci, 2016, 83(2):95-105.
- 13 武艳, 袁晓环, 杨岚, 等. 间充质干细胞条件培养液对正常成纤维细胞及疤痕成纤维细胞转化生长因子 β 产生和信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(29):4349-4354.
- 14 张文夺, 邓呈亮, 郭常敏, 等. 人真皮间充质干细胞对增生性疤痕成纤维细胞 α -SMA和DCN表达的影响[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(4):285-292.
- 15 Hemphill C, Stavoe K, Khalpey Z. First in man: amniotic stem cell injection Promotes scar remodeling and healing processes in late-stage fibrosis[J]. Int J Cardiol, 2014, 174(2):442-443.
- 16 Ibrahim ZA, Eltatawy RA, Ghaly NR, et al. Autologous bone marrow stem cells in atrophic acne scars:A pilot study[J]. J Dermatolog Treat, 2015, 26(3):260-265.
- 17 Kim M, Kim I, Lee SK, et al. Clinical trial of autologous differentiated adipocytes from stem cells derived from human adipose tissue[J].

- Dermatol Surg, 2011, 37(6):750-759.
- 18 Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative Carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation[J]. J Cosmet Laser Ther, 2016, 18(3):138-148.
- 19 Klinger M, Marazzi M, Vigo D, et al. Fat injection for cases of severe burn outcomes: A new perspective of scar remodeling and reduction[J]. Aesthetic Plast Surg, 2008, 32(3):465-469.
- 20 Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, et al. Autologous fat graft in scar treatment[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(5):1610-1615.
- 21 Pallua N, Baroncini A, Alharbi Z, et al. Improvement of facial scar appearance and microcirculation by autologous lipofilling[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 67(8):1033-1037.
- 22 Ciancio F, Parisi D, Innocenti A, et al. Effectiveness of autologous fat grafting in adherent scars: results obtained by a comprehensive scar evaluation protocol[J]. Plast Reconstr Surg, 2017, 140(2):355e-356e.
- 23 Jaspers MEH, Middelkoop E, van Zuijlen PPM. Reply:effectiveness of autologous fat grafting in adherent scars: results obtained by a comprehensive scar evaluation protocol[J]. Plast Reconstr Surg, 2017, 139(5):1217e-1218e.
- 24 Negenborn VL, Groen JW, Smit JM, et al. Reply:the use of autologous fat grafting for treatment of scar tissue and scar-related conditions:a systematic review[J]. Plast Reconstr Surg, 2016, 138(3):552e-553e.
- 25 Azzam OA, Atta AT, Sobhi RM, et al. Fractional CO(2)laser treatment vs autologous fat transfer in the treatment of acne scars:a comparative study[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(1):e7-e13.

(收稿日期: 2017-08-18)

(本文编辑: 蔡晓珍)

张文博, 孙善全. 干细胞对皮肤瘢痕的治疗作用 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2017, 7 (6): 369-373.



中华医学
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中华医学会