

• 综 述 •

老年化皮肤特点与创面愈合的关系

付小兵 程颢

老年人常有伤口的延迟愈合,慢性溃疡的发生也多集中于老年群体。这些现象除与老年患者常伴有其他身体疾患(如内分泌、血液、营养缺乏等系统性因素和血管、神经的局部疾患)密切相关外,皮肤自身的解剖学结构与生理性功能改变也是影响创面愈合的重要环节^[1,2]。随着年龄的增长,皮肤发生一系列细胞与分子水平上的特殊性变化,衰老的皮肤真皮内炎症细胞减少,弹力纤维、胶原纤维数量下降,真、表皮间的结构,局部神经、微循环等一系列变化直接影响伤后修复细胞的增殖,创面的收缩、充填和局部代谢,以及组织塑性,最终导致创伤后的修复过程延迟与愈合结局的欠佳^[3,4]。

1 老化皮肤的生物学结构及相关功能特点

1.1 表皮 作为皮肤最外层的组织,随着年龄的增长,角质细胞大小不均匀性增加,形态呈不规则,数量减少,细胞的体积增大,细胞间桥粒逐渐消失。因此,皮肤的乳头及相应突起变平,与真皮的连接松弛,导致皮肤屏障功能降低,水合能力下降,皮肤干燥。同时位于基底层的细胞绝对数量减少,造成细胞分裂、增殖活力的下降,更新速度变慢^[5]。

1.2 真皮 真皮中有成纤维细胞、各类纤维(包括胶原纤维、弹力纤维和网状纤维)、基质和附属结构如汗腺、毛囊和皮脂腺等。随着年龄的增长,成纤维细胞的数量减少,亚细胞水平表现为胞浆变少,脂褐色颗粒增加,细胞的活力下降。弹力纤维和胶原纤维的数量减少,排列紊乱。细胞外基质的合成能力降低,胶原酶的活性增加,胶原的分解增加,导致真皮厚度变薄^[6]。

1.3 血管与神经 随着年龄的增长,小血管开始退化,毛细血管网逐渐消失,毛细血管的数量减少。神经结构发生退行性变,痛觉敏感值下降,对各种刺激的反应能力降低,造成组织再生能力变弱^[7,8]。

1.4 皮肤附属物 由于老年人皮肤血管数量的减少,有活力的腺体变少,分泌细胞的功能紊乱,甚至纤维化,分泌量下降,对各类刺激的反应降低。皮肤是一个对性激素十分敏感的器官,因此,汗腺、皮脂腺均受性激素的调控。随着年龄的增长,激素分泌能力降低,激素水平的下降,毛发变白、减少和变细^[9]。

1.5 其他 真皮内的肥大细胞、郎罕细胞与黑素细胞的数量随年龄增加逐渐下降,损伤后皮肤的炎症反应减弱,影响伤口的愈合进程^[10,11]。有实验显示,年龄增长造成的免疫功能失调是最主要的影响因素之一^[12]。

2 衰老对愈合步骤造成的影响

总体上讲,创面修复的目的是使受损组织复原,并保证其原有的完整性。健康人群中损伤后发生一系列可预见的活动,包括从血管中血液渗出,为基质的形成做准备。中性粒细胞和巨噬细胞出现,防止感染发生,同时去除坏死组织。随后基质、细胞内移,构成肉芽组织,受损组织随之进入调整期。在创面愈合的后期,成纤维细胞和内皮细胞侵入取代基质,基质牵张力和血管功能得以恢复。

老年患者内皮细胞和成纤维细胞在增殖、迁移等方面的变化,以及细胞外基质分泌、合成方面的缺损使组织修复能力受到损害,导致伤口延迟愈合。很多损害是由基因表达变化引起的,发生衰老时,在转录起始水平 c-fos 表达下降。还有转录因子 NK- κ B, AP-1 和 Sp-1 等结合反应成分减少,进而几个生长相关基因随 E2F 转录家族成员的活性下降表达降低^[13]。同时组织中激素水平、丝裂原生长因子及这些因子的受体改变也是老年患者伤口延迟愈合的原因。

2.1 炎症细胞的浸润 创伤后,老年患者伤口周围炎症细胞(包括单核、巨噬细胞、B 淋巴细胞)的浸润能力下降。由于炎症细胞在创面愈合过程中潜在而重要的作用,以上变化将会造成愈合的延迟^[14]。另外老年患者真皮内肥大细胞的数量下降,导致组胺的释放

作者单位:100037,北京,解放军第 304 医院全军创伤修复重点实验室

作者简介:付小兵,男,教授,博士生导师

通讯作者:付小兵,电话:010-66867390

减少,毛细血管内皮细胞的迁移能力降低,也影响着愈合的速度^[15]。改变细胞粘附分子活性从而影响炎症过程是衰老患者伤口延迟愈合的另一机制^[16]。

2.2 修复细胞的增殖与分化 动物进行切割伤的实验表明,年轻鼠的抗张能力明显强于老年鼠,这意味着伤后老年鼠间充质细胞向肌成纤维细胞转化的能力下降,影响了伤口的闭合时间。随着年龄的增加,成纤维细胞的数量和增殖活力降低,影响其产生和调节胶原的能力,是最终导致上述表现的关键因素^[17]。

2.3 基质的合成与沉积 伤口愈合中重要的步骤就是伤口的收缩与缺损的充填,老年患者的胶原无论是数量还是质量均发生改变,导致充填欠佳、收缩减缓。同时老年患者胶原的陈列紊乱、弹力纤维直径与数量的减少造成张力变小,不仅造成伤口愈合受阻,也使愈合后的伤口容易裂开^[18]。

2.4 再上皮化 由于老年动物基质金属蛋白酶-1,9 与基质金属蛋白酶抑制剂-1 的表达明显低于年轻动物的含量,导致角质形成细胞生物学行为的变化,造成创面愈合过程中再上皮化的延迟^[19]。

3 老年化其他改变对愈合的影响

3.1 神经 皮肤中包含密集的感觉神经网络,而完整的神经系统是保证伤口愈合的必要条件。实验证实,初级传入感觉神经作为伤害性感受器对于启动炎症反应和组织成功修复极其重要。伴随衰老的发生,这一系统部分丧失释放因子的功能,导致伤口延迟愈合^[20]。P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)可以调节伤口的愈合,主要通过刺激表皮和血管内皮的增殖,影响血管生长,以及调节炎细胞浸润反应和组织细胞间的连接完成^[21]。研究表明,老年鼠创面局部使用外源性的感觉神经肽处理后,可促进伤口的愈合。总之,随着年龄的增长,感觉神经传入系统逐渐发生功能性紊乱是影响创伤愈合的炎症发生、血管生长,并最终延迟组织修复重要原因。

3.2 血管 创伤愈合时皮肤所需的血流几乎是正常时的 10 倍,由于老年患者血管的基底膜变薄,血流减少,表皮的微循环减少,老年患者的血流下降 35%,导致局部灌注的失败,不能满足创面愈合所需的氧及营养成分,也是伤口愈合欠佳的主要原因^[8]。

3.3 激素 性激素是创面愈合中的另一个重要因素。给修复患者提供直接或间接激素的替代疗法,可以增加细胞增殖活动和细胞因子的产生,对伤后

的炎症反应产生影响,增加基质的沉积,促进老年动物的上皮愈合^[22]。随年龄增长,更年期以后雌/雄性激素水平发生改变,直接对内皮细胞和成纤维细胞表型造成影响,通过调节它们的粘附和增殖行为,对创面修复起作用。另外,有研究发现,男性患者炎症反应性改变明显有别于女性患者,造成急性伤口的延迟愈合。虽然还没有流行病学的调查资料,但有研究表明,雄性基因类型是老年患者创面难愈最主要的危险因素^[24]。性激素在机体的局部和体液免疫中均有重要作用,可能是其影响愈合的主要机制。

3.4 生长因子 衰老的特点主要表现为细胞整体功能的降低,这种相对作用受生长因子调节^[23]。转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF β_1) 在局部和系统中应用可增强创面的愈合,而且调节几类与修复相关细胞的功能,如基质产生和血管形成。愈合后期 TGF β_1 起调节细胞分化、细胞外基质形成的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种多肽,也是一种潜在的、特殊的丝裂原,对内皮细胞的增殖、迁移和内皮表面退缩(允许血管穿透)及活体的血管生成起促进作用,影响伤口愈合和组织再塑形。健康动物创面愈合的早期,成纤维细胞和淋巴细胞的 VEGF 强烈表达,伤后 1 周,其水平开始逐渐减少。老年动物生长因子的表达水平低于较年轻动物是衰老延迟愈合的原因之一^[25]。

4 小结

发育学与比较生物学等基础学科在创伤修复和组织再生研究领域的应用拓宽了我们的思路,它们之间相辅相成,由于创面本身的愈合机制目前尚未完全揭示,老年性变化对它的影响作用也只能停留在现阶段的研究水平。但有理由相信,随着对蛋白质的相互作用、信号网络调控作用认识的不断深入,必将为最终认识创伤愈合的机制以及遗传、环境因素的影响作用带来希望的曙光。

参考文献

- 1 Thomas DR. Age-related changes in wound healing. *Drugs Aging*, 2001, 18: 607-620.
- 2 Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, et al. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 381-386.
- 3 付小兵,王德文,主编.现代创伤修复学,北京:人民军医

- 出版社, 1999. 238-255.
- 4 Ballas CB, Davidson JM. Delayed wound healing in aged rats is associated with increased collagen gel remodeling and contraction by skin fibroblasts, not with differences in apoptotic or myofibroblast cell populations. *Wound Rep Reg*, 2001, 9: 223-237.
 - 5 Casey G. Physiology of the skin. *Nurs Stand*, 2002, 16: 47-51.
 - 6 Uitto J, Bernstein EF. Molecular mechanisms of cutaneous aging: connective tissue alterations in the dermis. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1998, 3: 41-44.
 - 7 Kerezoudi E, Thomas PK. Influence of age on regeneration in the peripheral nervous system. *Gerontology*, 1999, 45: 301-306.
 - 8 Chang E, Yang J, Nagavarapu U, et al. Aging and survival of cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol*, 2002, 118: 752-758.
 - 9 Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest*, 2002, 110: 615-624.
 - 10 Laube S, Farrell AM. Bacterial skin infections in the elderly: diagnosis and treatment. *Drugs Aging*, 2002, 19: 331-342.
 - 11 Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest*, 1999, 79: 1479-1487.
 - 12 Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, et al. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol*, 2002, 70: 537-547.
 - 13 Helenius M, Hanninen M, Lehtinen K, et al. Changes associated with aging and replicative senescence in the regulation of transcription factor nuclear factor-kappa B. *Biochem J*, 1996, 318: 603-608.
 - 14 Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging is associated with reduced deposition of specific extracellular matrix component, an upregulation of angiogenesis, and altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model. *J Invest Dermatol*, 1997, 108: 430-437.
 - 15 Swift ME, Burns AL, Gray KI, et al. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*, 2001, 117: 1027-1035.
 - 16 Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MWJ. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest*, 1998, 78: 47-58.
 - 17 Marcus JR, Tyrone JW, Bonomo S, et al. Cellular mechanisms for diminished scarring with aging. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105: 1591-1599.
 - 18 Kurban R, Bhawan J. Histological changes in skin associated with aging. *J Dermatol Surg Oncol*, 1990, 16: 908-918.
 - 19 Xia YP, Zhao Y, Tyrone JW, et al. Differential activation of migration by hypoxia in keratinocytes isolated from donors of increasing age: implication for chronic wounds in the elderly. *J Invest Dermatol*, 2001, 116: 50-56.
 - 20 Ansel JC. Interactions of the skin and nervous system. *J Invest Dermatol (Symp Proc)*, 1997, 2: 23-26.
 - 21 Schaffer M, Beiter T, Becker HD, et al. Neuropeptides: mediators of inflammation and tissue repair? *Arch Surg*, 1998, 133: 1107-1116.
 - 22 Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, et al. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol*, 1999, 155: 1137-1146.
 - 23 Taylor RJ, Taylor AD, Smyth JV. Using an artificial neural network to predict healing times and risk factors for venous leg ulcers. *J Wound Care*, 2002, 11: 101-105.
 - 24 Kletsas D, Pratsinis H, Zerrolea I, et al. Fibroblast responses to exogenous and autocrine growth factors relevant to tissue repair: the effect of aging. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 908: 155-166.
 - 25 Yao F, Visovatti S, Johnson C, et al. Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing. *Wound Rep Reg*, 2001, 9: 371-377.

(收稿日期: 2002-04-04)

(本文编辑 李楠生)