

•论著•

毛囊单位移植在皮肤创面修复中的应用

刘家祺, 何安琪, 杨燕文, 张勇, 冯自豪, 杨震, 亓发芝

(复旦大学附属中山医院整形外科 上海 200032)

[摘要]目的: 探讨毛囊单位移植在皮肤创面修复中的应用效果。方法: 创面采用毛囊单位移植方法进行治疗, 应用EQ-5D问卷, 评估术前及术后12个月患者生活质量。结果: 本研究共治疗创面9例, 均采用毛囊单位移植技术治疗创面, 术后无严重并发症, 创面完全愈合。术前EQ-5D问卷总分为 (0.24 ± 0.11) 分低于术后的 (0.80 ± 0.05) 分, 术前EQ-5D直观模拟评分量表得分(Visual analogue scale, VAS)为 (78.33 ± 6.48) 分低于术后的 (94.11 ± 2.18) 分, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。结论: 毛囊单位移植治疗创面是安全有效的方法, 对提升患者生活质量具有积极意义。

[关键词] 毛囊; 移植; 疗效; 创面愈合; 慢性创面

[中图分类号] R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2018) 02-0015-03

Application of Hair Follicle Unit Transplantation in the Cutaneous Wound Therapy

LIU Jia-qi, HE An-qi, YANG Yan-wen, ZHANG Yong, FENG Zi-hao, YANG Zhen, QI Fa-zhi

(Department of Plastic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: **Objective** To discuss the application of hair follicle unit transplantation in the cutaneous wound therapy. **Methods** A retrospective analysis of patients underwent therapy with hair follicles was performed. Assessment of the quality of life before and 12 months after the operation by EQ-5D. **Results** 9 patients were enrolled in the study, total wound closure was observed at all patients and adverse events were rare and controllable. Total outcomes were satisfied, the EQ-5D index score and VAS score of 9 patients were significantly improved after the operation (0.24 ± 0.11 vs 0.80 ± 0.05 , and 78.33 ± 6.48 vs 94.11 ± 2.18), the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** This study demonstrated that hair follicles can achieve satisfied overall clinical outcomes and positive quality of life. Hair follicles should be considered an effective surgical technique for the treatment of chronic cutaneous wounds.

Keywords: hair follicle; transplant; curative effect; wound healing; chronic wound

毛囊在创面愈合中具有重要作用, 已逐渐成为国内外研究者的共识^[1]。之前研究证实, 毛囊单位对创面愈合具有促进作用, 且较传统游离皮片移植, 供区损伤小, 操作简单, 手术耗时短^[2]。然而, 有关毛囊单位移植治疗创面的长期跟踪报道, 国内尚不多见。本研究对2012年1月-2014年12月于本院行毛囊单位移植治疗创面的患者^[3]进行12个月的长期随访, 评估临床治疗效果和患者生活质量, 现报道如下。

1 临床资料

本组患者9例, 其中男性6例, 女性3例, 平均年龄64(48~76)岁, 平均创面面积 $48.9(26 \sim 73) \text{ cm}^2$, 随访时间12个月。创面均位于躯干, 其中腰骶部4例, 背部3例,

侧胸壁1例, 前胸壁1例。排除脱发、神志障碍、视力丧失、不同意接受量表评估的患者。

2 手术方法

2.1 术前准备: 术前完善常规检查, 主要排除心肺功能衰竭、有出血倾向等不能耐受手术者。局部创面予常规换药, 至创面见新鲜肉芽组织生长。除非头发过长影响头皮暴露, 否则术后可不剃发。

2.2 术中操作: 标记供区范围, 以1%利多卡因注射于枕部皮下层, 局部麻醉满意后, 选取显微环钻, 沿毛发生长方向, 钻取毛囊, 并用显微镊提取毛囊单位。头皮供区压迫止血, 常规包扎, 可不予缝合。受区创面以生理盐水

基金项目: 复旦大学附属中山医院青年基金(2016ZSQN61); 国家自然科学基金(81671915)

通信作者: 亓发芝, 复旦大学附属中山医院整形外科, 主任医师, 教授; 主要研究方向: 创面愈合与肿瘤整复; E-mail: qi.fazhi@zs-hospital.sh.cn

第一作者: 刘家祺, 复旦大学附属中山医院整形外科, 住院医师, 博士; 主要研究方向: 黑色素瘤临床基础研究, 新材料在复杂创面治疗中的应用;

E-mail: liujiaqi1213@yahoo.com

冲洗, 轻微搔刮至有针点样出血。操作过程应轻柔, 避免过度破坏创床血供并引起患者不适。以显微镊夹持毛囊单位, 移植于创面, 密度约为1个毛囊单位/ cm^2 。

2.3 术后处理: 术区覆盖凡士林纱布, 纱布、棉垫外敷料常规覆盖, 略加压包扎。术后第3天更换外敷料, 不移除凡士林纱布, 生理盐水湿敷保持创面湿润。术后第7天移除外敷料及凡士林纱布, 观察毛囊成活情况, 仍予生理盐水湿敷创面, 纱布常规覆盖包扎。此后每隔3d换药, 直至创面愈合。如无感染征象, 术后无需使用抗生素。

2.4 评估方法: 术前及术后12个月采用欧洲多维健康量表(EuroQoL-5D, EQ-5D)评估患者生活质量, 采用符合亚洲人生活习惯的日本换算表换算得分效用值。

2.5 统计学分析: 采用SPSS 10.0统计软件包进行数据分析, 以 $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 患者一般情况: 9例患者手术均在无痛状态下完成, 出血极少, 压迫即可止血。术后7d头皮愈合, 无明显瘢痕, 无毛发缺失; 平均28(20~40)d创面完成上皮化; 术后6个月随访, 创面愈合良好, 无破溃, 无明显挛缩。见图1~5。

3.2 EQ-5D评估结果: 采用EQ-5D量表对患者手术前后的生活质量进行评分, 结果表明, 术前EQ-5D问卷总分为(0.24±0.11)分, 术后为(0.80±0.05)分, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 术前EQ-5D直观模拟评分量表得分(Visual analogue scale, VAS)为(78.33±6.48)分, 术后为(94.11±2.18)分, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。术前、术后EQ-5D量表评定结果详见表1。

4 讨论

创面愈合不良是整形外科的临床难题之一, 严重影响患者生命健康, 可造成巨大医疗负担, 加之皮肤创面的治疗过程漫长, 更增加了患者的痛苦。寻求创面的愈合、恢复皮肤的天然屏障功能, 对患者的预后及生活质量的提升具有重要意义^[4]。传统的游离皮移植以及皮瓣移植仍是目前临床常用的

表1 术前、术后EQ-5D评估结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

项目	得分		P值
	术前	术后	
行动能力	0.15±0.16	0.02±0.03	0.054
自我照顾能力	0.09±0.02	0.01±0.02	0.001
日常活动能力	0.10±0.04	0.01±0.02	0.000
疼痛或不舒服	0.17±0.05	0.08±0.01	0.000
焦虑或抑郁	0.11±0.02	0.00±0.00	0.000
EQ-5D总分	0.24±0.11	0.80±0.05	0.000
EQ-VAS评分	78.33±6.48	94.11±2.18	0.000

治疗创面的外科技术, 但受供区损伤等限制, 不能满足临床需要^[5]; 近年, 随着技术进步, 生物敷料、组织工程皮肤等新材料逐渐应用于临床, 但其价格昂贵, 推广受到限制^[6-7]。

毛囊具有持续生长的特性, 如何利用这一特性服务于疾病的治疗, 是值得重视的课题。现有研究认为, 表皮的成体干细胞主要位于表皮基底层, 毛囊外根鞘隆突部及皮脂腺周边^[8-9]。其中毛囊干细胞不仅在毛囊生长周期中具有重要作用, 而且是表皮更新的重要来源, 也即, 毛囊干细胞具有多项分化潜能^[10]。毛囊中的诸多细胞成分均可参与创面的修复: 位于毛囊隆突区的干细胞可在植入创面之后立即向上皮细胞分化, 于短时间内形成上皮细胞增殖, 而聚集于毛囊峡部的表皮干细胞则在创面愈合过程中持续增殖、分化, 直至上皮完全覆盖创面^[11-12]。因此, 有学者推断, 毛囊在创面修复的过程中具有重要作用^[13-14], 来源于毛囊的干细胞理论上能促使创面的再生修复, 其皮肤质地要优于传统的瘢痕修复^[15]。基于此, 科研工作者们开展了一系列实验, 力求将毛囊的这一特性应用于创面的修复, 开发新的治疗方案。

在之前的临床研究中, 借鉴美容外科的植发技术, 提取毛囊, 并将毛囊单位移植于创面, 发现毛囊单位起到了“生发中心”作用, 促进创面愈合, 完成创面覆盖。该手术方案较传统游离皮片移植及皮瓣移植, 供区损伤小, 目前未见供区愈合不良, 减少了二次损伤; 头皮愈合快, 可多次重复提取毛囊, 减轻了患者负担的同时为二次手术提供了有利条件^[3]。毛囊提取/移植手术技术简单, 耗时短,



图1 术前准备, 局部术区换药处理, 视创面情况, 可每日1次, 或隔日1次, 逐渐刮除坏死组织, 至创面肉芽组织生长



图2 选择显微环钻, 于头皮钻取毛囊。环钻口径可根据患者毛发生长密度及毛杆粗细程度选择, 注意环钻长轴应顺应毛囊生长方向, 防止损伤毛囊



图3 种植毛囊单位于创面, 密度1根毛囊单位/ cm^2 , 以铺满创面为宜, 锯齿状创缘不予切除修剪, 以最大限度保留正常组织



图4 头皮供区于术后7d愈合, 不留瘢痕, 无明显毛发缺失, 不影响美观



图5 术后24d创面愈合, 可见毛发生长, 说明修复的皮肤仍具有毛囊附属器结构

术后护理简单,易于推广开展。临床观察,毛囊移植治疗愈合的创面耐摩擦,具有一定的柔韧性,质地优于瘢痕愈合;挛缩不明显,优于游离皮移植;愈合后组织外形平顺贴合,无隆起、成角等现象,愈合效果好。为了进一步明确该技术对患者生活质量的影响,本次对患者进行了长期随访。

在本研究中,9例患者躯干创面行毛囊单位移植,随访12个月。本次手术供区采用局部浸润麻醉,受区(创面)如不进行创缘修剪等有创操作,无需麻醉,术中患者无疼痛不适。术后7d,头皮供区完全愈合,不留瘢痕,无明显毛发缺失,可再次取用。该法术后护理简单,无特殊器械及药物支持,普通外科敷料即可完成操作。术后第3天,因毛囊单位与创面床尚未形成紧密连接,因此可不移除凡士林纱布,以防暴力操作导致毛囊单位撕脱。若按照1个毛囊单位/cm²的密度进行移植,毛囊存活率>50%即可最终有效覆盖创面,达到愈合目的。创面愈合时间有个体间差异(20~40d),可能与创面的血供、患者的基础疾病和全身情况等因素有关。

本研究采用欧洲五维健康量表(EQ-5D)作为患者生活质量的测评工具,评估患者术前、术后生活质量变化情况^[16]。术前评估发现,患者主要表现为疼痛或不舒服、焦虑或抑郁。术后患者自我照顾能力、日常活动能力、疼痛或不舒服、焦虑或抑郁这四个维度均较术前有明显提升。说明毛囊单位移植治疗创面对患者生活质量的提升具有积极作用。EQ-5D应用广泛,是一种多维的健康相关生活质量量表,由健康描述系统(即问卷)和EQ-VAS两部分组成^[17],在中国受访者中可以直接使用该系统定义的健康程度进行评价^[18-19]。本研究采用的EQ-5D健康描述系统具有5个维度:行动能力、自理能力、日常活动能力、疼痛或不舒适、焦虑或抑郁,每个维度分为3个水平:没有困难、有些困难和极度困难^[20],分别对应评分1、2和3。EQ-VAS是一长20cm的视觉模拟量表,底端“0”代表患者心中最差的情况,与之对应的,顶端“100”则代表最好的情况,患者根据自身情况寻找最适合自身健康状态的刻度^[21]。EQ-5D量表各项指标反映了个体在生理、心理以及社会支持方面的健康状况,不仅考虑到疾病本身对健康的直接损害,还考虑到疾病对心理、社会功能等方面的影响。皮肤创面不仅对患者身体造成损伤,同时对患者心理造成极大负担,因此,EQ-5D量表非常适合皮肤创面的修复效果评价。在一些国家和地区,有针对当地人群偏好设计的量表效用值换算评估体系。但是,迄今为止,我国尚未开发出基于中国人群偏好的EQ-5D量表效用值评估体系。目前世界上普遍运用的是英国、美国和日本的积分换算表,由于中国和日本同属东亚地区,生活习惯、人种特征和健康期望近似,因而本文采用针对亚洲人生活习惯的日本换算表,以更好地拟合中国人群的生存质量。在一些简单的研究中,如果仅在于获得生存质量而不进行成本-效用分析,也可以单纯通过VAS得分代

替转换表的作用。本组9例患者,术前焦虑或抑郁维度除1例为“有些困难”,其余均为“极度困难”,而术后,9例患者均为“没有困难”,说明成功修复皮肤创面后,对患者的心理改善非常明显,这一改善不仅来源于身体健康状态的恢复,也与身体外观美感改善有关。本研究限于病例数量,未将各维度对总分和EQ-VAS评分的影响权重作进一步分析。

因条件所限,本研究尚不能说明创面的上皮化来源于毛囊中的干细胞,对其中的调控机制仍需进一步研究。尽管如此,本研究通过长期随访,成功证明了毛囊单位移植能够促进皮肤创面愈合,并显著提高了患者生活质量,印证了毛囊在皮肤创面愈合中具有积极作用,为临床修复皮肤创面提供了新的思路,为皮肤创面患者提供了新的治疗选择。

[参考文献]

- [1]Baquerizo Nole KL,Kirsner RS.Hair follicles and their potential in wound healing[J].Exp Dermatol,2015,24(2):95-96.
- [2]Yang Z,Liu J,Zhu N,et al.Comparison between hair follicles and split-thickness skin grafts in cutaneous wound repair[J].Int J Clin Exp Med,2015,8(9):15822-15827.
- [3]Liu JQ,Zhao KB,Feng ZH,et al.Hair follicle units promote re-epithelialization in chronic cutaneous wounds: A clinical case series study[J].Exp Ther Med,2015,10(1):25.
- [4]Gurtner GC,Werner S,Barrandon Y,et al.Wound repair and regeneration[J].Nature,2008,453(7193):314.
- [5]Hu MS,Tripp L,Samir M,et al.Stem Cell-Based Therapeutics to Improve Wound Healing[J].Plast Surg Int,2015,2015:383581.
- [6]Moore AL,Marshall CD,Longaker MT.Minimizing Skin Scarring through Biomaterial Design[J].J Funct Biomater,2017,8(1):pii:E3.
- [7]Hoseinpour NM,Minaian M,Taheri A.Preparation and in vivo evaluation of a novel gel-based wound dressing using arginine-alginate surface-modified chitosan nanofibers[J].J Biomater Appl,2017:885328217739562.
- [8]Welle MM,Wiener DJ.The Hair Follicle: A Comparative Review of Canine Hair Follicle Anatomy and Physiology[J].Toxicol Pathol,2016,44(4):564-574.
- [9]Borena BM,Martens A,Broeckx SY,et al.Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments[J].Cellular Physiol Biochem,2015,36(1):1-23.
- [10]Hoffman RM.Introduction to Hair-Follicle-Associated Pluripotent Stem Cells[J].Methods Mol Biol,2016,1453:1-5.
- [11]Agabalyan NA,Rosin NL,Rahmani W,et al.Hair follicle dermal stem cells and skin-derived precursor cells:Exciting tools for endogenous and exogenous therapies[J].Exp Dermatol,2017,26(6):505-509.
- [12]Garcin CL,Ansell DM,Headon DJ,et al.Hair Follicle Bulge Stem Cells Appear Dispensable for the Acute Phase of Wound Re-epithelialization[J].Stem Cells,2016,34(5):1377-1385.
- [13]Veijouye SJ,Yari A,Heidari F,et al.Bulge Region as a Putative Hair Follicle Stem Cells Niche: A Brief Review[J].Iran J Public Health,2017,46(9):1167-1175.