

细胞力学在压力性损伤中的作用及影响因素研究进展

周鑫滢¹, 陈香萍², 庄一渝², 张琪¹

The role of cell mechanics in pressure injury and the influencing factors: a review Zhou Xinying, Chen Xiangping, Zhuang Yiyu, Zhang Qi

摘要: 随着压力性损伤的研究重心逐渐向细胞水平转移,发现力学因素下细胞结构和功能改变在压力性损伤发展过程中起重要作用。综述力学因素下压力性损伤发生机制、影响因素、评估以及预防管理。旨在提高护理人员对压力性损伤更为深入地认知,从而推动压力性损伤研究多元化发展。

关键词: 压力性损伤; 细胞力学; 细胞形变; 组织损伤; 综述文献

中图分类号: R471 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.19.096

细胞力学(Cell Mechanics)是生物力学的一个前沿领域,它涉及细胞在力学因素下细胞膜、细胞骨架的形变、弹性常数、粘弹性、粘附力等力学性能^[1]的研究,以及力学因素对细胞生长、发育、成熟、增殖、衰老和死亡等的影响及其机制研究。2019年版《压力性损伤的预防和治疗:临床实践指南》^[2]对病因学部分进行了更新,在“力学因素下组织持续形变是压力性损伤(Pressure Injury, PI)主要病因”基础上提出“力学因素下组织和细胞持续形变是PI发生的主要病因”,并强调指出力学因素在PI发展过程中较缺血缺氧引起的血液循环障碍更迅速、更有力,是PI发生的驱动力。PI很可能先发生于深部组织且遵循由内向外的顺序最后发展到皮肤,而组织由多个形态相似、结构功能相同的细胞构成。故在PI发生之初即采取措施防御细胞形变损伤在PI预防管理中起关键作用。近年来,力学因素下细胞结构和功能改变在PI发展过程中的作用已受到广泛关注。目前国外基于细胞力学对PI的研究不断深入、全面,而国内研究仍多聚焦于血液循环障碍。鉴于此,本文将基于细胞力学进行PI发生机制、影响因素、评估及预防管理等方面综述,旨在提升我国护理人员基于细胞力学的PI相关知识,为推动我国PI预防管理的研究提供新思路。

1 细胞力学在压力性损伤中的作用机制

细胞膜通过力感受器感知刺激后经细胞外基质粘附蛋白传递给细胞骨架发生形变,以实现力学信号向生化信号的转导^[3]。细胞骨架是由微管、微丝及中间纤维构成的蛋白纤维网络结构系统,在维持细胞形态、承受外力、保持细胞内部结构的有序性方面起重要作用。若在力学因素下细胞的持续形变未得到缓解且超过细胞骨架抵抗能力将会导致细胞骨架的结构破坏,进而影响细胞膜、内质网及线粒体等细胞器

的结构和功能,破坏细胞内稳态,发生细胞钙超载,诱发细胞损伤甚至细胞死亡^[4-5]。力学因素还可以通过细胞骨架进一步传递到细胞核进而诱导核被膜蛋白构象改变、染色质结构以及基因表达改变,诱发细胞死亡^[6]。细胞死亡激发机体免疫系统发生水肿增加间质压力从而增加局部细胞的受力,加速细胞损伤^[7]。在各种力学因素持续刺激下,组织中的血管发生阻塞引起组织和细胞缺血,细胞线粒体三磷酸腺苷生成减少从而导致代偿性钙离子内流诱发细胞损伤^[8]。在力学因素下细胞持续形变、水肿、缺血缺氧三阶段螺旋式发展下,大量细胞死亡引发组织损伤,当细胞和组织损伤的速度大于相应的再生速度时,损伤发展为皮肤可见^[9]。

尽早解除机体受压部位的力学因素是预防PI的基本原则,然而,当局部组织和细胞在缺血状态时突然撤除力学因素容易出现缺血再灌注(Ischemia Reperfusion, IR)损伤。2012年Dixon等^[10]首次将一种新型的铁依赖性程序性细胞死亡命名为铁死亡,随后越来越多的研究将铁死亡与缺血再灌注引起细胞损伤联系在一起。有研究指出,铁死亡是缺血再灌注引起的主要细胞死亡形式^[8]。缺血再灌注引起脂质过氧化反应加剧以及细胞内铁超载,导致脂质过氧化产物积累从而发生铁死亡^[8,11]。另有研究指出,铁死亡可促进组织纤维化^[12],这意味着铁死亡后组织在力学因素下对细胞的保护作用减弱进而促进缺血再灌注发生。

2 从细胞力学分析压力性损伤影响因素

2.1 内源性因素

2.1.1 细胞水肿 从细胞水平分析,水肿可分为细胞内水肿与细胞外水肿。细胞内水肿主要由血流动力学不稳定和(或)低灌注导致的缺血缺氧引起,细胞外水肿由毛细血管静水压力升高、胶体渗透压降低以及淋巴管阻塞引起^[13]。研究显示,超过180 MPa的静水压力持续存在10 min即可导致细胞死亡^[14],当细胞外水肿形成时,液体流动速度加快会产生一定的流体剪切力^[15],增加细胞受力。皮肤组织细胞水肿

作者单位:1. 湖州师范学院护理学院(浙江 湖州, 313002);2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

周鑫滢:女,硕士在读,护士

通信作者:庄一渝, zhuangyy@zju.edu.cn

科研项目:浙江省医药卫生科技计划科研项目(2022KY822)

收稿:2022-05-10;修回:2022-07-14

的存在显著增加了细胞受力,促进其形变损伤,影响 PI 发生。

2.1.2 年龄 研究表明,随着年龄的增长,细胞外基质合成减少、降解增加,导致胶原蛋白表达下降、细胞硬度增加以及抗张强度下降从而更容易发生形变损伤^[16];细胞骨架的硬化影响了细胞形态的维持,使细胞对力学因素的耐受力减弱;细胞核也随年龄的增长发生显著硬化从而限制细胞核在力学因素下的形变,最终影响细胞基因表达以及细胞力学的行为调节,促进细胞死亡。高龄患者皮肤组织和细胞对力学因素的耐受下降,细胞形变损伤风险显著增加,影响 PI 发生。

2.1.3 合并其他疾病

2.1.3.1 癌症 癌症可以发生在人体的任何器官或组织,并且可以迅速扩散至临近组织器官。研究表明,癌细胞核形态以及细胞骨架结构的改变可能会导致染色质结构的改变从而影响力学因素下细胞基因表达,促进细胞死亡^[17];大多数癌细胞细胞外基质会发生硬度的增加^[17]。由于细胞骨架直接接受细胞外基质硬度调节^[18],故在较硬细胞外基质下细胞骨架受力较大,更容易发生结构破坏诱发细胞死亡。当癌组织扩大到一定程度时可能引起血管和淋巴管生成紊乱从而导致细胞外水肿形成,同时产生一定的流体剪切力,且癌细胞对流体剪切力较敏感^[19],这表明癌细胞更容易在力学因素下发生形变损伤。此外,癌细胞增生会对相邻细胞产生额外压力,进一步增加细胞形变损伤的风险。当癌症扩散至皮肤组织时,细胞对力学因素耐受下降同时受力增加使得 PI 发生风险增加。

2.1.3.2 糖尿病 研究表明,细胞外基质易在高血糖状态下发生糖基化^[20],从而导致组织硬度增加使其抗张强度下降,在力学因素下对细胞的保护作用减弱;高血糖状态下晚期糖基化产物的增加诱发内质网应激和炎症^[21],一方面持续的内质网应激通过破坏细胞内稳态引发细胞死亡,另一方面炎症通过细胞水肿增加细胞受力;糖基化还会诱导大量活性氧生成、损害脂质代谢^[21],诱发铁死亡。此外,糖基化会刺激癌细胞的转化、生长和扩散。可见糖尿病的存在易导致皮肤组织细胞受力增加同时对力学因素耐受下降,进一步增加了 PI 风险。

2.1.3.3 炎症性疾病、皮肤纤维化等疾病 炎症性疾病患者除存在细胞水肿增加 PI 风险外,还多发生上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)。上皮间质转化过程中上皮细胞活化成为分泌细胞外基质的成纤维细胞,最终细胞外基质合成增多或降解减少出现组织纤维化,在该过程细胞外基质硬度增加^[22]、组织抗张强度下降,使得细胞更容易在力学因素下发生形变损伤。同时,上皮间质转化可直

接诱导细胞骨架以及核结构破坏促进细胞死亡^[23]。炎症性疾病的存在可导致细胞受力增加并且诱发皮肤纤维化,降低组织细胞对力学因素的耐受、促进细胞死亡进而影响 PI 发生。

2.1.3.4 慢性肝病 铁代谢紊乱尤其是铁超载是铁死亡的重要原因。在人体中,铁元素以二价铁的形式吸收入血后被氧化成三价铁,后经转铁蛋白转运到组织或细胞内。肝脏合成分泌的铁调素可通过降低肠道对铁离子的吸收、降解转铁蛋白、抑制内质网巨噬细胞中铁离子的释放来调节细胞铁稳态^[24]。故当肝脏发生病毒性肝炎等慢性疾病时,肝细胞损害,减少铁调素合成导致细胞铁超载进而诱发铁死亡。慢性肝病的存在可通过减少铁调素的合成,诱发皮肤组织中细胞铁死亡进一步增加 PI 风险。

2.1.4 营养不良 Barber 等^[25]研究发现,维生素 A 和蛋白质的缺乏是全球最严重且最常见的营养不良类型,维生素 A 缺乏、蛋白质合成减少会导致细胞外基质结构改变从而影响力学因素的耐受。此外,血清白蛋白的降低会导致细胞外水肿形成增加间质压力。营养不良通常还伴有皮下脂肪减少、肌肉萎缩等症状,导致局部组织和细胞在力学因素下失去缓冲保护。营养不良状态下皮肤组织和细胞对力学因素的耐受下降、细胞受力增加,细胞形变损伤风险增加,影响 PI 发生。

2.1.5 骨隆突部位 骶骨、根骨、鼻骨以及颧骨均具有较高的硬度、较大的曲率^[26],故较其他部位更容易使细胞嵌入其中发生形变损伤。足跟皮肤与根骨间以及鼻梁皮肤与鼻骨间的皮下组织较薄、缺乏肌肉和脂肪组织保护,进一步加重了细胞在力学因素下发生形变损伤。骶尾部、足跟部、鼻梁以及脸颊等特殊骨隆突部位增加了细胞在力学因素下发生形变损伤的风险进而影响 PI 发生。

2.2 外源性因素

2.2.1 压力或剪切力 PI 是由于较长时间的压力或压力联合剪切力作用的结果,故任何增加皮肤组织压力或剪切力作用的因素都会影响 PI 发生,如皮肤接触医疗器械的形状与患者不匹配、器械材料硬度高于机体皮肤组织,容易发生局部组织和细胞的受力集中现象^[7],即在较小接触面积承受较大的力,增加细胞形变损伤的风险驱动 PI 发生;床头抬高时机体在重力作用下滑动产生组织剪切力,且抬高角度越大产生的剪切力越大^[27],加剧局部组织和细胞的形变发生损伤。

2.2.2 微环境 微环境主要包括皮肤表面的温度与湿度,首先影响皮肤表皮的最外层即角质层。当相对湿度升高时,角质层水合作用增加使角质细胞肿胀并且导致其硬度增加,使细胞骨架受力增加从而促进损伤;皮肤潮湿区域与其接触材料之间的摩擦系数增

加,亦增加了细胞受力^[28]。相对湿度过低导致的皮肤干燥也会增加表皮硬度从而减弱其对力学因素的耐受^[28]。皮肤温度的改变亦可通过影响角质层水合作用以及增加细胞炎性水肿风险来影响PI形成^[28]。微环境主要通过皮肤角质层水合作用增加细胞受力、促进形变损伤来影响PI发生。

3 基于细胞力学压力性损伤的评估

近年来,超声检测、表皮下水分测量、激光多普勒血流仪及皮肤热成像技术被用于PI评估^[29],然而其均无法在第一时间(组织和细胞的持续形变损伤阶段)发现PI。计算机有限元建模法(The Finite Element Method,FEM)采用医学成像技术、医学影像处理软件构建三维模型,使用网格工具对模型进行网格划分,形成皮肤、脂肪组织、肌肉等多层有限元网格并对各网格进行材料赋值生成有限元模型,将数据输入计算机自动转化模拟各组织受力情况可实现局部组织形变的可视化。2021年,Lustig等^[7]结合传统有限元建模法建立了细胞水平的脂肪组织模型以更好地模拟细胞力学在PI中的作用。基于细胞水平的有限元建模法通过量化局部细胞的受力情况实现了细胞形变的可视化并为PI评估提供了新思路,但其临床适应性及成本效益仍有待未来进一步研究。此外,由于个体损伤耐受性的差异,确定皮肤组织细胞形变损伤的阈值仍是一项挑战,但有限元建模法在实验室的广泛应用有助于组织细胞形变损伤影响因素的探索;同时Braden量表是目前临床上使用最广泛的评估工具,但其主观评估条目及预测性能存在一定局限性,稳定性和外推性均良好的风险预测模型仍有待开发^[30]。今后研究者可借助有限元建模法基于细胞力学挖掘PI内外源性影响因素,致力开发一个具有良好预测性能和适用性的模型,为PI评估提供一个更客观、更科学的新方法。

4 基于细胞力学压力性损伤的预防管理

4.1 应用压力再分布工具缓解细胞受压强度及时间

对PI高危患者进行体位管理、使用减压支撑面、预防性敷料以及皮肤保护剂以解除或缓解局部组织和细胞受压强度及持续时间是PI常规预防措施。如流体体位垫可最大程度地减少头部皮下组织和细胞形变,且在重新分布头部重力的同时保持其他部位的均匀受力^[31];多层软聚硅酮泡沫敷料的异性结构使其能够有效抵抗由重力引起的组织和细胞形变^[32],在骶骨、足跟处具有良好保护功效;在医疗器械下使用水凝胶敷料可能较多层软聚硅酮泡沫敷料更具保护功效^[33]等。有研究发现氰基丙烯酸液体皮肤保护剂在PI预防中具有良好前景^[34],然而,其生物力学保护功效虽已在实验室得到良好认证,但尚未在临床可接受范围内进行验证,其在PI患者中的应用需逐步推广。

4.2 多学科合作,防治细胞水肿 细胞内水肿的防

治可通过改善机体低灌注实现,如实施血流动力学监测,有效的液体管理,在积极液体复苏仍无效时,使用血管活性药物支持等^[35]。液体复苏时重视血流动力学的宏观与微观监测的结合,并且在复苏后期以皮肤温度、花斑、皮肤灌注压等微循环监测指标为主,以指导液体和血管活性药物的治疗,防治细胞内水肿的发生。细胞外水肿的防治在控制原发疾病及炎症的基础上,可通过使用利尿剂减轻循环容量、床旁超声指导液体管理、人血清白蛋白等药物治疗提高胶体渗透压等措施有效缓解水肿。此外,还可通过避免极端湿度的刺激、合理应用支撑面以及利用局部封闭式恒定微环境等措施改善微环境^[36],使皮肤角质层水合作用达到适宜水平以防治细胞水肿。

细胞水肿在PI发生过程中起重要作用,然而临床实践中其在PI预防中的关注度并不高,这可能与护理人员对相关知识掌握不够有关。此外,细胞水肿,尤其细胞外水肿的防治非常复杂,往往需要多学科合作。因此,护理人员应加强自身专业能力,知晓细胞水肿为PI危险因素,及时识别水肿风险,与多学科人员(医生、营养师、康复师等)协作共同防治细胞水肿以降低PI发生。

4.3 防治细胞铁死亡 当PI已发展为缺血阶段时,解除细胞力学因素仍是最主要措施,但同时防治缺血再灌注时发生细胞铁死亡可以预防PI进一步发展。细胞铁超载和脂质过氧化产物蓄积是铁死亡的重要原因。故应适当限制PI患者摄入动物肝脏、蛋黄、大豆等含铁丰富的食物,并且根据化验指标按照治疗原则与疗程服用铁剂。研究表明,铁螯合剂、脂肪氧化酶抑制剂、自由基捕获抗氧化剂等可通过结合游离铁离子和缓解脂质过氧化来预防铁死亡^[37]。铁主要贮存于肌肉组织中,监测肌肉组织中铁的储备水平可直接反映PI患者是否存在铁蓄积。铁死亡研究尚处于早期阶段,目前相关研究多集中于脑组织和肾组织,其他器官如皮肤缺血再灌注中铁死亡的机制及防治还需进一步深入研究来证实,铁死亡研究的不断深入可为PI预防管理提供有效的策略。

4.4 改善机体营养状况,以加强细胞耐受性 营养不良容易导致细胞结构改变从而降低细胞对力学因素的耐受性。改善营养是一项有效且具有成本效益的手段,也是PI标准预防的重要措施^[38]。其中蛋白质对PI高危患者尤为重要,建议对于营养不良或有营养不良风险的PI高危患者每天给予1.2~1.5 g/kg蛋白质摄入^[2]。秦鸿利等^[39]鼓励PI高危患者每日摄取足够的液体,但过多的液体摄入容易发生细胞水肿增加PI风险,应进行合理液体管理。此外,研究表明膳食抗氧化剂如类胡萝卜素可有效抑制脂质过氧化^[40],因此摄入富含抗氧化剂的水果和蔬菜,如胡萝卜、西红柿等,可以增强患者抵抗细胞铁死亡的能力,有效预防PI进一步发展。对于PI高危患者应根

据其营养需求、进食方法及营养评估结果等制订和实施个性化营养护理计划,以改善机体营养增强细胞对力学因素的耐受及抵抗铁死亡的能力,降低 PI 发生。

5 小结

细胞在力学因素下发生形变损伤是 PI 发生的驱动力,及早识别 PI 风险、发现细胞在力学因素下发生形变且在损伤变得宏观不可逆之前采取措施,对预防 PI 发生具有重要意义。目前临床医护人员对 PI 预防管理主要聚焦于传统外力防治,细胞力学的进一步探索有助于护理人员基于内外源性因素实施合理准确评估并将其作为预警信号采取对应措施。PI 预防管理复杂且具有挑战性,护理人员应基于细胞力学结合内外源性因素来思考,以临床问题为导向,通过多学科合作采取多方面措施以降低 PI 发生。此外,护理管理者应从细胞力学角度组织护理人员进行 PI 相关培训,加强其知识储备,制定 PI 评估、预防和管理规范,使 PI 预防管理制度化、程序化、科学化。

参考文献:

- [1] Li S F, Sun B H. Advances in cell mechanics[M]. Beijing: Higher Education Press, 2011:1-2.
- [2] European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: clinical practice guideline[S]. 2019.
- [3] Le Roux A L, Quiroga X, Walani N, et al. The plasma membrane as a mechanochemical transducer[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2019, 374 (1779): 20180221.
- [4] Shah M, Chacko L A, Joseph J P, et al. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78 (8): 3969-3986.
- [5] Bravo-Sagua R, Parra V, López-Crisosto C, et al. Calcium transport and signaling in mitochondria[J]. Compr Physiol, 2017, 7(2): 623-634.
- [6] Maurer M, Lammerding J. The driving force: nuclear mechanotransduction in cellular function, fate, and disease[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2019, 21(1): 443-468.
- [7] Lustig A, Margi R, Orlov A, et al. The mechanobiology theory of the development of medical device-related pressure ulcers revealed through a cell-scale computational modeling framework[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2021, 20(3): 851-860.
- [8] Yan H F, Tuo Q Z, Yin Q Z, et al. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury[J]. Zool Res, 2020, 41(3): 220-230.
- [9] Gefen A, Brienza D M, Cuddigan J, et al. Our contemporary understanding of the aetiology of pressure ulcers/pressure injuries[J]. Int Wound J, 2021: iwj. 13667.
- [10] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

- [11] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.
- [12] 曹慧敏, 单云, 唐蕾, 等. 细胞铁死亡在纤维化疾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(9): 974-978.
- [13] Van Damme N, Van Hecke A, Remue E, et al. Physiological processes of inflammation and edema initiated by sustained mechanical loading in subcutaneous tissues: a scoping review[J]. Wound Repair Regen, 2020, 28(2): 242-265.
- [14] Mitsui T, Morimoto N, Mahara A, et al. Exploration of the pressurization condition for killing human skin cells and skin tumor cells by high hydrostatic pressure[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1-17.
- [15] 丁光宏, 沈雪勇, 姚伟, 等. 组织液定向流动的动力学机理与人体经络现象[J]. 自然科学进展, 2005, 15(1): 63-72.
- [16] Bajpai A, Li R, Chen W. The cellular mechanobiology of aging: from biology to mechanics[J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1491(1): 3-24.
- [17] Hayward M K, Muncie J M, Weaver V M. Tissue mechanics in stem cell fate, development, and cancer[J]. Dev Cell, 2021, 56(13): 1833-1847.
- [18] 李珊, 刘晓艺, 孙艳, 等. 细胞外基质硬度和厚度对细胞生长的影响[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(5): 815-820.
- [19] Tian B R, Lin W F, Zhang Y. Effects of biomechanical forces on the biological behavior of cancer stem cells[J]. J Cancer, 2021, 12(19): 5895-5902.
- [20] Rojas A, Añazco C, González I, et al. Extracellular matrix glycation and receptor for advanced glycation end-products activation: a missing piece in the puzzle of the association between diabetes and cancer[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(4): 515-521.
- [21] Passarelli M, Machado UFF. AGEs-induced and endoplasmic reticulum stress/inflammation-mediated regulation of GLUT4 expression and atherogenesis in diabetes mellitus[J]. Cells, 2021, 11(1): 104.
- [22] Yeh C R, Bingham G C, Shetty J, et al. Decellularized extracellular matrix (ECM) as a model to study fibrotic ECM mechanobiology [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2299: 237-261.
- [23] McGrail D J, Mezencev R, Kieu Q M N, et al. SNAIL-induced epithelial-to-mesenchymal transition produces concerted biophysical changes from altered cytoskeletal gene expression[J]. FASEB J, 2015, 29(4): 1280-1289.
- [24] 沙治林, 宋少华, 丁国善. 血清铁蛋白及其与肝脏疾病的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(2): 181-185.
- [25] Barber T, Esteban-Pretel G, Marín M, et al. Vitamin A deficiency and alterations in the extracellular matrix[J]. Nutrients, 2014, 6(11): 4984-5017.
- [26] Santamaria N, Gerdtz M, Kapp S, et al. A randomised