

浅谈细胞外基质生物材料在皮肤创面的应用

黄志军 赵文宝

杭州倍荣生物科技有限公司 310051

[摘要]近年来,细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)生物材料在各类皮肤创面治疗和组织再生修复提供了新策略。本文简要回顾ECM材料在皮肤创面应用的相关研究进展进行综述,旨在为临床治疗慢性难愈合性创面(如糖尿病溃疡,放射性溃疡和下肢静脉溃疡等)提供一定参考。

[关键词]细胞外基质;生物材料;皮肤再生;创面

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6288.2021.10.488

皮肤创面愈合是一个复杂且精细的过程,通常分四个阶段进行:止血、炎症、增殖、重塑^[1],在病理状况下,这种正常的愈合过程会严重紊乱。在中国,由于人口众多和老龄化严重,皮肤创面高发人群年已从之前的青壮年转向中老年^[2],成为严重的社会问题,护理需求很大,包括糖尿病足溃疡^[3],静脉溃疡^[4]和压力性溃疡^[5]等。目前,我国每年有约1亿人次创面治疗,其中严重者约占30%,这一问题未来可能会更加严峻^[2]。因此,临床干预对于皮肤创面的修复至关重要。虽然自体皮肤移植一直被认为是移植手术中的金标准,但供体来源不足及二次创伤等原因限制了它的广泛应用^[6]。因此,近些年来同种或异种的脱细胞ECM生物材料成为皮肤创面管理领域的热点。深入理解ECM促进组织再生的机制,如何制备及寻找更加安全且有效的临床应用方式就显得尤为重要。

目前,组织工程与再生领域的大多数ECM生物材料以脱细胞真皮和补片的形式应用在皮肤创面。然而,ECM材料也可以加工成粉末,水凝胶等形式。

1. 脱细胞真皮

皮肤移植广泛应用于烧伤、美容手术、大面积创伤、皮肤癌致皮肤摘除、感染致皮肤缺损等严重皮损时的治疗。然而,目前皮肤移植可能导致严重的长期后遗症,如瘢痕和挛缩^[7]。由于这些缺点,脱细胞真皮作为皮肤再生的替代品而得到广泛的发展。市面上主要分为同种异体皮和异种脱细胞真皮(大多为猪源)。脱细胞真皮敷料在局部可以起到隔绝外界环境、保护创面、防止水分过度蒸发维持局部湿性环境的作用^[8]。脱细胞真皮可促进上皮细胞和干细胞迁移、增殖和分化,并引导细胞到达靶区,从而帮助伤口愈合,同时最大限度地减少疤痕的形成^[9]。除促进创面愈合,脱细胞真皮还可以减少糖尿病足引发的疼痛,避免激素——酶系统的异常代谢,影响ECM的合成,加速ECM降解,不利于创面愈合^[10]。

2. ECM粉末

ECM粉末具有更广泛的临床应用,因为它可以应用于任何形状的创面。目前,商品化的ECM粉末(大多为猪源)已被用作组织再生和辅助治疗的主要疗法,传统意义上的难以愈合

性伤口(如糖尿病溃疡和放射性溃疡)已经通过局部应用ECM粉末实现完全愈合^[11, 12],且比起脱细胞真皮可以更快地促进上皮化和创面愈合,且减少伤口挛缩和疤痕形成^[13],促进皮肤组织再生。MatriStem Wound Matrix[®](来源猪膀胱)可以加速糖尿病足愈合,提高患者健康相关生活质量,且比人造皮肤更加经济^[14]。同样地,MicroMatrix[®](来源猪膀胱)明显缩短囊肿切除后愈合时间,相比常规的治疗,ECM粉末效果等同且更为经济^[15]。

3. ECM水凝胶

ECM粉末通常在酸性环境(使用盐酸或者醋酸)下被酶降解成均匀的水凝胶。使用时,ECM水凝胶必须中和到生理pH值^[16],ECM凝胶的流变学特性让ECM的微创应用得以实现,通过注射到体内,提供湿性愈合环境,促进组织修复和再生。比起粉末,水凝胶的创面应用方式更为多样,如:作为干细胞递送系统;作为生长因子和药物的递送和缓释系统;甚至是作为皮肤3D打印的“油墨”等。

更重要的是,ECM水凝胶可以通过离子强度和pH值,在人体温度(~37℃)条件下发生自组装,形成固态凝胶(图1)^[17],在皮肤创面处形成“生物膜”。在扫描电镜下,通常显示为松散地纳米纤维支架,且具有相互连接的孔隙结构^[18]。然而,不同组织来源的ECM水凝胶拥有平均大约100nm直径的纤维束^[19]。这些结构特征与天然ECM有一定的相似性,为上皮细胞以及干细胞增殖,迁移等行为提供了物质基础。已有研究证明,ECM水凝胶在皮肤、心脏、神经、肝脏等组织再生中表现优异,可促进损伤修复,减少炎症反应,促进干细胞增殖、迁移和分化^[6]。



图1 固态凝胶

4. 展望

综上, ECM生物材料对皮肤再生具有显著的促进作用。比起脱细胞真皮, ECM粉末和水凝胶具有更广泛地应用场景且其结构更接近天然ECM。但是, 国内目前还没有ECM粉末和水凝胶形式的产品, 主要原因有: 一方面, 脱细胞工艺和组织来源的差异造成行业标准空缺以及临床效果不稳定; 另一方面, 单纯ECM粉末和水凝胶的机械强度和生物力学较弱, 降解速度较快, 且灭菌挑战更大。随着研究的深入和脱细胞工艺的成熟以及交联技术的发展, 脱细胞生物材料会具有更优良的生物相容性、机械强度以及组织再生效果, 为皮肤组织乃至其他器官组织再生提供更好的治疗方案。

参考文献

- [1] B. K. Sun, Z. Siplashvili, P. A. Khavari. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds[J]. *Science*, 2014, 346 (6212): 941-5.
- [2] 冯光, 宋达疆, 章一新, 等. 创面修复临床研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30 (11): 687-689+711.
- [3] WJ Jeffcoate, L Vileikyte, EJ Boyko, 等. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers[J]. *Diabetes care*, 2018, 41 (4): 645-652.
- [4] A Vivas, H Lev-Tov, RS Kirsner. Venous Leg Ulcers[J]. *Annals of internal medicine*, 2016, 165 (3): ITC17-ITC32.
- [5] M Reddy, SS Gill, PA Rochon. Preventing pressure ulcers: a systematic review[J]. *JAMA*, 2006, 296 (8): 974-84.
- [6] 姜靖宇, 张迟, 张婷霞, 等. 脱细胞基质水凝胶在再生医学中的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2020, v. 37 (01): 185-190.
- [7] E. Lineen, N. Namias. Biologic dressing in burns[J]. *J Craniofac Surg*, 2008, 19 (4): 923-8.
- [8] Zhao Ganghong, Li Yong, Liu Jisong, 等. 脱细胞真皮基质敷料在烧伤创面治疗中的应用进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2019, 014 (003): 228-230.
- [9] M. Schreurs, C. M. Suttorp, H. A. M. Mutsaers, 等. Tissue engineering strategies combining molecular targets against inflammation and fibrosis, and umbilical cord blood stem cells to improve hampered muscle and skin regeneration following cleft repair[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40 (1): 9-26.
- [10] 赵营宇, 辛霞, 董英, 等. 异种脱细胞真皮治疗2型糖尿病足溃疡效果观察[J]. *护理学杂志*, 2019, 34 (03): 12-15.
- [11] E. A. Rommer, M. Peric, A. Wong. Urinary bladder matrix for the treatment of recalcitrant nonhealing radiation wounds[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2013, 26 (10): 450-5.
- [12] J. Lecheminant, C. Field. Porcine urinary bladder matrix: a retrospective study and establishment of protocol[J]. *J Wound Care*, 2012, 21 (10): 476, 478-80, 482.
- [13] S. V. Murphy, A. Skardal, R. A. Nelson, Jr., 等. Amnion membrane hydrogel and amnion membrane powder accelerate wound healing in a full thickness porcine skin wound model[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9 (1): 80-92.
- [14] R. G. Frykberg, S. M. Cazzell, J. Arroyo-Rivera, 等. Evaluation of tissue engineering products for the management of neuropathic diabetic foot ulcers: an interim analysis[J]. *J Wound Care*, 2016, 25 Suppl 7: S18-25.
- [15] RM Dorman, KD Bass. Novel use of porcine urinary bladder matrix for pediatric pilonidal wound care: preliminary experience[J]. *Pediatric surgery international*, 2016, 32 (10): 997-1002.
- [16] M. T. Spang, K. L. Christman. Extracellular matrix hydrogel therapies: In vivo applications and development[J]. *Acta Biomater*, 2018, 68: 1-14.
- [17] LT Saldin, MC Cramer, SS Velankar, 等. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function[J]. *Acta biomaterialia*, 2017, 49: 1-15.
- [18] D. O. Freytes, J. Martin, S. S. Velankar, 等. Preparation and rheological characterization of a gel form of the porcine urinary bladder matrix[J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (11): 1630-7.
- [19] L. T. Saldin, M. C. Cramer, S. S. Velankar, 等. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49: 1-15.

作者简介:

姓名: 黄志军, 出生年月: 1981.01, 性别: 男, 民族: 汉族, 籍贯(省市): 甘肃省天水市, 学历: 大学本科, 职称: 无, 研究方向: 生物材料。