

· 综述 ·

皮肤移植物及皮肤组织库的发展现状

梁昭, 毕博文, 王政禄 (天津市第一中心医院生物样本库, 天津市器官移植临床医学研究中心, 天津 300192)

烧(创)伤或先天性发育异常造成的皮肤组织缺损或畸形需要大量的皮肤组织移植修复重建, 改善其结构与功能^[1]。对于治疗大面积烧伤患者而言, 由于健康皮肤较少, 很难实现自体皮肤移植, 异体皮肤移植成为治疗首选方案。异体皮肤移植术包括同种异体移植和异种异体移植, 其中异种移植排异现象严重, 因此, 同种异体移植治疗成为首选方案^[2]。同种异体皮肤由于来源受到限制, 而且没有统一的标准规范, 致使来源充足且成本相对低廉的异种皮肤得到加速开发。异种皮肤只是单纯具有临时敷料的作用, 并不能替代同种异体皮肤的功能。目前皮肤替代物的研究热点是组织工程皮肤^[3]。

1 皮肤组织库的发展现状

皮肤组织库是指规范化储存人体皮肤组织的储存库, 采用深低温储藏组织以保持其活力, 供移植使用。规范化的皮肤组织库可对具有活力的新鲜异体皮肤、生物材料及非生物材料进行长期储存, 烧(创)伤治疗具有重大的实际意义。储存高质量的皮肤组织是治疗烧伤患者的关键因素。同种异体移植的皮肤主要来源于死亡6~8小时的捐献者, 但异体移植常受限于捐献者数量少, 故建设标准化的皮肤组织库规范储存同种异体皮肤具有重大意义^[4]。

1.1 国外皮肤组织库发展现状: 日本从2001年开始建立统一的组织库网络, 下属五个分中心包括一个皮肤库、两个心脏瓣膜库及两个骨库, 对器官组织进行统一采收和分配使用, 面对全国进行科研和

临床使用, 每年至少为300例患者提供了异体皮肤治疗, 并由此提高了患者生存率^[5]。直到2002年巴西才正式建立了唯一的皮肤库, 每年的异体皮肤使用量由原来的每年4~5例上升至每年近百例^[6]。澳大利亚仅有一个皮肤组织库, 但使用量较大, 而且还向澳洲以外地区提供供应, 皮量供不应求, 发展迅速。芬兰皮肤库每年提供至少115例供体的皮源。意大利皮肤库每年提供至少130例供体的皮源^[7]。

美国的Alloderm和Strattice均为LifeCell公司产品, 是一种脱细胞的真皮组织, 是将尸体皮肤去掉表皮, 并去除真皮中的抗原性细胞成分, 通常Alloderm使用前会再种上患者的自体角化细胞形成表皮, 表皮-Alloderm结构可用于烧伤愈合^[8]。Alloderm采用的是NaCl-SDS脱细胞处理法, 细胞去除彻底并保留了基底膜成分, 临床使用中证实Alloderm移植后能够与创面基底整合, 并可以长期存活而不发生免疫排斥反应^[9]。

1.2 我国国内皮肤组织库的发展现状: 我国每年由于烧伤和溃疡等导致皮肤缺损患者约为975万例, 其中需要进行皮肤移植的患者在320万例以上, 我国每年烧烫伤人数超过650万例, 约20万例需大面积使用皮肤替代材料, 按国际统计平均每人5000 cm²计算, 总需要量近10⁹ cm²^[10]。全球组织工程产品需求量价值7000亿美元, 中国组织工程产品需求量约2000亿~3000亿元人民币, 因此, 组织工程皮肤具有广阔的市场前景。国内已有组织工程化皮肤产品问世, 但其功能远远不能取代同种异体皮的功能^[11]。

由于我国异体皮肤管理始终没有明确的规定, 因此, 同种异体皮肤尚无公开数据也没有精确的

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.06.017

基金项目: 国家人类遗传资源共享服务平台上海创新中心建设(YCZYPT[2017]02), 国家人类遗传资源共享服务平台(2005DKA21300)

通讯作者: 王政禄, Email: 13920474643@163.com

统计。国内 4 家部队医院烧伤中心都进行了皮肤组织库或皮肤组织方面的深入研究：解放军总医院（三〇一医院）、第四军医大学西京医院、第三军医大学西南医院和第二军医大学长海医院均设有皮肤组织库。目前，全国近 80% 医院的皮肤由烧伤与整形外科储存，以 -80°C 超低温冰箱和 -196°C 液氮罐为主要保存容器^[12-13]。

2 组织工程复合皮肤

2.1 组织工程复合皮肤 (tissue engineering composite skin, TECS) 主要是将培养的角质形成细胞 (keratinocyte, KC) 膜片和不同的真皮基质在体外或体内构建成为具备全层结构的皮肤，以达到修复创面、减少挛缩和瘢痕增生、改善修复后外观和提高生理功能的目的^[14]。TECS 的研制以 Apligraf 为代表，是将异体成纤维细胞 (fibro-blast, Fb) 接种于牛 I 型胶原中并覆盖异体 KC 膜片，但由于排斥反应，只能作为暂时皮肤替代物。临床应用 TECS 移植修复创面常采用两步法，即先将真皮支架移植于创面，3 周左右待完全血管化后再移植自体刃厚皮片或 KC 膜片，可以有效提高移植成功率^[15]。

2.2 理想的组织工程皮肤应当具有正常皮肤的特征与功能，其细胞成分、表皮分化程度、蛋白质表达情况以及皮脂成分等应与正常人类皮肤相似，表面应具有角化多层鳞状结构，皮肤中应具有附属器结构，有柔韧性和一定的机械强度，移植到创面后很快即与创面良好贴附；安全、不携带病毒；易于运输和包装；如果用做筛选模型，所得数据需与正常人体皮肤得到的数据一致^[16]。虽然近年来组织工程皮肤已取得可喜的进步并初步应用于临床，但组织工程皮肤的韧性及机械性能与正常人体皮肤仍有较大差距，且没有正常皮肤的毛囊、血管、汗腺以及黑色素细胞、朗格罕细胞等成分，因此会引起移植皮肤愈合较慢、容易失败和耗时较长等问题^[17]。因此，未来创伤愈合、体外皮肤模型构建的发展方向应该用皮肤干细胞再生出含有毛囊、皮脂腺及汗腺等附属结构的完整人皮肤。有研究者在免疫缺陷鼠上再生的完整人皮肤组织结构与正常

皮肤几乎无差别，且能自发愈合伤口，生成的毛发具备正常的循环周期。

2.3 我国已经开始推进组织工程化皮肤产业化进程。国内市场上已有多种皮肤产品，包含可角化复层鳞状上皮的表皮层和含成纤维细胞的真皮组织，既可以用于皮肤缺损修复，还可以用于药物和化妆品的检测和筛选^[18]。无菌聚合生物载体创面覆盖物也已用于临床治疗烧烫伤。研究人员利用天然蚕丝丝素为原料，生产了一种丝蛋白创面敷料，辅料下层为以天然蚕丝丝素蛋白为原料制成的微孔材料，上层为医用硅橡胶膜，可用于烧伤创面的修复治疗，这两种产品都是人工皮肤，不属于真正的组织工程皮肤。组织工程类皮肤包含由羟聚基乙酸、成纤维细胞和基质蛋白组成的真皮层和位于真皮层之上的表皮层，可修复全层皮肤缺损。还有以二甲基亚砜为低温保护剂、降温速率为 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的组织工程皮肤低温保存技术，复苏后细胞存活率可达 $72.8\% \sim 78.0\%$ ^[19]。

3 表皮替代物

表皮替代物是将约 $2 \sim 5 \text{ cm}^2$ 的活检皮肤组织的表皮部分剥离出来，并分离出角化细胞，培养于灭活的成纤维细胞滋养层上面形成表皮膜片。利用角化细胞做成的真皮可用于烧伤治疗^[8]。表皮替代物的优点是可迅速恢复皮肤的屏障作用，并获得良好的功能和美学效果，但也有缺点，细胞膜片较薄易碎，难以操作；愈合后创面易收缩、易起疱、易破溃且不适用于深度面。此类产品在国内临床已有应用^[20]。

4 总 结

皮肤损伤及修复是临床工作者面临的重大难题，自体皮肤移植因供体不足而受限，而异体皮肤移植则面临免疫排斥反应等问题。利用组织工程技术制作组织工程皮肤因而成为有效的解决途径。随着种子细胞和支架材料等的不断完善，组织工程皮肤的基础研究将更加丰富^[21]。皮肤组织库规范化保存皮肤辅料及表皮替代物，建设和管理标准化的皮肤组织库是各烧伤治疗单位的责任及使命，皮肤移植及皮肤组织库的发展前景将更加广阔。

参考文献

- [1] 王君,李海红,付小兵,等.创伤条件下骨髓细胞向皮肤软组织细胞分化的研究进展[J].中华危重病急救医学,2006,18(1): 58-61.
- [2] 王强,郭全民.中国康复医学模式的思考[J].继续医学教育,2006,20(33): 21-23.
- [3] 张金明,赵悌尊.国际社区康复发展趋势及对我国社区康复工作的思考[J].中国康复理论与实践,2011,17(2): 184-186.
- [4] Gaucher S, Khaznadar Z, Gourevitch JC, et al. Skin donors and human skin allografts: evaluation of an 11-year practice and discard in a referral tissue bank [J]. Cell Tissue Bank, 2016, 17(1): 9-11.
- [5] 李曾慧平,林国徽,刘颂文.烧伤康复及增生性瘢痕处理之科研发展[J].中国康复医学杂志,2010,25(1): 89-92.
- [6] Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine [J]. Psychodyn, 2012, 40(3): 377-396.
- [7] Serghiou M, Cowan A, Whitehead C. Rehabilitation after a burn injury [J]. Clin Plast Surg, 2009, 4(4): 675-686.
- [8] Falder S, Browne A, Edgar D. Core outcomes for adult burn survivors: a clinical overview [J]. Burns, 2009, 5(5): 618-641.
- [9] 谢卫国.烧伤康复与重回社会:中国烧伤外科的新挑战[J].中华烧伤杂志,2010,26(6): 407-410.
- [10] 郝文丽,张平,吴训伟.组织工程皮肤的现状和展望[J].北京生物医学工程,2016,35(1): 94-99.
- [11] 朱希山,曾丽芬,赵春华.组织工程化人工皮肤研究的新进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(6): 1145-1148.
- [12] Luo G, Peng Y, Yuan Z, et al. Inhalation injury in southwest China—the evolution of care [J]. Burns, 2010, 4(4): 506-510.
- [13] Chen J, Li-Tsang CW, Yan H, et al. A survey on the current status of burn rehabilitation services in China [J]. Burns, 2013, 2(2): 269-278.
- [14] 敖铭,吴军,陈建.2014年我国烧伤康复发展状况调查报告[J].中华烧伤杂志,2017,33(5): 260-266.
- [15] 胡大海,王洪涛,王耘川,等.组织工程皮肤研究现状[J].创伤与危重病医学,2013,10(1): 13-16.
- [16] 王晓静,王国伟,惠光艳,等.组织工程化皮肤:从形态和功能安全替代的前景[J].中国组织工程研究,2017,21(16): 2600-2605.
- [17] 施恩,刘英芹.组织工程皮肤及其附属器再生修复机制与生物学行为的研究进展[J].中国保健营养,2017,27(13): 93-95.
- [18] 张勇杰.组织工程皮肤产业化与临床应用[C].第六届全国组织工程与再生医学大会论文集.2013: 90-91.
- [19] 赵林,谢艳招,陈文明,等.基于蚕丝蛋白的医用仿生材料[J].海峡药学,2010,22(12): 12-15.
- [20] Caroline, De Bie. Genzyme: 15 years of cell and gene therapy research [J]. Regen Med, 2007, 2(1): 95-97.
- [21] 吴军,陈建.关注患者生存质量展望烧伤康复未来[J].中华烧伤杂志,2013,(2): 119-121.

(收稿日期: 2017-08-25)

梁昭,毕博文,王政禄.皮肤移植术及皮肤组织库的发展现状[J/CD].实用器官移植电子杂志,2017,5(6): 473-475.