

胶原蛋白材料在烧伤创面修复中的研究进展

段睿¹, 李毅^{2*}, 史国宁¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

胶原蛋白作为一种生物高分子, 具有较大的亲和力、较弱的抗原性、良好的生物相容性和生物降解安全性, 可降解吸收、黏着力好且具有低免疫原性。它可以促进成纤维细胞、血管内皮细胞的分化并形成基质, 激活巨噬细胞的吞噬功能, 提高机体的免疫活性, 降低创面被感染的机会。目前, 在创伤、烧伤等创面愈合及修复中用途广泛。本文就胶原蛋白材料在烧伤创面修复中的相关研究进展作一综述。

关键词

胶原蛋白材料, 烧伤, 创面修复

Research Progress of Collagen Material in Burn Wound Repair

Rui Duan¹, Yi Li^{2*}, Guoning Shi¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Collagen, as a biopolymer, has high affinity, weak antigenicity, good biocompatibility, biodegradation safety, degradable absorption, good adhesion and low immunogenicity. It can promote the differentiation of fibroblasts and vascular endothelial cells and form matrix, activate the phagocytosis of macrophages, improve the immune activity of the body, and reduce the chance of wound infection. At present, it is widely used in wound healing and repair. This article reviews the research progress of collagen materials in the repair of burn wounds.

*通讯作者。

Keywords

Collagen Material, Burn, Wound Repair

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

胶原蛋白作为一种生物高分子, 动物结缔组织中的主要成分, 是哺乳动物体内含量最高、分布最广的功能性蛋白。其种类繁多, 常见类型为 I 型、II 型、III 型和 IV 型。其中, I 型胶原蛋白主要分布在皮肤、肌腱等组织, 占全部胶原蛋白含量的 80%~90%左右, 在医学领域上的应用最为广泛。胶原蛋白对皮肤表面的蛋白质分子具有较大的亲和力、较弱的抗原性、良好的生物相容性和生物降解安全性, 可降解吸收、黏着力好且具有低免疫原性。同时, 胶原蛋白不但对细胞起支撑和铆定作用, 还为细胞的生长提供适宜的环境, 参与细胞的迁移、分化与增殖等行为[1]。胶原的天然结构中稳定的肽键和 H 螺旋结构有利于胶原形成稳定的机械性能、高强度的力学性能, 并且胶原蛋白通过赖氨酸侧链氨基等促进血小板凝聚, 发挥止血功能。此外, 胶原蛋白的抗原性低, 可降解性好, 有利于细胞的粘附、生长[2]。它可以促进成纤维细胞、血管内皮细胞的分化并形成基质, 激活巨噬细胞的吞噬功能, 提高肌体的免疫活性, 降低创面被感染的机会。

胶原蛋白最主要的功能是起支撑作用, 用以形成细胞外支架, 维持所在组织和器官的形态完整。其次是束缚细胞, 影响其游走、异化和生物合成等功能[3]。研究表明, 早期阶段, 胶原蛋白可促进血小板凝聚, 引起血液凝固[4] [5]。胶原蛋白肽具有许多生理调节功能, 包括调解人体免疫力[6]、抗氧化、抗肿瘤、降血压(即血管紧张素转换酶——ACE 活性抑制)、抑制血小板凝集等[7] [8]。

皮肤不仅是人体最大的器官, 也是人体最外层的组织, 极易受到不同原因和程度的损伤。烧伤是一种由热力、化学物质、电流及放射线所引起的外伤性疾病。大量临床和病理观察资料表明: 较严重的烧伤不仅引起皮肤或其深层组织的损伤, 而且机体的各个内脏和系统还可出现相当明显的功能、代谢和形态变化, 并影响甚至决定着烧伤的临床发展过程及预后[9]。

烧伤后, 由于热力损伤及损伤感染等应激因素造成组织缺血缺氧, 烧伤毒素、炎症细胞及炎性介质、单核-巨噬细胞系统、血管活性因子、氧自由基及多种因素共同参与血管内皮屏障结构损伤和功能破坏[10]。皮肤屏障功能破坏后引起大量水电解质流失、酸碱比例失调, 同时肠道的三大屏障功能(机械、生物、免疫)也遭到破坏, 加上机体内环境紊乱、低血容量造成各脏器低灌注损伤、过量自由基的产生、各种炎性介质的释放加剧了全身病理生理改变, 使病情更趋于严重。因此, 烧伤后加速创面愈合、预防感染、减少并发症以降低病死率显得尤为重要[11]。

胶原蛋白主要来源于动物组织的分离和纯化, 其作为生物敷料覆盖在烧伤患者的创面上, 可促进表皮细胞的移入与生长, 利于创面的愈合, 可大幅缩短愈合的时间, 提高烧伤患者的存活能力。目前, 胶原蛋白冻干海绵、胶原蛋白水凝胶和胶原人工皮肤是目前该类敷料常见的使用形式。

胶原蛋白海绵作为天然的生物材料, 本身无毒性, 其降解产物可被机体吸收, 不对机体产生伤害[12]。其用于医用创面敷料具有以下优点: 1) 具有类似真皮的形态结构, 透水透气性好; 2) 低抗原性, 生物相容性好, 可较长时间地用于创面覆盖; 3) 具有网状的多孔结构, 能为创面表皮细胞的迁移、增殖铺垫支架, 有利于细胞的增生与修复, 加速创面的愈合; 4) 胶原蛋白海绵是成纤维细胞、血管内皮细胞等的促

生长因子,它能促使毛细血管形成加速肉芽组织生长为组织的生长提供的丰富的营养物质[13][14]。经临床应用、组织病理检查认为胶原蛋白海绵对烧伤创面修复及愈合、加速肉芽组织的生长、促进慢性溃疡和压疮创面生长等方面均有显著的作用[15]。

水凝胶是介于液体与固体之间的特殊形态,性状柔软如同橡胶,能允许不同大小的分子在系统内和系统外扩散,可作为药物输送系统[16],负载抗菌物质的水凝胶可提升敷料的抗菌能力。水凝胶形态的创面修复材通常具有良好的生物降解性和组织粘附性,具有良好的保湿和吸收渗液的功能,是多种天然高分子创面敷料可靠的作用形式。传统水凝胶主要通过物理交联和化学交联两种方式制备。物理交联主要指分子间通过氢键、库仑力、配位键及物理缠结等形成水凝胶,化学交联是指高分子链段间通过加入交联剂,利用化合物发生加成、缩合等化学反应,从而得到牢固的水凝胶网络。常见的化学交联剂有戊二酸、京尼平、己二醇二缩水甘油醚等,制备过程中存在许多化学合成类聚合物,易残留有毒物质,其毒性和生物相容性难以保证[17]。因此使用天然高分子材料来制备水凝胶敷料,成为现在研究的主要方向。据相关研究,水凝胶敷料具有消除伤口炎症,防止创面黏连,抑制瘢痕生成,缩短愈合周期的优良特性,是一种理想的创面敷料[18]。

活性人工皮肤(human skin equivalent HSE, living skin equivalent LSE)是采用现代技术制备的具有生理活性的人体皮肤的代用品。目前研制的人工皮肤,一般是移植有活性细胞的人工材料,敷在伤口处不仅能被机体吸收,而且可与人体新生皮肤一起生长,有移植皮肤的功能,是一种皮肤代用品[19]。从实用角度来看,目前皮肤代用品分为暂时或永久两种。暂时性代用品提供伤口暂时的生理性覆盖,具有避免机械损伤、防止细菌入侵、阻止水分丢失和蒸发的作用。永久性皮肤代用品分为:表皮膜、真皮类似物(如 Integra 人工真皮)、复合皮代用品。使用人工皮肤有几个好处:1) 作为供区敷料,有利于减轻疼痛,促进创面伤口上皮化;2) 在切削痂手术后,为深 II 度和 III 度烧伤创面提供暂时性的生物覆盖物;3) 对可疑创面进行实验性移植[20]。

综上所述,随着化学工程技术、生物工程技术、组织工程技术的进步以及科研工作者的探索,对于胶原蛋白材料的应用将更加广阔,并将更进一步拓宽胶原蛋白在医疗领域的应用前景。

参考文献

- [1] 李毅, 吴晓伟, 王洪瑾. 胶原蛋白材料在慢性创面修复中的应用研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(2): 193-195.
- [2] 曲亚运. 生物材料表面吸附蛋白质介导细胞粘附和生长的生物学信号通路研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2015.
- [3] 郭爱华, 柳大烈, 赵嫚. 胚胎无瘢痕愈合的调控机制研究: (II)胎儿皮肤成纤维细胞体外合成胶原的实验研究[J]. 中国临床康复, 2002, 6(2): 212-213.
- [4] Manon-Jensen, T., Kjeld, N.G. and Karsdal, M.A. (2016) Collagen-Mediated Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **14**, 438-448. <https://doi.org/10.1111/jth.13249>
- [5] Böhm, S., Strau, C., Stoiber, S., et al. (2017) Impact of Source and Manufacturing of Collagen Matrices on Fibroblast Cell Growth and Platelet Aggregation. *Materials*, **10**, 1086. <https://doi.org/10.3390/ma10091086>
- [6] Rozenn, R.P. and Alaln, V.W. (2003) Secretagogue Activities in Cod (*Gadus morhua*) and Shrimp (*Penaeus aztecus*) Extracts and Alcalase Hydrolysates Determined in AR4-2J Pancreatic Tumour Cells. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry & Molecular Biology*, **134**, 669-679. [https://doi.org/10.1016/S1096-4959\(03\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S1096-4959(03)00026-5)
- [7] Fahmi, A., Morimura, S., Guo, H.C., et al. (2004) Production of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptides from Sea Bream Scales. *Process Biochemistry*, **39**, 1195-1200. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00223-1](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00223-1)
- [8] Byun, H.G. and Kim, S.K. (2001) Purification and Characterization of Angiotensin I Converting (ACE) Inhibitory Peptides from Enzyme Alaska Pollack Skin. *Process Biochemistry*, **36**, 1155-1162. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(00\)00297-1](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(00)00297-1)
- [9] 杨宗城. 烧伤治疗学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

-
- [10] 戴跃龙, 胡森, 窦永起. 烧伤早期血管内皮屏障损伤机制与保护药物的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2016, 17(4): 248-250.
- [11] 王宏宇, 刘玲英, 巴特. 间充质干细胞在烧伤创面修复中的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2020, 15(6): 495-498.
- [12] 刘杰, 崔雪梅, 张燕, 赵梅兰, 谷庆阳, 吴小红, 徐龙河, 杨颖颀, 于淑贤, 王德文. 利用不同支架材料构建人工真皮的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2003(2): 104-107.
- [13] Kanatani, I., Kanematsu, A., *et al.* (2007) Fabrication of an Optimal Urethral Graft Using Collagen-Sponge Tubes Reinforced with Copoly(L-lactide/epsilon-caprolactone) Fabric. *Tissue Engineering*, **13**, 2933-2940. <https://doi.org/10.1089/ten.2007.0052>
- [14] 黄沙, 金岩, 邓天政, 等. 复合缓释微球的胶原膜促创面愈合的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(2): 161-164.
- [15] 陈晓东, 袁即山, 祁少海, 谢举临, 潘姝, 徐盈斌, 张涛, 利天增. 胶原蛋白海绵在多种创面修复中的应用[J]. 中国临床康复, 2004(32): 7200-7201+7353.
- [16] Gupta, P., Vermani, K. and Garg, S. (2002) Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery. *Drug Discovery Today*, **7**, 569-579. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02255-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02255-9)
- [17] 李艳丽. 生物高分子水凝胶的制备与表征[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2016.
- [18] 宋文山, 王园园, 杜芬, 于德君, 代元坤, 李八方. 鱼皮胶原蛋白-壳聚糖复合海藻酸盐水凝胶敷料对烧烫伤创面的促愈合作用[J]. 中国海洋药物, 2019, 38(3): 1-6.
- [19] 谈敏, 李临生. 敷料与人工皮肤技术研究进展[J]. 化学通报, 2000, 63(11): 7-12+6.
- [20] 张青华. 人工皮肤用创伤敷料的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2007.