

人造皮肤

撰文 孙伟

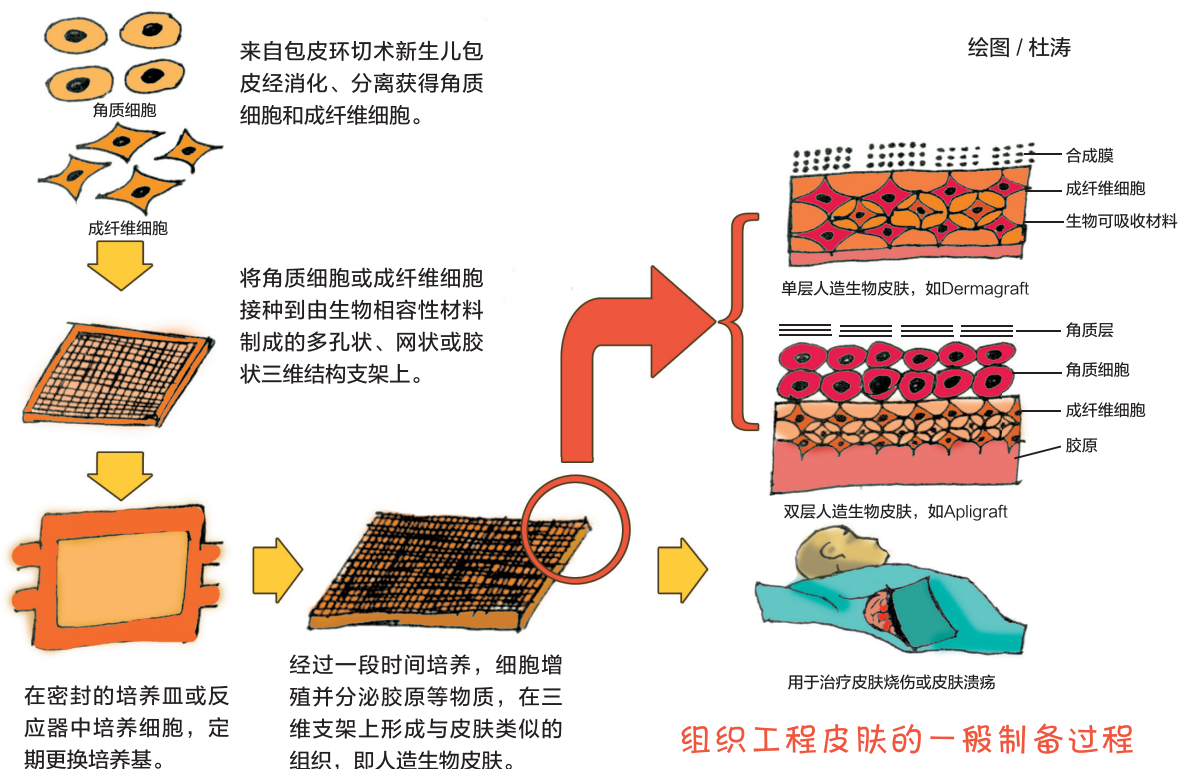


皮肤可以让我们保持体内的水分平衡,而且它也是抵抗外界细菌的一道屏障。如果没有皮肤的保护,重度烧伤者会出现严重脱水,一些危及生命的细菌趁机还会来捣乱。怎么办呢?将健康皮肤移植到受伤区域是解决这一难题的有效方法,但是,可供移植的健康皮肤从何而来呢?

起初,皮肤移植的方式是“拆东墙,补西墙”,即把患者身上健康的皮肤取下来移植到烧伤部位,但这种方法会引起新的伤疤。而且,如果是大面积的烧伤,其正常皮肤所剩无几,那真是“都是洞,砖不够”了。另外,人们也曾经使用尸源性皮肤或猪等异种动物皮肤作为伤口的临时覆


盖物,但是常常会发生移植排斥反应。在这种状况下,人造皮肤的研究应运而生。人造皮肤是利用工程学和细胞生物学的原理和方法,在体外人工研制的皮肤代用品,用来修复、替代缺损的皮肤组织。

人造皮肤由人工合成,可以极大地提高重度烧伤者的存活



率。第一块人工合成皮肤是由白克和亚诺斯发明的，白克是马萨诸塞总医院外伤科的负责人，亚诺斯是麻省理工学院的化学教授。白克在他的职业生涯中见到过许许多多烧伤患者，他也一直努力寻找一种人类皮肤的替代品，并且这种替代品可以避免感染和脱水的威胁。亚诺斯一直从事胶原蛋白的研究，这是一种在人类皮肤中发现的蛋白质。两人人从20世纪70年代开始合作，他们发现了胶原蛋白纤维和长链糖分子可以互相结合形成多孔性材料。这种材料与皮肤相似，如果放置在实验动物的伤口之上，似乎可以促进其周围新生皮肤细胞的生长。随后，这两位科学家利用鲨鱼软骨和来自牛皮中的胶原蛋白为原料发明了一种人造皮肤。这种皮肤包含两层，内层为用戊二醛交联的胶原——软骨素材料，外层覆以硅胶膜。在继续的实验研究中，他们发现这种人造皮肤可以作为新生皮肤组织和血管组织借以生长的框架，虽然这些新生细胞还不能生长出真皮中通常具有的毛囊或汗腺。随着新生皮肤的生长，人造皮肤中的牛皮和鲨鱼软骨等物质开始降解，并被机体吸收。在1981年，白克和亚诺斯第一次将其发明的人造皮肤用于临床，患者是一位身体一半面积被烧伤的女士。剥离掉烧伤的皮肤之后，白克应用了一层人造皮肤，并且，在条件允许的情况下，将患者的未烧伤皮肤移植到烧伤部位。三星期过后，

- 

1. 医生首先移除伤口周围的死亡或者非健康皮肤，这一操作称为扩创术。然后，他们用无菌盐溶液清洗伤口，这可以让真皮移植的表面保持清洁。
- 

2. 真皮移植产品首先要解冻，漂洗，然后切割成与伤口大小相当的尺寸。
- 

3. 真皮被移植到伤口上，并用另一种敷料进行覆盖，以便保护伤口并保证伤口的清洁。
- 

4. 一旦真皮和保护敷料移植到指定位置，医生会告知如何护理伤口，包括如何更换敷料，何时以及如何确保伤口不受外力压迫，从而加快伤口愈合速度。

DermaGraft人造皮肤的移植过程示意图

这位女性患者新生皮肤的生长速度惊人，并且颜色与未烧伤皮肤一样。在此基础上的改进产品称为integra人造皮肤，它不仅起着临时性替代功能，并且可以刺激毛细血管、成纤维细胞和巨噬细胞等逐渐从伤口向人造皮肤内生长。白克的研究不仅救活了许多烧伤的病人，也开创了烫伤医学的新时代。

与此同时，在临近的哈佛大

学，霍华德·格林开始无菌条件下培养人类皮肤细胞，并且利用一小块人类皮肤培养出一整块人类表皮细胞。然而，当将培养后的皮肤置于伤口之上时，出现了免疫系统的排斥反应。格林随后开始与麻省理工学院的尤金·贝尔进行合作，贝尔建立了一个研究小组，专门研究器官形成。这个研究小组的目标是生产出包括表皮层的人造皮肤，从而解决排斥反



应的问题。他们利用纯化牛胶原蛋白，并将男婴的包皮作为“种子”置于其中，从而开发出一种称为移植皮肤的活皮肤。这一层结构的顶部是培养人类皮肤细胞的表皮层。这种人造皮肤要培养到10×20厘米的大小，以便在手术过程中可以进行缝合和固定。在临床试验中没有发现排异反应，医院试验包括烧伤者，肿瘤手术后需要皮肤移植的患者以及慢性不愈合伤口患者。在1998年，这种多层的组织修饰皮肤取得了注册商标Apligraf，并得到了FDA的无条件推荐，用于治疗静脉腿溃疡，这也是FDA认证并推荐的第一种人工生产的活组织。Apligraf在临床上的表现类似于自体皮肤移植，可以很好地愈合伤口并且迅速在其内部生成血

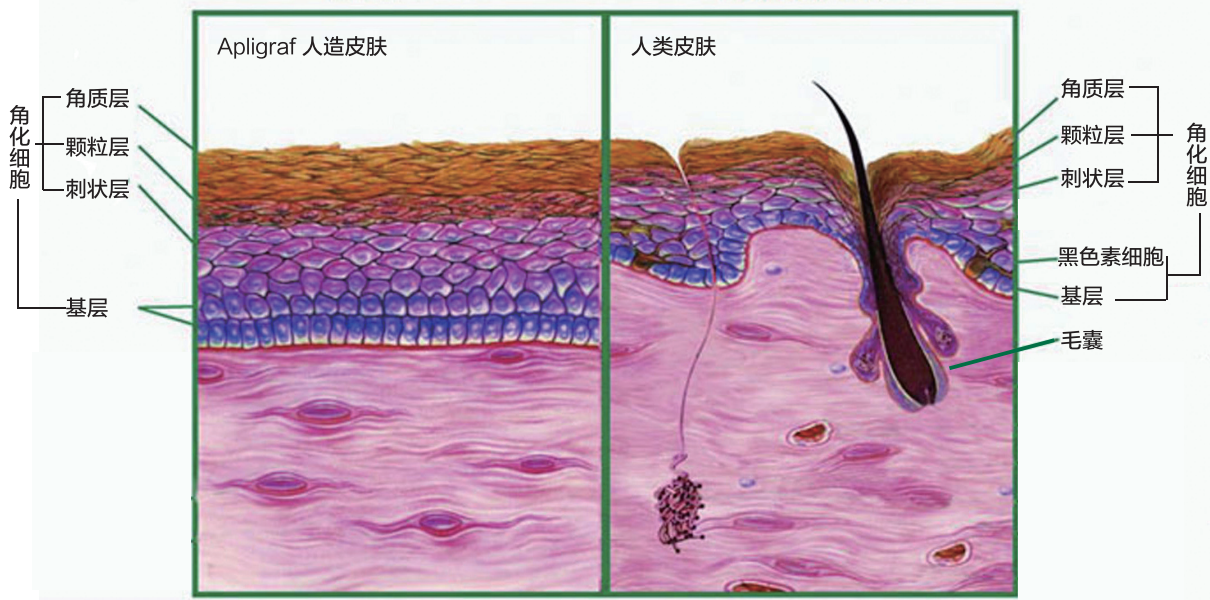
管。其形态、生化及代谢特征与人体皮肤相似，几乎没有免疫原性，不会发生免疫排斥反应。

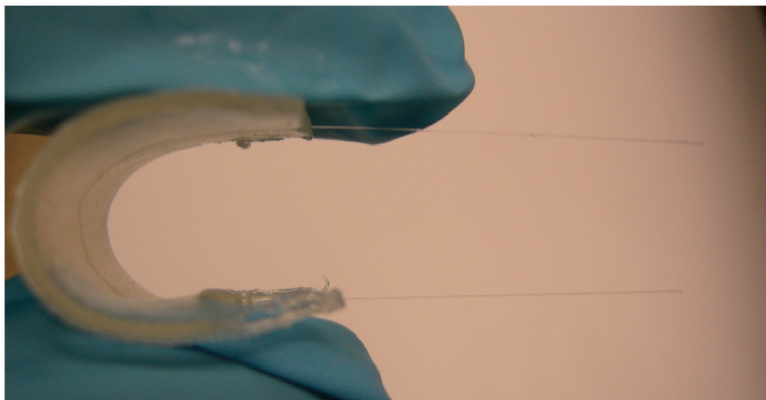
另一家位于加利福尼亚的公司，利用类似的方法生产出了一种被称为Dermagraft的产品，即利用一块包皮生产了250 000平方英尺的人造皮肤。他们利用85名烧伤患者为研究对象，利用临时皮肤作为研究材料，直到永久性皮肤移植可以完成为止。这也将手术的工作量减轻不少，患者在医院接受治疗的时间也大大缩短。Hy-Gene公司位于新泽西州，对患者自体皮肤细胞进行克隆，生产出大约10层厚的表皮。在三个星期之内，一小块克隆皮肤足够可以生长到覆盖整个人体从头到脚的面积。这种产品已经获得专利，并在1997年10月

进行临床试验。另一家公司叫做Integra生命科学公司，没有对皮肤进行克隆，但是，利用胶原蛋白和鲨鱼软骨生产出了一种多孔性母体，针对人体不同的部位具有适当的吸收速度。这种类似晶格结构中的环境可以“诱导”机体生长出替代组织。

在过去的几十年中，利用胶原蛋白支架生产的人造皮肤，让人造皮肤具有一定结构和弹性，这项技术让烧伤者的存活几率大大提高。将这种大面积的弹性网眼结构置于伤口表面可以促进新生真皮和皮肤底层的生长，这些组织在通常情况下不会重新生长。外科医生可以将患者身体上小片的表皮移植到皮肤的最表层，使之可以在新生真皮上生长和扩展。

Apligraf人造皮肤和健康人体皮肤的结构图





基于柔韧的光学触觉传感器为基础合成的人造皮肤。

科学家开始研究将胶原蛋白支架接种在皮肤细胞上,以帮助皮肤生长,而不再是将表皮移植到新生皮肤上。科学家首先在胶原蛋白支架上培养表皮细胞,然后移植整张皮肤。来自辛辛那提大学的史蒂文·博伊斯发现了一种试验方法,将患者自体的皮肤细胞进行活组织切片,然后在培养基中培养。于是,连接在胶原蛋白支架上的细胞形成了一种类似皮肤的结构,相比原始活组织切片扩增了100倍。

近些年来,国内人工皮肤的研究与开发取得了许多进展,如转基因猪皮、全层皮肤、3D-SC人工皮肤以及丝素蛋白人工皮肤等新的人工皮肤材料相继研究成功。

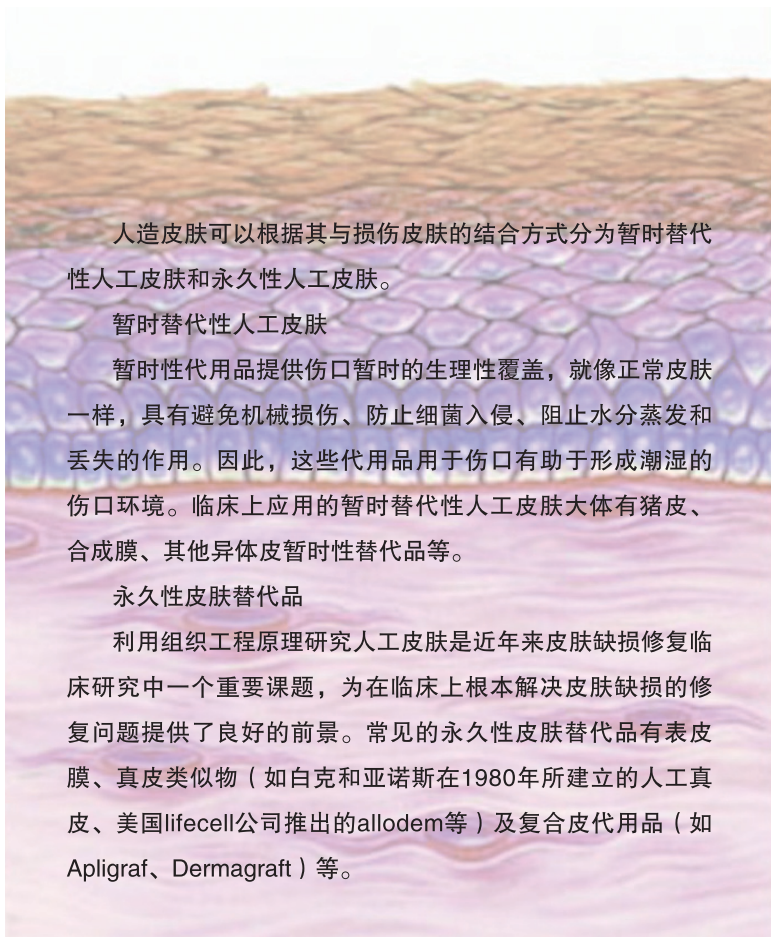
现在存在的主要问题之一就是人造皮肤容易发生感染。血管组织和新生真皮建立连接需要一个或者两个星期的时间,血管组织中携带着免疫系统的抗感染机制。“如果没有血管组织,细菌就可以生长并引发感染,并可以破坏移植组织,将伤口再次打开。”

麻省理工学院的亚诺斯如此说。当前,医生们必须不间断地用抗菌绷带包裹患者伤口。

目前,圣地兄弟会儿童医院

的多萝西研究小组正在利用基因修饰的方法试图培养出与正常皮肤一样的人造皮肤。他希望培养出能分化出可以出汗,生长毛发和色素的皮肤细胞。不过,他还认为,经过基因修饰的细胞距离临床应用还有很长一段路要走。皮肤细胞的抗菌特性要在真实伤口的复杂环境下进行试验,通常情况要面对很多不同种类细菌的侵扰。研究人员现在计划利用动物模型进行试验。■

(责编 桑新华)



人造皮肤可以根据其与损伤皮肤的结合方式分为暂时替代性人工皮肤和永久性人工皮肤。

暂时替代性人工皮肤

暂时性代用品提供伤口暂时的生理性覆盖,就像正常皮肤一样,具有避免机械损伤、防止细菌入侵、阻止水分蒸发和丢失的作用。因此,这些代用品用于伤口有助于形成潮湿的伤口环境。临床上应用的暂时替代性人工皮肤大体有猪皮、合成膜、其他异体皮暂时性替代品等。

永久性皮肤替代品

利用组织工程原理研究人工皮肤是近年来皮肤缺损修复临床研究中一个重要课题,为在临床上根本解决皮肤缺损的修复问题提供了良好的前景。常见的永久性皮肤替代品有表皮膜、真皮类似物(如白克和亚诺斯在1980年所建立的人工真皮、美国lifecell公司推出的allodem等)及复合皮代用品(如Apligraf、Dermagraft)等。