

脱细胞真皮基质在口腔医学领域中的应用进展

高扬*综述 王景云审校

(吉林大学口腔医学院修复科 吉林 长春 130041)

[中图分类号] R782 [文献标识码] A [文章编号] 1671—7651(2006)02—0214—03

脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix, ADM)是近几年国外兴起的一种真皮替代物,1995年 Liversy 等^[1]首先报告制成脱细胞真皮, Wainwright^[2]用人的皮肤制成脱细胞真皮。它是异体皮经特殊处理,去除其细胞成分后得到的一种真皮替代品,它能与创面良好结合,促进周围正常组织中的成纤维细胞长入,成为永久性的真皮替代物。近年来脱细胞真皮基质不但受到烧伤与整形外科的重视,同时也在口腔医学领域中得到广泛应用。为此,现就其生物学特性及其在口腔医学领域中的应用进展做一综述。

1 ADM 的生物学特性

ADM 经过多步骤的脱细胞处理,已脱去真皮中包括附件上皮细胞、朗格罕氏细胞和微血管内皮细胞等细胞成分和可溶性蛋白,保留了完整的外观形态和组织结构。此时,其成分主要包括胶原、弹性原、蛋白多糖及糖胺多糖等不溶性基质成分。具有免疫原性的表皮细胞包括具有高度增殖能力的角朊细胞和朗格罕氏细胞,在 ADM 的制备过程中通过去除表皮而排除了角朊细胞和朗格罕氏细胞。对成纤维细胞的抗原性进行研究,认为成纤维细胞不含 MHC II 类抗原。同时不能刺激静止性 T 淋巴细胞产生第 II 信号白介素 2,所以不能诱导静止性 T 淋巴细胞增殖,故成纤维细胞不引起受体发生排斥反应。ADM 去除了真皮中所有的细胞,仅保留了非细胞成分,主要包括细胞外基质蛋白和胶原。这两种成分已被证实无明显的免疫原性。因此,从理论上讲 ADM 无明显的免疫原性,这一点已经通过临床实验和动物实验得到证实。

ADM 中最基本的结构是胶原,它以支架形式为细胞和其它细胞外基质成分提供结合部位,细胞和细胞外基质相互依存、相互作用,才能使细胞维持正常形态、代谢、增殖、分化、迁移和信号传递。ADM 比含细胞真皮更有利于宿主细胞的浸润,而且不对宿主细胞诱发毒性反应^[1]。ADM 中保留了基底膜复合物,形成基底膜与真皮两个面,真皮面有利于 ADM 的快速血管化,其血管化后会出现不同程度的吸收,从无吸收^[3,4]到明显吸收多在 15%~20% 之间^[2-6],发生在术后 4~6 周内。它的吸收少能与 ADM 受区组织血运差,

ADM 暴露、脱水、干燥、活动、轻度的慢性感染有关。基底膜面可为上皮细胞的移行和定植提供一个天然平面,有利于 ADM 的上皮化^[2,7]。

ADM 具有良好的柔韧性,易于修剪、切割、重叠、搓成卷状,也可制成微粒状进行皮内或皮下注射^[8],均可见到成纤维细胞的移入及胶原的沉积。ADM 对代谢的要求很低^[9]。ADM 的无细胞特性大大减少了炎症反应的可能性,ADM 移植后抗体将其视为自体组织,逐渐将其改建为与自体组织相似的组织。

2 在口腔医学领域的临床及实验应用研究

2.1 颌面部软组织缺损的修复和整形

2.1.1 颌面部软组织缺损的修复 ADM 具有自体组织和异体组织移植的双重特性。早期应用 ADM 填充成人面部软组织缺损^[10],随后推广至儿童^[9],包括鼻部、下颌部、鼻唇沟、口角、颊部、颞部等,涉及软组织凹陷性畸形、发育不良、组织萎缩及骨性隆起不足等,无感染、吸收及 ADM 脱出等严重并发症,特别适合于儿童患者。

2.1.2 腭裂 ADM 可成功用于大型腭裂患者缺损修复。大型腭裂患者修复术后常常发生腭部穿孔。然而,应用 ADM 术后未见腭部穿孔发生,也无移植排斥和大量瘢痕形成,并在修复腭部穿孔的病例中也显示很好的应用前景。

2.1.3 隆唇 将 ADM 制成卷状,移植于红唇粘膜下和口轮匝肌之间,使唇部组织量增加,红唇粘膜外露增多。随访 3~12 个月唇部活动自然,效果满意。早期唇部有硬化感,3 个月后消失,术后 4~6 周内 ADM 有吸收,以后趋于稳定^[6]。Sefafani 等^[11]将微粉化的 ADM 注射到萎缩的唇部皮下来矫治老年性唇萎缩,术后观察,使用微粉化的 ADM (cymetra) 的患者在美学的评价方面效果优于使用戊二醛交联的胶原患者。

2.2 各种原因引起的口腔粘膜缺损 ADM 可以与口腔基底组织和口腔粘膜较好的结合,口腔粘膜上皮细胞可以沿脱细胞真皮基质支架爬行,最终脱细胞真皮基质被替代并口腔粘膜上皮化。法永红等^[12]采用异体脱细胞真皮基质修复口腔粘膜组织缺损患者 46 例,并对修复后创面情况和组织病理进行观察。所有口腔粘膜创面愈合良好,无 1 例出现排斥反应。经 4~6 个月后组织学观察,异体脱细胞真皮基质处所生成的组织与正常粘膜组织不易区分。

2.3 牙周手术治疗 Mary 等^[13]选取口内 2 处牙龈退缩 ≥

作者简介 高扬(1980~),女,吉林长春人,在读硕士研究生,主要从事口腔修复学临床及基础的研究工作。

*通讯作者 高扬,电话:(0431)8796018

2 mm 的 22 名患者应用皮下组织移植技术进行修复,手工平整暴露的牙根面,然后随机分组,采用大小适合的 ADM 或 CT(腭部结缔组织)组织瓣,固定于暴露的根面并用冠向组织瓣缝合覆盖,术后 6 周对比 ADM 组美学修复效果优于 CT 组,研究显示,ADM 能有效替代自体结缔组织覆盖修复牙龈退缩。

2.4 预防 Frey's 综合征 Govindaraj 等^[14]将 64 例腮腺浅叶切除患者随机分为 2 组,将实验组患者在皮肤和剩余的腮腺组织间放置脱细胞真皮,然后在两组分别选出 15 例患者,用碘-淀粉试验进行检测,结果对照组有 6 例出现 Frey's 综合征,实验组无 1 例出现该综合征,但水肿和切口感染等并发症高于对照组。Sinha 等^[15]在 10 例患者中应用了 ADM 作为植入物屏障预防腮腺切除后 Frey's 综合征,无 1 例植入物外排,术后 1 年用碘-淀粉试验检测,仅有 2 例出现阳性,与对照组比较差异有显著性。结果显示减少 Frey's 综合征的发生率同时并改善了外观,但术后植入物的吸收及术后软组织维持的远期效果有待于样本的长期研究。研究者认为脱细胞真皮基质可以有效的预防 Frey's 综合征^[16]。

2.5 眼部、耳、鼻、咽喉修复手术

2.5.1 眼部修复手术 ADM 具有良好的柔韧性,可以修复睑板缺损。基底膜是上皮细胞移行的天然物质,有利于结合膜上皮在表面上生长。光滑的基底膜面不会造成角膜的磨损。当 ADM 与结合膜里连成一体时,ADM 便与周围组织无明显差异^[7]。Shorr 等^[17]研究了 ADM 在眼科应用的安全性,通过对 63 例连续应用 ADM 的患者追踪调查,发现使用患者的疾病均得到了改善,且未发现与 ADM 有关的并发症。据此,Shorr 认为 ADM 是一种无毒性、低免疫源性的三维支架,可以安全的应用于矫正各种眼部畸形,且临床观察效果良好。

2.5.2 鼓膜修补手术 ADM 可用于鼓膜穿孔的修复,以栗鼠为实验动物,一期手术制作双侧鼓膜穿孔模型,3~4 周后行鼓膜穿孔修复术,将穿孔边缘去表皮,分别以自体筋膜和 ADM(厚约 0.127 mm)修复,结果 ADM 中血管长入,不透明,可产生于筋膜移植相同的存活率和术后效果,是理想的鼓膜代用品^[18]。Jr Benecke 将 ADM 用于连续的 20 例鼓膜穿孔的患者,同时以 20 例应用颞肌筋膜修补的患者作为对照,比较了术前和术后的气骨间差(air-bone gaps, ABC)两种材料治疗效果均很理想,残余听力损失之间未见统计学差异。Jr Benecke 认为 ADM 是一种理想的鼓膜修复材料,尤其适用于自体来源的修复材料不足时。在治疗过程中,ADM 作为空间支架诱导残余鼓膜通过爬行替代完成愈合。

2.5.3 矫正鼻畸形 外伤、骨折等多种原因可导致鼻畸形,整形外科医生尝试使用各种材料修复其畸形。Jackson 等对 15 例鼻脊不规则患者应用 ADM 实施了整形手术,经过两年的随访,所有患者的可见和触摸上的骨性畸形均得到良好的矫正。Cryskiewicz 等对 58 例患者实施了鼻轮廓整形手术,经过追踪观察,1 年后 ADM 相对稳定,轮廓改善良好,虽然在 1 年内有 45% 的患者发生了 ADM 部分吸收,但 Crysk-

iewicz 等认为这种吸收与填充量的不足和填充位置有关。有学者应用 ADM 通过内窥镜对 17 例前鼻甲穿孔的患者进行了修补术,其中 13 例的穿孔得到了完全修复,2 例发生了再次穿孔,2 例修补失败。

2.5.4 咽部成形术 在临床上,ADM 可以用于咽部成形术来矫正声门闭合不全等咽喉部的畸形。研究者应用 ADM 为 14 例喉癌患者进行咽喉次全切后的咽喉重建术,其中 10 位患者使用胸锁乳突肌复合 ADM 以加强强度,4 位患者单纯应用 ADM 修复,经过 3~20 个月的术后随访,对植入物的组织相容性,声门再狭窄情况及饮食和发音能力恢复情况进行了比较,结果 14 例患者均未发生植入物吸收和咽部再狭窄,10 例患者恢复正常饮食,所有的患者均恢复可理解发音,2 例患者术后形成了瘘管,结果显示 ADM 对修复咽部缺损重建其结构及功能有良好的效果。有学者尝试使用微粒化的 ADM,通过局部注射来修复声门闭合不全,其实施 14 例手术,平均注射量为 0.641 mL,12 例术后随访发现,在 4 周时患者的习惯性发音时值由 3.84 s 增加到 6.72 s,发音困难指数从 62.8 增进到 37.5,频闪观测仪发现其中 10 例患者的声门裂已完全闭合。在 8 周时,植入材料有部分吸收,但良好发音率仍保持 87.5%。

综上所述,ADM 作为新型的组织工程材料,在临床应用不过 10 年,但随着对其性质的了解的逐渐深入,其广泛应用于口腔医学、烧伤整形、神经外科、头颈外科等多学科领域,尤其是伴随组织工程和组织诱导再生的发展,许多新的用途逐渐被开发出来,例如 ADM 与骨诱导再生的原理结合,加速了骨创的愈合过程。我们相信,随着对 ADM 研究开发与临床应用的深入,ADM 会具有更广泛的应用价值。

参考文献

- [1] Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis [J]. *Transplant*, 1995, 60: 1-9
- [2] Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (Allo-derm) in the management of full-thickness burns [J]. *Burns*, 1995, 21: 243-248
- [3] Achauer BM, Vanderkam VM, Celikoz B, et al. Augmentation of facial soft-tissue defects with AlloDerm dermal graft [J]. *Ann Plast Surg*, 1998, 41: 503-507
- [4] Warren WL, Medary MB, Dureza CD, et al. Dural repair using acellular human dermis: experience with 200 cases; technique assessment [J]. *Neuro-surgery*, 2000, 46: 1391-1396
- [5] Rohrich RJ, Reagan BJ, Adams WP Jr, et al. Early results of vermilion lip augmentation using acellular allogeneic dermis: an adjunct in facial rejuvenation [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105: 409-416
- [6] Tobin HA, Karas ND. Lip augmentation using an aloderm graft [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998, 56: 722-727
- [7] Rubin PA, Fay AM, Remulla HD, et al. Ophthalmic plastic applications of acellular dermal allografts [J]. *Ophthalmology*, 1999, 106: 2091-2097
- [8] 王莹,张明利,王大为,等. 异种脱细胞真皮基质微粒注射填

- 究研究[J]. 中华整形外科杂志, 2003, 19(2): 132-133
- [9] Kriddel RWH, Foda H, Lande KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124: 73-78
- [10] Jones FR, Schwartz BM, Silverstein P. Use of nonimmunogenic acellular dermal allograft for soft tissue augmentation: a preliminary report [J]. Aesth Surg Q, 1996, 16: 196-202
- [11] Schafani AP, Romo T, Jacomo AA. Rejuvenation of the aging lip with an injectable acellular dermal graft (cymetra) [J]. Arch Facial Plast Surg, 2002, 4(4): 252-257
- [12] 法永红, 李志初, 蔡兴伟, 等. 异体软组织修复材料在口腔颌面部缺损中的应用[J]. 现代口腔医学杂志, 2004, 18(1): 67-68
- [13] Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA, Evans GH, et al. Clinical evaluation of acellular allograft dermis for the treatment of human gingival recession [J]. J Periodontol, 2001, 72(8): 998-1005
- [14] Govindaraj S, Cohen M, Gendon EM, et al. The use of acellular dermis in the prevention of Frey's syndrome [J]. Laryngoscope, 2001, 111(11PT1): 1993-1998
- [15] Sinha UK, Soudat D, Doherty CM, et al. Use of AlloDerm implant to prevent frey syndrome after parotidectomy [J]. Arch Facial Plast Surg, 2003, 5(1): 109-112
- [16] 周晓萍, 张蕴慧. 味觉出汗综合征的治疗与预防[J]. 口腔医学, 2005, 5(25): 314-315
- [17] Shorr N, Perry JD, Goldberg RA, et al. The safety and applications of acellular human dermal allograft in ophthalmic plastic and reconstructive surgery: A preliminary report [J]. Ophthalmol Plast Reconstr Surg, 2000, 16(3): 223-230
- [18] McFeely WJ Jr, Bojraj DI, Kartush JM. Tympanic membrane perforation repair using AlloDerm [J]. Otolaryngol. Head Neck Surg, 2000, 123(1Pt1): 17-21
- [收稿日期: 2005-05-24] (本文编辑 汪喻忠)

口腔黏膜多发性癌前病损 1 例

尹晓敏

(中南大学湘雅医院口腔科 湖南长沙 410078)

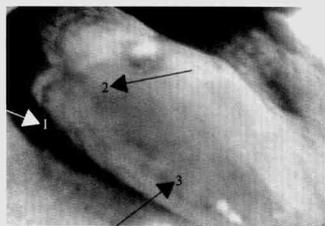
[中图分类号] R739.85 [文献标识码] B [文章编号] 1671-7651(2006)02-0216-01

口腔黏膜癌前病损如口腔白斑、口腔扁平苔藓、口腔红斑、口腔黏膜下纤维性变等同时发生称为多发性口腔癌前病损。临床上较为少见。现就中南大学湘雅医院收治的 1 例报告如下:

患者,男,58岁,因口腔黏膜不能进食刺激性食物 8年,舌头白色斑块 1年余,于 2005年8月26日就诊。患者 8年前进辛辣食物时口腔黏膜出现疼痛不适,遂自行避免进食该类食物,但未就诊及进行相应治疗,1年前发现右舌背出现一白色斑块,无明显疼痛不适。患者曾咀嚼槟榔 10年,已停食槟榔 1年;吸烟 30余年。

体检:张口度 3.0 cm,右侧舌背黏膜可见一白色斑块样损害,约 2 cm × 1.5 cm 大小,表面粗糙,见图 1,右侧舌缘、舌腹可见白色条纹状损害,其余舌背黏膜发白、舌乳头萎缩光滑、无舌苔,未见糜烂。软腭黏膜发白、呈条索状。双侧颊黏膜发白,未扪及条索状。切除右侧舌背、舌腹、右侧颊黏膜的病损组织,病理诊断分别为右侧舌背白斑、舌腹扁平苔藓、口腔黏膜下纤维性变。

湖南地区咀嚼槟榔的习惯盛行,故口腔黏膜下纤维性变发病率较其他地区高。临床上有口腔黏膜下纤维性变伴发



1: 口腔扁平苔藓; 2: 白斑; 3: 口腔黏膜下纤维性变

图 1 患者口腔病变情况

Fig. 1 Intraoral mucosal lesion

扁平苔藓的相关报道,但 3 种病损同时出现在一个患者口腔中极为少见。区域性癌化理论认为:槟榔的致癌成分亚硝基胺和烟草的致癌因子可以引起上呼吸道黏膜上皮同时发生基因缺失突变,使上皮易发生多发性病损。本例患者有多年的咀嚼槟榔和吸烟史,是口腔内同时出现白斑、扁平苔藓、口腔黏膜下纤维性变的主要原因。

[收稿日期: 2005-11-07]

(本文编辑 雷丽)

作者简介 尹晓敏(1969~),女,湖南人,硕士,主治医师,主要从事牙体牙髓病学的研究。