

· 综述：头颈肿瘤 ·

脱细胞异体真皮基质在耳鼻咽喉头颈外科的应用

王心涛 彭解人

【摘要】 脱细胞真皮基质 (acellular dermal allograft, ADM) 是最近几年兴起的一种真皮替代物, 已有学者在烧伤整形、耳鼻咽喉头颈外科、牙周病学、脑膜修补等多个学科领域进行实验研究并应用于临床修复。本文就其生物学特性及其在耳鼻咽喉头颈外科的应用现状作一综述。

【关键词】 皮肤移植 (Skin Transplantation); 修复 (Repair)

脱细胞真皮基质 (acellular dermal allograft, ADM) 就是将异体天然皮肤利用组织工程技术, 经过独特的加工处理方法将异体皮肤完整去除表皮, 并彻底清除真皮中所有的细胞成分的基础上完好的保留真皮的三维空间结构, 移植后可作为上皮细胞、成纤维细胞移行、新生血管形成的一个良好的支架。ADM 移植后不引起受体发生免疫排斥反应。在 1995 年由 Livesey 等^[1] 首先报道了 ADM 制备方法。同年美国的 Wainwright 等^[2] 首先将其应用于临床。目前在烧伤整形、耳鼻咽喉头颈外科、牙周病学、脑膜修补等多个学科领域进行实验研究并应用于临床修复^[3,4]。耳鼻咽喉头颈外科中已经有学者在鼓膜穿孔修复、鼻中隔穿孔修复、咽部缺损修复、气管造口术后疤痕修复、脑脊液鼻漏修复等领域中应用并得到了较好的临床治疗效果。

【脱细胞真皮基质 (ADM) 的生物学特性】

ADM 的实质是一种天然的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), ADM 的基本结构是胶原网架, 胶原分子的三股螺旋结构非常稳定, 不为一般蛋白酶水解, 但可为胶原酶水解, 胶原的降解较慢, 半寿期为数周至数年不等。异体皮产生的免疫反应主要作用于表皮细胞、真皮中的成纤维细胞、内皮细胞等细胞成分, 真皮的非细胞成分细胞外基质蛋白和胶原相对无免疫活性。ADM 作为一种异体真皮, 细胞成分、汗腺、皮脂腺及 I、II 型细胞相容性抗原已被完全清除, 不会诱发针对异体组织移植所产生的特异性细胞免疫反应 (即排异反应), 亦不会诱发非特异性异物反应^[5]。

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, 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。ADM 作为一种真皮替代物可为创面提供足够量的真皮组织, 从而减轻瘢痕的形成和挛缩。排列规则的胶原束和弹力纤维是真皮发挥正常功能所必需的结构, 肉芽组织和瘢痕组织正是以胶原排列紊乱和弹力纤维缺乏为特征, 瘢痕形成的量及挛缩程度与所植皮片中真皮的含量成正比。ADM 中细胞外基质结构完整, 可为组织细胞的再生提供一个良好的传达生物信息的支架, 细胞外基质蛋白可促进表皮细胞的附着和增生^[6]。自创面基底部移入 ADM 中的成纤维细胞具有产生成熟基质的能力^[2]。

ADM 具有良好的柔韧性, 易于修剪, 可以切割、重叠、搓成卷状, 亦可制成微粉状进行皮内或皮下注射, 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。ADM 血管化后会出现不同程度的吸收, 各家报道不一, 从无吸收^[7,8] 到明显吸收, 多在 15% ~ 20% 之间^[2,3,7] 发生在术后 4 ~ 6 周内。ADM 的吸收可能与受区组织血运差, ADM 暴露、脱水、干燥、活动、轻度的慢性感染有关。

ADM 的无细胞特性大大减少了炎症反应的可能性, 移植后机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。移植后 5 至 8 周新生的成纤维细胞便可合成自体胶原。当胶原的沉积与吸收达到动态平衡时, 植入物即可获得一个稳定的体积。影响这一动态平衡的因素有血管化过程, 受区局部活动度、压力、炎症反应和组织内的因素等。

【在耳鼻咽喉头颈外科的临床应用】

1. 鼓膜穿孔的修复。鼓膜穿孔修复通常采用自体颞肌筋膜, 而对于鼓膜穿孔的修正手术, 往往

基金项目: 广东省科技厅基金资助项目 (2005B10401048)

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 彭解人 (Email: pjrcwx@163.com)

很难得到适宜的颞肌筋膜。ADM 可作为鼓膜穿孔修补术和修正手术的移植材料。Downey 等^[9]用灰鼠为实验动物, 首先建立鼓膜穿孔的动物模型, 六周后行鼓膜穿孔修补术, 实验分为 ADM 实验组和自体筋膜对照组。结果显示在手术时间上 ADM 组(47 分钟)和自体筋膜组(68 分钟)有显著的统计学差别。穿孔闭合率 ADM 组 90%, 自体筋膜组 100%。肉眼和组织病理学的检测无统计学差别。显微镜下 ADM 组和自体筋膜组有相似的炎症反应。且 ADM 组显示更好的成纤维细胞渗透和新生血管的形成。更早的 McFeely 等^[10]用栗鼠为实验动物也得到类似的结果。Fayad 等^[11]回顾分析 24 例 ADM 作为移植材料的中耳炎病人。其中 17 例单纯穿孔(8 例为修正手术), 7 例胆脂瘤型中耳炎(6 例为修正手术)。修正手术占 58.3%。术后穿孔的闭合率为 87.5%。其闭合率与颞肌筋膜所报道的 88%~95%^[12]的成功率相似。

2. 鼻中隔穿孔的修复。鼻中隔穿孔的病人多伴有明显不适症状, 耳鼻咽喉科医师处理时也常常感到棘手。自体的结缔组织通常被用来修补鼻中隔穿孔。Kridel 等^[13]用 ADM 置于修复鼻中隔粘软骨膜瓣间修补鼻中隔穿孔, 获得与自体结缔组织修补相同的治疗效果。Ayshford 等^[14]在内镜下采用 ADM 联合下鼻甲前端黏膜治疗 17 例鼻中隔穿孔病人, 结果在 13 例病人获得成功。作者认为选择适当的病例及加强术后护理是手术成功的关键。

3. 咽部缺损修复。喉咽解剖部位深在隐蔽, 肿瘤易黏膜下侵犯, 就诊时多合并淋巴结转移; 切除肿瘤往往带来复杂缺损, 修复和重建喉咽是对耳鼻咽喉-头颈外科医生的一大挑战^[15]。

Sinha 等^[16]报道 14 例病人因咽部组织缺损(11 例咽侧壁 3 例梨状窝)过多无法直接闭合咽腔。采用 ADM 联合胸锁乳突肌瓣修复咽部缺损。术后移植成活率为 100%。两例病人发生术后痿, 经保守治疗后均痊愈。没有病人发生移植物挛缩和咽腔狭窄。所有病人均拔除气管套管。10 例病人恢复了正常饮食, 两例病人能够耐受软食, 两例病人流质饮食。所有病人均恢复可理解的言语能力。作者认为 ADM 联合胸锁乳突肌瓣或其它颈部组织修复咽部缺损是安全有效的一种新的手术选择方式。

4. 脑脊液鼻漏修补及蝶鞍的修复。Lorenz 等^[17]在鼻内窥镜下将 ADM 放置于颅内的缺损处后

覆盖黏膜游离移植, 用纤维蛋白胶加固, 常规填塞鼻腔。8 例病人 9 处颅底缺损(1 例病人为双侧的筛顶缺损)所致的脑脊液鼻漏在采用此种手术方法后均成功得到修补。同个作者还报道了 24 例经蝶骨垂体切除术, 术中采用此法修复蝶鞍。24 例病人当中有 22 例获得一次性成功。在随后平均 34 个月的随访中没有一例病人发生严重并发症。

5. 气管造口术后疤痕修复。气管造口术后造口的愈合过程往往伴有气管壁与切口的粘连, 导致所谓的“气管牵曳”, 凹陷的疤痕会造成患者诸多不适。过去用胸锁乳突肌、颈前带状肌等各种手段来修复缺损, 肌肉纤维变性对修复造成不利影响是其主要并发症。Lu 等^[18]报道 1 例气管造口术后疤痕修复。先广泛去除切口皮肤及其底部的疤痕组织, 松解气管后将 ADM 置于缺损处。将颈前带状肌和皮肤缝合在 ADM 之上。术后患者气管牵曳感和凹陷疤痕都得到明显改善。

ADM 在耳鼻咽喉头颈外科的临床应用在隆鼻、喉成形术^[19]也有个例报道。ADM 作为移植材料的优势在于可减少甚至完全消除供体部位的并发症; 组织相容性好; 原料来源丰富; 稳定性较好; 它的柔软性可修复一些复杂的三维缺损; 减少手术时间等。

【前景和展望】 ADM 临床上主要应用于各种修复, 它可显著地提高修复手术的成功率, 大大减低手术的复杂性和明显缩短手术时间。但其远期疗效还需进一步追踪复查。ADM 在人体的远期转归的生物学及同组织的相互关系须还进一步研究。我们相信随着对 ADM 生物学特性研究的深入, 它必在耳鼻咽喉头颈外科领域将得到越来越广泛的应用。

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. *Transplantation*, 1995, 60(1): 1-9.
2. Wainwright DJ. Use of an acellular dermal matrix(AlloDerm) in the management of full thickness burns. *Burns*, 1995, 21(4): 243-248.
3. Munster AM, Smith-Meek M, Shalom A. Acellular allograft dermal matrix: immediate or delayed epidermal coverage? *Burns*, 2001, 27(2): 150-153.
4. Shulman J. Clinical evaluation of acellular dermal allograft for increasing the zone of attached gingival. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 1996, 8(2): 201-208.
5. Wainwright D, Madden M, Luterman A, et al. Clinical evaluation of acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn*

- Care Rehabil, 1996, 17(2): 124-136.
6. Ghosh MM, Boyce S, Layton C, et al. A comparison of methodologies for the preparation of human epidermal-dermal composites. *Ann Plast Surg*, 1997, 39(4): 390-404.
 7. Achauer BM, VanderKam VM, Celikoz B, et al. Augmentation of facial soft-tissue defects with AlloDerm dermal graft. *Ann Plast Surg*, 1998, 41(5): 503-507.
 8. Warren WL, Medary MB, Dureza CD, et al. Dural repair using acellular human dermis: experience with 200 cases: technique assessment. *Neurosurgery*, 2000, 46(6): 1391-1396.
 9. Downey TJ, Champeaux AL, Silva AB. AlloDerm tympanoplasty of tympanic membrane perforations. *J Otolaryngol*, 2003, 24(1): 6-13.
 10. McFeely WJ Jr, Bojrab DI, Kartush JM. Tympanic membrane perforation repair using AlloDerm. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(1): 17-21.
 11. Fayad JN, Bairo T, Parisier SC. Preliminary results with the use of AlloDerm in chronic otitis media. *Laryngoscope*, 2003, 113(7): 1228-1230.
 12. Vartiainen E, Nuutinen J. Success and pitfalls in myringoplasty: follow-up study of 404 cases. *Am J Otol*, 1993, 14(3): 301-305.
 13. Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124(1): 73-78.
 14. Ayshford CA, Shykhon M, Uppal HS, et al. Endoscopic repair of nasal septal perforation with a cellular human dermal allograft and an inferior turbinate flap. *Clin Otolaryngol*, 2003, 28(1): 29-33.
 15. Liu R, Gullane P, Brown D, et al. Pectoralis major myocutaneous pedicled flap in head and neck reconstruction: retrospective review of indications and results in 244 consecutive cases at the Toronto General Hospital. *Otolaryngol*, 2001, 30(1): 34-40.
 16. Sinha UK, Chang KE, Shih CW. Reconstruction of pharyngeal defects using AlloDerm and sternocleidomastoid muscle flap. *Laryngoscope*, 2001, 111(11): 1910-1916.
 17. Lorenz RR, Dean RL, Hurlley DB, et al. Endoscopic reconstruction of anterior and middle cranial fossa defects using acellular dermal allograft. *Laryngoscope*, 2003, 113(3): 496-501.
 18. Lu V, Johnson MA. Tracheostomy scar revision using acellular dermal matrix allograft. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2004, 113(7): 2217-2219.
 19. Pearl AW, Woo P, Ostrowski R, et al. A preliminary report on micronized AlloDerm injection laryngoplasty. *Laryngoscope*, 2002, 112(6): 990-996.

(收稿日期: 2005-01-06)

消息

《医院感染管理与监控》出版

由解放军总医院制作, 中华医学电子音像出版社出版发行的《医院感染管理与监控》系列教材已经出版。医院感染是指在医院内获得的感染症。医院感染是医疗质量的重要核心之一, 是医学界十分关心的新问题。医院感染管理不仅贯穿于医疗护理活动的全过程, 而且涉及医院管理的诸多方面。本系列教材从医院感染管理的组织体系、微生物学实验室的任务、医疗护理在医院感染管理中的地位、医院感染的监测以及医院感染管理的几个重要环节(手术室、中心供应室、产房、婴儿室及母婴同室、骨髓移植室、重症监护病房、血液净化中心、抗生素的合理应用)和医务人员在医院感染及管理的多重作用等方面重点做了介绍, 有利于规范相关医疗行为, 减少和杜绝医院感染的发生。

全套教材分为七张光盘, 每张定价 30 元, 整套 210 元, 欢迎订购。地址: 北京东四西大街 42 号 (100710), 联系人: 刘峰, 电话: 010-65133608, 传真: 010-65133608。