

异体脱细胞真皮基质的研究与应用

霍孟华 戚可名 黄金井

脱细胞真皮基质 (acellular demal matrix, ADM) 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。由 Livesey^[1] 开发研制, Lifecell 公司生产, 商品名为 AlloDem, 已获美国 FDA 批准应用于临床, 近几年在烧伤和整形外科领域中得到了广泛的应用和发展。

1 脱细胞真皮基质的制备方法

ADM 的制备包含去表皮、脱真皮细胞及冷冻干燥处理 3 个基本步骤, 有两种方法。一是尸体皮经高渗盐水和 12 烷基硫酸钠 (SDS) 处理, 形成 NaCl-SDS ADM^[1,2]; 二是经 Dispase II 处理后, 再经 Triton X-100 处理, 形成 Dispase-Triton ADM^[3]。两种处理方法不同, 得到的 ADM 略有差异, 其中细胞成分均被清除, 基质的基本结构完整, 弹力素、硫酸角质素、层粘连素、III、IV 型胶原虽有丢失, 但仍保留足够的数量; 相比较而言, Dispase-Triton ADM 中各种抗原成分较少, 而 NaCl-SDS ADM 中 IV 型胶原、纤维结合素、结合素、弹力素、HLA-DR 的含量较多^[4]。

2 生物学特性

针对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 (即 ADM) 则相对无免疫活性, 可永久地存在于宿主机体内。ADM 作为一种异体真皮, 细胞成分及 I、II 型细胞相容性抗原已被完全清除, 免疫活性很低, 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^[2,9]。

真皮成分的多寡是创面愈合后弹性、外观是否良好的重要因素, 瘢痕形成的量及挛缩程度与所植皮片中真皮的含量成反比^[7]。真皮含量不足时, 成纤维细胞只能合成不成熟的基质, 此种基质经改建

后即成为瘢痕组织^[8]。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^[9]。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支架, 细胞外基质蛋白可促进表皮细胞的附着和增生^[10]。自创面基底部移入 ADM 中的成纤维细胞仍具有产生成熟基质的能力^[2]。ADM 埋植于皮下 2 周, 有轻度的淋巴-组织细胞浸润和新生血管, 极轻度的炎症反应, 4 周时炎症反应消退, 之后即无明显组织学改变, 未见组织排异反应。ADM 移植于开放创面 1 周即有部分血管化, 2 周出现广泛的血管化, 之后不再增加, 3 周时 ADM 边缘出现上皮化, 4 周时上皮覆盖整个创面^[3]。异种 ADM 移植后 1 个月可出现成纤维细胞的移入和血管化^[11]。

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^[12]。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^[13,14] 到明显吸收, 多在 15%~20% 之间^[2,3,15,16], 发生在术后 4~6 周内。ADM 的吸收可能与 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。

ADM 的无细胞特性大大减少了炎症反应的可能性, ADM 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。ADM 移植后 5~8 周新生的成纤维细胞便可合成自体胶原^[2]。当胶原的沉积与吸收达到动态平衡时, 植入物即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、炎症反应和组织内在因素等, 还需要进一步的研究。

3 临床及实验应用研究

3.1 烧伤创面的应用

ADM 作为真皮替代品, 可为烧伤创面提供足够的真皮, 从而明显减少瘢痕及

瘢痕挛缩。其移植方式各家报道不一, ADM 与自体超薄皮片可一期亦可二期手术移植^[2,3]。表皮细胞^[17]、口腔粘膜上皮细胞^[18]可直接培养在 ADM 上, 然后移植于创面上或作为口腔粘膜代用品。ADM 埋植于皮下, 经过 2 周血管化后, 将其掀起、旋转, 形成预构真皮瓣, 在其上方移植培养的自体表皮细胞膜片, 修复邻近的皮肤缺损^[9]。

3.2 横膈缺损的修复 全层切除 SD 幼鼠左半横膈的中央部分, 然后以 ADM 修补, 结果 ADM 存活良好, 可随机体的生长而生长, 局部无膨出, 是一种理想的横膈修复材料, 特别适合儿童横膈缺损的修复^[20]。

3.3 硬脑膜缺损的修复 将 ADM 的基底膜面向向脑组织, 与硬脑膜缺损边缘连续缝合修复硬脑膜缺损, 可有效地防止 CSF 漏和由此引起的继发感染, 无脑组织粘连^[14]。

Barret^[21] 报告了 1 例年仅 6 周的 IV 型颅骨烧伤患儿, 彻底清除坏死骨、硬脑膜和浅层脑组织后, 以 ADM 和超薄皮片复合移植修复缺损, 术后皮片完全存活, 迅速覆盖了暴露的脑组织。Chaplin^[11] 通过动物实验还证实了异种 ADM (XenoDem) 和异体 ADM (AlloDem) 一样, 均适合硬脑膜缺损的修复。

3.4 隆唇 1993 年 Cuerrisi 应用真皮瓣行唇部年轻化手术, 将唇红缘上方的一条皮肤去表皮制成真皮瓣, 然后在上唇上 1/3 皮下剥离出一个囊袋, 将真皮瓣埋入囊袋中并与口轮匝肌固定; 1994 年以后在自体真皮瓣手术的同时, 为了进一步增加上唇的组织量, 又在瓣下埋植一块 ADM。唇部细小皱纹结合剥脱手术加以去除, 获得了较稳定的手术效果^[22]。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, 以后即趋于稳定^[16]。

3.5 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 中有血管长入, 不透明, 可产生与筋膜移植相同的存活率和术后效果, 是理想的鼓膜代用品^[23]。

3.6 眼科整形 单片移植可用作屏障/支架材料 (如一期或二期移植物覆盖), 多片重叠或卷状移植用于组织填充 (如眶周软组织轮廓缺损的修复)。多

片重叠或卷状移植存在难以预料的吸收, 术中应遵循矫枉过正的原则。柔韧的 ADM 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其表面上生长。光滑的基底膜面不会造成角膜的磨损。当 ADM 与结合膜衬里连成一体时, ADM 便与周围组织无明显差异^[6]。

3.7 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^[24], 随后推广至儿童^[12], 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。

3.8 其它 于鼻中隔粘软骨膜瓣间置 ADM 修复鼻中隔穿孔, 获得与用自体组织修补相同的治疗效果^[12,25]。将 ADM 移植于牙龈下行牙龈增厚, 治疗牙龈退缩, 效果满意^[26,29]。以 ADM 为材料行膀胱悬吊治疗压力性尿失禁获得了良好的手术效果, 是此类手术中侵袭性最小的手术^[30,31]。将 ADM 缝合成管状, 间置于鼠的股动脉间, 28 d 后血管通畅率为 90%, ADM 上出现血管内皮衬里^[32]。

ADM 只能作为软组织缺损的修复, 且有一定程度的吸收, 费用较高, 临床应用时间有限, 其远期效果及并发症有待进一步的观察和研究。

参 考 文 献

- 1 LIVESEY SA, HEMDON DN, HOLYOAK MA, *et al.* Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis. *Transplant*, 1995; 60: 1-9.
- 2 WAINWRIGHT DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns*, 1995; 21: 243-248.
- 3 TAKAMI Y, MATSUDA T, YOSHITAKE M, *et al.* Disperse/detergent treated dermal matrix as a dermal substitute. *Burns*, 1996; 22: 182-190.
- 4 WALTER RJ, MATSUDA T, REYES HM, *et al.* Characterization of acellular dermal matrices (ADMs) prepared by two different methods. *Burns*, 1998; 24: 104-113.
- 5 WAINWRIGHT DJ, MADDEN M, LUTEMAN A, *et al.* Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil*, 1996; 17: 124-136.
- 6 RUBIN PA, FAY AM, REMULLA HD, *et al.* Ophthalmic plastic applications of acellular dermal allografts. *Ophthalmology*, 1999; 106: 2091-2097.
- 7 KLEIN L, RUDOLPH R. H³-collagen turnover in skin grafts. *Surg Gynecol Obstet*, 1972; 135: 49-57.
- 8 EHRlich HP. The role of connective tissue matrix in hypertrophic scar contracture. In: Hunt TK. *Soft and hard tissue repair: biological and clinical aspects*. New York: Praeger, 1984: 533-553.
- 9 KISCHER CW, SHETLAR MR, CHVAPIL M, *et al.* Hypertrophic scars in ke-

- oids; a review and new concept concerning their orientation. *Scan Electron Microsc*, 1982, 4; 1699-1713.
- 10 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; 390-404.
 - 11 Chaplin JM, Costantino PD, Wolpoe ME, *et al*. Use of an acellular dermal allograft for dural replacement; an experimental study. *Neurosurgery*, 1999, 45; 320-327.
 - 12 Kridel RWH, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998; 124; 73-78.
 - 13 Achauer BM, VanderKam VM, Celikoz B, *et al*. Augmentation of facial soft-tissue defects with AlloDerm dermal graft. *Ann Plast Surg* 1998; 41; 503-507.
 - 14 Warren WL, Medary MB, Dureza CD, *et al*. Dural repair using acellular human dermis: experience with 200 cases; technique assessment. *Neurosurgery*, 2000 46; 1391-1396.
 - 15 Rohrich RJ, Reagan BJ, Adams WP Jr, *et al*. Early results of vermilion lip augmentation using acellular allogeneic dermis: an adjunct in facial rejuvenation. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105; 409-416.
 - 16 Tobin HA, Karas ND. Lip augmentation using an alloDerm graft. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998, 56; 722-727.
 - 17 Rennekampff HO, Kiessig V, Griffey S, *et al*. Acellular human dermis promotes cultured keratinocyte engraftment. *J Burn Care Rehabil*, 1997, 18; 535-544.
 - 18 Izumi K, Takacs G, Terashi H, *et al*. Ex vivo development of a composite human oral mucosal equivalent. *J Oral Maxillofac Surg* 1999, 57; 571-577; discussion 577-578.
 - 19 Tark KC, Chung S, Shin KS, *et al*. Skin flap prefabrication using acellular dermal matrix and cultured keratinocytes in a porcine model. *Ann Plast Surg*, 2000 44; 392-397.
 - 20 Vecchia LD, Engum S, Kogon B, *et al*. Evaluation of small intestine submucosa and acellular dermis as diaphragmatic prostheses. *J Pediatr Surg*, 1999, 34; 167-171.
 - 21 Baret JP, Dzewulski P, McCauley RL, *et al*. Dural reconstruction of a class IV calvarial burn with decellularized human dermis. *Burns*, 1999, 25; 459-462.
 - 22 Guemissi JO. Surgical treatment of the senile upper lip. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 106; 938-940.
 - 23 McFeely WJ Jr, Bojrab DI, Kartush JM. Tympanic membrane perforation repair using AlloDerm. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(1 Pt1): 17-21.
 - 24 Jones FR, Schwartz BM, Silverstein P. Use of nonimmunogenic acellular dermal allograft for soft tissue augmentation: a preliminary report. *Aesth Surg Q*, 1996, 16; 196-202.
 - 25 Romo III T, Sclafani AP, Falk AN, *et al*. A graduated approach to the repair of nasal septal perforations. *Plast Reconstr Surg*, 1999, 103; 66-75.
 - 26 Shulman J. Clinical evaluation of an acellular dermal allograft for increasing the zone of attached gingiva. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 1996, 8; 201-208.
 - 27 Tal H. Subgingival acellular dermal matrix allograft for the treatment of gingival recession: a case report. *J Periodontol*, 1999, 70; 1118-1124.
 - 28 Peacock ME, Cuenin ME, Hokett SD. Gingival augmentation with a dermal allograft. *Gen Dent*, 1999, 47; 526-528.
 - 29 Wei PC, Laurell L, Gevelis M, *et al*. Acellular dermal matrix allografts to achieve increased attached gingiva. Part 1. A clinical study. *J Periodontol*, 2000, 71; 1297-1305.
 - 30 Ascher-Walsh CJ, DeMarco E, Blanco JS. Return of normal voiding function after vesica bone-anchored sling procedure for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2000 95 Suppl 1; S4-S5.
 - 31 Ascher-Walsh CJ, DeMarco E, Bloongarden A, *et al*. Initial experience with a bone-anchored sling for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2000 95 Suppl 1; S2.
 - 32 Inoue Y, Anthony JP, Leon P, *et al*. Acellular human dermal matrix as a small vessel substitute. *J Reconstr Microsurg* 1996, 12; 307-311.

(收稿日期: 2001-01-15)

· 消息 ·

《中国美容医学杂志》2003 年征订启事

《中国美容医学》杂志是中华人民共和国卫生部主管的国家级专业期刊, 是国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中文生物医学期刊文献数据库—CMCC 收录期刊、中国期刊网·中国学术期刊(光盘版)全文收录期刊。主要栏目有: 基础研究、美容中医药学、整形美容外科、美容皮肤科、口腔与颌面美容、眼耳鼻美容、护理美学、综述、美容园地、国外美容最新动态等。

2003 年《中国美容医学》杂志的征订工作现已开始。本刊为双月刊, 国内外公开发行。每本定价 10 元(含邮资), 全年定价 60 元。全国各地邮局均可办理征订, 邮发代号: 52-27, 编辑部也可办理订购, 并随时为您提供邮购服务。《中国美容医学》编辑部地址: 西安市新科路 1 号东兴科技大厦 邮编: 710043 电话: 029-2218513