

纳米人造皮肤及其材料在烧伤创面的应用

钟永富, 刘 华, 徐支南, 杨晓春

Application of nano artificial skin and its materials in burn wounds

Zhong Yong-fu, Liu Hua, Xu Zhi-nan, Yang Xiao-chun

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the types and characteristics of existing nanometer artificial skin and materials, as well as the application and development prospects in burn wounds.

METHODS: A computer search was performed in Wanfang database (<http://www.wanfangdata.com.cn/>) between January 1999 and December 2009 to retrieve articles of nanometer artificial skin and materials applied in burn wound, using key words of "nanotechnology, artificial materials, burn wound" in Chinese. After the repeated study, general review or Meta analysis were excluded, 24 articles were screened into the evaluation.

RESULTS: At present, nano-dressings for skin repair are mainly keratinocyte growth factor, bacterial cellulose, nano-silver and chitosan nano-particles, etc. According to the principles of size effect and surface effect, a variety of nanometer skin dressings can achieve better adhesion, effectively prevent the bleeding wound and infection, reduce pain, and accelerate wound healing. Nano-silver is most used in clinical application and fastest growing. Nano-silver compound with other materials is also under exploring ways and has obtained some success. Meanwhile, a series of problems regarding nano-materials repair burn wound, such as security, stability, uniformity and productivity, are also paid attention, it is one of the current hotspot of related studies.

CONCLUSION: The nanometer dressing, with various types, good efficacy and low adverse events, is an ideal medication type of burn wounds, being worth further study.

Department of Burn and Plastic Surgery, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Zhong Yong-fu, Associate chief physician, Department of Burn and Plastic Surgery, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China
zhongyf606@yahoo.com.cn

Received: 2010-04-06
Accepted: 2010-06-20

Zhong YF, Liu H, Xu ZN, Yang XC. Application of nano artificial skin and its materials in burn wounds. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29):5411-5414. [<http://www.crter.cn> <http://en.zgckf.com>]

摘要

目的: 总结评价目前纳米人造皮肤及材料的种类、性能特点以及在烧伤创面的应用情况和发展前景。

方法: 采用电子检索的方式, 在万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)中检索 1999-01/2009-12 有关纳米人造皮肤及材料在烧伤创面应用的研究文章, 关键词为“纳米技术, 人工材料, 烧伤创面”。排除重复研究、普通综述或 Meta 分析类文章, 筛选纳入 24 篇文献进行评价。

结果: 目前, 用于皮肤修复的纳米敷料主要有载角质细胞生长因子、细菌纤维素、纳米银和几丁聚糖纳米微粒等。根据尺寸效应和表面效应的原理, 将各种皮肤敷料纳米化, 可使敷料更好地黏附, 能有效防止创面出血和感染, 减少疼痛, 加快创面修复。其中纳米银的临床应用最多, 发展最快。纳米银与其他材料的复合使用也在研究探索之中, 并已取得一些成效。同时, 纳米材料用于烧伤创面修复的安全性、稳定性、均匀性和生产率等问题也引起人们的重视, 是当前该方向的热点问题之一。

结论: 纳米敷料种类多样, 功效良好, 不良事件少, 是比较理想的烧伤创面用药类型, 值得进一步研究。

关键词: 纳米技术; 人工材料; 烧伤皮肤; 创面修复; 安全性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.023

钟永富, 刘华, 徐支南, 杨晓春. 纳米人造皮肤及其材料在烧伤创面的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(29):5411-5414. [<http://www.crter.org> <http://cn.zgckf.com>]

0 引言

皮肤创面修复材料主要有猪皮、羊膜、胶原、壳聚糖、海藻酸、水凝胶和纳米敷料等, 它们具有较好的生物相容性, 能有效减少体内水分蒸发、控制感染、促进细胞黏附和生长, 加速创面愈合, 但同时也各自存在缺点^[1]。随着医学的不断发展, 人们对生物敷料的要求越来越高, 根据尺寸效应和表面效应的原理, 近年来有学者应用纳米技术在抗菌消毒方面做了一些探索, 比如纳米敷料。临床试验发现, 纳

米敷料具有很强的黏附性、且易随形, 与创面黏附紧密形成类似屏障, 能起到抗菌膜屏障作用, 防治创面感染, 促进创面修复的作用。纳米敷料较好的敷贴性还能防止创面出血, 在大张植皮时该作用尤为突出。所以, 各种纳米人造皮肤及材料在烧伤创面上的作用是研究的热点及发展方向。

作者通过检索万方数据库 1999-01/2009-12 关于此方面的研究文章, 概述不同纳米皮肤及材料在烧伤创面方面的临床试验及动物实验结果, 旨在评价各种纳米人造皮肤及材料的性能及应用前景。

重庆三峡中心医院烧伤整形科, 重庆市 404000

钟永富, 男, 1965年生, 重庆市人, 汉族, 1989年泸州医学院毕业, 副主任医师, 主要从事烧伤创面及瘢痕的研究。
zhongyf606@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)29-05411-04

收稿日期: 2010-04-06
修回日期: 2010-06-20
(20100622001/G·Y)

1 资料和方法

1.1 纳入标准 ①与烧伤创面修复相关的材料学研究。②纳米人工皮肤及材料在烧伤创面修复中的临床应用情况。

1.2 排除标准 重复研究、普通综述或Meta分析类文章。

1.3 资料提取策略 由第一作者采用电子检索的方式, 在1999-01/2009-12万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)中检索有关纳米人造皮肤及材料在烧伤创面应用的研究文章, 关键词为“纳米技术, 人工材料, 烧伤创面”。

1.4 检索结果及评价 经检索共查到相关文献50余篇。经阅读标题、摘要、全文后, 排除内容重复、普通综述、Meta分析类文章后筛选纳入24篇文献进行评价, 均为中文文献。

2 结果

2.1 纳米银敷料 银制剂作为烧伤创面外用已有几十年的历史, 尤其是磺胺嘧啶银霜剂。但是存在穿透力不强, 影响上皮化等缺点, 并且由于细菌耐药性方面的问题, 其杀菌能力已显著下降。纳米银敷料在有效成分及物质构成上与磺胺嘧啶银相同, 但是与磺胺嘧啶银相

纳米银敷料临床试验例举:

作者及发表杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论	存在的问题
陈炯等 ^[11] 《中华创伤杂志》	6%~10% II度烧伤创面	分组实验; 用药每天更换1次连续7d; 换药前后进行创面细菌培养。观察创面愈合时间; 换药前后1, 7, 14天测定银离子和24h尿平均银离子水平; 测定患者第7, 14天的肝、肾功能	两组培养阳性率相近; 试验组的创面愈合时间比对照组提前; 两组血和24h尿的平均银离子水平蓄积性均升高, 但试验组明显低于对照组; 肾功能正常	使用纳米银创面愈合时间比磺胺嘧啶银提前; 银代谢安全性提高	是否会对人体及组织细胞造成不良的影响还需要探讨
曾荣洽等 ^[9] 《现代医院》	浅II度及深II度烧伤患者	分组实验; 半暴露疗法。观察创面渗出、炎症反应、浅II度创面7d愈合率和深II度创面14d愈合率、创面愈合时间; 观察瘢痕增生情况	纳米银组创面干燥、结痂快, 炎症反应轻, 创周炎症消退快。伤后7, 14d愈合率明显增高	能有效控制炎症反应, 促进创面愈合	能否减轻瘢痕增生尚需进一步观察

2.2 纳米二氧化钛(TiO₂) 纳米TiO₂粉体粒径为10~50 nm, 通常作为化妆品的物理防晒添加剂, 具有化学性质稳定、无刺激性、无致敏性、全面防护紫外线等优点。当前, 抗菌材料纳米TiO₂以其优异的抗菌性能成为开发研究的热点之一。医用敷料大多数抗菌是有机物质, 存在着耐热性差、易挥发、易分解产生有害物、安全性较差等缺点。为此人们积极开发研究了一些无机抗菌剂, 如超微细TiO₂。研究纳米粒子对皮肤的毒性作用对于纳米材料的应用有重要理论意义和实际价值。

刘云波等^[19]的实验结果显示, A431和ESF细胞经TiO₂处理后细胞的集落形成率均呈现下降趋势; TiO₂浓度越高细胞凋亡比率越大。提示纳米TiO₂只对未分化细胞或

比, 纳米银的理化性质已发生很大变化, 它保留了银离子高效抗感染的优点, 剔除了磺胺成分过敏和银离子过度沉积的缺点。经过纳米技术处理后, 银离子表面极大地增大, 与细菌接触反应后造成微生物固有成分破坏, 微量银离子能穿透细胞壁, 破坏细胞合成酶的活性, 细胞丧失分裂生殖能力而死亡, 当菌体失去活性后, 银离子可游离出来重复进行杀菌活动; 在光的作用下, 银离子可以激活氧离子, 活性氧离子强大的氧化能力能在短时间内破坏细菌的增殖能力, 达到抗菌的目的。

大量的临床观察实验证明, 纳米银敷料在烧伤创面处理中疗效显著, 抗菌效果持久, 可以降低患者创面感染的风险, 缩短创面愈合时间, 从银代谢安全性角度来看也有明显提高^[2-10]。纳米银敷料的缺点是吸水性较差, 随体性欠佳, 对创面黏附性强, 给换药带来一定的困难。陈炯等^[11]在此方向开展了大量研究, 将纳米银敷料作为试验组, 与1%磺胺嘧啶银霜、凡士林油纱的对照组作比较, 分析纳米银敷料在修复II度烧伤创面防治感染及愈合时间的影响, 后来又加入了对纳米银代谢的变化情况、安全性评价的试验^[12-13]。此外纳米银也可以与碳纤维、羧甲基壳聚糖、重组人表皮生长因子、中空活性炭纤维、MEBO等材料结合使用, 在治疗烧伤感染创面中的实验结果展示了比单纯使用纳米银敷料更好的作用^[14-18]。

去分化细胞具有明显毒性作用; 对生长旺盛的肿瘤细胞的抑制作用大于正常细胞; 可以引发纤维原细胞、肿瘤细胞和成纤维细胞的凋亡。

2.3 细菌纤维素 细菌纤维素是纳米级纤维, 生产工艺简单, 不含毒性物质, 费用低, 具有良好的生物适应性, 很好的韧性强度和水合度, 对皮肤创伤性损伤具有促进愈合和抗感染作用。这些都是作为烧伤患者和慢性皮肤溃烂患者的生物敷料及临时皮肤的有利条件。

马霞等^[20]通过实验得出, 使用细菌纤维素的伤口创面愈合率较对照组显著提高, 治疗组创面局部炎症反应较轻, 成纤维细胞和新生毛细血管增殖较油纱布对照组明显提高, 后期表皮细胞分化明显。

但是陈世文等^[21]在分为治疗侧及对照侧的动物实验中, 实验结果不完全支持上述观点, 通过分析原因认为可能是皮肤烫伤组织在创面上形成了一层焦痂, 妨碍了细菌纤维素膜与创面的直接接触, 阻止细菌纤维素膜发挥诱导细菌纤维素创面修复动物实验例举:

作者及发表杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论	存在的问题
马霞等 ^[20] 《中国组织工程研究与临床康复》	成年健康 SD 大鼠 30 只	制造皮肤缺损创面; 培养 M12 菌体; 分组实验。M12 菌体及液体培养特征; 术后 4, 7, 14, 21, 28 d 观察创面愈合情况	治疗组伤口创面愈合率较对照组显著提高; 治疗组肉芽组织层形成较厚, 成纤维细胞和血管内皮细胞增生活跃, 胶原纤维束增多, 真皮层内小血管增生明显	对皮肤创伤有促进愈合和抗感染作用; 为新生的毛细血管和成纤维细胞提供三维支架	无
陈世文等 ^[21] 《中国组织工程研究与临床康复》	木醋杆菌 M12; 清洁级成年健康 SD 大鼠 30 只	制细菌纤维素膜; 制造皮肤缺损创面; 同体分侧实验。术后 4, 7, 14, 21, 28 d 计算伤口愈合率; 皮肤损害及愈合情况	术后 21 d 治疗侧伤口愈合率高于对照侧; 其他时间点两侧比较差异无显著性意义; 两侧病理损害和愈合程度在各个时间点无明显差异	细菌纤维素膜在一定程度上具有促进烧伤创面愈合的作用	不适宜包扎疗法; 探讨其他用途, 如作为支架材料

2.4 几丁聚糖纳米微粒 几丁聚糖是存在于自然界中少有的一种带正电荷的能生物降解的高分子材料, 广泛存在于虾、蟹外壳及真菌中, 具有很强的抗菌力, 有促进肉芽生长和皮肤再生的效能, 和身体亲和力强, 可被人体吸收, 可使皮肤愈合良好。它还有促使细胞活化的作用, 可大量产生胶原纤维, 不会留下伤疤。目前引用纳米技术进行几丁聚糖开发利用还处于初始阶段, 但已成为该领域重要的研究方向之一。

蒋玉燕等^[22]采用 I 级新西兰白兔 8 只, 雌雄各半, 制备纳米体系; 制造浅 II 度和深 II 度烧伤创面; 分试验组和对照组, 敷药 2 次/d, 上下午各 1 次, 连续 3 d。观察纳米微粒粒径、创面渗出液、创面大小、结痂时间及脱痂愈合时间。结果显示, 纳米颗粒平均粒径值为 36.4 nm, 试验组在烧伤创面面积、创面愈合时间、结痂时间、脱痂愈合时间等指标均比对照组好。提示几丁聚糖纳米微粒分散体系对动物 II 度烧伤具有显著治疗效果, 显示其具有临床外用药物的开发应用前景。

2.5 纳米人造皮肤 目前组织工程皮肤的研究热点之一是利用患者自体表皮干细胞, 在短期内构建满足临床需要的复合型组织工程皮肤。有研究表明, 在皮肤组织中可以检测到许多细胞生长因子, 对皮肤损伤修复、细胞增殖分化的过程起复杂的调节作用, 比如角质细胞生长因子和纳米微囊包裹血管内皮细胞生长因子等。

彭湃^[23]和杨斌等^[24]分别开展了利用患者自体表皮干细胞的研究。其中彭湃等^[23]构建了兔耳慢性难愈性创面模型, 得出结论血管内皮生长因子可能通过对细胞外基质的合成及分泌的调节作用而影响慢性创面的愈合, 但是对相关凋亡细胞的检测, 凋亡及抗凋亡的上游调控途径, 还需要进一步的实验研究。杨斌等^[24]采用裸鼠 10 只, 构建荷

细胞生长, 抗感染等作用。认为实验模型更适宜于暴露疗法, 而不适合用包扎疗法, 有必要运用其他类型皮肤损伤的动物模型对细菌纤维素膜的治疗效果做进一步探讨。

载角质细胞生长因子纳米微囊组织工程皮肤修复裸鼠皮肤缺损模型。结果显示, 2 周时实验组及空白组裸鼠皮肤缺损修复处切口已基本愈合, 对照组皮肤缺损区创面仍未完全愈合, 且已出现较明显的挛缩; 6 周时各组皮肤颜色恢复, 对照组皮肤挛缩明显; 8 周后实验组皮肤表皮层分层良好, 表达正常角蛋白。提示表皮干细胞能保持长时间自我更新和恒久持续的增殖潜力。

3 讨论

3.1 纳米人造皮肤及材料的特点 通过上述对一些典型纳米人造皮肤及材料的应用实验的分析总结可知, 纳米人造皮肤及材料主要有原材料(金属材料、生物材料等)纳米化、纳米级材料和利用患者自体表皮干细胞 3 种, 它们具有如下特点: ①尺寸微小, 粒径通常小于 100 nm。②抗菌谱较广, 几乎无毒副作用。③保湿、镇痛。④用量少, 疗效快且持久。⑤创面愈合后瘢痕少。⑥技术成熟, 价格适中。纳米敷料是理想的烧伤创面外用药。

3.2 应用前景 将纳米技术引进生物敷料的研究和使用虽然开始的时间晚, 但是近年来发展迅速。由于纳米材料的尺寸效应和表面效应, 纳米敷料取得了良好的临床效果, 逐步取代了传统的生物敷料。但是, 实验和应用中也遇到了一些问题有待于研究改进。比如虽然通过银代谢实验研究证实, 纳米银敷料在银代谢安全性方面比磺胺嘧啶银有了大的提高, 但是银离子在体内产生的蓄积作用引发的安全问题仍然受到人们关注; 在刘云波等^[19]的研究中所用纳米 TiO₂ 的尺寸为 20 nm, 但究竟多大尺寸的纳米 TiO₂ 颗粒就具有毒性生

物学效应, 临界值是多少, 毒性机制怎样, 尚无明确研究和解释, 需要进一步探讨; 以及还有产品稳定性、均匀性、生产率, 成本等问题等。但是这些问题并不影响纳米人造皮肤及材料成为当前最生物学工程研究的热点, 纳米敷料仍将不断更新和发展。

4 参考文献

- [1] 赵广建, 赵耀. 几种皮肤生物敷料的生物相容性评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(42):8397-8340.
- [2] 赵志伟, 雷晋, 段鹏. 斯丽凯纳米银抗菌凝胶治疗烧伤创面30例疗效分析[J]. 山西职工医学院学报, 2009,19(2):36-37.
- [3] 曲滨, 李宗瑜, 邵铁滨, 等. 纳米烧伤敷料在烧伤创面中的应用[J]. 黑龙江医学, 2003,27(5):343-344.
- [4] 李晓鲁, 黄跃生, 彭毅志. 纳米晶体银敷料治疗烧伤后残余创面的多中心临床研究[J]. 中华烧伤杂志, 2006,22(1):15-18.
- [5] 冯光, 曹卫红. 纳米银敷料在中厚皮片供皮区的应用研究[J]. 感染、炎症、修复, 2008,9(1):43.
- [6] 陈粹, 何祥辉, 张淳. 纳米银凝胶治疗烧伤残余创面的效果观察[J]. 现代实用医学, 2007,19(2):231-233.
- [7] 汪道新, 张灵, 张力勇, 等. 复合纳米银凝胶修复烧伤创面的实验观察和临床应用[J]. 临床外科杂志, 2007,15(8):558-560.
- [8] 曾荣洽, 郑若. 纳米银敷料治疗烧伤创面的临床观察[J]. 现代医院, 2006,6(5):26-27.
- [9] 李民, 牛亚明, 林倩君. 纳米银敷料对烧伤创面保护作用的观察[J]. 中国医师进修杂志, 2006,29(5):11-13.
- [10] 王春莲, 黄燕萍, 董永盛. 纳米银敷料与磺胺嘧啶银软膏治疗烧伤创面的疗效观察[J]. 现代医院, 2010,10(2):46-47.
- [11] 陈炯, 韩春茂, 林小玮, 等. 纳米银敷料在修复Ⅱ度烧伤创面的应用研究[J]. 中华外科杂志, 2006,44(1):50-52.
- [12] 陈炯, 韩春茂, 余朝恒. 纳米银用于烧伤患者创面后银代谢的变化[J]. 中华烧伤杂志, 2004,20(3):161-163.
- [13] 陈炯, 韩春茂, 张力成, 等. 纳米银用于Ⅱ度烧伤创面的疗效及安全性评价[J]. 中华创伤杂志, 2009,25(5):451-455.
- [14] 陈永红. 碳纤维敷料与纳米银创面贴在褥疮中的联合应用[J]. 基层医学论坛, 2009,13(3):215-216.
- [15] 罗勇华, 赵丽, 孙竹华. "纳米银/羧甲基壳聚糖"生物敷料的研制、表征及抑菌试验研究[J]. 交通医学, 2009,23(2):141-144.
- [16] 何洪彬. 重组人表皮生长因子与纳米银敷料联合治疗烧伤后期残余创面疗效观察[J]. 河北医药, 2009,31(18):2430-2431.
- [17] 乌兰哈斯, 白晋, 宋建星, 等. 中空活性炭纤维-纳米银敷料对感染创面作用的初步报告[J]. 中国美容医学, 2008,17(9):1317-1319.
- [18] 徐刚, 周芳芳. MEBO结合纳米银敷料治疗烧伤后期残余创面的临床观察[J]. 中国烧伤疮疡杂志, 2008,20(2):122-123.
- [19] 刘云波, 孟金萍, 孙淑华. 纳米二氧化钛对人皮肤基底细胞癌和胚胎皮肤成纤维细胞的生物学效应[J]. 毒理学杂志, 2007,21(3):180-183.
- [20] 马霞, 陈世文, 王瑞明. 纳米材料细菌纤维素对大鼠皮肤创伤的促愈作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006,10(37):45-47.
- [21] 陈世文, 马霞. 生物新材料细菌纤维素对深Ⅱ度烧伤大鼠皮肤的治疗作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008,12(41):8083-8086.
- [22] 蒋玉燕, 毕忆群, 房国坚. 几丁聚糖纳米微粒分散体系应用于烧伤创面的实验[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006,10(5):64-66.
- [23] 彭湃, 杨力, 顾徐强, 等. 纳米微囊-血管内皮生长因子复合体对创面组织中Bcl-2及CD34表达的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007,11(18):3568-3572.
- [24] 杨斌, 丘日升, 洪清琦, 等. 荷载角质细胞生长因子纳米微囊组织工程皮肤修复裸鼠皮肤缺损[J]. 中华整形外科杂志, 2009,25(3):200-203.

CRTER 杂志神经外科方面生物材料研究的发稿方向: 本刊学术部

细胞的生物相容性

○ 胶原海绵人工脑膜

○ PLGA与明胶膜支架材料对神经干细胞

生长、分化的影响

○ 壳聚糖作为中枢神经系统支架材料的可

行性

○ 壳聚糖神经组织工程支架的表征

○ 生物型硬脑膜原位植入的转归

○ 人工生物膜修补硬脑膜的缺损

○ 丝素膜代人工硬脑膜的相容性

○ TJ骨粘固剂颅骨缺损的整形修补

的组织相容性

材的应用

○ 骨髓间质细胞在丝素膜的生物相容性

○ 胶原海绵人工硬脑膜的材料学特点

○ 不同脱酸方法对壳聚糖膜纳米拓扑结构

及细胞相容性的影响

○ 冻干人体硬脑膜的材料学特点

○ 多孔羟基磷灰石陶瓷修复颅骨缺损

○ 自体颅骨的保存与修复

○ 纳米级颅骨替代及诱导材料与颅骨成骨

○ 神经再生医学相关材料和成型方法

○ 神经导管的材料学特点

○ 生物材料修复组织工程颅骨缺损及其性

能

○ 应用组织工程学修复周围神经损伤

○ 丝素膜代人工硬脑膜的组织相容性

○ 种植性仿生颅骨的临床应用

○ 生物性颅骨的替代材料