

抵抗素样分子在呼吸系统的研究进展*

汤玲玲 综述,倪振华,孙 莉,王雄彪[△] 审校

(上海中医药大学附属普陀医院 200062)

[关键词] FIZZ1;哮喘;高血压,肺性;肺纤维化

[中图分类号] R56

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2848-04

缺氧诱导的有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)又称抵抗素样分子- α (resistin-like molecule α , RFLM- α)或 FIZZ1(found in inflammatory zone 1)。是 2000 年新发现的一个与炎症相关的分泌型蛋白。研究发现 FIZZ1 参与多种疾病的发生与发展,尤其是在肺部疾病的发生、发展中具有重要意义。本文简述了 FIZZ1 的结构与分布、调节因素及其在多种肺部疾病中的作用及研究进展,以期推动其在呼吸系统及其他研究领域的进一步发展。

HIMF/RELM- α /FIZZ1 首先是在哮喘小鼠肺泡灌洗液中发现的一种富含半胱氨酸的新型蛋白^[1],该蛋白属于抵抗素样分子家族(RELMs),为啮齿类动物中的第 1 个亚型,其余 3 个亚型分别为 RELM- β /FIZZ2、Resistin/FIZZ3 和 RELM- γ /FIZZ4。其中 FIZZ1 已被证实肺部血管中具有强效的促有丝分裂、促血管生成及血管收缩的作用。研究发现 FIZZ1 和 FIZZ4 蛋白组成最为相似,具有高达 72% 的同源氨基酸序列,但二者在肺组织中的作用是否相同仍需进一步研究^[2]。该家族在人类中只含有 RELM- β 和 Resistin 两个亚型。目前已经发现 RELM- β 在硬皮病相关肺动脉高压的患者中表达上调,其表达模式与小鼠 FIZZ1 型最为相似,尤其是在肺部血管细胞的调节作用上^[3]。因此 FIZZ1 对探究人类肺部相关疾病的发病机制及寻找新的治疗靶点具有重要意义。

1 FIZZ1 的结构与分布

FIZZ1 相对分子质量为 9.4×10^3 ,由 111 个氨基酸残基构成^[4]。家族成员均含有 3 个结构域:氨基端信号肽、中间可变区、相对保守的富含半胱氨酸的羧基末端序列(1CX112CX83CX4CX35CX106CX7CX8CX99C10C)^[5]。FIZZ1 主要分布于白色脂肪中,平时在肺部、心脏及乳腺低水平表达并分泌^[6]。在肺部主要分布于支气管上皮细胞,II 型肺泡上皮细胞及肺脉管系统中^[7],且在相关肺部疾病中表达量显著升高。FIZZ1 在肺部的特异性表达提示其可能在肺部疾病的发生、发展中发挥作用。

2 调节 FIZZ1 的因素

FIZZ1 的表达与诸多因素相关,也可能是多种因素共同作用的结果。目前研究多围绕炎症因子白细胞介素(IL)-4、IL-13 对巨噬细胞分化的作用、缺氧、烟雾与抗氧化剂等因素展开。此外,FIZZ1 的表达与巨噬细胞的分化关系密切。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂除了用于治疗血脂异常与糖尿病,在代谢相关的炎症反应调节中同样具有重要作用。PPAR γ 激动剂与 PPAR α 激动剂都可以抑制巨噬细胞的

经典激活途径,然而只有 PPAR γ 激动剂可以增强巨噬细胞的替代激活,上调 FIZZ1 的表达水平^[8]。半乳糖凝集素-12(Galectin-12)也可以促进细胞向 M1 型分化,增强炎症反应,同时抑制巨噬细胞替代激活途径,下调 FIZZ1 的表达^[9]。

2.1 IL-4、IL-13 FIZZ1 是由多种类型细胞分泌的细胞活素,其中主要有巨噬细胞及气道上皮细胞。选择性激活巨噬细胞试验表明,FIZZ1 表达受 Th2 细胞因子影响,IL-4 与 IL-13 可以上调 FIZZ1 的表达^[10]。其途径是 IL-4 与 IL-13 可以刺激巨噬细胞的替代活化从而诱导 FIZZ1 的过表达,IL-4 I 型受体调节巨噬细胞替代活化中蛋白质的表达,且 I 型受体缺失时 II 型受体依旧可以激活 TH2 型过敏反应^[11]。最新研究表明,蛋白质酪氨酸激酶(STAT6)和 IL-4R α 信号对巨噬细胞的替代激活起到必不可少的作用,FIZZ1 在肺部的表达完全依赖于 STAT6 和 IL-4R α 信号通路,IL-4 与 IL-13 通过 STAT6 与 IL-4R α 信号调节气道高反应性的蛋白表达^[12]。其具体机制可能是通过激活转录因子 STAT6,使之结合于 FIZZ1 基因启动子的 STAT6 结合位点而启动 FIZZ1 的转录。Doherty 等^[13]在研究中发现链孢菌诱导的野生型小鼠的肺泡冲洗液中 FIZZ1 的表达增强了至少 20 倍,在 STAT6 缺陷小鼠中则表现出明显下降,进一步证实了 STAT6 信号通路对 FIZZ1 调节的重要作用。

2.2 缺氧 肺部缺氧可以导致 FIZZ1 表达升高^[14]。Li 等^[15]通过小鼠肺叶切除发现在术后第 1 天 FIZZ1 的表达增加,在术后第 7 天表达剧烈增加。气管内滴注重组 FIZZ1 导致肺部细胞广泛增殖,包括 II 型肺泡细胞和肺管内皮细胞等,提示 FIZZ1 可能为肺特异性生长因子参与肺切除后的肺组织再生。Su 等^[2]通过缺氧小鼠与正常小鼠肺组织进行 q-PCR 分析后发现 FIZZ1、FIZZ2/RELM- β 和 FIZZ4/RELM- γ 转录水平增高,且 FIZZ4 与 FIZZ1 在缺氧小鼠的肺组织中显著增高,提示 FIZZ4/RELM- γ 与 FIZZ1 一样受缺氧调控,FIZZ4/RELM- γ 同样可能是导致肺部炎症的因素之一。

2.3 烟雾与抗氧化剂 烟雾与抗氧化剂也可以调节 FIZZ1 的表达。Lin 等^[16]发现 FIZZ1/RELM α 在香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠模型中表达增加,以香烟提取物 CSE 刺激 CCL-149 细胞后 FIZZ1/RELM α mRNA 的表达与对照组相比明显升高,并且在一定浓度与时间范围内呈正相关。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC),作为一种常用的抗氧化剂主要通过直接清除自由基和增加体内谷胱甘肽水平而降低氧化应激反应,抗氧化剂 NAC 能够显著抑制 FIZZ1/RELM α 在

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81402988);上海市普陀区重点专科建设项目(2016PTZK03);普陀区中心医院科研创新计划(2013GQ006D);培英人才计划资助项目(2013SR1262)。 作者简介:汤玲玲(1992-),在读硕士,主要从事中西医结合防治哮喘的临床与基础研究。 [△] 通信作者,E-mail: xiongbiao6@hotmail.com。

肺泡灌洗液及卵清蛋白(OVA)致敏小鼠肺组织中的表达^[17]。

3 FIZZ1 与肺部疾病

由于目前对 RELMs 的功能及其调控机制的研究还处于初步阶段,现有关于 FIZZ1 的研究报道主要围绕肺部相关疾病展开,其中肺部过敏性炎症、肺动脉高压及肺纤维化的研究居多,此外 FIZZ1 也参与了肺切除后肺组织再生与慢性阻塞性肺疾病(COPD)、矽肺等^[15-16,18]。

3.1 FIZZ1 与哮喘 支气管哮喘是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症,其中气道炎症、气道重塑、血管再生及平滑肌功能紊乱是支气管哮喘的主要病理表现。大量实验研究已经证明,FIZZ1 是引起哮喘反应的重要因子,在哮喘小鼠及大鼠的肺泡灌洗液中明显升高^[17,19-20]。FIZZ1 的上调可以导致气道炎症、气道重塑、气道血管再生及支气管平滑肌增殖收缩等,从而参与哮喘的发生与发展。FIZZ1 可以招募巨噬细胞等炎症细胞促进肺部炎症^[21]。目前研究认为,FIZZ1 对于炎症反应的关键作用主要是通过 PI3K/AKT-NF- κ B 信号通路诱导血管细胞黏附分子(VCAM-1)的表达^[22],是否还存在其他通路仍然需要进一步研究。

3.1.1 FIZZ1 引起血管再生 血管再生是哮喘气道炎症和血管重塑持续存在及进行性发展的重要因素。血管内皮生长因子(VEGF)可刺激内皮细胞增殖迁移、增加血管通透性和新生血管的生成。FIZZ1 能促进肺血管内皮细胞增殖和迁移,并上调 VEGF 的表达,诱导血管再生。FIZZ1 在诱导哮喘血管再生中与 VEGF 呈正相关,都表现为时间依赖性^[23]。此外,FIZZ1 还可以通过诱导单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与基质细胞衍生因子(SDF-1)增高,从而导致肺部血管再生与炎性浸润^[21]。FIZZ1 可以刺激血管新生,造成粥样斑块不稳定,其机制与 Atg9a、Gng8 等基因显著性表达及细胞肌动蛋白骨架调节通路、缝隙连接信号通路的激活密切相关^[1]。

3.1.2 FIZZ1 引起气道重塑 Luan 等^[24]发现哮喘组 α -SMA、FIZZ1-mRNA、NOTCH1-mRNA 表达较高,而且 FIZZ1-mRNA 及 NOTCH1-mRNA 的表达强度与 α -SMA 蛋白的表达水平呈正相关。表明 FIZZ1 及 NOTCH1 可能诱导肺成纤维细胞的活化并促其向肌成纤维细胞分化,导致 α -SMA 增多,引起管腔收缩和管壁增厚僵硬,从而参与调控哮喘早期气道重塑的发生。FIZZ1 诱导气道重塑的机制尚不明了,现研究主要有 PI3k/Akt 信号传导及 PTEN 通路。Wang 等^[25]在实验中发现,在哮喘动物模型 I 型肺泡上皮细胞内表达增强,并且诱导支气管黏膜下 α -SMA 过表达,FIZZ1 可诱导 α -SMA 和 I 型胶原 mRNA 和蛋白质表达,进而导致哮喘早期的气道重塑。FIZZ1 重组蛋白干预后 I 型胶原蛋白和 α -SMA 表达水平及 Akt 磷酸化水平明显增高;而 FIZZ1-shRNA 干预后 FIZZ1、I 型胶原蛋白和 α -SMA 表达水平及 Akt 磷酸化水平明显下降,推测其诱导途径可能是通过 PI3k/Akt 信号传导从而调控气道上皮 EMT 的信号通路。Zhao 等^[26]在实验中发现,使用 FIZZ1 重组蛋白处理 MLE-12 细胞后 PTEN 的表达量下降,而在 FIZZ1-shRNA 处理后的 MLE-12 细胞则表现出 PTEN 的表达量明显上升,提示 FIZZ1 可以通过抑制 PTEN 的磷酸化导致气道重塑。

3.1.3 FIZZ1 引起支气管平滑肌收缩 Chen 等^[27]通过使用重组 FIZZ1 培育小鼠支气管,发现气道上皮细胞裸露,气道收缩引起气道高反应性,同时导致了磷酸化原癌基因 c-Raf、磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2、磷酸化 P38、MLCK 及 MLC-20 的增加,FIZZ1 可能通过气道上皮受损及 c-Raf-ERK1/2-p38

MAPK 信号通路导致气道平滑肌收缩。

3.2 FIZZ1 与肺动脉高压 Johns 等^[28]发现在啮齿动物中 FIZZ1 通过调控内皮生长因子及 IL-6 等导致肺部缺氧性炎症、肺动脉高压,FIZZ1 在杂合(HIF-1 α +/-)小鼠诱导肺动脉高压的表达明显减少,提示 FIZZ1 诱导的肺血管重塑及肺动脉高压的主要机制是通过缺氧诱导因子 1(HIF-1)下游转录因子的作用。Yamaji-Kegan 等^[3]发现,全身注射重组 FIZZ1 蛋白可以导致内皮细胞凋亡及刺激血管内皮中免疫细胞的活化,主要是通过依赖 IL-4 机制而导致气道炎症及肺动脉高压的发展。

3.3 FIZZ1 与肺纤维化 FIZZ1 通过诱导肌成纤维细胞的分化及增加或者是延长肌成纤维细胞的生存期参与肺纤维化的病变过程,FIZZ1 的这种效应是通过抑制参与 ERK 通道的 CPP3 和 CPP8 活性^[29]。近期研究显示在肺成纤维化过程中 FIZZ1 与 NOTCH1 二者均可促进肌纤维细胞的分化,而且二者的作用机制存在密切的联系^[30],但也有研究表明上皮细胞分泌的 FIZZ1 足够增加肺部骨髓来源的树突状细胞,但是还不足以导致肺纤维化或是化学改变及颗粒引起的肺纤维化^[31]。

4 展 望

FIZZ1 是一个与炎症相关的缺氧诱导有丝分裂因子,现已作为 M2 型巨噬细胞激活的标记蛋白用于巨噬细胞介导的免疫应答研究中^[32-34]。在肺纤维化、过敏性哮喘、肺动脉高压、缺氧及肺部发育等中具有重要意义。近年来,FIZZ1 对于寄生虫病^[35]、外伤性脑损伤引起的脑部复杂性炎症^[36]、硬皮病^[37]等疾病也发挥了相关作用。然而,目前的研究大多为动物实验及体外细胞实验阶段,仅为初步研究。根据 FIZZ1 的生理特性对某些疾病做针对性的深入研究,探寻其在人类疾病中的作用是下一步需要努力的目标。

参考文献

- [1] Li X, Yang Y, Fang J, et al. FIZZ1 could enhance the angiogenic ability of rat aortic endothelial cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(9):1847-1853.
- [2] Su QN, Johns BA, Johns RA. The expression of FIZZ/resistin/RELM family in mouse hypoxia lung[J]. *FASEB J*, 2007, 21(5):A405.
- [3] Yamaji-Kegan K, Takimoto E, Zhang A, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α) induces endothelial cell apoptosis and subsequent interleukin-4-dependent pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(12):L1090-1103.
- [4] Munitz A, Cole ET, Karo-Atar D, et al. Resistin-like molecule- α regulates IL-13-induced chemokine production but not allergen-induced airway responses[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5):703-713.
- [5] Li X, Yang Y, Fang J, et al. FIZZ1 could enhance the angiogenic ability of rat aortic endothelial cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(9):1847-1853.
- [6] Martins V, Gonzalez De Los Santos F, Wu Z, et al. FIZZ1-induced myofibroblast transdifferentiation from adipocytes and its potential role in dermal fibrosis and lipatrophy[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10):2768-2776.
- [7] Liu T, Yu H, Ullenbruch M, et al. The in vivo fibrotic role

- of FIZZ1 in pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88362.
- [8] Paukkeri EL, Pekurinen A, Moilanen E. Peroxisome proliferator-activated receptor α and γ agonists differently regulate classical and alternative macrophage activation[J]. *Immunometabolism*, 2015, 2(1):51-60.
- [9] Wan L, Lin HJ, Huang CC, et al. Galectin-12 enhances inflammation by promoting M1 polarization of macrophages and reduces insulin sensitivity in adipocytes[J]. *Glycobiology*, 2016, 20(5):713-720.
- [10] Veremyko T, Siddiqui S, Sotnikov I, et al. IL-4/IL-13-dependent and Independent expression of miR-124 and its contribution to M2 phenotype of monocytic cells in normal conditions and during allergic inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81774.
- [11] Dasgupta P, Qi X, Smith EP, et al. Absence of the common gamma chain ($\gamma(c)$), a critical component of the Type I IL-4 receptor, increases the severity of allergic lung inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71344.
- [12] Dasgupta P, Chapoval SP, Smith EP, et al. Transfer of in vivo primed transgenic T cells supports allergic lung inflammation and FIZZ1 and Ym1 production in an IL-4R α and STAT6 dependent manner[J]. *BMC Immunol*, 2011, 12(2):60.
- [13] Doherty TA, Khorram N, Sugimoto K, et al. *Alternaria* induces STAT6-dependent acute airway eosinophilia and epithelial FIZZ1 expression that promotes airway fibrosis and epithelial thickness[J]. *J Immunol*, 2012, 188(6):2622-2629.
- [14] Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELM α) in chronic hypoxia- and antigen-mediated pulmonary vascular remodeling[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1):102-115.
- [15] Li D, Fernandez LG, Dodd-O J, et al. Upregulation of hypoxia-induced mitogenic factor in compensatory lung growth after pneumectomy[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(3):185-191.
- [16] Lin C, Chen L, Huang Z, et al. Effect of cigarette smoke extraction on the expression of found in inflammatory zone 1 in rat lung epithelial L2 cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(12):2363-2367.
- [17] Zhang L, Wang M, Kang X, et al. Oxidative stress and asthma: proteome analysis of chitinase-like proteins and FIZZ1 in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(4):1631-1638.
- [18] Misson P, Van Den Bröle S, Barbarin V, et al. Markers of macrophage differentiation in experimental silicosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(5):926-932.
- [19] Yang X, Zhu J, Tung CY, et al. Lunasin alleviates allergic airway inflammation while increases antigen-specific Tregs[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0115330.
- [20] Zhong B, Yang X, Sun Q, et al. Pdcd4 modulates markers of macrophage alternative activation and airway remodeling in antigen-induced pulmonary inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(6):1065-1075.
- [21] Yamaji-Kegan K, Su Q, Angelini DJ, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has proangiogenic and proinflammatory effects in the lung via VEGF and VEGF receptor-2[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(6):L1159-1168.
- [22] Tong Q, Zheng L, Lin L, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor promotes vascular adhesion molecule-1 expression via the PI-3K/Akt-NF-kappaB signaling pathway[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(4):444-456.
- [23] Sun Y, Wang J, Li H, et al. Found in inflammatory zone 1 induces angiogenesis in murine models of asthma[J]. *Lung*, 2008, 186(6):375-380.
- [24] Luan B, Feng XX, Yang YX, et al. Roles of FIZZ1 and NOTCH1 in asthma[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2011, 13(3):219-222.
- [25] Wang J, Li F, Yang M, et al. FIZZ1 promotes airway remodeling through the PI3K/Akt signaling pathway in asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5):1265-1270.
- [26] Zhao J, Jiao X, Wu J, et al. FIZZ1 promotes airway remodeling in asthma through the PTEN signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2015, 38(4):1464-1472.
- [27] Chen H, Jacobson BA, Mason L, et al. FIZZ1 potentiates the carbachol-induced tracheal smooth muscle contraction[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(5):1165-1173.
- [28] Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, et al. Hypoxia-Inducible factor 1 α is a critical downstream mediator for Hypoxia-Induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α)-Induced pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(1):134-144.
- [29] Chung MJ, Liu T, Ullenbruch M, et al. Antiapoptotic effect of found in inflammatory zone (FIZZ)1 on mouse lung fibroblasts[J]. *J Pathol*, 2007, 212(2):180-187.
- [30] Liu T, Hu B, Choi YY, et al. Notch1 signaling in FIZZ1 induction of myofibroblast differentiation[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5):1745-1755.
- [31] Madala SK, Edukulla R, Davis KR, et al. Resistin-like molecule α 1 (Fizz1) recruits lung dendritic cells without causing pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2012, 13(2):51.
- [32] Nelson SM, Lei X, Prabhu KS. Selenium levels affect the IL-4-induced expression of alternative activation markers in murine macrophages[J]. *J Nutr*, 2011, 141(9):1754-1761.
- [33] Wong SC, Puaux AL, Chittezhath M, et al. Macrophage polarization to a unique phenotype driven by B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(8):2296-2307.
- [34] Guo C, Atochina-Vasserman E, Abramova H, et al. Role of NOS2 in pulmonary injury and repair in response to bleomycin[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 91(3):293-301.
- [35] Pathak M, Sharma P, Sharma A, et al. Regulatory T-cell neutralization in mice during filariasis helps in parasite clearance by enhancing T helper type 17-mediated pro-in-

flammatory response[J]. Immunology, 2016, 147(2):190-203.

[36] Ansari MA. Temporal profile of M1 and M2 responses in the hippocampus following early 24h of neurotrauma[J]. J Neurol Sci, 2015, 357(1/2):41-49.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.040

[37] Liu T, Martins V, Wu Z. A role for FIZZ1 in a model of scleroderma[J]. Faseb J, 2015, 29:927.

(收稿日期:2017-02-25 修回日期:2017-05-01)

创面敷料的研究现状*

李晓明 综述, 刘 苹, 张 波[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所, 重庆 400042)

[关键词] 创面愈合; 传统敷料; 生物敷料; 合成敷料

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2851-03

创面是指由物理、化学等因素导致人体组织或器官的损伤,其愈合是一个动态的、复杂的过程,包括凝血期、炎症期、细胞增生期和新生组织重塑期^[1-3]。创面愈合速度受创面类型、病理学条件和敷料类型等因素影响,敷料作为暂时性皮肤替代物可起到保护创面、止血、防止感染等作用,同时还可能具有固定作用。随着对创面愈合的不断深入研究,人们认识到创面敷料不仅应具有覆盖创面的作用,更重要的是具有促进创面愈合的功能^[4-6]。创面敷料根据材料可分为传统敷料、天然生物敷料、人工合成敷料等^[3],本文将从创面敷料作用创面愈合的原理、种类和应用方面进行综述。

1 传统敷料

传统敷料又称惰性敷料,如纱布、棉垫、绷带等,该类敷料成本低廉、制作工艺简单,是迄今为止临床应用最广的敷料,但在应用中传统敷料也有很多缺点及局限性,如无法保持创面湿润,肉芽组织易长入纱布的网眼中,敷料渗透时易导致外源性感染等^[7]。目前,一些商家采用浸渍、涂层等方式改善敷料的辅助性能,如采用凡士林或三酞甘油制备的油纱布可解决敷料与创面肉芽组织粘连的问题,进一步将 3% 三溴酚铋掺入凡士林油纱布可制备成对低渗创面具有良好治疗效果的 Xeroform 敷料^[3,8]。此外,将抗生素掺入到敷料内部可有效起到局部创面抗感染效果,避免全身应用抗生素引起的其他不良反应,是一种简单而有效的抑菌方式。尽管浸渍、涂层等方式对传统敷料的粘连性、抗菌性均有明显地改进,但是该类敷料仅可起到物理保护作用,对创面无促进愈合作用,这也导致创面生物敷料应运而生。

2 生物敷料

生物敷料是 Winter 在 20 世纪 60 年代初期提出的创伤修复“湿润愈合”理论基础上发展起来的新型创面修复及保护敷料^[9],该类敷料与传统敷料相比,是一种更接近于理想要求的敷料,具有良好的生物相容性、可降解性、保湿性,与创面组织粘连程度轻,降低新生组织损伤,主要从保持愈合环境湿润、减轻疼痛、低氧或无氧微酸环境、酶学清创功能四方面促进伤口愈合^[10-11]。根据敷料材质来源可将其分成天然生物敷料和人工合成敷料。

2.1 天然生物敷料 天然生物敷料通过对天然材料加工提取成型而来,主要包含动物皮类生物敷料(自体皮、同种异体皮、

异种皮)和非动物皮类生物敷料(藻酸盐类敷料、胶原类敷料、壳聚糖类敷料),下文归纳了几种常见的天然生物敷料的研究进展。

2.1.1 动物皮类敷料 动物皮类敷料包括自体皮、同种异体皮、异种皮,其中自体皮是最理想的敷料,但同时对患者造成的痛苦也是最大的;同种异体皮的渗透性、黏附性与自体皮肤相似,但由于同种异体皮敷料主要来源尸体皮,其应用存在宗教和伦理方面的问题,临床应用较少,主要是作为一种对比的实验材料^[12]。自体皮和同种异体皮的皮源极为有限,当遇到大面积创伤时无法满足需要,因此与人体皮肤结构组成相似的异种皮成为一种较为理想的创伤敷料。猪源性生物敷料作为异种皮敷料的代表,与人有较高的同源性,且来源广泛、价格低廉、保存和使用相对简便,故应用猪为原料加工制成的创面敷料被广泛应用。朱蕾等^[13]采用猪内脏膜制成的新型生物敷料可加速皮肤创面上皮化过程,使伤口愈合时间提前,提高皮肤创面愈合质量,促进胶原生成。猪源性生物敷料几乎具备同种异体皮肤所具有的所有生物学特性,但难以解决排斥反应、血运重建和抗菌性差,无法抵御细菌感染。

2.1.2 胶原类敷料 胶原敷料通常以动物 I 型胶原或 III 型胶原制备而成,在创面愈合过程中可促进纤维母细胞增殖并加速创面内皮细胞的迁移,具有抗原性弱、良好的生物可降解性,生物相容性好,经过适度交联后具有止血促凝作用^[12,14-15]。纯胶原敷料稳定性较差,吸收渗液能力不强,故临床为弥补胶原敷料的不足,多将胶原与壳聚糖、聚乙烯醇、透明质酸等物质复合,使该敷料在一定程度上改善性能。如将银鲤的鱼鳞胶原蛋白与壳聚糖以 1.00 : 0.25 的比例加工形成复合膜状敷料,具有良好的机械强度及抗感染性,且延长胶原的降解时间^[16]。叶春婷等^[17]以 I 型胶原蛋白和聚乙烯醇为主要原料,利用聚乙烯醇膜良好的柔韧性和抗张强度,克服单纯胶原膜力学强度不足的缺陷,制备出具有良好细胞相容性、充足孔径与孔隙率、良好力学强度的胶原敷料。由于胶原敷料吸收渗液能力差,不适用于渗出性和感染性创面。

2.1.3 藻酸盐类敷料 藻酸盐类敷料是由一种不能溶解的多糖藻酸盐制成的贴附性膜,该类敷料具有极强的吸湿性,能吸收相当于自身质量近 20 倍的渗出物,适用于高渗出慢性创面。创面渗出液中钠离子可与敷料钙离子等金属离子发生交换,不

* 基金项目:中国科学院——威高集团高技术研究发展计划(ZKYWG2013-05)。 作者简介:李晓明(1988—),助理实验师,硕士,主要从事创伤修复、再生医学研究。 △ 通信作者,E-mail:zhangbo67184@163.com。