

胶原蛋白相关材料对烧伤创面的影响研究进展

吕志丰, 李毅

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

烧伤是最严重的危重疾病之一, 与广泛和长期的身体代谢和精神障碍有关。烧伤后, 皮肤会失去其保护功能, 使身体容易出现许多并发症。烧伤伤口的金标准治疗方法是自体皮肤移植; 然而, 由于供体皮肤的量不足, 可能并不总是这一种选择。伤口敷料可用作非皮肤移植的患者的主要治疗方法。许多不同的材料用于制作敷料; 目前的材料包括胶原蛋白、水胶体、海藻酸盐、水凝胶和透明质酸等。目前还没有被业界所普遍接受的烧伤敷料黄金标准。理想的伤口敷料应具备诸如基本特性, 如生物相容性、保湿性、透气性等基本特殊, 以便于最佳性能。并且, 胶原蛋白已被证明具有很多的有益特性, 并且有利于烧伤患者使用。笔者收集了胶原蛋白敷料应用于烧伤创面的相关文献, 包括其临床应用和进展。相关研究结果表明, 胶原蛋白相关材料对烧伤创面有积极的影响。

关键词

胶原蛋白相关材料, 烧伤创面, 调控, 影响

Research Progress on the Effect of Collagen-Related Materials on Burn Wound

Zhifeng Lyu, Yi Li

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Burns is one of the most serious and critical diseases associated with widespread and long-term physical, metabolic, and mental disorders. After Burns, the skin loses its protective properties, making the body susceptible to many complications. The gold standard of treatment for burn wounds is autologous skin grafting; however, this may not always be an option due to insufficient donor

skin. Wound dressings may be used as the primary treatment for patients who are not suitable for skin grafts. Many different materials are used to make dressings; current materials include hydrocolloids, alginate, hydrogels, Collagen, and hyaluronic acid. There is no universally accepted gold standard for burn dressings. Ideal wound dressings should have other basic properties, such as Biocompatibility, moisture retention, breathability, etc., for optimum performance. However, Collagen has been shown to have a number of beneficial properties and is beneficial for use in burn patients. We collected the literature on the application of Collagen dressings to burn wounds, including their clinical application and progress. The results show that Collagen material has a positive effect on burn wounds.

Keywords

Collagen Related Materials, Burn Wounds, Regulation, Impact

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 胶原蛋白的特性

胶原蛋白是最古老和最丰富的细胞外基质蛋白,在食品、化妆品、制药和生物医学行业有许多应用。近年来,得益于相关胶原蛋白及其衍生物制备工艺及技术的快速进步,3D 结构(例如:组织移植物、生物材料、细胞组装组织等效物)的发展成为可能,这些结构密切模仿天然超分子组装体,并能够以局部和持续的方式递送活细胞群和/或生物活性/治疗分子。显然,胶原蛋白在进化和生物技术方面都有悠久的历史,并且作为自然界的首选生物材料,继续在再生医学中提供挑战和令人兴奋的机遇[1]。胶原蛋白是一种不溶性纤维蛋白,构成动物的细胞外基质。胶原蛋白自 1881 年以来一直被用作生物材料,且具有一些优越性能,例如:生物相容性、生物降解性、机械性能和细胞活性。

它是一种由成纤维细胞产生的可生物降解和生物相容性蛋白质,主要存在于结缔组织中,在组成和结构上与人类皮肤相似。它为生物体提供结构支持,并调节细胞功能,如细胞形成、增殖、分化和细胞迁移胶原可吸收渗出物,但在伤口的自然愈合过程中,通过诱导凝血和疤痕形成也具有重要作用。如果胶原蛋白与患者体内的真皮细胞、生长因子和细胞因子结合,则会加速再上皮化过程[2]。胶原蛋白纤维骨架负责组织的弹性和粘弹性,而它的主要机械强度来自胶原蛋白分子的自组装成三重螺旋和胶原原纤维,这些螺旋和胶原原纤维通过分子内和分子间交联进一步稳定。非胶原成分被认为通过其独特的粘弹性(例如弹性蛋白)或通过与胶原纤维(例如糖胺聚糖和蛋白聚糖)的相互作用而发挥重要作用,并使组织能够承受压缩和拉伸力。胶原纤维的长度和直径、空间分布、存在的胶原类型、非胶原分子的含量和交联含量决定了皮肤、肌腱、角膜、血管、软骨和骨骼等组织的功能及其力学性能[1]。且以其天然的低毒性、低抗原性、低免疫性、能抑制上皮组织细胞迁移、能引导细胞再生和与机体相容性好等优点,广泛应用于生物医学材料和临床医疗[3]。如伤口愈合、组织工程、医疗器械的表面涂层和皮肤补充剂[4]。

胶原蛋白是动物王国中最丰富的细胞外基质蛋白,属于纤维蛋白家族,其在组织中转移负载,并为细胞提供高度生物相容的环境。这种高生物相容性使胶原蛋白成为植入式医疗产品和体外测试系统支架的完美生物材料[5],市面上多以胶原蛋白膜、胶原蛋白海绵、胶原蛋白凝胶、胶原人工皮肤及胶原蛋白与药物结合等应用于临床。而市场中提取胶原蛋白的原材料相对稀缺且成本高昂,这时牦牛跟腱胶原作为典型代表的青藏高原特色资源可能显现出独特优势。

2. 烧伤创面的愈合

有效和高质量的伤口修复是医疗领域一个具有挑战性和吸引力的焦点。损伤后, 多种信号通路同步进行以恢复表皮屏障, 该级联包括 3 个基本部分: 炎症、新组织形成和重塑[4] [6]。创伤后, 这些过程由多种介质协调, 这些介质协调表皮和真皮中多个细胞的活动, 包括成纤维细胞, 它们沉积细胞外基质并重建创伤床[7] [8]。巨噬细胞发挥炎症相关作用, 产生细胞因子和生长因子[9]; 和角质形成细胞, 它们增殖和迁移以恢复完整的表皮[10]。成功修复伤口的一个关键标志物, 即所谓的再上皮化, 是由角质形成细胞驱动的[11], 这些细胞的迁移停滞而不是增殖和分化缺陷是造成慢性伤口的主要因素[6]。有实验研究[12]指出, 在大鼠 II 度烧伤创面中的 LC3 及 Beclin1 蛋白较正常皮肤内减少, 尤其在烧伤后第 24~48 小时是最为明显, 表明在第 1 天和第 2 天烧伤创面内的自噬发生较正常组织减少, 而细胞的凋亡较正常增多, 这与烧伤创面初期损伤加深的时间保持一致。在创面愈合的炎症期, 自噬调控具有清除病原体、预防感染、减弱组织局部炎症反应的作用, 可以预防炎症反应过度而引起创面周围组织损伤; 在烧伤创面愈合的细胞增殖期, 以血管的新生最为关键。机体烧伤后历经低氧或缺氧环境、组织的低灌注、细胞外营养物质匮乏等, 这种饥饿的外环境可诱导细胞的自噬与凋亡。而自噬具有抗细胞凋亡的作用, 增强血管内皮细胞的自噬有助于保留内皮细胞的存活, 增加细胞管型以及新生血管的形成, 在烧伤创面的组织改建期, 自噬相关细胞因子, 如转化生长因子- β 1 等可以促进角质形成细胞的分化、增殖、迁移等[13]。同时自噬可改善创面炎症, 可诱导创面血管生成、有助于创面再上皮化。创面再上皮化是角质形成细胞从基层向角质层迁移并同时发生增殖与分化的过程。因创面血管破裂及伤口边缘的耗氧量增加, 角质形成细胞迁移多在缺氧环境中进行[14]。研究证明, 由缺氧环境介导的 ROS 积累可触发角质形成细胞中 p38 和 JNKMAPK 的激活, 进而上调了 BNIP3 诱导的自噬, 并导致 LC3、Atg5、Beclin-1 等的表达明显增加, 促进表皮角质形成细胞迁移[15]。

伤口愈合是一个复杂的动态过程, 由无数细胞事件支持, 必须紧密协调才能有效修复受损组织。愈合的增殖期的特点是角质形成细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和内皮细胞的广泛激活, 以协调伤口闭合、基质沉积和血管生成。烧伤创面在受伤后 12 小时内, 角质形成细胞就会被机械张力和电梯度的变化以及暴露于过氧化氢、病原体、生长因子和细胞因子的情况下激活。这种激活导致伤口边缘的角质形成细胞经历部分上皮-间质转化, 在那里它们发展出更具侵袭性和迁移性的表型。而在烧伤创面中, 从前到后的极性取代了从上到下的极性, 允许前缘角质形成细胞横向迁移穿过伤口以重新形成表皮层, 这一过程称为上皮再形成[16]。相关的研究结果已证实了胶原蛋白在细胞的自噬、增殖和凋亡等过程在烧伤创面愈合方面产生了积极影响。角蛋白是一种富含半胱氨酸的蛋白质, 可能在抑制基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达和活化中起作用。MMP-9 是 MMP 家族的成员, 它参与 ECM 成分的降解和伤口愈合的重要调节剂。MMP-9 分解胶原蛋白等 ECM 成分, 使成纤维细胞迅速迁移到伤口部位, 从而促进更快的组织收缩和伤口闭合。基于角蛋白的基质中 MMP-9 活性的抑制是一个有趣的发现, 可归因于“半胱氨酸开关”现象——在富含半胱氨酸的环境中 MMP-9 表达和活性的下调。虽然角蛋白和角蛋白-藻酸盐海绵在体外支持细胞生长方面的表现不如胶原蛋白海绵, 但它们的收缩也明显较小, 这表明基于角蛋白的基质在机械上更稳定, 这可以转化为伤口愈合过程中较少的疤痕。细胞因子结果表明, 胶原蛋白、角蛋白和角蛋白-藻酸盐基质在支持血管生成方面具有可比性。在动物研究中, 注意到角蛋白-藻酸盐和胶原蛋白组均支持 α -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白 IV 的显著表达, 这种分布模式暗示真皮中存在成熟血管到对照组, 表明可能的血管化。我们之前的小鼠研究的数据还揭示了在整个角蛋白-海藻酸盐海绵中建立的宿主新血管系统。再上皮化发生在增殖期, 这是通过角质形成细胞从伤口边缘和从真皮中存活的皮肤附件迁移到伤口区域而发生的。再上皮化完成后, 真皮和表皮之间会形成基底膜。基底膜很重要, 因为它固定表皮以保持机械稳定性, 并在真皮成纤维细胞和表皮角质形成细胞之间形成通讯界面。改变的基底膜常见于瘢痕组织, 这意味着增殖的平衡

可能被破坏, 促进瘢痕组织的形成。在第 44 天拍摄的伤口图像显示, 与其他两组相比, 角蛋白 - 藻酸盐组在视觉上的疤痕较少。这一结果表明, 在基底膜形成和疤痕形成方面, 角蛋白 - 藻酸盐海绵的性能与商业胶原蛋白海绵一样好, 甚至更好。这项研究表明, 交联的角蛋白 - 藻酸盐海绵具有必要的微结构来支持成纤维细胞的附着和增殖[17]。进而证实: 生物材料可以与细胞相互作用并诱导细胞表型和反应的变化, 例如细胞增殖、分化和 ECM 产生。烧伤创面治疗根本上说是创面的更好的覆盖及修复, 这也是减少烧伤创面治疗后期的瘢痕畸形必要条件, 而胶原蛋白相关产品作为烧伤后创面的一种补充(或替代物)在早期烧伤创面的覆盖能起到一定的作用, 对预防创面暴露而导致的感染、体液丢失等相关临床问题也能起到一定的作用。也为过渡了感染期进去组织的修复期提供物理的支撑, 也能减少瘢痕乃至畸形的形成。国内外相关文献亦有相关提供。

3. 胶原蛋白对烧伤创面的影响

为了证实基于胶原蛋白的生物涂层能够有效控制伤口渗出物、灭活蛋白酶、保护内源性和外源性生长因子免于降解, 并作为生物塑料基质形成患者自身的结缔组织。Budkevich Li 等研究表明: 在目前可用于治疗烧伤伤口的技术中, 基于天然牛 1 型胶原蛋白的材料 Collost 是最有效、安全和经济可行的技术之一。Collost 配制为粉末或 7%凝胶(与水胶体敷料结合使用)可减少烧伤完全上皮化所需的时间; 该方法可以成为自体移植的一种实用且廉价的替代方法。需要进一步开发再生医学新技术, 以通过减少上皮形成时间和防止粗糙疤痕和严重挛缩的形成来改善烧伤的临床结果[18]。

另有研究表明, 胶原蛋白支架通过各种基于胶原蛋白的皮肤模板(如 Biobrane™, MatriDerm®, Apligraf®和 Integra®, 目前用于烧伤伤口护理)促进角质形成细胞和真皮成纤维细胞的强烈附着和增殖[19]。

弹性蛋白是天然人体皮肤的重要组成部分, 提供结构和细胞介导功能[20]。最近的研究表明, 在皮肤替代品中加入弹性蛋白可以改善疤痕质量并增强血管生成[21]。在一项临床研究中, 发现胶原蛋白-弹性蛋白支架可减少伤口收缩并改善疤痕组织结构[22]。伤口收缩减少归因于分化成肌成纤维细胞数量减少[20] [23]。弹性蛋白增强血管生成的能力导致在烧伤手术中引入一步式手术。目前, 许多真皮皮肤替代品涉及两步手术, 因为在分裂厚度皮肤移植的二级手术步骤之前, 皮肤替代品需要时间与伤口床完全整合并血管化。否则, 皮肤移植将失败, 导致皮肤移植丢失和服用不良。MatriDerm®是第一个含有弹性蛋白的商业化皮肤替代品。MatriDerm®已被证明适用于一步法手术, 而不会降低皮肤移植率[24] [25] [26] [27] [28], 并且还被发现一系列急性和重建性烧伤伤口中有效。

除了生物材料的进步外, 人造细胞外基质蛋白的生产还降低了疾病传播的风险, 降低了宿主的免疫反应, 同时保持了伤口愈合的高生物活性[29]。通常使用大肠杆菌或酵母系统, 可以通过遗传操作产生具有设计结构和功能的重组蛋白。目前正在研究各种重组蛋白, 例如弹性蛋白的前体对苯弹性蛋白。既往对于 Integra®的对苯弹性蛋白的作用的研究表明, 发现对流弹性蛋白具有与牛衍生弹性蛋白相当的功能[21]。与仅皮肤移植相比, 在小鼠和猪伤口修复模型中, Tropoelastin 结合 Integra®可显著增加血管生成[21]。相比之下, 向猪肥厚烧伤性疤痕注射对苯弹性蛋白显示疤痕没有变化[30]。对重组胶原蛋白的研究也正在进行中, 但胶原蛋白的复杂结构使其在组织工程中更具挑战性。重组胶原蛋白的产生受到缺乏动物细胞特异性转化后酶系统的限制。虽然革兰氏阳性细菌化脓性链球菌已被发现产生稳定且耐热的胶原蛋白, 但它缺乏人类胶原蛋白原生的特定结合位点[31] [32]。这代表了重组胶原蛋白工程的框架, 进一步的研究旨在提高其与天然人类胶原蛋白相比的复杂性。重组蛋白作为皮肤替代的构建块正在取得进展, 需要克服一些限制, 包括缺乏商业所需数量的生产以及关于蛋白质结构 - 功能关系的知识不足[32]。

4. 展望

特别是, 应优先研究如何加速伤口愈合, 减轻烧伤诱导的高代谢-分解代谢状况, 控制全身感染并减少功能恢复的总时间。进一步的研究将继续优化当前的治疗模式, 并确定烧伤治疗的新靶点, 以最终提高重症烧伤患者的预后[19]。分子医学的进步和个体化的治疗方案将对烧伤治疗产生积极影响。严重烧伤与其他危重患者之间的相似性将导致不同医学专业之间的交互发展。此外, 干细胞和组织再生的进步将改善预后和减少残疾。事实上, 烧伤新疗法的研究正在积极进展, 用于许多不同的并发症[33]。

牦牛是世界上生活在海拔最高处的哺乳动物之一, 我国的牦牛占世界总量 92% 以上, 且保持着原生态喂养, 生长环境无污染, 但目前除了传统的食用外, 尚未进一步开发利用, 牦牛跟腱胶原这一具有青藏高原特色的资源利用效率较低。已经完成了对牦牛跟腱胶原蛋白进行提纯; 构建牦牛跟腱胶原蛋白海绵; 确定其理化特性确定其生物安全性及了解其组织相容性。据报道, 国内外没有牦牛跟腱胶原蛋白相关的生产工艺, 李毅教授团队提取了牦牛胶原蛋白并与 I 型胶原样品(Sigma 公司)相比较, 已经在纯度和质量上处于同类水平, 表明制备的胶原蛋白无毒副作用。说明其提取的牦牛胶原蛋白达到了生产指标的要求。已经完成的《牦牛跟腱胶原蛋白海绵的制备及其生物安全性》研究获得了国内领先成果[34]。

参考文献

- [1] Soroushanova, A., Delgado, L.M., Wu, Z., *et al.* (2019) The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Advanced Materials*, **31**, e1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
- [2] Neacsu, I.A., Leau, S.A., Marin, S., *et al.* (2021) Collagen-Carboxymethylcellulose Biocomposite Wound-Dressings with Antimicrobial Activity. *Materials (Basel)*, **14**, 1153. <https://doi.org/10.3390/ma14051153>
- [3] Pawelec, K.M., Best, S.M. and Cameron, R.E. (2016) Collagen: A Network for Regenerative Medicine. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 6484-6496. <https://doi.org/10.1039/C6TB00807K>
- [4] Rezvani, G.E., Nourbakhsh, N., Akbari Kenari, M., *et al.* (2021) Collagen-Based Biomaterials for Biomedical Applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **109**, 1986-1999. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34881>
- [5] Meyer, M. (2019) Processing of Collagen Based Biomaterials and the Resulting Materials Properties. *BioMedical Engineering OnLine*, **18**, 24. <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
- [6] Eming, S.A., Martin, P. and Tomic-Canic, M. (2014) Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Science Translational Medicine*, **6**, 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- [7] Thulabandu, V., Chen, D. and Atit, R.P. (2018) Dermal Fibroblast in Cutaneous Development and Healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, **7**, e307. <https://doi.org/10.1002/wdev.307>
- [8] Rognoni, E., Pisco, A.O., Hiratsuka, T., *et al.* (2018) Fibroblast State Switching Orchestrates Dermal Maturation and Wound Healing. *Molecular Systems Biology*, **14**, e8174. <https://doi.org/10.15252/msb.20178174>
- [9] Willenborg, S. and Eming, S.A. (2014) Macrophages-Sensors and Effectors Coordinating Skin Damage and Repair. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **12**, 214-221. <https://doi.org/10.1111/ddg.12290>
- [10] Li, J., Chen, J. and Kirsner, R. (2007) Pathophysiology of Acute Wound Healing. *Clinics in Dermatology*, **25**, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- [11] Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y., *et al.* (2008) Wound Repair and Regeneration. *Nature*, **453**, 314-321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- [12] 吕雷, 林康, 高伟阳, 等. 饥饿诱导增生性瘢痕成纤维细胞自噬发生[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2): 330-333.
- [13] 李芬, 李巍, 舒勤. TGF- β 与烧伤创面愈合[J]. 创伤外科杂志, 2016, 18(12): 756-761.
- [14] 冷敏, 彭颖, 林晓莹, 等. 自噬在创面愈合中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22): 3157-3160.
- [15] Klionsky, D.J., Petroni, G., Amaravadi, R.K., *et al.* (2021) Autophagy in Major Human Diseases. *The EMBO Journal*, **40**, e108863.
- [16] Wilkinson, H.N. and Hardman, M.J. (2020) Wound Healing: Cellular Mechanisms and Pathological Outcomes. *Open Biology*, **10**, Article ID: 200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- [17] Moay, Z.K., Nguyen, L.T.H., Hartrianti, P., *et al.* (2021) Keratin-Alginate Sponges Support Healing of Partial-Thickness

- Burns. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8594. <https://doi.org/10.3390/ijms22168594>
- [18] Budkevich, L.I., Mirzoyan, G.V., Gabitov, R.B., *et al.* (2020) Collost Bioplastic Collagen Material for the Treatment of Burns. *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*, **12**, 92-96. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.12>
- [19] Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., *et al.* (2018) Burn Injury: Challenges and Advances in Burn Wound Healing, Infection, Pain and Scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **123**, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018>
- [20] Rnjak, J., Wise, S.G., Mithieux, S.M., *et al.* (2011) Severe Burn Injuries and the Role of Elastin in the Design of Dermal Substitutes. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **17**, 81-91. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2010.0452>
- [21] Wang, Y., Mithieux, S.M., Kong, Y., *et al.* (2015) Tropoelastin Incorporation into a Dermal Regeneration Template Promotes Wound Angiogenesis. *Advanced Healthcare Materials*, **4**, 577-584. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400571>
- [22] De Vries, H.J., Zeegelaar, J.E., Middelkoop, E., *et al.* (1995) Reduced Wound Contraction and Scar Formation in Punch Biopsy Wounds. Native Collagen Dermal Substitutes. A Clinical Study. *British Journal of Dermatology*, **132**, 690-697. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb00712.x>
- [23] Hinz, B., Dugina, V., Ballestrem, C., *et al.* (2003) Alpha-Smooth Muscle Actin Is Crucial for Focal Adhesion Maturation in Myofibroblasts. *Molecular Biology of the Cell*, **14**, 2508-2519. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-11-0729>
- [24] Haslik, W., Kamolz, L.P., Nathschläger, G., *et al.* (2007) First Experiences with the Collagen-Elastin Matrix MatriDerm as a Dermal Substitute in Severe Burn Injuries of the Hand. *Burns*, **33**, 364-368. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.07.021>
- [25] Wollina, U., Meseg, A. and Weber, A. (2011) Use of a Collagen-Elastin Matrix for Hard to Treat Soft Tissue Defects. *International Wound Journal*, **8**, 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00785.x>
- [26] Haslik, W., Kamolz, L.P., Manna, F., *et al.* (2010) Management of Full-Thickness Skin Defects in the Hand and Wrist Region: First Long-Term Experiences with the Dermal Matrix MatriDerm. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **63**, 360-364. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.09.026>
- [27] Ryssel, H., Gazyakan, E., Germann, G., *et al.* (2008) The Use of MatriDerm in Early Excision and Simultaneous Autologous Skin Grafting in Burns—A Pilot Study. *Burns*, **34**, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2007.01.018>
- [28] Ryssel, H., Germann, G., Czermak, C., *et al.* (2010) MatriDerm® in Depth-Adjusted Reconstruction of Necrotising Fasciitis Defects. *Burns*, **36**, 1107-1111. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.12.002>
- [29] Low, P.S., Tjin, M.S. and Fong, E. (2015) Design and Construction of Artificial Extracellular Matrix (aECM) Proteins from *Escherichia coli* for Skin Tissue Engineering. *Journal of Visualized Experiments*, No. 100, e52845. <https://doi.org/10.3791/52845>
- [30] Xie, H., Lucchesi, L., Zheng, B., *et al.* (2017) Treatment of Burn and Surgical Wounds with Recombinant Human Tropoelastin Produces New Elastin Fibers in Scars. *Journal of Burn Care & Research*, **38**, e859-e867. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000507>
- [31] Yu, Z., An, B., Ramshaw, J.A., *et al.* (2014) Bacterial Collagen-Like Proteins That Form Triple-Helical Structures. *Journal of Structural Biology*, **186**, 451-461. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2014.01.003>
- [32] Sutherland, T.D., Rapson, T.D., Huson, M.G., *et al.* (2017) Recombinant Structural Proteins and Their Use in Future Materials. *Subcellular Biochemistry*, **82**, 491-526. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_15
- [33] Hamblin, M.R. (2019) Novel Pharmacotherapy for Burn Wounds: What Are the Advancements. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 305-321. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551880>
- [34] 李毅, 王洪瑾, 冯艳萍, 等. 京尼平-壳聚糖牦牛跟腱胶原蛋白支架的构建及其细胞毒性和组织相容性的研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(6): 410-415.