

胶原蛋白材料对创面愈合的研究进展

刘龙飞¹, 王献珍^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月16日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

由于感染的参与和严重程度, 创面愈合一直是外科医生所关注的问题。因此, 创面的愈合总是需要付出额外的努力来管理并随后从伤口部位去除瘢痕。创面处理的基本原则是保持创面清洁、无污染, 减轻创面疼痛, 减少创面渗出与水肿, 预防创面损伤加重, 防止创面感染以及促进创面早期愈合。多年以来, 外科医师一直在寻找符合上述治疗原则的材料或药物。近年来, 生物材料在慢性创面治疗中的作用已得到充分证实。其中一种生物材料是胶原蛋白, 它被认为是大多数用于创面愈合配方的关键成分。在这里, 我们主要介绍基于胶原蛋白的生物材料用于创面愈合的最新进展, 以期创面愈合的临床研究提供可靠的理论依据和治疗理念。

关键词

胶原蛋白, 生物材料, 创面愈合

Research Progress of Collagen Material on Wound Healing

Longfei Liu¹, Xianzhen Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 22nd, 2022; accepted: Apr. 16th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

Abstract

Because of the involvement and severity of infection, wound healing has always been a concern of surgeons. As a result, wound healing always requires extra effort to manage and then remove the scar from the wound site. The basic principle of wound treatment is to keep the wound clean and

*通讯作者。

pollution-free, relieve the wound pain, reduce the wound exudation and edema, prevent the aggravation of wound injury, prevent wound infection and promote the early healing of wound. For years, surgeons have been searching for materials or drugs that fit these principles. In recent years, the role of biomaterials in the treatment of chronic wounds has been fully confirmed. One such biomaterial is collagen, which is considered a key ingredient in most wound healing formulations. Here, we mainly introduce the latest progress of collagen-based biomaterials for wound healing, in order to provide reliable theoretical basis and therapeutic concept for clinical research on wound healing.

Keywords

Collagen, Biomaterials, Wound Healing

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. 胶原蛋白简介

胶原蛋白是哺乳动物中最丰富的蛋白质[1], 迄今为止, 已确定的胶原蛋白有 29 种[2]。胶原蛋白分子胶原蛋白占人体蛋白质的三分之一, 占皮肤干重的三分之二[3]。胶原蛋白是一种纤维蛋白, 由 1000 多种氨基酸组成, 是人体细胞支架的替代品, 对于细胞信号转导、多细胞生物的适应力和抵抗机械压力都是至关重要的。在人类中, 胶原蛋白是最主要的蛋白质, 因为它构成了细胞外基质的主要成分[2]。胶原蛋白主要参与细胞外基质、基底膜和其他细胞外基质结构的纤维和微纤维网络的形成[4]。生物材料是人体生物组织的替代品, 具有与人体相互作用的能力。它们可以是天然的, 也可以是合成的。50 多年来, 生物材料已被开发用于治疗领域[5]。胶原蛋白作为天然生物材料, 在皮肤创面愈合方面具有良好的应用前景。胶原蛋白对人体组织具有高度的生物相容性, 因为它们类似于细胞外基质[3] [6]。这一特性使其成为植入性医疗产品体外测试的主要选择[7]。本文我们主要对胶原蛋白在创面愈合中的作用展开综述, 为创面愈合的临床研究提供新的生物材料和选择方案。

2. 胶原蛋白对创面愈合的影响

创面愈合是一个复杂的生物过程, 包括止血、炎症、增生和重塑, 包括中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、角化细胞、成纤维细胞和内皮细胞在内的大量细胞类型参与了这一过程, 多种因素可以通过影响一个或多个阶段的过程导致受损的创面愈合[8]。在创面环境中, 胶原蛋白以整合素信号依赖的方式介导血小板聚集、炎症调节、血管生成、肉芽组织形成和再上皮化等几个关键步骤[9] [10] [11]。胶原蛋白是皮肤的重要组成部分, 当用作辅助伤口治疗时, 可以刺激和招募免疫细胞和成纤维细胞, 并使自身被基质金属蛋白酶降解, 从而保留天然细胞外基质结构并促进愈合[12]。胶原蛋白是外基质的一种结构成分, 除了稳定生长因子、调节细胞粘附和细胞与外基质之间的信号传导外, 还有助于皮肤的弹性。在伤口愈合的过程中, 随着伤口组织经过长期的重塑, 伤口会愈合并形成“正常”的瘢痕。瘢痕组织可恢复正常皮肤原有抗拉强度的 50%~80%, 但可能存在功能缺陷[13]。瘢痕与正常皮肤的主要区别在于胶原纤维的密度、纤维大小和方向[8]。

胶原蛋白海绵在创面愈合方面特别有用, 因为它们湿强度允许它们缝合软组织, 并为新组织的生长提供模板, 以胶原蛋白为基础的植入物已被用作运载培养的角质形成细胞和药物的皮肤置换和烧伤伤

口治疗的载体[14] [15] [16]。植入的胶原海绵被含有粘多糖、纤维连接蛋白和新胶原的无定形结缔组织浸润,接着是各种细胞,主要是成纤维细胞和巨噬细胞,当细胞与外基质结合时,如植入的胶原蛋白海绵,会增加新胶原蛋白的生成根据交联程度[17],胶原海绵在 3~6 周内被胶原酶降解成肽片段和氨基酸,然后植入物被成纤维细胞产生的天然 I 型胶原所取代[18]。胶原的生物素化也被用来附着肽生长因子,如肝素结合生长因子和表皮生长因子,调节全层伤口的愈合[19]。由此可见,胶原蛋白在创面愈合中起着至关重要的作用,基于胶原蛋白的生物材料在创面愈合中扮演着非常重要的角色。

3. 胶原蛋白材料在创面愈合中的应用

胶原蛋白广泛分布于软硬结缔组织中,是最丰富的动物蛋白。在体外,天然胶原可以形成具有内在生物相容性、生物可降解、外源性无毒、高拉伸强度的高度组织化的三维支架,这些特性使胶原蛋白成为伤口愈合和组织工程应用的首选材料[3]。商品胶原蛋白海绵是从牛、马和猪等动物身上提取的蛋白质,其形态是不可溶解的。海绵是通过含有 0.1~5% w/v 干物质的酸或碱型胶原蛋白水溶液冻干而制备的。它们的孔隙度是通过改变胶原含量和冻结速率来控制的。这些海绵能够吸收大量的组织渗出物,平滑地附着在潮湿的伤口床上,并保持潮湿的环境,同时防止机械创伤和细菌感染[20]。它们通常被用作严重烧伤、压疮、供体部位和腿溃疡的伤口敷料,以及在体外实验中[21]。胶原蛋白促进细胞运动,炎症细胞主动侵入多孔支架肉芽组织的形成又刺激新的肉芽组织和上皮层的形成。在烧伤创面植入海绵可使皮肤迅速恢复,因为海绵内有强烈的中性粒细胞浸润[14] [22]。孙磊磊等[23]通过制造基于胶原蛋白的复合敷料,评估伤口愈合的效率并揭示促进伤口愈合的机制,结果表明非交联胶原基双层复合敷料在 28 天内刺激了伤口愈合,加速了上皮再化并完成了伤口愈合。炎症细胞因子和生长因子水平的结果表明,基于胶原蛋白的复合敷料可以降低炎症反应并上调生长因子水平,以加速伤口愈合。Matheus Almeida Cruz 等[24]通过研究不同海洋生物的胶原蛋白对皮肤组织愈合过程的影响,结果表明,基于胶原蛋白的治疗导致肉芽组织的沉积增加,再表皮化和新血管生成的刺激以及伤口胶原蛋白量的增加,最终导致更成熟的形态学方面。可见,在所使用的实验模型中,来自不同物种的海洋胶原蛋白对伤口皮肤愈合过程具有积极作用,证明了该生物材料在组织工程提案中的巨大潜力。赵芬[25]等通过观察深海鳕鱼胶原蛋白肽敷料并维生素 E 对大鼠皮肤创面愈合速度与愈后瘢痕影响,发现深海鳕鱼胶原蛋白肽敷料并维生素 E 可促进大鼠全层皮肤伤口愈合并减少瘢痕形成。赵紫熙[26]等分析医用胶原蛋白海绵对糖尿病足溃疡伤口肉芽组织 I、III 型胶原蛋白及基质金属蛋白酶 2、9 表达的影响,选择 46 例糖尿病患者进行研究,结果表明,医用胶原蛋白海绵可减少创面组织中基质金属蛋白酶 2/9 的表达,有助于 I、III 型胶原蛋白的合成,提高创面愈合率。于洋[27]等通过探讨 II 度烧伤创面患者选用胶原蛋白海绵治疗价值,选择 80 例 II 度烧伤创面患者研究,结果表明 II 度烧伤创面患者选用胶原蛋白海绵治疗可促进创面愈合,缩小创面红肿范围,降低治疗后 2 w、3 w 细菌培养阳性率,值得借鉴应用。张箐鸿[28]等将胶原蛋白敷料应用于糖尿病足溃疡治疗中,探讨其临床治疗效果和安全性,选取 94 例糖尿病足溃疡患者进行观察研究,发现与常规敷料治疗相比,胶原蛋白敷料对糖尿病足溃疡创面面积的缩小有显著作用,可加速创面愈合。

综上所述,胶原蛋白材料是理想的促进创面愈合的材料,实验研究表明无论是陆生生物还是海洋生物胶原蛋白,都可以促进创面愈合。胶原蛋白材料在临床研究中也取得了良好的成效。由此可见,胶原蛋白材料是符合创面治疗原则的材料,是外科医师一直在寻找的材料,我们应该将其大规模运用到临床中,缩短难愈性创面的治疗时间,减轻患者的痛苦。

4. 总结展望

在外科学中,创面愈合是至关重要的环节,是外科医生非常关注的问题,因为任何形式的感染都可

能导致严重的并发症。在这篇综述中,作者整理了现有的有关创面愈合的相关知识,以期帮助研究人员、临床医生和对这一领域感兴趣的任何人了解创面愈合的相关影响,特别是关注天然物质胶原蛋白的作用。作者介绍了一种理想的伤口治疗支架的原理,并特别关注了天然胶原蛋白作为理想的伤口愈合生物材料的最新研究。胶原蛋白被认为是理想的支架,对人类细胞具有高度的生物相容性。它的众多特性如成本效益、生物相容性等使它成为研究人员的有利选择。大量的临床实验表明,在伤口治疗中使用胶原蛋白材料,可以促进伤口愈合,因此我们在未来创面的治疗中应当将胶原蛋白材料大规模运用到临床当中,为创面愈合的临床材料提供更多的选择方案。

参考文献

- [1] Ricard-Blum, S. (2011) The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- [2] Naomi, R., Bahari, H., Ridzuan, P.M. and Othman, F. (2021) Natural-Based Biomaterial for Skin Wound Healing (Gelatin vs. Collagen): Expert Review. *Polymers*, **13**, Article No. 2319. <https://doi.org/10.3390/polym13142319>
- [3] Chattopadhyay, S. and Raines, R.T. (2014) Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing. *Biopolymers*, **101**, 821-833. <https://doi.org/10.1002/bip.22486>
- [4] Gelse, K., Pöschl, E. and Aigner, T. (2003) Collagens—Structure, Function, and Biosynthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **55**, 1531-1546. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.002>
- [5] Jackson, J.D. (2016) Immunology: Host Responses to Biomaterials. In: Lee, S.J., Yoo, J.J. and Atala, A., Eds., *In Situ Tissue Regeneration: Host Cell Recruitment and Biomaterial Design*, Elsevier, Amsterdam, 35-47. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802225-2.00003-9>
- [6] Acevedo, C.A., Sánchez, E., Orellana, N., Morales, P., Olguín, Y., Brown, D.I. and Enrione, J. (2019) Re-Epithelialization Appraisal of Skin Wound in a Porcine Model Using a Salmon-Gelatin Based Biomaterial as Wound Dressing. *Pharmaceutics*, **11**, Article No. 196. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050196>
- [7] Meyer, M. (2019) Processing of Collagen Based Biomaterials and the Resulting Materials Properties. *BioMedical Engineering OnLine*, **18**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
- [8] Guo, S. and Dipietro, L.A. (2010) Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, **89**, 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- [9] Koivisto, L., Heino, J., Häkkinen, L. and Larjava, H. (2014) Integrins in Wound Healing. *Advances in Wound Care*, **3**, 762-783. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0436>
- [10] Zeltz, C. and Gullberg, D. (2016) The Integrin-Collagen Connection—A Glue for Tissue Repair? *Journal of Cell Science*, **129**, 653-664. <https://doi.org/10.1242/jcs.180992>
- [11] Boraschi-Diaz, I., Wang, J., Mort, J.S. and Komarova, S.V. (2017) Collagen Type I as a Ligand for Receptor-Mediated Signaling. *Frontiers in Physics*, **5**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00012>
- [12] Kallis, P.J. and Friedman, A.J. (2018) Collagen Powder in Wound Healing. *Journal of Drugs in Dermatology*, **17**, 403-408.
- [13] Profyris, C., Tziotziou, C. and Do Vale, I. (2012) Cutaneous Scarring: Pathophysiology, Molecular Mechanisms, and Scar Reduction Therapeutics Part I. The Molecular Basis of Scar Formation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **66**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.055>
- [14] Boyce, S.T., Christianson, D.J. and Hansbrough, J.F. (1988) Structure of a Collagen-GAG Dermal Skin Substitute Optimized for Cultured Human Epidermal Keratinocytes. *Journal of Biomedical Materials Research*, **22**, 939-957. <https://doi.org/10.1002/jbm.820221008>
- [15] Leipziger, L.S., Glushko, V., DiBernardo, B., Shafae, F., Noble, J., Nichols, J. and Alvarez, O.M. (1985) Dermal Wound Repair: Role of Collagen Matrix Implants and Synthetic Polymer Dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **12**, 409-419. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)80004-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)80004-9)
- [16] McPherson, J.M., Sawamura, S. and Armstrong, R. (1986) An Examination of the Biologic Response to Injectable, Glutaraldehyde Cross-Linked Collagen Implants. *Journal of Biomedical Materials Research*, **20**, 93-107. <https://doi.org/10.1002/jbm.820200109>
- [17] Postlethwaite, A.E., Seyer, J.M. and Kang, A.H. (1978) Chemotactic Attraction of Human Fibroblasts to Type I, II, and III Collagens and Collagen-Derived Peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **75**, 871-875. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.2.871>

- [18] Boyce, S.T., Stompro, B.E. and Hansbrough, J.F. (1992) Biotinylation of Implantable Collagen for Drug Delivery. *Journal of Biomedical Materials Research*, **26**, 547-553. <https://doi.org/10.1002/jbm.820260410>
- [19] Stompro, B.E., Hansbrough, J.F. and Boyce, S.T. (1989) Attachment of Peptide Growth Factors to Implantable Collagen. *Journal of Surgical Research*, **46**, 413-421. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(89\)90153-4](https://doi.org/10.1016/0022-4804(89)90153-4)
- [20] Yannas, I.V. (1990) Biologically Active Analogues of the Extracellular Matrix: Artificial Skin and Nerves. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **29**, 20-35. <https://doi.org/10.1002/anie.199000201>
- [21] Geesin, J.C., Brown, L.J., Liu, Z. and Berg, R.A. (1996) Development of a Skin Model Based on Insoluble Fibrillar Collagen *Journal of Biomedical Materials Research*, **33**, 1-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199621\)33:1%3C1::AID-JBM1%3E3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199621)33:1%3C1::AID-JBM1%3E3.0.CO;2-W)
- [22] Chvapil, M., Chvapil, T.A. and Owen, J.A. (1986) Reaction of Various Skin Wounds in the Rat to Collagen Sponge Dressing. *Journal of Surgical Research*, **41**, 410-418. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(86\)90055-7](https://doi.org/10.1016/0022-4804(86)90055-7)
- [23] Sun, L., Li, L., Wang, Y., Li, M., Xu, S. and Zhang, C. (2022) A Collagen-Based Bi-Layered Composite Dressing for Accelerated Wound Healing. *Journal of Tissue Viability*, **31**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2021.09.003>
- [24] Cruz, M.A., Araujo, T.A., Avanzi, I.R., Parisi, J.R., de Andrade, A.L.M. and Rennó, A.C.M. (2021) Collagen from Marine Sources and Skin Wound Healing in Animal Experimental Studies: A Systematic Review. *Marine Biotechnology*, **23**, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s10126-020-10011-6>
- [25] 赵芬, 李传玺, 高洁, 等. 深海鳕鱼胶原蛋白肽敷料并维生素 E 对大鼠皮肤创面愈合影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(4): 392-395. <https://doi.org/10.13361/j.qdyxy.201704006>
- [26] 赵紫熙, 徐俊, 丁敏, 等. 医用胶原蛋白海绵外敷糖尿病足溃疡创面 I、III 型胶原蛋白和基质金属蛋白酶 2,9 的变化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(10): 1544-1550.
- [27] 于洋. 胶原蛋白海绵治疗 II 度烧伤创面的临床疗效研究[J]. 大健康, 2021(10): 122-123.
- [28] 张箐鸿, 路璐, 邵晶. 胶原蛋白敷料与常规敷料治疗糖尿病足溃疡的比较[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(9): 1349-1351. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2021.09.031>