评述

组织工程皮肤发展现状

杨维^①, 崔占峰^②

① 陕西艾尔肤组织工程有限公司, 西安 710077;

② Department of Engineering Science, University of Oxford, Oxford OX3 7DQ, UK

E-mail: 21602432@qq.com; zhanfeng.cui@eng.ox.ac.uk

收稿日期: 2014-11-11; 接受日期: 2015-03-16

中国再生医学国际有限公司资助项目

doi: 10.1360/N052014-00276

摘要 组织工程皮肤从概念提出至今技术发展迅速. 本文对现有的组织工程皮肤进展展开论述, 组织工程皮肤主要分 3 大类: 由种子细胞和支架材料体外三维构建培养的组织工程皮肤、由细胞组成的组织工程化皮肤和由支架材料构成的组织工程化皮肤, 根据其结构组成、形态或来源又分成 2~3 种, 每种选 1~3 个代表具体描述. 然后针对现有组织工程存在的再生修复性能不足、细胞来源受限、生产运输成本过高等技术问题进行分析讨论, 同时就目前国家对该领域的管理办法进行了讨论和建议, 并提出了组织工程皮肤的一些非移植性扩展应用. 通过对组织工程皮肤领域技术成果的总结、技术问题与现有研究热点的讨论和未来前景的分析, 希望能更好地促进该领域发展.

关键词组织工程
组织工程皮肤
临床应用
生物材料
干细胞

组织工程是指将工程学原理和生命科学相结合, 研究开发用于组织和器官修复、改善和功能维持的生物替代物^[1], 属于再生医学范畴. 临床上对组织器官的大量需求, 促进了组织工程研究及其产业的快速发展. 其中组织工程皮肤是所有组织工程器官中最早被研发出来、发展速度最快, 也是目前技术最为成熟的组织工程产品. 组织工程皮肤是通过在体外培养扩增大量的功能细胞, 复合到支架材料, 通过细胞与支架相互作用, 诱导、生长形成三维的有活性的皮肤替代物^[2].

从 20 世纪 80 年代至今组织工程技术发展迅速, 组织工程皮肤产品也层出不穷, 本文首先简述组织工程皮肤发展历史, 然后详细介绍了现有的组织工程皮肤产品类型, 同时分析了影响组织工程皮肤发展的难点并提出一些解决方案, 最后综述了组织工

程皮肤未来的研发重点和发展方向.

1 组织工程皮肤发展简史

1975 年, 美国 Rheinwald 等人^[3]首次报告体外培养人表皮角朊细胞获得成功. 1981 年, 美国 O'Connor 等人^[4]首次应用移植培养自体表皮细胞膜片修复 2 例烧伤患者创面获得成功. 紧接着动物源、双层结构的人工皮肤出现, 以牛胶原蛋白支架为主、不含细胞的人工皮肤 Integra 研发成功, Integra 作为皮肤替代物能促进受损组织形态和功能的修复^[5]. 20 世纪 80 年代后半期, 将尸体皮肤去除免疫原性后应用于创伤修复, 人源性脱细胞真皮产品 AlloDerm 研发成功^[6,7]. 1995 年, 美国 Organogenesis 公司研制出人工皮肤 Apligraf, 它有表皮层和真皮层结构, 并含有活细胞,

引用格式: 杨维, 崔占峰. 组织工程皮肤发展现状. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 460-470

Yang W, Cui Z F. The development of tissue engineering skin. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 460-470, doi: 10.1360/N052014-00276

是与人体皮肤组织最为相似的人工皮肤^[8]。2007 年, 中国的组织工程皮肤技术也发展成熟, 国内相关产品完成注册。至今, 已有各种类型组织工程皮肤产品面市, 如 Apligraf、安体肤、Epicel, EpiDex, LaserSkin, Bioseed-S, TransCyte, Dermagraft, Hyalograft 3D, Cell-Spray, Alloderm, GraftJacket, OASIS, E Z Derm, Integra 和 Biobrane 等, 还有十几种皮肤替代物产品处于在研阶段^[9], 组织工程皮肤发展史见图 1。

2 组织工程皮肤及有关产品

真正意义上的组织工程皮肤是指由种子细胞和支架材料体外三维构建培养成的皮肤替代物, 但广义的组织工程皮肤还包括仅由细胞组成的组织工程化皮肤产品和仅由支架材料组成的组织工程化皮肤产品。

2.1 由种子细胞和支架材料体外三维构建培养的组织工程皮肤

按照产品的组成结构, 此类组织工程皮肤可分为组织工程化复合皮肤、组织工程化表皮和组织工程化真皮(表 1)。

(1) 组织工程化复合皮肤。组织工程化复合皮肤的代表产品是美国的 Apligraf。Apligraf 是美国 Organogenesis 公司产品, 也是目前最成熟的组织工程化复合皮。Apligraf 的制备工艺可以分为 3 大部分: 胶原提取、细胞库建立和皮片构建。胶原提取是以牛皮为原料用酸法提取纯化 I 型胶原蛋白, 以新生儿包皮组织为原料消化培养表皮细胞和成纤维细胞建立细胞库^[10], 然后以提取纯化的 I 型胶原蛋白为支

架材料, 细胞库内的成纤维细胞和表皮细胞为种子细胞, 体外三维构建人工皮肤, 具体的构建培养步骤为: 第 1 天将成纤维细胞与胶原凝胶混合构建培养真皮层, 第 6 天在真皮层表面接种表皮细胞, 液下培养 4 天至表皮细胞增殖汇合覆盖真皮层后进行气液面培养使表皮细胞实现复层化和进一步成熟, 然后隔天换液至第 20 天培养结束^[3,11~13](http://www.apligraf.com/professional/what_is_apligraf/how_is_it_made/manufacturingVideo.html)。Apligraf 在外观形态、生化性能和代谢性能上与人体皮肤类似^[14]。1998 年美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 Apligraf 可以用于治疗常规方法治疗无效的腿部静脉溃疡, 2000 年 FDA 批准新增适应症糖尿病足溃疡^[15]。Apligraf 应用于患者皮肤创面后首先会封闭保护创面, 然后皮片内的细胞外基质成分, 包括碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 血小板来源的生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子和生长因子在创面发挥促愈合作用, 同时皮片内有活性的表皮细胞和成纤维细胞会持续分泌细胞外基质成分发挥作用^[16]。Apligraf 不是永久性的皮肤替代物, 其细胞成分和细胞外基质成分只是暂时存在于创面, 刺激自体皮肤组织再生和上皮化^[17]。

我国组织工程皮肤技术起步稍晚, 但我国生物医学专家在意识到组织工程皮肤重要的临床应用价值后加快了技术研发, 代表产品为安体肤。安体肤的生产工艺与 Apligraf 类似, 首先将成纤维细胞接种于

图 1 组织工程皮肤发展史

表 1 由种子细胞和支架材料体外三维构建培养的组织工程皮肤

类别	代表产品	制造商	FDA 相关	产品描述
含有表皮层和真皮层的复合皮肤	Apligraf	Organogenesis Inc, 美国	1998 年美国 FDA 批准用于临床治疗静脉溃疡, 2000 年 FDA 批准新增适应症糖尿病溃疡	同种异体的成纤维细胞种植在牛源性 I 型胶原蛋白基质上, 再复合人源性表皮细胞体外三维培养成含活细胞、有真表皮结构的人工皮肤
	安体肤	陕西艾尔肤组织工程有限公司, 中国	2007 年在中国首次获得注册证, 用于深 II 度烧伤创面和不超过 20 cm ² 的 III 度烧伤创面的治疗; 2014 年换发注册证	同种异体的成纤维细胞种植在牛源性 I 型胶原蛋白基质上, 再复合人源性表皮细胞体外三维培养成含活细胞、有真表皮结构的人工皮肤
组织工程化表皮	LaserSkin	Fidia Advanced Biopolymers, 意大利	—	自体表皮细胞体外培养后复合透明质酸膜 (hyaluronic acid membrane, HAM)
	Bioseed-S	BioTissue Technologies GmbH, 德国	—	自体表皮细胞体外培养后复合同种异体的纤维蛋白胶材料
组织工程化真皮	TransCyte	Advanced Tissue Sciences Inc, 美国	1996 年美国 FDA 批准用于 II 度烧伤治疗, 1997 年批准用于 III 度烧伤治疗	将新生儿包皮来源的成纤维细胞接种到由硅胶薄膜和覆盖猪胶原基质的尼龙膜组成的支架材料上进行体外三维培养, 细胞分泌细胞外基质和各种生长因子, 最后通过低温冷冻使成纤维细胞失去活性, 细胞外基质蛋白和因子仍保持活性, 在创面愈合过程中发挥作用
	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences Inc, 美国	2001 年美国 FDA 批准用于糖尿病溃疡治疗	将新生儿包皮来源的成纤维细胞接种到聚乳酸支架材料上进行体外三维培养, 细胞增殖并分泌多种基质蛋白, 应用于患者创面后皮片内成纤维细胞仍具有活性
	Hyalograft 3D	FidiaAdvanced Biopolymers, 意大利	—	以自体成纤维细胞和同种异体支架材料 HAM 在体外三维培养构建的人工真皮

牛胶原凝胶中形成细胞胶原凝胶, 3 天后接种表皮细胞, 浸没培养 2 天, 表皮细胞融合成片, 然后进行气液界面培养 1~2 周, 即完成了安体肤的制备. 刘亚玲等人^[18]用安体肤修复深度烧伤创面, 结果显示安体肤能显著加速创面愈合. 另外, 将安体肤应用于皮肤溃疡患者, 研究结果显示, 利用组织工程皮肤修复溃疡创面可促进创面早期修复、缩短病程, 使用过程中患者皮肤未发生排斥反应, 愈合后也未发现溃疡复发的病例^[19,20]. 组织工程皮肤产品修复创面的作用原理为: (i) 可封闭保护创面, 改善创面微环境, 有利于皮肤再生和创面修复; (ii) 组织工程皮肤内的表皮细胞和成纤维细胞在移植到患者创面时具有活性, 在患处表皮细胞和成纤维细胞可持续分泌多种生长因子和细胞外基质, 促进机体创周及创基的细胞增殖与血管形成, 缩短愈合时间.

(2) 组织工程化表皮. LaserSkin 是意大利 Fidia Advanced Biopolymers 公司产品, 取自体表皮细胞经体外培养后与激光打孔的透明质酸膜复合而成. 应用于患者创面后表皮细胞可从支架材料上通过激光

孔进入创面^[21]. 透明质酸支架材料是用基因工程方法制备的重组人皮肤细胞外基质多聚物, 能促进成纤维细胞和表皮细胞增殖和迁移, 应用于创面能减少瘢痕增生^[22]. Bioseed-S 是德国 BioTissue Technologies GmbH 公司生产的将自体表皮细胞接种在纤维蛋白封闭层上培养至近汇合状态的组织工程化表皮, 此产品主要用于难愈性下肢静脉溃疡的治疗^[23]. 临床数据显示, 使用 Bioseed-S 治疗腿部静脉曲张溃疡比常规治疗的创面愈合率提高 50%^[24].

(3) 组织工程化真皮. 现已通过 FDA 认证的组织工程化真皮产品有 3 个, 包括 Transcyte, Dermagraft 和 Hyalograft 3D. Dermagraft 和 Transcyte 同为美国 Advanced Tissue Sciences 公司研发产品, 2 者均以新生儿包皮来源的成纤维细胞为种子细胞在支架材料上进行体外三维培养, 细胞增殖并分泌多种基质蛋白, 如胶原、纤维连接蛋白、生长因子等, 形成人工真皮. Dermagraft 和 Transcyte 的区别在于, Dermagraft 以生物可吸收的聚乳酸作为细胞培养的支架材料, 以静脉曲张和糖尿病足溃疡为主要适应

症,应用于患者创面后皮片内成纤维细胞是具有代谢活性的,Transcyte以不可降解的尼龙网联合胶原蛋白作为细胞培养基质再复合硅胶薄膜,最后经冷冻过程成纤维细胞失去活性,主要应用于烧伤患者^[9,25~27]. Hyalograft 3D是以自体成纤维细胞和同种异体支架材料——透明质酸膜在体外三维培养构建的人工真皮^[9],治疗深度烧伤具有显著效果,能有效促进创面上皮化,抑制瘢痕增生和创面收缩^[28].

Transcyte,又名 Dermagraft-TC,是一种生物合成的皮肤替代物.其制备过程是将新生儿包皮的成纤维细胞接种到由一层硅胶薄膜和与之相贴的覆盖猪胶原基质的尼龙网组成的膜上.外层的硅胶薄膜发挥皮肤的屏障作用,防止创面水分丢失和环境中细菌侵入.成纤维细胞在尼龙网眼的猪胶原基质中三维培养扩增,可分泌人源性胶原、氨基多糖、生长因子等基质成分.最后通过低温冷冻使成纤维细胞失去活性,细胞外基质蛋白和因子仍保持活性,在创面愈合过程中发挥作用.新生儿成纤维细胞免疫原性很低,应用后不会产生免疫排斥,Transcyte常作为Ⅱ度和Ⅲ度烧伤的暂时性覆盖材料^[27].Purdue等人^[29]显示,66例烧伤病人平均烧伤面积为44%,移植Transcyte与异体皮比较,14天时接受率分别是94.7%与93.1%,从黏附、积脓情况看,2者没有差别,而Transcyte易于去除,不易造成创面出血.美国FDA于1996年批准Transcyte可以上市用于治疗Ⅱ度烧伤患者,1997年批准Transcyte可以用于治疗Ⅲ度烧伤患者^[30].

2.2 由细胞组成的组织工程化皮肤产品

由细胞组成的组织工程化皮肤一般是只含自体表皮细胞的产品,按照形态可以划分为细胞膜片和细胞悬液2种(表2).

(1) 细胞膜片. Epicel和EpiDex都是自体表皮细胞体外培养形成的细胞膜片产品.1975年,Reinwald等人^[31]首次实现了表皮细胞的体外培养,以小鼠(*Mus musculus*)成纤维细胞为滋养层细胞成功培养了人角质化细胞,几年后这项技术即用于体外培养大面积表皮层,体外培养的表皮移植物于1981年首次用于治疗烧伤病人^[4].Epicel作为体外培养的自体表皮移植物产品自1988年上市已治疗了1500余例烧伤患者.Epicel的制备过程是以活检的方式取一小块病人的健康皮肤组织,放入提前准备好的转运培养基和转运盒中转运到细胞操作间,消化表皮细胞,以小鼠3T3细胞为滋养层细胞对表皮细胞进行培养扩增,根据需要培养16~21天不等,最后形成50 cm²大小、2~8层细胞的自体表皮细胞移植物.Epicel主要为Ⅱ度和Ⅲ度烧伤,或烧伤面积大于30%的病人提供皮肤移植替代物.Epicel治疗效果显著,应用Epicel治疗大面积烧伤病人,试验组20例使用Epicel,对照组24例进行常规治疗,结果显示,试验组病人得救18例,死亡2例,得救率为90%,对照组病人得救9例,死亡15例,得救率为37.5%,应用Epicel后大幅度提高了大面积烧伤病人得救率^[31].因为Epicel在制备过程中与小鼠来源的细胞共同培养,可能会含有小鼠细胞残留,所以FDA对Epicel认证非常谨慎,FDA在1988~1997年间将其作为不受监管的医疗器械对待,1998年FDA授予Epicel人道主义使用的医疗器械,美国FDA用了近20年对Epicel的安全性和有效性进行考察,终于在2007年授予Epicel人道主义豁免的医疗器械,即不需要临床数据证实产品的有效性^[32].EpiDex是瑞士Modex-Therapeutiques公司产品,其与Epicel的差别在于表皮细胞不是来源于活检皮肤组织而是取材于头皮毛囊外根鞘部位^[33],主要是用于难愈性下肢溃疡治疗^[34].

表2 由细胞组成的组织工程化皮肤产品

类别	代表产品	制造商	FDA 相关	产品描述
细胞膜片	Epicel	Genzyme Biosurgery, 美国	1988~1997年美国FDA将其作为不受监管的医疗器械;1998年授予“人道主义医疗器械”;2007年授予“人道主义豁免医疗器械”	自体表皮体外培养形成的细胞膜片
	EpiDex	Modex Therapeutiques, 瑞士	—	自体表皮体外培养形成的细胞膜片
细胞悬液	CellSpray	Clinical Cell Culture (C3), 澳大利亚	2006年通过希腊政府机构认可,可以在希腊上市销售,主要用于治疗烧伤	自体表皮细胞组成的细胞悬液

(2) 细胞悬液. CellSpray 是澳大利亚 Clinical Cell Culture(C3)公司产品, 一种自体表皮细胞悬液, 主要应用于烧伤和供皮区创面. 根据所需细胞量取合适大小的自体皮肤组织, 取皮厚度为 0.2 mm, 胰酶消化分离表皮层和真皮层, 收集表皮细胞重悬于生理培养液中, 根据需要可加入自体血清. 应用时在显微镜下观察确认表皮细胞形态后对其进行计数, 清创后用带喷头的注射器将细胞悬液应用于患者创面, 然后用凡士林油纱等进行防黏连包扎创面即可. 用 CellSpray 治疗烧伤病例能加速创面愈合, 且无瘢痕增生^[35]. CellSpray 产品 2006 年通过希腊政府机构认可, 可以在希腊上市销售, 主要用于治疗烧伤.

2.3 由支架材料构成的组织工程化皮肤产品

根据材料属性和来源, 此类组织工程皮肤产品分为人源性材料、动物源性材料和合成材料复合动物源性材料(表 3).

(1) 人源性皮肤支架材料产品. 人源性皮肤支架材料的代表产品有 Alloderm 和 GraftJacket. Alloderm 是美国 LifeCell 公司产品, 将新鲜尸体皮通过理化作用去除表皮层和真皮细胞成分后冷冻干燥制备而成. AlloDerm 去除了细胞成分, 大大降低了免疫原性, 但仍保留了细胞外基质支架的三维结构和完整的基底膜, 应用于创面后可引导新生细胞扩展. Alloderm 性能稳定, 与人体皮肤结构高度接近, 可作

为理想的创面填充物材料, 但是也存在材料内血管化速率不确定的问题^[36]. Alloderm 的另一重要用途是整形修复, Gryskiewicz 等人^[37]应用 AlloDerm 进行 58 例(原发 21 例, 继发 37 例)鼻面部病人的整形, 手术时在移植上覆盖上 AlloDerm 进行鼻外形缺陷矫正, 经长期随访, 总体结果优良, 仅部分发生了移植吸收. GraftJacket 是一种网格状的人源性脱细胞真皮基质冻干品, 主要应用于肌腱^[38,39]和下肢创面修复^[24].

Alloderm 和 GraftJacket 作为人源性细胞外基质移植植物被美国 FDA 列入人体组织移植植物, 要求符合 21CFR 1271 条例, FDA 无具体批准日期^[40-42].

(2) 动物源性皮肤支架材料产品. OASIS 是美国 Cook Biotech 公司产品, 原料为猪(*Sus scrofa domestica*)小肠黏膜下层组织, 经冷冻干燥和脱细胞处理去除组织内的免疫原性物质, 主要应用于慢性溃疡和烧伤创面^[43]. Mostow 等人^[44]报道应用 OASIS 治疗腿部溃疡愈合速度快、复发概率小. 2006 年美国 FDA 批准 OASIS 可用于溃疡、供皮区、烧伤等皮肤创伤^[45].

EZ Derm 是美国 Brennen Medical 公司产品, 以猪源性胶原蛋白为原料, 用乙醛交联后的重组真皮胶原基质产品, 市场定位为生物活性敷料^[43]. 1994 年获美国 FDA 批准, 产品的适应症美国 FDA 官网无总结明示^[15].

(3) 合成材料复合动物源性材料的皮肤支架产

表 3 由支架材料构成的组织工程化皮肤产品

类别	代表产品	制造商	FDA 相关	产品描述
人源性材料	Alloderm	LifeCell Corporation, 美国	Alloderm 作为人源性细胞外基质移植植物被美国 FDA 列入人体组织移植植物, 符合 21CFR 1271 要求即可, FDA 无具体批准日期	人源性脱细胞真皮冻干品
	GraftJacket	Wright Medical Technology, Inc, 美国	GraftJacket 作为人源性细胞外基质移植植物被美国 FDA 列入人体组织移植植物, 符合 21CFR 1271 要求即可, FDA 无具体批准日期	人源性脱细胞网状真皮基质
动物源性材料	OASIS	Cook Biotech Inc, 美国	2006 年美国 FDA 批准用于溃疡、供皮区、烧伤等皮肤创伤	猪小肠黏膜下层经冷冻干燥和脱细胞处理后的产品
	EZ Derm	Brennen Medical, Inc, 美国	1994 年获美国 FDA 批准, 产品的适应症美国 FDA 官网无总结明示	猪源性胶原蛋白用乙醛交联后的重组真皮胶原基质产品
合成材料复合动物源材料	Integra(Bilayer Matrix Wound Dressing)	Integra Lifesciences Corp, 美国	2002 年美国 FDA 批准用于 II 度和 III 度创面, 包括各种溃疡、外科损伤和烧伤等创伤	牛胶原蛋白复合糖胺聚糖的多孔结构层和半透性有机硅聚合物层组成的双层结构
	Biobrane	UDL Laboratories, Inc, 美国	2009 年美国 FDA 批准用于烧伤、供皮区的临时性覆盖敷料, 或与自体皮移植联合使用	猪真皮胶原蛋白与尼龙网和半透性硅胶膜组成的临时性创面覆盖材料

品. *Integra* 是双层真皮替代物, 真皮层由牛胶原蛋白、葡糖胺聚糖和 6-硫酸软骨素用戊二醛共价交联而成, 应用于创面后自体成纤维细胞浸润合成新生真皮, 表皮层是一层薄的硅胶膜起临时性作用, 主要是防止体液丧失和微生物入侵. 产品移植于全厚创面后, 真皮层逐渐降解, 患者自体内皮细胞和成纤维细胞等逐渐从伤口周围长入, 形成新的真皮结构, 2 周后待真皮部分血管化, 再移去上层硅胶膜, 即可在新生真皮组织上移植薄层网状自体皮片^[46]. Dantzer 和 Braye^[47]为 31 例患者的 39 处创面进行 *Integra* 移植, 平均每次移植的面积达 267 cm², 随访 6 个月~4 年, 优良率达 91.9%. *Integra* 的优点是可获性强、操作简便、质地柔软外观好, 但也存在需二期手术移植自体表皮、住院时期长、并可能出现感染、硅胶膜剥离等问题. *Integra* 已于 2002 年获美国 FDA 批准上市, 用于溃疡、外科损伤和烧伤等各种创伤治疗^[15].

Biobrane 是双层膜状物, 外层是薄的硅胶膜, 内层是尼龙纤维, 内外层均结合有猪源性胶原蛋白^[48]. 长期以来被用作一种临时性敷料来覆盖大面积的烧伤创面, 2009 年美国 FDA 批准 *Biobrane* 作为烧伤、供皮区的临时性覆盖敷料使用, 或与自体皮移植联合使用^[49].

3 目前存在问题及研究热点

虽然各个国家相继研发出组织工程皮肤产品, 在此领域取得了很大重大技术上的突破和实质性进展, 但仍然存在很多有待改进和完善的方面.

3.1 再生修复性能不足

人体皮肤组织在组成、结构和功能上具有高度的复杂性, 皮肤的组成不仅包括表皮和真皮, 还包括毛发、感觉神经、免疫分子、外分泌腺、内分泌腺、皮脂腺等, 皮肤的功能不仅是体表屏障, 还包括免疫、内分泌、生理代谢、神经传导等生理功能^[50]. 目前构建的含表皮层和真皮层的简单结构的组织工程皮肤虽然在治疗烧伤和慢性溃疡上取得了长足的进步, 其外形与皮肤组织类似但内部分子排列、结构稳定性和力学强度等仍无法与自体皮肤组织相比, 也无皮肤附属器官, 其功能多限于创面封闭、促进愈合和减少瘢痕增生. 在 Leroy 等人^[51,52]的研究报道中可以看到组织工程皮肤和正常皮肤组织都包含角质层、表皮

层和真皮层, 通过红外显微分光镜检测组织工程皮肤和正常皮肤组织角质层、表皮层和真皮层的红外吸收光谱类似, 说明二者相应层在分子结构和高聚物构型构象上具有一致性, 但是由组织学研究可以看出组织工程皮肤的表皮层没有钉凸结构, 真皮层也较正常皮肤组织薄, 且组织内部胶原排列也没有正常皮肤组织那么致密, 这些因素直接影响了组织工程皮肤应用后的力学性能. 现有的组织工程皮肤不是真正的医学再生, 在移植创面后会有组织改建的过程和创面自体组织的形态发生, 其只作为创面覆盖的临时敷料. Sander 等人^[53]报道组织工程皮肤用于 III 度烧伤创面后, 创面愈合, 但是愈合后创面处皮肤缺乏弹性和抗张力. 用于临床移植的组织工程皮肤需要一定的力学和生物学性能, 保证稳定持久的组织修复. 增强组织工程皮肤的力学性能可通过特定数量和类型的细胞混合使用、调整支架材料结构, 或优化皮片构建培养时间等方式实现. 对于组织工程皮肤中附属器官的增加也有很多研究报道, 例如, 可以通过剪切力刺激血管内皮细胞在体外构建成熟血管^[54], 然后将此血管直接应用于体外构建的组织工程皮肤, 有血管结构的组织工程皮肤移植后有更好的营养供应. 现有组织工程皮肤中没有毛囊, 所以即使皮肤愈合后也无毛发生长, 和周围组织有明显差异、影响美观. Sriwiriyanont 在组织工程皮肤构建过程中除了用表皮细胞和成纤维细胞外还增加了毛乳头细胞, 应用免疫组化检测在组织工程皮肤内观察到了毛囊发生, 但是因为缺乏皮脂腺, 毛发没有渠道从表皮长出^[55], 这说明组织工程皮肤内附属器官的增加是可行的, 但同时还有很多技术问题需要突破.

3.2 细胞来源问题

现有组织工程皮肤内的细胞一般来源于新生儿包皮组织, 如 *Apligraf* 和 *安体肤* 等产品, 或取自体组织进行细胞消化培养, 如 *EpiCel* 和 *EpiDex* 等. 新生儿包皮组织是无法保持稳定供应的, 且不同供体的细胞活性方面存在差异, 这些因素限制了组织工程皮肤的批量化生产, 另外取自体组织细胞存在取材给患者带来疼痛, 细胞体外培养需要周期可能会延误治疗, 产品保质期短等缺点, 所以这 2 种细胞获取方式均存在局限性. Jeremias 等人^[56]报道用皮肤来源的间充质细胞(skin-derived mesenchymal stromal cells, SD-MSC)作为组织工程皮肤的种子细胞, MSC 在体

外三维皮肤支架中能贴附增殖、保持性能稳定,同时 MSC 具有多分化潜能,并能释放促进组织修复的活性因子,最重要的是其自我复制能力及增殖传代性能优于表皮细胞和成纤维细胞.骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSC)在电纺的纳米纤维基质材料上能分化为表皮细胞,因为含胶原蛋白的纳米纤维支架材料与人体细胞外基质组成结构接近,为 BM-MSC 分化为表皮细胞提供了生化诱导因素和微环境,由此可见 BM-MSC 可以替代表皮细胞作为组织工程皮肤的种子细胞^[57].以干细胞作为组织工程皮肤的种子细胞可以解决其来源受限的问题,也保证了产品的均一性,同时减少了细胞库鉴定方面的工作量.

3.3 生产和保存运输成本高

组织工程皮肤成本高的主要原因在于其生产涉及细胞培养和组织构建,需要优良制造标准(Good Manufacturing Practice, GMP)洁净车间、产业化放大生产器具和一些自动化设备.由于这个行业的新颖性,没有成熟的、可直接购买的生产设备,所以产业化的器具和自动化设备需要自主研发和定制,导致这个行业在起步阶段需要投入较多的时间和资金去做基础建设工作,起初产品的制造成本较高.随着时间的推移、技术的进步,基础配套设施的完善,生产成本会逐渐降低.

组织工程皮肤保存运输成本高主要是针对一些含有活细胞的产品,如 Apligraf 和 Dermagraft,要保持产品内细胞活性对保存温度和保存期限要求比较严格. Apligraf 的保存运输温度是 20℃~23℃,保质期是 15 天(<http://www.Apligraf.com>),保存运输不需要低温设备,但保质期短影响产品销售; Dermagraft 的保存运输温度是 -65℃~-85℃,保质期是 6 月(<http://www.dermagraft.com/quality/>),保质期长,但保存运输需要深低温设备大大增加了成本.从另一个角度来看 Apligraf 证明组织工程皮肤可以在常温存在,其实 Apligraf 产品原本的保质期是 5 天^[58],现在可以达到常温保存 15 天,通过对产品和产品保存营养液的优化可进一步延长产品保质期.

3.4 相关法规和管理办法有待完善

组织工程皮肤属于 3 类植入性高风险医疗器械.

国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)尚没有相关管理经验,对此类产品一直持谨慎保守的态度.按照 CFDA 2007 年发布、至今仍在执行的《关于发布组织工程医疗产品研究及申报相关要求的通告》要求:因该类产品作用原理和制造工艺尚未成熟,应对其进行系统的临床试验.临床试验的病例数应当符合统计学要求,并且最低病例数(试验组)不低于 300 例.对于含有创新性生物制品的产品,其临床试验应包含 I 期、II 期、III 期^[59].(i)从 2007 年至今组织工程产品的制造工艺和作用原理已经逐渐明确并成熟;(ii)在国外已有原料和工艺类似的成熟产品前提下,再进行系统的临床实验消耗企业大量资金,且临床实验的漫长周期严重拖累产品进程.对于首次注册的、国外临床已验证过的组织工程产品,只要提交该产品与国外产品在原料、工艺和适用范围等方面一致的等同报告,CFDA 是否考虑免除该产品的临床实验,这样会更加有利于我国组织工程行业的发展.

美国是组织工程类产品的发源地,拥有世界上最多的组织工程产品,所以美国 FDA 在组织工程产品方面的经验相对丰富一些.美国 FDA 对皮肤替代物产品的管理分 3 类方式:(i)上市前批准(premarket approval, PMA):创面和烧伤部位敷料产品,划为 III 类高风险医疗器械,注册前需要完成临床实验,如 Apligraf 和 Dermagraft;(ii)上市前通知书(premarket notification, 510(k)):保护创面的伤口护理医疗器械,作为支架材料促进创面愈合,不需要进行临床实验,但申请者必须把申请上市的医疗器械与现在美国市场上 1 种或多种相似器械对比并提交描述性数据,得出等价结论,如 Integra 和 OASIS;(iii)人体组织移植:人源性细胞外基质移植物列入人体组织移植,不需要临床实验,但必须符合 21CFR 1270 和 1271 的要求,如 Alloderm 和 GraftJacket^[15,60].分类细化后可以更加有针对性地进行管理,有学习和借鉴意义.

3.5 扩展产品的非移植性应用

组织工程皮肤的应用不局限于临床治疗,其也可作为皮肤相关化妆品或药物的检测试剂盒,测试样品的刺激性、毒性和腐蚀性等.如 MatTek 公司的 EpiDerm,含活细胞的组织工程化表皮产品, Pfuhler 等人^[61]的报道显示 EpiDerm 的代谢性能可与人正常

皮肤相比拟, 此性能使得 EpiDerm 可应用于化妆品中化合物的遗传毒性检测, EpiDerm 与化合物接触一定时间后分离细胞, 分析细胞 DNA 的损伤情况, 由此可判断此化合物是否有遗传毒性. 除用于化妆品的检测外, EpiDerm 也可用于和人体接触的医疗器械产品的皮肤刺激反应检测, 此类检测原是按照 ISO10993 要求用大鼠皮肤进行测试的, Cases 等人^[62]的研究显示用 EpiDerm 的体外检测模型可有效代替动物实验模型进行医疗器械产品的皮肤刺激检测. 组织工程皮肤也可以用于基础研究, 如研究表皮的发生过程和皮肤损伤研究的载体等^[63], 这些非临床移植性的用途可以增加产品的使用范围, 且作为检测和研究用产品其更容易通过审核批准上市, 利于产品早日实现其商业价值.

4 展望

目前, 不含细胞的、结构性的皮肤替代物是现在市场发展的主流, 一些结构简单、成分明确、易于保存运输的组织工程皮肤类产品将会很快占领创面敷料市场, 传统的创伤敷料如凡士林、纱布和脱脂棉等正在被凝胶敷料和脱细胞产品所代替. 同时, 携带促愈合药物的敷料产品也是重要的研究方向, 大连理工大学张世轩等人^[64]发明了新型医用敷料, 这种新型医用敷料以壳聚糖为支架材料, 复合三七总皂苷, 组成凝胶功能性创伤敷料, 产品携带的三七总皂苷成分具有消肿止痛、促进新生血管形成、抑制过度纤维化和病理性瘢痕, 会更加有利于伤口愈合.

对于含活细胞的组织工程皮肤产品, 一方面存在修复性能不足、细胞来源不稳定和保存时间非常短的硬伤, 另一方面不管是消费者还是监管人员对这类产品还有待进一步的认识和了解. 含活细胞组织工程皮肤产品的主体框架技术在 20 世纪 90 年代已经完成, 但含活细胞的组织工程皮肤在研发完成后 20 年未再获得实质性进展, 虽然组织工程皮肤技术的大框架已经完成, 但产品获得应用和推广所需要的一些重要细节需要完善. (1) 在技术方面有 4 点需要优化: (i) 延长产品保质期, 组织工程皮肤作为与创面直接接触的无菌产品, 其保质期只有 15 天, 短

的保质期给产品检测、销售和运输均造成很大压力, 所以含活细胞组织工程皮肤的保存系统急需优化; (ii) 种子细胞选择优化, 结合现在干细胞领域研究成果, 选择性能更加稳定的干细胞作为种子细胞, 例如皮肤干细胞和骨髓间充质干细胞, 更加稳定和更高活力种子细胞的应用也是延长产品保质期的方法之一; (iii) 附属器官的增加, 毛囊、汗腺和皮脂腺是皮肤重要的附属器官, 有水分和药物吸收的作用, 也有分泌和排泄的功能, 所以解决组织工程皮肤缺少附属器官的问题仍是以后研究的方向之一; (iv) 增加不同规格型号, 人体不同部位皮肤厚度存在较大差异, 最薄处为脸部皮肤 0.5 mm, 脚底皮肤较厚能达到 4 mm, 可以考虑定制性的制备不同规格的产品, 这些产品在厚度、成分和组成比例上根据要修复的部位而有差异, 以实现更好的创面修复效果. (2) 组织工程皮肤在产业化放大生产过程中要实现规模化稳定生产, 必须重视产业化生产设备和器具的开发与制造, 例如, 日本的 Okano 研究组^[65]在构建血管化的三层细胞膜片过程中使用的细胞膜片收集器具, Okano 研究组^[66]开发的检测系统, 可以检测三维细胞膜片内细胞因子和生长因子等营养物质的渗透数据, 这些器具和设备是 Okano 研究组专门为细胞膜片的特定工艺制造和检测量身定做的, 组织工程产品在产业化过程中注重与机械化自动化方面的联合会推动其进程和发展. (3) 应积极拓展组织工程皮肤的非临床应用, 其作为化妆品检测试剂盒、药物毒理检测模型和医疗器械皮肤刺激检测载体等均是可早日实现组织工程皮肤商业价值的方向.

在中国, 一方面受传统观念影响, 异体皮源非常有限, 组织工程皮肤的出现可以填补这一临床缺陷; 另一方面由于组织工程皮肤使用简单方便, 适合在很多偏远的、医疗设施差的地区使用, 所以组织工程皮肤在中国有更大的市场发展空间和更强的吸引力. 尽管目前在产品技术性能、管理制度和应用推广方面还有需要改进的地方, 但是随着干细胞技术和冷链运输技术的进步, 管理条例和法规的完善, 组织工程皮肤广阔的临床应用前景、显著的社会价值和巨大的商业价值会日益凸显出来.

参考文献

- 1 Langer R, Vacanti J P. Tissue engineering. Science, 1993, 260: 920-926

- 2 Bello Y M, Falabella A F, Eaglstein W H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol*, 2001, 2: 305–313
- 3 Rheinwald J G, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*, 1975, 6: 331–343
- 4 O'Connor N E, Mulliken J B, Banks-Schlegel S, et al. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*, 1981, 1: 75–78
- 5 Burke J F, Yannas I V, Quinby W C Jr, et al. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg*, 1981, 194: 413–428
- 6 Wainwright D J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns*. 1995, 21: 243–248
- 7 Wainwright D, Madden M, Luterma A, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil*, 1996, 17: 124–136
- 8 《中国组织工程研究与临床康复》杂志社学术部. 让昨天告诉今天: 组织工程皮肤产品研究的学术与技术进展. *中国组织工程研究与临床修复*, 2009, 13: 2011–2012
- 9 Cichowski A, Kawecki M, Glik J, et al. Literature review concerning cell and skin substitute cultures obtained by means of tissue engineering used in the treatment of burns. *Pol Przegl Chir*, 2014, 86: 202–210
- 10 Eaglstein W H, Falanga V. Tissue Engineering and the development of apligraf a human skin equivalent. *Adv Wound Care*, 1998, 11: 1–8
- 11 Bell E, Ehrlich H P, Buttle D J, et al. Living tissue formed *in vitro* and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science*, 1981, 211: 1052–1054
- 12 Parenteau N L, Bilbo P, Nolte C J M, et al. The organotypic culture of human skin keratinocytes and fibroblasts to achieve form and function. *Cytotechnology*, 1992, 9: 163–171
- 13 Wilkins L M, Watson S R, Prosky S J, et al. Development of a bilayered living skin construct for clinical applications. *Biotechnol Bioeng*, 1994, 43: 747–756
- 14 Bilbo P R, Nolte C J M, Oleson M A, et al. Skin in complex culture: the transition from “culture” phenotype to organotypic phenotype. *Cutaneous Ocul Toxicol*, 1993, 12: 183–196
- 15 Snyder D L, Sullivan N, Schoelles K M. Skin Substitutes for Treating Chronic Wounds. Technology Assessment Report, Project ID: HCPR0610, 2012-12-18
- 16 Jimenez P A, Jimenez S E. Tissue and cellular approaches to wound repair. *Am J Surg*, 2004, 187: 56S–64S
- 17 Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, et al. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Eng*, 2004, 10: 1180–1195
- 18 刘亚玲, 金岩, 胡大海, 等. 组织工程全层活性皮肤在深度烧伤创面的临床应用. *第四军医大学学报*, 2004, 25: 224–228
- 19 肖厚安, 金岩, 吴周虎, 等. 组织工程全层皮肤修复糖尿病性皮肤溃疡创面的临床研究. *中华损伤与修复杂志*, 2008, 3: 9–11
- 20 聂鑫, 柴家科, 金岩, 等. 组织工程皮肤用于皮肤慢性溃疡创面. *临床研究生物医学工程与临床*, 2006, 10: 342–345
- 21 Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro M C. New dressings, including tissue-engineered living skin. *Clin. Dermatol*, 2002, 20: 715–723
- 22 Price R D, Berry M G, Navsaria H A. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007, 60: 1110–1119
- 23 Johnsen S, Ermuth T, Tanczos E, et al. Treatment of therapy-refractive ulcerations of various origins with autologous keratinocytes in fibrin sealant. *Vasa*, 2005, 34: 25–29
- 24 Vanscheidt W, Ukat A, Horak V, et al. Treatment of recalcitrant venous leg ulcers with autologous keratinocytes in fibrin sealant: a multinational randomized controlled clinical trial. *Wound Repair Regen*, 2007, 15: 308–315
- 25 Marston W A, Hanft J, Norwood P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1701–1705
- 26 Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artificial Organs*, 1997, 21: 1203–1210
- 27 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. Use of Transcyte. New and Emerging Techniques-Surgical, 2001 Oct
- 28 Travia G, Palmisano P A, Cervelli V, et al. The use of fibroblast and keratinocyte cultures in burns treatment. *Ann of Burns and Fire Disast*, 2003, 16: XVI
- 29 Purdue G F, Hunt J L, Still J M Jr, et al. A multicenter clinical trial of a biosynthetic skin replacement, Dermagraft-TC, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil*, 1997, 18: 52–57
- 30 Pangarkar N, Pharoah M, Nigam A, et al. Advanced Tissue Sciences Inc.: learning from the past, a case study for regenerative medicine. *Regen Med*, 2010, 5: 823–835

- 31 Munster A M. Cultured skin for massive burns: a prospective, controlled trial. *Ann Surg*, 1996, 224: 372–375
- 32 The file of US Food and Drug Administration approved Epicel as Humanitarian Device Exemption, Accessed OCT 25 2007
- 33 Tausche A K, Skaria M, Böhlen L, et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen*, 2003, 11: 248–252
- 34 Ortega-Zilic N, Hunziker T, Läuchli S, et al. EpiDex® Swiss field trial 2004–2008. *Dermatolog*, 2010, 221: 365–72
- 35 Zweifel C J, Contaldo C, Köhler C, et al. Initial experiences using non-cultured autologous keratinocyte suspension for burn wound closure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008, 61: e1–e4
- 36 Shakespeare P G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin Dermatol*, 2005, 23: 413–418
- 37 Gryskiewicz J M, Rohrich R J, Reagan B J, et al. The use of alloderm for the correction of nasal contour deformities. *Plast Reconstr Surg*, 2001, 107: 561–570
- 38 Valentin J E, Badylak J S, McCabe G P, et al. Extracellular matrix bioscaffolds for orthopaedic applications. A comparative histologic study. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88: 2673–2686
- 39 Furukawa K, Pichora J, Steinmann S, et al. Efficacy of interference screw and double-docking methods using palmaris longus and GraftJacket for medial collateral ligament reconstruction of the elbow. *J Shoulder Elbow Surg*, 2007, 16: 449–453
- 40 Aurora A, McCarron J, Iannotti J P, et al. Commercially available extracellular matrix materials for rotator cuff repairs: state of the art and future trends. *J Shoulder Elbow Surg*, 2007, 16: S171–S178
- 41 Clinical Coverage Guidelines—Skin Substitutes for Wound Healing. Boston Medical Center HealthNet Plan. Policy Number: OCA: 3.710. Effective Date: 06/01/11, page 1–11
- 42 Copyright©2012 KCI Licensing, Inc. All Rights Reserved. GraftJacket® regenerative tissue matrix instruction for use, Part NO. 173P0020 Rev. B, 2012 Feb
- 43 Shevchenko R V, James S L, James S E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface*, 2010, 7: 229–258
- 44 Mostow E N, Haraway G D, Dalsing M, et al. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg*, 2005, 41: 837–843
- 45 The file of US Food and Drug Administration for OASIS. Medical Devices. Special 510(K) Summary, 510(k) Number: K061711, Accessed JUL 19 2006
- 46 Stern R, McPherson M, Longaker M T, et al. Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury. *J Burn Care Rehabil*, 1990, 11: 7–13
- 47 Dantzer E, Braye F M. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *Br J Plast Surg*, 2001, 54: 659–664
- 48 Klein R L, Rothmann B F, Marshall R. Biobrane—a useful adjunct in the therapy of outpatient burns. *J Pediatr Surg*, 1984, 19: 846–847
- 49 The file of US Food and Drug Administration for Biobrane. Medical Devices. 510(K) Summary, 510(k) Number: K082869, Accessed FEB 6 2009
- 50 Eungdamrong N J, Higgins C, Guo Z, et al. Challenges and promises in modeling dermatologic disorders with bioengineered skin. *Exp Biol Med*, 2014, 239: 1215–1224
- 51 Leroy M, Lafleur M, Auger M, et al. Characterization of the structure of human skin substitutes by infrared microspectroscopy. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405: 8709–8718
- 52 Leroy M, Labbé J F, Ouellet M, et al. A comparative study between human skin substitutes and normal human skin using Raman microspectroscopy. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10: 2703–2711
- 53 Sander E A, Lynch K A, Boyce S T. Development of the mechanical properties of engineered skin substitutes after grafting to full-thickness wounds. *J Biomech Eng*, 2014, 136: 051008
- 54 Dewey C F Jr, Bussolari S R, Gimbrone M A Jr, et al. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng*, 1981, 103: 177–185
- 55 Sriwiriyanont P, Lynch K A, McFarland K L, et al. Characterization of hair follicle development in engineered skin substitutes. *PLoS One*, 2013, 8: e65664
- 56 Jeremias T da S, Machado R G, Visoni S B, et al. Dermal substitutes support the growth of human skin-derived mesenchymal stromal cells: potential tool for skin regeneration. *PLoS One*, 2014, 9: e89542
- 57 Jin G, Prabhakaran M P, Ramakrishna S. Stem cell differentiation to epidermal lineages on electrospun nanofibrous substrates for skin tissue engineering. *Acta Biomater*, 2011, 7: 3113–3122
- 58 Hansen S L, Voigt D W, Wiebelhaus P, et al. Using skin replacement products to treat burns and wounds. *Adv Skin Wound Care*, 2001,

- 14: 37–44
- 59 国家食品药品监督管理局. 关于发布组织工程医疗产品研究及申报相关要求的通告. 国食药监械[2007]762 号, 2007-12-18
- 60 Bioengineered Tissue Products for Wound Treatment and Surgical Intervention. MEDICAL POLICY. POLICY NUMBER: 7.01.35, CATEGORY: Technology Assessment. Effective date: 01/17/02. Page: 1–15
- 61 Pfuhler S, Fautz R, Ouedraogo G, et al. The cosmetics europe strategy for animal-free genotoxicity testing: project status up-date. *Toxicol In Vitro*, 2014, 28: 18–23
- 62 Casas J W, Lewerenz G M, Rankin E A, et al. *In vitro* human skin irritation test for evaluation of medical device extracts. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27: 2175–2183
- 63 Catalano E, Cochis A, Varoni E, et al. Tissue-engineered skin substitutes: an overview. *J Artif Organs*, 2013, 16: 39
- 64 张世轩, 王倩茹, 鞠秀兰, 等. 一种用于抑制瘢痕促进伤口快速愈合敷料组合物及应用. 发明专利. CN201010223606.3, 2010-07-06.
- 65 Asakawa N, Shimizu T, Tsuda Y, et al. Pre-vascularization of *in vitro* three-dimensional tissues created by cell sheet engineering. *Biomaterials*, 2010, 31: 3903–3909
- 66 Haraguchi Y, Sekine W, Shimizu T, et al. Development of a new assay system for evaluating the permeability of various substances through three-dimensional tissue. *Tissue Eng Part C Methods*, 2010, 16: 685–692

The Development of Tissue Engineering Skin

YANG Wei¹ & CUI ZhanFeng²

1 Shannxi Aierfu Tissue Engineering Co., Ltd, Xi'an 710077, China;

2 Department of Engineering Science, University of Oxford, Oxford OX3 7DQ, UK

Tissue engineering skin (TE Skin) technology has been developed rapidly from the beginning to now. In this review, products of TE Skin are classified into 3 types: TE Skin composed of cells and scaffold, TE Skin from cells only, TE Skin form with several scaffold materials. Each type of TE Skin was divided into 2 or 3 categories according to structure, morphology and origin, and representative products of every category were given specific description. Insufficient capacity of regeneration and repairing, limited cell sources, the high cost of manufacture and transportation, discussion and analysis of existing problems in TE Skin are conducted. Management of TE Skin is also discussed, and some extended applications of TE Skin are proposed, such as cosmetic test kit. Through summing up technical achievements, discussion of research focuses and analysis of future prospects, we hope this review to help understand the field TE Skin.

tissue engineering, tissue engineering skin, clinical application, biomaterials, stem cell

doi: 10.1360/N052014-00276