

# 人羊膜在组织修复的临床应用研究进展

冀晓娜<sup>1,2</sup>, 徐强<sup>3</sup> 综述, 张朝晖<sup>3</sup>, 卢旭亚<sup>3</sup> 审校

(1.天津北辰永济医院中医科, 天津 300134; 2.天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 3.天津中医药大学第二附属医院中医外科, 天津 300250)

**摘要** 人羊膜作为生物性支架材料中最具代表性的材料之一, 具有独特的无血管基质和厚基底特性, 在生物材料领域获得广泛应用。人羊膜的成分可减少炎症刺激和疤痕生成, 具有一定的抗炎性, 并有助于促进多个层次的组织再生, 促进膜的重塑及血管生成。在临床应用中, 人羊膜能够促进组织快速修复, 成为组织修复的新手段, 且具有良好的愈后效果, 具有广阔的研究前景。本文结合近年来文献, 对人羊膜的特性及其在组织修复方面的临床应用进展进行简要概述, 为组织修复生物材料的开发提供一定的思路。

**关键词** 人羊膜; 生物材料; 组织修复

**中图分类号** R318

**文献标志码** A

近些年来, 随着组织工程和再生医学领域的研究和发展, 越来越多的生物性支架材料得到了广泛的应用, 其中具有代表性的人羊膜备受关注。在其临床应用研究中发现, 在神经修复、软骨组织修复、腱鞘修复及创面修复等领域的治疗中, 人羊膜均参与其中并发挥着重要作用。作为组织工程和再生医学发展的重要基质材料, 人羊膜具有生物活性的特性, 被广泛应用于组织修复的过程中。

## 1 人羊膜的基本特性

人羊膜由细胞滋养层进化而来, 来自人体胎盘的最里层, 是透明且具弹性的双层膜, 厚度约为 20~500  $\mu\text{m}$ , 拥有独特厚基底, 是人体最厚的基底膜, 表面光滑, 没有血管、神经和淋巴<sup>[1-4]</sup>。其结构由羊膜上皮细胞通过与含有羊膜间充质细胞的细胞外基质连接而成, 因而成为一种高分子生物材料<sup>[5-6]</sup>。作为围产期附件, 人羊膜作为间充质干细胞来源显得尤为重要<sup>[5]</sup>。相关研究发现, 人羊膜具有抗成纤维细胞活性和抗原性, 能够减少炎症刺激和疤痕生成<sup>[6]</sup>。人羊膜内含生长因子、细胞因子(如表皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子等)、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 $\alpha$ 和 $\beta$ 等, 使其在组织再生领域中获得应用, 同时人羊膜在具有抗炎性、血管生成性的基础上还能在独立的培养条件下允许细胞间迁移和相互作用<sup>[1]</sup>, 而人羊膜细胞间的相互作用和转变将能促进膜重塑, 使其保持完整性<sup>[2-3]</sup>。此外, 人羊膜具有多向分化能力, 其成分

有助于促进多个层次的组织再生, 其效果可能与线粒体活性和活性氧的生成存在一定关系<sup>[4]</sup>。由此可知, 人羊膜因其具有抗炎和血管生成的双重特性, 不但能够作为一种理想的支架, 且能在组织修复中发挥着重要作用。

## 2 人羊膜在神经组织修复中的机制及研究进展

神经的再生具有生理局限, 这使得周围神经手术对外科医生而言具有极大的挑战性。神经间隙的存在和局部创伤因素都可能影响机体的功能, 因此为促进神经再生, 必须建立减少神经周围瘢痕、减少纤维化、避免形成缺血屏障<sup>[7]</sup>。在神经再生方面, 国内学者的研究报告指出, 人羊膜参与治疗的臂丛神经损伤、急性坐骨神经损伤等病症中均有一定程度的改善<sup>[8]</sup>, 在神经移植手术, 如肌静脉联合移植中<sup>[9]</sup>, 人羊膜的修复、再生作用亦能加强手术效果。此外, 人羊膜在一定条件的培养下可以合成神经生长因子和神经营养因子, 这有利于神经再生和恢复其功能<sup>[3]</sup>。同时, 在 Ogaya-Piniesg 等<sup>[10]</sup>的实验中, 使用脱水的人羊膜同种异体移植物包裹在神经束周围, 能够促进神经组织的生成。应用人羊膜生物材料, 通过技术手段将有助于从周围疤痕组织中分离神经, 从而预防复杂的区域疼痛综合征的发生, 使愈后良好<sup>[11]</sup>。

## 3 人羊膜在肌腱、骨及软骨组织修复中的机制及应用进展

人羊膜在修复过程中主要以支架形式促进各种干细胞在其上增殖, 如肌腱损伤修复方面, 其可支持上皮和基质部位不同细胞类型的附着和增殖, 促进自体/同种异体细胞的转移<sup>[12]</sup>; 调节肌腱细胞炎症反应<sup>[13]</sup>; 并通过抑制外源性愈合防止肌腱粘连<sup>[14]</sup>。在骨及软骨组织修复方面, 因人羊膜具有良好的生

**基金项目** 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题 (2015116)

**作者简介** 冀晓娜 (1985-), 女, 硕士, 研究方向: 慢性难愈合创面修复; 通信作者: 卢旭亚, E-mail: gjlxymao@126.com。

物相容性、免疫原性和稳定的特点,所以其在骨折愈合、骨缺损修复等方面有重要应用和作用<sup>[12]</sup>。据文献报道,人羊膜对于由急性或重复性创伤引起的出血、炎症和纤维化所致的脂肪垫向纤维软骨组织的形成或没有任何病史的原发性软骨化生外伤都有治愈性作用<sup>[13-14]</sup>。

#### 4 人羊膜在腱鞘组织损伤修复中的机制及研究进展

在腱鞘损伤修复方面,因人羊膜具有通透性、生物相容性、无免疫原性、无纤维缠绕性等优点<sup>[15]</sup>,促使人羊膜在临床腱鞘损伤性修复中得到广泛应用。研究发现,人羊膜能够减轻术后腱鞘修复组织中由于手术材料的低通透性和低免疫原性所导致的二次手术的问题<sup>[16]</sup>,并且其良好的生物相容性和无纤维缠绕性能防止已损伤的腱鞘组织在愈合过程中出现组织黏合或出现腱鞘纤维缠绕等现象<sup>[17]</sup>。同时,天然高分子人羊膜具有独特的膜结构及大量活性成分,因而成为防止伤口黏连的肌腱鞘理想替代生物材料<sup>[14]</sup>。根据白江博等<sup>[18]</sup>的科研结果表明,在腱鞘修复的临床应用过程中,人羊膜修复的腱鞘组织细胞排列整齐,且能有效减少炎症反应及水肿现象。因而人羊膜良好的生物相容性、黏附性、抗黏连、纤维包裹少、可降解性和高活力能极大减少在愈合过程中可能出现的组织间黏连现象和不相容现象,加速创面愈合<sup>[16]</sup>。

#### 5 人羊膜在血管修复中的机制及应用进展

研究表明,人羊膜可生成血管,使得创面的血管形成加速创面愈合,增强愈合能力,使受损血管得以恢复<sup>[19]</sup>。此外,利用人羊膜的可塑性可将其制成多层次同心管道,组合人羊膜与平滑肌细胞,将其制作成改造血管组织的可降解性材料,这种方法构建的人工血管与人体自身血管,在结构和组成上都有着很高的相似度<sup>[15]</sup>。此外,人羊膜间充质干细胞具有很大的血管生成潜力及良好的生物相容性,可以将其作为血管的替代物,在血管组织修复中发挥巨大作用<sup>[20-21]</sup>。

#### 6 人羊膜在皮肤创面修复中的机制及应用进展

在皮肤损伤中,应用人羊膜作为载体,其上架构脂间质干细胞,相比单独使用其中一种治疗,这种接种种植方式促进了皮肤生长愈合,并加强了皮肤修复所需因子的分泌,进一步加快了皮肤恢复功能的效率。通过对人羊膜促皮肤修复机制的研究调查发现,其稳定性和强度可通过与1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺进行交联反应,并随着时间增加特性延长<sup>[22]</sup>。闫国和等<sup>[23]</sup>将人羊膜负载培养猪角膜细胞构建皮肤表皮替代物,发现人羊膜是角膜细胞在体外培养的良好载体,对角膜细胞有

明显的促增殖作用。同时,该团队将骨髓间充质干细胞接种到人羊膜上形成人羊膜负载骨髓间充质干细胞,能够较好地促进开创复合伤全厚皮肤缺损创面的组织修复<sup>[24]</sup>。而Ilic等<sup>[25]</sup>的实验揭示了人羊膜促进伤口愈合的作用机制,即从人羊膜在伤口愈合的过程来看,其最关键的结构部分是细胞外基质提供的基底膜的组织结构,这其中不仅包含由周围细胞产生和组装的复杂的大分子网络,而且还包含大量的生长因子和其他可溶性分子。这些因素还能刺激上皮细胞的增殖和细胞运动,加强伤口愈合上皮化程度,促进修复。由此可知,人羊膜能够对伤口愈合环境产生举足轻重的作用。

#### 7 人羊膜在糖尿病并发症组织修复治疗中的应用

7.1 人羊膜在糖尿病视网膜病变治疗中的应用  
糖尿病视网膜病变是糖尿病最常见的微血管并发症,也是致盲的主要原因<sup>[26]</sup>。刘亮和王金梁<sup>[27]</sup>的研究表明,通过人羊膜间充质干细胞移植可使视网膜水肿和细胞组织紊乱得到改善,从而使糖尿病眼底病得到有效恢复。在临床中通过药物治疗、激光手术、玻璃体切割对糖尿病眼底病变对视力的影响并没有得到有效恢复,而人羊膜对糖尿病眼底病变研究弥补了临床医学中的此项不足。

7.2 人羊膜在糖尿病足治疗中的应用  
在糖尿病足临床治疗中,Shah<sup>[28]</sup>的研究显示,女性糖尿病足患者,其创面经冲洗止血后,应用非水合人羊膜移植于创面,仅在术后1周,就已观察显示创面床内有健康肉芽组织完全吸收移植物的迹象。同时,亦有证据显示伤口面积正在减少。另外,Zelen等<sup>[29]</sup>在对生物工程皮肤替代物和人羊膜对比实验中,也已证明人羊膜能促进慢性糖尿病溃疡的愈合。研究亦发现,人羊膜含有的血小板、炎症细胞和成纤维细胞释放的生长因子能够激活血管内皮细胞在创面床形成新的毛细血管通道。这些新生成血管与临时基质一起构成肉芽组织,这往往标志着伤口逐渐愈合。

#### 8 人羊膜联合应用在组织修复中的进展

单纯使用人羊膜能够对组织修复有一定作用,而为了提高其作用,许多研究均采用人羊膜联合其他药物及治疗手段,并取得一定疗效。吕彩玲等<sup>[30]</sup>研究发现,人羊膜联合自体角膜缘移植的治疗是医治严重眼部灼伤的一种有价值的方法,而配之以相应合理的护理措施是提高手术疗效、促进患者康复的重要环节;白敏等<sup>[31]</sup>联合丝裂霉素C和人羊膜移植治疗复发性翼状胬肉取得较好效果;詹球等<sup>[32]</sup>、朱富军等<sup>[33]</sup>研究京尼平交联的冻存人羊膜在创口中的作用发现,两药合用具有促进损伤坐骨神经修复

和预防神经黏连的作用并有效预防兔跟腱黏连。由此可知,人羊膜作为基质,通过联合其他药物进行治疗以促进组织修复具有广泛的应用前景,需要进一步的研究。

综上所述,人羊膜对于组织修复具有重要作用,在伤口修复和微环境干预方面,具有明显的优势,尤其是结合其他疗法联合应用能够为组织工程材料的开发提供一个新思路,值得进一步研究和探讨。

#### 参考文献:

- [1] 许伟阳. 骨髓间充质干细胞与人脱细胞羊膜构建组织工程骨膜的体外成骨研究[D]. 福州:福建医科大学, 2013:28
- [2] Hou A L, Yan G H, Su Y P, et al. Effect of collagen synthesized amniotic membrane loaded with bone marrow mesenchymal stem cells and keratinocytes on the full-thickness cutaneous deficiency combined with radiation injury[J]. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu, 2009, 13(1):149
- [3] Richardson L, Jeong S, Kim S, et al. Amnion membrane organ-on-chip: an innovative approach to study cellular interactions[J]. FASEB J, 2019, 33(8):8945
- [4] Banerjee A, Lindenmair A, Hennerbichler S, et al. Cellular and site-specific mitochondrial characterization of vital human amniotic membrane[J]. Cell Transplant, 2018, 27(1):3
- [5] Pu L, Meng M, Wu J, et al. Compared to the amniotic membrane, Wharton's jelly may be a more suitable source of mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering and clinical regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):72
- [6] Berhane C C, Brantley K, Williams S, et al. An evaluation of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts for pressure ulcer treatment: a case series[J]. J Wound Care, 2019, 28(Sup5):S4
- [7] Dy C J, Aunins B, Brogan D M. Barriers to epineural scarring: role in treatment of traumatic nerve injury and chronic compressive neuropathy[J]. J Hand Surg Am, 2018, 43(4):360
- [8] 张洋,刘春霞,王亮,等.人羊膜上皮细胞移植修复兔臂丛神经损伤[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(53):9157
- [9] Riccio M, Pangrazi P P, Parodi P C, et al. The amnion muscle combined graft (AMCG) conduits: a new alternative in the repair of wide substance loss of peripheral nerves[J]. Microsurgery, 2014, 34(8):616
- [10] Ogaya-Piniesg O, Palayapalam-Ganapathi H, Rogers T, et al. Can dehydrated human amnion/chorion membrane accelerate the return to potency after a nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy? Propensity score-matched analysis[J]. J Robot Surg, 2018, 12(2):235
- [11] Lemke A, Ferguson J, Gross K, et al. Transplantation of human amnion prevents recurring adhesions and ameliorates fibrosis in a rat model of sciatic nerve scarring[J]. Acta Biomater, 2018, 66(66):335
- [12] Chehelcheraghi F, Eimani H, Homayoonsadraie S, et al. Effects of a-cellular amniotic membrane matrix and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in improving random skin flap survival in rats[J]. Iran Red Crescent Med J, 2016, 18(6):e25588
- [13] Hortensius R A, Ebens J H, Harley B A. Immunomodulatory effects of amniotic membrane matrix incorporated into collagen scaffolds[J]. J Biomed Mater Res A, 2016, 104(6): 1332
- [14] Liu C, Yu K, Bai J, et al. Experimental study of tendon sheath repair via decellularized amnion to prevent tendon adhesion[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205811
- [15] 杨继滨,朱喜忠,熊华章,等. 人羊膜间充质干细胞与人脱细胞羊膜支架的生物相容[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(5):742
- [16] Mangukya H J, Kale A, Mahajan N P, et al. Functional outcome of De Quervain's tenosynovitis with longitudinal incision in surgically treated patients[J]. Musculoskelet Surg, 2019, 103(3):269
- [17] Baymurat A C, Ozturk A M, Yetkin H, et al. Bio-engineered synovial membrane to prevent tendon adhesions in rabbit flexor tendon model[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(1):84
- [18] 白江博,赵红芳,高瑞蛟,等. 新鲜羊膜与脱细胞羊膜修复腱鞘缺损预防肌腱粘连[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(30): 4842
- [19] Zheng Y, Ji S, Wu H, et al. Topical administration of cryopreserved living micronized amnion accelerates wound healing in diabetic mice by modulating local microenvironment[J]. Biomaterials, 2017, 113(113): 56
- [20] Amensag S, Mcfetridge P S. Rolling the human amnion to engineer laminated vascular tissues[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2012, 18(11): 903
- [21] Bosanquet D C, Sanders A J, Ruge F, et al. Development and validation of a gene expression test to identify hard-to-heal chronic venous leg ulcers[J]. Br J Surg, 2019, 106(8): 1035
- [22] Huang G, Ji S, Luo P, et al. Accelerated expansion of epidermal keratinocyte and improved dermal reconstruction achieved by engineered amniotic membrane[J]. Cell Transplant, 2013, 22(10): 1831
- [23] 闫国和,栗永萍,汪峰,等. 人羊膜负载猪角朊细胞构建皮肤表皮替代物的实验研究[J]. 中国临床康复, 2005, 9(22):245
- [24] 闫国和,栗永萍,艾国平,等. 羊膜负载骨髓间充质干细胞对放创复合伤促愈的实验研究[J]. 中国临床康复, 2002, 6(14): 2072
- [25] Ilic D, Vicovac L, Nikolic M, et al. Human amniotic membrane grafts in therapy of chronic non-healing wounds[J]. Br Med Bull, 2016, 117(1):59
- [26] Toh H, Smolentsev A, Bozadjian R V, et al. Vascular changes in diabetic retinopathy—a longitudinal study in the Nile rat[J]. Lab Invest, 2019, 99(10):1547
- [27] 刘亮,王金梁,葛根琴,连汤联合人羊膜间充质干细胞移植治疗糖尿病早期视网膜病变[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(19): 2824
- [28] Shah A P. Using amniotic membrane allografts in the treatment of neuropathic foot ulcers[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2014, 104(2):198
- [29] Zelen C M, Snyder R J, Serena T E, et al. The use of human amnion/chorion membrane in the clinical setting for lower extremity repair: a review[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2015, 32(1):135
- [30] 吕彩玲,徐惠,李作凌. 人羊膜联合自体角膜缘移植治疗严重眼部烧伤的观察及护理[J]. 中原医刊, 2002, 29(12): 55
- [31] 白敏,李正华,何小松. 联合丝裂霉素 C 和人羊膜移植治疗复发性翼状胬肉的护理[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2009, 26(2): 191
- [32] 詹球,王磊,童亚林,等. 京尼平交联冻存人羊膜对大鼠损伤神经修复及预防粘连的作用[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(4): 234
- [33] 朱富军,刘强,童亚林,等. 京尼平交联冻存人羊膜对兔跟腱粘连的预防作用[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(4): 225

(2019-10-06 收稿)