

胶原基人工真皮的临床应用进展*

李 啸, 邱学文 综述, 王甲汉[△] 审校

(南方医科大学南方医院烧伤科, 广州 510515)

[关键词] 人工真皮; 胶原; 创面治疗; 组织工程

[中图分类号] R318

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)33-4721-03

各种外界因素和疾病引起的皮肤组织损伤是临床常见的一类创伤。自体组织移植修复创面是经典的外科疗法,其实施过程会对供区造成额外的损伤,且实施的可行性受到供区组织质与量的限制。因此,寻找一种理想的皮肤组织替代品一直是创伤医学关注的重点。

生理情况下的创伤愈合是一个复杂的、有多种相互作用的细胞及细胞因子参与的过程。愈合过程可人为地划分为三个阶段:(1)止血与炎性反应阶段;(2)多种细胞的迁移与增殖;(3)新生胶原基质的成熟与重塑。真皮层受到损伤后,需要通过成纤维细胞的迁移分化来重新合成胶原纤维,以此修复受损的组织,在修复过程中依损伤的大小而有不同程度的瘢痕形成。因此,若能提供一种可在创面的愈合过程中附着于创面上的支架材料,以此诱导各种细胞的浸润生长、促进真皮组织的修复,则能够更有效地覆盖创面、改善愈合速度及质量。人工真皮是一种以支架材料作为主要成分、采用组织工程方法体外人工制备而来的工程化皮肤替代物。在移植到创面后,它能够允许自体细胞迁入并于其中生长分化,形成新生真皮样组织;同时支架材料自身逐渐降解吸收,最终为新生组织所取代。

胶原是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质,具有无毒、易吸收、生物相容性好、易加工等优点;同时也存在如降解速度快、机械强度低等缺点。实际应用中常采用物理及化学方法对胶原进行交联以提高机械强度,也可将胶原与其他材料相互复合对胶原进行改性。同时,胶原纤维作为真皮细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要成分,是皮肤物理性质以及真皮生理功能的主要来源,对创面愈合过程中的细胞活动、细胞因子分泌等环节有重要的调控作用。因此,胶原材料广泛用于人工真皮的制作。本文对胶原基人工皮肤的临床应用进展作一回顾。

1 临床应用的进展

20 世纪 80 年代由 Integra LifeSciences 公司开发的 Integra[®] 是第一种应用于临床的人工真皮,也是胶原基人工真皮的典型代表。它由牛肌腱中提取的 I 型胶原与 6-硫酸软骨素交联而成,表面覆以硅胶膜作为临时的表皮替代物并起隔离作用。以 Integra[®] 为代表的此类产品的使用方法是基本一致的:创面清创后移植人工真皮并稳妥固定,待 2~4 周支架材料被浸润生长的各种细胞充分填充(血管化)后,移除外侧硅胶膜并行二次手术移植刃厚皮片(split-thickness skin grafts, STSG)或培养的自体表皮细胞膜片(cultured epidermal autografts, CEAs)。Integra[®] 推出后,即用于烧伤患者的治疗,相对于直接移植自体组织或 CEAs,Integra[®] 不仅简化了治疗流程、也减少了供区损伤,新生组织外观及性能均好于既往治疗方法。回

顾性研究显示 Integra[®] 可在创面上稳定存在,有利于细胞的浸润生长、易于血管化,在治疗大面积烧伤创面有着明显的优势,同时治疗增生性瘢痕方面也有显著的效果。自 Integra[®] 之后,又有多种类型的胶原基人工真皮问世。文献报告中常见的有:Matriderm[®] (牛真皮提取的 I、III、IV 型胶原与弹性蛋白聚合的网状支架)、Pelnac[®] (附有硅胶膜的猪源去端肽胶原海绵)、Terudermis[®] (附有硅胶膜的牛源去端肽胶原海绵)、Allo-Derm[®] (人脱细胞真皮基质)、Apligraf[®] (植入新生儿成纤维细胞与角质形成细胞的牛 I 型胶原海绵支架)。这些胶原基人工真皮,在大面积烧伤创面的个案报道和多病例的回顾研究中,显示出了在初期的抢救、后期外形修整及功能康复上的良好临床效果。

1.1 对各种类型皮肤缺损创面的治疗 人工真皮的最初设计目的就是为了解决烧伤患者大面积皮肤缺损的治疗与自体组织供区相对不足之间的矛盾,在投入临床使用后已获得了满意效果。在后续的发展过程中,临床工作者尝试将人工真皮应用于其他类型皮肤缺损创面的治疗,取得了一定的成果。

1.1.1 皮肤溃疡的治疗 临床常见的皮肤溃疡包括糖尿病溃疡、静脉性溃疡、坏疽性脓皮病溃疡等。因其通常合并局部血管病变致病程慢性化,常规的治疗方法往往不能获得满意的效果,而采用人工真皮治疗之后效果显著。Canonica 等^[1] 回顾了对 26 例因血管病变引起的大面积慢性下肢溃疡患者使用 Integra[®] 的治疗情况,在清创并移植人工真皮后,患者的主观感受即有明显改善;治疗后 4 周内所有患者创面均获愈合,随访 1 年无人复发,证明应用人工真皮是有效治疗静脉性溃疡的方法。与结缔组织病相关的皮肤溃疡在保守治疗下难于愈合,因其通常合并局部慢性炎症及感染、致局部血管病变循环障碍,愈合后也有较高的复发可能性。在 Matsuda 等^[2] 的病例报告中,一名女性因患皮炎炎相关性皮肤溃疡,保守治疗 2 个月无效,经清创后移植 Terudermis[®] 并于 14 d 后行二次手术治愈溃疡,术后 6 月随访无复发。Jones 等^[3] 于 2013 年进行的一项综合了 17 个随机对照研究的系统评价结果显示:使用组织工程皮肤可有效提升静脉性溃疡的治愈率,可作为常规外科治疗法难于实施时的备选方法。

1.1.2 创伤及手术后皮肤缺损的治疗 瘢痕、巨痣、纹身、肿瘤等病变在手术切除后及创伤造成的皮肤撕脱通常会造成长于直接拉拢缝合的大创面,通常需要通过自体皮肤移植或者软组织扩张方法来治疗。移植人工真皮为治疗这类缺损提供了一个新的方法。目前为止,已有多名研究者的病例报告证实移植人工真皮是治疗多种良性及恶性皮肤肿瘤(如鳞状细胞癌、基底细胞癌、巨型色素痣^[4]、黑色素瘤^[5]、隆突性皮肤纤维肉瘤

等)在行根治性切除术后继发创面的有效手段。在瘢痕整形方面的回顾性研究表明:人工真皮用于瘢痕的整复治疗近期效果良好;同时长期随访显示使用人工真皮生成的新生皮肤在外观与质地上与正常皮肤接近^[6]。

1.1.3 伴有骨骼、肌腱等深部组织暴露创面的治疗 此类创伤通常由高能理化因素、或严重感染造成,同时合并多量软组织缺损。一般而言,单纯肌腱外露创面软组织损伤情况相对较轻、基底组织血运有一定保障,清创后直接应用人工真皮覆盖创面是可行的做法。Shores 等^[7]和 Yeong 等^[8]的回顾性研究均提示移植人工真皮可有效修复创伤、溃疡、肿瘤切除等引起的肌腱外露创面。Murray 等^[9]对 29 例患者行标准桡侧前臂游离皮瓣切除取术后的医源性肌腱外露创面给予 Integra[®]覆盖并择期行 STSG 移植,术后外观及功能恢复良好。

骨外露创面的软组织缺损情况相对严重,基底血运差、缺少活细胞。在骨膜存活的情况下可考虑直接移植 AD,否则需要清除外侧失活骨皮质或钻孔至渗血为止。Yeong 等^[10]应用 Integra[®]对 2 例因烧伤致头皮缺损、大面积颅骨外露患者进行治疗,术后愈合良好,随访 1 年无破裂溃烂等异常情况发生。证明了使用人工真皮修复骨外露创面的可行性。其他研究也证实了人工真皮用于治疗全层头皮缺损致颅骨外露^[11-12]、烧伤致胫骨外露^[13]等造成的骨外露创面的可行性。

值得注意的是,骨骼与肌腱作为运动系统的重要组成部分,其功能状况对评价治疗效果至关重要。移植人工真皮治疗在封闭创面上效果尚好,但缺乏正常组织层次,相比皮瓣/组织瓣移植术愈后功能差。因此现有的研究与病例报告中,移植 AD 疗法主要应用于非功能部位的骨骼/肌腱外露创面;即使是非功能部位,在发生严重破坏局部组织结构并可能导致微生物深部定植的创伤(如符合 Gustilo-Anderson 分型Ⅲ型及以上的开放性骨折)时,AD 在局部创面无法血管化^[14],仍需行皮瓣转移术封闭创面。

1.1.4 在整形修复外科中的应用 Tsoutsos 等^[15]在 2011 年回顾性分析了 1 例使用瘢痕松解、皮肤扩张联合 Integra[®]移植,成功纠正胸部烧伤后畸形并重建乳房的病例及其他使用人工真皮进行重建的病例,并指出:人工真皮及皮肤扩张的联合治疗行之有效,是修复胸腹部大面积伤后畸形的有效手段。多个病例报告显示:移植人工真皮可有效治疗皮肤软组织感染坏死^[16-17]及坏死性筋膜炎^[18]等感染性疾病造成的大面积创面。此外,人工真皮也被报道应用于口腔纤维瘤切除后创面的修复^[19]、口腔黏膜及唇部组织缺损的修复^[20]、缺损指尖的重建^[21]、手部深度烧伤的治疗与功能重建^[22]、胎儿脊髓膨出的治疗^[23]以及一些可引发大面积皮肤损伤的罕见疾病的治疗^[24-25],均获得良好的治疗效果。

1.2 与负压吸引治疗的联合使用及组织工程化改造 无细胞的人工真皮在移植后需要较长的时间(通常 2~3 周,最长可达 36 d)等待细胞迁入生长以完成支架的血管化,期间存在较高的感染风险;同时需要二次手术移植表皮成分、延长了治疗周期;愈合后在伤口边缘仍存在不同程度的瘢痕收缩。若能有效缩短血管化所用时间、或者在移植人工真皮时能同时附带表皮组分,则可减少血管化延迟、移植脱落、局部感染、瘢痕形成等并发症的发生率。

1.2.1 与负压吸引治疗的联合使用 负压封闭引流技术(vacuum sealing drainage, VSD)与负压封闭辅助伤口闭合治疗(vacuum-assisted closure, VAC)的工作原理基本一致,其持续的负压吸引带来的引流效果可充分清除创面的渗出物和坏死组织、促进愈合过程中的细胞活动,并在一定程度上改善创基

血供,同时对创面有着吸附固定作用。既往的回顾性研究结果提示对接受人工真皮移植的患者联合使用负压治疗可显著提高人工真皮附着率,减少血管化的时间。临床实践的结果显示:在烧伤后残留瘢痕的治疗中联合使用人工真皮及负压吸引可以有效减少治疗时间、改善治疗效果并缓解患者因局部制动造成的不适感。对于存在骨外露及软组织缺损的复杂创面, VAC 及人工真皮的联合使用具有更快的血管化速度,相比单用负压吸引提供了比肉芽组织更优的创基。2011 年 Eo 等^[26]的一项回顾性研究显示: Terudermis[®]/Pelnac[®]与 VAC 的联合使用可加速血管化,且因 VAC 减少渗出及血肿形成、附带机械附着与制动效果,可减少并发症的发生。

1.2.2 使用细胞/细胞因子的组织工程化改造 细胞是组织再生/修复的物质基础,将“种子细胞”植入支架材料中,可以促进支架的血管化过程、改善愈合后的外观和性能。Dermagraft[®]是第一种商品化的细胞复合型人工真皮。将新生儿包皮组织中提取的异体成纤维细胞(fibroblasts, Fb)种植于聚乙酸/聚乳酸网状支架中、经体外培养得到含有胶原及各种生长因子的真皮基质。临床试验证实, Dermagraft[®]能有效治疗糖尿病患者的慢性下肢溃疡,治愈率及创面愈合后质量均好于传统的无细胞真皮基质。虽然它并未使用胶原作为支架材料,但其成功为后续的研发提供了有益的经验。Apligraf[®]是由 Bell 等开发出的第一种复合细胞的组织工程化全层皮肤,含有新生儿来源的异体 Fb 与异体角质形成细胞(keratinocytes, Kc)。由于含有 2 种愈合过程中的主要细胞, Apligraf[®]在外形、结构、生物学性能及代谢方面都与人体皮肤相近,且避免了需二次手术移植表皮成分的缺陷。在动物实验与临床试验中都被证明具有良好的疗效,愈合后的外观及性能好于自体皮肤移植。

使用动物源的胶原材料和同种异体的细胞构建的人工真皮存在免疫排斥、细胞功能差异及传播疾病的潜在风险,并且细胞来源及数量也受明显限制。动物实验^[27]显示:人 Fb 生成的胶原基质(如 AlloDerm[®])较合成材料及动物源胶原能更有效促进真皮组织再生及新生血管形成,自体细胞较同种异体细胞排斥反应轻、细胞功能更好。Han 等^[28]回顾了 29 例行基底细胞癌根治术后残留创面的患者使用人工真皮的治疗情况,研究结果证实使用植入自体 Fb 的 AD 治疗创面可有效促进组织的再生,显著改善愈后性状、并减少收缩性瘢痕形成。Morimoto 等^[29]在研究中回顾了对慢性下肢溃疡患者使用植入自体 Fb 的 Pelnac 的治疗效果,证实复合自体 Fb 的复合真皮可有效治疗难治性溃疡创面。

伤口的愈合过程中,细胞的活动受到多种细胞因子的调控。成纤维细胞生长因子 2(FGF-2/bFGF)可通过促进血管内皮细胞与 Fb 的增殖来加速血管化及基质生成,现已推出 bFGF 的商品化喷雾剂产品并应用于临床。回顾性研究显示:在使用人工真皮覆盖创面的基础上, bFGF 辅助治疗组的创面愈合后形成瘢痕较少,新生组织的含水量及弹性也明显高于常规治疗组;但因药物半衰期短,创面给药过程烦琐,同时增加了感染、人工真皮脱落等并发症的风险。Morimoto 等^[30-32]在系列研究中构建了可缓释 bFGF 的胶原-明胶支架材料,将其用于下肢慢性溃疡的试验性治疗,17 人中有 16 人获得了良好效果。Lohmeyer 等^[33]则利用转基因技术构造了可表达血管内皮细胞生长因子(VEGF)的 Fb 及表达血小板源性生长因子 BB(PDGF-BB)的 Kc,将其与 Integra[®]联合使用构建组织工程全层皮肤,裸鼠实验证实其可有效减少创面收缩、促进愈合,并且生成分化良好的新生表皮和真皮,在使用过程中无需追加其

余药物。除 bFGF 外,目前还有其他研究者尝试将 PDGF、VEGF 等生长因子与 AD 联合使用,在动物实验中取得了初步成果,但距临床实用仍有距离。

2 总 结

现有的皮肤替代物产品虽然被称为人工真皮或人工皮肤,但其本质上是一种可供自体细胞/植入的种子细胞生长于其中的临时性支架物质,可视作为具备生物活性的敷料;本身并不能作为受损皮肤的即时全功能替代物,在柔韧性、机械性能方面同天然皮肤仍有较大的差距,新生的皮肤样组织仅能起覆盖作用,缺乏皮肤附属器、免疫细胞和神经末梢,也不具备体温调节、免疫反应、物质代谢以及感觉等主要功能。总体来说,仍属于创面敷料范畴。尽管与理想的皮肤替代物尚有差异,研究者们仍然探索出了 AD 的一些新临床应用指征与方法,为传统的治疗方法提供了良好的备选和替代方案。若能在构建转基因种子细胞、调控干细胞发育及寻找新的支架材料等方面有所突破,未来将可获得更有效的新一代人工皮肤替代物。

参考文献

- [1] Canonico S, Campitiello F, Della Corte A, et al. The use of a dermal substitute and thin skin grafts in the cure of "complex" leg ulcers[J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(2): 195-200.
- [2] Matsuda, H, Goto M, Fujiwara S. Successful treatment of intractable ulceration associated with dermatomyositis by debridement and the skin implantation of an artificial dermis sheet[J]. *J Dermatol*, 2011, 38(10): 1027-1030.
- [3] Jones EJ, Nelson EA. Skin grafting for venous leg ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): CD001737.
- [4] Suzuki S, Morimoto N, Yamawaki S, et al. A case of giant naevus followed up for 22 years after treatment with artificial dermis[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(8): e229-233.
- [5] Hayashi K, Uhara H, Koga H, et al. Surgical treatment of nail apparatus melanoma in situ; the use of artificial dermis in Reconstruction [J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(4): 692-696.
- [6] Nguyen DQ, Potokar TS, Price P, et al. An objective long-term evaluation of Integra (a dermal skin substitute) and split thickness skin grafts, in acute burns and reconstructive surgery [J]. *Burns*, 2010, 36(1): 23-28.
- [7] Shores JT, Hiersche JT, Gabriel M, et al. Tendon coverage using an artificial skin substitute [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012, 65(11): 1544-1550.
- [8] Yeong EK, Yu YC, Chan ZH, et al. Is artificial dermis an effective tool in the treatment of tendon-exposed wounds [J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(1): 161-167.
- [9] Murray RC, Gordin EA, Saigal K, et al. Reconstruction of the radial forearm free flap donor site using integra artificial dermis [J]. *Microsurgery*, 2011, 31(2): 104-108.
- [10] Yeong EK, Huang HF, Chen YB, et al. The use of artificial dermis for Reconstruction of full thickness scalp burn involving the calvaria [J]. *Burns*, 2006, 32(3): 375-379.
- [11] Akutsu N, Athara H, Sakurai A, et al. New technique of decompressive skinplasty with artificial dermis for severe brain Swelling-Technical note [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013, 53(1): 56-60.
- [12] Rogers NE. Hair transplantation for Reconstruction of scalp defects using artificial dermis [J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(9): 1351-1352.
- [13] Yeong EK, Chen SH, Tang YB. The treatment of bone exposure in burns by using artificial dermis [J]. *Ann Plast Surg*, 2012, 69(6): 607-610.
- [14] Fujioka M, Hayashida K, Murakami C. Artificial dermis is not effective for resurfacing bone-exposing wounds of Gustilo-Anderson III fracture [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(4): e119-121.
- [15] Tsoutsos D, Zapantioti P, Kakagia D, et al. Is expansion of artificial dermis a reliable reconstructive option [J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2011, 24(4): 214-217.
- [16] Rashid OM, Nagahashi M, Takabe K. Management of massive soft tissue defects; The use of INTEGRA (R) artificial skin after necrotizing soft tissue infection of the chest [J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(3): 331-335.
- [17] De Runz A, Zuily S, Gosset J, et al. Particular catastrophic antiphospholipid syndrome, on the sole surgical site after breast reduction [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(11): e321-324.
- [18] Mazzone L, Schiestl C. Management of septic skin necroses [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2013, 23(5): 349-358.
- [19] Chen CM, Yang CF, Shen YS, et al. The use of artificial dermis for surgical defects in the treatment of oral premalignant lesions [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(3): 291-293.
- [20] Yura S, Ooi K, Izumiyama Y. Repair of oral mucosal defects using artificial dermis; factors related to postoperative scar contracture [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011, 112(2): 161-163.
- [21] Sugamata A. Regeneration of nails with artificial dermis [J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2012, 46(3/4): 191-194.
- [22] Danin A, Georgesco G, Le Touze A, et al. Assessment of burned hands reconstructed with Integra (R) by ultrasonography and elastometry [J]. *Burns*, 2012, 38(7): 998-1004.
- [23] Meuli M, Meuli-Simmen C, Flake AW, et al. Premiere use of Integra™ artificial skin to close an extensive fetal skin defect during open in utero repair of myelomeningocele [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(12): 1321-1326.
- [24] Harenberg, Hrabowski PS, Ryssel M, et al. CASE REPORT febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease [J]. *Eplasty*, 2010, 10: e53.
- [25] Parren LJ, Ferdinandus P, Van Der Hulst R, et al. A novel therapeutic strategy for turban tumor; scalp excision and combined reconstruction with artificial dermis and split skin graft [J]. *Int J Dermatol*, 2014, 53(2): 246-249.
- [26] Eo S, Kim Y, Cho S, et al. Vacuum-assisted closure improves the incorporation of artificial dermis in soft tissue defects: Terudermis and Pelnac [J]. *Int Wound J*, 2011, 8(3): 261-267.
- [27] Jang JC, Choi RJ, Han SK, et al. Effect (下转第 4734 页)

3 讨 论

指标体系应增强对不同地区、不同级别、不同规模机构医疗质量指标评价的可比性^[7]。纵观国内外现有的关于医疗服务质量评价指标体系的研究,主要是立足于二、三级医院医疗质量指标评价。本指标体系科学、实用、简便易行,对于促进基层医疗机构持续健康发展及提高社会效益具有重要意义。

本研究在筛选指标过程中,首先是要以患者为中心和注重医疗服务的结果^[8]。其次是坚持了科学性、合理性、实用性、可操作性 4 个原则。科学性要求每一项指标的设立都应建立在充分论证和调研的基础上,并对收集的数据进行周密、细致统计分析^[9]。合理性要求指标能真实地反映评价质量。实用性要求指标值易于获取,力求简明,可操作性强。该套完整的医疗质量评价体系包括了对基础质量、环节质量和终末质量的全程评价。对医疗、护理工作质量的评估是医疗质量整体评估的核心;医院感染控制流程质量重点评估医院感染控制过程中的消毒质量管理、各类监测质量管理和医疗废物管理;在评估药事工作质量时,主要是评估抗菌药物的合理使用及处方点评。

基层医疗机构医疗质量控制与评价体系的构建和应用在很大程度上改变了医院领导重经济效益轻医疗服务质量内涵建设的观念。如检查时发现只重视硬件的建设和经济指标的增长,而忽视了医疗质量内涵的提高。

客观、公正地对待考评结果是做好医疗质量管理工作的基础,正确利用考评结果是提高医疗质量管理的关键^[10-11]。区卫生与计生委要求专家督导将检查发现的问题以当场指导、提高为导向,通过多种方式将每次督导检查的结果进行反馈。被督导医院每次对督导结果进行调查分析,查找问题关键,并制定出可行的整改方案,持续改进医疗质量。

本指标体系内容涉及医疗、护理、院感、药事管理等多门学科,是全方位的评价指标体系。在具体的执行过程中也认识到,医疗质量管理体系的建立还有一个持续改进的过程,很多方面还要进一步完善,特别是如何建立医疗质量管理长效机制,在检查监督过程中,检查人员如何把握标准,如何进行指导还需进一步探讨^[12]。

各个地区经济社会发展水平、基层医疗机构实际情况不同。此医疗质量评价指标体系通过在涪陵区应用,具有一定合理性、实用性、指导性。对基层医疗机构的医疗质量持续改进发挥了积极作用,进一步提升管理水平和服务能力,目前得到基层医疗机构认可,值得在中西部地区推广应用。

参考文献

- [1] 辛有清,聂广孟,潘习龙,等.我国综合医院医疗质量评价体系中的弊端[J].中国医院管理,2011,10(10):21-22.
 - [2] 李红樱,胡锦涛,李兵,等.县级医院综合能力指标体系研究[J].四川医学,2014,10(10):1381-1384.
 - [3] 王赞,吴群红,滕百军,等.黑龙江省县级医院医疗质量评价指标体系构建研究[J].中国卫生经济,2012(5):78-81.
 - [4] 毛春,刘文卫,马军柏,等.全面医疗质量控制体系的建立与实践[J].中国卫生质量管理,2006,5(5):19-21.
 - [5] 李平生,黄荔红,左杨斌.加强医疗质量督导管理的做法和体会[J].东南国防医药,2010,12(2):173-174.
 - [6] 刘秀丽,付婷,恽顺芳.县医院的医疗质量控制方略[J].新疆医学,2008,38(9):216-218.
 - [7] 李延华,解德成,曹丽君,等.医疗质量评价指标体系的探讨[J].河北医学,2006,12(11):1191-1192.
 - [8] 易凡.对医疗质量评价存在问题的探讨[J].医学理论与实践,2011,24(7):860-862.
 - [9] 尹爱田,李成修,吴秀云,等.医疗质量综合评价指标体系的建立[J].中国卫生质量管理,2003,6(6):8-10.
 - [10] 张立云,王平,徐勇,等.转变管理理念对医疗质量管理的重要作用[J].现代医药卫生,2011,2(2):307-308.
 - [11] 马丽超.社区卫生服务管理实践与思考[J].中国当代医药,2010,17(28):126,129.
 - [12] 周小金.医疗质量管理体系的建立与实践[J].江苏卫生事业管理,2007,3(3):13-15.
- (收稿日期:2015-06-08 修回日期:2015-07-16)
-
- (上接第 4723 页)
- of Fibroblast-Seeded artificial dermis on wound healing [J]. Ann Plast Surg,2013,74(4):501-507.
- [28] Han SK, Kim SY, Choi RJ, et al. Comparison of Tissue-Engineered and artificial dermis grafts after removal of basal cell carcinoma on Face-A pilot study[J]. Dermatol Surgery,2014,40(4):460-467.
 - [29] Morimoto N, Ito T, Takemoto S, et al. An exploratory clinical study on the safety and efficacy of an autologous fibroblast-seeded artificial skin cultured with animal product-free medium in patients with diabetic foot ulcers [J]. Int Wound J,2014,11(2):183-189.
 - [30] Takemoto S, Morimoto N, Kimura Y, et al. Preparation of collagen/gelatin sponge scaffold for sustained release of bFGF[J]. Tissue Eng Part A,2008,14(10):1629-1638.
 - [31] Kanda N, Morimoto N, Takemoto S, et al. Efficacy of novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor for dermis-like tissue regeneration[J]. Ann Plast Surg,2012,69(5):569-574.
 - [32] Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, et al. Novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor; clinical trial for chronic skin ulcers [J]. Tissue Eng Part A,2013,19(17/18):1931-1940.
 - [33] Lohmeyer JA, Liu F, Krüger S, et al. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect[J]. Langenbecks Arch Surg,2011,396(4):543-550.
- (收稿日期:2015-06-02 修回日期:2015-07-16)