

## 기니픽에서 라미닌이 함유된 감염방지형 교원질막의 창상치유 효과

오상호<sup>1</sup> · 이종은<sup>3</sup> · 서활<sup>3</sup> · 장남수<sup>1</sup> · 이광훈<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 피부과학교실<sup>1</sup>, 피부생물학 연구실<sup>2</sup>, 의학공학교실<sup>3</sup>

### Effect of the Laminin Coated Infection-Preventive Collagen Membrane on Wound Healing in Guinea Pig

Sang Ho Oh, Jong-Eun Lee, Hwal Suh, Nam Soo Chang, and Kwang Hoon Lee

Department of Dermatology<sup>1</sup>, Cutaneous Biology Research Institute<sup>2</sup>, and Biomedical Engineering<sup>3</sup>,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

Biocompatibility of a material applied to wounded tissue is a prerequisite for optimal wound environment. Collagen, the major protein of the ECM, has been used clinically as an effective biomaterial for wound healing and skin regeneration due to high biocompatibility, low antigenicity, low toxicity and hemostatic capability. We intended to design a laminin (Lam) coated/infection-preventive bilayered collagen membrane containing silver sulfadiazine (AgSD) loaded hyaluronic acid microparticles, able to prevent rapid biodegradation/infection and to improve wound healing.

When comparing the effect of a laminin coated/infection-preventive bilayered collagen membrane on reduction of wound size in guinea pig with polyurethane film, silver sulfadiazine medicated collagen membranes (Lam (+)/AgSD (+), Lam (-)/AgSD (+)) demonstrated significantly higher reduction of wound size on 3, 7 and 14 days after application. When evaluating the effect of addition of laminin to antibiotics medicated collagen membrane on reduction of wound size, Lam (+)/AgSD(+) membrane demonstrated significantly higher reduction of wound size than Lam (-)/AgSD (+) membrane on 3 days after application. When evaluating the effect of addition of silver sulfadiazine to laminin coated collagen membrane on reduction of wound size, Lam (+)/AgSD (+) membrane demonstrated significantly higher reduction of wound size than Lam (+)/AgSD (-) membrane on 3 days after application. On histologic examination, laminin coated/AgSD medicated collagen membrane demonstrated faster new vascularization, more fibroblast proliferation and less inflammation than control.

These results suggested that laminin coated/antibiotics medicated collagen membrane synergistically improved wound healing.

**Key words :** Collagen membrane, Laminin, Hyaluronic acid, Antibiotics, Wound healing

## 서 론

피부는 수분과 전해질의 손실을 막고 외부로부터 세균감염을 막는 장벽의 역할을 수행하는 중요한 장기이다. 따라서 피부결손이 크게 생긴 경우 과도한 수분손실에 의해 쇼크가 생길 수 있고 심한 세균감염으로 패혈증에 빠질 수 있다. 일반적으로 진피의 손상이 없이 표피만 손상을 입은 경우에는 자연적으로 상처가 치유가 되지만 진피의 결손이 있는 경우에는 세포외기질의 자연재생이 일어나지 않아 진피기능을 대체할 만한 창상피복제가 필요하다<sup>1-3</sup>.

진피재생을 위해서는 이중 구조를 갖는 창상피복제가 바람직한데 바깥 층은 물, 수증기의 투과를 조절하여 상처가 건조되는 것을 막고 외부로부터 세균의 침투를 막기 위해 미세한 공극을 갖는 경질막이 필요하고 안쪽 층은 손상된 피부의 재생에 관여하는 세포들- 염증세포, 섬유아세포, 각질형성세포, 혈관내피세포 등-이 접착, 이동, 성장, 분화를 할 수 있도록 다공성 막이 요구된다. 다공성 막의 구멍이 정상 진피보다 작은 경우에는 세포의 이동이 지연되어 두꺼운 섬유조직이 생기며 염증이나 면역학적 반응이 나타나지 않는다<sup>3-10</sup>.

이와 같이 진피재생을 위해 여러 가지 합성 중합체나 교원질을 이용한 이중막이 시도되어지고 있고 최근에는 여기에 점다당질과 당단백질을 추가하여 그 효과를 더 높이려는 시도가 이루어지고 있다<sup>8,11</sup>. 교원질은 많은 장점에도 불구하고 약한 물리적 특성과 빨리 분해되고 감염이 잘되는 등의 단점 때문에 널리 이용되지 못했다<sup>12,13</sup>.

이에 저자들은 제 1형 교원질을 이용해 경질막과 다공성 막을 합성하여 자외선으로 독성이 없는 교차결합을 유도하므로써 약한 물리적 특성과 빨리 분해되는 특성을 극복하고, 상처치유 효과를 더 증진시키기 위해 히알론산과 라미닌을 복합화 하였으며, 항생제를 처리하여 2차적인 감염을 예방할 수 있는 감염방지형 교원질막을 제조하고 기니피에서 창

상치유 효과를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

#### 1) 교원질막

제 1형 교원질을 주재료로 하여 경질막과 다공성 막의 이중막을 만들고 자외선을 이용해 독성이 없는 교차결합을 만든 뒤 히알론산과 라미닌을 복합화시키고 히알론산 입자에서 silver sulfadiazine 항균제가 지속적으로 유리되도록 재생막을 개발하였다. 라미닌과 항생제가 상처치유에 미치는 영향을 관찰하기 위해 라미닌과 항생제의 함유 여부에 따라 4군으로 나누었다. A군은 라미닌과 항생제가 모두 함유된 군, B군은 라미닌은 없고 항생제는 함유된 군, C군은 라미닌은 있고 항생제는 함유되지 않은 군, D군은 라미닌과 항생제가 모두 없는 군이다(Fig. 1).

#### 2) 실험동물

체중 350 - 500 gm의 기니피을 암수 구별 없이 사용하였으며 동물실의 환경에 적응할 수 있도록 1주일 이상을 사육한 후 실험에 이용하였다. 교원질막 종류에 따라 4군으로 나누었고 각 군마다 교원질막 이식 전, 이식 후 3일, 7일, 14일, 21일, 28일에 각각 4마리씩 실험에 사용하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 수술방법과 창상처치

Ketamine hydrochloride를 근육주사로 100 mg/kg 투여하여 전신마취를 시행한 후, 전기체모기로 기니피 배부의 털을 제거하고 비누 및 물로 세척한 다음 다시 10% povidone-iodine를 도포한 뒤 70% ethanol로 소독하였다. 기니피의 배

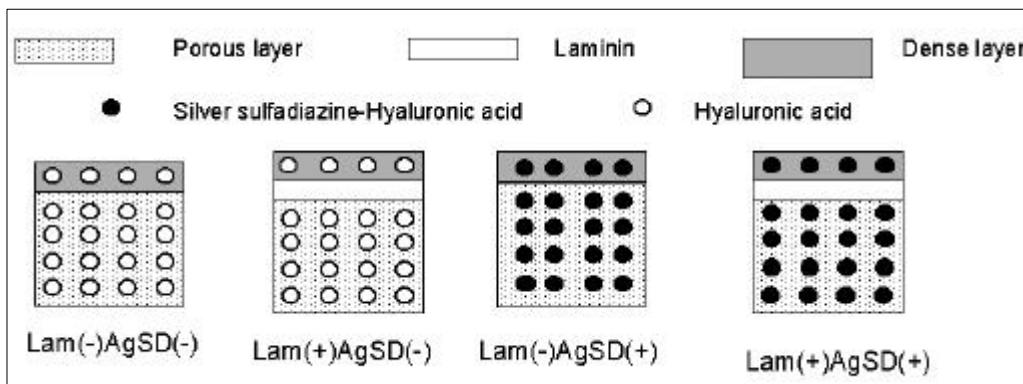


Fig. 1. Schematic presentation of four kinds of fabricated collagen membranes for wound healing.

부에 직경 20 mm 크기의 원형 full-thickness 창상을 2개 만들고 한쪽에는 polyurethane film만 덮고 한쪽은 제조된 진피 재생막을 부착한 후 polyurethane film을 덮은 후 탄력붕대로 고정하였다(Fig. 2).

## 2) 창상 크기 측정 및 조직학적 검사

면적의 측정을 위해 이식 전, 이식 후 3일, 7일, 14일, 21일, 28일째에 창상의 외부 경계를 따라 창상의 크기를 투명한 멀균 film에 그린 후 스캔을 시행하고 computerized digital planimetry로 창상면적을 구하였다. 창상크기 감소율은(이식전 창상면적-이식 후 X일 창상면적)/이식 전 창상면적×100(%)으로 구하였다.

이식 전, 이식 후 3일, 7일, 14일, 28일째에 손상시키지 않은 정상 피부를 포함하여 근육층까지 타원형으로 조직을 채취한 후 포르밀린에 고정, 수세, 파라핀 포매과정을 거쳐 5  $\mu\text{m}$  두께로 박절하여 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 시행한 후 광학 현미경하에서 창상치유정도를 관찰하였다. 창상치유는 광학현미경 400배 시야에서 염증세포, 신생혈관 형성,

섬유아세포의 증식을 관찰하여 그 정도에 따라 +, ++, +++, ++++의 네 가지로 나누어 평가하였다.

## 3. 통계학적 분석

각 군마다 창상크기 감소율의 비교를 위해서 Student's paired t-test를 사용하였고  $p$ 값이 0.05 미만일 때를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 창상크기 감소율

교원질막 각 군마다의 창상크기 감소율을 교원질막 이식 전, 이식후 3일, 7일, 14일, 21일, 28일을 비교한 결과, 항생제를 함유한 군 (Lam (+) AgSD (+), Lam (-) AgSD (+))은 대조군인 polyurethane film 처치군에 비해 3일, 7일, 14일에서 통계적으로 유의하게 상처의 크기가 줄어들었으며 항생제를 함유하지 않은 군 (Lam (+) AgSD (-), Lam (-) AgSD (-))은 대조군과 비교시 상처의 크기가 줄어들지 않았다(Table 1). 항

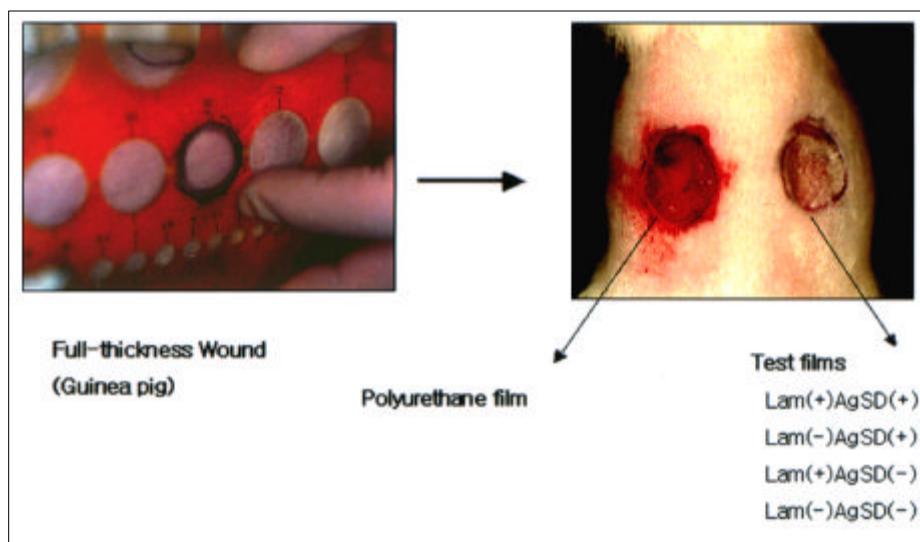


Fig. 2. Schematic presentation of animal study.

Table 1. Wound Size-reduction (%) of Wound Surface Covered by PU Film as Control and Each Fabricated Collagen Membrane

Days	Dermal Membranes							
	Lam(+) AgSD(+)	Control	Lam(-) AgSD(+)	Control	Lam(+) AgSD(-)	Control	Lam(-) AgSD(-)	Control
3	47.7 ± 7.9*	36.5 ± 11.5	42.3 ± 2.2	35.6 ± 10.7	39.6 ± 9.5	38.6 ± 9.7	40.4 ± 8.5	39.1 ± 7.9
7	68.0 ± 8.1	54.1 ± 6.3	62.2 ± 5.0	43.8 ± 12.4	65.8 ± 10.0	59.1 ± 13.4	60.4 ± 7.0	59.2 ± 9.4
14	85.0 ± 6.7	76.3 ± 10.0	83.6 ± 9.1	73.8 ± 6.2	83.0 ± 4.3	83.3 ± 1.6	81.9 ± 3.5	83.6 ± 2.8
21	93.3 ± 4.6	85.1 ± 4.4	91.1 ± 5.8	84.6 ± 3.6	92.2 ± 2.8	94.5 ± 4.8	89.8 ± 2.5	91.5 ± 2.1

\*(%)

생제의 유무에 따른 상처치유 효과를 확인하기 위해 Lam(+) AgSD(+)군과 Lam(+) AgSD(-)군을 비교한 결과, 항생제가 들어있는 군이 없는 군에 비해 3일에서 통계적으로 유의하게 상처의 크기가 줄어들었고 ( $p = 0.0308$ ), 7일, 14일에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 상처의 크기가 줄어든 양상을 보였다(Fig. 3). 라미닌의 유무에 따른 상처치유 효과를 확인하기 위해 Lam(+) AgSD(+)군과 Lam(-)AgSD(+)군을 비교한 결과, 라미닌이 있는 군에 비해 3일에서 통계적으로 유의하게 상처의 크기가 줄어들었다 ( $p=0.0301$ )(Fig. 4). 항생제와 라미닌이 함께 들어있는 경우에는 둘다 없는 군과 비교시 3일, 7일에서 통계적으로 유의하게 상처의 크기가 줄어들었다 ( $p=0.037, 0.0473$ )(Fig. 5).

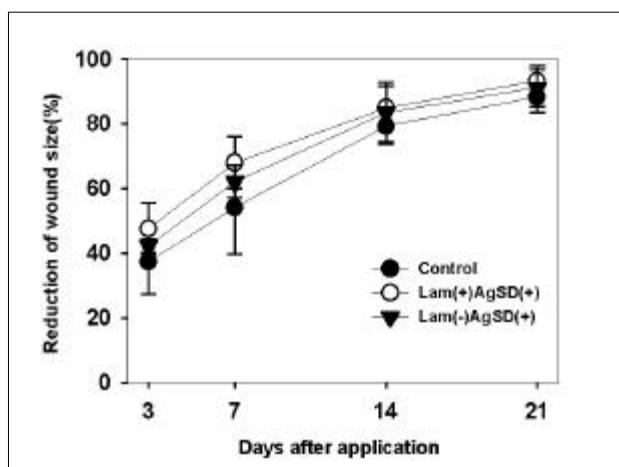


Fig. 3. Effect of antibiotics medicated collagen membrane on reduction of wound size between Lam(+)AgSD(+) and Lam(+) AgSD(-).

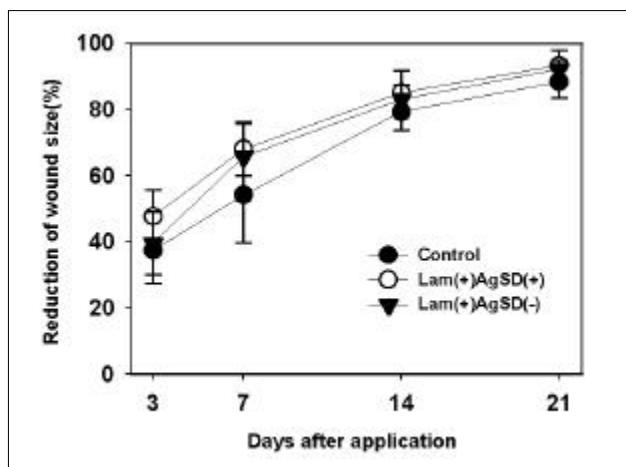


Fig. 4. Effect of laminin coated collagen membrane on reduction of wound size between Lam(+)AgSD(+) and Lam(-)AgSD(+-).

## 2. 조직학적 검사

교원질막 이식후 7일째 대조군인 polyurethane film 치치군은 가피가 두껍고 염증세포의 침윤이 심하며, 항생제를 함유한 군(Lam(+)AgSD(+), Lam(-)AgSD(+))은 없는 군에 비해 가피가 얕고 염증세포의 침윤이 적으며 상처 변연부로 각질형성세포의 이동이 관찰되었다(Fig. 6A). 교원질막 이식후 14일째에서도 항생제를 함유한 군이 염증세포가 빨리 사라지고 진피에 교원질의 합성이 증가되는 양상을 보였으며 표피의 재상피화도 더 빨리 이루어졌다. 특히 라미닌과 항생제가 모두 들어있는 경우 14일째에 완전 재상피화가 이루어짐을 관찰하였다(Fig. 6B). 염증, 혈관생성, 섬유아세포의 증식을 비교한 결과 대조군과 항생제가 없는 군에서 염증이 더 많고 항생제가 들어있는 군에서 염증은 줄어들고 혈관생성과 섬유아세포의 증식이 더 많았다(Table 2).

## 고 칠

최근에 많이 사용되고 있는 창상치유를 위한 생체 재료막으로는 교원질막, hydrocolloid 막, 항생제가 liposome 형태로 들어있는 생체막, 성장인자가 함유된 생체막 등이 있다. 창상조직에 사용되는 생체막은 생체적 합성과 높은 부착율을 갖는 것이 창상 치유에 필수적이다<sup>3,4,6,12</sup>.

교원질은 낮은 항원성과 염증 작용 및 세포독성이 낮고 세포의 성장을 증가시키며 지혈효과도 있어서 창상치료 막의 주재료로서 여러 연구자들에 의해 다양한 형태-젤, 필름, fibril, sponge, 다공성 막, 가루, 다른 물질 생체막의 조성 등

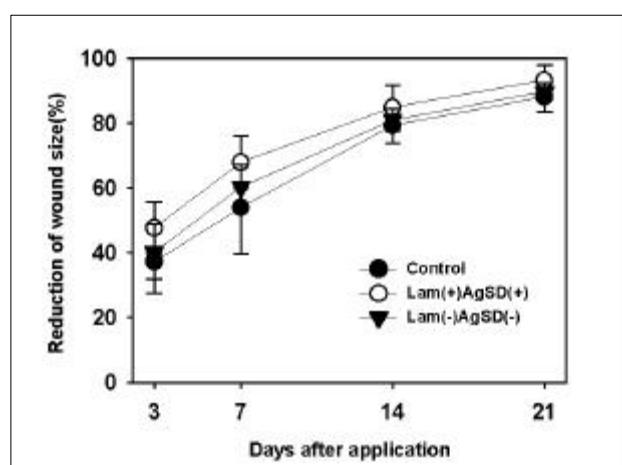
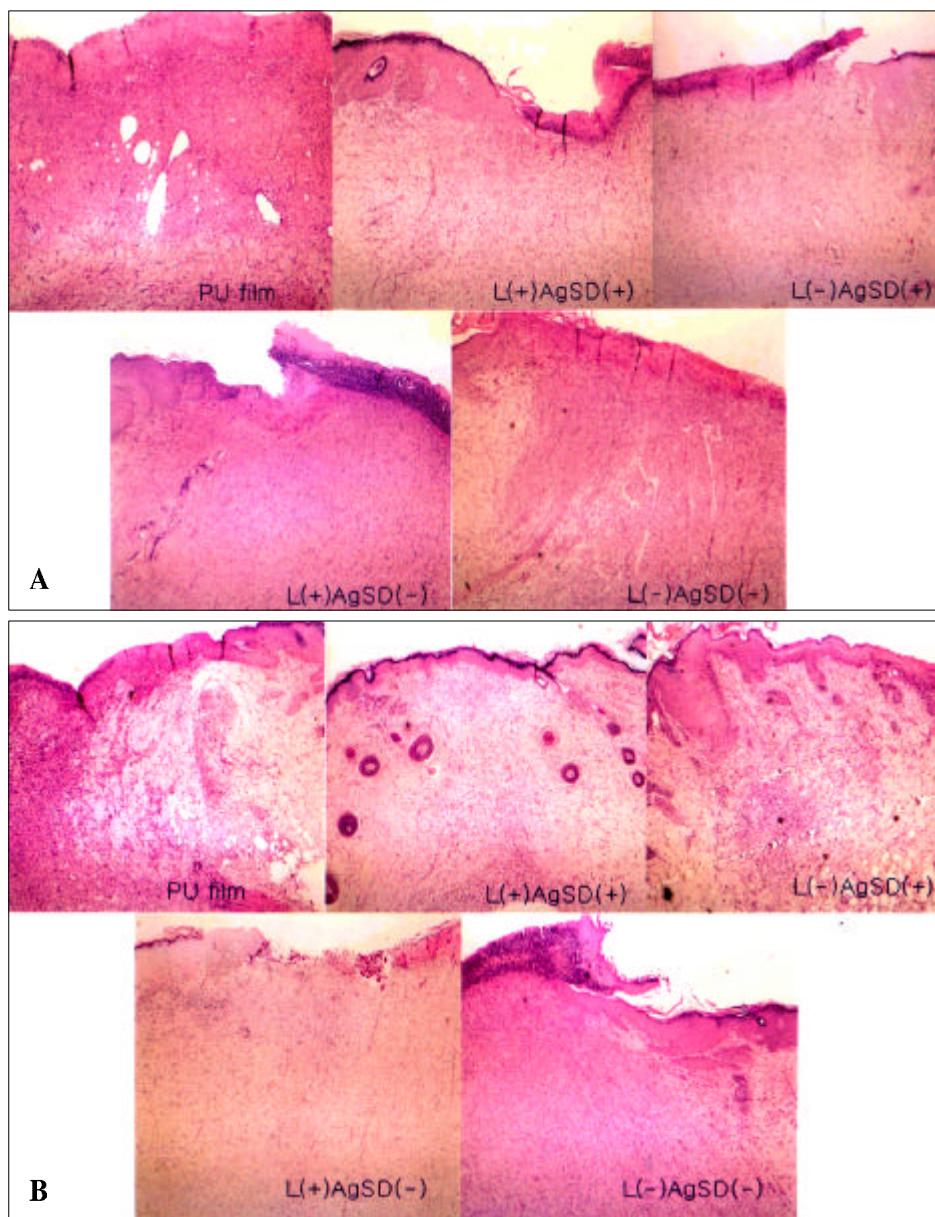


Fig. 5. Effect of laminin coated/ antibiotics medicated collagen membrane on reduction of wound size between Lam(+)AgSD(+) and Lam(-)AgSD(-).



**Fig. 6.** Histological photographs of wound covered with polyurethane film as control and four kinds of fabricated collagen membranes 7 days (A) and 14 days (B) after application.

**Table 2.** Degree of Inflammation, New Vascularization, and Fibroblast Proliferation on Histologic Examination of Skin Biopsy after Application

	Days	Control	Lam(-) AgSD(-)	Lam(+) AgSD(-)	Lam(-) AgSD(+)	Lam(+) AgSD(+)
Inflammation	7	++++	++++	++++	++	++
	14	++	+++	++	+	+
New vascularization	7	+	+	+++	+++	++++
	14	++	++	++	++	+++
Fibroblast proliferation	7	+	+	+++	+++	++++
	14	+++	+++	++++	++++	++++

Inflammation (number of infiltrated leukocytes): 0 - 10(+), 10 - 100 (++) , 100 - 500 (+++), >500 (++++)

New vascularization (number of lumen lined with endothelial cells): 0 - 10 (+), 10 - 20 (++) , 20 - 30 (+++), >30 (++++)

Fibroblast proliferation (number of proliferated fibroblasts): 0 - 100 (+), 100 - 500 (++) , 500 - 1000 (+++), >1000 (++++)

로 개발되어 왔다<sup>12-15</sup>.

교원질은 세포외기질을 이루는 주성분으로 피부의 장력을 제공하여 외상으로부터 보호하는 역할을 하고 상처치유와 피부재생에 꼭 필요한 물질이다<sup>16</sup>. 특히 제 1형 교원질은 피부와 골조직의 대부분을 차지하는 교원질으로 상처의 바닥을 지지하고 육아조직 형성에 필요한 여러 세포들의 이동과 성장을 도와주는 역할을 한다. 또한 교원질은 자혈작용이 있는데 이는 fibronectin과 결합한 부위에 혈소판이 부착하고 모이게 되어 이루어진다<sup>17-19</sup>. 그리고 백혈구나 단핵구의 화학주성인자로 작용하여 이들이 상처부위에 모여들어 외부물질이나 친해물을 힘식하고 사이토카인을 분비하게 함으로써 섬유화와 혈관 신생에 필요한 섬유아세포와 혈관내피세포의 성장을 자극한다<sup>20-22</sup>. 또한 각질형성세포가 상처의 변연으로부터 성장, 이동, 분화할 수 있도록 상처의 기질을 제공한다<sup>23</sup>. Burke 등<sup>9</sup>과 Yannas 등<sup>10</sup>은 소의 교원질을 진피로, 실리콘을 표피로 하는 이중막을 개발하여 진피재생에 이용하였고, Oluwasanmi와 Chapil<sup>5</sup>은 polyurethane film에 교원질 sponge를 충판으로 만들어 진피재생에 효과가 있는 것을 확인하였다. Biobrane (Woodrooff Lab Inc, Santa Ana, CA, USA)는 바깥 층에 실리콘 고무, 안 층에 제 1형 돼지 교원질으로 만들어진 이중막 구조로 피부이식에 사용할 때 수분의 손실을 막고 통증을 줄이는 데 효과적이지만 감염성 피부에 사용되는 경우 세균이 증식이 될 수 있어 깨끗한 상처에 사용해야 한다<sup>13</sup>.

점다당질도 세포외기질의 상당부분을 차지하고 다당류가 많이 들어있어 수분을 상당량 함유할 수 있는 특징이 있다. 이는 세포외기질을 수화시켜 조직내 수분의 항상성을 유지 한다<sup>6</sup>. 히알론산은 점다당질의 구성 성분으로 상처치유 과정에서 중심적인 역할을 차지하고, 또한 관절수술, 조직공학, 약물 전달 등의 목적으로 여러 가지 물리적인 형태의 생체재료로 사용되어왔다. 상처치유 과정에서 염증 시기에는 염증성 사이토카인-TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 등을 증가시켜 림프구가 혈관내피세포에 부착되고 염증 세포의 침윤이 이루어지게 하며 동시에 염증이 과도하게 이루어져 조직의 손상이 일어나지 않도록 염증 반응을 조절한다<sup>24,25</sup>. 육아조직 형성 시기에는 다양한 종류의 세포 증식과 이동을 자극하고 혈관형성을 촉진시킨다. 또한 기저 상피세포가 증식되도록 하고 상피세포가 CD44를 매개로 하여 이동하도록 도움을 준다<sup>26</sup>. 이와 같이 점다당질은 교원질과 복합화하여 피부결손을 치료하는데 생체재료로 널리 사용되어왔다<sup>31,32</sup>.

라미닌은 기저막과 연관된 당단백질의 일종으로 삼자형태의 heterotrimer이다. 이는 상피세포와 혈관내피세포가 기저막의 주성분인 제 4형 교원질과 결합하여 아래쪽 기질과

부착하는데 주 역할을 하고 간세포, 섬유아세포, 종양세포, 신경세포 등의 다양한 세포들이 부착, 이동하는데 관련되어 있다<sup>27</sup>. 또한 상처치유와 비신경조직의 재생에도 관여되는데 특히 상처치유시 라미닌의 표현이 증가되고 상피세포의 부착, 이동과 상처의 닫힘에 필수적이다<sup>28</sup>. 상피세포는 integrin  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$ 을 이용해 라미닌과 상호작용함으로써 부착, 증식, 이동, 분화를 하고 섬유아세포는 integrin  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 3\beta 1$ 을 이용해 라미닌과 부착한다<sup>29,30</sup>.

개방형 창상을 외부로부터 보호하지 않는 경우에는 미생물이 쉽게 서식하여 상처에 감염을 일으키는데 이런 경우에는 창상치유가 지연되어 효과적인 창상치유가 어렵다. 항균제는 광범위한 멸균작용이 있어야하고 창상치유의 지연을 막기 위해 세포독성이 적어야한다<sup>12</sup>. 본 연구에서 사용한 항균제는 silver sulfadiazine으로 그램 양성과 그램 음성에 모두 작용하면서 특히 *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 세균감염을 막는데 효과적이다<sup>33</sup>. Kuroyanagi 등<sup>34</sup>은 silver sulfadiazine이 들어있는 소수성 poly-L-leucine sponge를 사용하여 독성없이 효과적으로 세균감염을 막을 수 있는 것으로 보고하였다. 하지만 silver sulfadiazine은 골수나 섬유아세포에 독성을 유발할 수 있으므로 독성을 줄이기 위해 항생제가 다량 상처에 노출되지 않도록 해야한다. 본 연구에서는 이런 단점을 막기 위해 히알론산 소입자에 항생제를 도포하여 상처 부위에서 서서히 지속적으로 항생제가 유리되도록 고안하였다.

본 연구에서는 재생막에 사용되는 성분들의 장·단점을 고려하여 교원질 이중막에 항생제와 라미닌, 히알론산을 복합화한 새로운 진피 재생막을 개발하고 항생제와 라미닌 추가가 보통의 교원질 이중막에 비해 상처치유 효과가 있는지를 동물실험을 통해 비교해 보고자 하였다. 실험 결과 항균제가 들어있는 군은 대조군에 비해 교원질막 이식후 3일, 7일, 14일에서 창상크기 감소율이 증가되었고 항생제가 들어있는 군이 없는 군에 비해 이식후 3일에서 창상크기 감소율이 증가되었으며 라미닌이 들어있는 군이 없는 군에 비해 이식후 3일에서 창상크기 감소율이 증가되었다. 또한 항생제와 라미닌이 모두 들어있는 군이 염증이 빨리 사라지면서 혈관 생성이나 교원질 합성이 더 많았으며 표피의 재상피화도 빨랐다. 따라서 기존의 교원질막에 항생제와 라미닌을 추가함으로써 상처치유가 더 증진되는 양상을 관찰할 수 있었다. 이와 같이 개방형 창상에 감염이 이루어지면 상처치유가 지연되기 때문에 화상치료에 많이 이용되는 silver sulfadiazine을 첨가함으로써 상처에 많이 감염되는 *Pseudomonas aeruginosa* 등의 세균 증식을 막아 상처치유가 지연되는 것을 막을 수 있으며<sup>33</sup> 라미닌은 상피세포나 섬유아세포가 in-

tegrin과 상호작용해서 부착, 이동, 분화하는 것을 도와주므로 상처치유를 촉진시켜 주는 것으로 생각한다<sup>30</sup>.

하지만 기니피의 경우 텔이 많은 동물로 full-thickness 창상을 유발하였더라도 정상적으로 상처치유 속도가 빨라서 교원질막 이식 후 14일 이후에는 창상치유 정도의 차이가 크지 않아 재생막의 효과를 정확히 평가하기 힘들었다. 따라서 정상적으로 회복될 수 없는 크기의 더 큰 창상을 유발한 다든지 텔이 비교적 적은 다른 동물을 선택하는 것을 고려해 보아야 할 것이다. 또한 항생제가 들어있는 군의 경우 들어있지 않은 군에 비해 상처 치유 속도가 빨랐는데 이는 항생제가 들어있지 않은 군에서 감염이 발생한 기니피이 있어 그 결과 창상수축이 늦어진 것으로 생각된다. 실제적으로 항생제는 상처의 치유 속도를 증가시키는 효과는 있지만 감염을 막아 이차적으로 상처의 치유속도가 늦어지는 것을 예방할 수 있어 재생막의 성분으로 첨가되는 것이 좋겠다.

### 참 고 문 헌

- Yannas IV. *Artificial skin and dermal equivalent*. In: Bronzino JD, eds. *The Biomedical Engineering handbook*. Florida: CRC Press, Inc., 1995:2025-38
- Singer AJ, Clark RAF. *Cutaneous wound healing*. N Engl J Med 1999;341:738-46
- Pruitt Jr BA, Levine NS. *Characteristics and uses of biological dressings and skin substitutes*. Arch Surg 1984;119:312-22
- Brown AS, Barot LR. *Biologic dressing and skin substitutes*. Clin Plast Surg 1986;13:69-74
- Oluwasanmi J, Chapil M. *A comparative study of four materials in local burn care in rabbit model*. J Trauma 1976; 16:348-53
- Kane JB, Tompkins RG, Yarmush ML, Burk JF. *Burn dressings*. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, eds. *Biomaterial Science*. California: Academic Press, Inc., 1996:360-70
- Yannas IV. *Frontiers in understanding burn injury: What criteria should be used for designing artificial skin replacements and how well do the current grafting materials meet these criteria?* J Trauma 1984;24:S29-34
- Suzuki S, Matsuda K, Maruguchi T, Nishimura Y, Ikada Y. *Further applications of "bilayer artificial skin"*. Br J Plast Surg 1995;48:222-9
- Burke JF, Yannas IV, Quinby WC Jr, Bondoc CC, Jung WK. *Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury*. Ann Surg 1981;194: 413-28
- Yannas IV, Burke JF, Orgrill DP, Skrabut EM. *Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin*. Science 1982;215:174-6
- Yannas IV. *Applications of ECM analogs in Surgery*. J Cell Biochem 1994;56:188-91
- Grzybowski J, Kolodziej W, Trafny EA, Struzyna J. *A new anti-infective collagen dressing containing antibiotics*. J Biomed Mater Res 1997;36:163-6
- Lin SD, Robe EC, Nathan P. *A comparison of IO-758 and Biobrane in rats as temporary protective dressings on widely expanded meshed autografts*. J Biomed Mater Res 1982;3: 220-2
- Norton L, Chvapil M. *Comparison of newer synthetic and biological wound dressings*. J Trauma 1981;21:463-8
- Takeda U, Izawa M, Koeda T, Shibata U. *Laboratory studies of collagen wound dressing(CAS)*. J Dermatol 1983;10:475-86, 593-601
- Prockop DJ, Kivirikko KI. *Collagens: molecular biology, disease and potentials for therapy*. Ann Rev Biochem 1995; 64:403-18
- Chiang TM, Kang AH. *Isolation and purification of collagen alpha 1(I) receptor from human platelet membrane*. J Biol Chem 1982;257:7581-6
- Hovig T, Jorgensen L, Packham MA, Mustard JF. *Platelet adherence to fibrin and collagen*. J Lab Clin Med 1968;71: 29-40
- Yamada KM, Olden K. *Fibronectins-adhesive glycoproteins of cell surface and blood*. Nature 1978;21:179-84
- Postlethwaite AE, Kang AH. *Collagen and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes*. J Exp Med 1976;143:1299-307
- Schor AM, Schor SL, Kumar S. *Importance of a collagen substratum for stimulation of capillary endothelial cell proliferation by tumor angiogenesis factor*. Int J Cancer 1979;24: 225-34
- Chiang TM, Postlethwaite AE, Beachey EH, Seyer JM, Kang AH. *Binding of chemotactic collagen-derived peptides to fibroblasts. The relationship to fibroblast chemotaxis*. J Clin Invest 1978;62:916-22
- Morykwas MJ, Stevenson TR, Marcelo CL, Thornton JW, Smith DJ Jr. *In vitro and in vivo testing of a collagen sheet to support keratinocyte growth for use as a burn wound covering*. J Trauma 1989;29:1163-7
- Chen WYJ, Abatangelo G. *Functions of hyaluronan in wound repair*. Wound Rep Reg 1999;7:79-89
- Kobayashi H, Terao T. *Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts*. Am J Physiol 1997; 276:1151-9
- Wang C, Tammi M, Tammi R. *Distribution of hyaluronan and its CD44 receptor in the epithelia of human skin appendages*. Histochemistry 1992;98:105-12

27. Couchman JR, Hook M, Rees DA, Timpl R. *Adhesion, growth and matrix production by fibroblasts on laminin substrates.* J Cell Biol 1983;96:177-83
28. Yurchenco PD, Cheng YS, Colonato H. *Laminin forms an independent network in basement membranes.* J Cell Biol 1992;117:1119-23
29. Terranova VP, Aumailley M, Sultan LH, Martin GR, Kleinman HK. *Regulation of cell attachment and cell number by fibronectin and laminin.* J Cell Physiol 1986;127:473-9
30. Zhang K, Kramer RH. *Laminin 5 deposition promotes keratinocyte motility.* Exp Cell Res 1996;227:309-22
31. Yannas IV. *Regeneration templates.* In: Bronzino JD, eds. *The biomedical engineering handbook.* Florida: CRC Press, 1995: 1619-35
32. Yannas IV, Burke JF. *Design of an artificial skin. Basic design principles.* J Biomed Mater Res 1980;14:65-81
33. Kuroyanagi Y, Kim E, Shioya N. *Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine.* J Burn Care Rehabil 1991;12:106-15
34. Eyle E, Griesmache A, Grimm M, Wolner E. *Toxic effects of aldehydes released from fixed pericardium on bovine aortic endothelial cells.* J Biomed Mater Res 1989;23:1355-69