

组织工程技术在盆底重建手术中应用的最新进展

毛萌, 朱兰*

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(项目编号: 81571421); 中国科学院战略性科技先导专项项目(课题编号: XDA16010102)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院妇产科

作者简介: 毛萌, 北京协和医院妇产科博士在读, 研究方向为盆底功能障碍性疾病

* 通讯作者, E-mail: zhu_juelie@vip.sina.com

【摘要】目的 盆腔脏器脱垂发病率高, 已成为一种严重影响女性生活质量的非致命性妇科疾病。阴道植入聚丙烯网片是目前临床上常用的盆底重建方法, 此法虽可较好地恢复解剖结构、降低复发率, 但容易导致网片侵蚀、暴露、疼痛等术后并发症。因此, 迫切需要开发一些不良反应更少的生物材料。近年来, 组织工程学的快速发展为治疗盆腔脏器脱垂提供了新思路。其中, 间充质干细胞是组织工程技术中极具应用前景的细胞来源, 而何种材料才是盆底重建手术中最为适合的细胞支架, 目前学术界尚未达成一致意见。因此, 为了更好地了解不同组织工程材料在盆底重建治疗中的优缺点, 本文就近年来组织工程学中支架材料研究的最新进展进行综述。

【关键词】 盆腔脏器脱垂; 组织工程技术; 间充质干细胞; 支架

【中图分类号】R 711.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2018)11-019-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2018.11.05

盆腔脏器脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 指盆腔内脏器, 包括膀胱、肠管及子宫等脱出于阴道内或阴道外, 从而造成压力性尿失禁或排尿、排便及性生活功能障碍。POP 虽然是非致命性疾病, 却大大降低了女性生活质量。据统计, 妇女一生中经历盆腔脏器脱垂手术治疗的概率为 10% ~ 20%^[1]。阴道植入聚丙烯网片是目前临床上常用的盆底重建方法, 其可以恢复解剖结构、降低复发率^[2], 但却导致了更多的术后并发症, 如网片侵蚀、暴露, 盆腔疼痛, 性交痛等, 临床处理棘手。因此, 急需寻找具有更好组织相容性、持久性盆底重建手术的网片。组织工程学的不断发展, 为治疗盆底障碍性疾病提供了新思路。组织工程技术包含两大要素, 再生细胞及适合细胞粘附、增殖及分化的支架, 现就其相关研究综述如下。

1 可用于治疗盆腔脏器脱垂组织工程技术的细胞来源

1.1 成纤维细胞

作为胶原蛋白的主要制造者及结缔组织构成的主要细胞, 成纤维细胞被建议作为 POP 治疗的细胞来源。阴道壁平滑肌组织以及它的周围结缔组织含有大量的成纤维细胞, 将患者自体的阴道成纤维细胞用于 POP 修复看似具有优势, 然而一些研究观察到脱垂组织中的阴道成纤维细胞功能受损, 如成纤维细胞调节的胶原蛋白

收缩延迟及产生的胶原蛋白合成酶减少^[3]。为了避免上述情况发生, 女性可以在生育之前行阴道活检及保存成纤维细胞, 获得质量更好的细胞。但是对于大部分女性来说, 长期的规划及储存措施是无法实现的。

口腔粘膜成纤维细胞易得到, 来源丰富, 是可替代阴道成纤维细胞的细胞来源。口腔粘膜成纤维细胞可以从脸颊内粘膜层取得, 表达典型的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) / 成纤维细胞表面标志物, 但是与 MSCs 功能不同^[4]。它们产生细胞外基质的重要成分, I 型胶原蛋白及弹力蛋白, 这两种成分均可加固阴道壁, 然而, 其在体内的稳定性仍需进一步研究。

1.2 成体干细胞

1.2.1 骨骼肌源性干细胞 骨骼肌干细胞 (skeletal muscle-derived stem cells, MDSC) 是干细胞的来源之一, 在大鼠模型中可以分化为肌源性及成骨细胞系。MDSC 促进阴道上皮细胞再生及阴道壁修复的能力使得它们成为治疗 POP 极具吸引力的细胞。Ho 等^[5]将 MDSC 辅加在小肠粘膜下层基质补片上, 用于修复大鼠的阴道损伤, 实验证实 MDSC 可转化为平滑肌细胞, 并且通过促进上皮生成及减轻组织纤维化, 加快阴道组织修复^[5]。但是, 为了避免同种异体源性细胞的免疫排斥, 最好从患者自体肌肉中提取 MDSC。自体细胞提取方法是昂贵、有创的, 可导致明显的疼痛及患者的创伤, 应该寻找对于患者来说更加有效及实用的细胞来源。

1.2.2 间充质干细胞 MSCs 来源于中胚层,可从多种组织中提取出来,如骨髓、脐带、胎盘、脂肪组织及子宫内膜等。由于具备许多特有的性质:例如克隆性复制,增殖速度快,多向分化潜能,可分化为骨骼、软骨、脂肪细胞、肌腱、韧带以及平滑肌, MSCs 被认为是组织工程学中主要的细胞来源^[6];此外, MSCs 具有低免疫源性,并可分泌大量的具有促血管生成、细胞保护及免疫调节作用的细胞因子和生长因子^[7]。越来越多的证据表明, MSCs 是通过分泌因子起作用的,而非分化能力。虽然不同组织来源的 MSCs 具有不同的特征,但它们的分泌因子是相似的,进而可以产生相似的治疗效果^[8]。在盆底重建手术中使用辅加 MSCs 的组织工程学网片,理论上可降低异物反应;通过分化成为功能性细胞,如阴道平滑肌细胞,以及促进血管及细胞外基质生成从而改善组织重建,提高网片的生物力学特征,是最有前景的组织工程技术的细胞来源。

2 支架

阴道是一个复杂的器官,对功能性要求较高,加之 POP 后其解剖学位置发生改变,因此利用再生医学的方法直接注射 MSCs,使其再生修复受损的阴道组织是不可行的^[9]。因此需要合适的负载细胞的材料,例如支架或网片。用于盆底重建手术的支架不仅应该能够适合细胞增殖及分化,还应具备组织相容性及组织力学的稳定性。支架分为 3 类:① 生物可降解材料,如小肠粘膜下基质 (small intestinal submucosa, SIS),真皮基质,胶原或蚕丝蛋白;② 合成可降解聚合物,如聚乳酸 (polylactic acid, PLA),聚己酸内酯 (polycaprolactone, PCL),聚乳酸-乙醇酸 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA);③ 结合合成不可降解网片及可降解材料的“复合支架”。

2.1 生物可降解材料

异种生物脱细胞组织基质,可从猪或牛的真皮、心包膜、SIS 或膀胱基质中提取出来。由于支架特有的结构及其上丰富的生长因子,它们具有很好的细胞相容性。在阴道的组织工程学研究, MSCs 能成功地与 SIS 补片结合,并能成功分化为阴道上皮细胞,促进阴道的重建^[10]。在腹疝修补术动物实验中,脂肪 MSCs 可以在猪的非交联脱细胞真皮基质上存活两周时间,并且通过增加细胞浸润及血管生成,促进组织重建,进而提高补片-组织界面的弹性模量^[11]。

然而,脱细胞组织基质补片的生物力会随着网片的降解而下降,限制了它的应用。最终的生物力是补片降解和新组织再生达到平衡的共同作用。生物可降解材料作为支架的组织工程学产品能否达到盆底的生物力要求是问题的关键。提高脱细胞组织基质的生物力,可以从两方面着手:一是增加干细胞的粘附数量,另一方面是降低支架的降解率。干细胞粘附数量的增加可以通过改良支架的表面性征或优化干细胞的辅加方法实现。在腹疝修补的动物模型中,使用纤连蛋白预处理

SIS 补片可以增加脂肪 MSCs 的粘附数量。在体内,这种组织工程学补片与腹部组织结合良好,并且促进了新血管生成。而且这种辅加 MSCs 的 SIS 网片抗拉强度良好,与大鼠自体腹壁组织无明显差异^[12]。Wu 等^[13]比较了两种在牛脱细胞心包膜上种植脂肪 MSCs 的方法,体内种植法和体外种植法。体内种植法指在将心包膜支架植入体内时才将干细胞辅加其上,而体外种植法指在植入前就将同等数量的干细胞附加在支架上进行培养。在补片植入体内的 2 d 观察到,体内种植法的粘附细胞数量是体外种植法的 13 倍,明显优于体外种植法,原因可能与体外种植法在种植、共培养及运输过程中细胞的丢失有关。降低支架降解率可以通过交联的方法实现。经 1-乙基-3-甲基咪唑磷酸二乙酯盐交联后, SIS 及猪的真皮基质均可抵抗胶原酶降解,生物力增强,并且更加有利于脂肪 MSCs 的粘附,因此被认为是盆底重建术组织工程学中有前景的细胞支架^[14-15]。但 Spelzini 等^[16]的研究结果却发现,经过交联后的猪真皮基质无孔且结构致密,使得 MSCs 很难附着其上。这一争议现象的出现可能与生物补片交联的程度有关,尚需要更深入的探索研究。

除异种脱细胞基质支架外,还有蚕丝蛋白支架也是生物可降解材料。蚕丝蛋白独有的特征包括良好的生物力学特征及组织相容性,加工工艺多样(可制成薄片、薄膜、水凝胶、网片及支架),并可根据不同的临床需要控制降解时间,被认为可在多个生物医学领域中应用^[17]。Li 等^[18]将脂肪 MSCs 辅加到蚕丝蛋白支架上,在动物体内显示出良好的组织相容性,并且生物力与阴道壁相似,可满足盆底的生物力需求。

2.2 合成可降解材料

由于生物可降解支架一些不尽如人意的特点,如造价高、宿主反应多变以及潜在疾病传播的可能性等,合成可降解材料是其很好的替代品。合成可降解材料具有诸多优点,例如价格低、降解率可控以及生物力学特征与盆底组织极为相似^[9]。这些材料通常被静电纺丝技术制作成纳米纤维。由于较高的表面积-体积比以及相互连接的孔,纳米纤维材料对细胞的粘附及固定非常有利。

使用 PLA、PCL 制成的纳米纤维支架都被证明支持骨髓及脂肪源性 MSCs 的粘附及增殖,且对细胞无害^[9]。在另一研究中,人脂肪源性 MSCs 在 PLA 支架上不仅有良好的粘附及增殖能力,而且在体外增加了支架的生物力,使其类似于健康的阴道组织^[4]。但相较于生物可吸收材料,细胞在此类支架上的粘附能力降低,可能与合成可降解材料的降解产物可破坏局部环境中的 pH 平衡以及材料的疏水性等有关。疏水性可导致材料表面血清蛋白吸附减少,进而阻碍了细胞的粘附、扩展及生长。在改良材料表面疏水性的研究方面,已经取得了一些成绩,如在材料表面涂层胶原蛋白或明胶^[20],或引入生物活性分子,如被认为是自体生长因子混合液的

富含血小板血浆^[21]。此外,Gao等^[22]将网片放置于单层MSCs培养液中共培养,并在网片上放置玻玻念珠,通过避免细胞的接触抑制而增加细胞的粘附数量,这种方法更具实用性及创新性。

可降解支架可以提供暂时的生物力学支持,在支架逐渐降解的过程中,其上附着的MSCs增殖分化,逐渐融合入体内,得到与自体组织相同的特征,从而提供持久的结构支持。生物及合成的可降解材料均是有潜力的盆底重建术组织工程学的支架。但此类研究尚不充分,尤其是长期的动物体内实验,因而需要对其可行性进行更加深入的了解,尤其是生物力是否可满足盆底需求。

2.3 复合支架

Spelzini等^[16]研究发现,细胞不能粘附在聚丙烯网片上。一方面是由于聚丙烯网片的疏水性;而且网片孔径在细胞的粘附及增殖方面也起到非常重要的作用,网片孔径>3 mm会阻止细胞的粘附^[23]。复合支架是由可降解及不可降解材料构成的复合材料,不但可以提供足够的生物力支持,而且可以克服不可降解材料非细胞粘附性这一缺陷。考虑到可降解支架体内长期生物力特征的不确定性,复合支架在理论上也许是更好的选择。

胶原蛋白是细胞外基质的主要成分,可以以天然或加工的形式(如明胶)被使用。组织工程学中最常使用的是I型胶原蛋白,由于其具有良好的组织相容性、胶凝作用及结构稳定性。胶原蛋白可被制成海绵状,其高孔隙度及相互贯通的孔更利于细胞浸润、氧气及营养物质的输入及代谢废物的输出^[24]。Pelvitex(Bard)网片是在盆底重建手术中使用的涂层胶原蛋白的聚丙烯网片,现已因临床应用效果不稳定而退市。Spelzini等^[16]将大鼠源性的MSCs辅加到这种复合网片上,但是只能在有胶原蛋白的区域检测到干细胞,并且随着胶原蛋白的降解,细胞的附着数量逐渐下降。体内实验中,辅加MSCs的网片较之于未辅加细胞网片,在3个月时刚度下降。而网片的刚度大,与盆底组织的刚度不匹配,可出现应力遮挡效应(stress shielding effect),被认为是阴道植入网片术后出现并发症的主要原因之一。

明胶是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的可用于临床的高分子聚合物^[25],具有良好的细胞粘附性,使用明胶涂层合成网片是增加细胞粘附及增殖的常规手段。核壳结构(聚苯乙烯/明胶)静电纺纳米纤维网片是为盆底重建手术制作的新型网片。其内的聚苯乙烯核可以提供足够的力学支持,而外层亲水性的明胶层则适于脂肪MSCs粘附^[25]。Ulrich^[26]及Edwards等^[27]将子宫内膜MSCs辅加在交联明胶/聚酰胺网片上,干细胞在体内可存活14 d,而在体外存活达35 d。这种组织工程学的网片在动物实验中取得了很好的效果,降低了局部炎症反应,通过更多的新血管及结缔组织生成促进了组织重构,网片的僵硬程度下降。Blázquez等^[28]分别用多聚-L-赖氨酸溴酸盐及来源于猪皮肤的明胶预处理聚丙烯网片,

发现前者的MSCs附着率更高。负载干细胞后的聚丙烯网片在体内及体外均可促使巨噬细胞更多地向M2型转化,从而创造了抗炎环境。更重要的是,这种组织工程学产品非常安全、有效,被认为是希望投入市场的产品。

壳聚糖是一种天然高分子物质,提取自甲壳类动物的壳以及海产品工业的废料。它具有独特的生物学特性,包括无毒性、蛋白吸附黏性、抗炎性、抑制真菌作用、止血作用及抗癌性,这些使其成为一种有效的生物材料。壳聚糖涂层的聚丙烯网片可用于组织工程学的支架。聚丙烯是其内的骨架,壳聚糖海绵则形成多微孔结构,从而使细胞更容易粘附在网片纤维的间隙。体外实验证实壳聚糖涂层的聚丙烯网片促进了成肌细胞的粘附,抑制了成纤维细胞的粘附。同时在大鼠的腹部损伤模型中,这种复合网片降低了局部的炎症反应,促进了肌肉组织长入,并降低了纤维化^[29]。

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是亲水性的,并可促进多种细胞的生长分化。聚多巴胺(polydopamine)是一种生物分子,在贻贝类生物分泌的粘附蛋白中大量存在,并被证实可以粘附在多种材料中,如无机、有机及金属材料上。更重要的是,由于其不能穿过血脑屏障,对人体是无害的。最近的一项研究表明,聚多巴胺结合bFGF可有效改善聚丙烯网片表面的疏水性,并且在体外可以促进人皮肤成纤维细胞的粘附和增殖,这为盆底重建组织工程学支架提供了新的思路^[30]。

以上方法都是通过改良聚丙烯网片表面的疏水性及间接改变网片孔径的大小,从而增加了MSCs的粘附和增殖,进而改善了材料的组织相容性及刚度,减少了术后并发症可能。相比之下,可吸收材料,无论是生物性的还是合成的,由于其在体内长期生物力学特征的不确定性,复合支架也许是更适合用于盆底重建手术的组织工程学支架。鉴于日后有可能在临床中使用,我们应致力于研发制作工艺更加简单,造价更低的复合型支架。

3 结语

总之,盆底重建手术所用的网片主要是合成不可降解网片,如聚丙烯网片等,此种网片虽然可以使解剖结构较好恢复,复发率降低,但出现了一些难以处理的术后并发症。生物可降解网片组织相容性较好,但长期客观及主观治疗效果均欠佳。组织工程技术是非常有前景的研究方向。MSCs是公认的可用于组织工程学的细胞来源,其研究的重点及难点在于细胞支架的开发。较之于可吸收材料长期生物力学特征的不确定性,复合材料是治疗POP更合适的支架材料。我们需要进一步进行长期的动物实验,并基于细胞学、分子生物学等手段阐明其内在的生物学机制,探索组织工程学在盆底重建手术领域向临床转化的可行性。

【参考文献】

[1] Giarenis I, Robinson D. Prevention and management of pelvic organ

- prolapse [J]. *F1000 Prime Rep*, 2014, 6 (6): 77.
- [2] JIA X, Glazener C, Mowatt G, et al. Efficacy and safety of using Mesh or grafts in surgery For anterior and/or posterior vaginal wall prolapse; systematic review and meta - analysis [J]. *BJOG*, 2008, 115 (11): 1350 - 1361.
- [3] Ruiz - Zapata AM, Kerkhof MH, Zandieh - Doulabi B, et al. Functional characteristics of vaginal fibroblastic cells from premenopausal women with pelvic organ prolapse [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20 (11): 1135 - 1143.
- [4] Roman S, Mangera A, Osman NI, et al. Developing a tissue engineered repair material for treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse - which cell source? [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2014, 33 (5): 531 - 537.
- [5] Ho MH, Heydarkhan S, Vernet D, et al. Stimulating vaginal repair in rats through skeletal Muscle - Derived stem cells seeded on small intestinal submucosal scaffolds [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114 (2): 300 - 309.
- [6] Chen B, Dave B. Challenges and future prospects for tissue engineering in female pelvic medicine and reconstructive surgery [J]. *Curr Urol Rep*, 2014, 15 (8): 425.
- [7] Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (12): 2189 - 2203.
- [8] Dissararan C, Cruz MA, Kiedrowski MJ, et al. Rat mesenchymal stem cell secretome promotes elastogenesis and facilitates recovery from simulated childbirth injury [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23 (11): 1395 - 1406.
- [9] Boennelycke M, Gras S, Lose G. Tissue engineering as a potential alternative or adjunct to surgical Reconstruction in treating pelvic organ prolapse [J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24 (5): 741 - 747.
- [10] LI Yan - an, LIU Fang - fang, ZHANG Zhi - qiang, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells could acquire the phenotypes of epithelial cells and accelerate vaginal Reconstruction combined with small intestinal submucosa [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39 (11): 1225 - 1233.
- [11] Iyyanki TS, Dunne LW, ZHANG Qi - xu, et al. Adipose - Derived Stem - Cell - Seeded Non - Cross - Linked porcine acellular dermal matrix increases cellular infiltration, vascular infiltration, and mechanical strength of ventral hernia repairs [J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21 (3/4): 475 - 485.
- [12] Klinger A, Kawata M, Villalobos M, et al. Living scaffolds; surgical repair using scaffolds seeded with human adipose - derived stem cells [J]. *Hernia*, 2016, 20 (1): 161 - 170.
- [13] WU Q, DAI M, XU P, et al. In vivo effects of human adipose - derived stem cells reseeded on acellular bovine pericardium in nude mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241 (1): 31 - 39.
- [14] Huang CC, Liu CY, Huang CY, et al. Carbodimide cross - linked and biodegradation - controllable small intestinal submucosa sheets [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24 (6): 1959 - 1967.
- [15] Ochoa I, Peña E, Andreu EJ, et al. Mechanical properties of cross - linked collagen meshes after human adipose derived stromal cells seeding [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 96 (2): 341 - 348.
- [16] Spelzini F, Manodoro S, Frigerio MA, et al. Stem cell augmented mesh materials; an in vitro and in vivo study [J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26 (5): 675 - 683.
- [17] Konar S, Guha R, Kundu B, et al. Silk fibroin hydrogel as physical barrier for prevention of post hernia adhesion [J]. *Hernia*, 2017, 21 (1): 125 - 137.
- [18] LI Qi, WANG Jianliu, LIU Haifeng, et al. Tissue - engineered mesh for pelvic floor Reconstruction fabricated from silk fibroin scaffold with adipose - derived mesenchymal stem cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354 (2): 471 - 480.
- [19] Marei NH, El - Sherbiny IM, Lotfy AA, et al. Mesenchymal stem cells growth and proliferation enhancement using PLA vs PCL based nanofibrous scaffolds [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93 (A): 9 - 19.
- [20] Lee JJ, Yu HS, Hong SJ, et al. Nanofibrous membrane of collagen - polycaprolactone for cell growth and tissue regeneration [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20 (9): 1927 - 1935.
- [21] Lee JH, Nam J, Kim HJ, et al. Comparison of three different methods for effective introduction of platelet - rich plasma on PLGA woven mesh [J]. *Biomedical Materials*, 2015, 10 (2): 025002.
- [22] GAO Yu - e, LIU Li - jia, Blatnik JA, et al. Methodology of fibroblast and mesenchymal stem cell coating of surgical meshes; A pilot analysis [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2014, 102 (4): 797 - 805.
- [23] Dolce CJ, Stefanidis D, Keller JE, et al. Pushing the envelope in biomaterial research; initial results of prosthetic coating with stem cells in a rat model [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24 (11): 2687 - 2693.
- [24] Mohajeri S, Hosseinkhani H, Ebrahimi NG, et al. Proliferation and differentiation of mesenchymal stem cell on collagen sponge reinforced with polypropylene/polyethylene terephthalate blend fibers [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16 (12): 3821 - 3830.
- [25] GE Liang - peng, LI Qing - tao, JIANG Jun - zi, et al. Integration of nondegradable polystyrene and degradable gelatin in a core - sheath nanofibrous patch for pelvic Reconstruction [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10 (4): 3193 - 3201.
- [26] Ulrich D, Edwards SL, SU Kai, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20 (3/4): 785 - 798.
- [27] Edwards SL, Ulrich D, White JF, et al. Temporal changes in the biomechanical properties of endometrial mesenchymal stem cell seeded scaffolds in a rat model [J]. *Acta Biomater*, 2015, 63 (13): 286 - 294.
- [28] Blazquez R, Miguel Sanchez - Margallo F, Alvarez V, et al. Surgical meshes coated with mesenchymal stem cells provide an anti - inflammatory environment by a M2 macrophage polarization [J]. *Acta Biomater*, 2016, 31 (2): 221 - 230.
- [29] Udpa N, Iyer SR, Rajoria R, et al. Effects of chitosan coatings on polypropylene mesh for implantation in a rat abdominal wall model [J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19 (23/24): 2713 - 2723.
- [30] ZHANG Dan - dan, LIN Zhi - yuan (william), CHENG Ruo - yu, et al. Reinforcement of transvaginal repair using polypropylene mesh functionalized with basic fibroblast growth factor [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 142 (6): 10 - 19.