

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.044

丝素蛋白材料在皮肤创伤愈合中的研究进展*

姜波 蒋玉东 关瑛 安刚 王岩松[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:丝素蛋白是一种天然的高分子纤维蛋白,其结构的特殊性决定了较好的机械性能,再因其优良生物相容性、降解产物无毒等特点,被广泛用于各种材料的研究。通过各种化学修饰和负载生长因子等,使丝素蛋白在体内外具有促进成纤维细胞增殖分化的作用,拥有诱导创面愈合的功能,同时其可部分降解,具有缓释性能好,柔韧性强,透气以及透水等较好的理化性质不但在皮肤组织工程学中的广泛的应用,并且在敷料领域的研究也显示了其治疗烧烫伤、创伤达到抑制疤痕、促进伤口快速愈合的治疗效果。总之,通过改良丝素蛋白材料的加工方法,通过化学修饰、其他物质复合等手段得到适合于皮肤修复的具有优良性能的各种材料,是具有很大潜力的极具临床价值的皮肤修复材料。本文旨在综述国内及国外学者的各种关于丝素蛋白生物材料治疗皮肤损伤的研究最新进展。

关键词:丝素蛋白;皮肤愈合;组织工程;敷料

中图分类号:R318.08;R64 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1197-04

Research Progress of Silk Fibroin Biomaterials in Skin Healing*

JIANG Bo, JIANG Yu-dong, GUAN Ying, AN Gang, WANG Yan-song[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Silk fibroin is a natural protein fiber, its unique structure determines the better mechanical properties, due to its excellent biocompatibility, non-toxic degradation products and other characteristics, are widely used in various materials research. Through a variety of chemical modification and load growth factors, the silk fibroin can promote fibroblast proliferation and differentiation in vitro or in vivo, has induced wound healing function, at the same time it can be partially degraded, with sustained good performance, strong flexibility, physicochemical properties and ventilation pervious better not only in skin tissue engineering the wide application and research in the field of dressing also shows its treatment of burns, wounds to inhibit scar and promote wound healing treatment. In a word, processing method of Fibroin Materials Modified by silk, chemical modification and other material means for a variety of materials with excellent properties in skin repair, skin repair materials for clinical value has great potential in the very. The purpose of this paper is to review the recent progress in the research of silk fibroin biomaterials in the treatment of skin injury.

Key words: Silk fibroin; Skin healing; Tissue engineering; Dressing

Chinese Library Classification(CLC): R318.08; R64 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2019)06-1197-04

创伤(trauma)是可以导致组织结构连续性中断的一系列机械性损伤,由多种致伤因子造成,如今社会工农业机械的大量应用,及各种意外事故频发,创伤为人类医学带来了巨大的挑战^[1]。创伤主要包括烧烫伤、急性创伤、车祸伤等各种损伤。在目前的主要治疗手段下,创面愈合仍是临床医学的一大难题,往往给患者带来很重的心理上的负担和生理上的障碍^[2]。总之,皮肤愈合的研究有着重要意义。

作为人体最大的器官,皮肤(skin)包括表皮、真皮和皮下组织三个部分,具有感觉、调节体温、分泌与排泄、参与内环境稳定、屏障等功能^[3]。皮肤损伤的修复需要经过细胞的整合及分化、迁移、增殖以及凋亡等一系列密不可分过程,才能够完成皮肤组织多层结构的再生^[4]。作为皮肤缺损治疗的“金标准”,自体皮肤移植在临床中取得了令人满意的效果。可是对某些大面积

皮肤组织缺损的患者而言,治疗最难逾越的核心问题就是可供移植的自体皮肤来源较少,甚至诸多患者因以上原因导致死亡。此外,自体皮肤移植可能需要将患者大块完好皮肤切下,这增加了患者休克的可能性,并在供区会导致疤痕和色素沉着形成。

蚕丝脱胶后就可以得到天然的高分子纤维蛋白:丝素蛋白(Silk Fibroin),因丝素蛋白超微结构为稳定的反平行 β 折叠构象,这种构象包括 SilkI 和 SilkII 两种不同的构象,而且以上 2 种构象可通过改变不同的理化条件而相互转换,这就决定了丝素蛋白在长轴方向的力学强度较好,同时具有良好的延展性能^[5]。丝素蛋白之所以可做为生物医用的常用材料,是因其优点较符合生物医学材料的标准^[6]:(1)作为天然的高分子纤维蛋白,丝素蛋白可提取到高纯度蛋白质,并且传播疾病风险小,几乎

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271696)

作者简介:姜波(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:外科学(骨科),电话:15004674606, E-mail: 646346450@qq.com

[△] 通讯作者:王岩松(1975-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:外科学(骨科)

(收稿日期:2018-03-28 接受日期:2018-04-23)

无潜在的危害;(2)可以通过化学修饰等不同处理方法获得多种形态,在某些侧链氨基酸上,接枝黏附位点或细胞因子;价格低廉,材料来源丰富;(3)丝素蛋白降解较缓慢,在稳定降解的同时,其降解产物无毒副作用;(4)制备简单,可以使用高压灭菌、环氧乙烷灭菌等灭菌方法,应用于临床可行性高。通过不同的理化作用条件以及作用模式,丝素蛋白可通过电纺、超声、盐析、冷冻干燥等方法,形成薄膜、凝胶、微球、多孔支架等材料^[7],目前已利用丝素蛋白来制造皮肤组织工程材料及敷料等。本文就丝素蛋白在创面愈合领域的应用研究进展综述如下。

1 皮肤组织工程学

皮肤组织工程学(Skin tissue engineering)是通过各种组织工程学的方法和技术,将于体外再生的皮肤组织材料用于皮肤病变组织或创面组织的修复^[8]。皮肤的结构已研究较多,由表皮、真皮以及皮下组织三个部分构成,其中表皮结构主要由角质细胞构成,其底部为基底膜,而真皮层主要为大量的成纤维细胞、淋巴细胞和少量真皮树突状细胞、噬黑素细胞等多种细胞共同组成。而作为皮肤组织深层破坏后,具有主要修复作用的细胞结构,成纤维细胞可产生大量的胶原纤维、弹力纤维以及网状纤维等构成基质的成分。因大面积皮肤组织损伤的病例可移植的供体受限,同种异体和异种皮肤的移植则存在免疫排斥反应及组织相容性差等重大问题。以人工皮肤替代物为目的的皮肤组织工程,为治疗大量皮肤损伤的修复提供了新的研究方向。目前,细胞外基质(extracellular matrix,ECM)如胶原蛋白、硫酸软骨素等作为皮肤支架已取得较多成功突破。然而,支架所引起的炎症反应仍是急需解决的难题之一。

1.1 丝素蛋白良好的性能

丝素蛋白具有优良的机械性能、生物相容性、渗透性以及可加工性,制备成各种形态的丝素蛋白在组织工程支架的各个方面应用已有广泛报道^[9]。从生物降解性的层面来看,丝素蛋白具有缓慢的降解速度,可为各类种子细胞提供长久的支持保护,并与组织细胞重建的速度相符。这对于皮肤组织的体外重建新生是非常合适的。有研究表明丝素蛋白降解具有可控性,可根据需要定制一定的年限,从而不仅细胞生长空间得到了确保同时也使降低了材料的耗损^[10-12]。丝素蛋白也可部分降解,其降解产物可显著的促进皮肤组织愈合,同时丝素蛋白具有缓释性能好,柔韧性强,透气以及透水等较好的理化性质^[13-14]。近年来,许多丝素蛋白的研究都致力于构建组织工程支架,因其独特的三维功能性多孔支架,可良好的为新生细胞提供生长所需微环境,为细胞间接触提供充足的孔隙,使细胞集中生长,同时可以使细胞定向分化。

1.2 目前研究现状

在丝素蛋白作为人造皮肤方面,已经取得了一些探索进展,已经证实可作为仿生皮肤或作为替代皮肤再生的可能性。研究表明^[15]将人羊膜和丝素纳米纤维结合起来制备双层结构研制出的仿生皮肤,并研究了其支架形态,力学性能,亲水性和细胞相容性等内容,加过证实其力学性能好,且亲水性良好并能够支持细胞的黏附和增殖,是一个潜在的替代皮肤再生应用。

研究人员通过运用各种形式的丝素蛋白材料作为皮肤组织工程的支架,通过各种各样的种子细胞进行研究,均得到了

满意的效果。Sridhar S 等人^[16]通过静电纺丝技术制备出丝素蛋白纳米纤维支架,并引入可自然分泌的化合物抗坏血酸维生素C的细胞,将以上细胞在该支架中进行培养,结果显示该丝素蛋白纳米纤维支架可为细胞提供有利的微环境,可观察到伤口附近的皮肤细胞在支架作用的影响下调节干细胞和其他细胞网络的机械力,而且最终可导致组织的完全再生,表明丝素蛋白纳米纤维支架可作为真皮替代品,广泛用于生物医学应用在皮肤组织再生有较好的前景。Hodgkinson T 等^[17]应用静电纺丝技术获得丝素蛋白纳米纤维结构增强支架,并证明该支架可增殖角质形成细胞并使其再上皮化,表明丝素蛋白支架可对伤口愈合是有促进作用的。

国内研究人员亦通过运用各种形式的丝素蛋白材料作为皮肤组织工程的支架,通过各种各样的种子细胞进行研究,均得到了满意的效果。李丽等^[18]应用交联柞蚕丝素制备出多孔材料,并将该材料植入大鼠创面下并通过自体皮肤组织将其覆盖,观察其组织生长状况、血管化进程及皮肤愈合状况,实验结果表明作为皮肤组织工程的支架材料,丝素蛋白具有良好的生物相容性,同时证明了其支架中血管化过程快,加速皮肤创面愈合。同时,亦有研究发现由丝素蛋白制成的多孔丝素膜具有透水透气等作用^[19],并与黏附于创面,有效地保护创面并促进其愈合,进而观察到组织细胞沿丝素支架表面贴附生长,表明支架材料良好的组织相容性。另有研究将丝素蛋白进行聚酯聚酰胺修饰可制成无纺布,再以无纺布作为支架材料,将人永生角质形成细胞以及成纤维细胞作为种子细胞,培养并观察以上体系,证明了该模型有良好的生物相容性^[20]。

有学者将鱼精蛋白偶联到丝素蛋白上,构建可生物降解新型阳离子化丝素,通过将该丝素蛋白支架植入大鼠的全层皮肤缺损中,证明其可提供良好的微环境,具有促进修复细胞的迁移、粘附,促进血管再生、促进真皮组织重建等作用,进而促进组织的修复重建^[21]。吕国忠等^[22]应用表皮干细胞以及成纤维细胞作为种子细胞,并制备丝素蛋白纳米纤维支架,将其作为载体进行实验观察,表明该丝素蛋白支架能有效的修复创面,显著提高创面的愈合效率,减少创面的愈合时间。詹葵华等^[23]证明丝素蛋白材料植入区域的伤口愈合情况好,瘢痕明显少,且观察到汗腺和毛发等皮肤附属器散在出现,并证明丝素蛋白材料的降解物可辅助细胞外基质中修复细胞的吸附迁移。

以上多数学者均论证丝素蛋白作为皮肤组织工程的可能性,并验证其有良好的生物相容性,而作为组织工程的必要条件提供良好的微环境,具有促进修复细胞的迁移、粘附等作用仍是一个研究重点。尽管在丝素蛋白人工皮肤替代物方面已不断取得突破,但皮肤组织工程的研究还存在诸多问题。实现含附属器官皮肤的原位诱导再生可能是未来研究的重点方向之一;而且皮肤再生产品多处于实验室研究阶段,商业化还没有实现。为了诱导细胞利用其对细胞的特异性识别作用,诱导自体细胞迁移从而避免植入细胞的免疫等问题都是未来研究热点。

2 敷料

皮肤的损伤病因繁多,根据伤口的大小、深度甚至位置等,应选择合适的伤口敷料(Wound dressing)。敷料根据其来源可分为可分为生物敷料和非生物敷料。非生物敷料(Non biologi-

cal dressing)不能保持创面湿润,且肉芽组织易侵入至敷料结构中,引起换药时的疼痛明显,同时造成新生肉芽组织的连续损伤,妨碍伤口愈合,生物相容性也需待改善。生物敷料(Biological dressing)为来源于天然生物的组织材料,因其加工的形式不同分为天然生物敷料和天然高分子生物敷料。此类敷料具有以下特性^[24]:(1)维持伤口的湿润状态,并可通过低氧、微酸等适合组织生长的微环境,加速毛细血管生成,进而促进创口愈合。(2)因其生物相容性良好,可显著减少炎症反应、减轻疼痛。(3)表面光滑,弹性良好,可形成闭合性环境,有效保护创面免受外界机械性刺激。

敷料研究的重点不但要求敷料可以像以往一样保护创面,为创面提供良好的愈合环境,而且还需要敷料可以通气、诱导皮肤再生,甚至具有一定的抑菌性。以上方面,丝素蛋白的研究前景更为优良。Inpanya P^[25]等人研制出一种混纺丝素芦荟凝胶膜,并将该凝胶膜应用于患有糖尿病的大鼠的伤口,观察到其具有增强皮肤成纤维细胞的附着和增殖能力,且组织学显示成纤维细胞和胶原纤维组织的分布是相似的在正常。表明该凝胶膜在治疗慢性的皮肤溃疡中有良好的应用前景。

有文献报道^[26]称采用静电纺丝方法将丝素蛋白加工成非织造布敷料,在对其进行理学分析的基础上,实验研究该非织造布敷料对创口愈合的影响,结果表明伤口敷料能够完全通过氧气到达皮肤,由于氧气输送到损伤部位,进而伤口愈合得到促进。有学者^[27]研制出一种复合 γ -谷氨酸的丝胶蛋白水凝胶伤口敷料,并证明其促进成纤维细胞增殖,及毛细血管形成,表明该复合水凝胶可保持湿润愈合,避免感染,吸收多余的分泌物等作用,且制备工艺简单,可能有广泛的生物医学和临床方面。

相对于国外研究,国内对丝素蛋白作为敷料应用的研究较多,多数研究都以构建水凝胶状态的丝素蛋白为核心,研制出各类丝素蛋白材料,并通过试验探究该水凝胶敷料的生物相容性良好,并可以有效的促进创面愈合。张芳等^[28]研究了在表面活性剂亲水作用可导致丝素蛋白的构象改变,从而构成水凝胶状态的三维网络结构,该状态结构成均匀的大孔径,柔软切弹性较好,并有一定的抑菌性作用。曹丽楠等^[29]应用医用丝素蛋白皮肤再生膜的高分子材料,主要用于覆盖皮肤损伤表面,可保护创面、诱导皮肤再生,表明皮肤再生膜无明显不良反应,对机体皮肤无刺激,可够促进细胞增殖分化,生物相容性良好。

有动物实验表明应用仿生丝素蛋白纳米纤维材料作为皮肤覆盖物治疗大鼠皮肤损伤,有利于细胞迁入、组织及血管生长^[30]。单颖慧等^[31]制备丝素蛋白载药纳米纤维敷料,并将药物黄芪甲苷载入其中,研究了该纳米纤维敷料治疗皮肤损伤的效果,研究显示该材料的膨胀率增大,柔韧性更加显著,且因其具有较好的孔隙率以及生物相容性,在促进伤口快速愈合的同时,具有抑制疤痕的作用,有较强的临床研究价值。

3 小结与展望

丝素蛋白在医学领域扮演了重要的角色,随着科学发展,丝素蛋白的临床应用研究势必将继续深入。可以根据临床的实际需要,将丝素蛋白制备成不同形式的修复材料,如丝素膜、丝素纳米纤维、丝素水凝胶以及丝素多孔支架。

虽然目前对丝素蛋白在皮肤修复领域中的应用进行了诸

多研究,但是离大范围临床应用还有一定差距,很多问题需要解决,如丝素蛋白材料如何精确调控种子细胞分化;如何使丝素蛋白材料具有更高机械强度;再如研制含皮肤附属器的功能的全层组织皮肤等。要通过改良丝素蛋白材料的加工方法,利用其他技术得到适合于皮肤修复的具有优良性能的重组丝素蛋白,可通过化学修饰、其他物质复合等手段得到性能优良,具有临床价值的皮肤修复材料,将成为今后该领域研究的热点。此外,利用3D打印技术制备出皮肤组织内部结构的丝素修复材料,以及对丝素生物材料体内外诱导机理的研究,也是今后值得关注的方向。

参考文献 (References)

- [1] Clark R A, Tonnesen M G, Gailit J, et al. Transient functional expression of alphaVbeta 3 on vascular cells during wound repair[J]. The American journal of pathology, 1996, 148(5): 1407
- [2] Shan Y H, Peng L H, Liu X, et al. Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound [J]. International journal of pharmaceutics, 2015, 479(2): 291-301
- [3] 陈旭,孔佩慧.中国人体外重建表皮模型的建立和特征[J].中华皮肤科杂志, 2016, 49(04): 300-301
- [4] Bielefeld K A, Amini-Nik S, Alman B A. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013, 70(12): 2059-2081
- [5] Sanzana ES, Navarro M, Ginebra MP, et al. Role of porosity and pore architecture in the in vivo bone regeneration capacity of biodegradable glass scaffolds[J]. Biomed Mater Res A, 2014, 102(6): 1767-1773
- [6] Heard A J, Socrate S, Burke K A, et al. Silk-based injectable biomaterial as an alternative to cervical cerclage: an in vitro study[J]. Reproductive Sciences, 2013, 20(8): 929-936
- [7] Elliott W H, Bonani W, Maniglio D, et al. Silk hydrogels of tunable structure and viscoelastic properties using different chronological orders of genipin and physical cross-linking[J]. ACS applied materials & interfaces, 2015, 7(22): 12099-12108
- [8] Aldinucci A, Rizzetto L, Pieri L, et al. Inhibition of immune synapse by altered dendritic cell actin distribution: a new pathway of mesenchymal stem cell immune regulation[J]. Immunol, 2010, 185(9): 5102-5110
- [9] Mauney JR, Cannon GM, Lovett ML, et al. Evaluation of gel spun silk-based biomaterials in a murine model of bladder augmentation [J]. Biomaterials, 2011, 32(3): 808-818
- [10] Dohiko T, Yoshiyuki Y, Shinya H, et al. The outermost surface properties of silk fibroin films reflect ethanol-treatment conditions used in biomaterial preparation [J]. Materials Science & Engineering C, 2016, 58: 119-126
- [11] Kim E Y, Tripathy N, Cho S A, et al. Bioengineered neo-corneal endothelium using collagen type-I coated silk fibroin film[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 136: 394-401
- [12] 孙凯,年争好,徐成,等.丝素蛋白复合胶原蛋白支架的制备及性能研究[J].中国修复重建外科杂志, 2014, 28(7): 903-908
- [13] Tonsomboon K, Strange DG, Oyen ML. Gelatin nanofiber-reinforced alginate gel scaffolds for corneal tissue engineering [J]. Conf Proc

- IEEE Eng Med Biol Soc, 2013, (2013): 6671-6674
- [14] Liu B, Song Y, Jin L, et al. Silk structure and degradation[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 131: 122-128
- [15] Arasteh S, Kazemnejad S, Khanjani S, et al. Fabrication and characterization of nano-fibrous bilayer composite for skin regeneration application[J]. Methods, 2016, 99: 3-12
- [16] Sridhar S, Venugopal J R, Ramakrishna S. Improved regeneration potential of fibroblasts using ascorbic acid blended nanofibrous scaffolds [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2015, 103(11): 3431-3440
- [17] Hodgkinson T, Yuan XF. Electrospun silk fibroin fiber diameter influences in vitro dermal fibroblast behavior and promotes healing of ex vivo wound models[J]. Tissue Eng, 2014, 5: 2041731414551661
- [18] 李丽,张印峰,李克,等.丝素蛋白作为真皮替代物移植后的组织学变化[J].中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38): 7065-7068
- [19] 陆艳,赵霞,邵正中,等.多孔丝素材料组织相容性的初步研究[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(34): 6364-6367
- [20] 李燕,周宙霖,卢涛,等.利用 HaCaT 细胞构建新型组织工程皮肤检测模型[J].武警医学, 2016, 27(07): 672-675
- [21] 刘雨. 装载促血管再生基因的丝素支架构建及其对真皮再生的影响[D]. 苏州大学硕士论文, 2015, 1-140
- [22] 吕国忠,周红梅,赵朋,等.体外培养表皮干细胞复合高分子支架原位修复深度烧伤创面的研究[J].中华损伤与修复杂志(电子版), 2011, 06(01): 20-32
- [23] 詹葵华.血管生成与新生组织生长的范式研究[D].苏州大学学位论文, 2012, 1-263
- [24] 胡晓文.纳米银--猪脱细胞真皮基质敷料在深II°烧伤创面应用的临床研究[D].大连医科大学硕士学位论文, 2016, 1-42
- [25] Inpanya P, Faikrua A, Ounaron A, et al. Effects of the blended fibroin/aloe gel film on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Biomed Mater, 2012, 7: 035008
- [26] Chomachayi MD, Solouk A. Electrospun silk-based nanofibrous scaffolds: fiber diameter and oxygen transfer[J]. Prog Biomater, 2016, 5: 71-80
- [27] Shi L, Yang N, Zhang H, et al. A novel poly (γ -glutamic acid) /silk-sericin hydrogel for wound dressing: Synthesis, characterization and biological evaluation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2015, 48: 533-540
- [28] 张芳.生物表面活性剂诱导丝素蛋白水凝胶的研究[D].苏州大学硕士论文, 2015, 1-72
- [29] 曹丽楠,徐保来.医用丝素蛋白皮肤再生膜的生物相容性评价[J].中国组织工程研究, 2016, 20(25): 3653-3658
- [30] 尤欣然.人胎盘源间充质干细胞与仿生丝蛋白材料在皮肤组织工程中的运用研究[D].苏州大学硕士论文, 2015, 1-61

(上接第 1137 页)

- [21] Serifoglu I, Oz j̇i, Damar M, et al. Relationship between the degree and direction of nasal septum deviation and nasal bone morphology [J]. Head Face Med, 2017, 13(1): 3
- [22] Goergen MJ, Holton NE, Grünheid T. Morphological interaction between the nasal septum and nasofacial skeleton during human ontogeny[J]. J Anat, 2017, 230(5): 689-700
- [23] Ye ş ilo ğ lu N, Ş irino ğ lu H, Yildiz K, et al. Defect closure with "8-shaped crisscross tensile suture" technique [J]. J Surg Res, 2015, 193(2): 963-968
- [24] 韦亮军,姚昆.鼻内镜下鼻中隔偏曲矫正术后“8”字缝合鼻中隔面的临床观察 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(2): 148-149
- [25] Bali ZU, Sır E, Ahmedov A, et al. A novel method to prevent complications of nasal osteotomy: mattress suture which traverses lateral walls and septum [J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2015, 25 (6): 324-328
- [26] 田卫卿.黏膜缝合法与鼻腔填塞法治疗鼻中隔偏曲效果对比[J].河南医学研究, 2017, 26(10): 1821-1822
- [27] 农丰靖.缝合法关闭术腔在鼻中隔矫正术后的效果研究[J].西南国防医药, 2017, 27(2): 164-166
- [28] Kuboki A, Yanagi K, Nakayama T, et al. Simple suturing of the nasal septum using the Maniceps septum stitch device [J]. J Laryngol Otol, 2015, 129(6): 591-594
- [29] Bohluli B, Motamedi MH, Varedi P, et al. Management of perforations of the nasal septum: can extracorporeal septoplasty be an effective option?[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72(2): 391-395
- [30] Rasic I, Pegan A, Kosec A, et al. Use of Intranasal Flaring Suture for Dysfunctional Nasal Valve Repair[J]. JAMA Facial Plast Surg, 2015, 17(6): 462-463