

组织工程皮肤现状与挑战

肖仕初 郑勇军

海军军医大学附属长海医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 上海 200433

通信作者: 肖仕初, Email: huangzhuoxiao4@hotmail.com



【摘要】 自体断层皮片移植仍是修复皮肤缺损的重要方法,但存在一些明显的不足,如供皮区损伤、皮源不足等。研发组织工程皮肤实现缺损皮肤的永久性替代是一个理想目标。经过几十年的发展,多种组织工程皮肤已被投入市场使用,但要实现皮肤缺损的再生修复还有很长的路要走。本文总结组织工程皮肤现状,并对组织工程皮肤发展所面临的机遇和挑战做初步探讨。

【关键词】 组织工程; 表皮; 真皮; 皮肤替代物; 创面修复

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0110503); 国家自然科学基金(81871559、81571897、81701905)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20191202-00449

Status and challenges of tissue-engineered skin

Xiao Shichu, Zheng Yongjun

Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xiao Shichu, Email: huangzhuoxiao4@hotmail.com

【Abstract】 Autologous split-thickness skin grafting is still an important procedure for the repair of skin defect. However, there are some obvious limitations, such as new injury to skin donor sites and insufficient skin source, etc. It is an ideal goal to develop tissue-engineered skin to realize permanent replacement of skin defect. After decades of development, a variety of tissue-engineered skins have been put into the market for applications, but it is still a long way to achieve regenerative repair of skin defect. In this article, we summarize the status of various tissue-engineered skins, and then make a preliminary discussion on the opportunities and challenges on development of tissue-engineered skin.

【Key words】 Tissue engineering; Epidermis; Dermis; Skin substitute; Wound repair

Fund program: National Key Research and Development Plan of China (2019YFA0110503); National Natural Science Foundation of China (81871559, 81571897, 81701905)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20191202-00449

组织工程皮肤研发是过去 30 余年来创面修复领域的里程碑式进展,为替代传统“拆东墙补西墙”的植皮模式提供了新的充满希望的方式。目前已研发多种组织工程化皮肤替代物,部分产品已上市。一部分皮肤替代物可作为具有生物学活性的暂时性

创面覆盖物,明显促进创面(如深度烧伤、供皮区、慢性创面等)上皮增生、爬行,缩短创面愈合时间;另有一部分皮肤替代物可永久性替代表皮或诱导新生真皮形成,有望提供充足的皮源、改善创面修复质量。尽管组织工程皮肤已取得较大进展,但是在临床应用过程中仍存在诸多问题。笔者在本文中简要概括了组织工程皮肤发展现状,特别针对组织工程皮肤发展所面临的机遇与挑战做初步探讨。

1 组织工程皮肤的发展现状

近 30 年来,组织工程皮肤从最初单纯表皮细胞扩增移植、真皮替代物制备,到目前三维打印精准构建复合型皮肤替代物,以及基因编辑仿生修饰、体外微血管网预构等,取得了巨大进展。组织工程皮肤按其组成结构,可分为表皮替代物、真皮替代物及复合皮肤替代物。

1.1 表皮替代物

再上皮化为创面愈合重要标志,可通过体外分离、培养表皮细胞,再移植到创面形成复层上皮、重建皮肤屏障。表皮替代方式主要包括表皮细胞膜片移植和表皮细胞悬液移植。

1.1.1 表皮细胞膜片移植 近年来,表皮细胞膜片的培养模式与应用方法发生了较大转变,如从以往的含血清培养到无血清培养,从最初的二维培养到三维微载体立体培养。移植模式也有一定的改变,从开始的细胞膜片胰蛋白酶消化、完整分离后移植到近来的温敏载体扩增后自动分离,从以往提倡的融合膜片移植到亚融合、单细胞悬液移植。临床已成功将自体表皮细胞膜片用于修复大面积烧伤创面^[1-2],然而细胞膜片因制备时间长、移植存活不稳定、抗感染能力差、薄而易碎、移植后易起疱、费用高等限制了其临床应用^[3-4]。另外,国外已将自体表皮细胞膜片培养、移植技术产业化,出现商品化的产品比如 Epicel[®]。遗憾的是,国内在自体表皮细胞的临床应用方面未能取得突破,尚未见常规化和规模化地将自体表皮细胞应用于创面修复的报道。

1.1.2 表皮细胞悬液移植 成功的表皮细胞悬液移植需要具备多种因素,包括耗时短、活性高的细胞分离技术,均匀且能维持活性的细胞喷洒技术及相容性高、黏稠度合适的细胞载体技术等^[5]。早期的表皮细胞悬液移植因以上条件不成熟而发展缓慢。纤维蛋白原胶作为表皮细胞悬液的递送载体,在大型动物模型中取得了良好的应用效果^[6-7]。近年来,ReCell[®]技术的发展为表皮细胞悬液移植带来了新的希望,体外消化 20 min 可获取包含表皮细胞、黑色素细胞及部分 Fb 的活细胞悬液。以纤维蛋白原胶为载体均匀喷洒混合细胞悬液于创面后,不仅可促进创面快速愈合,且有利于增加黑色素细胞的数量,进而增加色素沉着。据报道,ReCell[®]技术在深 II 度烧伤创面的治疗上可获得与扩展比为 2:1 的拉网植皮类似的创面愈合速度,且供皮区更少,植皮区愈合后颜色等外观改善更明显^[8]。临床也有其他类似 ReCell[®]技术的方法出现,比如有学者报道采用中性蛋白酶和胰蛋白酶快速分离表皮细胞,与患者的血清混合后直接喷洒于创面,也取得了较佳的修复效果^[9]。

1.2 真皮替代物

真皮替代物在真皮重建中起着重要作用,通过诱导体内 Fb 和血管内皮细胞等修复细胞的增殖、迁移和侵入,形成新的真皮组织,可改善创面愈合后皮肤的弹性、柔韧性、耐磨性,减少瘢痕增生。

天然真皮替代物主要包括异体 ADM,比如 Alloderm[®]。人工合成真皮替代物系采用胶原、葡聚糖、透明质酸等材料合成的真皮基质,比如美国的 Integra[®]、Dermagraft[®] 以及国内的 Lando[®]。目前真皮替代物修复创面多采用两步法,待第 1 次手术移植的真皮替代物经 2~3 周血管化后,行第 2 次自体刃厚皮复合移植。在深度烧伤创面、外伤性全层皮肤缺损创面、瘢痕切除后创面,甚至部分骨、肌腱外露创面的修复中取得了良好的临床效果。2019 年,海军军医大学附属长海医院夏照帆教授牵头,联合 50 余位国内相关领域专家,就真皮替代物临床应用达成初步共识^[10]。

然而目前临床应用的真皮替代物不含皮肤附属器、神经血管等结构,无法模拟真皮生发、排汗、感觉等功能,也就不能称为真正意义上的完整真皮结构^[11]。基于传统物理及化学交联方法构建的真皮替代物无法模拟皮肤复杂的细胞、细胞因子、ECM 的空间分布,是导致皮肤附属器及神经血管等结构无法重建的重要因素。三维打印技术的发展,为解

决上述难题提供了新的思路。通过计算机辅助下的生物墨水、种子细胞及活性因子的精准时空打印,已有研究者构建出含 Fb、表皮细胞、基底膜及黑色素细胞的皮肤替代物^[12-13]。在体原位皮肤打印也取得了较大进展,研究者开发出手持式三维生物打印机,实现了小鼠及猪创面模型中的原位皮肤构建^[14-15]。但当前三维打印人工皮肤还处于技术摸索阶段,要实现真皮的理想仿生还有很长的路要走。此外,不同种类合成材料的不断研发,材料微雕刻、基因编辑等修饰技术及材料体内外预构血管化等方面的发展,为进一步构建仿生真皮替代物奠定了基础^[11]。

1.3 复合皮肤替代物

异体表皮细胞、Fb 及 ECM 经体外培养后得到的包含表皮及真皮的复合组织,是目前最高级别的皮肤替代物。其代表性产品包括 Apligraf[®]、OrCel[®] 等,这些产品对烧伤创面、糖尿病溃疡、静脉性溃疡等各种慢性创面的治疗有良好效果^[16-17]。由于异体细胞可引起免疫排斥反应,目前复合皮肤替代物往往仅作为临时性的创面覆盖物,包含汗腺、毛囊等皮肤附属器^[18-19]及皮下脂肪^[20]的复合皮也已被用于修复小鼠全层皮肤缺损创面,但均处于动物实验阶段。如何解决异体细胞的免疫排斥,实现自体细胞快速扩增构建复合皮、包含皮肤附属器及皮下组织的全层皮肤,仍是未来构建理想组织工程皮肤的努力方向。

2 组织工程皮肤面临的挑战与机遇

1987 年,美国国家科学基金会正式提出“组织工程”的概念。组织工程皮肤经过 30 多年的发展,部分产品已成功应用于临床,可促进创面愈合、诱导新生真皮重建、改善创面愈合质量,甚至可快速扩增表皮细胞,为大面积深度烧伤患者提供较充足的皮源。然而组织工程皮肤的研发尤其是在国内的转化应用仍有很长的路要走。

2.1 表皮干细胞来源和扩增模式及功能的再认识

2.1.1 表皮干细胞来源 传统表皮干细胞均分离自皮肤表皮层。近年来的研究表明,毛囊干细胞、间充质干细胞、羊膜上皮细胞等可通过体外诱导分化形成表皮样细胞,移植后可观察到创面上皮化^[21]。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)的出现能更大程度解决表皮干细胞短缺的问题,可通过体外重编程宿主细胞为 iPSC,进一步诱导其分化为表皮细胞^[22]。2018 年《Nature》报

道的体内直接重编程的结果更加鼓舞人心,通过慢病毒将 4 个关键基因 DNP63A、GRHL2、TFAP2A 和 MYC 创面原位转染至间充质细胞,可直接将其重编程为表皮细胞实现创面再上皮化^[23]。此项技术尽管目前仅处于动物实验阶段,但相信随着基因编辑技术的发展,未来有望实现临床应用。

2.1.2 表皮干细胞扩增模式 传统采用二维培养扩增的方式,笔者所在团队在表皮干细胞的三维培养方面开展了研究,制备了含基底膜和丰富活性因子的三维立体结构的微粒羊膜,其结合旋转培养细胞体系可促进表皮干细胞的快速扩增并同步构建表皮干细胞-羊膜微粒器官型“微型皮肤”,极大地缩短了表皮干细胞体外构建时间^[24]。相比于二维培养,三维培养更接近细胞生长的立体环境,能提高表皮细胞的扩增速度并维持其增殖活性,有利于提高其扩增效率与移植存活率。有学者使用脂肪间充质干细胞来源的旁分泌液培养表皮干细胞,实现了表皮干细胞快速扩增并避免了滋养层的使用^[25],对于表皮干细胞扩增也有一定的借鉴意义。

2.1.3 表皮干细胞功能再认识 目前对表皮干细胞功能的利用仅限于皮肤屏障功能的建立。由于表皮定期更新,表皮基底的表皮干细胞拥有比 Fb 更强的自我更新能力,移植后能稳定长久地存活于创面,这使得表皮干细胞能作为较理想的基因编辑载体。有学者通过成簇规律间隔短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 技术编辑表皮干细胞可控性表达胰高血糖素样肽 1,将编辑后的表皮干细胞移植于创面后能主动调控全身血糖水平^[26]。这对糖尿病患者创面的治疗具有双重意义,既可封闭创面又能控制全身血糖。另有学者尝试使用逆转录病毒转染 VII 型胶原至表皮干细胞,并移植于创面用于治疗大疱性表皮松解症,初步研究证明对 4 例患者均有效^[27]。未来是否可通过 CRISPR 等技术编辑表皮干细胞,使其能治疗各种皮肤病,或者具有主动抗瘢痕或抗衰老作用,值得期待。

2.2 真皮替代物的临床应用及进一步仿生构建

目前的真皮替代物移植后远期抑制瘢痕增生、减轻瘢痕挛缩的效果仍有待进一步研究。此外,由于早期血管化不及时,难以维持重叠移植自体皮片的存活,常需采用两步法移植方式,不仅延长了患者住院时间、增加了其医疗费用,而且由于创面无法尽快上皮化,从理论上分析亦增加了瘢痕增生的风险。再者,对于大面积深度烧伤创面的修复,真皮替代物

能否与目前较成熟的修复技术如微粒皮移植、Meek 植皮等结合应用,从而扩大植皮面积并改善修复质量尚不清楚。如何进一步改善真皮替代物的理化特性(如孔隙率、渗透性、表面拓扑结构)及生物学特性(如促血管化、预构血管网、提高抗感染性能等)仍是提高其临床应用效果、拓展其应用范围的重要研究方向。真皮替代物目前仍只是起到真皮支架和引导真皮重构的作用,并不具备主动诱导组织重建、再生皮肤附属器的功能。当前真皮替代物研发的关键问题主要包括以下几个方面。

2.2.1 创面修复再生基础研究不足 目前对创面修复认识不够深入,比如为什么胎儿能无瘢痕愈合而成年人不能,为什么小鼠愈合创面能再生毛囊而人不能,创面愈合不同时期有哪些细胞参与,每种细胞受哪些因子调控等。传统研究均采用单个时间点、单个分子、单个空间位置的研究模式,难以还原创面修复过程中整个时空序列下微环境特征及网络化作用关系,融合基因组学、蛋白组学、代谢组学等方法,系统性研究创面修复再生机制,是构建仿生型真皮替代物的基础。

2.2.2 缺乏主动诱导组织修复再生的智能仿生型真皮替代物 创面愈合分为凝血期、炎症期、增殖期及修复重塑期,任何阶段的阻滞均可导致创面延期愈合或重建不良。构建适配创面不同时期微环境特征的智能真皮替代物并主动调控其向下一阶段发展,可有效促进创面愈合并改善创面愈合质量。近年来,纳米材料的迅猛发展为实现这一目标提供了可能。比如通过纳米包裹的方式,制备环境敏感型智能生物材料,在创面不同 pH 值、活性氧或金属蛋白酶水平等条件下主动控制微小 RNA、细胞因子等物质,从而调控创面炎症反应并促进肉芽组织新生^[28-31]。干细胞在主动改善创面微环境中的作用也得到越来越多的文献支持。目前主流观点认为干细胞主要通过旁分泌各种因子调控创面炎症反应、促进肉芽组织形成及创面上皮化^[32-34]。脂肪、脐带、胎盘等不同来源的间充质干细胞是目前认为最有可能实现临床转化的干细胞类型,国外已有相应的上市产品(比如韩国的 Cartistem[®]、欧盟的 TiGenix 等)被用于治疗膝关节软骨损伤及自身免疫性疾病,但在创面修复领域尚缺乏相应产品^[35]。

另外,在材料构建上一些关键性的挑战仍然需要不断探索:(1)如何选择最适合的生物制造方法以模拟皮肤复杂的解剖层次。(2)如何优化多种生物材料组合与性能,以引导细胞生长与分化。(3)

如何根据皮肤不同层次的特点,确定种子细胞类型、接种密度及细胞形态。

3 总结与展望

我国皮肤缺损患者数量日益增长,尤其是自体皮源缺乏的大面积深度烧伤患者绝对数仍居高不下,组织工程皮肤拥有巨大的应用前景。组织工程皮肤的研究与应用需生物学、材料学、物理学、计算机学等多学科研究者与临床医师的高度协作。一方面,临床医师及研究者应积极引进、改良并创新国外已有的皮肤组织工程技术,沉心静气地解决目前存在的一部分临床问题,如自体表皮细胞快速扩增、移植,修复特大面积深度烧伤创面;建立异体表皮细胞库,促进深Ⅱ度烧伤创面、慢性创面愈合;改变真皮替代物目前的两步法移植方式、扩大其应用范围,将真皮替代物与目前常规的皮片移植方法(微粒皮移植、Meek 植皮)结合修复大面积深度创面,进一步提高愈合质量等。另一方面,随着科研投入的增加,我国在生物材料学、细胞工程学、组织器官再生等生命科学领域已取得较大进展,相信在不久的将来,有关皮肤组织工程领域的研究在理念、技术及新产品临床应用等方面均将取得原创性的突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Blot SI, Monstrey SJ, Hoste EA. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients[J]. *Burns*, 2001, 27(4): 418-419. DOI: 10.1016/s0305-4179(00)00123-6.
- [2] Loss M, Wedler V, Künzi W, et al. Artificial skin, split-thickness autograft and cultured autologous keratinocytes combined to treat a severe burn injury of 93% of TBSA[J]. *Burns*, 2000, 26(7): 644-652. DOI: 10.1016/s0305-4179(00)00045-0.
- [3] Lucich EA, Rendon JL, Valerio IL. Advances in addressing full-thickness skin defects: a review of dermal and epidermal substitutes[J]. *Regen Med*, 2018, 13(4): 443-456. DOI: 10.2217/rme-2017-0047.
- [4] Matsumura H, Matsushima A, Ueyama M, et al. Application of the cultured epidermal autograft "JACE®" for treatment of severe burns: results of a 6-year multicenter surveillance in Japan[J]. *Burns*, 2016, 42(4): 769-776. DOI: 10.1016/j.burns.2016.01.019.
- [5] Ter Horst B, Chouhan G, Moiemens NS, et al. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 18-32. DOI: 10.1016/j.addr.2017.06.012.
- [6] Bannasch H, Unterberg T, Fohn M, et al. Cultured keratinocytes in fibrin with decellularised dermis close porcine full-thickness wounds in a single step[J]. *Burns*, 2008, 34(7): 1015-1021. DOI: 10.1016/j.burns.2007.12.009.
- [7] Currie LJ, Martin R, Sharpe JR, et al. A comparison of keratinocyte cell sprays with and without fibrin glue[J]. *Burns*, 2003, 29(7): 677-685. DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00155-4.
- [8] Holmes IV JH, Molnar JA, Carter JE, et al. A comparative study of the ReCell® device and autologous split-thickness meshed skin graft in the treatment of acute burn injuries[J]. *J Burn Care Res*, 2018, 39(5): 694-702. DOI: 10.1093/jbcr/iry029.
- [9] Esteban-Vives R, Corcos A, Choi MS, et al. Cell-spray autografting technology for deep partial-thickness burns: problems and solutions during clinical implementation[J]. *Burns*, 2018, 44(3): 549-559. DOI: 10.1016/j.burns.2017.10.008.
- [10] 《双层人工真皮临床应用专家共识(2019版)》编写组. 双层人工真皮临床应用专家共识(2019版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(10): 705-711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.10.001.
- [11] Boyce ST, Lally AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care[J]. *Burns Trauma*, 2018, 6: 4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y.
- [12] Yan WC, Davoodi P, Vijayavenkataraman S, et al. 3D bioprinting of skin tissue: from pre-processing to final product evaluation[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 132: 270-295. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.016.
- [13] Kim BS, Gao G, Kim JY, et al. 3D cell printing of perfusable vascularized human skin equivalent composed of epidermis, dermis, and hypodermis for better structural recapitulation of native skin[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(7): e1801019. DOI: 10.1002/adhm.201801019.
- [14] Hakimi N, Cheng R, Leng L, et al. Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(10): 1440-1451. DOI: 10.1039/c7lc01236e.
- [15] Albanna M, Binder KW, Murphy SV, et al. In situ bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1856. DOI: 10.1038/s41598-018-38366-w.
- [16] Towler MA, Rush EW, Richardson MK, et al. Randomized, prospective, blinded-enrollment, head-to-head venous leg ulcer healing trial comparing living, bioengineered skin graft substitute (apligraf) with living, cryopreserved, human skin allograft (theraskin)[J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2018, 35(3): 357-365. DOI: 10.1016/j.cpm.2018.02.006.
- [17] Kallis PJ, Friedman AJ, Lev-Tov H. A guide to tissue-engineered skin substitutes[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(1): 57-64.
- [18] Wang R, Wang Y, Yao B, et al. Redirecting differentiation of mammary progenitor cells by 3D bioprinted sweat gland microenvironment[J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 29. DOI: 10.1186/s41038-019-0167-y.
- [19] Lally AL, Boyce ST. Fabrication of chimeric hair follicles for skin tissue engineering[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1993: 159-179. DOI: 10.1007/978-1-4939-9473-1_13.
- [20] Morissette Martin P, Maux A, Laterreur V, et al. Enhancing repair of full-thickness excisional wounds in a murine model: impact of tissue-engineered biological dressings featuring human differentiated adipocytes[J]. *Acta Biomater*, 2015, 22: 39-49. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.04.036.
- [21] Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration[J]. *J R Soc Interface*, 2007, 4(14): 413-437. DOI: 10.1098/rsif.2006.0179.
- [22] Sun BK, Siprashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 941-945. DOI: 10.1126/science.1253836.
- [23] Kurita M, Araoka T, Hishida T, et al. In vivo reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue[J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 243-247. DOI: 10.1038/s41586-018-0477-4.
- [24] Ji SZ, Xiao SC, Luo PF, et al. An epidermal stem cells niche microenvironment created by engineered human amniotic mem-

- brane[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(31): 7801-7811. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.076.
- [25] Hassanzadeh H, Matin MM, Naderi-Meshkin H, et al. Using paracrine effects of Ad-MSCs on keratinocyte cultivation and fabrication of epidermal sheets for improving clinical applications [J]. *Cell Tissue Bank*, 2018, 19(4): 531-547. DOI: 10.1007/s10561-018-9702-5.
- [26] Yue J, Gou X, Li Y, et al. Engineered epidermal progenitor cells can correct diet-induced obesity and diabetes[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(2): 256-263. e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.06.01.
- [27] Siprashvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, et al. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa [J]. *JAMA*, 2016, 316(17): 1808-1817. DOI: 10.1001/jama.2016.15588.
- [28] Sener G, Hilton SA, Osmond MJ, et al. Injectable, self-healable zwitterionic cryogels with sustained microRNA-cerium oxide nanoparticle release promote accelerated wound healing [J]. *Acta Biomater*, 2020, 101:262-272. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.11.014.
- [29] Gao Z, Golland B, Tronci G, et al. A redox-responsive hyaluronic acid-based hydrogel for chronic wound management[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(47): 7494-7501. DOI: 10.1039/c9tb01683j.
- [30] Guo H, Tan S, Gao J, et al. Sequential release of drugs from a dual-delivery system based on pH-responsive nanofibrous mats towards wound care[J/OL]. *J Mater Chem B*, 2020 [2019-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sequential+release+of+drugs+from+a+dual-delivery+system+based+on+pH-responsive+nanofibrous+mats+towards+wound+care>. [published online ahead of print February 10, 2020]. DOI: 10.1039/c9tb02522g.
- [31] Saleh B, Dhaliwal HK, Portillo-Lara R, et al. Local immunomodulation using an adhesive hydrogel loaded with miRNA-laden nanoparticles promotes wound healing [J]. *Small*, 2019, 15(36): e1902232. DOI: 10.1002/smll.201902232.
- [32] Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, et al. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25476-25501. DOI: 10.3390/ijms161025476.
- [33] Zheng Y, Zheng S, Fan X, et al. Amniotic epithelial cells accelerate diabetic wound healing by modulating inflammation and promoting neovascularization [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1082076. DOI: 10.1155/2018/1082076.
- [34] Mazini L, Rochette L, Admou B, et al. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): E1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.
- [35] Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E789. DOI: 10.3390/ijms18040789.

(收稿日期:2019-12-02)

本文引用格式

肖仕初,郑勇军. 组织工程皮肤现状与挑战[J]. *中华烧伤杂志*, 2020,36(3):166-170. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20191202-00449.

Xiao SC, Zheng YJ. Status and challenges of tissue-engineered skin[J]. *Chin J Burns*,2020,36(3):166-170. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20191202-00449.

· 读者 · 作者 · 编者 ·**本刊可直接使用英文缩写的常用词汇**

已被公知公认的缩略语如 ATP、CT、DNA、HBsAg、Ig、mRNA、PCR、RNA,可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇,也允许直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	苏木精-伊红(HE)	动脉血氧分压(PaO ₂)
丙氨酸转氨酶(ALT)	重症监护病房(ICU)	磷酸盐缓冲液(PBS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	白细胞介素(IL)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	角质形成细胞(KC)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	半数致死烧伤面积(LA50)	超氧化物歧化酶(SOD)
每分钟放射性荧光闪烁计数值(cpm)	内毒素/脂多糖(LPS)	动脉血氧饱和度(SaO ₂)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	体表总面积(TBSA)
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	转化生长因子(TGF)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	肿瘤坏死因子(TNF)
成纤维细胞生长因子(FGF)	一氧化氮合酶(NOS)	血管内皮生长因子(VEGF)
3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑委员会