

创面修复中的皮肤组织再生研究进展

魏亚婷 吴军

深圳大学第一附属医院烧伤整形美容科 518035

通信作者:吴军,Email:junwupro@126.com

【摘要】 创面修复是烧伤、整形、修复重建外科医师常面临的临床问题之一。目前临床应用的创面修复策略均只能实现病理性修复而非生理性再生。“完美”地修复缺损组织是相关领域的研究人员长期以来的奋斗目标。本文重点针对以干细胞为核心的组织再生技术和组织工程皮肤支架材料构建的新理念,就创面修复过程中皮肤组织再生的研究进展进行介绍。总的来说,如何根据创面愈合的需要,使细胞增殖分化为功能性皮肤器官,并且在创面愈合过程中对不同细胞的精确定位进行调控,重建皮肤的正常结构,仍是需要不断探索的问题。

【关键词】 创伤和损伤; 干细胞; 组织工程; 组织再生; 创面修复; 皮肤损伤

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81701904); 深圳市第二人民医院高层次人才引进与培育专项(4001019)

Research advances on skin tissue regeneration in wound repair

Wei Yating, Wu Jun

Department of Burn and Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China

Corresponding author: Wu Jun, Email: junwupro@126.com

【Abstract】 Wound repair is one of the common clinical problems faced by burn, plastic, and reconstructive surgeons. Current wound repair strategies applied in clinical settings can only achieve pathological repair instead of physiological regeneration. To 'perfectly' repair the defective tissue is the long-time goal of researchers working in this field for a long time. This review introduces the research updates of skin tissue regeneration in wound repair, focusing on the new concept of tissue regeneration technique with stem cells as the core and the construction of scaffold materials for tissue-engineered skin. In summary, making cells proliferate and differentiate into functional skin organ according to the needs of wound healing, regulat-

ing the precise location of different cells in the process of wound healing, and reconstructing the normal structure of skin remain the problems needing future explorations.

【Key words】 Wounds and injuries; Stem cells; Tissue engineering; Tissue regeneration; Wound repair; Skin injury

Fund program: Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (81701904); High Level Talent Introduction and Cultivation Program of the Second People's Hospital of Shenzhen (4001019)

创面修复是烧伤、整形及修复重建外科医师常面临的临床问题之一。虽然目前的手术技术以及修复材料较过去已经有了巨大的进步,但仍然无法达到创面“完美”修复,即组织再生。“不完美”的修复总是伴随瘢痕的形成,不仅影响患者的外观及功能,降低生活质量,还会带来大量的医疗资源消耗和社会经济负担^[1]。虽然研究人员很早就认识到干细胞、皮肤附件和ECM及其结构对创面修复的重要性,但至今仍然无法做到对创面细胞进行精确干预和调控,从而实现皮肤组织再生、创面无瘢痕愈合^[2-3]。虽然挑战巨大,进步仍在取得。本综述将重点针对以干细胞为核心的组织再生和组织工程皮肤支架材料构建的新理念,就创面修复过程中皮肤组织再生的研究进展进行介绍。

1 干细胞与皮肤组织再生

干细胞是具有自我更新能力和多向分化特性的细胞,能分泌参与免疫调节和再生的细胞因子,这使它们具有诱导病理愈合向生理愈合转化的潜力^[4]。目前,胚胎干细胞、表皮干细胞和间充质干细胞这3种类型的干细胞都被用于创面愈合皮肤再生的研究。虽然胚胎干细胞在皮肤再生中的应用最具潜力,但由于伦理上的考虑和法律上的限制,其临床应用受到制约^[5]。以下将重点介绍表皮干细胞、间充质干细胞,以及具有替代胚胎干细胞应用潜能的诱导多能干细胞(iPSC)在组织再生中的最新研究进展。

1.1 表皮干细胞

表皮干细胞属于皮肤干细胞,位于表皮基底和毛囊隆突处,具有增殖率高、易获得、能长期保持其干细胞潜能和分化潜能等优点。表皮干细胞自身属于慢周期细胞,但可以分裂产生可以快速分裂的细胞,从而再生表皮各层,因此对皮肤组织再生具有重要意义。由于自体表皮干细胞的临床使用不存在伦理限制,临床上可以通过获取表皮基底细胞制成

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296

本文引用格式:魏亚婷,吴军.创面修复中的皮肤组织再生研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(7):670-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296.

Wei YT, Wu J. Research advances on skin tissue regeneration in wound repair[J]. Chin J Burns, 2021, 37(7): 670-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296.

细胞悬液,直接应用于创面促进愈合^[6-7]。代表性的如 ReCell 技术,可以实现表皮干细胞获取后的快速使用。通过将获取的表皮干细胞制成“喷洒式”细胞敷料,可促进创面快速上皮化,减少瘢痕形成^[8]。然而,表皮干细胞移植到创面后尚存在存活率和利用率较低的问题。最近的研究显示,通过使用纤维连接蛋白包被创面,可以增强表皮干细胞在创面的黏附,提高创面愈合速度和愈合质量^[9]。但对于大面积深度烧伤创面,由于真皮支架的缺失,单纯依靠表皮干细胞修复与完美的皮肤组织再生之间还有较大距离,需要进一步研究探索。

1.2 间充质干细胞

间充质干细胞具有与表皮干细胞相似的特性,是一类具有多种分化潜能和自我更新潜能的细胞,广泛存在于脂肪组织、骨髓、皮肤、外周血、输卵管、脐血、肝、肺等多种组织器官中,在组织再生中具有巨大的调节潜力^[1,10]。目前大多数以干细胞为基础的创面愈合研究都采用了间充质干细胞^[4]。间充质干细胞最初是从骨髓中分离得到的,称为骨髓间充质干细胞,但骨髓抽取所面临的风险是骨髓间充质干细胞临床应用的一个重要障碍,并且所获得的细胞数量可能不足以提供治疗。作为替代物,人类脐带血成为具有治疗潜力的间充质干细胞来源^[11]。有研究者报道,从烧伤患者肉芽组织中获得的间充质干细胞,在体外扩增后亦有用于促进创面修复的治疗价值^[12]。骨髓间充质干细胞的另外一个重要替代物是脂肪干细胞,其具有来源广泛充足、获取容易的特点,因此有逐渐取代骨髓间充质干细胞用于临床治疗的趋势。近年来,脂肪干细胞在促进创面愈合和组织再生方面越来越受到重视。无论是单独使用还是与 ECM 材料联合,或是利用其细胞分泌功能、增殖和多向分化功能,都使得脂肪干细胞成为一种潜在的创面愈合和再生治疗工具。特别是脂肪干细胞外泌体是一种具有潜力的新型无细胞软组织修复治疗工具^[13-14]。

另外,相关的间充质祖细胞在间充质干细胞向不同的终末细胞分化的各个阶段的影响,也取得了一些重要的研究进展。研究人员通过单细胞测序和谱系追踪技术,建立了间充质祖细胞在再生反应中的转录特性和谱系轨迹,以前所未有的方式揭示了间充质祖细胞在组织再生中的作用。如组织损伤导致的局部神经损伤反应,可诱导神经间充质祖细胞迁移到邻近的受损间充质组织中,直接促进包括皮肤在内的组织再生^[15]。研究者成功地揭示了哺乳动物组织再生需要血小板衍生生长因子受体 α 阳性的间充质祖细胞参与^[16]。然而,虽然间充质祖细胞再生过程中可表达间充质相关的发育基因,但这种转录谱并不是胚胎发育状态的完整再现,并且参与再生的间充质祖细胞与胚胎发育过程中的对应细胞并不相似。因此,组织再生过程中环境提供了哪些线索,哪些细胞在产生这些线索,仍然是尚未解决的问题^[16-17]。另一项基于微粒皮肤移植技术 Rigenera[®] 的临床研究提示,通过专门的仪器破坏分解自体结缔组织至平均直径 80 μm 的微粒,可收集到表达间充质干细胞标志物的干细胞样细胞或祖细

胞群体。此微粒皮肤移植研究表明,这些表达间充质干细胞标志物的细胞群体具有很强的再生作用,可以启动细胞增殖和分化的生物学过程,促进创面愈合^[18]。虽然这项技术目前还没有在临床大规模使用,但作为安全有效的自体细胞治疗技术,对于辅助创面的“完美”愈合具有进一步研究的价值。

1.3 iPSC

由于胚胎干细胞使用存在伦理问题,而表皮干细胞、间充质干细胞的分化具有局限性,目前,许多科学家把组织再生的兴趣点转向了 iPSC。iPSC 是重组为多能干细胞的成人体细胞,利用体细胞编程技术,可开发具有定制表型的患者特异性细胞。iPSC 为胚胎干细胞的临床应用提供了更有前途的替代方案。iPSC 的一个主要优点是在分化后保留了供体的基因型,从而降低了自体治疗中免疫排斥的风险,并提供了在体外治疗或纠正基因缺陷以生成健康的自体组织的机会。不过,临床上使用 iPSC 的一个顾虑是它们有可能发生恶性转化或形成畸胎瘤,因此临床应用前必须彻底消除其致癌性^[4,7]。最近一项研究中,研究人员通过特定的诱导条件培养来自于人类 iPSC 系的 iPSC,先使用骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 和 TGF- β 抑制剂进行上皮诱导分化,再使用 FGF2 和 BMP4 抑制剂进行真皮诱导分化,最终通过 4-5 个月的培养,在体外形成了带有表皮、真皮、毛囊、皮脂腺及神经网络的皮肤类器官,并且移植到裸鼠后形成了带有毛发的皮肤,同时没有观察到肿瘤形成。此项研究是人类首次成功将 iPSC 定向分化发育为完整的皮肤,具有划时代的意义,为 iPSC 用于皮肤组织再生指明了新的方向^[19]。

总的来说,干细胞治疗是一种极具潜力的组织再生治疗方法,但在实际应用时还有许多问题需要研究和解决。例如在创面微环境中,干细胞的作用机制、存活机制、移植后的整合机制以及它们的稳定性和分化特征等都非常重要。为了使干细胞能够被用于再生治疗,必须对其在静止期和诱导状态下增殖和分化能力的生物学行为进行深入研究^[7,20]。同时,越来越多的证据表明,表面上同质的干细胞群体在基因型和表型上都是异质的,对这种异质性的认识促使研究人员进一步探索其对治疗潜力的影响。目前单细胞测序技术已为这方面领域的研究提供了更高效直接的研究途径,相信在不久的将来,干细胞的个性化定制研究将会有更加令人满意的成果^[21-22]。

2 组织工程皮肤与皮肤组织再生

组织工程皮肤是实现皮肤组织再生最具潜力的方向之一。由于皮肤是一个集屏障功能、免疫功能、内分泌功能、神经功能、干细胞再生功能为一体的复杂的组织器官,理想的组织工程皮肤应该包括表皮、真皮及所有皮肤附件,以及具有功能的血管和神经网络,同时以无瘢痕的形式融入周围的宿主组织。现有的组织工程皮肤产品只具备最基本的屏障功能^[23],目前除了前面所述的应用各种干细胞,组织工程皮肤支架的构建、皮肤附件的再生以及血管化问题,都是组织工程皮肤研究的热点方向。

2.1 组织工程皮肤支架

组织工程皮肤支架为种子细胞提供了黏附、生长、增殖和代谢的环境,对皮肤附件重建和神经再生具有重要意义^[23]。生物材料是组织工程皮肤结构构建的关键部分^[7,24]。脱细胞皮肤替代物是天然来源的细胞支架,如 Integra[®]、Alloderm[®]等,都是应用多年的成熟产品。目前商品化的脱细胞皮肤替代物在促进创面愈合方面显示出不错的治疗效果,但与达到组织再生还有较大距离^[25]。最近一项研究表明,Integra[®]DRT 通过与脂肪干细胞相互结合,能够提高创面修复质量,甚至可能达到无瘢痕愈合,但目前还需要更多的研究来推动更大规模的临床应用^[26]。

近年来,各种新材料的出现,为组织工程皮肤支架的构建提供了更强大的支撑。纳米材料、电纺纤维、水凝胶、具有药物和生长因子释放功能的高分子多聚物合成材料等都被应用于组织工程皮肤的研发应用中,获得了更加接近皮肤生理结构的组织工程皮肤,并且在促进创面愈合组织再生方面都具有一定的效果^[27-32]。最近,有研究者开发了一种由超支化聚(乙二醇)二丙烯酸酯聚合物组成的原位形成的水凝胶系统,结合来源于人或小鼠的脂肪干细胞对小鼠创面进行干预,结果显示水凝胶脂肪干细胞治疗可以显著增强小鼠创面血管生成,加速创面愈合,减少瘢痕形成^[13]。另有研究者开发了明胶-甲基丙烯酸酯水凝胶复合人脐静脉内皮细胞外泌体,用于修复大鼠皮肤创面,观察到明胶-甲基丙烯酸酯支架可同时实现创面修复和外泌体的持续释放,加速创面再上皮化,促进胶原成熟和血管生成^[33]。除了在支架材料的成分上进行多维度的探索,研究人员还观察到,细胞支架结构的仿生程度对组织工程皮肤的功能具有重大影响。多孔结构的支架可以模拟体内微环境的三维结构,支架的结构和孔径大小对细胞的生长和分化有重要的影响^[34]。通过模拟人体真皮组织孔径梯度变化,形成三明治结构的组织工程真皮基质能够有效促进肉芽组织生长和创面上皮化,这是未来组织工程皮肤支架结构研究的一个重要突破方向^[35]。另外,三维生物打印也是近年来组织工程领域快速发展的一种非常具有变革性的热点技术。通过细胞类型的精确定位和结构的精确构建,三维生物打印有助于多种皮肤细胞和生物材料同时和高度特异性的沉积,这是传统皮肤组织工程方法无法做到的^[36]。三维生物打印能够根据伤口的形状原位打印所需要的细胞,将所需要的细胞和支架材料逐层沉积在创伤部位,实现皮肤缺损创面组织结构的完美重建。目前,三维生物打印所使用的“生物墨水”材料包括胶原蛋白、多糖及其衍生物、明胶、海藻酸盐、壳聚糖、果胶等。研究显示不断优化支架结构的性能,模拟皮肤真皮的结构可以促进细胞在创面部位以更加接近生理状态的模式生长和填充组织缺损^[37-38]。虽然目前三维生物打印皮肤用于烧伤创面重建的临床转化还需要克服一些技术难题,但在未来,三维生物打印技术在烧伤后皮肤重建中的应用很有前景,它在创面修复重建中的应用将使患者的临床结局发生根本性的转变^[7,39-40]。

2.2 皮肤附件

一直以来,组织工程皮肤缺乏汗腺等皮肤附件结构是制约其皮肤功能完善的技术难点之一。值得骄傲的是,我国学者在国际上首先实现将自体骨髓间充质干细胞诱导分化为汗腺样细胞^[41],之后又率先通过将汗腺细胞与 EGF 的持续释放微球结构相结合,成功将汗腺细胞整合到了组织工程皮肤结构中并形成了类汗腺样结构^[42]。进一步的研究中,研究者认识到微环境结构因素和生化因素在维持和驱动组织发生方面有重要作用,于是采用三维生物打印技术通过使用直径 300 μm 的打印喷嘴打印出孔径为 $(1.4\pm 0.1)\text{mm}$ 的明胶-海藻酸钠支架,并加入小鼠足趾垫匀浆液,在体外模拟出 ECM 汗腺发生微环境,诱导表皮干细胞向汗腺细胞分化,成功诱导汗腺再生^[43-44]。国外的一个研究团队亦通过三维打印模拟毛囊生长的三维结构微环境,在人组织工程皮肤结构中制造出每平方米 255 个的微孔,通过在微孔中种植真皮乳头细胞重建了毛囊并且通过加入脐静脉内皮细胞促进了移植前预血管化^[45]。

2.3 血管化问题

无论组织工程皮肤构建如何完美,最终需在组织缺损部位血管化,才能成功修复组织缺损创面。创面新生血管的生长速度大约是 5 $\mu\text{m}/\text{h}$,因此较深的创面需要数周才能实现完全血管化。促进组织工程皮肤血管化是目前组织工程皮肤研究的重要技术难点。目前的研究主要采用 2 种策略,一是直接促进创面组织的血管新生。通过在组织工程皮肤支架中加入一种或多种生长因子(包括 VEGF、血管生成素、血小板衍生生长因子、碱性 FGF 等)成分直接促进血管生成;或通过使用活性氧诱导纳米颗粒(包括氢氧化铈、氧化铈、氧化铈、过氧化铈、过氧化钛、碳纳米管、氧化石墨烯等)释放活性氧,促进血管形成相关的基因表达而促进血管生成;还可通过利用干细胞或干细胞外泌体结合基因治疗,促进组织工程皮肤血管生成。二是可通过使用间充质干细胞或者干细胞外泌体,利用其中具有促进血管生成的细胞因子组合成分促进血管生成。如何精确调控生长因子的释放和如何提高血管的生长速度,是这一策略目前面临的挑战^[46-47]。第 2 种策略是将组织工程皮肤在体外或体内移植前进行预血管化。有研究者通过在体外将人 iPSC 源性内皮细胞毛细血管网组装在多孔支架上,进一步移植到小鼠血管蒂,成功预构了移植组织的血管,使小鼠血液在移植的人的毛细血管中流动^[48]。最近的一项研究显示,通过将人脐静脉内皮细胞种植在人间充质干细胞的细胞膜片上进行共培养,可获得预血管化的间充质干细胞膜片。此细胞膜片植入裸鼠模型中可分泌大量促血管生成因子,有效促进体外成熟微血管的形成并提高缺血皮瓣的存活率^[49]。但这些研究还只是一些初期的成果,对于大面积缺损的修复,还需要依赖组织工程皮肤预血管化技术的进一步突破。

3 总结与展望

综上所述,目前创面修复中的皮肤组织再生研究虽然在

细胞来源和组织工程皮肤构建方面取得了一些进展,但距离“完美”修复的目标仍然存在较远的距离。如何让细胞按照创面修复的需要增殖分化成为有功能的皮肤器官,如何调控创面愈合过程中不同细胞的精确定位,重建皮肤正常结构仍然是创面修复领域医学科学家们在追求创面“完美”修复的道路上需要不断努力探索的问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, et al. Regenerative scar-free skin wound healing[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(4):294-311. DOI: 10.1089/ten.TEB.2018.0350.
- [2] Hu MS, Januszyk M, Hong WX, et al. Gene expression in fetal murine keratinocytes and fibroblasts[J]. *J Surg Res*, 2014, 190(1): 344-357. DOI:10.1016/j.jss.2014.02.030.
- [3] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
- [4] Kosaric N, Kiwanuka H, Gurtner GC. Stem cell therapies for wound healing[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(6): 575-585. DOI:10.1080/14712598.2019.1596257.
- [5] de Miguel-Beriain I. The ethics of stem cells revisited [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015(82/83):176-180. DOI: 10.1016/j.addr.2014.11.011.
- [6] Giri S, Machens HG, Bader A. Therapeutic potential of endogenous stem cells and cellular factors for scar-free skin regeneration[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(1): 69-84. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.10.014.
- [7] Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, et al. Skin tissue regeneration for burn injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):94. DOI: 10.1186/s13287-019-1203-3.
- [8] Esteban-Vives R, Corcos A, Choi MS, et al. Cell-spray auto-grafting 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.
- [9] Wang P, Hu ZC, Cao XL, et al. Fibronectin precoating wound bed enhances the therapeutic effects of autologous epidermal basal cell suspension for full-thickness wounds by improving epidermal stem cells' utilization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):154. DOI:10.1186/s13287-019-1236-7.
- [10] Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine[J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6:19. DOI:10.21037/sci.2019.06.04.
- [11] Luo GX, Cheng WG, He WF, et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood[J]. *Wound Repair Regen*, 2010, 18(5):506-513. DOI:10.1111/j.1524-475X.2010.00616.x.
- [12] Pelizzo G, Avanzini MA, Mantelli M, et al. Granulation tissue-derived mesenchymal stromal cells: a potential application for burn wound healing in pediatric patients[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2018, 14(1):53-58. DOI:10.46582/j.srm.1401007.
- [13] Dong YX, Cui MH, Qu J, et al. Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury[J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 56-66. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.03.040.
- [14] Qiu H, Liu S, Wu KL, et al. Prospective application of exosomes derived from adipose-derived stem cells in skin wound healing: a review[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(3):574-581. DOI:10.1111/jocd.13215.
- [15] Carr MJ, Toma JS, Johnston APW, et al. Mesenchymal precursor cells in adult nerves contribute to mammalian tissue repair and regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(2): 240-256. e9. DOI: 10.1016/j.stem.2018.10.024.
- [16] Storer MA, Mahmud N, Karamboulas K, et al. Acquisition of a unique mesenchymal precursor-like blastema state underlies successful adult mammalian digit tip regeneration[J]. *Dev Cell*, 2020, 52(4):509-524. e9. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.12.004.
- [17] Riquelme-Guzmán C, Contreras O. Single-cell revolution unveils the mysteries of the regenerative mammalian digit tip[J]. *Dev Biol*, 2020, 461(2):107-109. DOI:10.1016/j.ydbio.2020.02.002.
- [18] Riccio M, Marchesini A, Zingaretti N, et al. A multicentre study: the use of micrografts in the reconstruction of full-thickness post-traumatic skin defects of the limbs—a whole innovative concept in regenerative surgery[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 5043518. DOI: 10.1155/2019/5043518.
- [19] Lee J, Rabbani CC, Gao HY, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2020, 582(7812):399-404. DOI:10.1038/s41586-020-2352-3.
- [20] Aziz NS, Yusop N, Ahmad A. Importance of stem cell migration and angiogenesis study for regenerative cell-based therapy: a review[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(3):284-299. DOI: 10.2174/1574888X15666200127145923.
- [21] Khong SML, Lee M, Kosaric N, et al. Single-cell transcriptomics of human mesenchymal stem cells reveal age-related cellular subpopulation depletion and impaired regenerative function[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(2):240-246. DOI: 10.1002/stem.2934.
- [22] Rennert RC, Januszyk M, Sorkin M, et al. Microfluidic single-cell transcriptional analysis rationally identifies novel surface marker profiles to enhance cell-based therapies[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11945. DOI:10.1038/ncomms11945.
- [23] Weng TT, Wu P, Zhang W, et al. Regeneration of skin appendages and nerves: current status and further challenges[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):53. DOI:10.1186/s12967-020-02248-5.
- [24] Goldbloom-Helzner L, Hao D, Wang AJ. Developing regenerative treatments for developmental defects, injuries, and diseases using extracellular matrix collagen-targeting peptides[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4072. DOI: 10.3390/ijms20174072.
- [25] Aljghami ME, Saboor S, Amini-Nik S. Emerging innovative wound dressings[J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(3):659-675. DOI: 10.1007/s10439-018-02186-w.
- [26] Piejko M, Radziun K, Bobis-Wozowicz S, et al. Adipose-derived stromal cells seeded on Integra® dermal regeneration template improve post-burn wound reconstruction[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2020, 7(3): E67. DOI: 10.3390/bioengineering7030067.
- [27] Haldar S, Sharma A, Gupta S, et al. Bioengineered smart trilayer skin tissue substitute for efficient deep wound healing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 105: 110140. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110140.
- [28] Bhattacharya D, Ghosh B, Mukhopadhyay M. Development of nanotechnology for advancement and application in wound healing: a review[J]. *IET Nanobiotechnol*, 2019, 13(8): 778-785. DOI:10.1049/iet-nbt.2018.5312.
- [29] Amin K, Moscalu R, Imere A, et al. The future application of nanomedicine and biomimicry in plastic and reconstructive surgery[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(20): 2679-2696. DOI: 10.2217/nmm-2019-0119.
- [30] Nosenko MA, Moysenovich AM, Zvartsev RV, et al. Novel biodegradable polymeric microparticles facilitate scarless wound healing by promoting re-epithelialization and inhibiting fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2851. DOI: 10.3389/fimmu.2018.

- 02851.
- [31] Doderio A, Alloisio M, Castellano M, et al. Multilayer alginate-polycaprolactone electrospun membranes as skin wound patches with drug delivery abilities[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(28):31162-31171. DOI: 10.1021/acsami.0c07352.
- [32] Johnson KA, Muzzin N, Toufanian S, et al. Drug-impregnated, pressurized gas expanded liquid-processed alginate hydrogel scaffolds for accelerated burn wound healing[J]. Acta Biomater, 2020, 112:101-111. DOI:10.1016/j.actbio.2020.06.006.
- [33] Zhao DY, Yu ZC, Li Y, et al. GelMA combined with sustained release of HUVECs derived exosomes for promoting cutaneous wound healing and facilitating skin regeneration[J]. J Mol Histol, 2020, 51(3):251-263. DOI:10.1007/s10735-020-09877-6.
- [34] Xu R, Bai Y, Zhao J, et al. Silicone rubber membrane with specific pore size enhances wound regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(2): e905-e917. DOI: 10.1002/term.2414.
- [35] Wang YZ, Xu R, Luo GX, et al. Biomimetic fibroblast-loaded artificial dermis with "sandwich" structure and designed gradient pore sizes promotes wound healing by favoring granulation tissue formation and wound re-epithelialization[J]. Acta Biomater, 2016, 30:246-257. DOI:10.1016/j.actbio.2015.11.035.
- [36] Augustine R. Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks[J]. Prog Biomater, 2018, 7(2):77-92. DOI:10.1007/s40204-018-0087-0.
- [37] Gao DQ, Wang ZL, Wu ZX, et al. 3D-printing of solvent exchange deposition modeling (SEDM) for a bilayered flexible skin substitute of poly (lactide-co-glycolide) with bioorthogonally engineered EGF[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 112: 110942. DOI:10.1016/j.msec.2020.110942.
- [38] Xu J, Zheng SS, Hu XY, et al. Advances in the research of bioinks based on natural collagen, polysaccharide and their derivatives for skin 3D bioprinting[J]. Polymers (Basel), 2020, 12(6):1237. DOI: 10.3390/polym12061237.
- [39] Varkey M, Visscher DO, van Zuijlen PPM, et al. Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction? [J/OL]. Burns Trauma, 2019, 7: 4[2020-06-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805375/>. DOI:10.1186/s41038-019-0142-7.
- [40] Huang RY, Wang J, Chen HX, et al. The topography of fibrous scaffolds modulates the paracrine function of Ad-MSCs in the regeneration of skin tissues[J]. Biomater Sci, 2019, 7(10):4248-4259. DOI:10.1039/c9bm00939f.
- [41] 付小兵. 组织修复与再生的新挑战:实现多种组织在损伤部位的同步修复与再生[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(1):6-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.01.003.
- [42] Huang S, Xu YG, Wu CH, et al. In vitro constitution and in vivo implantation of engineered skin constructs with sweat glands[J]. Biomaterials, 2010, 31(21): 5520-5525. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.03.060.
- [43] Huang S, Yao B, Xie JF, et al. 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration[J]. Acta Biomater, 2016, 32: 170-177. DOI:10.1016/j.actbio.2015.12.039.
- [44] 姚斌, 谢江帆, 黄沙, 等. 三维生物打印微环境诱导汗腺再生的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(1):24-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.01.006.
- [45] Abaci HE, Coffman A, Doucet Y, et al. Tissue engineering of human hair follicles using a biomimetic developmental approach [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5301. DOI:10.1038/s41467-018-07579-y.
- [46] Reddy LVK, Murugan D, Mullick M, et al. Recent approaches for angiogenesis in search of successful tissue engineering and regeneration[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2020, 15(2): 111-134. DOI: 10.2174/1574888X14666191104151928.
- [47] Amirsadeghi A, Jafari A, Eggermont LJ, et al. Vascularization strategies for skin tissue engineering[J]. Biomater Sci, 2020, 8(15): 4073-4094. DOI:10.1039/d0bm00266f.
- [48] Kong AM, Yap KK, Lim SY, et al. Bio-engineering a tissue flap utilizing a porous scaffold incorporating a human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell capillary network connected to a vascular pedicle[J]. Acta Biomater, 2019, 94: 281-294. DOI:10.1016/j.actbio.2019.05.067.
- [49] Zhou F, Zhang LJ, Chen L, et al. Prevascularized mesenchymal stem cell-sheets increase survival of random skin flaps in a nude mouse model[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3):1403-1416.

(收稿日期:2020-06-04)

《中华烧伤杂志》第六届编辑委员会特约通讯员名单

按姓氏拼音排序

卞惠娟 陈 宾 陈 蕾 陈泽林 陈郑礼 褚志刚 邓 欢 丁华荣 丁玲涛 窦 懿
 杜伟力 段伟强 樊桂成 樊 华 付妍婕 高欣欣 郭 菲 郭 峰 胡少华 黄广涛
 黄晓琴 黄 勇 黄志锋 江 琼 江旭品 蒋南红 李海胜 李华涛 李 洁 李 科
 李 娜 李伟人 李正勇 林佳佳 刘竣彰 刘名倬 刘 锐 刘腾飞 卢才教 罗锦花
 罗鹏飞 苗盈盈 缪玉兰 彭 源 钱 卫 阮琼芳 舒 斌 宋 玫 苏琳琳 田 彭
 王春华 王 峰 王洪瑾 王 坤 王亚荣 王燕妮 王 野 王玉振 王耘川 王志勇
 温春泉 吴 英 肖 斌 肖海涛 谢春晖 薛 刚 杨 光 杨子晨 有传刚 张 琮
 张 伟 章祥洲 赵筱卓 赵遵江 郑兴锋 朱美抒 朱志军