

微环境控制是实现创面完美修复的必由之路

程彪¹ 付小兵²

¹解放军南部战区总医院烧伤整形科, 广州 510010; ²解放军总医院医学创新研究部创伤修复与组织再生研究中心, 北京 100048

通信作者: 付小兵, Email: fuxiaobing@vip.sina.com



【摘要】 随着对创面愈合机制逐渐深入认识, 创面微环境的概念与构成不断完善与清晰。在创面愈合进程中, 外部微环境和内部微环境既相对独立, 又交互影响, 始终处于动态变化之中。需要从空间、时间等多维度认清创面愈合的微环境变化规律与特点, 才可能根据具体情况有目的地调控创面愈合进程, 有助于在合适的时间窗采取合理的再生医学技术, 实现皮肤软组织损伤真正意义上的完美修复与再生。

【关键词】 伤口愈合; 再生; 微环境; 创面; 修复

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1103301); 国家自然科学基金面上项目(81671924); 军事医学创新工程专项(18CXZ029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201009-00429

Microenvironment control is the only way to achieve perfect wound repair

Cheng Biao¹, Fu Xiaobing²

¹Department of Burns and Plastic Surgery, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, China;

²Research Center for Wound Repair and Regeneration, Medical Innovation Research Department, the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: Fu Xiaobing, Email: fuxiaobing@vip.sina.com

【Abstract】 With gradually in-depth understanding of wound healing mechanism, the concept and composition of wound microenvironment have been improved and clarified. In the process of wound healing, the external microenvironment and internal microenvironment are both relatively independent and interact with each other, and are always in dynamic change. It is necessary to understand the changing rules and characteristics of wound healing microenvironment from multiple dimensions, such as space and time, so that the process of wound healing can be purposefully regulated and controlled depending on actual circumstance. It helps the adoption of reasonable regenerative medicine technology at the proper time window to realize perfect repair and regeneration after skin and soft tissue injury in the true sense.

【Key words】 Wound healing; Regeneration; Microenvironment; Wound; Repair

Fund program: National Key Research and Development Plan of China (2017YFC1103301); General Program of Nation-

al Natural Science Foundation of China (81671924); Military Medical Innovation Special Project (18CXZ029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201009-00429

创面愈合过程看似简单, 但其中的复杂程度难以想象, 任何涉及愈合过程的细微变化都可能导致愈合结局发生改变, 因此它至今仍然是外科领域的一个严峻挑战。20 世纪 60 年代末兴起的一门边缘学科——微环境学, 起初主要在免疫学、肿瘤研究中得到关注^[1-2], 随后在造血系统等相关研究中也引发热潮^[3-4]。同期, “湿润愈合环境”学说也成为创面治疗里程碑式的理论。1978 年, R. Schofield 对造血干细胞微环境特性的描述中提出的“壁龛(niche)”一词是对“微环境”概念更深层次的认识^[5]。20 世纪 80 年代, “微环境”一词更加清晰明确被引入创面修复、干细胞和再生领域^[6-9]。“微环境”是指在显微镜和细胞水平下, 细胞间质及其中成分参与构成细胞生存的状态, 微环境的稳定维持着细胞正常增殖、分化、代谢和功能活动, 其变化影响细胞功能。

1 创面微环境概念的提出与完善

事实上, 创面微环境既包含创面表面与外部直接接触的环境, 也包括创面内部微环境受外部环境影响对创面愈合产生的干预。其内源性因素包括衰老、共病等, 外部因素包括生物方面的细菌负荷、微生物区与免疫等, 物理方面的力、氧、温度、湿度、光、电、磁等, 化学方面的 pH 值、金属离子、材料降解产物等^[10]。以组织修复中的关键细胞——干细胞为例, 对其造成影响的创面愈合局部微环境有成分构成、密度和形状、表面几何形状等信息; 细胞-支架系统包括相互间作用、调节细胞命运的生物化学或生物物理因素功能的整合者, 以及提供结构和营养支持等其他因素, 均在空间和时间多维度调控干细胞的形态和功能。但微环境改变的信息是如何整合并传入细胞内的, 物质基础是什么, (干)细胞内的传

递又是如何完成的,这些问题一直是生物界的最大挑战,也是创面愈合研究中最期待解决的难题。

创面微环境包含在愈合过程中发挥作用较明确的细胞外环境,构成包括细胞和含有酶、细胞因子和生长因子的 ECM。同时,因创面愈合是一个动态过程,由不同阶段相互重叠(包括止血和炎症、细胞增殖、成熟和重塑)而成,适时发生变化。当各阶段受到影响或干预时,微环境随即产生变化,并改变愈合进程。时间、空间分布上的跨度与差异,使修复与再生对 ECM 主要成分的配比要求极为精准^[11]。动态微环境直接或间接调节细胞活动的功能部位,随时可能出现拐点,偏离皮肤稳态,影响修复的结局(完美或非完美再生)。慢性难愈合创面的形成正是无法有效地控制创面微环境,持续存在的炎症、生物膜,彻底破坏微环境平衡、血供受限导致组织氧化应激障碍等。

各种促愈措施就是希望通过人工干预体外微环境使修复(干)细胞发挥其最大效能,完成组织理想的再生与修复^[12]。传统、经验性治疗,如几千年来使用的灰烬、油、泥或蜂蜜,与当今的“药膏”、“凝胶”一样,都有意或无意运用微环境调控创面愈合。随着对愈合过程中微环境重要性不断深入的理解,创面治疗靶点不断增多并越加精准,如“功能性”的药物(外源性生长因子/细胞因子)发挥分泌、旁分泌作用干预创面微环境,加速愈合过程。其他应用微环境理论促进组织修复的手段还包括:I. Boerema (1962 年)开始用高压氧改善修复、G. D. Winter (1962 年)提出“湿润愈合环境”学说,“光生物调节之父”E. Mester (1971 年)运用弱功率激光治疗难愈合创面等。2004 年,G. S. Schultz 等提出的“创面床准备”概念和“创面组织处理(T)、炎症和感染的控制(I)、湿性平衡(M)及创缘处理(E)——TIME”原则,是以微环境为基础对创面治疗进行较为全面的总结,通过提供良好微环境使愈合进程缩短的集中体现。20 世纪 70 年代掀起的细胞信号通路研究也是借助微环境研究理论逐步深入的。细胞外的分子信号(配体)受生物物理刺激(如机械压力、地形和刚度)、激素、生长因子/细胞因子、神经递质以及其他小分子化合物,甚至离子、光、电等信号影响,以复杂的方式相互作用,影响干细胞和其他修复细胞的命运(细胞骨架系统及生物学行为,如增殖、分化、迁移和凋亡等)^[13]。再生医学就是利用各种方式构建理想微环境,使机体完成自我的完美修复与再生。伴随人们对创面愈合机制认识的逐渐深入,创面微

环境的概念将不断得到完善。

2 从空间、时间多维度认识创面愈合的微环境

从空间维度看,细胞分泌因子、细胞与细胞接触、细胞与基质连接、基质结构与应力、基质降解均对修复过程和结局产生影响。但受研究条件的限制,目前很多研究还处于二维平面,缺少随机应变力、pH 值、氧化-还原环境改变后对愈合进程的影响。因此,对微环境的了解大多是局部的、割裂的。从时间维度讲,创面愈合过程极其复杂、环环相扣。整个愈合进程中外部微环境和内部微环境不断地交互影响,始终处于动态变化中,大多研究结果对它的认识只停留在某个阶段。时间与空间是不可割裂的,多维度认识创面愈合的微环境应关注以下几个方面。

2.1 ECM 的成分与构成

基底膜为细胞迁移提供空间,同时也为 ECM 提供张力,防止组织膨胀。作为 ECM 的特殊结构,基底膜隔离上皮细胞和细胞间质,是保护细胞生长的重要屏障,同样控制着细胞分化和组织形成。关于微环境特性影响因素例如基质力学和细胞黏附配体的大多数研究都是在二维平面上进行的,与真正的三维环境有极大差别。ECM 的硬度是影响细胞骨架、细胞迁移、基因传递、细胞信号转导等进程的关键力学因素^[14]。ECM 除直接控制(释放许多可溶信号,如生长因子)微环境参数外,同时细胞间的相互作用决定着干细胞的命运^[15],因此,应动态调节干细胞的行为,维持稳态、自我更新和分化之间的平衡^[16-17]。

2.2 创面的微生物群

微生物是一个特别重要的因素,能够影响创面的微环境,从而影响愈合过程。人体是一个动态的生态系统,由各种各样的微生物自然居住,这些微生物统称为“微生物群”。适当的细菌负荷和特定的毒力因子是皮肤屏障构成的一部分。宿主和微生物之间的动态关系决定感染与宿主免疫防御能力之间的平衡,过量微生物则会干扰创面愈合^[18]。感染加重形成生物膜对微环境的改变是慢性创面发生的重要原因之一。多种因素例如身体状况、生活环境、生活方式或药物使用都会影响微生物菌群多样性。创面潮湿和温暖的环境可能成为细菌理想的繁殖条件,不仅如此,微生物群还参与能量、营养代谢。目前创面治疗的主要手段之一也是降低感染风险和尽力维持无菌环境,组织再生处于无菌环境最为理想,

胎儿无瘢痕愈合也证实了这点。

2.3 温度与湿度微环境

与干燥的微环境相比,一定湿度的微环境能加快创面愈合速度,并能提高创面愈合质量。温度变化可影响酶的生物活性、细胞膜的流动性、营养物质的溶解等,细胞微环境的温度与人体内温度接近或相同(36~37℃)最为适宜。

皮肤对水的渗透性较低,可作为防止流体蒸发流失的屏障。受伤后皮肤屏障的完整性被破坏,水分蒸发急剧增加,创面往往干燥。蒸发是一种消耗能量的现象,它可带走修复过程所需的热量,降低创面温度,显著影响创面愈合。受温度、湿度影响,受损皮肤局部血管发生改变,进而导致相关区域氧气和营养物质的输送发生变化^[19]。除此之外,湿度又与电场、细菌繁殖、生长因子的分泌相关。

2.4 创面微环境中的氧化还原

细胞微环境的氧化还原状态发生改变会诱导一些氧化还原分子如自由基等物质产生,这些活性分子由于其独特的生物学特性,可直接穿过细胞膜进入细胞内,改变细胞内的氧化还原状态,从而影响细胞代谢的进程^[20]。不同的氧浓度(高压氧、低氧微环境)对细胞增殖起促进或抑制作用。在利用生物三维打印构造的支架中,增加支架的孔隙率可促进氧扩散,有利于附着的细胞增殖。具有氧化活性的小分子进入细胞内,会与胞内的还原性物质发生反应。此外,信号转导过程中,信号通路的关键酶类也能够被氧化应激活化,再激活下游信号分子,影响信号转导;细胞微环境的氧化-还原状态还影响细胞膜表面整合素的活性,影响细胞的迁移及运动。细胞信号转导中活性氧的生理作用在组织微环境和组织再生方面发挥了关键作用^[21],活性氧产生的量和时间,影响着氧化还原的状态,决定着愈合进程。

2.5 创面的 pH 值

皮肤 pH 值为 4.8~6.0 的生理酸性,主要是 KC 分泌有机酸的结果。皮肤的酸性就像一层保护膜,不受外部环境的影响,pH 值 >6 时,细菌和真菌才能复制。当皮肤完整性发生破坏时,由于更多的碱性组织间液体和损伤毛细血管的血浆外渗扩散,创面表面的 pH 值往往会增加。与此同时,急性炎症刺激创面使得微环境酸性增加,那么创基最终酸碱性取决于创面的病理生理学。细胞内 pH 值的变化对细胞生长、凋亡、钙调控、内吞以及趋化起到了重要的调控作用。酸性微环境可降低感染的风险,促进肉芽组织(包括新生血管)的形成以及 KC 的再

上皮化。相反,碱性微环境可导致细菌感染和生物膜形成,甚至加剧蛋白酶的水解。因此,基于生长因子、抗生素、蛋白酶抑制剂的创面治疗都必须重视微环境的 pH 值,或许微环境的 pH 值可能成为一种有效的预测指标,指导临床医师制订新的治疗策略^[22]。

2.6 细胞因子/生长因子

细胞因子/生长因子分布部位及浓度不同,造成它们的生物活性存在差异。合适的浓度、合适的时机,细胞因子/生长因子作用在合适的细胞上,就能发挥最大的生物活性^[23]。生长因子可以加速创面愈合,但作用时间短,80%的生长因子在作用后 1 d 内消失,且受多种因素的影响。

2.7 电场、磁场作用对细胞的影响

在电场的作用下,不同类型细胞的形状及其生长、增殖、迁移、凋亡等生物学行为可受影响。在外加电场的作用下,上皮细胞的定位、运动及细胞分裂会发生改变,血管内皮细胞的增殖受周围电势和内生电流的影响。在电场的作用下,细胞中离子通道的开放,细胞膜电位以及细胞因子、细胞因子受体的数量、分布等均会发生变化,导致细胞的生物学行为发生相应改变。

细胞微环境中含有很多蛋白质和酶,其组成结构中含微量金属原(离)子,这些原(离)子的电子层未被完全填充,具有顺磁性。不同强度、不同作用时间的磁场辐照可使细胞内蛋白质酪氨酸磷酸化,产生时间相关性的变化,例如 SOD 的活性在磁场作用下会发生改变。多种蛋白质和酶带有磁性原子,如血红蛋白、叶绿素、羧肽酶 A 等,在磁场的作用下其结构和活性都会受到影响,继而参与到调节细胞的生理过程中,如细胞的新陈代谢、增殖、凋亡、迁移、细胞膜张力形成、细胞骨架重排^[24]。

3 微环境理论是非手术创面治疗的基础

皮肤作为人体最大的器官,有多种感受器感知冷、热、压、痛等,想精准控制皮肤损伤后的微环境十分困难。构建黏附在皮肤上的某种材料营造密封、可控的环境,显得十分重要,不仅决定组织修复的速度,而且影响着创面愈合的质量。

无论是临床应用中清创、冲洗、缝合、封闭式负压引流、组织移植、补充生长因子的治疗方式,还是细胞接受的外界信号——光、声、辐射、电磁场、温度、水、空气,甚至病原微生物的量、使用的生物材料等都影响着创面的微环境。如同信息系统中输入电

脑的不同数字、字母或符号,它们都需要转换为信息系统所能接受的信息。细胞内的各种信号转导途径及其组分就如同通信线路中的各种集成块,只是后者的信号在这些集成块中流动,经加工、分析、整合,最后将结果显示在荧屏上;而在细胞中,这些经分析、整合后的信号最终表现为符合损伤组织修复所需的功能。一旦某个环节出现问题,可能会导致炎症不足或过度、愈合延迟或停滞、组织纤维化加重、功能丧失,甚至导致系统性疾患。根据愈合过程的动态特点,深入理解创面复杂的微环境能更好地认识削弱或阻碍正常愈合过程的各种因素(如年龄、缺血或细菌感染),有效利用合理手段积极干预和避免不足,调整微环境实现理想的愈合状态^[25]。

“创面微环境”学说的建立促使创面非手术治疗技术迅猛发展。G. D. Winter 的湿性愈合理论具有里程碑式的意义,封闭式负压引流则是利用创面微环境最经典的技术^[26-27]。罗马时代就有类似的治疗,1954 年, H. Redon 等较为正式地提出创面负压引流技术的概念,其实就是给创面一个独立的微环境;1959 年,负压引流装置 Sterimed 用于引流,减轻感染,达到促进愈合的效果,这得益于负压引流技术对微环境中炎症因子和微生物的控制。20 世纪 70 年代,病房环境被认为是一个重要的创面感染源,40% 正压通气有助于术后创面的隔离控制,这是局部气体控制、创面引流、吸引和冲洗技术的启蒙^[28-30]。1986 年,前苏联报道了首例采用负压进行创面治疗的病例。1993 年,德国 W. Fleischmann 等将负压技术应用于治疗四肢软组织创面感染,得到肯定效果,随后定义为 VSD 的这项技术很快被推荐到各种软组织缺损和感染的临床治疗中。1995 年,“负压伤口疗法(NPWT)”的雏形产生。1996 年, W. Fleischmann 提出间断式滴注 NPWT。Gouttefangas 等^[31]研究表明,伤口填充敷料可提供极佳的创面微环境。临床医师根据创面分泌物性质、坏死组织情况,选择负压的大小和控制方式以期达到理想的微环境状态^[32]。2010 年,由于对微环境概念认识更深入, Scimeca 等^[33]在负压治疗同时给予药物灌注的辅助治疗,调节微环境,促进创面愈合。2011 年, B. Lessing 丰富了“NPWT 灌注技术”的概念,并不断演化发展,使微环境用于负压创面治疗达到了新高度^[34]。

4 借助微环境调控开发新型生物材料是未来的热点

在成体体内,干细胞驻留于“壁龛”,“壁龛”如

前所述也是微环境,它有助于维持干细胞的自我更新和分化能力,对于干细胞在组织修复和体内平衡的调节至关重要,失衡则将导致修复进程受阻。该微环境包括无数化学和物理刺激,整合后相互作用(协同或拮抗),严格控制干细胞的命运。利用新的工程技术和系统生物学方法可影响局部微环境,最大限度调控干细胞参与组织修复。生物材料从植入皮下出现炎症细胞起,发生宿主免疫应答,到最后降解,动态微环境变化贯穿整个愈合过程。再生生物材料及其结构的自适应性,以及再生调控作用是实现完美修复的关键。将种子细胞负载于三维基质中对干细胞递送、维持其生存能力和功能十分重要。这就需要根据靶组织要求对生物材料的形状、大小、三维矩阵进行设计^[35-36]。控制干细胞命运的工程策略分为两大类:维持干细胞表型或“干性”的策略及分化干细胞为所需成熟细胞类型的策略。

不同来源的生物聚合物,如植物来源的淀粉、纤维素和天然橡胶,动物来源的胶原蛋白、透明质酸、壳聚糖,细菌来源的细菌纤维素、胞外多糖和藻类来源的藻酸盐,应根据它们的性质做出相应调整设计生物材料。20 世纪初期,化学改性和人工合成的高分子材料在人们的生活中崭露头角。1920 年, H. Staudinger 发表了划时代文献《论聚合》,预言一些含有某种官能团的有机物可通过官能团间的反应而聚合。为此,1953 年他获得诺贝尔化学奖,被公认为高分子科学的始祖。1974 年,美国 Rockefeller 大学著名生物化学家 R. B. Merrifield 将功能化的聚苯乙烯用于多肽和蛋白质的合成,大大提高了涉及生命物质合成的效率,开创了功能高分子材料与生命物质合成领域的新纪元,获得 1984 年的诺贝尔化学奖,很多新开发的创面修复材料就是以此为基础的。另 1 项改善组织工程产品的伟大创新是胶原蛋白与其他材料静电纺丝产生的一种基质,该基质与正常皮肤基质非常相似,整合到正常宿主体内基本不发生炎症反应,其被成功用于皮肤移植、缺损的填充以及各种组织修复。

纳米技术可以利用创造组织修复所需微环境的重要手段,构成组织修复所需更精细的结构。关键的问题是需要知道纳米级生物材料影响创面修复微环境的机制^[37]。三维打印让纳米技术用于创面修复在空间上满足要求^[38]。四维、五维技术使纳米等材料领域技术在适时、动态方面得到保证。

利用生物材料的特性调控干细胞向所期望的方向分化是生物材料在组织修复再生领域的一场革

命。但科学、有效、合理应用组织工程完成完美修复的基础离不开对微环境的全面深入认识。最近的研究表明,生物活性离子确实显著影响干细胞与组织特异性细胞之间的相互作用,从而很大程度上影响组织再生过程^[39]。除可溶性生物活性离子外,生物材料的表面形貌是影响干细胞行为和组织再生的干细胞微环境的另一个关键组成部分。生物材料的界面决定了细胞的黏附和扩散程度,而细胞活性反过来决定了植入物的成功或失败,同时影响宿主生物系统内的靶细胞和相关组织^[40]。作为一种仿生方法,在再生策略中使用血液衍生物可能在激活多种治疗性生物分子方面作用显著。这些血液成分及衍生物本身又是构成微环境的重要组成部分,可影响多种生物元素如细胞、生长因子、细胞因子和支架形成,并在时间、空间两方面发生改变,对复杂微环境进行调控。

5 小结

创面修复的组织工程和再生医学应用中,开发能够满足机体微环境需要的功能性生物材料,并负载种子细胞将有助加强所需生物分子信息的传递,在空间、时间等多维度控制微环境构成与交互作用,实现组织修复由“必然王国”向“自由王国”的飞跃。
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mosier DE. Cell interactions in the primary immune response in vitro: a requirement for specific cell clusters[J]. *J Exp Med*, 1969, 129(2):351-362. DOI: 10.1084/jem.129.2.351.
- [2] Vasiliev JM. The role of the changes on the microenvironment of epithelial and connective-tissue cells in the carcinogenesis[J]. *Acta Unio Int Contra Cancrum*, 1964, 20:1431-1432.
- [3] Thomas DB. Patterns of haematopoietic activity in various microenvironments[J]. *J Anat*, 1970, 106(Pt 1):178-179.
- [4] McClugage SG Jr, McCuskey RS, Meineke HA. Microscopy of living bone marrow in Situ. II. Influence of the microenvironment on hemopoiesis[J]. *Blood*, 1971, 38(1):96-107.
- [5] Adams GB, Scadden DT. The hematopoietic stem cell in its place[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(4):333-337. DOI: 10.1038/ni1331.
- [6] Yamada Y, Hefter K, Burke JF, et al. An in vitro model of the wound microenvironment: local phagocytic cell abnormalities associated with in situ complement activation[J]. *J Infect Dis*, 1987, 155(5):998-1004. DOI: 10.1093/infdis/155.5.998.
- [7] Islam A, Gong JK, Henderson ES. Direct evidence for a stem cell common to hematopoiesis and its in vitro microenvironment: studies on syngeneic (inbred) Wistar Furth rats[J]. *J Med*, 1988, 19(2):119-136.
- [8] Stokes BT, Somerson SK. Spinal cord extracellular microenvironment. Can the changes resulting from trauma be graded? [J]. *Neurochem Pathol*, 1987, 7(1):47-55. DOI: 10.1007/BF02834291.
- [9] Kaneshima H, Itoh M, Asai J, et al. Reorganization of thymic microenvironments during development and lymphomagenesis[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1987, 78(8):799-806.
- [10] Huang G, Li F, Zhao X, et al. Functional and biomimetic materials for engineering of the three-dimensional cell microenvironment[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(20):12764-12850. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00094.
- [11] Kruse CR, Nuutila K, Lee CC, et al. The external microenvironment of healing skin wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(4):456-464. DOI: 10.1111/wrr.12303.
- [12] Reilly GC, Engler AJ. Intrinsic extracellular matrix properties regulate stem cell differentiation[J]. *J Biomech*, 2010, 43(1):55-62. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.009.
- [13] Brafman DA. Constructing stem cell microenvironments using bioengineering approaches[J]. *Physiol Genomics*, 2013, 45(23):1123-1135. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00099.2013.
- [14] Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(24):4385-4415. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00343-0.
- [15] Stanton AE, Tong X, Yang F. Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells[J]. *Acta Biomater*, 2019, 96:310-320. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.048.
- [16] Fuchs E, Blau HM. Tissue stem cells: architects of their niches[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4):532-556. DOI: 10.1016/j.stem.2020.09.011.
- [17] Jain D, Mattiassi S, Goh EL, et al. Extracellular matrix and biomimetic engineering microenvironment for neuronal differentiation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4):573-585. DOI: 10.4103/1673-5374.266907.
- [18] Johnson TR, Gómez BI, McIntyre MK, et al. The cutaneous microbiome and wounds: new molecular targets to promote wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2699. DOI: 10.3390/ijms19092699.
- [19] Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD, et al. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury[J]. *Ann Surg*, 1977, 186(4):444-458. DOI: 10.1097/0000658-197710000-00006.
- [20] Hall FG. Physiologic factors which limit the minimal utilizable oxygen for rats in a microenvironment[J]. *Aerosp Med*, 1960, 31:649-653.
- [21] Lin W, Qi X, Guo W, et al. A barrier against reactive oxygen species: chitosan/acellular dermal matrix scaffold enhances stem cell retention and improves cutaneous wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):383. DOI: 10.1186/s13287-020-01901-6.
- [22] 田瑞瑞, 李娜, 魏力. 微环境 pH 值对创面愈合的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(4):240-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.04.012.
- [23] Dinh T, Braunagel S, Rosenblum BI. Growth factors in wound healing: the present and the future? [J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2015, 32(1):109-119. DOI: 10.1016/j.cpm.2014.09.010.
- [24] Marycz K, Kornicka K, Röcken M. Static magnetic field (SMF) as a regulator of stem cell fate-new perspectives in regenerative medicine arising from an underestimated tool[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2018, 14(6):785-792. DOI: 10.1007/s12015-018-9847-4.
- [25] Scalise A, Bianchi A, Tartaglione C, et al. Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors[J]. *Semin Vasc Surg*, 2015, 28(3/4):151-159. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2016.01.003.
- [26] Mouës CM, van Toorenbergen AW, Heule F, et al. The role

- of topical negative pressure in wound repair; expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(4):488-494. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00395.x.
- [27] Banwell PE, Musgrave M. Topical negative pressure therapy: mechanisms and indications [J]. *Int Wound J*, 2004, 1(2):95-106. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2004.00031.x.
- [28] McLaughlan J, Scotland AD, Trexler PC. Sterile microenvironment for postoperative wound care [J]. *Lancet*, 1978, 2(8088):503. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92223-7.
- [29] Scott JM, McLaughlan J, Smylie HG. Sterile microenvironment in prevention of wound infection [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 284(6329):1594-1596. DOI: 10.1136/bmj.284.6329.1594.
- [30] Katz S, McGinley K, Leyden JJ. Semipermeable occlusive dressings. Effects on growth of pathogenic bacteria and reepithelialization of superficial wounds [J]. *Arch Dermatol*, 1986, 122(1):58-62. DOI: 10.1001/archderm.122.1.58.
- [31] Gouttefangeas C, Eberle M, Ruck P, et al. Functional T lymphocytes infiltrate implanted polyvinyl alcohol foams during surgical wound closure therapy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 124(3):398-405. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01547.x.
- [32] Frazee R, Manning A, Abernathy S, et al. Open vs closed negative pressure wound therapy for contaminated and dirty surgical wounds: a prospective randomized comparison [J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 226(4):507-512. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.008.
- [33] Scimeca CL, Bharara M, Fisher TK, et al. Novel use of insulin in continuous-instillation negative pressure wound therapy as "wound chemotherapy" [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(4):820-824. DOI: 10.1177/193229681000400408.
- [34] Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, et al. Negative pressure wound therapy with instillation; past, present, and future [J]. *Surg Technol Int*, 2015, 26:51-56.
- [35] Baker BM, Chen CS. Deconstructing the third dimension: how 3D culture microenvironments alter cellular cues [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 13):3015-3024. DOI: 10.1242/jcs.079509.
- [36] Levental I, Georges PC, Janmey PA. Soft biological materials and their impact on cell function [J]. *Soft Matter*, 2007, 3(3):299-306. DOI: 10.1039/b610522j.
- [37] Azimi B, Maleki H, Zavagna L, et al. Bio-based electrospun fibers for wound healing [J]. *J Funct Biomater*, 2020, 11(3):E67. DOI: 10.3390/jfb11030067.
- [38] Nazarnezhad S, Baines F, Kim HW, et al. Electrospun nanofibers for improved angiogenesis: promises for tissue engineering applications [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(8):1609. DOI: 10.3390/nano10081609.
- [39] Khan L, Sato K, Okuyama S, et al. Ultra-high-purity iron is a novel and very compatible biomaterial [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 106:103744. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.103744.
- [40] Duann P, Lin PH. Wound matrix stiffness imposes on macrophage activation [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2193:111-120. DOI: 10.1007/978-1-0716-0845-6_11.

(收稿日期:2020-10-09)

本文引用格式

程飏,付小兵. 微环境控制是实现创面完美修复的必由之路 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(11):1003-1008. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201009-00429.

Cheng B, Fu XB. Microenvironment control is the only way to achieve perfect wound repair [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(11):1003-1008. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20201009-00429.

· 科技快讯 ·**生物三维打印水凝胶的硬度决定间充质干细胞的命运**

具有可调节机械性能的水凝胶是一种诱人的生物三维打印材料。迄今为止,许多研究已经证实,水凝胶的生物物理偏向(如硬度)对间充质干细胞(MSC)的分化具有深远的影响,但生物三维打印的水凝胶对MSC的潜在分化影响尚未阐明。该文探讨了在分化诱导因素存在或不存在的条件下,藻酸盐-明胶复合水凝胶的硬度对MSC分化的影响。作者团队应用2种不同硬度的藻酸盐-明胶复合水凝胶(杨氏模量50、225 kPa),通过生物三维打印技术构建具有不同硬度的含MSC的三维微环境。继而通过碱性磷酸酶(ALP)和油红O共染色,分析内嵌的MSC向成脂和成骨分化的偏向,并在培养3 d后,检测特定细胞标志物的基因表达。该研究结果表明,2种水凝胶中MSC的生长和活性无明显差异,且硬度较高的水凝胶能更早、更快地诱导MSC的成骨、成脂分化。但是,无论分化诱导因素是否存在,在培养3 d后,硬度较高的生物三维打印组中的脂蛋白脂酶(LPL)表达均降低。尽管内嵌在硬度较低的水凝胶中的MSC在数天内向着成脂、成骨谱系发展,但它们的分化似乎更慢且更有限。有趣的是,水凝胶本身(没有分化诱导因素)对MSC成脂、成骨分化命运影响很小。考虑到机械调节蛋白Yes相关蛋白(YAP)参与了MSC命运的决定,作者团队进一步研究观察到,抑制YAP显著下调了硬度较高的水凝胶中MSC的ALP和LPL的表达,且与诱导生长因素无关。这些结果表明,在生物三维打印模型中,MSC的分化取决于水凝胶的硬度,这强调了生物物理偏向可作为决定细胞行为的重要因素。

朱伟东,编译自《Burns Trauma》,2020,8:tkaa029;程飏,审校