

干细胞在汗腺再生中的应用研究进展

张静娟¹ 王茂英¹ 赵洁² 姜笃银²

¹山东大学齐鲁医学院第二临床学院, 济南 250012; ²山东大学第二医院急诊医学中心, 济南 250033

通信作者: 姜笃银, Email: jdybs2@vip.163.com

【摘要】 汗腺作为皮肤的重要附属器官之一, 对体温调节和内环境稳态维持起重要作用。烧伤后汗腺遭到破坏, 无法进行自我修复, 最终遗留排汗障碍问题, 而目前的临床治疗策略均无法有效恢复损伤汗腺的功能。因此亟待寻求能够促进汗腺再生并恢复其正常功能的治疗手段。干细胞来源广泛、免疫原性低、增殖能力强且具有多向分化潜能等优势, 已成为再生医学领域的研究热点。近年来已有多种干细胞被诱导分化为具有一定分泌功能的汗腺样组织, 为临床烧伤后汗腺再生提供了治疗方向。本文主要从不同环境中干细胞转化为汗腺细胞的方式及其影响因素方面, 就干细胞在汗腺再生中的应用研究进展进行综述。

【关键词】 烧伤; 干细胞; 汗腺; 伤口愈合

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81372074、81873934); 山东省科技攻关项目(2015GSF118041); 济南市科技发展计划(201704129); 王正国创伤医学发展基金会生长因子复兴计划(SZYZ-TR-09)

Research advances on the application of stem cells in sweat gland regeneration

Zhang Jingjuan¹, Wang Maoying¹, Zhao Jie², Jiang Duyin²

¹The Second Clinical College, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; ²Department of Emergency, the Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: Jiang Duyin, Email: jdybs2@vip.163.com

【Abstract】 Sweat gland is one of the important appendage organs of the skin, which plays an important role in thermoregulation and homeostasis maintenance. Sweat glands are damaged and unable to self-repair after burns, resulting in perspiration disorders eventually. However, current clinical strategies cannot restore the function of the damaged sweat glands effectively. Therefore, it is urgent to seek treatments that can promote the regeneration of sweat glands and restore their normal functions. Stem cells have extensive sources, low immunogenicity, high proliferation capacity, and

multi-directional differentiation potential, which have become a focus in the field of regenerative medicine. In recent years, a variety of stem cells have been induced to differentiate into sweat gland-like tissue with certain secretory function, which provides treatment direction for sweat gland regeneration after burns in clinic. This article reviews the recent research advances on the application of stem cells in sweat gland regeneration from the perspectives of the manner by which stem cells transform into sweat gland cells in different environments and their influencing factors.

【Key words】 Burns; Stem cells; Sweat glands; Wound healing

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81372074, 81873934); Key Science and Technology Projects of Shandong Province of China (2015GSF118041); Science and Technology Development Projects of Jinan (201704129); Wang Zhengguo Foundation for Traumatic Medicine Growth Factor Rejuvenation Plan (SZYZ-TR-09)

汗腺作为重要的皮肤附属器之一, 主要功能包括分泌汗液、调节体温、排泄废物等, 对维持内环境稳态有不可或缺的作用。此外, 汗液中包含的乳酸盐、尿素等润滑因子可维持皮肤的水化作用, 组织蛋白酶抑制素和乳铁蛋白等抗微生物肽可抑制细菌生长, IgA 和 IL-3 等细胞因子有助于机体免疫防御以及限制炎症反应^[1-2]。当损伤到达真皮深层时, 皮肤正常组织及附件遭到破坏, 只能由仅存的汗腺分泌部上皮细胞以及大量胶原纤维完成修复。由于汗腺分泌部上皮细胞的转分化需经历干细胞和短暂扩充细胞的缓慢逆分化过程, 结果导致上皮生长滞后和肉芽组织过度增生的不平衡。增生的瘢痕会形成一道屏障, 进一步阻止汗腺的再生, 最终遗留排汗障碍等问题, 严重影响患者的生活质量, 并可能导致休克甚至死亡^[3]。因此如何促进汗腺再生以恢复其正常功能, 成为现代医学亟须解决的问题之一。干细胞由于自我更新、增殖能力强且具有多向分化潜能等特征, 在细胞治疗与

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210123-00033

本文引用格式: 张静娟, 王茂英, 赵洁, 等. 干细胞在汗腺再生中的应用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(3): 296-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210123-00033.

Zhang JJ, Wang MY, Zhao J, et al. Research advances on the application of stem cells in sweat gland regeneration[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(3): 296-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210123-00033.



组织器官替代治疗等方面有着广阔的应用前景。随着对干细胞研究的不断深入,通过干细胞重建毛囊和皮脂腺已得以实现^[4],这为汗腺再生提供了切实可行的研究方向。

本文重点介绍不同环境中干细胞转化为汗腺细胞的方式及其影响因素,首先概述了汗腺形成过程中干细胞的动态变化过程和汗腺微环境的形成;然后具体介绍了在二维及三维环境下将干细胞转化为汗腺细胞的不同方法,以及在各个过程中可能存在的机制和影响因素;最后总结了目前汗腺再生中存在的问题,并讨论了干细胞在汗腺再生中的未来研究方向,以期对烧伤后汗腺再生研究提供新思路。

1 汗腺发育过程中干细胞的演变及汗腺生成的微环境的形成

谱系追踪表明,汗腺起始源于外胚层内多能干细胞前体^[5]。随后该细胞会短暂转化为基底多能干细胞和上基部干细胞^[1],最终在成熟的汗腺中形成4种单能成体干细胞,即表皮干细胞、导管基底干细胞、腔干细胞和肌上皮干细胞,这些干细胞对于维持汗腺稳态和表皮局部损伤修复具有重要作用^[5-6]。此外,真皮深层靠近汗腺分泌部及汗腺基质中也存在汗腺干细胞,这些细胞参与修复腺体和表皮,有助于增强表皮的再上皮化,并促进创面中血管和神经的再生^[7-8]。然而,不同类型多能干细胞的明确来源和分类仍有争议,但它们普遍具备以下2个特征:一是一般位于真皮深层汗腺分泌部附近;二是通常需要通过损伤或处于人工环境时才能被激活,进而呈现增殖分化特性^[6]。

细胞与微环境之间的相互作用是汗腺形成特定形态结构的重要机制。ECM与相邻的细胞和各种可溶性因子共同构成了汗腺生存的微环境。在汗腺发育的过程中,汗腺原基细胞不断接受来自微环境中各种物质的信号,通过细胞表面的特异性受体,与细胞骨架结构发生直接或间接的联系,从而触发不同基因的表达,以促进腺体细胞的生长和分化。研究表明,ECM、基质金属蛋白酶(MMP)和生长因子之间的相互作用可以直接调控汗腺细胞行为^[9-10],而Ⅶ型胶原和纤维连接蛋白作为维系表皮和真皮黏附的锚定纤维的主要成分,在汗腺的发生中起着重要作用^[6]。汗腺原基细胞能够合成并分泌MMP-2和MMP-7,这2种物质能降解Ⅶ型胶原和纤维连接蛋白,使得ECM发生局部重构,从而使汗腺原基细胞突破基底膜的约束进一步向真皮内生长^[6]。ECM的重建导致生长因子的释放,且ECM可以分解生长因子结合蛋白,使得生长因子与配体结合后触发多个细胞内级联信号,从而调节汗腺的发育^[10]。

从理论上讲,汗腺干细胞因具有遗传稳定性和分化性能,是汗腺再生的优秀候选细胞^[6],然而当机体汗腺遭到破坏时,汗腺干细胞的再生能力减弱,无法及时有效地增殖分化,以弥补缺失汗腺的数量及功能,且汗腺干细胞在体外培养时,会迅速丧失形态学特性^[1]。因此研究人员开始探索其他干细胞向汗腺细胞的转化方法,为汗腺再生提供新的治疗方向。

2 二维环境中干细胞向汗腺样细胞转化的诱导方式

2.1 共培养

骨髓间充质干细胞(BMSC)是汗腺再生领域中研究较为广泛的种子细胞,其优点包括体外增殖能力强、具有多种分化潜能及免疫原性低等。此外,BMSC存在于骨髓中,在大面积烧伤或其他创伤时,较少受到直接损害。Li等^[11]将人BMSC分别与热休克处理和未经热休克处理的人汗腺细胞共培养,结果显示经过热休克处理后干细胞分化效率更高。随后的研究证实,将人BMSC和热休克处理的人汗腺细胞上清液共培养,或与热休克处理的人汗腺细胞置于Transwell小室的不同层次共培养,均能促使BMSC分化为具有汗腺细胞表型的细胞^[12-13]。但是利用自体BMSC进行汗腺再生具有一定的局限性,因为自体BMSC数量有限,且其增殖和分化潜能会随着患者年龄的增长而降低,再者获取患者自身BMSC作为一种有创操作会增加患者痛苦。

随后研究者们通过与汗腺细胞/汗腺细胞上清液共培养的研究方法,在体外将人脐带间充质干细胞(hUCMSC)^[14-15]、小鼠表皮干细胞(ESC)^[16]、人羊水干细胞(human amniotic fluid stem cell, hAFSC)^[17]、人毛囊干细胞(hair follicle stem cell, HFSC)^[18]诱导分化为汗腺样细胞,并观察到KC生长因子和表皮形态发生素能够显著促进hUCMSC向汗腺样细胞分化^[14-15]。在共培养系统中加入音猬因子后,可通过激活外胚层发育不全(ectodysplasin A, *EDA*)基因信号通路,明显提高诱导产物中汗腺相关物质表达水平^[17]。与BMSC相比,hUCMSC发育阶段更早,具有更高的增殖能力和分化潜能,以及更低的免疫原性,此外,其对生长环境的要求更单纯,更适合体外培养^[14],并且hUCMSC来源于分娩后的脐带,获取方便且没有伦理学争议。ESC主要位于表皮基底层,来源广泛,取材简便。hAFSC可从产前诊断时羊膜腔穿刺获得,取材方便,其具有低免疫原性并能提供温和的炎症微环境,可有效促进创面愈合,减少纤维化形成^[19]。HFSC位于毛囊隆突部,来源丰富,且毛囊与汗腺同属皮肤附属器,因此HFSC与汗腺干细胞具有更高的同源性^[18]。

由此可见,多种干细胞均能在适当的条件下被诱导分化为汗腺样细胞,但干细胞间诱导效率的比较还未见文献报道。因此,仍需进一步探索适合用于汗腺再生的最佳种子细胞。

2.2 内源性干预

大量研究表明,*EDA*基因在汗腺发育过程中具有重要作用^[6,17-18],因此Cai等^[20]用*EDA*基因表达载体转染人BMSC,然后将其移植到小鼠脚掌Ⅲ度烫伤区域,通过汗液测试和免疫组织化学法等,验证了转染*EDA*基因后的人BMSC有助于汗腺的原位再生。此外,规则间隔短回文重复序列(clustered regulatory interspaced short palindromic repeats, CRISPR)-CRISPR相关蛋白(CRISPR-associated proteins, Cas)系统是近年来开发的一种由小向导RNA(small-guide RNA, sgRNA)指导Cas核酸酶对靶向基因进行特定DNA修饰的技术,可精确而灵活地重编程干细胞以增强其定向分化

的能力^[21]。Sun 等^[21]采用该技术,首先设计出以 *EDA* 启动子上游区域为靶标的 *sgRNA*,然后用载有多西环素诱导的无活性 DNA 核酸酶 Cas9 效应子和 *sgRNA* 的慢病毒递送系统转染人 BMMSC,结果显示转染后的人 BMMSC 表达汗腺细胞表面标志物癌胚抗原、角蛋白 7、角蛋白 14 和角蛋白 19。上述研究表明,了解汗腺发育的分子机制以及寻找将干细胞诱导成为汗腺样细胞过程中的关键因子,有助于提高干细胞的诱导效率。

Chen 等^[22]利用微小 RNA (miR) 基因芯片检测技术观察到,miR-138-5p 和 miR-146a-5p 等 68 种 miR 在诱导干细胞分化为汗腺样细胞过程前后发生了显著的变化,他们随后将 miR-138-5p 抑制剂转染到人 BMMSC 中,结果显示该抑制剂通过上调核因子 κ B 相关基因的表达进而增加汗腺样细胞的数量。宋志芳等^[23]通过脂质体转染将 miR-203 模拟物导入人 ESC,观察到转染后 ESC 的角蛋白 1、角蛋白 10、角蛋白 18、癌胚抗原的 mRNA 及蛋白表达量明显增高,而 p63 mRNA 及蛋白的表达显著降低且与 miR-203 mRNA 的相对表达量呈负相关。该实验表明 miR-203 能诱导人 ESC 向汗腺样细胞分化,其机制可能是通过靶向抑制 p63 来实现的。TNF- α 不仅能抑制间充质干细胞 (MSC) 的成脂、成骨和成软骨的分化能力^[24-25],也可抑制 MSC 向汗腺样细胞的分化^[24]。其机制可能是通过抑制 MSC 表达去甲基化酶脂肪量和肥胖相关蛋白,导致 *Nanog* mRNA 的 N6-甲基腺苷水平增加,使 *Nanog* mRNA 稳定性下降而加速其降解,最终使 MSC 的分化潜能受到抑制^[24]。赵换军等^[26]采用飞行质谱方法检测到,组蛋白去乙酰化酶 4 (*HDAC4*) 基因部分位点处于高甲基化状态,使用去甲基化试剂干预后,诱导转分化的细胞中 *HDAC4* 和癌胚抗原基因的 mRNA 表达水平升高,说明降低 *HDAC4* 基因甲基化水平能够促进干细胞的诱导分化进程。陈甫寰等^[27]利用基因芯片技术观察到,胎儿和成人的部分同源异形框基因过氧化物氧还蛋白 2 (*PRX-2*) 在创面愈合前后的表达有显著差异。进一步研究显示,*PRX-2* 基因有助于增强人 ESC 的增殖能力,其处于低表达水平时,更有助于 ESC 向汗腺样细胞的分化。Yao 等^[28]观察到干扰素调节因子 6 (*IRF6*) 在健康小鼠脚掌的表达显著高于背部皮肤,其表达与汗腺的分布具有一致性,由此猜测 *IRF6* 可能是汗腺发育的主要调控因子之一;用 *IRF6* 转染小鼠 ESC 后,所诱导形成的细胞显著表达汗腺分泌部的特异性基因角蛋白 8 和角蛋白 18。由此可见,多种细胞因子和信号转导途径参与了汗腺再生过程,并在汗腺发育过程中发挥重要的调节作用。

2.3 细胞融合

干细胞经过诱导分化后,其表达的 CD29、CD90 等干细胞表面标志物水平下降,失去干细胞的部分特性^[20]。因此有学者提出,可以利用细胞融合技术将干细胞与汗腺细胞融合,由此得到具有干细胞无限增殖以及汗腺细胞分泌汗液特性的合核细胞^[29]。细胞融合技术是一种有效的转移遗传物质的手段,该方法理论上可以使任何 2 个细胞通过杂交融合而获得两者的遗传特性^[29]。Li 等^[11]首先用 5-溴脱氧尿嘧啶

核苷 (BrdU) 标记人 BMMSC,随后在人 BMMSC 和热休克处理的人汗腺细胞共培养的过程中观察到了细胞融合现象,部分细胞出现了 2 个甚至多个核。免疫细胞化学双染法证实这些合核细胞共同表达 BrdU 和角蛋白 19、癌胚抗原。此外,刘坤坤等^[29]通过聚乙二醇化学融合法制备成 hUCMSC-汗腺细胞融合体,通过检测观察到此合核细胞也同时表达汗腺细胞表面标志物角蛋白 19、癌胚抗原,以及干细胞表面标志物 CD29、CD44、CD105。但该研究中的合核细胞还不能形成完整的汗腺组织结构,并且经过冻存后复苏或多次传代后合核细胞是否仍表达 2 个亲代的表型还未见报道。因此通过细胞融合技术实现汗腺再生还具有广阔的研究空间。

3 三维环境中干细胞向汗腺样细胞转化的诱导方式

由于在传统单层培养条件下各种干细胞转化而成的汗腺样细胞还不能形成完整的汗腺结构,因此近年来对汗腺再生的研究多使用三维培养以模拟汗腺发展微环境。Zhang 等^[30]将从人正常皮肤中分离的汗腺细胞与基质胶混合,然后注入裸鼠腹股沟区皮下组织内,继续饲养裸鼠 10 周后,检测到三维重建的汗腺组织与正常汗腺组织结构相似并表达神经纤维标志物蛋白基因产物 9.5、酪氨酸羟化酶、乙酰胆碱酯酶和血管活性肠肽,以及血管标志物 CD31 和血管性血友病因子。由此证实了三维重建的汗腺组织经适宜微环境培养后,能如正常汗腺一样含有营养血管和神经,而这两者是汗腺具备正常功能的关键。此实验表明细胞与其所处环境之间的相互作用在汗腺的发育和功能维持中发挥关键作用。因此,建立合适的三维培养系统对于开发具有功能性的汗腺组织是十分有利的。

3.1 三维生物打印

三维生物打印技术具有高精度与高效率等优点,可以确保细胞、ECM 及活性因子等在三维环境中准确分布,是一种很有前途的组织再生解决方案。Yao 等^[31]以明胶和海藻酸钠复合水凝胶为材料,用三维生物打印技术制备体外 ECM 模拟物,并加入小鼠足部真皮和 EGF。结果显示,与二维环境相比,三维环境下 MSC 定向分化为汗腺样细胞的能力明显增强,并且在该体外三维环境中观察到 MSC 不断增殖并聚集,逐渐形成汗腺样结构。将此 ECM 模拟物注射到小鼠脚掌 III 度烫伤创面中,也可部分恢复创面汗腺的功能。王睿^[32]通过类似的方法研究显示,通过三维生物打印构建的体外微环境可有效诱导小鼠乳腺祖细胞向汗腺腔上皮细胞分化。近年来的研究显示,增加水凝胶生物墨水的硬度可提高 MSC 的分化效率^[32-34],其原因可能是硬度增加促进了 MSC 中 Yes-相关蛋白/转录共激活因子 PDZ 结合基序介导的机械转导信号通路的活化,从而上调汗腺分化相关基因的表达,最终提高了 MSC 分化效率^[33-34]。

3.2 类器官培养

类器官是由具有干性的细胞在三维环境中增殖并自我组织而形成的^[35],其与对应的器官有类似的空间结构,并能重现部分功能。Lei 等^[36]分析了毛发再生过程中组织水平的

变化,并证明了在体内发生的自组织过程在体外适宜微环境下也可发生,且体外培养获得的皮肤类器官具有与正常器官相似的结构。为了研究汗腺类器官(sweat gland organoid, SGO)的特性与功能,陈润开等^[35]将重编程的汗腺样细胞作为种子细胞,然后以基质胶 matrigel 为支架,在体外诱导汗腺样细胞自组装形成 SGO,结果表明该类器官表达汗腺细胞表面标志物和功能性标志物角蛋白 18、 α 平滑肌肌动蛋白、水通道蛋白 5。体内实验表明,小鼠深 II 度烫伤脚掌移植 SGO 后,碘-淀粉发汗试验为阳性。Diao 等^[37]将取自成年小鼠足垫真皮的汗腺干细胞嵌入基质胶中诱导形成 SGO,后续观察到这些类器官不仅表达汗腺特异性标志物,并保持显著的干细胞特征,能够分化为汗腺细胞和表皮细胞。他们将 SGO 分别移植到小鼠脚掌深 II 度烫伤区和背部全层皮肤缺损创面,结果显示 SGO 不仅能诱导脚掌烫伤区域中汗腺样结构的原位再生,还能促进背部全层皮肤缺损创面的愈合。该课题组还观察到 TGF- β 信号通路间变性淋巴瘤激酶抑制剂 A83-01 和腺苷酸环化酶激动剂 forskolin 能够显著提高类器官合成效率,且这 2 种化合物的结合能协同提高细胞的增殖率。此外,骨形态发生蛋白 4 的存在可以进一步显著提高 SGO 形成效率和细胞增殖能力^[37]。

4 总结与展望

近年来基因治疗、移植技术及干细胞诱导技术等的发展,使得汗腺再生修复获得了长足进步,干细胞的可塑性为严重烧伤后汗腺再生增添了新的希望。但目前还存在诸多难题亟待解决:(1)用于研究汗腺再生的干细胞种类繁多,需明确种子细胞的最佳选择;(2)阐明诱导环境中主要作用物质及内在机制;(3)分析各种影响因素之间的相互作用;(4)评估干细胞移植治疗的安全性和有效性。目前通过特定方法可在体外将干细胞诱导分化为汗腺样细胞已成为不争的事实,可进一步通过对汗腺发育及汗液分泌机制的研究,实现在原位再生具备完整功能的汗腺组织。相信在不久的将来,完全修复受损汗腺的可行性治疗措施会在临床上广泛应用,取得更令人满意的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘煜凡,黄沙,付小兵.皮肤附属器汗腺发育及功能的机制研究[J].生命科学,2020,32(3):219-226. DOI: 10.13376/j. cbls/2020030.

[2] Chen R, Zhu Z, Ji S, et al. Sweat gland regeneration: current strategies and future opportunities[J]. Biomaterials, 2020, 255: 120201. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120201.

[3] 姜笃银,宗宪磊,付小兵,等.深 II 度烧伤创面汗腺干细胞标志物的变化规律[J].中华烧伤杂志,2009,25(4):301-304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2009.04.025.

[4] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Hair follicle and sebaceous gland de novo regeneration with cultured epidermal stem cells and skin-derived precursors[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(12): 1695-1706. DOI:10.5966/sctm.2015-0397.

[5] Lin MJ, Lu CP. Glandular stem cells in the skin during

development, homeostasis, wound repair and regeneration[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(4):598-604. DOI:10.1111/exd.14319.

[6] Brandenburger M, Kruse C. Heterogeneity of sweat gland stem cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1169: 55-62. DOI: 10.1007/978-3-030-24108-7_3.

[7] Ma Y, Li M, Liu J, et al. Location, isolation, and identification of mesenchymal stem cells from adult human sweat glands[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018:2090276. DOI:10.1155/2018/2090276.

[8] Liao T, Lehmann J, Sternstein S, et al. Nestin⁺ progenitor cells isolated from adult human sweat gland stroma promote reepithelialisation and may stimulate angiogenesis in wounded human skin ex vivo[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(4):325-330. DOI:10.1007/s00403-019-01889-x.

[9] Fu X, Li J, Sun X, et al. Epidermal stem cells are the source of sweat glands in human fetal skin: evidence of synergetic development of stem cells, sweat glands, growth factors, and matrix metalloproteinases[J]. Wound Repair Regen, 2005, 13(1):102-108. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.130113.x.

[10] Li J, Fu X, Sun X, et al. The interaction between epidermal growth factor and matrix metalloproteinases induces the development of sweat glands in human fetal skin[J]. J Surg Res, 2002, 106(2): 258-263. DOI:10.1006/jsre.2002.6469.

[11] Li H, Fu X, Ouyang Y, et al. Adult bone-marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to wound healing of skin appendages[J]. Cell Tissue Res, 2006, 326(3): 725-736. DOI: 10.1007/s00441-006-0270-9.

[12] 李海红,付小兵,欧阳宇,等.人骨髓间充质干细胞表型转化为汗腺细胞的体外研究[J].中华创伤杂志,2006,22(2):81-86. DOI:10.3760/j.issn:1001-8050.2006.02.001.

[13] 陈艳,赵洪良,谭志军,等.人骨髓间充质干细胞向汗腺样细胞诱导分化的研究[J].感染、炎症、修复,2014,15(2):76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2014.02.003.

[14] Xu Y, Hong Y, Xu M, et al. Role of keratinocyte growth factor in the differentiation of sweat gland-like cells from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(1):106-116. DOI:10.5966/sctm.2015-0081.

[15] Tao R, Sun TJ, Han YQ, et al. Epimorphin-induced differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into sweat gland cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(9):1404-1410.

[16] Hu T, Xu Y, Yao B, et al. Developing a novel and convenient model for investigating sweat gland morphogenesis from epidermal stem cells[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:4254759. DOI: 10.1155/2019/4254759.

[17] Liang H, Sun Q, Zhen Y, et al. The differentiation of amniotic fluid stem cells into sweat glandlike cells is enhanced by the presence of Sonic hedgehog in the conditioned medium[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(9):714-720. DOI:10.1111/exd.13062.

[18] Wang Y, Liu ZY, Zhao Q, et al. Future application of hair follicle stem cells: capable in differentiation into sweat gland cells[J]. Chin Med J(Engl), 2013, 126(18):3545-3552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130931.

[19] Fukutake M, Ochiai D, Masuda H, et al. Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus[J]. Hum Cell, 2019, 32(1):51-63. DOI:10.1007/s13577-018-0222-1.

[20] Cai S, Pan Y, Han B, et al. Transplantation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells transfected with ectodysplasin for regeneration of sweat glands[J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(15): 2260-2268. DOI: 10.3760/cma. j.issn.0366-6999.2011.15.004.

[21] Sun S, Xiao J, Huo J, et al. Targeting ectodysplasin promotor by

- CRISPR/dCas9-effector effectively induces the reprogramming of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells into sweat gland-like cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 8. DOI: 10.1186/s13287-017-0758-0.
- [22] Chen Y, Li Q, Tan Z, et al. MicroRNA-mediated regulation of BM-MSCs differentiation into sweat gland-like cells: targeting NF- κ B[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2): 155-166. DOI: 10.1007/s10735-019-09814-2.
- [23] 宋志芳,刘德伍,彭燕,等. miRNA-203 转染诱导人表皮干细胞向汗腺细胞分化的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(3):343-350. DOI:10.7507/1002-1892.20150073.
- [24] Wang Y, Wang R, Yao B, et al. TNF- α suppresses sweat gland differentiation of MSCs by reducing FTO-mediated m⁶A-demethylation of Nanog mRNA[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(1):80-91. DOI:10.1007/s11427-019-9826-7.
- [25] Hu S, Yuan J, Xu J, et al. TNF- α and IFN- γ synergistically inhibit the repairing ability of mesenchymal stem cells on mice colitis and colon cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):6207-6220.
- [26] 赵换军,丁路,付潇潇,等. HDAC4 基因甲基化对 hMSCs 向汗腺样细胞诱导转分化的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(4):360-363. DOI:10.12047/j.cjap.5584.2018.082.
- [27] 陈甫寰,宋慧锋,郭希民,等. 氧还蛋白过氧化物 2 在表皮干细胞向汗腺细胞诱导分化过程中对表型改变的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 2017, 33(1):37-42. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2017.01.010.
- [28] Yao B, Song W, Li Z, et al. Irf6 directs glandular lineage differentiation of epidermal progenitors and promotes limited sweat gland regeneration in a mouse burn model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):179. DOI:10.1186/s13287-018-0929-7.
- [29] 刘坤坤,赵亚平,高玮,等. 体外构建干细胞汗腺细胞融合体的初步研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(20):3130-3133. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.20.020.
- [30] Zhang M, Li H, Chen L, et al. Three-dimensional reconstructed eccrine sweat glands with vascularization and cholinergic and adrenergic innervation[J]. *J Mol Histol*, 2018, 49(4):339-345. DOI: 10.1007/s10735-018-9773-4.
- [31] Yao B, Wang R, Wang Y, et al. Biochemical and structural cues of 3D-printed matrix synergistically direct MSC differentiation for functional sweat gland regeneration[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(10): eaaz1094. DOI:10.1126/sciadv.aaz1094.
- [32] 王睿. 生物 3D 打印的微环境诱导乳腺祖细胞向汗腺细胞分化的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019. DOI:10.27366/d.cnki.gtyku.2019.000990.
- [33] Liu Y, Li Z, Li J, et al. Stiffness-mediated mesenchymal stem cell fate decision in 3D-bioprinted hydrogels[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa029[2021-01-23]. <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkaa029/5876593>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa029.
- [34] Liu Y, Li J, Yao B, et al. The stiffness of hydrogel-based bioink impacts mesenchymal stem cells differentiation toward sweat glands in 3D-bioprinted matrix[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118:111387. DOI:10.1016/j.msec.2020.111387.
- [35] 陈润开,付小兵,孙晓艳. 体外构建工程化汗腺类器官的初步研究[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(4):384-390. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2020.04.07.
- [36] Lei M, Schumacher LJ, Lai YC, et al. Self-organization process in newborn skin organoid formation inspires strategy to restore hair regeneration of adult cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(34):E7101-E7110. DOI:10.1073/pnas.1700475114.
- [37] Diao J, Liu J, Wang S, et al. Sweat gland organoids contribute to cutaneous wound healing and sweat gland regeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):238. DOI:10.1038/s41419-019-1485-5.

(收稿日期:2021-01-23)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

免疫细胞数量和中性粒细胞/淋巴细胞比值对腹腔感染所致脓毒症患者 28 天病死率的预测价值

引用格式: Liu S, Li Y, She F, et al. Predictive value of immune cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio for 28-day mortality in patients with sepsis caused by intra-abdominal infection[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkaa040[2022-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768121/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa040.

脓毒症作为一种严重感染诱发的临床综合征,其导致的病死率居高不下。腹腔感染作为 ICU 中第 2 常见的感染病因,往往会导致并发症的发生率和病死率增加。解放军总医院医学创新研究部转化医学研究中心姚咏明教授团队近期在《Burns & Trauma》发文《Predictive value of immune cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio for 28-day mortality in patients with sepsis caused by intra-abdominal infection》,该研究选取 216 例符合脓毒症 3.0 诊断标准及纳入标准的患者作为研究对象。该研究对患者入院后第 1、3、5、7 天外周血中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞数量和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)进行广义线性模型分析,结果显示死亡组患者单核细胞和淋巴细胞数量均比存活组低(第 1 天的单核细胞除外)。存活组患者免疫细胞数量呈时间依赖性升高趋势,而死亡组患者免疫细胞数量在短暂升高之后出现明显下降。该研究进一步通过构建单因素及多因素 Cox 回归模型分析显示,患者入院第 3 天的单核细胞数量、第 5 天的淋巴细胞数量以及第 7 天的单核细胞、淋巴细胞数量及 NLR 是腹腔感染导致脓毒症患者 28 d 内死亡的独立预测因子。该研究以独特的视角揭示了脓毒症患者免疫状态改变的临床意义和应用价值。

刘双庆,编译自《Burns Trauma》,2021,9:tkaa040;姚咏明,审校