

·综述·

间充质干细胞及其衍生物治疗痤疮瘢痕的研究进展

李芳¹ 蔡原¹ 邓呈亮²¹遵义医科大学附属医院皮肤科,遵义 563003;²遵义医科大学附属医院烧伤整形科,

遵义 563003

通信作者:邓呈亮,Email:cheliadeng@sina.com

【摘要】 痤疮是一种常见的好发于面部的慢性炎症性皮肤病,愈合后常遗留痤疮瘢痕,导致患者容貌受损和心理障碍。痤疮瘢痕的治疗极为棘手,随着再生医学的发展,干细胞移植成为治疗痤疮瘢痕的新兴疗法。近年来,已有较多的文献报道干细胞及其衍生物可有效拮抗痤疮瘢痕的形成。基于此,该文就有关采用各种间充质干细胞及其衍生物治疗痤疮瘢痕的基础及临床研究作一简要综述,旨在为痤疮瘢痕的干细胞疗法提供理论依据与参考。

【关键词】 间质干细胞; 皮肤; 衍生物; 脂肪移植; 痤疮瘢痕

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81801921);遵义医科大学省部共建协同创新中心项目(科教技厅函[2020]39号)

Research advances on mesenchymal stem cells and their derivatives in the treatment of acne scars

Li Fang¹, Cai Yuan¹, Deng Chengliang²¹Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Corresponding author: Deng Chengliang, Email: cheliadeng@sina.com

【Abstract】 Acne is a common chronic inflammatory disease of the skin that often occurs on the face, and acne scars are often secondary to the healing process of acne, which often leads to impaired appearance and psychological disorders of patients. The current treatment for acne scars is extremely difficult. With the development of regenerative medicine, stem cell transplantation has become a new treatment for acne scars. In recent years, it has been reported that stem cells and their derivatives can effectively antagonize the formation of acne scars. Therefore, this paper briefly reviews the basic and clinical researches on the treatment of acne scars with various mesenchymal stem cells and their derivatives, aiming to provide

theoretical basis and reference for the stem cell therapy of acne scars.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Skin; Derivatives; Fat transplantation; Acne scar

Fund program: Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (81801921); Cooperative Innovation Center Program Jointly Built by Provinces and Departments of Zunyi Medical University (No. 202039)

痤疮瘢痕是寻常痤疮最常见的并发症,好发于面部等皮脂腺丰富的部位,不仅会导致容貌受损,严重影响患者生活质量,还可能导致患者发生心理障碍。目前,痤疮瘢痕的治疗方法包括药物治疗、激光疗法、化学剥脱、组织填充术、微针疗法、外科疗法等,然而,这些方法均有各自的局限性和不良反应^[1]。其中,点阵激光因疗效较好、恢复期较短等优点,已成为痤疮瘢痕的一线治疗手段,但经激光治疗后的痤疮瘢痕在术后易发生疼痛、红斑、水肿、炎症性色素沉着等不良反应^[2]。因此,亟须探索治疗痤疮瘢痕的新方法。间充质干细胞(MSC)是一类起源于中胚层且具有自我复制、自我更新和分化潜能的成体干细胞,可来源于多种组织,包括骨髓、脂肪组织、羊水、脐带血、骨髓、外周血、毛囊等,已被广泛应用于组织再生领域^[3]。MSC分化过程受多种因素调控,在特定条件下,MSC可分化成脂肪细胞、骨细胞、Fb、血管内皮细胞等多种细胞。据报道,Wnt信号通路主要通过Wnt/ β -连环蛋白和Wnt-环磷酸鸟苷/钙离子信号通路调节MSC的增殖、分化,如在一定条件下可通过前述信号通路促进MSC成骨及抑制MSC成脂分化^[4]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路也参与了MSC的分化调控过程,其主要通过BMP-Smad信号通路对MSC的增殖、迁移及分化进行调控^[5]。此外,Hippo、Hedgehogs、Notch、FGF等信号通路也参与了MSC的分化调控^[6]。据报道,微小RNA(miR)也影响MSC的分化,例如miR-17、miR-21和miR-143可促进人MSC和猪MSC向脂肪细胞分化^[7],而miR-217、miR-106a等可促

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210510-00177

本文引用格式:李芳,蔡原,邓呈亮.间充质干细胞及其衍生物治疗痤疮瘢痕的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(6):595-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210510-00177.

Li F, Cai Y, Deng CL. Research advances on mesenchymal stem cells and their derivatives in the treatment of acne scars[J].

Chin J Burns Wounds, 2022, 38(6): 595-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210510-00177.



进人或大鼠 MSC 向成骨细胞分化^[8-9]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、Runx 相关转录因子 2 (RUNX2) 等转录因子在 MSC 的分化中也发挥着重要作用,其中,PPAR γ 可促进 MSC 成脂分化,而上调 RUNX2 可促进小鼠 MSC 成骨分化^[6]。因此, MSC 的分化调控是一个复杂的过程,在多个信号通路、转录因子及 miR 等因素共同调控下维持动态平衡。

MSC 衍生物是指 MSC 分泌的生物活性物质,主要包括多种生长因子、外泌体等,主要存在于条件培养基中,在创面修复和瘢痕防治领域具有类似 MSC 的功能,可替代 MSC 治疗相关疾病。近年来,较多的研究已证实 MSC 通过旁分泌多种细胞因子和外泌体等发挥免疫调节、抗炎、抗纤维化、抗氧化、调节 ECM 重塑等作用,从而拮抗痤疮瘢痕的形成。因此,本文拟对关于采用 MSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的基础及临床研究作一简要综述,旨在为痤疮瘢痕的干细胞疗法提供理论依据与参考。

1 痤疮瘢痕的发病机制

痤疮瘢痕发生于活动性痤疮的愈合过程,可继发于丘疹、脓疱和结节等不同类型的痤疮。痤疮瘢痕发病率高,据报道 95% 的痤疮患者会遗留不同程度的瘢痕,且与痤疮的严重程度呈正相关^[10]。痤疮瘢痕可分为萎缩性痤疮瘢痕、增生性痤疮瘢痕和痤疮瘢痕疙瘩,其中,萎缩性痤疮瘢痕最为常见,可进一步分为冰锥型、箱车型和碾压型。痤疮瘢痕发病机制尚不明确,且不同类型痤疮瘢痕具体发病机制也不同,目前认为其发病多与胶原的合成与分解异常、痤疮丙酸杆菌的感染、免疫反应异常、细胞因子表达失衡、遗传等多种因素相关。在痤疮的愈合过程中,常伴随着基质金属蛋白酶 (MMP) 与金属蛋白酶组织抑制物 (TIMP) 和 TGF- β 的异常表达。在痤疮炎症期, MMP 增多可导致 ECM 增加及胶原纤维降解,从而产生萎缩性痤疮瘢痕^[11]。过度的胶原纤维降解又可以诱导 TGF- β 合成增加,而 TGF- β_1 作为促纤维化启动因子,可通过促进 ECM 沉积和 Fb 增殖等促进增生性痤疮瘢痕的形成^[12]。此外, TGF- β_1 还可与 IL-6 共同增强 Th17 相关的炎症反应,延缓创面愈合,促进瘢痕形成。

痤疮丙酸杆菌的感染也与痤疮瘢痕的形成密切相关,有研究显示痤疮丙酸杆菌可通过产生水解酶和高表达 MMP-1 促进真皮胶原纤维的降解,进而促进萎缩性痤疮瘢痕的形成^[13]。此外,痤疮丙酸杆菌还可通过以下炎症相关途径进一步促进痤疮瘢痕的形成:(1)活化炎症细胞从而促进 TNF、IL 等多种炎症因子的释放;(2)通过 Toll 样受体 2 信号通路诱导原发性免疫,从而刺激 TNF- α 、IL-6、IL-12 等促炎基因的表达;(3)通过促进 Th17/Th1 混合免疫应答等途径促进炎症反应,加重组织损伤^[14]。而炎症环境又可促进 Fb 和内皮细胞合成 MMP,增加 ECM 水解,进而促进萎缩性痤疮瘢痕的形成。Lee 等^[12] 研究也表明在痤疮瘢痕组织中有大量炎症细胞浸润,因此,早期对痤疮瘢痕进行抗炎治疗至关重要。还有研究观察到非特异性免疫反应强的患者更易形成痤疮瘢痕,但具体作用机制尚未阐明。综上,痤疮瘢痕的形

成是多种因素共同作用的结果。

2 MSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的机制

创面的愈合包括炎症期、增生期、重塑期,其中任一环节愈合异常都可导致瘢痕的形成。MSC 外泌体 (MSC-Exo) 是一种含有大量蛋白质、DNA、RNA 等活性物质的细胞外囊泡,因不含细胞、免疫原性低、无致瘤性、可异体移植等优点,备受研究者青睐。据报道, MSC 可通过旁分泌 VEGF、肝细胞生长因子、FGF、TGF、血小板衍生生长因子等多种生长因子,作用于伤口愈合的各个阶段,协同促进组织修复与拮抗瘢痕形成^[15]。在炎症期, MSC-Exo 通过诱导巨噬细胞向抗炎的 M2 表型转化、下调 TNF 等促炎性细胞因子、上调 IL-10 等抗炎细胞因子来减轻炎症反应,从而减轻创面中的纤维化反应,抑制瘢痕形成^[16]。此外,在创面愈合的早期, MSC-Exo 可诱导胶原合成,而创面愈合晚期, MSC-Exo 可抑制胶原蛋白的合成,从而减轻瘢痕的形成^[17]。

在瘢痕增生期, MSC 可通过旁分泌肝细胞生长因子和 VEGF 等血管生成因子直接促进血管生成, MSC 还可通过直接分化成内皮细胞、促进血管内皮细胞的增殖和迁移、调节低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)/VEGF 通路等途径促进血管生成,从而改善瘢痕组织缺氧环境,进而有效改善瘢痕^[17-18]。人 MSC-Exo 可通过促进细胞周期蛋白 1、增殖细胞核抗原、I 型和 III 型胶原基因的表达来促进 Fb 增殖、迁移和胶原合成^[19]。人 MSC-Exo 还可通过刺激胞外信号调节激酶 1/2 促进 KC 的增殖和迁移^[20],进而促进瘢痕组织再上皮化。已知活性氧可促进胶原的沉积,在瘢痕重塑期, MSC 通过抑制中性粒细胞释放活性氧从而调节胶原合成、抑制瘢痕纤维化^[21]。此外, MSC 还可分泌 TIMP,从而抑制 MMP 对胶原的降解,避免萎缩性瘢痕的形成^[22]。MSC-Exo 可通过抑制 TGF- β_2 /Smad2 通路的活性进而抑制肌 Fb 生成,减少肌 Fb 的聚集及胶原的合成,从而减少瘢痕的生成;还可通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路减少 Fb 生成,调节 ECM 重塑,减少瘢痕的形成^[17]。MSC 条件培养基可通过降低 TGF- β_1 等促纤维化基因表达,增强 TGF- β_3 等抗纤维化基因表达,有效抑制纤维化; MSC 条件培养基中的肝细胞生长因子也具有抗纤维化作用,可调节 ECM 重塑及拮抗瘢痕的形成^[23]。综上所述, MSC 及其衍生物可通过发挥抗炎、免疫调控、抗纤维化、促进血管生成等作用拮抗瘢痕的形成。

3 MSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的基础研究

3.1 骨髓 MSC (BMSC) 及其衍生物治疗痤疮瘢痕

BMSC 来源于骨髓,具有自我复制及不断更新能力,且在特定培养条件下可分化为骨细胞、软骨细胞、内皮细胞、脂肪细胞等。较其他成体干细胞而言, BMSC 具有来源丰富,取材较安全、方便等优点,已被广泛应用于临床。研究显示在兔耳增生性瘢痕内注射 BMSC 后,瘢痕体积缩小、颜色变浅、质地变软;组织学分析显示经 BMSC 处理后的瘢痕基底细胞排列整齐, Fb、炎症细胞数明显减少,胶原沉积减少,

且胶原纤维排列更规则;ELISA 检测到 BMSC 处理的实验组瘢痕中 TGF- β_1 、I 型胶原及 III 型胶原的蛋白表达较 PBS 组减少,可能原因为 BMSC 通过下调 TGF- β_1 的表达,减少 I 型胶原和 III 型胶原的合成及 ECM 的沉积,从而拮抗兔耳增生性瘢痕的形成^[24]。此外,Mansilla 等^[25]采用 BMSC 治疗小鼠全层皮肤缺损,结果显示缺损创面完全愈合,且未观察到瘢痕形成。另有研究将人 BMSC 与增生性瘢痕 Fb 和瘢痕疙瘩 Fb 共培养后,观察到 2 种 Fb 的增殖减少,提示 BMSC 抑制了 Fb 纤维化及 ECM 的合成^[26]。上述体内外实验均表明 BMSC 局部移植可促进创面愈合、预防瘢痕形成,其机制可能与 BMSC 旁分泌肝细胞生长因子等抗纤维化细胞因子有关,但仍需进行更深入的研究。

BMSC 条件培养基(BMSC-CM)属于 BMSC 衍生物之一,其制备较为简单,即将 BMSC 在基础培养基中培养至 70%~80% 融合时,更换无血清培养基,继续在体外培养 2~3 d 后,离心、过滤收集到的上清液即为 BMSC-CM。研究显示 BMSC-CM 在体外可抑制人增生性瘢痕 Fb 的增殖、分化及胶原合成,在体内可抑制小鼠瘢痕的形成,其机制可能与 BMSC-CM 中含有抗纤维化生物活性因子有关^[27]。类似地,另有研究观察到 BMSC-CM 可通过减少促纤维化基因和蛋白的表达、抑制 Fb 收缩、调节 ECM 重塑、逆转肌 Fb 活化等抑制兔耳增生性瘢痕形成^[28]。

3.2 羊水 MSC(AF-MSC)及其衍生物治疗痤疮瘢痕

除骨髓外,羊水也是干细胞的重要来源之一。AF-MSC 因具有低免疫原性、无致瘤性、无伦理学限制等优点而备受关注,逐渐被用于再生医学领域。研究报道 AF-MSC 可通过分泌多种细胞因子抑制中性粒细胞迁移、减少促炎性细胞因子的释放,进而发挥抗炎作用,最终促进组织修复、抑制瘢痕形成^[29]。此外,AF-MSC 还可以通过分泌 IL-6、IL-8、VEGF、EGF、TGF- β 等促进 Fb 的增殖、迁移,从而调节 ECM 重塑、抑制瘢痕形成。

3.3 脂肪 MSC(ADSC)及其衍生物治疗痤疮瘢痕

ADSC 是一种来源于脂肪组织的干细胞,具有自我更新和多向分化潜能,因来源丰富、获取简便、低免疫原性、无伦理学争议等多种优势而成为研究热点。已有众多文章报道 ADSC 及其衍生物具有防治各种类型瘢痕的作用。有研究表明,ADSC 主要通过旁分泌肝细胞生长因子、VEGF、血小板衍生生长因子等多种细胞因子调控炎症反应及发挥抗纤维化作用以抑制瘢痕的形成^[17]。Franck 等^[30]向大鼠腹部烧伤模型中注射大鼠 ADSC,术后 14 d 观察到烧伤区域瘢痕面积明显缩小。类似地,有学者将大鼠 ADSC 注射到大鼠背部全层皮肤缺损创面中,结果显示 ADSC 组较正常对照组创面愈合更快,胶原蛋白沉积减少,瘢痕面积明显缩小,且检测到促纤维化因子 α 平滑肌肌动蛋白、TGF- β_1 表达水平均降低^[31]。此外,Yu 等^[32]研究显示,大鼠 ADSC 可通过调节 HIF-1 α /VEGF 通路诱导血管生成,改善鼠瘢痕组织的缺氧环境以改善瘢痕。综上,ADSC 在一定程度上可促进创面愈合,拮抗瘢痕的形成。但由于痤疮瘢痕模型的建立较为困难,且干细胞的有

效制备方式尚未统一,以及其存在伦理及安全性等问题致使目前关于 ADSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的基础研究仍较少。

ADSC 条件培养基(ADSC-CM)主要由 ADSC 的旁分泌成分构成,富含大量细胞因子、外泌体等活性物质,具有改善瘢痕、促进创面愈合、促进皮肤年轻化等作用^[33],其制备过程类似前述 BMSC-CM。有学者将人 ADSC-CM 与瘢痕 Fb 共培养,结果显示经 ADSC-CM 处理后的瘢痕 Fb 增殖指数 Ki-67 蛋白、磷酸化 p38 蛋白及 I、III 型胶原的表达均明显下降,这说明 ADSC-CM 抑制了瘢痕 Fb 的增殖及胶原的合成,推测其可能通过调控 p38 蛋白的磷酸化抑制瘢痕的形成^[34]。此外,有研究者将兔 ADSC-CM 注射到兔耳痤疮瘢痕中,观察到兔耳痤疮瘢痕外观明显改善,组织学检测显示胶原纤维排列更规则,胶原沉积及炎症细胞计数明显减少,且 TNF- α 、IL-1 α 、MMP-2 和角蛋白 16 蛋白表达均降低^[35]。类似地,Zhang 等^[36]研究也观察到,与空白对照组相比,向兔耳创伤模型中注射等剂量的 ADSC 及 ADSC-CM 后,创面中的胶原沉积减少,兔耳增生性瘢痕的形成受到抑制。此外,Guillén 等^[37]观察到人 ADSC-CM 可通过旁分泌作用,在增强抗炎细胞因子释放的同时减少促炎性细胞因子的释放,进而发挥抗炎作用,从而拮抗瘢痕的形成。上述体内外实验均表明,ADSC-CM 可以抑制瘢痕的形成。

以往研究表明,ADSC 来源的外泌体(ADSC-Exo)具有干细胞的关键特性,在修复领域的效果等同于 ADSC。ADSC-Exo 可通过提供多种生长因子发挥抗炎和促愈合效应,促进创面愈合;ADSC-Exo 还可促进 Fb 增殖、迁移及表达 I 型胶原,进而调节 ECM 重塑,抑制瘢痕的形成^[17]。此外,有学者研究显示,ADSC-Exo 可通过促进 Fb 增殖及迁移、血管生成及胶原合成,促进糖尿病小鼠创面的愈合,同时在一定程度上抑制瘢痕的形成,但具体作用机制有待深入研究^[38]。综上,ADSC 及其衍生物在修复重建及瘢痕防治领域具有一定的应用前景。

4 MSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的临床研究

4.1 BMSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕

除基础研究外,也有研究者将 BMSC 应用在了临床上。Ibrahim 等^[39]对 14 例中到重度萎缩性痤疮瘢痕患者进行了瘢痕下注射自体 BMSC 的治疗,与治疗前相比,在第 1 个月末至第 2 个月末就可观察到患者皮肤的水合程度、紧致度和质地方面有明显变化,卡迪夫痤疮残疾指数评分也有明显下降,且在治疗过程中没有发生任何严重不良反应;治疗 6 个月末对瘢痕进行定性和定量评估,结果显示所有痤疮瘢痕均得到明显改善。但该临床研究仅有 14 例痤疮瘢痕患者,尚不能代表全体痤疮瘢痕患者,故无法得出 BMSC 能有效治疗痤疮瘢痕的结论,但 BMSC 在治疗萎缩性痤疮瘢痕方面仍具有广阔的前景。目前 BMSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的临床研究较少、随访时间较短,未来临床推广前需要进行大样本、多中心的随机对照试验证明其长期有效性及安全性。

4.2 AF-MS-CM 及其衍生物治疗痤疮瘢痕

妊娠末期羊水中所含细胞数量少、干细胞的培养成功率低、现有痤疮瘢痕模型的建立及瘢痕评估方法未统一等问题限制了 AF-MS-CM 治疗痤疮瘢痕的临床推广。相较于 AF-MS-CM, AF-MS-CM 的衍生物和 AF-MS-CM 条件培养基 (AF-MS-CM-CM) 含有多种干细胞分泌的细胞因子和趋化因子, 在临床上的应用更为多见。El-Domyati 等^[40]对 10 例萎缩性痤疮瘢痕患者分别进行了 5 次微针联合 AF-MS-CM-CM 的治疗, 将患者一侧面部接受单纯微针治疗作为对照组, 患者另一侧面面部接受微针联合 AF-MS-CM-CM 治疗作为联合组, 每次治疗间隔 2 周, 治疗 1 个月后进行评估, 并进行组织病理学分析。该研究结果显示, 联合组痤疮瘢痕改善程度明显高于对照组; 联合组痤疮瘢痕的胶原纤维和弹力纤维性质也得到了明显改善, 异常弹性纤维明显减少且出现了新合成的排列整齐的弹力纤维。也有学者将自体富血小板血浆 (PRP) 或人 AF-MS-CM-CM 与点阵激光联合治疗痤疮瘢痕, 结果显示与单独使用激光治疗相比, 联合治疗痤疮瘢痕的效果更好, 且 PRP 联合激光治疗效果与 AF-MS-CM-CM 联合激光治疗效果无明显差异, 且无严重不良反应发生^[41]。可见 AF-MS-CM-CM 中的细胞因子可通过微孔浸润到真皮, 从而对痤疮瘢痕的改善及创面修复起积极作用, 在一定程度上缓解痤疮瘢痕。本研究团队认为, 目前相关研究虽无法证实 AF-MS-CM 及其衍生物治疗痤疮瘢痕的长期有效性, 但可考虑将其作为激光或微针治疗痤疮瘢痕的辅助手段。

4.3 ADSC 及其衍生物治疗痤疮瘢痕

ADSC 及其衍生物已不断被用于瘢痕治疗, 但受多种因素限制, 用于治疗痤疮瘢痕的临床研究仍较少。Abou Eitta 等^[42]将自体 ADSC 一次性注射于痤疮瘢痕患者的一侧面部, 对另一侧面面部行 3 次激光治疗, 在治疗 3 个月后进行评估, 结果显示患者两侧面部瘢痕的严重程度、瘢痕面积百分比、皮肤水合程度均有显著改善, 但注射 1 次 ADSC 的疗效等同于接受 3 次激光治疗。由此可见, ADSC 在临床治疗痤疮瘢痕上具有一定潜力。然而, 该研究样本量小, 仅为单中心研究, 且存在干细胞的制备方法、痤疮瘢痕的疗效评估尚未统一等问题, 尽管该研究显示 ADSC 在痤疮瘢痕中有较好的治疗效果, 但要将其广泛应用于临床还有待进一步验证。因此, 对 ADSC 是否能有效治疗痤疮瘢痕仍需持保留态度, 故尚不能得出 ADSC 能有效治疗痤疮瘢痕的结论。

与 ADSC 相比, ADSC-CM 因不含细胞、可异体移植等优势在临床中应用更多。众多研究者相继开展了大量点阵激光联合 ADSC-CM 治疗痤疮瘢痕的临床研究, 结果均表明联合治疗可以显著减少激光治疗后的红斑和色素沉着等不良反应, 且未观察到使用 ADSC-CM 的相关不良反应^[43-46]。有研究者对痤疮瘢痕组 13 例痤疮瘢痕患者和嫩肤组 9 例皮肤老化患者进行了激光联合人 ADSC-CM 的治疗, 并在每次治疗后进行评估, 结果表明较治疗前, 痤疮瘢痕组和嫩肤组患者满意度均显著提高, 痤疮瘢痕明显改善, 且皮肤弹性、水分均明显增加, 皮肤粗糙度、黑色素指数均明显降低; 组织学分

析显示, ADSC-CM 治疗后真皮胶原和弹性蛋白密度增加, 且排列整齐^[44]。2019 年, 一项纳入 15 例痤疮瘢痕患者的临床研究也表明, 人 ADSC-CM 联合点阵激光治疗可使患者痤疮瘢痕及皮肤毛孔至少改善 15.0%, 且红斑也显著减少^[45]。综上所述, ADSC-CM 在一定程度上可改善痤疮瘢痕、促进皮肤年轻化及减轻激光治疗的不良反应。但上述研究存在样本量小、缺乏随机对照、治疗方案和疗效评估标准差异较大等问题, 故临床推广前需要进行大样本、多中心的随机对照研究, 进一步阐明 ADSC 及其衍生物与痤疮瘢痕的关系。此外, ADSC-Exo 也被广泛应用于临床, 研究者将人 ADSC-Exo 与二氧化碳点阵激光联合治疗痤疮瘢痕, 结果表明 ADSC-Exo 可减少激光治疗痤疮瘢痕后的红斑、水肿等不良反应, 且激光治疗后的创面愈合时间缩短, 无严重不良反应发生^[47]。因此, ADSC-Exo 也具有协同激光改善痤疮瘢痕及促进创面愈合的作用。故本研究团队认为作为干细胞衍生生物的 ADSC-CM、ADSC-Exo 因具有的独特优势, 有望成为 ADSC 的替代品。

5 总结与展望

综上所述, 干细胞及其衍生物主要通过旁分泌多种细胞因子和外泌体等生物活性物质发挥抗炎、抗纤维化、调节 ECM 重塑等作用从而改善痤疮瘢痕。然而, 各种干细胞的制备方法、治疗剂量、移植途径、疗效评估尚未统一, 且干细胞的使用仍存在伦理学争议, 使其临床应用受限。而干细胞条件培养基和干细胞外泌体因不含细胞, 易于携带、运输和储存, 可异体移植等优势, 在临床中的限制较少, 近年来的临床应用逐渐增多, 但这 2 种衍生生物的制备过程较为繁琐, 细胞分离及体外培养过程中都可能存在生物学污染的风险, 限制了其临床应用。

因此, 我们需要一种新型干细胞衍生物, 在保证相同治疗效果的同时还可减少生物学污染的风险。脂肪基质胶是通过纯物理方法获取的富含基质血管成分和 ECM 的浓缩脂肪移植, 目前已应用于整形美容和修复重建领域^[48]。脂肪组织萃取液是通过用机械方法去除脂肪组织中的细胞成分和脂质残留物得到的液体组分, 富含大量细胞因子和生长因子等活性物质, 可通过促进血管和脂肪生成, 进而促进创面修复及软组织再生^[49-50]。较 ADSC-CM、ADSC-Exo 而言, 脂肪基质胶和脂肪组织萃取液无须进行细胞分离或体外培养, 制备更为简单, 且不含细胞, 无免疫原性及致癌性等风险, 可用于异体移植, 故更易进行商业推广, 可能成为 ADSC 的替代治疗方案, 有望在组织修复和痤疮瘢痕的治疗中广泛应用, 为痤疮瘢痕患者带来福音。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Taub AF. The treatment of acne scars, a 30-year journey[J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(5): 683-690. DOI: 10.1007/s40257-019-00451-9.
- [2] Xu Y, Deng Y. Ablative fractional CO₂ laser for facial atrophic

- acne scars[J]. *Facial Plast Surg*, 2018, 34(2): 205-219. DOI: 10.1055/s-0037-1606096.
- [3] Zhang C, Chen Y, Fu X. Sweat gland regeneration after burn injury: is stem cell therapy a new hope? [J]. *Cytherapy*, 2015, 17(5):526-535. DOI:10.1016/j.jeyt.2014.10.016.
- [4] Meng Z, Feng G, Hu X, et al. SDF factor-1 α promotes the migration, proliferation, and osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(2): 106-117. DOI: 10.1089/scd.2020.0165.
- [5] Matzelle MM, Shaw AT, Baum R, et al. Inflammation in arthritis induces expression of BMP3, an inhibitor of bone formation[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(5): 379-383. DOI: 10.3109/03009742.2015.1126347.
- [6] 苗丽, 张晨亮, 李欣, 等. 间充质干细胞成骨和成脂分化调控机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2363-2371. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.001.
- [7] An X, Ma K, Zhang Z, et al. miR-17, miR-21, and miR-143 enhance adipogenic differentiation from porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(8):410-416. DOI: 10.1089/dna.2015.3182.
- [8] Dai Z, Jin Y, Zheng J, et al. MiR-217 promotes cell proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs by targeting DKK1 in steroid-associated osteonecrosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1112-1119. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.166.
- [9] Sun MH, Wang WJ, Li Q, et al. Autologous oxygen release nano bionic scaffold composite miR-106a induced BMSCs enhances osteoblast conversion and promotes bone repair through regulating BMP-2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7148-7155. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16246.
- [10] Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(2):363-370. DOI: 10.1038/jid.2010.264.
- [11] Ryu AR, Lee MY. Chlorin e6-mediated photodynamic therapy promotes collagen production and suppresses MMPs expression via modulating AP-1 signaling in P. acnes-stimulated HaCaT cells[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 20: 71-77. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.08.002.
- [12] Lee WJ, Jung HJ, Lim HJ, et al. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(5): 643-646. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04330.x.
- [13] Sato T, Kurihara H, Akimoto N, et al. Augmentation of gene expression and production of promatrix metalloproteinase 2 by propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2): 295-299. DOI: 10.1248/bpb.34.295.
- [14] 张莉, 胡志帮. 痤疮炎症的发生机制研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(34):3. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.34.034.
- [15] Azam M, Ghufuran H, Butt H, et al. Curcumin preconditioning enhances the efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cells to accelerate healing of burn wounds[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9:tkab021[2022-02-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34514007/>. DOI: 10.1093/burnst/ktab021.
- [16] Hu P, Yang Q, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration[J/OL]. *Burns Trauma*, 2019, 7:38[2022-02-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890717/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0178-8.
- [17] Li C, Wei S, Xu Q, et al. Application of ADSCs and their exosomes in scar prevention[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3): 952-967. DOI: 10.1007/s12015-021-10252-5.
- [18] 张静, 易阳艳, 阳水发, 等. 脂肪干细胞来源外泌体对人脐静脉血管内皮细胞增殖、迁移及管样分化的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(10): 1351-1357. DOI: 10.7507/1002-1892.201804016.
- [19] Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32993. DOI: 10.1038/srep32993.
- [20] Kim S, Lee SK, Kim H, et al. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3119. DOI: 10.3390/ijms19103119.
- [21] Peng H, Zhuang Y, Harbeck MC, et al. Serine 1179 phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase increases superoxide generation and alters cofactor regulation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142854. DOI: 10.1371/journal.pone.0142854.
- [22] Lozito TP, Tuan RS. Mesenchymal stem cells inhibit both endogenous and exogenous MMPs via secreted TIMPs[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2):385-396. DOI: 10.1002/jcp.22344.
- [23] Ma J, Yan X, Lin Y, et al. Hepatocyte growth factor secreted from human adipose-derived stem cells inhibits fibrosis in hypertrophic scar fibroblasts[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(7): 558-571. DOI: 10.2174/1566524020666200106095745.
- [24] 管钦. 兔异体骨髓间充质干细胞抑制增生性瘢痕的实验研究[D]. 遵义:遵义医学院, 2014.
- [25] Mansilla E, Marin GH, Sturla F, et al. Human mesenchymal stem cells are tolerated by mice and improve skin and spinal cord injuries[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 292-294. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.01.070.
- [26] 房锋俊. 骨髓间充质干细胞对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩成纤维细胞生物学行为影响的研究[D]. 济南:山东大学, 2016.
- [27] 武艳. 基于骨髓间充质干细胞对微环境的调控作用影响皮肤瘢痕形成的实验研究[D]. 天津:南开大学, 2013.
- [28] Hu CH, Tseng YW, Chiou CY, et al. Bone marrow concentrate-induced mesenchymal stem cell conditioned medium facilitates wound healing and prevents hypertrophic scar formation in a rabbit ear model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):275. DOI: 10.1186/s13287-019-1383-x.
- [29] Gu C, Huang S, Gao D, et al. Angiogenic effect of mesenchymal stem cells as a therapeutic target for enhancing diabetic wound healing[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(2): 88-93. DOI: 10.1177/1534734614534977.
- [30] Franck CL, Senegaglia AC, Leite LMB, et al. Influence of adipose tissue-derived stem cells on the burn wound healing process[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:2340725. DOI: 10.1155/2019/2340725.
- [31] Zonari A, Martins TM, Paula AC, et al. Polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate structures loaded with adipose stem cells promote skin healing with reduced scarring[J]. *Acta Biomater*, 2015, 17:170-181. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.01.043.
- [32] Yu WY, Sun W, Yu DJ, et al. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1 α /VEGF pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1):10-16. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14094.
- [33] Wang X, Ma Y, Gao Z, et al. Human adipose-derived stem cells inhibit bioactivity of keloid fibroblasts[J]. *Stem Cell Res Ther*,

- 2018,9(1):40. DOI: 10.1186/s13287-018-0786-4.
- [34] 胡华婷, 王巧稚, 李静婷, 等. 脂肪来源干细胞培养基对瘢痕成纤维细胞增殖及胶原合成的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3091-3094. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.19.034.
- [35] Shan X, Choi JH, Kim KJ, et al. Adipose stem cells with conditioned media for treatment of acne vulgaris scar[J]. Tissue Eng Regen Med, 2018, 15(1): 49-61. DOI: 10.1007/s13770-017-0105-7.
- [36] Zhang Q, Liu LN, Yong Q, et al. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(1): 145. DOI: 10.1186/s13287-015-0133-y.
- [37] Guillén MI, Platas J, Pérez Del Caz MD, et al. Paracrine anti-inflammatory effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in human monocytes[J]. Front Physiol, 2018, 9:661. DOI: 10.3389/fphys.2018.00661.
- [38] 王江文, 易阳艳, 朱元正, 等. 脂肪干细胞来源外泌体促进糖尿病小鼠创面愈合的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(1): 124-131. DOI: 10.7507/1002-1892.201903058.
- [39] Ibrahim ZA, Eltatawy RA, Ghaly NR, et al. Autologous bone marrow stem cells in atrophic acne scars: a pilot study[J]. J Dermatolog Treat, 2015, 26(3): 260-265. DOI: 10.3109/09546634.2014.946379.
- [40] El-Domyati M, Mofteh NH, Nasif GA, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cell products combined with microneedling for acne scars: a split-face clinical, histological, and histometric study[J/OL]. J Cosmet Dermatol, 2019, (2019-06-07) [2021-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173459/>. DOI: 10.1111/jocd.13039. [published online ahead of print].
- [41] Abdel-Maguid EM, Awad SM, Hassan YS, et al. Efficacy of stem cell-conditioned medium vs. platelet-rich plasma as an adjuvant to ablative fractional CO₂ laser resurfacing for atrophic post-acne scars: a split-face clinical trial[J]. J Dermatolog Treat, 2021, 32(2): 242-249. DOI: 10.1080/09546634.2019.1630701.
- [42] Abou Eitta RS, Ismail AA, Abdelmaksoud RA, et al. Evaluation of autologous adipose-derived stem cells vs. fractional carbon dioxide laser in the treatment of post acne scars: a split-face study [J]. Int J Dermatol, 2019, 58(10): 1212-1222. DOI: 10.1111/ijd.14567.
- [43] Zhou BR, Xu Y, Guo SL, et al. The effect of conditioned media of adipose-derived stem cells on wound healing after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:519126. DOI: 10.1155/2013/519126.
- [44] Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation[J]. J Cosmet Laser Ther, 2016, 18(3): 138-148. DOI: 10.3109/14764172.2015.1114638.
- [45] Park CS, Park JH, Kim CR, et al. Objective analysis of volume restoration in atrophic acne scars and skin pores: a split study using human stem cell-conditioned media[J]. J Dermatolog Treat, 2021, 32(1): 73-77. DOI: 10.1080/09546634.2019.1628915.
- [46] Azzam OA, Atta AT, Sobhi RM, et al. Fractional CO₂ laser treatment vs autologous fat transfer in the treatment of acne scars: a comparative study[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(1): e7-e13.
- [47] Kwon HH, Yang SH, Lee J, et al. Combination treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosomes and fractional CO₂ laser for acne scars: a 12-week prospective, double-blind, randomized, split-face study[J]. Acta Derm Venereol, 2020, 100(18):adv00310. DOI: 10.2340/00015555-3666.
- [48] Deng C, Wang L, Feng J, et al. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: a STROBE-compliant study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(32): e11667. DOI: 10.1097/MD.00000000000011667.
- [49] Yu Z, Cai Y, Deng M, et al. Fat extract promotes angiogenesis in a murine model of limb ischemia: a novel cell-free therapeutic strategy[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 294. DOI: 10.1186/s13287-018-1014-y.
- [50] Cai Y, Li J, Jia C, et al. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 312. DOI: 10.1186/s13287-020-01831-3.

(收稿日期: 2021-05-10)

《中华烧伤与创面修复杂志》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