

基于干细胞的组织工程修复材料促进体表慢性难愈合创面愈合的研究进展

彭雨¹ 孟浩¹ 李品学² 姜玉峰³ 付小兵^{1,2}

¹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;²南开大学医学院,天津 300071;³解放军战略支援部队特色医学中心创面修复整形科,北京 100005

通信作者:姜玉峰,Email:fisherman306@qq.com;付小兵,Email:fuxiaobing@vip.sina.com

【摘要】 体表慢性难愈合创面的修复是一个复杂的医学问题,涉及创面愈合的各个阶段。近年来干细胞及组织工程为修复慢性难愈合创面带来了希望。干细胞具有良好的再生能力和旁分泌作用;多种组织工程策略有修复体表慢性难愈合创面的潜力,还可以提高干细胞的递送效率。该文对慢性难愈合创面的病理特征、用于修复慢性难愈合创面的干细胞、基于干细胞的组织工程创面修复策略等进行综述。

【关键词】 干细胞; 组织工程; 再生医学; 慢性创面; 创面修复

基金项目:海南岛(南中国海)重要战略区域紧急医学救援体系建设规划(2022-XZ-11)

Research advances of stem cell-based tissue engineering repair materials in promoting the healing of chronic refractory wounds on the body surface

Peng Yu¹, Meng Hao¹, Li Pinxue², Jiang Yufeng³, Fu Xiaobing^{1,2}

¹Research Center for Wound Repair and Tissue Regeneration, Medical Innovation Research Department, the PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ²School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China; ³Department for Wound Repair and Plastic Surgery, PLA Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100005, China

Corresponding authors: Jiang Yufeng, Email: fisherman306@qq.com; Fu Xiaobing, Email: fuxiaobing@vip.sina.com

【Abstract】 Repairing chronic refractory wounds on the body surface is a complex medical problem involving all stages of wound healing. In recent years, stem

cells (SCs) and tissue engineering (TE) have brought hope for repairing chronic refractory wounds. SCs have excellent regenerative and paracrine effects; various TE strategies have the potential to repair chronic refractory wounds on the body surface and also improve the delivery efficiency of SCs. This article reviews the pathological characteristics of chronic refractory wounds, SCs used to repair chronic refractory wounds, and SC-based TE wound repair strategies.

【Key words】 Stem cells; Tissue engineering; Regenerative medicine; Chronic wound; Wound repair

Fund program: Construction Planning of Emergency Medical Rescue System in Important Strategic Regions of Hainan Island (South China Sea) in China (2022-XZ-11)

体表慢性难愈合创面(下文简称慢性创面)在临床上指治疗1个月未能愈合也没有愈合倾向的创面,而国际创伤愈合协会定义慢性创面为无法通过正常、有序、及时的修复过程达到解剖和功能完整状态的创面。慢性创面会严重影响患者的生活质量,并且因需要反复治疗而增加医疗费用。慢性创面的修复是一个古老而复杂的医学问题,随着近几十年来中国医疗水平和技术的提高,在慢性创面修复方面取得了很多成果,同时也挖掘出了一些未来治疗慢性创面的关键点和潜在方法^[1]。目前针对慢性创面的传统治疗方法有清创、皮瓣移植、截肢、VSD、医用敷料外敷等。除此之外,近年来多种创新策略为提高慢性创面的愈合质量提供了支持,其中干细胞作为组织修复和再生的重要内容,是新型疗法最有希望的来源细胞^[2]。干细胞良好的再生潜力和分泌多种促再生因子的能力有利于慢性创面的愈合,有助

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220407-00126

本文引用格式:彭雨,孟浩,李品学,等.基于干细胞的组织工程修复材料促进体表慢性难愈合创面愈合的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(3):290-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220407-00126.

Peng Y, Meng H, Li PX, et al. Research advances of stem cell-based tissue engineering repair materials in promoting the healing of chronic refractory wounds on the body surface[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(3): 290-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220407-00126.



于血管生成,还可以预防挛缩和瘢痕形成,也为再生皮肤及其附属器提供了可能。组织工程技术中多种生物材料具有良好的物理化学性质,可以为创面愈合提供合适的微环境,还可以提高干细胞和多种促愈合因子的递送效率,为慢性创面的修复指明一条新的道路。本文将从慢性创面的病理特征、用于修复慢性创面的干细胞、基于干细胞的组织工程创面修复策略等角度入手,综合阐述干细胞与组织工程治疗慢性创面的研究进展。

1 慢性创面的发病机制和愈合过程

在自然界,某些两栖动物在受伤后甚至可以完美修复断掉的四肢,对于人类来说,完美的创面修复也常常发生在胎儿时期,这些都提示着干细胞在创面修复中的巨大作用和潜力。在健康成人中,创面的愈合是正常有序的生理过程,但由于某些外部因素或慢性病的影响,创面表现出延迟愈合的倾向,甚至变成慢性创面。按照损伤部位和原因,可大致将慢性创面分为4类:压疮(压力性溃疡)、糖尿病性溃疡、静脉性溃疡和动脉供血不足性溃疡,其中糖尿病性溃疡的发病率最高^[3,4]。

创面愈合是发生在人体各个器官和组织中的动态过程,涉及多种细胞和各类因子,大致可分为4个阶段:止血、炎症、增殖和重塑,任何阶段的异常都会导致创面变成慢性、难愈合的创面^[5]。由基础疾病和感染导致的慢性持续性炎症是大多数慢性创面形成的原因^[6-7]。在创面正常愈合的炎症阶段,巨噬细胞从促炎型转变为抗炎型是愈合的关键;而在慢性创面中,巨噬细胞的功能和表型转换更难发生,募集的巨噬细胞更趋向于促进炎症,并且巨噬细胞的自噬作用也会增加。此外,慢性创面通常被大量炎症细胞,尤其是嗜中性粒细胞浸润,并且这些细胞在表型上与正常急性创面中的该类细胞有显著不同^[8]。在创面正常愈合的增殖阶段,干细胞分泌和表达生长因子和其受体促进肉芽组织增生和修复细胞增殖,而在慢性创面中 VEGF 及其受体表达明显下降^[9]。从静脉性溃疡的组织学上可以看出,慢性创面的肉芽组织是有缺陷的,肉芽组织被纤维蛋白包裹的血管取代^[6]。在创面正常愈合的重塑阶段,缺氧会诱导血管生成,促进创面愈合;但在慢性创面中,缺乏对缺氧条件产生反应的缺氧诱导因子 1(HIF-1),血管生成的过程受阻,创面最终表现为延迟愈合。除此之外,慢性创面愈合过程还受 ECM 的影响,而基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和活性氧常呈现超高的表达。MMP-9 和活性氧的增加会降低纤维连接蛋白和 ECM 的表达,减少胶原蛋白的合成,损害细胞迁移,而被降解的蛋白片段会进一步加重组织损伤、白细胞浸润和持续的炎症反应^[10]。

2 干细胞促进慢性创面修复的科学前沿

干细胞被定义为具有分化成不同特殊细胞类型和自我更新能力的未分化细胞。干细胞主要通过释放具有旁分泌效应的生物分子加速创面愈合、增强上皮再生和促进血管

生成,已被成功用于治疗急慢性创面以及瘢痕管理^[11]。在创伤环境中,干细胞提供了较为持久的生物分子来源,例如生长因子和细胞因子,同时干细胞可依靠自身的分化实现组织的再生^[12-13]。因此,应用干细胞可能比使用单一的生物扩散因子更有优势。目前,干细胞可以通过静脉注射和直接作用于创面等方式实现全身和局部递送^[14]。用于修复慢性创面的干细胞包括胚胎干细胞(ESC)、诱导多能干细胞(iPSC)和间充质干细胞(MSC)等。

ESC 于 1981 年首次从小鼠胚囊的内细胞团中被成功构建,人 ESC(hESC)于 1998 年首次从人类胚泡的内细胞团中被成功构建。hESC 具有无限增殖(自我更新)和多能分化的能力,一经问世就被认为是最适合再生医学的细胞,但由于获取过程需要破坏胚胎,其临床应用一直面临着伦理和法律问题^[15]。有学者利用 hESC 可以分化成功能齐全的基底 KC 的特性,成功构建了多层次表皮^[16],有望为烧伤或其他慢性创面患者提供自体移植的临时皮肤替代品。

iPSC 是体外诱导的源于人成体细胞的多能干细胞,避免了 hESC 的伦理限制和免疫排斥,同时保留了 hESC 的增殖和多能分化的能力。iPSC 目前在三维器官打印、创面愈合和血管生成等多个方面都展示出较大的潜力,可以说 iPSC 代表了最有潜力用于再生医学慢性创面修复的多能干细胞群。体细胞可在体外被诱导表达 4 种转录因子而重新编程回胚胎状态,这些被诱导的细胞在形态、增殖潜力、基因表达模式、多能性和端粒酶活性方面与 ESC 非常相似。在慢性创面修复过程中,iPSC 衍生的终末分化细胞可以通过直接细胞作用和旁分泌作用提高创面愈合的质量^[16]。Gerami-Naini 等^[17]成功将糖尿病足溃疡创面衍生的 Fb 系编程为 iPSC,并使 iPSC 进一步分化为 Fb。有学者给糖尿病多发性神经疾病小鼠移植了从小鼠 iPSC 分化而来的神经脊样细胞,结果显示小鼠的神经和血管功能得到改善。这些研究都展示了 iPSC 未来治疗慢性创面的潜力^[18]。

成体干细胞具有自我更新、自我复制和多能分化的能力,其主要作用是维持组织的稳态,在创面愈合过程中,可以被激活以增殖和分化为所需类型的细胞。相较于 ESC 和 iPSC,成体干细胞减少了致癌风险。在各种类型的成体干细胞中,MSC 是最受关注的可改善慢性创面愈合质量的成体干细胞^[19]。MSC 是多能基质细胞,可被从不同部位(骨髓、脂肪组织、羊水、真皮)提取,可以分化为间充质组织谱系。MSC 具有较好的再生能力、多能分化潜力和迁移能力,并且其衍生物(如外泌体)也具有相似的治疗潜力。MSC 在慢性创面愈合的各个阶段都有微观的病理治疗作用,包括促进凝血、抗炎、增殖和迁移以覆盖和填充创面、抗纤维化等作用^[20]。有学者尝试应用含有丰富的胎盘 MSC 的冷冻保存的胎盘组织治疗腿部静脉性溃疡,观察到胎盘 MSC 可以刺激组织再生和修复,改善这种慢性创面的愈合质量;该研究还显示,脂肪干细胞(ASC)主要依靠分泌因子和旁分泌作用来促进创面愈合^[21]。ASC 具有高度可及性和微创获取性,并且在伦理和法律上也无限制。有学者观察到,ASC 片

(细胞片技术)与人造皮肤的异基因移植可以加速 2 型糖尿病大鼠创面愈合^[22]。已经有学者用 ASC 治疗犬急性创面,结果显示 ASC 治疗组创面的收缩比和再上皮化百分比均较空白对照组上升;临床试验也证明,搭载了 ASC 的细胞支架复合物可以加速非缺血性糖尿病足溃疡愈合的进程,证明 ASC 对于治疗慢性创面是有效且安全的^[23]。骨髓 MSC (BMSC)是细胞治疗和工程化最常用的干细胞,也是修复慢性创面的杰出候选细胞,其定向分化及旁分泌的功能可被用于提高慢性创面愈合质量。同时 BMSC 没有免疫限制,不会刺激同种异体反应,应用 BMSC 治疗慢性创面是一种较为安全的干细胞疗法^[24]。有学者在动物实验中观察到 BMSC 可以通过旁分泌作用增强细胞迁移、血管生成和创面再上皮化能力,从而加速创面愈合^[25]。有学者观察到,将同种异体 BMSC 接种在胶原蛋白支架上,可以通过增加创面中的血管生成来改善糖尿病兔耳溃疡创面的愈合质量^[26]。多项临床试验显示,BMSC 自体移植可以显著改善糖尿病足溃疡创面愈合的质量,表现为患者创面面积减少、静息痛减少、无痛跛行距离增加、血管生成增加和截肢率降低^[27]。在干细胞群中,脐带间充质干细胞(UC-MSC)与 BMSC 具有相似的特性(Fb 形态、典型的免疫表型标志物和多能分化潜能),但 UC-MSC 相较 BMSC 的优点是更加安全、倍增时间短、易于收集且具有较低的免疫原性^[28]。人 UC-MSC (hUC-MSC)可以促进上皮再生和肉芽组织形成,显著增强血管形成,并减少细胞凋亡,还可增加生长因子(如 VEGF、碱性 FGF 和肝细胞生长因子)的分泌和抗炎因子(如 IL-10)的产生,起到抗炎作用^[29]。有学者通过股静脉给糖尿病大鼠创面模型移植 hUC-MSC 并观察创面愈合质量,结果显示 hUC-MSC 具有迁移和定位到创面组织的能力,与空白对照组相比,hUC-MSC 治疗组溃疡面积明显缩小,愈合质量明显升高。

皮肤器官具有良好的可及性,常常作为基因治疗的靶器官,用于特殊创面的定制干细胞可能是未来的研究热点。在离体基因治疗中,可在体外培养条件下借助基因治疗手段对干细胞表型进行矫正。有学者用表达 LAMB3 互补 DNA(编码 LAM5-β3)的逆转录病毒载体转染 LAM5-β3 缺陷型交界型大疱性表皮松解症患者的表皮干细胞,并用转染后表皮干细胞制备表皮移植物,应用该移植物后该患者再生了稳定的黏附表皮^[30]。还有学者用携带人 VEGF165 基因和人 BD3 基因的质粒转染大鼠 BMSC,然后将转染后的细胞注射到大鼠全层皮肤缺损联合辐射损伤创面中,结果表明受细胞治疗大鼠的创面愈合时间较无细胞注射大鼠明显缩短,同时也有更好的肉芽组织形成、皮肤附件再生和胶原蛋白沉积能力^[31]。这种用于定制化基因治疗的干细胞为特殊难治性创面的修复提供了新的参考方向。

3 基于干细胞的组织工程创面修复策略

多种干细胞在促进慢性创面愈合上已经展现了巨大的潜力,通过静脉注射和局部直接递送等途径可以将干细胞

递送到慢性创面周围。由于全身静脉注射给药时干细胞的归巢和致瘤问题的难控性,该途径对于皮肤创面的修复有较高风险。局部直接递送干细胞,由于移植效率低、细胞在创面表层的滞留、潜在的致瘤风险和高免疫原性,潜力似乎有限。传统创面敷料已经成为慢性创面的常规治疗材料,但不能达到理想的修复慢性创面的效果,层出不穷的新型敷料更好地提升了创面修复质量。理想的创面敷料应该为创面愈合提供湿润的创面环境,预防继发感染,吸收创面渗出物并促进组织再生^[32]。目前经美国食品药品监督管理局批准用于皮肤创面的新型敷料有 4 种,包括 2 种皮肤替代品、生物组织工程皮肤和重组人血小板衍生生长因子^[33]。组织工程技术是指基于生物材料的支架、种子细胞和生物活性分子来设计仿生组织样结构,将其植入体内来修复损伤的组织并恢复其功能。在创面中没有载体支撑的干细胞存活时间很短,需要选择合适的载体促进干细胞的存活、迁移并增加创面收缩。有潜力作为干细胞递送载体的组织工程材料层出不穷,包括膜、水凝胶、纳米材料等。这些新型材料具有优异的物理和化学性质,不仅可改善慢性创面愈合环境,提高慢性创面修复质量,还可以作为良好的递送载体提高渗透效率,让干细胞技术发挥更高的修复水平^[34]。

利用组织工程技术所设计的生物支架一般由一种中心聚合物组成,具有多孔的结构和可生物降解性,用作种子细胞、药物、基因等物质的载体可以很好地提高递送的效率,具有三维结构的支架用于皮肤组织工程可以促进创面愈合,为皮肤提供张力和支撑,是理想的修复慢性创面的新型策略。有团队用血液来源的 MSC(称为 MenSC)结合双侧羊膜/纳米纤维丝素蛋白支架修复慢性创面,观察到由羊膜和丝素蛋白组成的双层支架可诱导 MenSC 分化为 KC, MenSC 表现出明显的再生、免疫抑制作用和免疫调节活性,这种新型复合支架材料有效刺激了皮肤再生,证明了其在慢性创面上应用能提高创面的愈合质量^[35]。

膜被认为是一种能有效促进创面愈合的潜在支架,通常由 1 种或多种不同的生物聚合物组合而成的薄而透明的胶粘剂片组成^[36]。膜可以适当地透过水蒸气和其他气体,同时阻隔细菌和液体。这种模式有利于防止创面水分的流失及微生物入侵。作为临床上常规使用的创面敷料,膜生产成本低,能在短时间内被大量生产。此外,通过选择适当的功能化生物材料制备膜,可以很容易使膜具备所需的生物黏附性能。然而,膜也存在着一定的问题,即不具备足够的膨胀性,使得创面部位可能因积聚过多的渗出物而感染,因此,临床上常在膜中添加抗感染药物从而在一定程度上减轻其限制^[37]。有学者通过在缺氧或常氧条件下在 ADM 膜上培养 ASC 来制备 2 种组织工程敷料膜,体外实验结果表明在缺氧条件下培养的 ASC 能分泌更多的 VEGF-A,其培养基在促进人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖、迁移和管状形成方面表现出更好的特性;体内实验结果表明,低氧培养模式可以延长慢性溃疡部位 ASC/ADM 膜复合物中的细胞存活时间,从而改善血管生成,抑制炎症,增加 ECM 重

塑,最终加速糖尿病足溃疡闭合^[38]。

水凝胶是一种新型的生物材料,是组织工程再生领域的一种优秀材料,具有高含水量并且和 ECM 理化性质相似,被广泛应用于皮肤组织修复,通过水凝胶来递送干细胞是当前修复慢性创面的最优选择。各种聚合物水凝胶作为载体具有多重优势:可以自适应贴合创面的形状,吸收少量创面渗液,对于干燥的创面还可以保持湿润的环境、减低创面温度减轻疼痛,并且在限制细菌入侵的同时允许气体和水的渗透^[39]。用于水凝胶合成的聚合物的特性会影响水凝胶整体的结构和作用,有学者利用支链淀粉的强抗氧化能力设计了支链淀粉水凝胶,这种基于聚合物支链淀粉的仿生水凝胶系统可提高 MSC 在高氧化应激环境中的存活率^[40]。这项研究表明支链淀粉水凝胶有着显著的抗氧化活性,使 MSC 免受氧化损伤,有助于干细胞在慢性创面上的存活。还有学者探索了 ASC 在基于支链淀粉-胶原蛋白水凝胶生物支架上的疗效,结果显示水凝胶递送提高了 ASC 的存活率,并且可以加速创面闭合,增加血管分布^[41]。

纳米药物是由多种有机或无机材料制成的颗粒,尺寸为 10~1 000 nm,已经被开发用于多种疾病的治疗。在慢性创面中,感染是影响愈合的主要因素,纳米药物可以有效改善后抗生素时代创面感染,还能促进皮肤再生^[42]。将干细胞技术和纳米材料结合开辟了新的视野,很多优秀的纳米材料自身的生物特性就有修复慢性创面的潜力,除此之外还可以作为载体递送细胞因子、药物、生物制剂等^[43]。脂质体是一种球形囊泡,具有纳米级结构,同时具有亲脂性和亲水性,一般可被用来封装生物制品,同时也是一种释放系统,释放周期可达几周,通常被用来治疗癌症。在治疗慢性创面上,纳米材料还有很大的发挥空间,有学者用碳纳米点装饰的 ADM 水凝胶来递送人羊膜衍生干细胞,在糖尿病慢性创面模型中展示出治愈能力;与纳米技术和组织工程技术结合的人羊膜衍生干细胞还可刺激早期血管生成、胶原蛋白沉积,加速创面闭合,促进创面完全再上皮化^[44]。

尽管皮肤具有高度复杂的结构,生物打印技术仍是最可靠和方便的具有准确打印输出和模拟天然皮肤组织功能的手段^[45]。近年来,随着技术的进步,活细胞和生物材料的直接打印为三维组织工程和再生医学开辟了新的可能性,三维生物支架的最终产物通常是水凝胶。此外,生物墨水的特性,包括打印分辨率、凝胶性、黏弹性、机械性能和生物相容性必须符合一定的标准,以维持生物打印材料中的细胞生存能力^[46]。同时也需要考虑到细胞与生物墨水成分的相互作用^[47]。还有学者设计了具有孔结构和各向异性机械特性的三维打印医用级聚己内酯(mPCL)敷料,该敷料有利于皮肤创面愈合并减少瘢痕。在全层皮肤缺损大鼠创面中植入含人牙龈 MSC 的 mPCL 敷料可使创面闭合更快,并且减少了创面中的瘢痕形成^[48]。

4 总结与展望

体表慢性创面的修复一直是医学界较为棘手的问题,

不仅给医疗保障带来负担,更增加患者的痛苦,且任何疾病都可能导致创面从急性创面发展为慢性创面。目前有多种方法可被用来治疗慢性创面,其中干细胞及组织工程已成为修复慢性创面的最有希望的疗法。多种类型的干细胞在修复慢性创面上展示出优秀的潜力。多种组织工程策略,包括膜、水凝胶、纳米材料和生物打印技术等,在促进慢性创面修复和干细胞递送上也发挥着重要的作用。将干细胞和多种组织工程新型材料结合提高了干细胞的修复水平,改善了慢性创面的修复效率和质量,产生了多种优秀的修复慢性创面的策略,也是未来组织工程修复的潜在研究点。

然而值得一提的是,临床应用干细胞修复慢性创面的致瘤性和安全性还有待进一步研究,需要更多的临床数据支持。我国在研究和应用干细胞及组织工程上也有待完善的地方,所面临的问题主要包括创新性不足、体系不够完整、关键技术难以突破、临床转化应用不够及时、监管和政策法规不够完善。未来需要进一步制定政策鼓励创新并与循证监管科学结合完善相关法规,促进干细胞及组织工程疗法尽快投入临床,在保证安全的前提下有效修复慢性创面,提高慢性创面的愈合质量,造福更多患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 付小兵. 中国组织修复与再生医学健康发展的思考与实践[J]. 中华创伤杂志, 2021, 37(7):580-585. DOI: 10.3760/cmaj.cn501098-20210525-00319.
- [2] Huang S, Fu X. Stem cell therapies and regenerative medicine in China[J]. Sci China Life Sci, 2014, 57(2):157-161. DOI: 10.1007/s11427-014-4608-3.
- [3] 姜玉峰,付小兵,陆树良,等. 中国人群体表慢性难愈合创面病原微生物学特征分析[J]. 感染、炎症、修复, 2011, 12(3):134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2011.03.003.
- [4] Ding X, Tang Q, Xu Z, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10:tkac014[2022-04-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35611318/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac014.
- [5] Ding YW, Wang ZY, Ren ZW, et al. Advances in modified hyaluronic acid-based hydrogels for skin wound healing[J]. Biomater Sci, 2022, 10(13):3393-3409. DOI: 10.1039/d2bm00397j.
- [6] Schilrreff P, Alexiev U. Chronic inflammation in non-healing skin wounds and promising natural bioactive compounds treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4928. DOI: 10.3390/ijms23094928.
- [7] Wei X, Li M, Zheng Z, et al. Senescence in chronic wounds and potential targeted therapies[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10:tkab045[2022-04-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187179/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab045.
- [8] Przekora A. A concise review on tissue engineered artificial skin grafts for chronic wound treatment: can we reconstruct functional skin tissue in vitro? [J]. Cells, 2020, 9(7):1622. DOI: 10.3390/cells9071622.
- [9] 王莹,代彦丽,朴金龙,等. 炎症因子、生长因子以及凋亡因子在压疮慢性难愈合创面中的表达及作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(2):181-184, 188. DOI: 10.12047/j.

- cjap.5425.2017.046.
- [10] Chang M, Nguyen TT. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5): 1080-1093. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00864.
- [11] Berthiaume F, Hsia HC. Regenerative approaches for chronic wounds[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2022, 24:61-83. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-010220-113008.
- [12] Maranda EL, Rodriguez-Menocal L, Badiavas EV. Role of mesenchymal stem cells in dermal repair in burns and diabetic wounds[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(1): 61-70. DOI: 10.2174/1574888x11666160714115926.
- [13] Golchin A, Shams F, Basiri A, et al. Combination therapy of stem cell-derived exosomes and biomaterials in the wound healing[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6): 1892-1911. DOI: 10.1007/s12015-021-10309-5.
- [14] García-Varela L, Vázquez García D, Aguiar P, et al. Head-to-head comparison of (R)- [¹¹C]verapamil and [¹⁸F] MC225 in non-human primates, tracers for measuring P-glycoprotein function[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4307-4317. DOI: 10.1007/s00259-021-05411-2.
- [15] Wickman A. Best practices in engagement and research to practice[J]. *J Agromedicine*, 2021, 26(1): 73-74. DOI: 10.1080/1059924X.2021.1849514.
- [16] Gorecka J, Kostiuk V, Fereydooni A, et al. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):87. DOI: 10.1186/s13287-019-1185-1.
- [17] Gerami-Naini B, Smith A, Maione AG, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from diabetic foot ulcer fibroblasts using a nonintegrative Sendai virus[J]. *Cell Reprogram*, 2016, 18(4):214-223. DOI: 10.1089/cell.2015.0087.
- [18] Gurusamy N, Alsayari A, Rajasingh S, et al. Adult stem cells for regenerative therapy[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 160:1-22. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.009.
- [19] Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(7):1729. DOI: 10.3390/cells10071729.
- [20] Akasaka Y. The role of mesenchymal stromal cells in tissue repair and fibrosis[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(11):561-574. DOI: 10.1089/wound.2021.0037.
- [21] Langer R, Vacanti J. Advances in tissue engineering[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(1):8-12. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.022.
- [22] Kocan B, Maziarz A, Tabarkiewicz J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1653254. DOI: 10.1155/2017/1653254.
- [23] Enciso N, Avedillo L, Fermín ML, et al. Cutaneous wound healing: canine allogeneic ASC therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):261. DOI: 10.1186/s13287-020-01778-5.
- [24] Fu X, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784. DOI: 10.3390/cells8080784.
- [25] Cao Y, Gang X, Sun C, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 9328347. DOI: 10.1155/2017/9328347.
- [26] Yan G, Xu X, Zhang W, et al. Preparation and electrochemical performance of P⁵⁺-doped Li₄Ti₅O₁₂ as anode material for lithium-ion batteries[J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(20): 205402. DOI: 10.1088/1361-6528/ab7047.
- [27] Hua J, Gong J, Meng H, et al. Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix: proliferation and multilineage differentiation as compared to mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and bone marrow[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 38(2):198-210. DOI: 10.1002/cbin.10188.
- [28] Mahmood R, Choudhery MS, Mehmood A, et al. In vitro differentiation potential of human placenta derived cells into skin cells[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015:841062. DOI: 10.1155/2015/841062.
- [29] Uchida K, Ohkubo T, Utsuno F, et al. Modified Li₇P₃S₁₁ glass-ceramic electrolyte and its characterization[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(31): 37071-37081. DOI: 10.1021/acsami.1c08507.
- [30] Liu L, Yu Y, Hou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88348. DOI: 10.1371/journal.pone.0088348.
- [31] Sharma P, Kumar A, Dey AD, et al. Stem cells and growth factors-based delivery approaches for chronic wound repair and regeneration: a promise to heal from within[J]. *Life Sci*, 2021, 268: 118932. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.11.8932.
- [32] Tang X, Qin H, Gu X, et al. China's landscape in regenerative medicine[J]. *Biomaterials*, 2017, 124:78-94. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.044.
- [33] Mirzadegan E, Golshahi H, Kazemnejad S. Current evidence on immunological and regenerative effects of menstrual blood stem cells seeded on scaffold consisting of amniotic membrane and silk fibroin in chronic wound[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106595. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106595.
- [34] Ali Zahid A, Chakraborty A, Shamiya Y, et al. Leveraging the advancements in functional biomaterials and scaffold fabrication technologies for chronic wound healing applications[J]. *Mater Horiz*, 2022, 9(7): 1850-1865. DOI: 10.1039/d2mh00115b.
- [35] Arthe R, Arivuoli D, Ravi V. Preparation and characterization of bioactive silk fibroin/paramylon blend films for chronic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 1324-1331. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.1.010.
- [36] Zhou W, Zhao X, Shi X, et al. Constructing tissue-engineered dressing membranes with adipose-derived stem cells and acellular dermal matrix for diabetic wound healing: a comparative study of hypoxia- or normoxia-culture modes [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 2976185. DOI: 10.1155/2022/2976185.
- [37] Garg RK, Rennert RC, Duscher D, et al. Capillary force seeding of hydrogels for adipose-derived stem cell delivery in wounds[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(9): 1079-1089. DOI: 10.5966/sctm.2014-0007.
- [38] Mofazzal Jahromi MA, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri SM, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: preventing infection and facilitating wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 33-64. DOI: 10.1016/j.addr.2017.08.001.
- [39] Salvo J, Sandoval C. Role of copper nanoparticles in wound

- healing for chronic wounds: literature review[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10:tkab047[2022-04-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071652/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab047.
- [40] Blanco-Fernandez B, Castaño O, Mateos-Timoneda MÁ, et al. Nanotechnology approaches in chronic wound healing[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2021, 10(5):234-256. DOI: 10.1089/wound.2019.1094.
- [41] Li M, Du C, Guo N, et al. Composition design and medical application of liposomes[J]. Eur J Med Chem, 2019, 164: 640-653. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.007.
- [42] Chen G. Journal of Materials Chemistry B and Biomaterials Science Editor's choice web collection: "Recent advances in microfluidics"[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(17):3606-3607. DOI: 10.1039/d1tb90057a.
- [43] Correia Carreira S, Begum R, Perriman AW. 3D bioprinting: the emergence of programmable biodesign[J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(15):e1900554. DOI: 10.1002/adhm.20190554.
- [44] Moghaddam AS, Khonakdar HA, Arjmand M, et al. Review of bioprinting in regenerative medicine: naturally derived bioinks and stem cells[J]. ACS Appl Bio Mater, 2021, 4(5): 4049-4070. DOI: 10.1021/acsbm.1c00219.
- [45] Zhou F, Hong Y, Liang R, et al. Rapid printing of bio-inspired 3D tissue constructs for skin regeneration[J]. Biomaterials, 2020, 258: 120287. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.12.0287.
- [46] Hospodiuk M, Dey M, Sosnoski D, et al. The bioink: a comprehensive review on bioprintable materials[J]. Biotechnol Adv, 2017, 35(2): 217-239. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.12.006.
- [47] Desanlis A, Albouy M, Rousselle P, et al. Validation of an implantable bioink using mechanical extraction of human skin cells: first steps to a 3D bioprinting treatment of deep second degree burn[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2021, 15(1):37-48. DOI: 10.1002/term.3148.
- [48] Shafiee A, Cavalcanti AS, Saidy NT, et al. Convergence of 3D printed biomimetic wound dressings and adult stem cell therapy[J]. Biomaterials, 2021, 268: 120558. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120558.

(收稿日期: 2022-04-07)

脂肪干细胞外泌体在皮肤瘢痕形成中的作用研究进展

王刘欣¹ 李云鹏² 吴思默² 张浚睿² 孔亮² 陆斌² 刘富伟² 李治冶²

¹空军军医大学基础医学院, 西安 710032; ²空军军医大学第三附属医院颌面外科, 军事口腔医学国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 西安 710032

通信作者: 李治冶, Email: verylzy@163.com

【摘要】 脂肪干细胞外泌体是脂肪干细胞分泌的亚细胞结构, 是一种可以运输多种细胞成分并通过旁分泌作用于靶细胞的纳米级膜囊泡, 在细胞间的物质交换及信息交流中起着重要作用。瘢痕愈合是皮肤组织损伤后最常见的愈合方式, 病理性瘢痕不仅会造成运动功能障碍, 还会导致畸形, 影响患者外观, 给患者带来生活及精神上的压力。近年来, 许多研究表明脂肪干细胞外泌体内含有多种生物活性分子, 这些分子通过影响成纤维细胞的增殖与迁移及细胞外基质的成分, 从而对减少瘢痕形成及无瘢痕创面愈合起重要作用。该文主要对近年来关于脂肪干细胞外泌体在瘢痕形成中的作用及其机制的文献进行综述, 并对未来脂肪干细胞外泌体在瘢痕治疗中的应用发展进行展望。

【关键词】 外泌体; 瘢痕; 成纤维细胞; 细胞外基质; 脂肪干细胞

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81801969); 国家自然科学基金面上项目 (81970988); 军事口腔医学国家重点实验室 2019 年度自主研究课题 A 类项目 (2019ZA08)

Research progress on the role of adipose-derived stem cell exosomes in skin scar formation

Wang Liuxin¹, Li Yunpeng², Wu Simo², Zhang Junrui², Kong Liang², Lu Bin², Liu Fuwei², Li Zhiye²

¹Basic Medical Science Academy of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; ²Department of Oral and

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220308-00057

本文引用格式: 王刘欣, 李云鹏, 吴思默, 等. 脂肪干细胞外泌体在皮肤瘢痕形成中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(3): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220308-00057.

Wang LX, Li YP, Wu SM, et al. Research progress on the role of adipose-derived stem cell exosomes in skin scar formation[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(3): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220308-00057.

