

· 菁英述评 ·

本文亮点:

- (1) 总结出再生医学近年来逐渐介入到战创伤早期,在支持治疗、新型血液制品开发、药品和生物传感器研发及促进认知功能恢复等方面显示出突出的效果;再生医学在机体大量出血、严重损伤和脓毒症继发性损害等方面的运用显示出无可替代的作用,拓展和丰富了战创伤救治的手段和方式。
- (2) 提出伴随战创伤救治理念的发展,再生医学在战创伤救治时机上的前移应越来越受到重视。



再生医学在战创伤早期救治中的作用及展望

田光磊¹ 程颺² 付小兵¹

¹解放军总医院第四医学中心全军创伤修复与组织再生重点实验室,北京 100048;²解放军南部战区总医院烧伤整形外科,广州 510010

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

【摘要】 再生医学在战创伤修复中已取得巨大突破,展现出广阔前景,但其在战创伤早期救治中的应用方法尚不够明确。战创伤早期的救治需严格控制出血、补充大量血液、减轻酸中毒、纠正低体温和改善凝血功能障碍。该文将从生物工程化血液、止血材料的研发、炎症/感染控制与免疫调控、重要脏器的保护、军事医学研究模型建立、生物传感器与药物的研发以及干细胞库在国防医学中再生与组织工程的预防式应用等方面概括再生医学在战创伤早期救治中的作用,希望有助于提高战创伤整体救治水平。

【关键词】 再生医学; 创伤和损伤; 军事医学

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172223);军事医学创新工程专项(18CXZ029)

Role and prospect of regenerative medicine in early treatment of combat trauma

Tian Guanglei¹, Cheng Biao², Fu Xiaobing¹

¹The Key Laboratory of PLA Wound Repair and Tissue Regeneration, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, China

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

【Abstract】 The regenerative medicine has made

great breakthrough in the repair of combat trauma, showing broad prospects, while the method of regenerative medicine applied in the early treatment of combat trauma is not yet clear. The early treatment of combat trauma includes strict control of bleeding, a large amount of blood transfusion, alleviation of acidosis, and correction of hypothermia and improvement of coagulation dysfunction, etc. This paper focuses on the bio-engineered blood, research and development of homeostatic materials, control of inflammation/infection, regulation of immunity, protection of important organs, establishment of military medical model, research and development of biosensors and drugs, and preventive application of stem cell bank in regenerative and tissue engineering in defense medicine to summarize the role of regenerative medicine in the early treatment of combat trauma, hoping to improve the overall treatment level of combat trauma.

【Key words】 Regenerative medicine; Wounds and injuries; Military medicine

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82172223); Military Medical Innovation Special Project (18CXZ029)

现代战争和军事冲突对士兵造成极大的威胁和损伤,挽救生命、减轻继发损害、最大限度恢复功

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220419-00147

本文引用格式: 田光磊, 程颺, 付小兵. 再生医学在战创伤早期救治中的作用及展望[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(5): 411-416. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220419-00147.

Tian GL, Cheng B, Fu XB. Role and prospect of regenerative medicine in early treatment of combat trauma[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(5): 411-416. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220419-00147.



能,需要现代战创伤的救治从以往的“速度修复”向“质量修复”转变^[1],重视组织功能的恢复与重建,生理与心理修复(康复)相结合,能够使伤员迅速回归社会。再生医学在帮助士兵从严重的伤害中恢复,甚至完全康复中展现了极大潜力,在提高治愈率、降低残疾率、使士兵重返战场方面越来越受到关注^[2]。既往再生医学主要被应用于战创伤后期,若能从战创伤早期即介入,可能会取得更佳的效果。

现代战伤救治的 3 个目标包括救治战伤、防止进一步损伤、完成作战任务,这也是战场条件下战伤救治的指导原则。除个人防护和紧急后送,早期救治中的主要问题包括出血控制、复苏,特别是血液制品的保障与改进、感染控制与免疫调控、疼痛控制、低体温的预防和及时检测等,这些对提高伤员的生存能力及后期康复有极大影响。

战创伤的早期救治需严格控制出血、大量输血、减轻酸中毒、控制低体温和改善凝血功能障碍。初始目标包括出血控制、复苏和预防感染等,同时应尽可能多地保存活组织,最大限度保肢和进行软组织重建。因此,再生医学正在由既往的组织替代与再生,向紧急救治、提前预防推进,在紧急/前线血液供应、疫苗研发、免疫调节、减轻感染的伤害、缓解移植组织的排斥反应、止血产品的开发等方面发挥强大的作用,甚至在战略性救治储备方面展现出前景。另外,以生物武器和基因武器为代表的新型生物武器已成为现实威胁,再生医学主导的生物技术可为生物风险传感和疫苗研发等提供基础,甚至在恶劣环境(如极端天气、有限的电力供应等)下的战创伤救治中显现出优势。总之,再生医学策略和技术手段在提高战创伤后伤员存活率、防止病情恶化、减轻二次损伤、延长撤离时间,甚至逆转损害中发挥积极作用。

1 再生医学技术可提供生物工程化的血液

军事医学救援中血液短缺十分常见,特别是在大规模伤亡事件发生时,血液制品的供给使用一直是重伤人员急救中面临的重大难题。对于需要大量输血的伤员,输注 1:1:1 的红细胞、新鲜冷冻血浆、血小板,或新鲜全血是有益的。

目前,红细胞仍需从供体获得且需经过适当的安全检测和交叉匹配程序才能输注到人体。利用培养的红细胞完成紧急救治是再生医学解决战创

伤早期救治难题的重要思路^[3]。美国国防高级研究计划局一直在研发“在体外生产无污染、易于获取和储存的无损红细胞的新技术”。一种模拟骨髓造血的三维结构机器,可从脐带干细胞中培育出大量基因工程红细胞。有研究人员在培养干细胞过程中观察到,制备的干细胞分化成了前体红细胞,这意外提供了一种生产红细胞的手段^[4-5]。将血红蛋白分子包裹在生物相容性好的合成纳米颗粒中,或者选择一种生物反应器在体外生产红细胞,就可提供通用血液供体^[6]。随着干细胞相关理论的突破与发展,国内外专家认识到干细胞(尤其是造血干细胞)可能消除血液供应方面的限制,即利用干细胞群体生产血细胞并调控其成分,改善其储存条件。除此之外,血液成分本身也可作为再生工具。结合这些概念的生物工程化血液为战创伤救治提供了具有颠覆性的解决方案。目前,虽然红细胞的来源多种多样,但在可扩展性、可重复性和成本方面仍面临重大挑战,在区分纯红细胞群体和干细胞来源方面更是遭遇瓶颈。另外,创建能够量产化的红细胞生物反应器也是亟待解决的重点问题。

血小板是血液中另一个重要成分。目前血小板保质期很短且保存条件要求较高(如减少振荡、适宜的温度等)。因此,在军事情况下,因转运(无论是空运,还是其他运输)到前线,血小板活性会受到明显影响。利用干细胞体外大规模生产血小板将避免对献血者的需求,并能随时供应战场所需。目前,体外生产的血小板产量低、功能受限且均一性较难把控。应用组织工程技术生产出贮存时间更长、更便于运输与使用的血小板产品对战创伤早期救治具有重要意义^[6]。

输注血浆是严重出血后常见的院前干预方法。目前血浆仍主要由志愿者捐赠,利用再生医学手段开发出成本效益好的合成替代品仍处在研究阶段。利用血液制品组织工程技术生产有特定功能(包括促再生)的血浆,是未来军队后勤保障的发展方向。法国、以色列和德国等国家在军事条件下将血浆冻干产品用于战创伤早期救治,效果良好,但血浆冻干保存技术需要再生医学技术作保障^[7-9]。

2 再生医学技术有助于制备多功能止血产品

机体出血会干扰正常的血液循环,影响微循环,导致大脑和身体其他组织器官缺氧。如果不能

及时控制出血,可进一步导致休克、代谢性酸中毒、出血性低体温等并发症,扰乱凝血系统的正常功能,出现止血障碍。在治疗措施上,除及时输注血液成分,还应控制失血和治疗出血性损伤。目前主要应用止血带和止血材料控制出血。止血带方面的研究已取得很大进展,止血带在战场上被广泛使用,有效降低了病死率。但止血带适用范围受限,仅对控制四肢大出血有效^[10],因此必须重视止血材料的应用。理想的止血材料应具有止血迅速、使用方便、安全耐用、性质稳定、价格低廉等特点。基于对止血机制中止血成分及其物理化学性质影响因素的不断认识,通过化学修饰、结构改造及自驱动等组织工程技术可进一步提升止血材料的止血性能。

有研究者将甲壳类动物的提取物作为辅料制成止血绷带,该止血绷带起效快,若再添加其他物质使其接触血或其他液体后更具附着力,从而迅速封闭创面,提高稳定性,且不会形成血栓,将更加具有战伤救治价值。这种绷带在重要脏器破裂等动物模型实验中显示出惊人的疗效,具有使用方便、便于储存、保质期长,符合军用止血剂简单、耐用和重量轻的要求^[11-13]。可应用再生医学技术进一步改进敷料(壳聚糖类敷料等),提高敷料现有的止血潜力和抗菌活性;也可将抗氧化剂(姜黄素)或纤维素/明胶与敷料直接结合或化学偶联,进一步改善敷料的力学性能、透气性等。采用微球缓释技术,负载止血药物、抗生肽、生长因子等成分的敷料多能化更加显著;利用光栅技术则可能开发出具有抗菌性能的有效止血剂。另外,利用基因工程技术生产的胶原类蛋白,辅以纳米技术、静电纺丝技术,开发环境响应型给药系统及自膨胀泡沫材料,将使战创伤止血救治更有效^[14-16]。有研究者直接将干细胞植入绷带,制备止血再生材料,该材料不仅具有止血能力,且有利于后期的创面愈合。虽然目前这些细胞的存活能力有限,但随着保护剂的研发与改进,干细胞植入敷料这项技术将发挥出加速创面修复的巨大优势。

新型聚合物止血材料的研发除实现在短时间内快速止血,还应该集中在生物安全性和相容性、机械强度、可降解性、控制感染、促进愈合等方面^[17-18]。另外,针对海战等特殊情况,防水型止血材料值得关注。相信随着对再生医学理念的深入认识、相关技术的开发并将其顺势合理介入战创伤

早期救治,对提高战创伤救治成功率和后期康复效果具有积极的意义。

3 再生医学技术有助于炎症/感染控制和免疫调节

现代战创伤的创面通常是由高能量武器导致,创面高度污染,常继发感染。急性损伤或感染引起的炎症级联反应是建立免疫反应或启动组织修复的第 1 步。身体对损伤的过度强烈反应往往会产生显著的有害影响,特别是对感染的反应和控制能力将最终决定战创伤救治的结局。伤员可能对感染产生适当的反应,安然无恙地痊愈;但在某些情况下,感染可能会压制机体的防御系统,导致脓毒症,乃至死亡,但实际情况通常介于这 2 个极端之间,由感染引起的长期后遗症较常见。据报道,15% 的肢体战创伤会发展成骨髓炎,需多次手术,最终可能导致截肢或死亡。造血干细胞和/或骨髓间充质干细胞在免疫调节中的作用令人振奋。研究证实,干细胞可能有助于增强机体对感染的初始反应,提高难治性后遗症(如骨髓炎)的救治能力^[19-20]。将干细胞作为一种免疫反应的指标及免疫调节剂应用的研究备受关注^[21],但目前干细胞参与免疫调控的机制尚不清楚^[22]。骨髓间充质干细胞与造血干细胞联合应用,则可能发挥更强的免疫调控效果^[23]。不使用药物克服机体自身的免疫抑制,而应用干细胞进行免疫调控,可能在异基因造血干细胞移植、异体复合组织移植后细胞或组织的成活等方面取得突破,是未来发展的方向^[24]。战创伤创面即使经反复冲洗和清创,感染率仍较高^[25]。相对于下肢,上肢的关键结构多、功能要求高,若暴露时间长,易干燥和发生感染,预后功能极差。在安全的情况下,尽快提供正常、可移动的软组织覆盖创面是至关重要的。将双层基质组织工程类敷料作为生物支架用于创面,不仅有利于创面床新生血管和真皮形成,且对控制创面感染有效,可在高能量战创伤且暂时无法进行组织移植时使用。此类材料是否可降低感染的发生率有待进一步研究证实。

在全球抗生素耐药的情况下,受损软组织感染的控制愈加困难。除暂时性覆盖材料,外用生物类制剂是预防感染的另一种手段。新型外用活性氧凝胶在感染预防和抗菌管理方面凸显其优越性,该凝胶不仅对革兰阳性菌和革兰阴性菌具有高度抗

菌作用,且可在长达 72 h 的时间内缓慢释放氧自由基,具有阻止和预防细菌生物膜形成的作用,从而促进创面愈合。在彻底清创基础上,可应用负载活性氧的生物类制剂避免因抗生素耐药导致的创面感染加重或愈后欠佳^[26]。虽然许多关于外用生物类制剂的研究尚处于临床试验阶段,但其表现出的促愈合作用有助于提高战创伤早期救治能力。

成功的组织修复需要适度的免疫应答平衡。可以推测,严重创伤伴感染可能对免疫产生干扰,影响后期组织再生过程,干细胞应用可能成为一种极具希望的解决方案。成功的组织修复和再生依赖于适当时机的适当炎症(如 M2 型巨噬细胞极化的程度与时机)。通常情况下,早期的促炎信号对创面愈合是有益的,而长期持续的促炎反应可能使创面愈合过度或不足。利用干细胞尽早、适时、适度干预,辅以再生医学材料、再生微环境的调控,可为后期组织损伤修复提供良好的基础。

4 再生医学技术有助于重要脏器损伤的早期干预

爆炸冲击伤导致的肺损伤会因组织供氧不足而加重病情,甚至导致死亡。严重创伤后,参与组织修复和再生的细胞的存活、增殖、分化和迁移受早期干预策略的影响。深刻了解早期损伤对重要脏器的损害及再生医学技术在严重战创伤早期救治中应用的价值,有助于严重战创伤的救治。严重创伤/失血性休克,会对骨髓功能产生影响,伤员可能发生贫血和 MOF,如果不能及早干预,可能导致预后不良。而早期阻断 β 受体可成功逆转骨髓抑制和 MOF。临床也在逐渐利用再生医学理论早期介入重要脏器损伤的救治,其再生机制既涉及前面所提到的免疫,也与神经-内分泌调控相关联。干细胞启动创伤后内源性修复信号和调节再生所需的微环境,对缓解伤员重要脏器损伤继发性损害,阻滞或逆转机体恶性循环,提升野战救治水平极为关键。

急性辐射综合征救治策略包括加强造血系统的恢复和促进胃肠道、皮肤的修复等,其导致的造血系统并发症是复合伤伤员死亡的主要原因之一。近年来的研究表明,除造血干细胞外,骨髓间充质干细胞同样有极强的急性辐射损伤治疗潜能,其可以分泌造血细胞因子,如白血病抑制因子、粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等^[27]。在既往治疗的基础上增加间充质干细胞的

应用可以加速造血系统的恢复。另外,骨髓间充质干细胞还具有减轻复合伤患者疼痛、预防组织坏死、促进软组织再生的作用^[28]。

暴露于辐射环境下的伤员早期都会出现电解质失衡、厌食、脱水、发热和严重腹泻等并发症。胃肠道损伤导致严重腹泻的根本原因与肠隐窝细胞的突然耗尽和死亡有关。由于正常的胃肠屏障被破坏,伤员出现菌群移位,发生严重胃肠道感染,危及生命。间充质干细胞移植可调节肠隐窝内残余干细胞的复制能力,促进肠上皮细胞再生和功能恢复,提高该类损伤伤员的存活率。美国国防部与美国 Osiris Therapeutics 公司合作,从 18~30 岁的健康成年人的骨髓中提取骨髓间充质干细胞进行培养、包装、冷冻保存并进行批量化生产,该产品(Prochymal[®])极其适合辐射损伤伤员的早期救治^[29]。利用再生医学技术研发的肠放射保护剂,重组人 R-Spondin-1、FGF-2、血小板衍生生长因子等活性因子都有助于辐射伤的早期救治^[30]。

早期应用干细胞技术还可以减轻 ARDS 和脓毒症导致的器官损伤,也具有防止后期肺纤维化和其他重要脏器继发性损伤的效果,这种防御性医疗越来越显示出对整个战创伤救治的重要性^[31]。充分利用再生医学的手段在损伤后早期介入救治,有助于达到更佳的修复结局,也可能成为损伤后多种组织同步再生的基础和有效路径^[32]。

5 再生医学技术有助于军事医学研究模型的建立及生物传感器和药物的研发

目前,阻碍军事医学研究发展的主要原因是缺乏理想的研究模型或这些模型不能充分代表军事创伤的特性。再生医学技术或许能提供较为理想的战创伤研究模型,且该模型较既往的研究模型更贴近临床实际。干细胞-组织工程-活性因子三者有机组合为军事医学模型的构建提供了保障。目前,利用干细胞筛选创伤早期有效药物(包括疫苗)尚处于初期阶段,有一系列障碍需要克服,但干细胞在新药研发领域的应用正彻底改变药物的研发过程并表现出巨大的优势。生物武器被认为是现代战争中值得关注的部分,主要是因为它易于制造、成本低、波及人数多、影响长久等。利用干细胞定制灵敏度更高或特异性更强的生物传感器,对病原体、爆炸物和有毒物质进行检测是未来发展的趋势^[33-34]。

6 干细胞库在国防医学中再生与组织工程的预防式应用

在干细胞基础与应用研究不断深入的基础上,为现役军人创建一个组织生物库,即在战斗任务部署之前,军人提供组织进行相应处理并长期存储,在受伤后就得到理想的再生修复,这也是战争条件下提升战斗力的有利保障^[34]。战场上牺牲或因严重损伤无法生育是军人最大的担忧。干细胞技术可从根本上改变战创伤军人生殖能力受损或牺牲后无后代的情况^[35-36]。不仅仅是保存精子或干细胞,使牺牲的军人后继有人;还可利用组织工程技术重建睾丸、外生殖器,恢复生殖泌尿系统结构和功能^[37]。战备干细胞库在战时能应对大规模战伤救治,平时能应对恐怖袭击和重大自然灾害等突发事件、大规模伤病救治,许多欧美国军队均已着手进行战备干细胞库的构建,但我军目前尚未构建类似的干细胞库。建设军队自己的临床级战备干细胞库的军事意义不言而喻。考虑到伦理和免疫学方面的因素,胚胎干细胞等对生殖生育的临床意义有限,一些研究者已将注意力转向诱导性多能干细胞^[38],甚至细胞外囊泡^[39]。

7 小结

再生医学修复或替换受损组织或整个器官的方法各不相同,从利用细胞(如干细胞),到生物制剂(如生长因子)及生物材料支架,再到这些方法的优化组合。再生医学在战创伤救治中显现出巨大的前景,参与战创伤救治的前期准备、紧急救治,到后期器官再生修复的全过程,具有重大的军事意义和经济、社会价值。干细胞在器官或组织再生方面显示出独特的优势和广阔的前景已不局限在后期修复,其在战创伤早期的应用,无论是作为支持治疗,还是在开发新型血液制品、药品和生物传感器及促进认知功能恢复等方面都具有很好的作用,对机体大量出血、严重损伤和脓毒症继发性损害也有较佳的治疗效果^[40]。随着战创伤救治理念的发展,再生医学介入战创伤救治的时机还会不断前移,方式也会不断扩展。有理由相信,再生医学的不断发展一定会为战创伤早期成功救治提供更有力的保障。

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/cma.j.cn501098-20210525-00319.

- [2] Ude CC, Miskon A, Idrus R, et al. Application of stem cells in tissue engineering for defense medicine[J]. *Mil Med Res*, 2018, 5(1): 7. DOI: 10.1186/s40779-018-0154-9.
- [3] Chew LH, Dhillon P. Identifying type Os: spelling out the future of red blood cell products in military medicine[J]. *J Military, Veteran Family Health*, 2022, 8 (s2): 123-131. DOI: 10.3138/jmvfh-2021-0123.
- [4] Cap AP, Cannon JW, Reade MC. Synthetic blood and blood products for combat casualty care and beyond[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2021, 91(2S Suppl 2): S26-32. DOI: 10.1097/TA.0000000000003248.
- [5] Khan F, Singh K, Friedman MT. Artificial blood: the history and current perspectives of blood substitutes[J]. *Discoveries (Craiova)*, 2020, 8(1): e104. DOI: 10.15190/d.2020.1.
- [6] Luc NF, Rohner N, Girish A, et al. Bioinspired artificial platelets: past, present and future[J]. *Platelets*, 2022, 33(1): 35-47. DOI: 10.1080/09537104.2021.1967916.
- [7] Popovsky MA, White N. Spray-dried plasma: a post-traumatic blood "bridge" for life-saving resuscitation [J]. *Transfusion*, 2021, 61 Suppl 1: S294-300. DOI: 10.1111/trf.16536.
- [8] Mok G, Hoang R, Khan MW, et al. Freeze-dried plasma for major trauma - systematic review and meta-analysis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2021, 90(3): 589-602. DOI: 10.1097/TA.0000000000003012.
- [9] Pusateri AE, Weiskopf RB. Dried plasma for trauma resuscitation[J]. *Plasma*, 2021: 705-718. DOI: 10.1007/978-3-030-53606-0_42.
- [10] 郭栋, 张戎, 黎檀实, 等. 现代战伤现场急救止血理论、技术与器材 [J]. *中华灾害救援医学*, 2021, 9(6): 1066-1070. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2021.06.011.
- [11] Feingerts B. Efficacy of QuikClot combat gauze when used by immediate responders in a simulated gunshot wound [D]. Connecticut: Yale School of Medicine, 2021.
- [12] Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care [J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab019[2022-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541007/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab019.
- [13] Ansari A, Khosronezhad F, Shallagheh Y, et al. A review of hemostatic agents and products[J]. *Scientific J Iran Blood Transfus Organ*, 2021, 18(4): 291-312.
- [14] Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: the good, the bad, and the novel[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88(1): e1-e21. DOI: 10.1097/TA.0000000000002508.
- [15] Malik A, Rehman FU, Shah KU, et al. Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: a comprehensive update[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2021, 109(10): 1465-1477. DOI: 10.1002/jbm.b.34806.
- [16] Ghimire S, Sarkar P, Rigby K, et al. Polymeric materials for hemostatic wound healing[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2127. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122127.
- [17] Mohamed E, Fitzgerald A, Tsuzuki T. The role of nanoscale structures in the development of topical hemostatic agents [J]. *Materials Today Nano*, 2021, 16: 100137. DOI: 10.1016/j.mtnano.2021.100137.
- [18] Sheppard OO, Foje NA. Topical coagulant agents[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(1): 65-83. DOI: 10.1016/j.suc.2021.0

- 9.004.
- [19] Pelte CH, Chawla LS. Novel therapeutic targets for prevention and therapy of sepsis associated acute kidney injury[J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(12): 1205-1211. DOI: 10.2174/138945009789753219.
- [20] Ambrose CG, Kellam JF, Crawford L, et al. Incidence, complications, and novel treatment strategies: osteomyelitis[J]. *Musculoskeletal Infection*, 2022: 203-225. DOI:10.1007/978-3-030-83251-3_7.
- [21] Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, et al. Roles of mesenchymal stem cells in tissue regeneration and immunomodulation[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019, 27(1): 25-33. DOI:10.4062/biomolther.2017.260.
- [22] Harrell CR, Djonov V, Volarevic V. The cross-talk between mesenchymal stem cells and immune cells in tissue repair and regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2472. DOI: 10.3390/ijms22052472.
- [23] Li T, Luo C, Zhang J, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 246. DOI: 10.1186/s13287-021-02304-x.
- [24] Shah K, Shah N, Ghassemi F, et al. Alloreactivity of allogeneic mesenchymal stem/stromal cells and other cellular therapies: a concise review[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 9589600. DOI:10.1155/2022/9589600.
- [25] Salati SA. Debridement-a review of current techniques[J]. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 2021, 31(2): 262-272.
- [26] Dryden M. Novel techniques in the treatment of skin and soft tissue infection[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2022, 35(2): 72-78. DOI:10.1097/QCO.0000000000000818.
- [27] Satyamitra MM, Cassatt DR, Taliaferro LP. Meeting commentary: a poly-pharmacy approach to mitigate acute radiation syndrome (ARS) [J]. *Radiat Res*, 2021, 196(4): 423-428. DOI:10.1667/RADE-21-00053.1.
- [28] Chang C, Yan J, Yao Z, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived paracrine signals and their delivery strategies [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(7): e2001689. DOI:10.1002/adhm.202001689.
- [29] DiCarlo AL, Tamarat R, Rios CI, et al. Cellular therapies for treatment of radiation injury: report from a NIH/NIAID and IRSN workshop[J]. *Radiat Res*, 2017, 188(2): e54-e75. DOI:10.1667/RR14810.1.
- [30] Wang S, Han Y, Zhang J, et al. Me6TREN targets β -catenin signaling to stimulate intestinal stem cell regeneration after radiation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(22): 10171-10185. DOI:10.7150/thno.46415.
- [31] Mizuta Y, Akahoshi T, Guo J, et al. Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 508. DOI:10.1186/s13287-020-02015-9.
- [32] 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.
- [33] Yahaya U, Akram M, Abdullahi RI, et al. The role of biosensors and biological weapons in national defence and security operations[J]. *Nig J Biotech*, 2021, 38(1): 132-136. DOI:10.4314/njb.v38i1.15.
- [34] Roux J, Zeghidi M, Villar S, et al. Biosafety and biobanking: current understanding and knowledge gaps[J]. *Biosaf Health*, 2021, 3(5): 244-248. DOI: 10.1016/j.bshealth.2021.06.003.
- [35] Sittadjody S, Criswell T, Jackson JD, et al. Regenerative medicine approaches in bioengineering female reproductive tissues[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(6): 1573-1595. DOI:10.1007/s43032-021-00548-9.
- [36] Al-Hendy A, Ku SY. Reproductive tract tissue/organ engineering and regenerative medicine for reproduction[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(6): 1571-1572. DOI: 10.1007/s43032-021-00547-w.
- [37] Bhaskar R, Gupta MK, Han SS. Tissue engineering approaches for the in vitro production of spermatids to treat male infertility: a review[J]. *European Polymer Journal*, 2022, 174: 111318. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2022.111318.
- [38] Zhou P, Ouchari M, Xue Y, et al. In vitro generation of red blood cells from stem cell and targeted therapy[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720946658. DOI: 10.1177/0963689720946658.
- [39] Öztürk S, Elçin AE, Koca A, et al. Therapeutic applications of stem cells and extracellular vesicles in emergency care: futuristic perspectives[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 390-410. DOI:10.1007/s12015-020-10029-2.
- [40] Kelly LS, Darden DB, Fenner BP, et al. The hematopoietic stem/progenitor cell response to hemorrhage, injury, and sepsis: a review of pathophysiology[J]. *Shock*, 2021, 56(1): 30-41. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001699.

(收稿日期: 2022-04-19)