

·综述·

生物材料递送生长因子调控创面修复的研究进展

翁婷婷¹ 蔡程浩¹ 韩春茂² 王新刚²¹浙江大学医学院第二临床学院,杭州 310009;²浙江大学医学院附属第二医院烧伤与创面修复科,杭州 310009

通信作者:王新刚,Email:wangxingang8157@zju.edu.cn

【摘要】 创面修复是一个由多种细胞、细胞外基质、细胞因子等共同参与、高度协调又相互调控的复杂过程。多种生长因子在创面修复过程中发挥重要调控作用,而实现生长因子有效递送和功能持续发挥是至关重要的。近年来,生物材料在组织工程中的应用显示出巨大潜力,生物材料对生长因子的有效递送也日益受到关注。基于此,该文介绍了相关生长因子在创面修复过程中的作用机制,并重点讨论了生物材料递送生长因子加速创面愈合的最新进展,以期为临床上创面治疗提供新的启示。

【关键词】 伤口愈合; 生物相容性材料; 组织工程; 皮肤; 生长因子

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1100803);国家自然科学基金面上项目(81772069);王正国创伤医学发展基金会生长因子复兴计划(SZYZ-TR-12)

Research advances on biomaterials for the delivery of growth factors to regulate wound repair

Weng Tingting¹, Cai Chenghao¹, Han Chunmao², Wang Xingang²¹The Second Clinical College, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; ²Department of Burn and Wound Repair, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Wang Xingang, Email: wangxingang8157@zju.edu.cn

【Abstract】 Wound repair is a highly coordinated and mutually regulated complex process involving various kinds of cells, extracellular matrices and cytokines. A variety of growth factors play an important regulatory role in wound healing, and it is critical to achieve effective delivery and sustained function of growth factors. In recent years, the application of biomaterials in tissue engineering has shown great potential, and the effective delivery of growth factors by biomaterials has attracted increasing attention. Based on this, this paper introduces the mechanism of related growth factors in the process of wound healing, focusing on the recent progress of biomaterial delivery

of growth factors to accelerate wound healing, in order to provide new enlightenment for clinical wound treatment.

【Key words】 Wound healing; Biocompatible materials; Tissue engineering; Skin; growth factors

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1100803); General Program of National Natural Science Foundation of China (81772069); Wang Zhengguo Foundation for Traumatic Medicine Growth Factor Rejuvenation Plan (SZYZ-TR-12)

各种急慢性致伤因素,如机械损伤、烧伤、慢性溃疡、体表肿瘤切除等导致的皮肤组织缺损在临床上十分常见,严重影响公众健康和社会经济的发展^[1]。目前,治疗严重皮肤创面的金标准是自体皮肤移植。然而,供皮区的匮乏、二次损伤、感染等限制了自体皮肤移植的应用。组织工程皮肤为实现创面覆盖与组织重建提供了一种更为合理的替代方法。当前,在组织工程皮肤基础上已经优化了各种方法以促进创面愈合,包括优化支架结构,预接种干细胞、Fb、KC等细胞以及引入生物活性因子等^[2]。支架的三维微观结构包括孔径、孔隙率和连接性,可对组织细胞生长起到基本的调节作用。然而,单纯改变支架的结构参数对创面愈合的影响有限。将细胞预先接种到创面支架中,本质上是通过细胞分泌的活性因子促进创面修复。因此,通过递送生长因子来促进创面愈合是组织工程的新兴策略。然而,生长因子的半衰期短、易降解等性质限制了其在创面修复中的应用。使用生物材料将生长因子递送至创面并使其持续稳定表达可克服前述问题,从而起到促进创面愈合作用。基于此,本综述总结了近年来利用生物材料递送生长因子以促进创面愈合的机制及最新进展,以期为临床中的创面治疗,尤其是难愈性创面的修复提供新的启示。

1 生长因子在创面修复中的作用

创面修复过程十分复杂,涉及多种细胞(Fb、内皮细胞和

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220430-00166

本文引用格式:翁婷婷,蔡程浩,韩春茂,等.生物材料递送生长因子调控创面修复的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(7):691-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220430-00166.

Weng TT, Cai CH, Han CM, et al. Research advances on biomaterials for the delivery of growth factors to regulate wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(7): 691-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220430-00166.



巨噬细胞等)、多种细胞因子、ECM 及蛋白水解酶等的相互作用^[3]。创面修复过程大致可以分为 3 个阶段:炎症期、增生期、重塑期。在炎症期,创面部位肿胀,组织渗出液增多,炎症细胞浸润明显;在增生期,大量血管内皮细胞参与新生血管形成,新生薄壁毛细血管与增殖的 Fb 共同构成新鲜肉芽组织,在此期间,Fb 分泌各种蛋白酶及胶原等 ECM 成分将创面填满,为创面愈合过程中细胞的黏附、迁移、增殖、生长、分化提供支撑结构;在组织重塑期,新生的 ECM、胶原纤维、弹性纤维等在物理张力及细胞因子的作用下重新排列,Fb 分化成肌 Fb 并分泌平滑肌肌动蛋白,促使创面收缩。创面修复过程中涉及的生长因子主要包括 VEGF、FGF、EGF、血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF 等,这些生长因子协同调控着创面修复的各个阶段,包括促进多种组织细胞的增殖、基质合成和沉积、上皮再生及新生血管形成等^[4]。

根据等电点不同,FGF 可分为酸性 FGF(aFGF)和碱性 FGF(bFGF)。aFGF 可以促进细胞的有丝分裂,临床上可用来加速创面愈合及提高创面愈合质量;bFGF 在创面愈合过程中主要由 Fb、KC、内皮细胞、平滑肌细胞等释放,可以促进 Fb、KC、内皮细胞和黑素细胞等细胞的增殖、迁移和分化,此外,bFGF 还可以刺激创面中 VEGF 的表达、肉芽组织形成和血管生成^[5]。总之,FGF 对创伤修复过程中的局部炎症反应、细胞增殖及肉芽组织形成、组织重建等均有促进作用,在临床上已经被广泛应用于烧伤、糖尿病足溃疡、压疮等急慢性创面的治疗^[6]。EGF 与其受体结合可促进 EGF 受体磷酸化及 EGF 下游蛋白酪氨酸位点的磷酸化从而发挥促 KC、Fb、内皮细胞的增殖与迁移的作用。

VEGF 是一种强大的促血管生成因子,主要在肉芽组织形成过程中(从伤后第 4 天到第 7 天)表达,由巨噬细胞、内皮细胞、血小板、活化的表皮细胞和 Fb 释放。VEGF 可以特异性地与内皮细胞表面的 VEGF 受体 2(VEGFR-2)结合,促进内皮细胞的迁移、增殖和初级(血)管腔形成^[7]。但是这种新生的血管结构和功能欠成熟,表现为管腔狭小、管壁通透性高、容易渗漏等。因此新生血管进一步发育成成熟血管是完善其功能的必然途径。

在血管成熟过程中,PDGF 发挥着重要作用。PDGF 是一种多肽生长因子,主要由血小板、平滑肌细胞、巨噬细胞和内皮细胞合成。PDGF 对大多数参与创面修复的细胞(Fb、巨噬细胞、平滑肌细胞)具有招募作用,并可刺激血管生成、重塑、收缩,因此 PDGF 对创伤修复至关重要。此外,PDGF 还可以促进 ECM 成分的产生、Fb 的分裂及其向肌 Fb 的分化,从而促进胶原基质的收缩和增殖期创面的收缩^[8]。

TGF- β 是一类多功能生长因子,在创面修复过程中起关键性作用。目前认为 TGF- β 有 3 种异构型,即 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 ,各亚型的表达水平在创面愈合的不同阶段会逐渐发生变化^[9]。在炎症期,血小板释放 TGF- β_1 ,TGF- β_1 与其受体结合可招募中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞向创面基底处聚集,从而促进炎症介质释放,同时这些被招募细胞亦可分泌大量 TGF- β_1 ,形成正反馈调

节。在增殖期,TGF- β_1 可通过激活 Smad 信号促进促纤维化基因的过度表达。TGF- β_1 不仅可促进 Fb 快速增殖,而且能够促进多种细胞分泌胶原等 ECM 成分,从而促进肉芽组织的形成、肌 Fb 转化,在创面愈合中起着非常重要的作用。Khan 等^[10]的研究中,使用光激活小鼠体内潜在的 TGF- β_1 ,证明了内源性潜伏性 TGF- β_1 的激活可促进创面愈合。在创面重塑期,TGF- β_1 可抑制基质金属蛋白酶的合成,导致胶原纤维的过多累积,TGF- β_2 与 TGF- β_1 有相同的作用,而 TGF- β_3 可抑制胶原蛋白沉积,减少瘢痕产生。

胰岛素样生长因子 I(IGF-I),是由 70 个氨基酸组成的单链碱性多肽,与胰岛素原高度同源,IGF-I 与 IGF-I 受体特异性结合后可通过激活磷脂酰肌醇信号通路促进细胞增殖、诱导细胞分化、加速创面愈合。IGF-I 还能够诱导 bFGF、TGF- β 等其他细胞因子表达,并且影响创面修复后组织的改建。创面内 IGF-I 的表达量与 Fb 的增殖活性有关,IGF-I 表达的高峰期也是 Fb 生长、增殖、基质合成的高峰期。但有研究表明联合应用 IGF-I 与生长因子才可使大鼠蛋白水平升高,缩短创面愈合时间,单纯使用 IGF-I 则没有以上效果。此外,IGF-I 还可参与调节细胞凋亡和维持内环境稳态^[11]。

上述各种常见生长因子在创面修复中的作用及临床应用^[12-16],见表 1。

2 通过生物材料递送生长因子促进创面愈合的机制

在创面愈合的各个阶段,生长因子可发挥促进胶原合成和沉积、血管新生、创面再上皮化及抑制瘢痕形成的作用。因此,采用外源性生长因子治疗创面尤其是慢性难愈性创面是当前临床研究的热点。然而,直接应用这些生长因子的效果通常不令人满意,主要是因为它们稳定性差、易失活且半衰期短,难以达到促进创面愈合的效果。为确保各类生长因子的有效递送和功能持续,常用策略包括通过水凝胶、支架、纳米纤维、微球、阳离子聚合物、脂质体等生物材料递送系统控释单个或多个生长因子^[17-21],见表 2。

2.1 加速血管新生

创面愈合过程需要多种营养物质及充足的氧供。然而创伤组织缺血、缺氧,营养匮乏及各种代谢产物的堆积,常常导致损伤持续加重,因此需要尽早加速血管新生,恢复受损组织血供。Cherreddy 等^[22]报道了负载来源于 VEGF-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米微粒对大鼠创面愈合和血管生成的积极作用。VEGF 从 PLGA 纳米微粒中的释放遵循双相模式(初始突然释放及后期持续释放)。有研究者将编码人 VEGF-165 的 DNA 与 N,N,N-三甲基壳聚糖(TMC)季铵盐整合成磷酸化 DNA-VEGF/TMC 复合微粒并负载到双层多孔胶原-壳聚糖/硅酮膜真皮替代物中用于治疗猪 III 度烧伤创面,体外研究证实真皮替代物释放的 DNA 仍能保持其超螺旋结构;体内研究表明,TMC/pDNA-VEGF 组猪创面中的新生血管和成熟血管数量明显增加。修复后组织的抗张强度随时间的延长而增加,并在创伤第 105 天达到正常皮肤的

表 1 常见生长因子在创面修复中的作用及临床应用

生长因子名称	作用	实验动物创面	临床应用
bFGF	促进 Fb、血管内皮细胞、平滑肌细胞增殖与分化;招募 Fb 向创面聚集,加速胶原蛋白的合成、分泌及沉积	糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面、糖尿病后肢缺血模型小鼠创面	rb-FGF 对烧伤、创伤及慢性溃疡等伤口均有明显促愈合作用
EGF	刺激内皮细胞、Fb、上皮细胞分裂增殖;促进创面血管生成及 ECM 合成	糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面、小鼠全层皮肤缺损创面	重组人 EGF 能加快烧伤创面的愈合速度,缩短愈合时间
VEGF	促进内皮细胞的迁移、增殖和初级血管腔形成	糖尿病大鼠溃疡创面	重组人 VEGF 可促进创面新生血管形成、加速创面愈合
PDGF	促进巨噬细胞、Fb、血管内皮细胞及平滑肌细胞增殖和迁移;促进 Fb 增殖、合成 ECM	糖尿病大鼠溃疡创面	重组 PDGF 可用于糖尿病溃疡治疗
TGF-β	TGF-β ₁ 和 TGF-β ₂ 促进 Fb 向创面聚集,促进 ECM 形成,抑制基质金属蛋白酶生成;TGF-β ₃ 抑制胶原蛋白生成	大鼠全层皮肤缺损创面	注射 TGF-β 可促进关节软骨缺损修复
IGF- I	触发 Fb 增殖,促进 ECM 的合成和分泌;促进角质细胞的迁移及细胞有丝分裂,有利于创面再上皮化	小鼠全层皮肤缺损创面	局部注射 IGF- I 可促进全层皮肤缺损创面愈合

注:bFGF 为碱性成纤维细胞生长因子,EGF 为表皮生长因子,VEGF 为血管内皮生长因子,PDGF 为血小板衍生生长因子,TGF 为转化生长因子,IGF- I 为胰岛素样生长因子 I ,Fb 为成纤维细胞,ECM 为细胞外基质,rb-FGF 为重组牛 bFGF

表 2 不同递送系统的生物材料比较

生物材料	负载的生物活性因子	优点	不足
可降解聚合物,例如纳米纤维、微球、支架、水凝胶等	VEGF、bFGF、PDGF、EGF、TGF-β	通用降解动力学、药物控释特性、提供的乳酸盐副产物可促进创面愈合	酸性副产物可造成创面周围组织损伤
阳离子聚合物	VEGF 质粒、PDGF 质粒	在创面表面的生物黏附性良好	因具有细胞毒性而受到剂量限制
脂质体	bFGF、KGF、VEGF 质粒、PDGF 质粒、促血管生成素-1 质粒	出色的皮肤渗透能力、与药物的强疏水相相互作用、脂质体膜易行表面修饰、成分与皮肤相似可增加停留时间	使用有机溶剂时易存在形成颗粒、药物渗漏、聚结等问题

注:VEGF 为血管内皮生长因子,bFGF 为碱性成纤维细胞生长因子,PDGF 为血小板衍生生长因子,EGF 为表皮生长因子,TGF 为转化生长因子,KGF 为角质形成细胞生长因子

约 70%^[23]。O'Dwyer 等^[24]将装载人基质细胞衍生因子(h-SDF)的纳米颗粒加入到水凝胶中,以促进 h-SDF 的持续释放;体外实验观察到 h-SDF 纳米微粒可以有效促进人血管内皮细胞迁移和微血管生成。除了直接递送生长因子外,纳米颗粒还可通过其他途径调节生长因子的表达。利用金铁纳米颗粒处理的人间充质干细胞(hMSC),依靠其释放的铁离子可上调缺氧诱导因子 1α 和 VEGF 的表达,从而使多次传代的 hMSC 能够持续高表达 VEGF;该研究团队随后将处理过的 hMSC 注射于小鼠全层皮肤缺损创面,结果显示,与空白对照组相比,治疗组的血管生成能力显著增强^[25]。目前的研究大多集中在单一生长因子在血管化过程中的作用,而体内血管化过程往往是一个涉及多种生物活性因子的复杂过程。因此,有必要研究不同促血管生长因子之间的协同作用和拮抗作用,以及创面血管化过程的顺序调控机制,从而解决真皮支架早期血管化问题。Lai 等^[26]开发的胶原-透明质酸-明胶纳米纤维膜具有与人天然皮肤相似的机械性能,能以编程的方式释放多种生长因子(VEGF、PDGF、bFGF 和 EGF)长达 1 个月。创面修复早期释放 EGF 和 bFGF 有望加速上皮形成和脉管系统萌发,而晚期释放 PDGF 和 VEGF 则能诱导血管成熟。有研究显示,包含 4 种生长因子的纳米纤维膜在体外能够促进人脐静脉内皮细胞增殖和血管样管状

结构的形成,在体内可促进糖尿病大鼠创面的再上皮化、真皮重建和成熟血管的形成^[26]。

2.2 增加胶原合成和沉积

在创面愈合过程中,Fb 和肌 Fb 通过与胶原相互作用促进创面收缩。Mariia 等^[27]制备了含人 EGF 的纤维素纳米晶水体水凝胶,这种控释 EGF 的新型水凝胶可持续释放 EGF 达 15 d,极大地加速了肉芽组织的形成和胶原沉积,从而促进创面愈合。Lee 等^[28]用纳米颗粒包裹人 EGF 再与银离子一起复合到水凝胶中,也实现了 EGF 的持续释放,促进了大鼠糖尿病创面愈合过程中胶原的沉积与成熟。Hajimiri 等^[29]观察到羧甲基壳聚糖钠与重组人 EGF 结合制成的纳米颗粒可以保护重组人 EGF 不被降解,并通过 α 淀粉酶促进重组人 EGF 释放,可以有效促进大鼠全层皮肤缺损创面愈合过程中胶原的沉积和加速创面愈合。Xia 等^[30]通过在羧甲基壳聚糖纳米粒子中封装重组人 EGF 开发了一种热敏复合水凝胶,将该复合水凝胶作用于创面时重组人 EGF 可从纳米颗粒逐渐释放到凝胶网络中,从而延长 EGF 对人皮肤的渗透时长;糖尿病模型大鼠的实验结果证明该复合水凝胶可通过致密的胶原沉积促进创面愈合。此外,还有研究显示将载有重组人 VEGF 和重组人 bFGF 的纳米颗粒整合到纤维蛋白基支架中并将其应用于糖尿病小鼠溃疡创面可促进胶原的合成与沉

积,增强肉芽组织的形成/成熟,加速创面闭合^[31]。递送生长因子的另一个有效策略是通过生物材料将编码生长因子的基因转移到创面细胞中,使转染目的基因的细胞在一定时间内持续稳定表达该因子,起到促进创面愈合作用。与直接应用生长因子相比,使用编码生长因子的基因显示出更好的促创面闭合效果。研究显示,VEGF质粒可促进肉芽组织的形成,但并未增强血管生成反应^[32]。通过脂质体转染人IGF-1和人角质形成细胞生长因子(KGF)基因均可促进胶原的合成与沉积,从而促进小鼠急性创面再上皮化^[21]。

2.3 减少瘢痕形成

瘢痕是创面病理愈合的必然结果。瘢痕形成的原因极为复杂,主要涉及的因素有真皮缺失、炎症反应、ECM过度分泌与沉积以及组织重塑异常等。瘢痕治疗提倡多方式联合治疗,包括手术、光电及药物治疗等,但是疗效与预期之间仍存在一定差距。在创面修复过程中抑制瘢痕形成将起到较好效果。Tanha等^[33]将重组人粒细胞集落刺激因子壳聚糖纳米微粒包埋在聚己内酯纳米纤维中,并在纳米纤维表面包裹I型胶原构建复合支架,然后将该复合支架植入大鼠全层皮肤缺损创面,结果显示该复合支架的应用极大程度地减少了瘢痕形成。在其他领域也有用生物材料负载生长因子以减少瘢痕的相关研究,如Zhu等^[34]设计并制作了一种有机-无机杂化中空多孔有机硅纳米颗粒,用于传递人肝细胞生长因子质粒以提高骨髓间充质干细胞的基因转染效率,然后将负载生长因子质粒的纳米颗粒用于心肌梗死大鼠体内进行心脏修复,结果显示梗死面积明显缩小。Li等^[35]用基因修饰后高表达TGF- β_3 的骨髓间充质干细胞治疗兔全层皮肤缺损创面,结果显示创面中III型胶原表达增加,且I型胶原与III型胶原的比值下降,提示TGF- β_3 抑制了瘢痕的形成。未来,可以将从基因、分子和细胞等层面获得的突破性研究用于人类组织损伤的无瘢痕治疗。

2.4 促进创面再上皮化

创面愈合过程中的再上皮化是十分关键的,主要表现为创缘细胞向间质表型发生转化,细胞的爬行和迁移加速,进而促进创面闭合。Li等^[36]将人KGF与纳米金颗粒结合以提高KGF稳定性,并且通过动物实验证明了该复合材料可以加速糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的再上皮化与收缩,伤后第12天应用生长因子的复合材料组大鼠创面中的上皮生长速度是空白对照组的2倍多。Pan等^[37]将人KGF结合到纳米金颗粒上有效促进了KC的增殖,KGF主要通过促进创面再上皮化而非肉芽组织生长加速大鼠全层皮肤缺损创面的愈合。纳米载体具有单独封装和控释的特性,在以壳聚糖为基础的水凝胶中负载重组人EGF纳米粒子并将其用于糖尿病模型大鼠的全层皮肤缺损创面,结果显示该含EGF纳米粒子的水凝胶可以有效促进创面再上皮化,且该创面中再生的胶原纤维大多呈水平排列,提示形成的胶原状态较成熟^[38]。生物材料可同时或依次投递多重生长因子,以实现生长因子间的协同作用。Xie等^[39]将VEGF负载于壳聚糖和聚环氧乙烷电纺成的纳米纤维内,同时将PDGF包裹的PLGA纳米粒子

也嵌入纳米纤维中,从而成功研制了负载纳米粒子的仿生纳米纤维支架,并将该支架应用于大鼠全层皮肤缺损创面,结果显示该支架可以控释VEGF和PDGF,而2种生长因子可协同促进血管生成、加速组织再生和重塑,最终加快了创面愈合的进程。尽管生长因子的递送在动物研究中已显示出对创面闭合和血管生成的益处,但生长因子在临床试验中的应用结果却喜忧参半,且生长因子相关的治疗费用高昂,这些均减缓了生长因子在临床上的转化。因此,需要进行更大规模的随机对照试验,以验证这些产品治疗创面的疗效和安全性。基于对生长因子基因治疗和基于生物材料的药物递送系统的研究,可能会在未来彻底改变慢性创面的治疗策略。

2.5 促进慢性难愈合创面愈合

国际创伤愈合学会将慢性难愈合创面定义为:无法通过正常有序而及时的修复过程达到解剖结构和功能上的完整状态的创面,以II期愈合的创面最为常见。临床上多指由各种原因导致的、经1个月以上治疗未能愈合的、也无愈合倾向的创面。国内最新的一项调查显示,糖尿病是导致慢性创面最常见的致病因素,其次是感染和压力性因素^[40]。国内多位学者认为,在慢性难愈合创面愈合的过程中可应用适宜浓度的生长因子。Yang等^[41]将编码bFGF的质粒(pbFGF)与聚乙烯胺的复合物整合到电纺纤维中,结果显示负载pbFGF的电纺纤维在体外可通过自分泌bFGF增强细胞增殖;将该电纺纤维应用于糖尿病模型大鼠全层皮肤缺损创面中,pbFGF的释放可长达4周,且显著改善了血管形成、增强了胶原沉积和成熟、促进了完全化上皮及皮肤附件的形成,最终加速了创面愈合。虽然生长因子对创面修复的作用得到证实,但其在临床糖尿病所致的慢性难愈合创面中的应用鲜有报道,且相关机制也不明确,有待进一步研究。

简而言之,为了确保生长因子的有效递送和持续效应,需要先进的药物递送系统以避免生物活性因子被蛋白酶降解。生物材料给药系统可以延长生长因子的半衰期、提高生物利用度、优化药代动力学,从而降低生长因子的给药频率。前期已有大量临床数据表明生物材料递送生长因子可促进创面愈合,然而目前加速创面愈合的生物材料递送系统仍处于动物实验阶段。这主要有2个原因:首先,在创面愈合领域,缺乏一种经过验证的与人类创面愈合具有最佳相关性的慢性创面愈合临床动物模型^[42]。其次,创面修复是一个时间过程,而在这个过程中,患者可能会受到疾病或感染等因素而影响,因而采用单一药物治疗创面不可能解决多种因素的影响,提示需要采用联合治疗来解决患者特定创面的问题,并需要诊断试验来确定何时应使用何种特定药物。此外,在设计和开发用于创面修复的治疗和输送平台时,必须考虑创面愈合的生物学机制。

3 总结与展望

递送生长因子用于加速创面愈合的各种创新策略中,支架介导的生长因子递送方法特别适合于改善创面愈合。因为支架除了可被用作生长因子储存库以外,还可被用作屏障

以保护创面使其免受感染并维持湿性环境。此外,负载细胞的支架还可以进一步发挥细胞治疗作用,特别有利于大面积缺损皮肤的再生。未来的研究应集中于提高递送的生长因子的稳定性、有效性和特异性。然而,细菌代谢产物会降解生长因子并形成细菌生物膜,从而干扰生长因子的扩散及与其受体结合。因此,在创面使用抗菌药物或生长因子递送装置将是有益的。目前,包括bFGF、EGF、PDGF等在内的生长因子产品已经成为国家一类新药在临床应用,并取得了较好的社会效益与经济效益。但是,我国对生长因子的研发还处于起步阶段,产品也比较单一,尤其是在创面修复方面还未形成规模。由于生长因子功能的复杂性,有关应用生长因子可能带来的长期效应,特别是可能的毒性作用与不良反应还未完全明确,提示生长因子在临床中的应用有待深入研究。此外,进一步开发用于治疗代谢性疾病、美容和抗衰老等的生长因子或许有广泛前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩春茂,余美荣,王新刚.创面处理主要进展概述[J].中华烧伤杂志,2018,34(12):864-867.DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.12.009.
- [2] Niu Y, Li Q, Ding Y, et al. Engineered delivery strategies for enhanced control of growth factor activities in wound healing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 190-208. DOI: 10.1016/j.addr.2018.06.002.
- [3] Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015,5(1):a23267.DOI:10.1101/cshperspect.a023267.
- [4] Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: a detailed review[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019,20(2):207-217.DOI:10.1007/s11154-019-09492-1.
- [5] Xiong S, Zhang X, Lu P, et al. A Gelatin-sulfonated silk composite scaffold based on 3D printing technology enhances skin regeneration by stimulating epidermal growth and dermal neovascularization[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4288. DOI: 10.1038/s41598-017-04149-y.
- [6] Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns[J]. *Lancet*, 1998, 352(9141): 1661-1664.DOI:10.1016/S0140-6736(98)01260-4.
- [7] Johnson KE, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014,3(10):647-661.DOI:10.1089/wound.2013.0517.
- [8] Shen S, Wang F, Fernandez A, et al. Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(7): 1479164120942119. DOI: 10.1177/1479164120942119.
- [9] Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2): 215-222. DOI: 10.1111/wrr.12398.
- [10] Khan I, Rahman S U, Tang E, et al. Accelerated burn wound healing with photobiomodulation therapy involves activation of endogenous latent TGF- β [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13371. DOI: 10.1038/s41598-021-92650-w.
- [11] Himpe E, Kooijman R. Insulin-like growth factor-I receptor signal transduction and the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) pathway[J]. *Biofactors*, 2009,35(1):76-81.DOI:10.1002/biof.20.
- [12] Das S, Singh G, Majid M, et al. Syndesome therapeutics for enhancing diabetic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(17):2248-2260.DOI:10.1002/adhm.201600285.
- [13] Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb[J]. *Lancet*, 1996,348(9024):370-374. DOI:10.1016/s0140-6736(96)03361-2.
- [14] Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group[J]. *J Vasc Surg*, 1995, 21(1): 71-78; discussion 79-81. DOI: 10.1016/s0741-5214(95)70245-8.
- [15] 石宗义.转化生长因子 β ,促进关节软骨缺损修复的临床应用[J].中国现代医药杂志,2006,8(7):37-39. DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2006.07.016.
- [16] Emmerson E, Campbell L, Davies F C, et al. Insulin-like growth factor-I promotes wound healing in estrogen-deprived mice: new insights into cutaneous IGF-1R/ER α cross talk[J]. *J Invest Dermatol*, 2012,132(12):2838-2848.DOI:10.1038/jid.2012.228.
- [17] Berthet M, Gauthier Y, Lacroix C, et al. Nanoparticle-based dressing: the future of wound treatment?: (Trends in Biotechnology 35, 770-784, 2017)[J]. *Trends Biotechnol*, 2018, 36(1):119.DOI:10.1016/j.tibtech.2017.08.007.
- [18] Desmet CM, Pr at V, Gallez B. Nanomedicines and gene therapy for the delivery of growth factors to improve perfusion and oxygenation in wound healing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018,129: 262-284.DOI:10.1016/j.addr.2018.02.001.
- [19] Reckhenrich AK, Hopfner U, Kr tzt F, et al. Bioactivation of dermal scaffolds with a non-viral copolymer-protected gene vector[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(7): 1996-2003. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.022.
- [20] McKnight CD, Winn SR, Gong X, et al. Revascularization of rat fasciocutaneous flap using CROSSEAL with VEGF protein or plasmid DNA expressing VEGF[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008,139(2):245-249.DOI:10.1016/j.otohns.2008.04.014.
- [21] Jeschke MG, Klein D. Liposomal gene transfer of multiple genes is more effective than gene transfer of a single gene[J]. *Gene Ther*, 2004,11(10):847-855.DOI:10.1038/sj.gt.3302229.
- [22] Chereddy KK, Lopes A, Koussoroplis S, et al. Combined effects of PLGA and vascular endothelial growth factor promote the healing of non-diabetic and diabetic wounds[J]. *Nanomedicine*, 2015,11(8):1975-1984.DOI:10.1016/j.nano.2015.07.006.
- [23] Guo R, Xu S, Ma L, et al. The healing of full-thickness burns treated by using plasmid DNA encoding VEGF-165 activated collagen-chitosan dermal equivalents[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(4):1019-1031.DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.08.087.
- [24] O'Dwyer J, Cullen M, Fattah S, et al. Development of a sustained release nano-in-gel delivery system for the chemotactic and angiogenic growth factor stromal-derived factor 1 α [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 513. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060513.
- [25] Im GB, Kim YH, Kim YJ, et al. Enhancing the wound healing effect of conditioned medium collected from mesenchymal stem cells with high passage number using bioreducible nanoparticles [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(19).DOI:10.3390/ijms20194835.
- [26] Lai HJ, Kuan CH, Wu HC, et al. Tailored design of electrospun composite nanofibers with staged release of multiple angiogenic

- growth factors for chronic wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2014,10(10):4156-4166.DOI:10.1016/j.actbio.2014.05.001.
- [27] Mariia K, Arif M, Shi J, et al. Novel chitosan-ulvan hydrogel reinforcement by cellulose nanocrystals with epidermal growth factor for enhanced wound healing: In vitro and in vivo analysis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 435-446. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.156.
- [28] Lee YH, Hong YL, Wu TL. Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobially and promoted biological properties for diabetic wound healing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021,118:111385.DOI:10.1016/j.msec.2020.111385.
- [29] Hajimiri M, Shahverdi S, Esfandiari MA, et al. Preparation of hydrogel embedded polymer-growth factor conjugated nanoparticles as a diabetic wound dressing[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016,42(5):707-719.DOI:10.3109/03639045.2015.1075030.
- [30] Xia G, Liu Y, Tian M, et al. Nanoparticles/thermosensitive hydrogel reinforced with chitin whiskers as a wound dressing for treating chronic wounds[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(17): 3172-3185.DOI:10.1039/c7tb00479f.
- [31] Losi P, Briganti E, Errico C, et al. Fibrin-based scaffold incorporating VEGF- and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(8): 7814-7821.DOI:10.1016/j.actbio.2013.04.019.
- [32] Tokatlian T, Cam C, Segura T. Porous hyaluronic acid hydrogels for localized nonviral DNA delivery in a diabetic wound healing model[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(7): 1084-1091. DOI: 10.1002/adhm.201400783.
- [33] Tanha S, Rafiee-Tehrani M, Abdollahi M, et al. G-CSF loaded nanofiber/nanoparticle composite coated with collagen promotes wound healing in vivo[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017,105(10): 2830-2842.DOI:10.1002/jbm.a.36135.
- [34] Zhu K, Wu M, Lai H, et al. Nanoparticle-enhanced generation of gene-transfected mesenchymal stem cells for in vivo cardiac repair[J]. *Biomaterials*, 2016, 74: 188-199. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.010.
- [35] Li M, Qiu L, Hu W, et al. Genetically-modified bone mesenchymal stem cells with TGF- β_3 improve wound healing and reduce scar tissue formation in a rabbit model[J]. *Exp Cell Res*, 2018,367(1):24-29.DOI:10.1016/j.yexcr.2018.02.006.
- [36] Li S, Tang Q, Xu H, et al. Improved stability of KGF by conjugation with gold nanoparticles for diabetic wound therapy [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019,14(22):2909-2923.DOI:10.2217/nnm-2018-0487.
- [37] Pan A, Zhong M, Wu H, et al. Topical application of keratinocyte growth factor conjugated gold nanoparticles accelerate wound healing[J]. *Nanomedicine*, 2018,14(5):1619-1628.DOI:10.1016/j.nano.2018.04.007.
- [38] Lee YH, Lin SJ. Chitosan/PVA hetero-composite hydrogel containing antimicrobials, perfluorocarbon nanoemulsions, and growth factor-loaded nanoparticles as a multifunctional dressing for diabetic wound healing: synthesis, characterization, and in vitro/ in vivo evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3). DOI: 10.3390/pharmaceutics14030537.
- [39] Xie Z, Paras CB, Weng H, et al. Dual growth factor releasing multi-functional nanofibers for wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2013,9(12):9351-9359.DOI:10.1016/j.actbio.2013.07.030.
- [40] Cheng B, Jiang Y, Fu X, et al. Epidemiological characteristics and clinical analyses of chronic cutaneous wounds of inpatients in China: prevention and control[J]. *Wound Repair Regen*, 2020, 28(5):623-630.DOI:10.1111/wrr.12825.
- [41] Yang Y, Xia T, Chen F, et al. Electrospun fibers with plasmid bFGF polyplex loadings promote skin wound healing in diabetic rats[J]. *Mol Pharm*, 2012,9(1):48-58.DOI:10.1021/mp200246b.
- [42] Veith A P, Henderson K, Spencer A, et al. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019,146:97-125.DOI:10.1016/j.addr.2018.09.010.

(收稿日期:2022-04-30)

《中华烧伤与创面修复杂志》第六届编辑委员会通讯编委名单

按姓氏拼音排序

贲道锋	卞徽宁	曹永倩	晁生武	陈 辉	陈 婧	陈 朗	陈铭锐	陈 鹏	陈晓东
陈忠勇	程君涛	迟云飞	储国平	党永明	邓呈亮	狄海萍	丁国兵	丁若虹	董茂龙
段红杰	段 鹏	樊东力	房 贺	冯 光	付忠华	郭毅斌	韩兆峰	侯春胜	胡德林
胡炯宇	胡骁骅	胡晓燕	黄红军	纪世召	江 华	姜丽萍	姜玉峰	雷 娜	黎 宁
李东杰	李 峰	李 靖	李晓东	李晓鲁	梁 钢	梁鹏飞	林 才	林国安	林 源
刘德伍	刘 健	刘 军	刘淑华	龙 奕	卢长虹	鲁 峰	吕开阳	吕 强	马思远
牛轶雯	欧阳军	乔 亮	覃凤均	邱学文	曲 滨	任 超	沈江涌	石继红	宋慧锋
苏海涛	苏永涛	孙 勇	孙 瑜	谭江琳	唐修俊	滕 苗	田社民	涂家金	汪 虹
汪 洋	王爱萍	王德怀	王洪涛	王会军	王良喜	王 爽	王献珍	王志永	温 冰
邬佳敏	吴 红	吴继炎	吴巍巍	吴祖煌	向 飞	向 军	谢举临	谢松涛	辛海明
许喜生	许学文	薛 斌	杨建民	杨敏烈	杨薛康	姚 明	姚兴伟	叶祥柏	易成刚
易 南	于东宁	岳丽青	翟红军	詹日兴	张 博	张东霞	张红艳	张菊芳	张玲娟
张庆红	张彦琦	张 寅	张元海	张 志	赵 全	赵 冉	赵 雄	郑德义	郑东风
郑 军	周国富	周俊峰	周 琴	周万芳	朱 峰	朱宇刚	祝筱梅	邹立津	邹晓防