

## 负载脂肪干细胞的皮肤组织工程支架在创面修复中的研究进展

李伟 孔维诗 包郁露 孙瑜

海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 中国医学科学院烧伤暨烧创复合伤救治关键技术创新单元, 上海 200433

通信作者: 孙瑜, Email: littlefish0916@126.com

**【摘要】** 组织工程皮肤被广泛应用于重度烧伤创面、糖尿病创面等难愈性创面的治疗。种子细胞和支架材料是构建组织工程皮肤的关键元素。脂肪干细胞凭借其低免疫原性和多向分化潜能的优势逐渐成为组织工程皮肤中种子细胞的重要选择。支架材料是皮肤组织工程的重要组成部分, 单一材料的改性和复合材料的制备正成为构建皮肤组织工程支架的主要研究方向。该文介绍了近年来各类负载脂肪干细胞的皮肤组织工程支架在创面修复中的应用情况, 总结了应用各类支架材料构建皮肤组织工程支架时的优势与不足, 期待为开发负载脂肪干细胞的组织工程皮肤提供新的思路。

**【关键词】** 组织工程; 皮肤; 脂肪干细胞; 支架材料; 创面修复

**基金项目:** 国家重点研发计划(2019YFA0110600、2019YFA0110602、2019YFA0110603)

### Research advances of skin tissue engineering scaffolds loaded with adipose-derived stem cells in wound repair

Li Wei, Kong Weishi, Bao Yulu, Sun Yu

Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Research Unit of Key Techniques for Treatment of Burns and Combined Burns and Trauma Injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Sun Yu, Email: littlefish0916@126.com

**【Abstract】** Tissue engineered skin is widely used in the treatment of refractory wounds such as severe burn wounds and diabetic wounds. Seed cells and scaffold

materials are the key elements for constructing tissue engineered skin. Adipose-derived stem cells have gradually become an important choice of seed cells in tissue engineered skin due to their advantages of low immunogenicity and multi-directional differentiation potential. Scaffold material is a vital part of skin tissue engineering. The modification of single material and preparation of composite materials are becoming the main research directions of the construction of skin tissue engineering scaffolds. This paper introduced the application of various kinds of skin tissue engineering scaffolds loaded with adipose-derived stem cells in wound repair in recent years, and summarized the advantages and disadvantages in using various scaffold materials to the construction of skin tissue engineering scaffolds, in order to provide new ideas for the development of tissue engineered skin loaded with adipose-derived stem cells.

**【Key words】** Tissue engineering; Skin; Adipose-derived stem cells; Scaffold material; Wound repair

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2019YFA0110600, 2019YFA0110602, 2019YFA0110603)

创面修复需要经历复杂的生物学过程, 当创面愈合某个阶段失调时, 可导致皮肤组织的延期愈合或者不愈合<sup>[1]</sup>。虽然自体皮肤移植是治疗难愈性创面的“金标准”, 但是该治疗方案也存在皮源缺乏、瘢痕增生以及治疗费用昂贵等限制因素<sup>[2]</sup>。因此, 寻求新的方式和途径治疗难愈性创面是必然要求。组织工程皮肤是具有生物活性的人工皮肤替代物, 有望用于治疗急性慢性皮肤创面。种子细胞是组织工程皮肤的基础, 目前干细胞已成组织工程皮肤中种子细胞

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221123-00502

本文引用格式: 李伟, 孔维诗, 包郁露, 等. 负载脂肪干细胞的皮肤组织工程支架在创面修复中的研究进展 [J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(11): 1090-1095. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221123-00502.

Li W, Kong WS, Bao YL, et al. Research advances of skin tissue engineering scaffolds loaded with adipose-derived stem cells in wound repair [J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(11): 1090-1095. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221123-00502.



的最佳选择<sup>[3]</sup>。与其他具有多向分化潜能的干细胞相比,脂肪干细胞(ADSC)具有含量丰富、来源广泛,伦理问题较少等优势<sup>[4]</sup>,有利于商品化生产及应用。除此之外,ADSC还可以通过分泌多种细胞因子、分化为其他类型细胞等方式促进血管新生和再上皮化<sup>[5-7]</sup>、降低炎症水平<sup>[8]</sup>、调节免疫反应<sup>[9]</sup>,进而加速创面愈合。支架材料按来源可分为天然材料、合成材料、复合材料。理想的皮肤组织工程支架应该具有适合种子细胞黏附和生长的孔隙结构、良好的生物相容性以及与人皮肤相似的机械性能<sup>[10]</sup>。本文概述各类支架材料的生物学特性,各类支架材料构建的皮肤组织工程支架在体外实验中对 ADSC 的影响以及不同形态的组织工程皮肤的应用情况。

## 1 天然材料

天然材料主要指存在于植物、动物和微生物中的有机大分子化合物,常用于皮肤组织工程的天然材料有纤维蛋白、胶原蛋白、明胶、透明质酸、壳聚糖等<sup>[11]</sup>。天然材料通常具有良好的组织相容性和可降解性,以及较低的免疫原性,有利于 ADSC 的黏附和生长,因此被广泛用于制造皮肤组织工程支架<sup>[12]</sup>。

### 1.1 纤维蛋白

纤维蛋白多存在于血浆中,是自体血源性蛋白支架的重要组成部分。常使用的自体血源性蛋白支架包括富血小板血浆(PRP)、富血小板纤维蛋白以及浓缩生长因子等,三者的区别主要是分离方式不同<sup>[13]</sup>。在离心或者特殊试剂(凝血酶/氯化钙等)的作用下,血浆中的血小板和白细胞可被激活,进而释放大量生长因子和细胞因子,促进皮肤组织修复与再生。使用 PRP 作为负载 ADSC 的生物活性支架,具有以下诸多优势:(1)加入凝血酶后的 PRP 即可转变为凝胶状,凝胶质地可以使皮肤替代物较好地覆盖创面,也可以给种子细胞提供一定的机械支持<sup>[14]</sup>。(2)富含的多种生物活性成分可以调控和影响血管化的进程,PRP 对组织工程皮肤的血管化进程有显著促进作用<sup>[15]</sup>,这对实现组织工程皮肤快速血管化有重要意义。创面愈合是一个复杂的病理生理过程,每个阶段均受到多种细胞因子调控。PRP 中的活性成分具有种类繁多且成分不明的特点。虽然有实验研究表明,PRP 凝胶联合 ADSC 有助于加速创面愈合<sup>[14-17]</sup>,但这一特点也加大了在探讨 ADSC 与 PRP 的相互作用机制方面的研究难度。

有关研究表明,自体 PRP 可增强大鼠 ADSC 的活力和迁移能力,PRP 与 ADSC 联合应用可通过调节人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物/蛋白激酶 B 通路,促进创面愈合中的血管新生,从而加速大鼠全层皮肤缺损创面的愈合<sup>[15]</sup>,这可为难愈性创面快速血管化问题提供一个新思路。有研究表明,将自体 PRP 凝胶负载大鼠 ADSC 应用于糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面可在毛细血管再生以及内皮细胞增殖方面产生积极作用,机制探索显示,ADSC 联合 PRP 凝胶可以通过信号转导及转录激活因子 3/VEGF 轴

增强糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面的血管生成<sup>[16]</sup>。既往研究显示,在糖尿病大鼠溃疡创面中存在 Notch 信号通路的病理性激活,同时伴有 VEGF 和基质细胞衍生因子 1 基因表达的显著减少,白化病小鼠 ADSC 联合自体 PRP 凝胶的应用可以下调过度激活的 Notch 信号通路,增强血管生成,促进表皮细胞增殖和募集,最终加速糖尿病创面愈合<sup>[17]</sup>。

### 1.2 胶原蛋白

胶原蛋白是皮肤中的主要结构蛋白,其具有以下优势:(1)来源丰富、无毒以及提取纯化容易;(2)弱抗原性,极少引起免疫反应;(3)可降解性和可吸收性;(4)可为细胞附着、迁移和增殖提供支持等<sup>[18-19]</sup>。此外,单纯胶原蛋白溶胶存在机械强度低、对 ADSC 的包裹性较差的不足,在构建组织工程皮肤的时候,常需要对胶原蛋白进行改性处理,使其能形成稳定的凝胶形态<sup>[20-22]</sup>。目前常采用物理交联和化学交联的方式改性。

有研究团队通过使用胶原蛋白基水凝胶封装特定亚群的小鼠 ADSC 并应用于小鼠烧伤创面,结果表明该水凝胶可显著加快创面再上皮化时间、上调相关促血管生成因子的基因表达以及下调促纤维化基因和促炎基因的表达,从而缩短创面愈合时间,提升愈合质量<sup>[20]</sup>。以往研究中用到的胶原蛋白多为动物来源,这些胶原蛋白存在着一定的免疫原性和致病性污染的问题,随着重组人胶原蛋白制备工艺的成熟,生物活性更高、透皮吸收率更强的人源性胶原蛋白可实现大规模生产及应用。一项研究表明,由一种具有特定序列重组人 I 型胶原肽海绵构成的支架可以诱导人 ADSC 的增殖、迁移和 ECM 的产生,同时该支架负载 ADSC 后可以有效促进小鼠辐照创面的愈合<sup>[22]</sup>。

### 1.3 明胶

明胶是经胶原蛋白适度水解和热变性得到的天然高分子材料,在明胶的制备过程中,胶原蛋白天然的螺旋结构往往遭到破坏。明胶的结构复杂,侧链上含有多种可修饰的活性位点(如氨基、羧基、羟基等),这些活性位点可通过动态共价结合的方式与其他合成材料共同构建复合材料<sup>[23]</sup>,也可以经小分子化合物修饰改性为新型智能生物材料<sup>[24]</sup>,从而使支架具备特定的性能,例如:光敏性、响应性以及温敏性等。

相关研究表明,经过改性后形成的明胶水凝胶在具有光敏性的同时还拥有良好的三维网状结构,对小鼠 ADSC 活性和干性的维持有着积极的作用。该生物活性支架可以通过改善慢性创面的高炎症状态,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化<sup>[24]</sup>。基于明胶构建的水凝胶在细胞黏附和重建方面有着较大的优势,但单纯的明胶基水凝胶往往面临力学性能较弱的问题,因此在实际应用时多需要与其他材料共同构建成复合材料来保证组织工程皮肤有较为适宜的机械张力。

### 1.4 透明质酸

透明质酸在人体的组织间隙中广泛存在,也是皮肤 ECM 的重要组成成分,具有良好的生物相容性、可降解性以

及可修饰特性<sup>[25]</sup>。有学者制备了负载人 ADSC 的透明质酸水凝胶并应用于糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面,结果表明,该生物活性支架可通过改善免疫反应和加速上皮形成来加速创面愈合过程<sup>[26]</sup>。

在实际使用中,为了形成具有自愈合能力、可注射性能、导电性能等的功能性水凝胶,往往需要对透明质酸进行改性处理。虽然透明质酸的活性位点少于明胶,但是由于其分子量更小,结构相对单一,其可进行化学修饰的能力更强,更有利于探究细胞与支架材料的相互关系及其作用机制。有学者开发了一种接枝多巴胺的透明质酸水凝胶贴片,并探究负载人 ADSC 的透明质酸水凝胶贴片对糖尿病小鼠溃疡创面愈合的促进作用,结果显示,与空白组、ADSC 组以及透明质酸水凝胶贴片组相比,负载 ADSC 的透明质酸水凝胶贴片组小鼠创面修复效果最好,机制研究显示,透明质酸水凝胶贴片和 ADSC 联合应用可能是通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路,促进糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面中的血管生成和组织再生,从而加速创面修复<sup>[27]</sup>。

### 1.5 壳聚糖

壳聚糖是一种多糖类聚合物,具有良好的抗菌性能以及促进血管再生性能,目前大部分的研究集中在其在止血、抗感染方面的应用<sup>[28]</sup>。同时,壳聚糖分子结构上众多的结构修饰基团(羟基、氨基)也为壳聚糖联合 ADSC 构建组织工程皮肤提供了丰富的策略。

相关的研究表明基于壳聚糖开发的水凝胶有着良好的生物相容性,并且可以促进 ADSC 迅速分化为成骨细胞<sup>[29]</sup>。目前,关于负载 ADSC 的壳聚糖支架的研究大多集中在调控 ADSC 的增殖和成骨分化方面<sup>[29-30]</sup>,这可能是因为壳聚糖水凝胶通常具有较高的力学性能。通过复合其他材料,降低壳聚糖水凝胶的硬度,可为开发皮肤组织工程支架提供新思路。研究表明,采用壳聚糖和 ADM 构建的皮肤组织工程支架具有抑制炎症反应的作用,并且可延长小鼠骨髓间充质干细胞在创面的存活时间<sup>[31]</sup>。有研究者利用明胶、羧甲基壳聚糖和海藻酸钠制备了可负载大鼠 ADSC 和骨髓间充质干细胞的水凝胶,分别将负载 2 种干细胞的水凝胶植入裸鼠双侧皮下,实验表明,置入体内 2 周后,被包裹在该支架中的 2 种干细胞仍表现出良好的增殖活性<sup>[32]</sup>。这项研究为后续构建负载 ADSC 的皮肤组织工程支架提供了一定的参考价值。

## 2 合成材料与复合材料

### 2.1 合成材料

合成材料通常指的是通过化学合成得到的高分子材料或无机材料等,如聚醇类材料(聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乙二醇等)、聚酯类材料(聚癸二酸甘油酯、聚己内酯等)和无机材料(生物活性陶瓷、无机硅)等。虽然合成材料具有可调节支架的生物降解性以及可调节支架的机械张力等优点<sup>[33]</sup>,但是其生物组织相容性一般低于天然材料,在构建皮

肤支架时多采用 2 种及以上材料。聚醇类材料均由含羟基的小分子醇或酸聚合形成,由于小分子醇或酸空间结构上具有一定的相似性,可与胶原蛋白、纤维素等极性较高的天然材料配伍,以增强天然材料支架的机械张力。聚酯类材料的降解速率一般较低,在与天然材料配伍时,可降低支架的降解速率。有研究团队制备了仿生化的聚癸二酸甘油酯-聚乳酸支架,并证实该支架的力学性能与脂肪组织相近,有利于人 ADSC 的存活,同时该支架高度互连的多孔结构和亲水性能也有利于血管新生<sup>[34]</sup>。此外,通过三维打印技术制备的组织工程支架还有引导人骨髓间充质干细胞黏附、增殖和定向分化的作用<sup>[35]</sup>。合成材料可以保护细胞因子、小分子药物等生物活性成分不被降解,这或许可以为组织工程皮肤中 ADSC 干性的维持以及定向分化提供新的策略。

### 2.2 复合材料

复合材料是将 2 种或 2 种以上不同类别的材料,按照一定的比例和方法组合而成的新材料<sup>[36]</sup>。由于兼顾不同种材料的特性,除了同时具有良好的组织相容性和可降解性这一优势外,还能通过增材制作技术对材料的尺寸、孔隙率以及机械强度进行仿生学改进<sup>[37]</sup>。用于促进皮肤创面愈合的复合生物材料可形成类天然 ECM 结构的水凝胶,也可以形成具有适合干细胞植入和代谢的多孔隙的固态支架。

具有抵御细菌的屏障作用、良好的溶胀性能、可包埋细胞和递送生物活性分子的水凝胶是目前组织工程皮肤领域最常见的材料形态<sup>[38]</sup>。水凝胶的机械性能和降解速率具有良好的可调节性,同时复合材料中多种化学修饰位点也为形成功能化水凝胶提供了丰富的修饰策略。例如,使用甲基丙烯酸酐修饰天然材料后形成光敏性的水凝胶体系给组织工程皮肤的体内打印带来了极大的应用前景。甲基丙烯酸酐化明胶(GelMA)具备良好的光敏凝胶特性和可降解性,通过改变其接枝率、质量分数可得到具有不同力学性能、黏弹特性的光敏水凝胶。有学者以 GelMA 和 ADM 为支架材料,使用三维生物打印技术开发的功能性皮肤模型具有维持细胞活力、促进创面愈合和再上皮化以及提高创面愈合质量的作用<sup>[39]</sup>。

通过增材制作技术制得的多孔隙固态支架具有精确的三维多孔结构,有利于研究 ADSC 的黏附、细胞间的通讯以及生物活性因子的负载,或可成为解决组织工程血管化问题的重要途径。但是与水凝胶形态相比较,多孔隙固态贴片还存在着不能完全贴合创面的问题。有研究显示,以细菌纤维素、聚己内酯为材料通过三维生物打印技术制备的皮肤组织工程支架具有与天然皮肤相似的力学性能,良好的力学微环境有利于大鼠 ADSC 的生长,与二维培养相比,三维培养条件可增强 ADSC 的旁分泌作用,促进小鼠 Fb 迁移,加快小鼠急性全层皮肤缺损创面的修复<sup>[40]</sup>。

实现难愈性创面的再生或无瘢痕修复是皮肤组织工程领域一直面临的挑战<sup>[41]</sup>,慢性难愈性创面微环境多表现为持续的高炎症状态。相较于传统的敷料,复合材料可以更



好地在组织工程皮肤中清除活性氧,可选择异物反应小、细胞毒性小的植物化合物或天然材料(姜黄素、丝胶蛋白等)清除活性氧,有研究团队使用三维生物打印技术制备了一种负载人 ADSC 和姜黄素的明胶基支架,并将其应用于糖尿病大鼠溃疡创面,结果证实该支架有利于降低创面中的活性氧水平,并抑制 ADSC 凋亡<sup>[42]</sup>。丝胶蛋白是一种抗氧化材料,可以帮助 Fb 抵御自由基的损伤。有团队构建了一种有层粘连蛋白涂层的丝胶蛋白-明胶支架,体外研究表明,该支架上负载的大鼠 ADSC 可在体外高氧自由基模型中维持其代谢活性;体内研究表明,负载 ADSC 的该支架可以显著改善大鼠创面的愈合质量,达到接近无瘢痕愈合(创面内胶原蛋白呈网状排布与正常大鼠皮肤相似)<sup>[43]</sup>。

### 3 负载 ADSC 的皮肤替代物用于临床试验的现状

目前,已有临床试验证实 ADSC 可以促进难愈性创面的愈合。使用负载 ADSC 的皮肤替代物治疗创面的临床试验在近几年也有见报道。截至 2023 年 1 月,在中国临床试验注册中心中未见有负载 ADSC 的皮肤替代物用于治疗创面的临床试验注册信息;在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的临床试验公共网站上登记着多项关于负载 ADSC 的皮肤替代物用于治疗难愈性创面的临床试验(表 1)。其中有 2 项临床试验结果被 PubMed 数据库收录,多中心临床试验(NCT02619877)结果表明负载人异体 ADSC 的水凝胶显著缩短了糖尿病溃疡创面的愈合时间,该水凝胶可以安全有效地治疗糖尿病溃疡创面<sup>[44]</sup>。此外,另一项临床试验证实,人异体 ADSC 能够从纤维蛋白凝胶迁移到糖尿病足溃疡创面中,并且相较于单纯水凝胶组,负载 ADSC 的水凝胶组的糖尿病足溃疡创面治疗效果更好<sup>[45]</sup>。

### 4 总结与展望

ADSC 可在创面愈合中发挥重要作用,但是在全层皮肤

缺损的创面或者糖尿病创面中,毛细血管缺损或者毛细血管生成受损,会减少 ADSC 作用部位的血供,影响 ADSC 促进创面愈合的效果。因此,如何提高 ADSC 在移植创面上的存活率,并增强 ADSC 在移植后的生物学功能已然成为制备组织工程皮肤过程中需要解决的两大难题。在利用组织工程技术形成的各类支架材料中,能完全贴合创面的功能化水凝胶被认为是最有前途的材料之一,尽管近些年来在技术层面已经取得了较大的突破与创新,但其仍然存在许多局限性,如降解不可控、仿生性不足等;此外,采用增材制作技术(包括光固化、三维印刷法及选择性激光烧蚀法)能够精准地控制生物支架的外部几何形状和内部三维结构,但是这种技术对设备要求高,无法制备出兼顾高精度、大尺寸特点的组织工程皮肤;在三维生物打印过程中,高压力的使得 ADSC 的活性在流经喷嘴后显著降低。这些问题或许可以通过多种支架材料的复合、支架材料的表面改性、制备工艺的优化(同时采用 2 种或多种制备工艺)及添加生物活性因子缓释微球等方式来解决,相信随着制备工艺的不断成熟以及研究方法的不断优化,未来可以制备高度可控的生物支架,更有效地促进 ADSC 的黏附、增殖,甚至调控 ADSC 分化,解决创面愈合过程中面临的诸多难题。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(265): 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [2] Matai I, Kaur G, Seyedalehi A, et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering[J]. *Biomaterials*, 2020, 226: 119536. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.
- [3] Yuan X, Li L, Liu HF. Strategies for improving adipose-derived stem cells for tissue regeneration[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac028[2022-11-23]. <https://>

表 1 13 项关于负载 ADSC 的皮肤替代物用于治疗难愈性创面的临床试验

创面类型	发布年份	皮肤替代物	ADSC 来源	项目编号
深 II 度烧伤创面	2015	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT02619851
糖尿病足溃疡创面	2015	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT02394886
压疮	2015	负载脂肪来源的基质细胞的纤维蛋白密封剂	自体	NCT02375802
糖尿病足溃疡创面	2015	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT02619877
烧伤创面	2017	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT03183648
II 度及 III 度烧伤创面	2017	负载 ADSC 的贫血小板血浆纤维蛋白水凝胶	同种异体	NCT03113747
烧伤创面	2017	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT03183622
烧伤创面	2017	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT03183648
糖尿病足溃疡创面	2017	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT03183804
糖尿病足溃疡创面	2018	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT03754465
糖尿病足溃疡创面	2019	负载 ADSC 的纤维蛋白水凝胶	同种异体	NCT03865394
糖尿病足溃疡创面	2020	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT04569409
糖尿病足溃疡创面	2020	异体脂肪来源的干细胞水凝胶	同种异体	NCT04590703

注:ADSC 为脂肪干细胞

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/35992369/. DOI: 10.1093/burnst/tkac028.
- [4] Wu XY, Zhu HF, Che JY, et al. Stem cell niche-inspired microcarriers with ADSCs encapsulation for diabetic wound treatment[J]. *Bioact Mater*, 2023, 26: 159-168. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.031.
- [5] Pi L, Yang L, Fang BR, et al. LncRNA MALAT1 from human adipose-derived stem cell exosomes accelerates wound healing via miR-378a/FGF2 axis[J]. *Regen Med*, 2022, 17(9): 627-641. DOI: 10.2217/rme-2021-0170.
- [6] Wiśniewska J, Styszewska M, Stańkowska K, et al. Effect of pig-adipose-derived stem cells' conditioned media on skin wound-healing characteristics in vitro[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5469. DOI:10.3390/ijms22115469.
- [7] Choi EW, Seo MK, Woo EY, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts[J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(10): 1170-1172. DOI:10.1111/exd.13451.
- [8] Zhang X, Jiang YH, Huang Q, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells overexpressing glyoxalase-1 protect endothelial cells and enhance angiogenesis in type 2 diabetic mice with limb ischemia[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):403. DOI:10.1186/s13287-021-02475-7.
- [9] Yu QY, Sun H, Yue ZW, et al. Zwitterionic polysaccharide-based hydrogel dressing as a stem cell carrier to accelerate burn wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(7): e2202309. DOI: 10.1002/adhm. 20220 2309.
- [10] Li MX, Ma J, Gao YB, et al. Epithelial differentiation of human adipose-derived stem cells (hASCs) undergoing three-dimensional (3D) cultivation with collagen sponge scaffold (CSS) via an indirect co-culture strategy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):141. DOI:10.1186/s13287-020-01 645-3.
- [11] Sridhar R, Lakshminarayanan R, Madhaiyan K, et al. Electrospun nanoparticles and electrospun nanofibers based on natural materials: applications in tissue regeneration, drug delivery and pharmaceuticals[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(3):790-814. DOI:10.1039/c4cs00226a.
- [12] Mamsen FP, Munthe-Fog L, Kring MKM, et al. Differences of embedding adipose-derived stromal cells in natural and synthetic scaffolds for dermal and subcutaneous delivery [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 68. DOI: 10.1186/ s13287-020-02132-5.
- [13] Mu ZX, Chen KW, Yuan S, et al. Gelatin nanoparticle-injectable platelet-rich fibrin double network hydrogels with local adaptability and bioactivity for enhanced osteogenesis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(5): e1901469. DOI:10.1002/adhm.201901469.
- [14] Gao YM, Gao BW, Zhu HN, et al. Adipose-derived stem cells embedded in platelet-rich plasma scaffolds improve the texture of skin grafts in a rat full-thickness wound model[J]. *Burns*, 2020, 46(2): 377-385. DOI: 10.1016/j. burns. 2019.0 7.041.
- [15] Lai FY, Dai SJ, Zhao Y, et al. Combination of PDGF-BB and adipose-derived stem cells accelerated wound healing through modulating PTEN/AKT pathway[J/OL]. *Injury*, 2023;S0020-1383(23)00123-7(2023-02-13) [2023-10-24]. [https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/37028952/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37028952/). DOI: 10.1016/j. injury. 2023.02.027. [published online ahead of print].
- [16] Ni XJ, Shan XY, Xu LL, et al. Adipose-derived stem cells combined with platelet-rich plasma enhance wound healing in a rat model of full-thickness skin defects[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):226. DOI:10.1186/s13287-021-02 257-1.
- [17] Ebrahim N, Dessouky AA, Mostafa O, et al. Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):392. DOI:10.1186/s13287-021-02454-y.
- [18] Sorushanova A, Delgado LM, Wu ZN, et al. The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(1): e1801651. DOI: 10.1002/adma.201801651.
- [19] Chen CC, Ibrahim Z, Marchand MF, et al. Three-dimensional collagen topology shapes cell morphology, beyond stiffness [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(12): 5284-5294. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00879.
- [20] Barrera JA, Trotsyuk AA, Maan ZN, et al. Adipose-derived stromal cells seeded in pullulan-collagen hydrogels improve healing in murine burns[J]. *Tissue Eng Part A*, 2021, 27(11/12): 844-856. DOI: 10.1089/ten. TEA. 2020. 0320.
- [21] Liang H, Russell SJ, Wood DJ, et al. A hydroxamic acid-methacrylated collagen conjugate for the modulation of inflammation-related MMP upregulation[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(22):3703-3715. DOI:10.1039/c7tb03035e.
- [22] Mashiko T, Takada H, Wu SH, et al. Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(5):1186-1194. DOI:10.1002/term.2647.
- [23] Zhang XM, Liu KJ, Qin M, et al. Abundant tannic acid modified gelatin/sodium alginate biocomposite hydrogels with high toughness, antifreezing, antioxidant and antibacterial properties[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 309: 120702. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.120702.
- [24] Tang YH, Tong XM, Conrad B, et al. Injectable and in situ crosslinkable gelatin microribbon hydrogels for stem cell delivery and bone regeneration in vivo[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13):6035-6047. DOI:10.7150/thno.41096.
- [25] Lagneau N, Tournier P, Halgand B, et al. Click and bioorthogonal hyaluronic acid hydrogels as an ultra-tunable platform for the investigation of cell-material interactions[J]. *Bioact Mater*, 2023, 24: 438-449. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.12.022.
- [26] da Silva LP, Santos TC, Rodrigues DB, et al. Stem cell-containing hyaluronic acid-based spongy hydrogels for integrated diabetic wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(7):1541-1551. DOI:10.1016/j.jid.2017.02.976.
- [27] Pak CS, Heo CY, Shin J, et al. Effects of a catechol-functionalized hyaluronic acid patch combined with human adipose-derived stem cells in diabetic wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2632. DOI: 10.3390/ ijms22052632.
- [28] Sharifi E, Chehelgerdi M, Fatahian-Kelishadroki A, et al. Comparison of therapeutic effects of encapsulated mesenchymal stem cells in aloe vera gel and chitosan-based gel in healing of grade- II burn injuries[J]. *Regen Ther*, 2021, 18: 30-37. DOI: 10.1016/j. reth. 2021.0 2.007.

- [29] Sharifi F, Hasani M, Atyabi SM, et al. Mesenchymal stem cells encapsulation in chitosan and carboxymethyl chitosan hydrogels to enhance osteo-differentiation[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(12): 12063-12075. DOI: 10.1007/s11033-022-08013-9.
- [30] Wang J, Zhou LH, Sun QH, et al. Porous chitosan derivative scaffolds affect proliferation and osteogenesis of mesenchymal stem cell via reducing intracellular ROS[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 237: 116108. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116108.
- [31] Lin W, Qi XY, Guo WJ, et al. A barrier against reactive oxygen species: chitosan/acellular dermal matrix scaffold enhances stem cell retention and improves cutaneous wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 383. DOI: 10.1186/s13287-020-01901-6.
- [32] Wang XZ, Li SQ, Yu HL, et al. The biocompatibility of multi-source stem cells and gelatin-carboxymethyl chitosan-sodium alginate hybrid biomaterials[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(3): 491-503. DOI: 10.1007/s13770-021-00429-x.
- [33] Gobi R, Ravichandiran P, Babu RS, et al. Biopolymer and synthetic polymer-based nanocomposites in wound dressing applications: a review[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(12): 1962. DOI: 10.3390/polym13121962.
- [34] Frydrych M, Román S, MacNeil S, et al. Biomimetic poly (glycerol sebacate)/poly(l-lactic acid) blend scaffolds for adipose tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2015, 18: 40-49. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.03.004.
- [35] Wu F, Zheng JQ, Li ZX, et al. Halloysite nanotubes coated 3D printed PLA pattern for guiding human mesenchymal stem cells (hMSCs) orientation[J]. *Chem Eng J*, 2019, 359: 672-683. DOI: 10.1016/j.cej.2018.11.145.
- [36] Mokhtari F, Azimi B, Salehi M, et al. Recent advances of polymer-based piezoelectric composites for biomedical applications[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 122: 104669. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.104669.
- [37] Fu HJ, Zhang DQ, Zeng JS, et al. Application of 3D-printed tissue-engineered skin substitute using innovative biomaterial loaded with human adipose-derived stem cells in wound healing[J]. *Int J Bioprint*, 2023, 9(2): 674. DOI: 10.18063/ijb.v9i2.674.
- [38] Barnett HH, Heimbeck AM, Pursell I, et al. Poly (ethylene glycol) hydrogel scaffolds with multiscale porosity for culture of human adipose-derived stem cells[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2019, 30(11): 895-918. DOI: 10.1080/09205063.2019.1612725.
- [39] Jin RH, Cui YC, Chen HJ, et al. Three-dimensional bioprinting of a full-thickness functional skin model using acellular dermal matrix and gelatin methacrylamide bioink[J]. *Acta Biomater*, 2021, 131: 248-261. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.07.012.
- [40] Huang RY, Wang J, Chen HX, et al. The topography of fibrous scaffolds modulates the paracrine function of Ad-MSCs in the regeneration of skin tissues[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(10): 4248-4259. DOI: 10.1039/c9bm00939f.
- [41] 贾赤宇, 鲍武, 程夏霖. 创面愈合的机遇和挑战: 组织工程皮肤[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2019, 14(6): 401-405. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2019.06.001.
- [42] Xia SZ, Weng TT, Jin RH, et al. Curcumin-incorporated 3D bioprinting gelatin methacryloyl hydrogel reduces reactive oxygen species-induced adipose-derived stem cell apoptosis and improves implanting survival in diabetic wounds[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac001[2023-10-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291229/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac001.
- [43] Tyeb S, Shiekh PA, Verma V, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) loaded gelatin-sericin-laminin cryogels for tissue regeneration in diabetic wounds[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(2): 294-304. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01355.
- [44] Moon KC, Sun HS, Kim KB, et al. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes*, 2019, 68(4): 837-846. DOI: 10.2337/db18-0699.
- [45] Mrozikiewicz-Rakowska B, Szablowska-Gadomska I, Cysewski D, et al. Allogenic adipose-derived stem cells in diabetic foot ulcer treatment: clinical effectiveness, safety, survival in the wound site, and proteomic impact[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1472. DOI: 10.3390/ijms24021472.

(收稿日期: 2022-11-23)