

本文亮点:

- (1) 系统概述皮肤类器官的类型、三维构建策略及工程化技术进展。
- (2) 总结皮肤类器官在疾病建模、药物靶点筛选和创伤再生修复中的应用及转化挑战。

Highlights:

- (1) This article summarizes the types, three-dimensional construction strategies, and engineering advances of skin organoids.
- (2) This article summarizes the applications and translational challenges of skin organoids in disease modeling, drug target screening, and regenerative wound repair.



皮肤类器官:从三维构建到再生应用的新兴平台

冷冷¹ 肖仕初²

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院临床医学研究所,疑难重症及罕见病全国重点实验室,北京 100005;²海军军医大学第一附属医院烧创伤与创面修复科,全军烧伤研究所,中国医学科学院烧伤暨创复合伤救治关键技术创新单元,上海 200433
通信作者:冷冷,Email:lengling@pumch.cn

【摘要】 皮肤类器官是在三维培养体系中通过细胞自组织形成的、能够模拟皮肤组织结构与功能的体外模型。该文系统概述了皮肤类器官的研究进展与应用前景。根据复杂程度,皮肤类器官可分为表皮类器官、附属器类器官及全层皮肤类器官。皮肤类器官的构建高度依赖能够复刻组织特异性微环境的细胞外基质,以提供关键的物理支撑与生物化学信号。在构建技术上,天然与合成水凝胶支架及三维生物打印等工程化策略为类器官提供了可调控的物理化学与生物学支撑。在应用方面,皮肤类器官已被成功用于模拟皮肤发育、肿瘤、感染性及炎症性皮肤病等生理病理过程,并成为疾病机制解析与药物靶点筛选的重要平台。在创伤修复领域,类器官不仅能作为研究模型揭示愈合机制,还可作为移植单元促进再上皮化、血管生成、毛囊与汗腺再生,实现功能性的皮肤修复。尽管当前皮肤类器官在结构成熟度、血管化、免疫微环境整合及异质性等方面仍面临挑战,但随着基质生物学、器官芯片与自动化培养等技术的发展,其在再生医学、个性化治疗与转化应用中的潜力将不断拓展。

【关键词】 皮肤; 类器官; 细胞外基质; 再生医学; 组织工程; 创伤修复; 三维培养

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82572893);国家自然科学基金专项项目(82341079);国家重点研发计划(2024YFA1108400);北京市科技计划(Z231100007223009);中国医学科学院医学与健康科技创新工程医学健康领军科技人才培养专项(2023-12M-3-002);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重点培训计划(2025-PUMCH-C-016)

Skin organoids: an emerging platform from three-dimensional construction to regenerative application

Leng Ling¹, Xiao Shichu²

¹State Key Laboratory of Complex, Severe, and Rare Diseases, Institute of Clinical Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; ²Burn Institute of PLA, Department of Burn Trauma and Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Research

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260121-00039

收稿日期 2026-01-21

引用本文:冷冷,肖仕初.皮肤类器官:从三维构建到再生应用的新兴平台[J].中华烧伤与创面修复杂志,2026,42(6):522-531. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260121-00039.

Leng L, Xiao SC. Skin organoids: an emerging platform from three-dimensional construction to regenerative application[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(6): 522-531. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260121-00039.



Unit of Key Techniques for Treatment of Burns and Combined Burns and Trauma Injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Leng Ling, Email: lengling@pumch.cn

【Abstract】 Skin organoids are three-dimensional, self-organized *in vitro* models that recapitulate the architecture and function of skin tissue. This article comprehensively outlines the current progress and application prospects of skin organoids. Based on complexity, skin organoids can be classified into epidermal, appendage-specific, and full-thickness skin organoids. The construction of skin organoids highly depends on extracellular matrix capable of replicating tissue-specific microenvironment to provide essential physical scaffolding and biochemical cues. Construction strategies encompass natural/synthetic hydrogels scaffold and engineered approaches such as three-dimensional bioprinting, which provide tunable physicochemical and biological support. In terms of applications, skin organoids have been widely used to model physiological and pathological processes, including skin development, tumors, and infectious and inflammatory skin diseases, serving as valuable platforms for studying disease mechanisms and screening drug targets. In the field of wound repair, organoids not only serve as research models to uncover healing mechanisms, but also act as transplantable units that promote re-epithelialization, vascularization, and the regeneration of hair follicles and sweat glands, thereby achieving functional skin restoration. Although skin organoids are currently still facing challenges in terms of structural maturity, vascularization, recapitulation of the immune microenvironment, and heterogeneity, their potential in regenerative medicine, personalized therapy, and translational applications will continue to expand with the advances of technologies such as matrix biology, organ-on-a-chip systems, and automated culture.

【Key words】 Skin; organoids; Extracellular matrix; Regenerative medicine; Tissue engineering; Wound repair; Three-dimensional culture

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82572893); Special Program of National Natural Science Foundation of China (82341079); National Key R&D Program of China (2024YFA1108400); Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z231100007223009); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2023-I2M-3-002); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-PUMCH-C-016)

皮肤类器官(skin organoid)是指源于干细胞或皮肤祖细胞,在三维培养体系中经自组织形成的体外皮肤样组织结构。相较于二维细胞培养和动物模型,皮肤类器官能够高度还原人体皮肤的细胞组成、空间层级与部分生物学功能,为研究皮肤发育、稳态维持与疾病病理机制提供重要平台。当前,皮

肤类器官不仅被用于单纯的疾病研究与药物筛选,还逐步成为创伤修复与再生医学领域的核心突破口。尤其是在严重创面修复中,临床需求正从单纯愈合向重建屏障功能、恢复血管神经网络、再生毛囊和汗腺及抑制纤维化转变。本文将概述皮肤类器官的分类、三维构建策略,以及其在病理模型、药物靶点筛选和创伤再生修复中的研究进展。

1 皮肤类器官的分类

现阶段皮肤类器官按照复杂程度可分为表皮类器官、附属器类器官及全层皮肤类器官。

1.1 表皮类器官

表皮类器官主要由 KC、表皮干细胞(epidermal stem cell, EpSC)或诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)在三维体系中扩增分化形成^[1-3],可重建基底层至角质层的结构,主要被用于表皮稳态与疾病机制研究。在成体来源细胞体系中,Boonekamp 等^[1]利用成年小鼠 EpSC,通过激活 Wnt/FGF 信号通路并抑制骨形态发生蛋白信号通路,实现了 EpSC 在无血清、无饲养层条件下的稳定扩增及分层分化。本课题组通过激活 Wnt 信号通路维持 EpSC 干性,并解析其来源的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)在极性建立、细胞连接及表皮屏障形成中的作用,进一步构建具有结构极性的表皮类器官^[2]。另外, Kwak 等^[3]构建了可长期扩增的 iPSC 来源表皮类器官,其分泌的富含 VEGF 及促再生微小 RNA 的 EV 可促进 Fb 增殖与迁移、血管生成和创面愈合,展现了表皮类器官在再生医学中的应用潜力。

1.2 附属器类器官

附属器类器官的研究主要集中于毛囊、皮脂腺和汗腺^[4-7]。毛囊类器官的构建主要依赖真皮乳头细胞与 KC 或表皮祖细胞的共培养,通过再现上皮-间充质相互作用驱动毛囊样结构发生^[4,8]。悬滴培养、水凝胶支架、微孔阵列、微流控及三维生物打印等工程化手段通过精准调控细胞比例、空间分布及微环境信号提升了类器官的构建效率与结构可控性^[9]。皮脂腺类器官多来源于皮脂腺谱系祖细胞^[10]。Feldman 等^[5]从小鼠皮肤中分离 Blimp1⁺皮脂腺相关细胞,并通过三维培养及多种生长因子诱导其形成皮脂腺样类器官,模拟了体内皮脂腺“外层增殖、内层分化”的基本结构,并具备皮脂分泌功能。汗腺类器官可由自体汗腺细胞构建,其结构和

功能接近天然汗腺,并在动物模型中展现出促组织再生的潜力^[6];但受细胞获取和扩增限制,研究转向了更具可扩展性的替代细胞来源。多种成体干细胞,如骨髓^[11]与脐带^[12]等来源的间充质干细胞、羊水干细胞^[13]以及EpSC^[14]等,在特定因子诱导下可被定向分化为汗腺样细胞;细胞重编程技术通过过表达关键谱系调控因子,如外胚层发育不良素A和叉头框蛋白C1,并结合小分子化合物诱导,将Fb或表皮细胞重编程为汗腺样细胞^[15-16]。总体而言,单一附属器模型难以复现皮肤复杂微环境,未来需向整合表皮、真皮、附属器、血管、免疫与神经的复杂皮肤类器官发展。

1.3 全层皮肤类器官

全层皮肤类器官常依赖多能干细胞自组织生成。该策略以iPSC或胚胎干细胞为起点,在三维培养体系中模拟皮肤发育,同步形成表皮、真皮样结构及毛囊、皮脂腺等附属器,并可含黑色素细胞、默克尔细胞及神经成分^[17-18]。本课题组建立的人iPSC(human induced pluripotent stem cell, hiPSC)来源全层皮肤类器官可形成分层表皮、真皮、成熟毛囊和神经,重建表皮-真皮界面及附属器微环境^[19]。近期研究显示,空气-液体界面(air-liquid interface, ALI) Transwell培养体系可改善类器官内表皮分层,提高毛囊诱导效率并增加毛囊长度,促进神经支配建立和立毛肌样结构形成,且可在同一体系中生成皮脂腺、汗腺、黑色素细胞及皮下脂肪样结构,从而构建出更接近生理状态的人源全层皮肤类器官^[20]。

2 皮肤类器官的三维构建

三维培养体系是皮肤类器官形成的关键技术支撑,其通过模拟体内ECM的物理结构与生物化学微环境,决定细胞的空间组织、相互作用和功能的成熟度。近年来,三维生物打印、微流控、器官芯片等工程化平台被逐步应用于皮肤类器官的构建。

2.1 ECM与皮肤类器官构建

在皮肤类器官构建中,ECM不仅提供三维支架,更可作为组织特异性微环境调控细胞行为与命运。其核心成分(如胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白等)与细胞表面受体结合,调节干细胞增殖、分化和生长因子储存释放;其力学属性可通过“力-化学耦合”调控细胞骨架重组,避免因力学不匹配导致的类器官发育障碍;疾病特异性ECM则支持复现病理微环境^[21-22]。本课题组前期构建了人类皮

肤真皮ECM年龄动态图谱,揭示了ECM组成的年龄特异性变化以及随年龄变化的ECM标志物,如分泌性白细胞蛋白酶抑制因子^[23]。此外,本课题组建立了人类皮肤6个层次的高分辨率蛋白质组图谱,阐明了ECM在空间分布与功能上的异质性,尤其是基底膜相关成分在调控表皮细胞行为中的关键作用^[24]。基于此图谱,本课题组筛选到基底膜关键ECM糖蛋白——TGF- β 诱导蛋白,其主要由真皮Fb表达,可激活Wnt/ β -连环蛋白信号通路以促进EpSC增殖、干性维持及细胞连接,从而加速皮肤再生;将TGF- β 诱导蛋白加入皮肤类器官培养体系,可增强EpSC发育极性并促进基底膜形成,引导分层表皮分化^[19],提示ECM中的关键信号分子可作为重要的微环境调控因子,引导皮肤类器官的空间组织与功能成熟。

2.2 基质胶、水凝胶与皮肤类器官构建

基质胶来源于小鼠肿瘤基底膜提取物,富含层粘连蛋白、IV型胶原蛋白、硫酸肝素蛋白聚糖及多种生长因子,低温下可凝胶化形成类基底膜结构,被广泛用于类器官培养,但其成分复杂、批次间差异大、成本较高,存在动物源性免疫风险,且无法精准调控ECM的力学强度和信号组成^[25]。

天然水凝胶来源于天然高分子或组织提取物,保留一定的内源生物活性,可为细胞提供接近人体皮肤组织微环境的黏附位点和生物化学信号。常用的天然水凝胶包括胶原蛋白、纤维蛋白、明胶、丝素蛋白以及组织来源的去细胞化ECM(decellularized extracellular matrix, dECM)^[25]。本课题组通过比较人、猪、鼠皮肤的基质组(matrisome),证实不同物种的皮肤基质组组成存在显著差异且猪皮肤基质组与人皮肤基质组的相似性高于鼠皮肤基质组与人皮肤基质组,为选择与人体相似性更高的动物来源dECM提供了依据^[26];开发了一种新的原位脱细胞方法,制备出结构完整的皮肤生物基质支架,绘制了其基质组图谱,揭示了基底膜相关成分及半桥粒黏附结构在EpSC命运决定中的关键作用^[27]。合成水凝胶由化学合成聚合物构成,成分明确、批次间制备重复性高,可通过分子设计精确调控其力学性能、降解行为及功能基团,常见体系包括聚乙二醇、聚乙烯醇等,通常通过引入生物活性肽或可降解连接臂以支持细胞生长与组织形成^[25]。混合水凝胶则兼具生物活性与可控性,例如将胶原蛋白或明胶与聚乙二醇体系结合,或在合成

水凝胶中引入 dECM 成分,可以更好地匹配类器官对微环境的需求^[25]。水凝胶的独特优势体现在其三维多孔结构能促进营养与气体交换,支持类器官长期存活与扩增;可通过交联策略精确调控其降解动力学,实现支架稳定性与组织重塑的平衡;提供组织特异性生物化学信号与力学微环境,引导细胞极性建立、空间自组装与功能成熟;兼具良好的生物相容性和低免疫原性。

2.3 工程化联合策略与皮肤类器官

三维生物打印技术通过挤出、光固化或微流控辅助等方式,将细胞与生物墨水按预设结构逐层沉积并固化,经 ALI 培养或动态培养诱导细胞分化,从而构建皮肤类器官。生物墨水既包括以胶原蛋白、甲基丙烯酰化明胶等为基础并引入光交联剂或功能因子的可交联水凝胶,也包括多细胞自组装形成的无支架细胞聚集体;通常以 KC、Fb 为表皮与真皮核心单元,并可引入黑素细胞、血管内皮细胞或间充质干细胞^[28]。

微流控技术通过在微尺度通道内精确调控流体行为,实现对营养、氧气、生长因子及代谢产物的动态递送,并可构建稳定的化学梯度和力学环境^[29]。相较于传统静态三维培养,微流控系统可有效避免营养扩散受限与代谢废物积累,并通过引入接近生理水平的剪切力与持续灌注改善细胞存活、分化与长期功能维持能力。Quílez 等^[30]通过纺锤形微流控装置在三维胶原-层粘连蛋白基质中建立形态发生因子梯度,纠正了皮肤类器官中表皮-真皮反向的问题,提升了 KC 分化效率及毛囊形成比例。微流控纺丝或组装技术还可构建核-壳水凝胶纳米纤维支架或微凝胶集合体,并在微尺度上精确调控材料组成、孔隙结构及释放行为,从而促进 Fb 迁移、血管生成及再上皮化过程,为创伤修复材料的设计提供了可借鉴的策略^[31]。

皮肤芯片(skin-on-a-chip)是在微流控芯片基础上,结合皮肤组织工程与多细胞共培养策略构建的微尺度动态皮肤模型^[32]。典型皮肤芯片装置在微流控芯片内集成表皮与真皮腔室,将 KC、Fb 等分别接种于多孔膜或 ECM 两侧,并配合 ALI 培养与持续灌注,提供更接近人体皮肤的稳态环境^[33]。集成传感器的皮肤芯片还能实现对 pH、氧分压及代谢指标的在线监测,为皮肤生理状态的动态评估提供新的技术手段。

3 皮肤类器官模拟生理和病理模型

3.1 皮肤类器官模拟毛囊发育

在皮肤发育机制研究方面,皮肤类器官为动态解析表皮、真皮及毛囊等附属器的形态发生提供了重要平台。本课题组首次利用空间蛋白质组学技术,对 hiPSC 衍生的皮肤类器官在 6 个关键发育阶段的毛囊进行了系统性分析,绘制了毛囊发育动态蛋白质表达图谱,鉴定出酪蛋白激酶 1 α 1 和 14-3-3 σ 蛋白等关键分子,其表达在毛囊出现阶段上调,在瘢痕性脱发患者中表达异常,提示其在毛囊发育中的重要作用^[34]。

3.2 皮肤类器官用于疾病建模与药物靶点筛选

针对感染性皮肤病,皮肤类器官已被用于模拟细菌(如金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌)^[35-36]、真菌(如红色毛癣菌、念珠菌)^[37-38]及病毒[如严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)、肠道病毒 A71 型(enterovirus-A71, EV-A71)、猴痘病毒]^[19,39-40]感染过程。Xie 等^[35]与 Wang 等^[37]分别利用原代表皮细胞构建了小鼠和人原代表皮类器官,并分别模拟了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌与红色毛癣菌的感染过程,为皮肤细菌和真菌感染机制的研究和药物测试提供了模型。本课题组利用 hiPSC 来源皮肤类器官构建了皮肤 SARS-CoV-2 感染模型,观察到 SARS-CoV-2 可直接感染细胞角蛋白 17 阳性毛囊细胞与多种神经细胞,导致毛囊发育受阻、神经元死亡及表皮屏障功能受损^[19]。此外,基于 EV-A71 感染的皮肤类器官模型,本课题组揭示了 EV-A71 通过激活自噬并依赖整合素相关信号放大细胞损伤,同时抑制 Hippo-YAP/TAZ 信号轴,削弱表皮祖细胞增殖;进一步结合多组学分析鉴定出高迁移率族蛋白 B1 是参与 EV-A71 复制的重要宿主因子,随后通过基因干预及靶向抑制剂 NSC167409 在二维细胞体系、三维皮肤类器官及体内移植模型中逐级验证了其靶向抑制的抗病毒效应,实现了机制导向的药物靶点筛选^[40]。

在炎症性皮肤病研究中,皮肤类器官及三维皮肤等效物已成为解析免疫-表皮相互作用的重要平台。银屑病模型多由原代 KC 与 Fb 构建,并通过 IL-17A、IL-22、TNF- α 等炎症因子诱导形成稳定表型,用于验证生物制剂、糖皮质激素、天然抗炎物等对疾病的逆转效应^[41-42]。在炎症反应形成机制方面, TNF- α 与 IL-17A 通过核因子 κ B 放大炎症反应,

IL-22 更侧重通过 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子通路调控 KC 增殖与分化^[43],且不同细胞因子对丝聚蛋白 2、Homerin 蛋白、细胞角蛋白 10 等屏障相关蛋白的调控存在显著差异^[44],提示银屑病表型是多通路协同失衡的结果。为提高免疫真实性,研究进一步整合 T 细胞或树突状细胞以重建免疫浸润过程^[45]以及 CXCL 趋化因子配体 8、CC 趋化因子配体 20 等介导的免疫-表皮正反馈网络^[46]。除经典免疫通路外,Rho 家族小 GTP 酶与翻译起始因子的抑制以及褪黑素、 ω -3 脂肪酸、芳烃受体激动剂、天然抗炎物和纳米制剂等亦显示出改善银屑病样表型的潜力^[47-52]。此外,ECM 重塑、组织力学升高及代谢重编程亦参与银屑病样表型的维持^[45,53-54]。特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)模型常通过特定细胞因子(如 IL-4、IL-13 等 Th2 型炎症因子)刺激^[55]、基因干预(如敲除丝聚蛋白基因)^[56]或微生物定植干预^[57]构建。微流控皮肤芯片可通过 IL-4 和 IL-13 刺激构建 AD 样皮肤等效物模型,该模型可用于评估吡喹酮-3-乳酸的干预效应^[55]。

利用皮脂腺类器官,Feldman 等^[5]通过雄激素与过氧化物酶体增殖物激活受体信号激活构建了痤疮病理模型,并验证了维 A 酸类药物及 c-Myc 活性抑制可改善皮脂腺细胞异常增殖与皮脂过度生成,提示 c-Myc 为痤疮的潜在治疗靶点。本课题组利用包括表皮类器官在内的多种三维模型,证实结节性痒疹患者的 EpSC 形态与功能异常与炎症小体相关通路激活、代谢重编程及基底膜 ECM 成分失衡密切相关;恢复 EpSC 与基底膜 ECM 之间的细胞-基质黏附可以改善干细胞命运偏移及表皮分层异常;而外源性补充层粘连蛋白亚基 $\beta 3$ 可提高类器官中 EpSC 比例并减缓其向成熟 KC 过度分化,为疾病机制解析及干预策略的制订提供依据^[58]。

在皮肤肿瘤领域,皮肤类器官能够支持基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑色素瘤及默克尔细胞癌等多种肿瘤细胞的体外培养,并在一定程度上保留患者来源肿瘤的异质性与微环境特征,为研究肿瘤发生机制、药物敏感性及免疫治疗反应研究提供了理想平台。此外,皮肤类器官在遗传性皮肤病(如利用患者 iPSC 构建模型研究大疱性表皮松解症)^[59]、白癜风(如通过含黑色素细胞的类器官研究色素丢失与再生)^[60]、脱发^[61]等疾病的机制研究与治疗策略探索中也显示出独特价值。

4 皮肤类器官在创伤修复中的应用

皮肤创伤修复的核心难点在于能否在有限时间窗内完成炎症控制、上皮再生、血管重建与基质重塑,并尽可能降低纤维化与附属器缺失带来的长期功能损害。皮肤类器官因能模拟皮肤多细胞组成及附属器结构,已成为创面修复机制研究、治疗策略验证及功能性皮肤重建的重要模型。

4.1 模拟并解析创面愈合的机制

皮肤类器官可在体外分层解析创面愈合的分子与细胞事件。Li 等^[62]在小鼠与人类皮肤类器官中证实,甲状腺激素受体 α 在创面愈合中具有时空调控作用。修复早期,表皮 KC 中的甲状腺激素受体 α 通过上调 γ -谷氨酰转移酶激活谷胱甘肽代谢,驱动角蛋白丝组装,加速上皮再生;修复后期,真皮 Fb 中的甲状腺激素受体 α 介导血清淀粉样蛋白 A3 与纤维连接蛋白 1 相互作用,建立促血管生成微环境并促进基质成熟。该通路上游可能受炎症与神经信号调节;下游的代谢重编程与氧化应激相交联;其介导的基质重塑则与 TGF- β 、VEGF 等生长因子信号通路协同,共同调控炎症消退、细胞增殖、血管生成及纤维化。

4.2 皮肤类器官促进创面修复

皮肤类器官可直接或经工程化改造后作为移植体,通过与宿主细胞结构性嵌合、与宿主血管网络功能性吻合,并协同重塑 ECM 微环境,实现全层皮肤缺损的再生性愈合。

在促进再上皮化过程中,表皮类器官移植后其来源的 KC 可与宿主表皮连续融合并参与新生表皮形成。如采用自动微雾化递送技术将表皮类器官细胞喷覆于创面后,类器官细胞可在创面基底膜区增殖分化,形成与宿主组织连续的表皮结构,从而加速创面愈合^[63]。

预血管化是提升类器官移植后存活率和疗效的关键。有研究采用一步同轴三维打印技术构建含内皮细胞衬里通道的预血管化皮肤类器官,其移植后血管通道可与宿主循环吻合,形成灌注性新生血管网络;同时,所负载的脂肪干细胞微球持续释放富含促血管生成因子及基质重塑相关分子的外泌体,激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,促进血管生成、胶原重塑及类器官与宿主真皮整合^[64]。

皮肤类器官还可通过调控炎症反应、Fb 命运及再生信号网络改善创伤微环境。本课题组构建的

iPSC 来源的上皮-间质类器官可显著减轻硬皮病小鼠皮肤纤维化与炎症,并促进毛囊和血管再生^[65]。另外,本课题组在小鼠冻伤模型中行皮肤类器官联合明胶水凝胶移植,减轻了早期炎症、促进了 EpSC 增殖与创面再上皮化;通过抑制整合素 $\alpha 5 \beta 1$ -黏着斑激酶通路减少了 Fb 向肌 Fb 的转化,从而促进 ECM 生理性重塑,为实现低瘢痕或无瘢痕的皮肤再生提供了新策略^[66]。同时,毛囊相关细胞比例与发育轨迹也显著改善,毛囊发育相关基因表达恢复,黑色素细胞数量及毛囊结构同样趋于正常^[66]。Choudhury 等^[67]利用工程化间充质干细胞转分化的 KC 样细胞构建类器官,结果显示,CXC 趋化因子配体 2/CXC 趋化因子受体 2 调控轴可显著激活胞外信号调节激酶 1/2 与信号转导及转录激活因子 3 信号通路,促进 KC 增殖、迁移和表皮连续性重建以及真皮血管生成。除直接移植皮肤类器官外,皮肤类器官来源的旁分泌产物也可用于创面修复。李瑞扬等^[68]将皮肤类器官来源 EV 负载于甲基丙烯酸酯明胶水凝胶中,证实其可促进小鼠全层皮肤缺损创面愈合并改善胶原纤维沉积,为皮肤类器官衍生物用于无细胞创面修复提供了依据。

4.3 皮肤类器官促进毛囊再生

毛囊再生依赖毛囊上皮细胞与真皮乳头细胞等间质细胞之间的上皮-间质相互作用(epithelial-mesenchymal interaction, EMI)的重建。Lee 等^[17]构建的复杂皮肤类器官为毛囊发生提供了完整的 EMI 框架,上皮细胞中 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的关键组分及淋巴增强结合因子 1 等下游转录因子局灶性高表达,促进毛囊前体细胞获得毛胚样特征并启动毛囊形态发生;而相邻间质细胞则富集表达 Wnt 负调控分子及 ECM 重塑相关分子,限制 Wnt 信号扩散并稳定形成信号梯度,从而定位毛囊诱导区域并促进毛囊成熟。

除分子信号外,力学微环境也参与 EMI 的启动。皮肤类器官早期真皮细胞运动所产生的收缩力会牵张邻近表皮,激活机械力敏感通道 Piezo1 并引发 Ca^{2+} 内流;Piezo1 反过来会调节真皮细胞对表皮的贴附强度与基底膜的形成,影响皮肤类器官移植后毛囊的再生能力^[69]。

研究表明,有毛囊的皮肤在创面愈合速度与瘢痕控制方面优于无附属器皮肤^[70]。毛囊隆突区干细胞可向创缘迁移并直接参与再上皮化,真皮乳头细胞则通过分泌因子调节免疫、促进血管生成并引

导 ECM 重塑^[8,71]。经典的“创伤诱导毛囊新生”现象进一步揭示,成年个体皮肤在特定条件下可通过胚胎样程序启动毛囊新生^[72],该过程受到 FGF9 等免疫因子以及 Shh 介导的 Hedgehog 等信号通路的调控^[73-74]。毛囊及其相关间质细胞的 EMI 信号还能抑制 Fb 向肌 Fb 的过度转化,减少异常 ECM 沉积与瘢痕形成^[8]。

4.4 皮肤类器官促进汗腺再生

近年来,类器官结合细胞重编程为汗腺再生提供了新思路。有研究以人 KC 为起始细胞,通过激活 $\beta 2$ -肾上腺素受体信号增强细胞干性,并强制表达汗腺发育关键因子外胚层发育不良素 A,获得功能性诱导汗腺细胞,随后在三维培养中形成具有导管层、分泌层和肌上皮结构的汗腺类器官;将该类器官移植至小鼠烧伤模型后,可恢复小鼠排汗功能并促进创面愈合^[7]。另有研究表明,FGF7、FGF10 可诱导类器官由毛囊谱系向汗腺谱系转换,该过程主要依赖 FGF 受体 1/2-MAPK 激酶 1/2-胞外信号调节激酶 1/2 信号通路,抑制该通路可阻断汗腺类器官形成^[75]。后续的研究进一步提升了汗腺类器官的组织复杂度与发育真实性。Shafiee 等^[76]以 hiPSC 为起始细胞,通过抑制 TGF- β 信号通路、激活 FGF 信号通路并调控骨形态发生蛋白活性,构建出具有分层表皮、真皮、毛囊、皮脂腺、默克尔细胞以及小汗腺的复杂皮肤类器官;该体系在提升毛囊诱导效率的同时,实现了汗腺结构的稳定生成。与此同时,针对基因操作的潜在安全性与临床转化效率的问题,化学重编程策略逐渐兴起。Xiang 等^[77]通过 6 种小分子组合调控关键信号通路,解除表观遗传限制,将人 KC 直接转分化为汗腺导管样再生细胞,并在三维培养中自组织形成结构完整的汗腺类器官。将该类器官移植至烧伤小鼠后不仅可促进创面愈合、减轻瘢痕,还可重建具有交感神经支配与出汗功能的汗腺结构,为临床转化提供更可控的路径。

5 总结与展望

近年来,皮肤类器官逐步从简单三维表皮模型发展为具有多谱系细胞组成与自组织特征的复杂体系,但其在空间构型、生理微环境整合、组织成熟度及可重复性等方面仍存在瓶颈,限制了其进一步临床转化。

在空间构型上,多能干细胞来源类器官常呈囊性球体且多见“表皮内向、真皮外包”的构型,与皮

肤平面结构不符,易出现角质堆积、毛干方向异常及扩散受限导致的缺氧坏死。机械切开与展开可将囊性类器官转化为平面化模型,但此过程操作复杂、通量低,对技术熟练度依赖较高并需长期维护;组织厚度、面积与层次结构难以标准化;真皮层纵向发育受限,毛囊趋于侧向生长而非垂直嵌入;单个组织片尺寸有限,难以构建连续大面积皮肤模型^[78]。未来可结合 ALI 培养、可控三维支架、生物打印、微流控与皮肤芯片,直接诱导形成层状、可铺展的皮肤类器官。

多数皮肤类器官缺乏功能性血管网络,既影响其长期培养、功能成熟与移植后存活,也限制其模拟缺血、纤维化及药物递送等过程^[79]。近年的血管化策略正从依赖移植后宿主血管长入的被动模式,转向体外预血管化的主动模式。目前血管化皮肤类器官的构建策略可分为两类:一是通过调控生长因子使多能干细胞在形成类器官的同时分化出内皮细胞,自发产生血管样结构;二是将类器官与内皮细胞等血管相关细胞或血管类器官共培养从而获得血管化类器官。Mostina 等^[80]将血管类器官与皮肤类器官共培养,构建了兼具微血管与免疫成分的人源血管化皮肤类器官,但其仍偏胚胎或胎儿样早期发育状态。此外,其他类器官和组织工程领域中的血管化策略也可为皮肤类器官的血管化提供借鉴,例如嵌入天然微血管片段或血管床、利用微流控系统建立持续灌注、通过三维打印构建可灌注血管通道、采用静电纺丝支架引导内皮细胞排列,以及利用保留血管基质结构的 dECM 促进内皮化等,从而促进血管网络成熟^[81]。

除血管网络外,免疫微环境的缺失亦是当前皮肤类器官体系面临的关键限制之一,缺乏免疫微环境会削弱其对感染、慢性炎症、自身免疫性皮肤病以及免疫相关药物反应的模拟能力。近年来,Hölken 等^[82]围绕“免疫活性皮肤模型”开展了系列研究。早期研究中,该团队首先将 THP-1 来源的未成熟树突状细胞作为真皮树突状细胞的替代物整合至全层皮肤模型中,重现致敏物诱导的树突状细胞活化与炎症反应。随后,研究进一步引入 Mutz-3 来源的朗格汉斯细胞替代物,实现了表皮与真皮树突状细胞亚群的协同响应及早期迁移行为的动态模拟^[83]。最新研究中,该团队进一步将外周血单核细胞作为免疫细胞来源,在全层皮肤模型中同步整合朗格汉斯细胞、真皮树突状细胞及 T 细胞,

构建了多免疫细胞共存的模型;该体系不仅能够重现抗原刺激下的免疫细胞激活与细胞因子级联反应,还对糖皮质激素等免疫调控药物表现出与临床一致的抑制效应,显著提升了皮肤模型在炎症性皮肤病机制研究及免疫靶向药物筛选中的应用潜力^[84]。然而,该类模型多依赖短期共培养,免疫细胞组成较简化,难以维持长期稳态并完整复现先天与适应性免疫网络。未来需建立可长期维持的免疫共培养体系,并结合工程化手段系统重建皮肤免疫微环境。

在重复性方面,现有大部分皮肤类器官培养体系仍高度依赖成分复杂、批次间差异明显的动物源基质胶;自组织随机性,加上细胞来源、起始细胞数量及操作流程的差异,导致异质性突出。未来应推进定义化基质与支架的研发,建立生产级标准、最低表征要求与放行标准;利用微加工、微流控和自动化培养系统降低随机漂移并提升一致性。

在成熟度层面,现有皮肤类器官虽可复现毛囊等附属器结构,但总体仍偏早期发育状态,且胚胎干细胞或 hiPSC 来源模型在毛囊分区与毛干成熟度上不足,难以模拟成人稳态与衰老过程。未来可结合发育图谱指导的信号调控、平面化或 ALI 培养、血管和免疫细胞整合及长期成熟培养等,提升皮肤类器官的成人化程度和功能稳定性。

最后,皮肤类器官作为局部模型难以纳入创伤后的系统性炎症与代谢重塑等全身因素,而这些因素会反向影响皮肤微环境与瘢痕结局,因而有必要将皮肤类器官与多器官芯片或多组织共培养体系结合,构建更接近体内状态的系统研究平台。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Boonekamp KE, Kretschmar K, Wiener DJ, et al. Long-term expansion and differentiation of adult murine epidermal stem cells in 3D organoid cultures[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(29):14630-14638. DOI:10.1073/pnas.1715272116.
- [2] Leng L, Ma J, Lv L, et al. Both Wnt signaling and epidermal stem cell-derived extracellular vesicles are involved in epidermal cell growth[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):415. DOI:10.1186/s13287-020-01933-y.
- [3] Kwak S, Song CL, Lee J, et al. Development of pluripotent stem cell-derived epidermal organoids that generate effective extracellular vesicles in skin regeneration[J]. Biomaterials, 2024, 307:122522. DOI:10.1016/j.biomaterials.2024.122522.
- [4] Xie S, Chen L, Zhang M, et al. Self-assembled complete hair follicle organoids by coculture of neonatal mouse epidermal cells and dermal cells in Matrigel[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(14):767. DOI:10.21037/atm-22-3252.

- [5] Feldman A, Mukha D, Maor II, et al. Blimp1⁺ cells generate functional mouse sebaceous gland organoids in vitro[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2348. DOI: 10.1038/s41467-019-10261-6.
- [6] Diao J, Liu J, Wang S, et al. Sweat gland organoids contribute to cutaneous wound healing and sweat gland regeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 238. DOI: 10.1038/s41419-019-1485-5.
- [7] Sun X, Xiang J, Chen R, et al. Sweat gland organoids originating from reprogrammed epidermal keratinocytes functionally recapitulated damaged skin[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(22): e2103079. DOI: 10.1002/advs.202103079.
- [8] Mao MQ, Jing J, Miao YJ, et al. Epithelial-mesenchymal interaction in hair regeneration and skin wound healing[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 863786. DOI: 10.3389/fmed.2022.863786.
- [9] Kang D, Liu Z, Qian C, et al. 3D bioprinting of a gelatin-alginate hydrogel for tissue-engineered hair follicle regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2023, 165: 19-30. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.011.
- [10] Liu Y, Gao H, Chen H, et al. Sebaceous gland organoid engineering[J/OL]. *Burns Trauma*, 2024, 12: tkae003 [2026-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38699464/>. DOI: 10.1093/burnst/tkae003.
- [11] Li H, Fu X, Ouyang Y, et al. Adult bone-marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to wound healing of skin appendages[J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326(3): 725-736. DOI: 10.1007/s00441-006-0270-9.
- [12] Xu Y, Hong Y, Xu M, et al. Role of keratinocyte growth factor in the differentiation of sweat gland-like cells from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(1): 106-116. DOI: 10.5966/sctm.2015-0081.
- [13] Liang H, Sun Q, Zhen Y, et al. The differentiation of amniotic fluid stem cells into sweat glandlike cells is enhanced by the presence of Sonic hedgehog in the conditioned medium[J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(9): 714-720. DOI: 10.1111/exd.13062.
- [14] 宋志芳, 刘德伍, 彭燕, 等. miRNA-203 转染诱导人表皮干细胞向汗腺细胞分化的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(3): 343-350. DOI: 10.7507/1002-1892.20150073.
- [15] Yao B, Xie J, Liu N, et al. Direct reprogramming of epidermal cells toward sweat gland-like cells by defined factors[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 272. DOI: 10.1038/s41419-019-1503-7.
- [16] Ji SF, Zhou LX, Sun ZF, et al. Small molecules facilitate single factor-mediated sweat gland cell reprogramming[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 13. DOI: 10.1186/s40779-022-00372-5.
- [17] Lee J, Rabbani CC, Gao H, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2020, 582(7812): 399-404. DOI: 10.1038/s41586-020-2352-3.
- [18] 夏菊紫, 汪振星, 孙谛, 等. 人诱导多能干细胞来源皮肤类器官的培养和鉴定[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2026, 42(6): 542-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn 501225-20260205-00074.
- [19] Ma J, Liu J, Gao D, et al. Establishment of human pluripotent stem cell-derived skin organoids enabled pathophysiological model of SARS-CoV-2 infection[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(7): e2104192. DOI: 10.1002/advs.202104192.
- [20] Sun J, Ahmed I, Brown J, et al. The empowering influence of air-liquid interface culture on skin organoid hair follicle development[J/OL]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkae070 [2026-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39822647/>. DOI: 10.1093/burnst/tkae070.
- [21] Heo JH, Kang D, Seo SJ, et al. Engineering the extracellular matrix for organoid culture[J]. *Int J Stem Cells*, 2022, 15(1): 60-69. DOI: 10.15283/ijsc21190.
- [22] Rezakhani S, Gjorevski N, Lutolf MP. Extracellular matrix requirements for gastrointestinal organoid cultures[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121020. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121020.
- [23] Li M, Li X, Liu B, et al. Time-resolved extracellular matrix atlas of the developing human skin dermis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 783456. DOI: 10.3389/fcell.2021.783456.
- [24] Li J, Ma J, Zhang Q, et al. Spatially resolved proteomic map shows that extracellular matrix regulates epidermal growth[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4012. DOI: 10.1038/s41467-022-31659-9.
- [25] Kaur S, Kaur I, Rawal P, et al. Non-matrigel scaffolds for organoid cultures[J]. *Cancer Lett*, 2021, 504: 58-66. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.01.025.
- [26] Liu B, Zhang S, Wang W, et al. Matrisome provides a supportive microenvironment for skin functions of diverse species[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(10): 5720-5733. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00479.
- [27] Leng L, Ma J, Sun X, et al. Comprehensive proteomic atlas of skin biomatrix scaffolds reveals a supportive microenvironment for epidermal development[J]. *J Tissue Eng*, 2020, 11: 2041731420972310. DOI: 10.1177/2041731420972310.
- [28] Zhang T, Sheng S, Cai W, et al. 3-D bioprinted human-derived skin organoids accelerate full-thickness skin defects repair[J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 257-269. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.08.036.
- [29] Liu H, Gan Z, Qin X, et al. Advances in microfluidic technologies in organoid research[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(21): e2302686. DOI: 10.1002/adhm.202302686.
- [30] Quílez C, Jeon EY, Pappalardo A, et al. Efficient generation of skin organoids from pluripotent cells via defined extracellular matrix cues and morphogen gradients in a spindle-shaped microfluidic device[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20): e2400405. DOI: 10.1002/adhm.202400405.
- [31] Cui T, Yu J, Wang CF, et al. Micro-gel ensembles for accelerated healing of chronic wound via pH regulation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(22): e2201254. DOI: 10.1002/advs.202201254.
- [32] 于颖彦. 类器官应用前景及国内外政策解读[J]. *诊断学理论与实践*, 2026, 25(2): 157-164. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2026.02.006.
- [33] Fernandez-Carro E, Angenent M, Gracia-Cazaña T, et al. Modeling an optimal 3D skin-on-chip within microfluidic devices for pharmacological studies[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1417. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071417.
- [34] Liang L, Zhou J, Wang W, et al. Spatially resolved proteomic mapping in skin organoid for hair follicle development[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2026, 25(1): 101482. DOI: 10.1016/j.mcpro.2025.101482.
- [35] Xie X, Tong X, Li Z, et al. Use of mouse primary epidermal organoids for USA300 infection modeling and drug screening[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 15. DOI: 10.1038/s41419-022-05525-x.
- [36] Yue L, Liang Y, Zhong P, et al. Human pluripotent stem cell-derived skin organoids enabled pathophysiological

- model of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 10831. DOI: 10.1038/s41467-025-65848-z.
- [37] Wang X, Wang S, Guo B, et al. Human primary epidermal organoids enable modeling of dermatophyte infections[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 35. DOI: 10.1038/s41419-020-03330-y.
- [38] Kitisin T, Muangkaew W, Ampawong S, et al. Utilization of an in vitro biofabricated 3D skin as a pathological model of cutaneous candidiasis[J]. *New Microbiol*, 2020, 43(4): 171-179.
- [39] Li P, Pachis ST, Xu G, et al. Mpox virus infection and drug treatment modelled in human skin organoids[J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(11): 2067-2079. DOI: 10.1038/s41564-023-01489-6.
- [40] Li J, Ma J, Cao R, et al. A skin organoid-based infection platform identifies an inhibitor specific for HFMD[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2513. DOI: 10.1038/s41467-025-57610-2.
- [41] Morgner B, Werz O, Wiegand C, et al. Bilayered skin equivalent mimicking psoriasis as predictive tool for preclinical treatment studies[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1529. DOI: 10.1038/s42003-024-07226-x.
- [42] Morgner B, Tittelbach J, Wiegand C. Induction of psoriasis- and atopic dermatitis-like phenotypes in 3D skin equivalents with a fibroblast-derived matrix[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1807. DOI: 10.1038/s41598-023-28822-7.
- [43] Todorović V, McDonald HA, Hoover P, et al. Cytokine induced 3-D organotypic psoriasis skin model demonstrates distinct roles for NF- κ B and JAK pathways in disease pathophysiology[J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(7): 1036-1047. DOI: 10.1111/exd.14551.
- [44] Makino T, Mizawa M, Takemoto K, et al. Effect of tumour necrotic factor- α , interleukin-17 and interleukin-22 on the expression of filaggrin-2 and hornerin: analysis of a three-dimensional psoriatic skin model[J]. *Skin Health Dis*, 2024, 4(6): e440. DOI: 10.1002/ski2.440.
- [45] Harter MF, Recalain T, Gjorevski N. Organoids as models of immune-organ interaction[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(9): 116214. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116214.
- [46] Rioux G, Simard M, Morin S, et al. Development of a 3D psoriatic skin model optimized for infiltration of IL-17A producing T cells: focus on the crosstalk between T cells and psoriatic keratinocytes[J]. *Acta Biomater*, 2021, 136: 210-222. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.09.018.
- [47] Rohrbeck A, Bruhn VA, Hussein N, et al. Clostridium botulinum C3bot mediated effects on cytokine-induced psoriasis-like phenotype in full-thickness skin model[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(3): 1671-1686. DOI: 10.1007/s00210-023-02718-9.
- [48] Golob-Schwarzl N, Bordag N, Shirsath N, et al. Inhibition of eukaryotic translation initiation factor 1 A (eIF1A) and 3B (eIF3B) diminishes the psoriatic phenotype in two mouse models and human 3D model samples[J]. *J Dermatol Sci*, 2026, 122(2): 27-35. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2026.03.008.
- [49] Cardinali G, Flori E, Mastrofrancesco A, et al. Anti-inflammatory and pro-differentiating properties of the aryl hydrocarbon receptor ligands NPD-0614-13 and NPD-0614-24: potential therapeutic benefits in psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7501. DOI: 10.3390/ijms22147501.
- [50] Simard M, Rioux G, Morin S, et al. Investigation of omega-3 polyunsaturated fatty acid biological activity in a tissue-engineered skin model involving psoriatic cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(10): 2391-2401. e13. DOI: 10.1016/j.jid.2021.02.755.
- [51] Sukphopetch P, Aramwit P, Reamtong O, et al. Investigating the therapeutic potential of sericin nanofibers and rice-encapsulated nanosericin for psoriasis: mechanistic insights from a 3D skin model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 4257-4284. DOI: 10.2147/IJN.S508995.
- [52] Scuderi SA, Cucinotta L, Filippone A, et al. Effect of melatonin on psoriatic phenotype in human reconstructed skin model [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 752. DOI: 10.3390/biomedicines10040752.
- [53] Jiang J, Shao X, Liu W, et al. The mechano-chemical circuit in fibroblasts and dendritic cells drives basal cell proliferation in psoriasis[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114513. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114513.
- [54] Liu W, Jiang J, Li Z, et al. Energy competition remodels the metabolic glucose landscape of psoriatic epidermal cells[J]. *Theranostics*, 2024, 14(8): 3339-3357. DOI: 10.7150/thno.93764.
- [55] Kim K, Kim H, Sung GY. Effects of indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, on IL-4 and IL-13-induced human skin-equivalent atopic dermatitis models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13520. DOI: 10.3390/ijms232113520.
- [56] Elias MS, Wright SC, Nicholson WV, et al. Functional and proteomic analysis of a full thickness filaggrin-deficient skin organoid model[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 134. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15405.2.
- [57] Jung SY, You HJ, Kim MJ, et al. Wnt-activating human skin organoid model of atopic dermatitis induced by Staphylococcus aureus and its protective effects by Cutibacterium acnes[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105150. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105150.
- [58] Wang W, Liu W, Wang Y, et al. Dysregulation of cell adhesion in epidermal stem cells of prurigo nodularis reduces their proliferative capacity[J]. *Adv Healthc Mater*, 2026, 15(10): e04017. DOI: 10.1002/adhm.202504017.
- [59] Neumayer G, Torkelson JL, Li S, et al. A scalable and cGMP-compatible autologous organotypic cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5834. DOI: 10.1038/s41467-024-49400-z.
- [60] Li T, Li X, Xiang X, et al. Regenerative hair pigmentation via skin organoids: adaptive patterning mediated by collagen VI and semaphorin 3C[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(36): e02436. DOI: 10.1002/advs.202502436.
- [61] Xiao X, Gao Y, Yan L, et al. M1 polarization of macrophages promotes stress-induced hair loss via interleukin-18 and interleukin-1 β [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(4): e31181. DOI: 10.1002/jcp.31181.
- [62] Li Z, Tan J, Zhou C, et al. Spatiotemporal adaptations-driven dynamic Thra activation simulates a skin wound healing response[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(34): e06651. DOI: 10.1002/advs.202506651.
- [63] Chang M, Liu J, Guo B, et al. Auto micro atomization delivery of human epidermal organoids improves therapeutic effects for skin wound healing[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 110. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00110.
- [64] Wang K, Lan X, Chen J, et al. One-step coaxial 3D printing of pre-vascularized skin organoid models with ADSC microspheres for enhanced wound healing[J]. *Adv Sci*

- (Weinh),2026,13(9):e17409.DOI:10.1002/adv.202517409.
- [65] Ma J, Li W, Cao R, et al. Application of an iPSC-derived organoid model for localized scleroderma therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(16): e2106075. DOI: 10.1002/adv. 202106075.
- [66] Wang W, Liu P, Zhu W, et al. Skin organoid transplantation promotes tissue repair with scarless in frostbite[J]. *Protein Cell*,2025,16(4):240-259.DOI:10.1093/procel/pwae055.
- [67] Choudhury S, Dhoke NR, Chawla S, et al. Bioengineered MSC^{Cxcr2} transdifferentiated keratinocyte-like cell-derived organoid potentiates skin regeneration through ERK1/2 and STAT3 signaling in diabetic wound[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024,81(1):172.DOI:10.1007/s00018-023-05057-3.
- [68] 李瑞扬,周启荣,何崇儒,等.人皮肤类器官来源细胞外囊泡复合水凝胶对小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2026, 42(6):532-541. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260107-00013.
- [69] Wang M, Zhou X, Zhou S, et al. Mechanical force drives the initial mesenchymal-epithelial interaction during skin organoid development[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2930-2945.DOI:10.7150/thno.83217.
- [70] Chew MW, Limbu S, Kemp P, et al. Hair follicle-inspired therapies for wound healing and scar remodelling[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2026, 112: 34-43. DOI: 10.1016/j.bjps.2025.07.023.
- [71] Wang Y, Shen K, Sun Y, et al. Extracellular vesicles from 3D cultured dermal papilla cells improve wound healing via Krüppel-like factor 4/vascular endothelial growth factor A-driven angiogenesis[J/OL]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkad034[2026-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908562/>. DOI:10.1093/burnst/tkad034.
- [72] Oak ASW, Cotsarelis G. Wound-induced hair neogenesis: a portal to the development of new therapies for hair loss and wound regeneration[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2023, 15(2):a041239.DOI:10.1101/cshperspect.a041239.
- [73] Gay D, Kwon O, Zhang Z, et al. Fgf9 from dermal $\gamma\delta$ T cells induces hair follicle neogenesis after wounding[J]. *Nat Med*, 2013,19(7):916-923.DOI:10.1038/nm.3181.
- [74] Lim CH, Sun Q, Ratti K, et al. Hedgehog stimulates hair follicle neogenesis by creating inductive dermis during murine skin wound healing[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4903. DOI: 10.1038/s41467-018-07142-9.
- [75] Zhao J, Zhang L, Zhang Y, et al. FGF7 and FGF10 promote fate transition of human epidermal cell-derived organoids to an eccrine gland phenotype[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(11): 4162-4177.DOI:10.7150/ijbs.97422.
- [76] Shafiee A, Sun J, Ahmed IA, et al. Development of physiologically relevant skin organoids from human induced pluripotent stem cells[J]. *Small*, 2024, 20(16): e2304879.DOI:10.1002/smll.202304879.
- [77] Xiang J, Chen H, Zhang H, et al. Restoring sweat gland function in mice using regenerative sweat gland cells derived from chemically reprogrammed human epidermal keratinocytes [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(24):3908-3924. DOI:10.1016/j.scib.2024.11.003.
- [78] De Henau CMS, Lorrain V, Flesseman MP, et al. Generation of human induced pluripotent stem cell-derived planar hair-bearing skin organoids using an air-liquid interface culture system[J]. *J Vis Exp*, 2025(224): e69088. DOI: 10.3791/69088.
- [79] 张文杰. 如何建立器官再生的血管网络? [J]. *上海交通大学学报*, 2021, 55(z1): 60-61. DOI:10.16183/j.cnki.jsjtu.2021.S1.045.
- [80] Mostina M, Sun J, Sim SL, et al. Coordinated development of immune cell populations in vascularized skin organoids from human induced pluripotent stem cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(31):e02108. DOI:10.1002/adhm.202502108.
- [81] Zhao X, Xu Z, Xiao L, et al. Review on the vascularization of organoids and organoids-on-a-chip[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:637048. DOI:10.3389/fbioe.2021.637048.
- [82] Hölken JM, Friedrich K, Merkel M, et al. A human 3D immune competent full-thickness skin model mimicking dermal dendritic cell activation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1276151. DOI:10.3389/fimmu.2023.1276151.
- [83] Hölken JM, Wurz AL, Friedrich K, et al. Incorporating immune cell surrogates into a full-thickness tissue equivalent of human skin to characterize dendritic cell activation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):30158. DOI: 10.1038/s41598-024-81014-9.
- [84] Hollstein MM, Nüsken M, Hahn KK, et al. Generating immunocompetent 3-dimensional full-thickness models of human skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2026, 146(1):30-39.e3. DOI: 10.1016/j.jid.2025.10.592.

· 科技快讯 ·

利用皮肤类器官实现再生性毛发色素沉着: VI型胶原蛋白与信号素 3C 介导的适应性模式

引用格式: Li T, Li X, Xiang X, et al. Regenerative hair pigmentation via skin organoids: adaptive patterning mediated by collagen VI and semaphorin 3C[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(36):e02436. DOI: 10.1002/adv.202502436.

哺乳动物毛发的颜色模式取决于黑色素细胞响应和适应微环境信号的能力。然而,这些模式在损伤或病理条件下可能会丧失,其背后的生物学机制尚不清楚。该研究利用分离的小鼠表皮细胞、真皮细胞和黑色素细胞祖细胞构建的皮肤类器官,再生出了带有毛发结构的皮肤,并观察到色素沉着的毛发模式。通过研究重建色素模式所涉及的分子信号,该研究证实该模式受双阶段机制调控:首先,在皮肤类器官培养阶段,真皮 Fb 通过 VI 型胶原蛋白 α -3 链/CD44 通路向黑色素细胞传递信号,促进器官型黑色素细胞的早期维持;随后,在皮肤类器官移植后的毛囊形态发生阶段,毛囊隆突部通过信号素 3C/神经纤毛蛋白 1 通路向黑色素细胞传递信号,调控微管的稳定性,引导黑色素细胞迁移至其隆突干细胞生态位,促进黑色素细胞在毛囊内的适应性模式形成,从而增强毛发色素沉着。该研究揭示了塑造黑色素细胞适应性分布的 2 种全新信号机制,并强调毛囊是调控黑色素细胞生理行为的枢纽。上述结果为预防毛发变白的临床策略提供了新思路。

李婧竹,编译自 *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(36):e02436;肖仕初,审校