

·综述·皮肤类器官与组织再生·

皮肤附属器类器官在创面修复中的应用研究进展

王苗苗¹ 何雨桐¹ 解巧利¹ 周伟² 向霄¹ 雷明星¹¹生物流变科学与技术教育部重点实验室,重庆大学生物工程学院,重庆 400045;²重庆

大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心,重庆 400030

通信作者:雷明星,Email:mingxing@cqu.edu.cn

【摘要】 皮肤创面常伴随毛囊、汗腺等附属器的结构破坏与功能丧失,传统修复方法难以实现皮肤结构与功能的完整重建。皮肤类器官技术的发展为突破这一瓶颈提供了新途径。该文在回顾皮肤类器官发展历程的基础上,系统阐述了皮肤附属器类器官在促进皮肤功能性再生方面的策略与应用,分析了血管与神经的整合对提升创面修复质量的关键作用。最后,该文总结当前干细胞诱导、三维生物打印、微流控、器官芯片及空气-液体界面培养等技术面临的挑战,并展望皮肤附属器类器官的临床转化前景。

【关键词】 皮肤; 类器官; 器官培养技术; 毛囊; 汗腺; 皮肤附属器; 组织再生; 创面修复

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2508200);国家自然科学基金面上项目(82373509、82574005);国家自然科学基金外国青年学者研究基金项目(W2533206);国家自然科学基金青年科学基金项目(82504319);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSCQ-MSX0866);中央高校基本科研业务费项目(2024CDJQYJCYJ-001)

Research advances on the application of skin appendage organoids in wound repair

Wang Miaomiao¹, He Yutong¹, Xie Qiaoli¹, Zhou Wei², Xiang Xiao¹, Lei Mingxing¹¹Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education & 111 Project Laboratory of Biomechanics and Tissue Repair, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400045, China;²Department of Radiation Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Corresponding author: Lei Mingxing, Email: mingxing@cqu.edu.cn

【Abstract】 Skin wounds are often accompanied by structural damage and functional loss of appendages

such as hair follicles and sweat glands, which cannot be fully restored by conventional repair methods. The development of skin organoid technology provides a new avenue to overcome this bottleneck. This article reviews the developmental history of skin organoids and systematically elaborates on the strategies and applications of skin appendage organoids in promoting functional skin regeneration. Furthermore, it analyzes the critical role of vascular and neural integration in improving the quality of wound repair. Finally, the article summarizes the current challenges associated with technologies such as stem cell induction, three-dimensional bioprinting, microfluidics, organ-on-a-chip, and air-liquid interface culture, and provides perspectives on the clinical translation of skin appendage organoids.

【Key words】 Skin; Organoids; Organoid culture techniques; Hair follicle; Sweat glands; Skin appendages; Tissue regeneration; Wound repair

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2508200); General Program of National Natural Science Foundation of China (82373509, 82574005); National Natural Science Foundation of China Research Fund for International Young Scientists (W2533206); Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (82504319); General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2023NSCQ-MSX0866); Fundamental Research Funds for the Central Universities (2024CDJQYJCYJ-001)

皮肤是人体最大的器官,由表皮、真皮、皮下组织及毛囊、汗腺等附属器与血管、神经等共同组成。皮肤创伤,尤其是深度烧伤,可直接破坏表皮、真皮及附属器结构,引起毛囊、汗腺等的永久性丧失,严重者可导致MOF,致残、致死率

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260228-00092

收稿日期 2026-02-28

引用本文:王苗苗,何雨桐,解巧利,等.皮肤附属器类器官在创面修复中的应用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2026,42(6):597-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260228-00092.

Wang MM, He YT, Xie QL, et al. Research advances on the application of skin appendage organoids in wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(6): 597-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260228-00092.



极高^[1]。最新全球疾病负担数据显示,皮肤创伤作为典型的高发公共卫生问题,其患病率约为 27.4%,病死率高达 0.060 4%。深度烧伤引起的皮肤结构与功能双重缺失,不仅是临床治疗的重大挑战,也是全球亟须突破的再生医学难题。目前,无论是生理性修复还是临床干预性修复,均难以实现毛囊、皮脂腺等皮肤附属器及血管、淋巴管等功能性结构的再生^[2]。因此,深入解析皮肤创伤高效愈合的分子机制,对实现创面的功能性修复具有重要的价值与意义。

近年来,皮肤类器官培养技术取得重大进展,有效克服了传统模型细胞类型单一、功能性附属器构建困难等局限。然而,当前研究仍面临成果碎片化、技术路径复杂等问题。为此,本文旨在梳理皮肤附属器类器官在创面修复中应用的最新进展,重点关注其在模拟皮肤发育、功能性附属器重建等方面的技术突破,分析不同策略的优劣及临床转化面临的核心挑战,以期为皮肤类器官技术的发展与临床应用提供参考。

1 皮肤类器官的发展历程

1.1 皮肤类器官的技术演进

皮肤类器官作为兼具高度仿生特性与研究价值的理想模型,已在基础研究、再生医学和临床应用等领域取得一系列具有里程碑意义的进展。从技术起源来看,该领域的发展最早可以追溯到 20 世纪 70 年代,Rheinwald 和 Green^[3]首次建立了人 KC 与小鼠 Fb 的共培养体系,为皮肤重建奠定了关键的技术基础。随后,Fb 饲养层和无饲养层培养方法的建立显著提升了类器官培养的标准化水平^[4-5]。而多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)技术的引入标志着类器官研究迈入“发育重演”的新阶段,人胚胎干细胞和诱导 PSC(induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的类器官模型相继建立^[6-7]。21 世纪 20 年代以来,类器官培养技术日趋成熟并迈向工程化发展阶段,支架材料、三维生物打印、微流控、器官芯片、空气-液体界面(air-liquid interface, ALI)培养等多技术的融合,加速神经元细胞^[8]、内皮细胞^[9]和黑色素细胞^[10]等多种细胞类型的整合,推动皮肤类器官向高度仿真的全功能皮肤组织发展。

1.2 皮肤类器官的形态发生

皮肤类器官“种子”细胞的选择和培养方式是决定其功能发育的关键因素。目前,成体干细胞与 iPSC 是皮肤类器官构建的主要细胞来源,但是两者在形态发生阶段存在明显差异。成体干细胞可快速重建表皮-真皮单元及部分皮肤附属器,分化方向明确且效率高,能较好地保留患者细胞的表型与疾病特征,适用于疾病建模和个体化药物筛选^[9-14]。相比之下,iPSC 来源的皮肤类器官遵循“重演胚胎发育”逻辑,可形成包含毛囊、汗腺等附属器原基的类胚胎皮肤结构,适用于解析皮肤发育的机制。然而,两大体系均共同面临细胞异质性及结构构建困难等挑战。未来需整合两者优势,构建多细胞协同、自组装与工程调控并行的系统化策略,以实现皮肤类器官更高层级的形态发生与功能整合。

1.3 皮肤类器官的发育机制

皮肤类器官的分子动态表达与体内发育过程高度相似^[15-16]。在类器官中,Wnt 信号缺失促进表皮分化,Wnt 信号存在则抑制表皮分化^[17]。随着发育推进,骨形态发生蛋白、FGF、音猬因子等信号发挥主导作用并与 Wnt 信号协同调控。其中,骨形态发生蛋白 4 通过激活下游 FGF7、FGF10 从而促进基底细胞增殖^[18];FGF 信号转导受阻,将导致类器官发育停滞^[19];音猬因子信号促进真皮凝集和调控毛囊上皮的形态与向下延伸,在附属器早期发育中发挥核心作用^[20]。上述信号通过时空交互形成精密网络,驱动细胞的黏附、迁移、增殖和分化,最终实现类器官的仿生构建与功能成熟。

2 皮肤类器官在皮肤附属器再生中的应用

利用皮肤类器官实现皮肤附属器再生,已成为推动创面修复的重要策略^[21-22]。再生的皮肤附属器不仅能修复形态缺损,还可通过分泌信号分子、募集细胞及引导分化主动调控修复微环境,提升创面愈合质量。

2.1 毛囊再生

临床上毛囊再生对皮肤创面修复至关重要,已成为再生医学领域的重大挑战。利用皮肤类器官实现功能性毛囊再生,是推动创面修复和进行临床转化的重要方向。

当前,PSC 介导的皮肤类器官技术已取得系列突破,为皮肤重建、毛囊发育机制解析、药物筛选及疾病建模提供了可靠平台。为优化毛囊发育进程,研究者将 ALI 应用于人 iPSC 来源的皮肤类器官模型,研究显示该方法在毛囊发育效果和培养周期上均优于传统悬浮培养法,为皮肤病治疗及皮肤再生方案的优化奠定了基础^[23]。随后,针对毛囊生成效率低、培养条件难控等问题,研究者提出多种工程化构建策略:基于微孔阵列培养体系诱导的毛囊类器官,在移植后具备持续的毛发再生能力^[24];将三生物打印与复合水凝胶联合应用,实现含毛囊的全层皮肤再生^[25];此外,研究者将仿生三维多细胞微图案与生物活性微球结合,实现了毛发与血管的协同再生^[26]。上述研究表明,干细胞诱导、细胞自组装、ALI 及三生物打印等技术的应用在强化创面修复方面发挥重要作用,为临床实现皮肤的功能性再生奠定了技术基础。

皮肤类器官在毛囊再生领域具有广阔应用前景,包括个体化毛囊再生、烧伤创面修复及促毛发药物筛选等^[24-27]。然而,其临床应用仍面临类器官培养成功率低、批次差异大、尺寸偏小等挑战,难以满足大面积创面修复的需求。针对这些局限,一方面可将类器官作为关键的功能单元与网状植皮术或自体组织工程产品联用,弥补尺寸不足,协同促进创面修复;另一方面,毛囊的小尺寸特性使其适合作为毛发再生的移植来源和用于构建生理或病理模型,在药物评价与高通量筛选中具有独特优势。未来应以临床需求为导向,通过技术融合突破宏观瓶颈,深耕微观仿生优势,系统推进该技术从实验室向临床应用转化。

2.2 皮脂腺再生

皮脂腺的正常发育、维持和再生对皮肤稳态至关重要。

皮脂腺萎缩和脂质组成紊乱会导致皮肤屏障结构和功能的严重损害,引发或加剧多种皮肤疾病,如痤疮、特应性皮炎、脂溢性皮炎、病理性瘢痕和毛囊角化病等^[28-32]。皮脂腺的完整再生对于提升创面修复的质量与远期效果具有重要意义^[33-35]。

基于此,研究者提出多种皮脂腺构建策略。早期研究主要聚焦细胞定向分化。例如,利用生物活性因子与明胶微球载体结合,成功诱导脂肪干细胞向皮脂腺谱系分化^[36]。另有研究者将人表皮干细胞及其前体细胞负载于水凝胶中并移植至小鼠体内,实现毛囊与皮脂腺的联合再生,证实了细胞间相互作用及支架微环境对复杂结构形成的关键作用^[37]。近年来,以 DNA 超分子水凝胶为代表的新型生物材料已被用于构建人工皮肤,其不仅能促进创面愈合,还能调控局部微环境和加速皮肤附属器再生^[38];借助三维生物打印、多功能水凝胶及多种皮肤干细胞技术,研究者已能构建包含表皮、真皮、血管及附属器结构的全层复合皮肤和实现皮脂腺的可控制备。这些策略迭代正逐步打通从基础研究到临床转化的路径,使功能性皮脂腺及全层皮肤再生成为可实现的治疗目标。

除参与损伤修复外,皮脂腺类器官在皮肤疾病研究中同样展现出重要价值。研究者利用人永生化的皮脂腺细胞系,构建皮脂腺类器官模型,该模型能够重现痤疮的关键病理特征,为抗痤疮药物的疗效评估及机制研究提供了理想平台^[39]。另有研究利用睑板腺类器官模拟眼干燥症相关药物的生物学反应,证实细胞因子 FGF10 能显著改善睑板腺功能障碍^[40]。上述进展表明,干细胞技术、生物工程及三维生物打印等关键技术的融合,正推动皮脂腺再生向结构精准重建与功能高效恢复的方向发展。

2.3 汗腺再生

汗腺是皮肤附属器的重要组成部分,其损伤或永久性丧失,易引起体温调节失常、电解质紊乱等生理功能障碍,严重影响患者生活质量。尽管汗腺再生能力较弱,但其功能重建对大面积创面修复至关重要,因此,功能性汗腺的再生与修复是创面修复研究的重点与难点。

三维培养与干细胞技术的发展为汗腺再生领域带来新的机遇。例如,移植利用人 KC 构建的汗腺类器官可促进小鼠创面愈合与汗腺功能恢复^[41];移植人源汗腺类器官可重建小鼠损伤皮肤中的功能性汗腺,为大面积皮肤损伤后汗腺功能重建提供新途径^[42];另有研究证实优化后的小鼠汗腺类器官能有效促进皮肤创面愈合及受损汗腺再生^[43]。此外,利用人 iPSC 分化构建的全层皮肤类器官为皮肤损伤修复提供了新的组织替代方案^[44]。这些研究进展为功能性汗腺的再生及临床转化提供了多样化的技术支撑。

工程技术的发展,使皮肤类器官更趋工程化、标准化和功能多元化,也加速了汗腺类器官的再生应用。例如,利用患者自身的 KC 诱导转化为汗腺样细胞,实现个性化的汗腺再生治疗^[41]。利用三维生物打印技术构建的仿生基质既能引导间充质干细胞分化为功能性汗腺促进小鼠创面愈合^[45],

也能诱导脂肪源性间充质干细胞稳定可重复地形成汗腺类器官^[46],为汗腺再生的应用提供技术支持。另有研究显示,将通过三维培养体系诱导构建的结构与功能类似天然汗腺的类器官,移植至烫伤小鼠足垫皮肤,可显著加快创面愈合,并完整恢复汗腺的结构与功能^[41]。这些工程化技术手段的应用将持续推动皮肤汗腺再生向更可控、更具转化价值的方向发展。

2.4 血管与神经的再生

皮肤创面修复高度依赖血管网络。目前,常通过对内皮细胞或干细胞进行定向诱导构建血管模型。这些技术为血管化皮肤替代物的开发奠定了基础^[47-49]。

近年来,血管化皮肤类器官的研究取得重要进展,为创面修复提供了新方向。研究者利用人 iPSC 构建整合免疫细胞的功能性血管化皮肤类器官,克服了传统模型缺乏血管和受限免疫微环境的困难,可应用在创面修复的机制研究、再生移植及药物筛选等领域^[50-52]。基于人 iPSC 自组装的血管类器官不仅能模拟人体微血管的结构和功能,还能与小鼠血液循环系统实现功能性连接,是血管再生机制研究及血管化移植体内验证的理想实验模型^[53]。当前基于人 iPSC 自组装的血管类器官已被初步应用于疾病模型构建、皮肤创面修复与缺损重建、药物筛选与毒性评价、再生治疗等领域。清华大学和中山大学研究团队将同轴三维打印技术与微流控技术相结合,成功构建出具有功能性血管的皮肤类器官,为大面积皮肤缺损的血管化修复提供了切实可行的治疗策略^[54];另有研究者利用人真皮微血管内皮细胞构建的特异性血管生态位能有效促进血管化组织形成,显示了其在微环境调控和皮肤附属器修复中的关键作用^[46]。此外,血管化皮肤类器官还整合了巨噬细胞、朗格汉斯细胞和中性粒细胞等常驻免疫细胞群,可以研究皮肤免疫相互作用及银屑病、特应性皮炎等炎症性皮肤病^[55-57]。将血管化皮肤类器官与三维生物打印技术结合,可实现大面积皮肤缺损的定制化修复及为解决供体皮源不足问题提供新策略。

皮肤创面修复不仅需要血管提供营养,还依赖神经支配以实现感觉、体温调节等生理功能的恢复,缺乏神经支配,即使血管网络得以重建,也难以实现完全的功能恢复^[58-59]。研究表明神经类器官与血管化皮肤类器官共培养或联合移植可发挥协同作用,改善创面修复微环境^[60]。神经类器官能向皮肤类器官和创面区域定向延伸神经纤维,并通过旁分泌作用促进血管内皮细胞增殖,优化血管网络结构和增强血管功能^[60-61];同时,已建立的血管网络可以为神经类器官的存活和神经纤维的延伸提供营养支持,形成“血管-神经”相互促进的再生循环^[62]。近期研究揭示,创伤后新生的感觉神经末梢可通过释放 TGF- β 等因子,促使邻近的单核细胞获得促神经再生功能,这为神经再生提供了潜在的干预策略^[63];外源性 TGF- β 与外泌体协同作用,可重建神经微环境,促进创面愈合^[64]。此外,多项技术为神经再生和创面修复提供新策略:双调控仿生复合神经支架能够引导外周神经轴突有序生长,加速信号转导,提高神经再生效率,并促进血管形成和感

觉功能恢复^[65];光控硅贴片技术则为神经再生调控提供全新的工具,有望推动复杂创面修复^[66];三维悬浮微培养技术可将患者自身皮肤的Fb重编程为功能性神经元,为个性化神经修复提供了潜在的细胞来源^[67]。基于上述机制与技术突破,神经再生策略已在创面修复领域展现出重要的临床应用价值。例如,研究者利用微流控芯片技术,基于人iPSC源性神经类器官构建出人工神经突束,移植该人工神经突束后可显著促进大鼠坐骨神经功能的恢复^[68];Jie等^[69]构建了类神经血管球体,促进了缺血皮瓣的体内再生并揭示了神经调控的自噬激活在血管网络形成中的作用。Powell等^[69]将人iPSC分化的施万细胞前体整合到工程化神经组织中,在大鼠周围神经缺损模型中证实其促进轴突生长的效果优于终末分化施万细胞,这为克服自体神经移植的局限性提供了新方案。这些成果为外周神经损伤、缺血皮瓣修复及神经移植替代等临床难题提供了组织工程解决方案。

神经类器官与血管类器官的协同使用,为治疗大面积烧伤、慢性溃疡等难愈性创面提供了新的功能重建策略,有望突破以结构修复为主的传统技术局限,改善患者预后功能与生活质量。

3 总结与展望

皮肤类器官已成为创面修复领域极具前景的研究方向,该技术可在体外高度再现皮肤发育过程,且已成功培养出包含毛囊、皮脂腺、汗腺及血管、神经等结构的组织,为解析修复机制和开发治疗策略奠定了基础。然而,该技术从实验室走向临床,仍面临结构复杂性不足、培养体系异质性、长期稳定性差及缺乏统一质控标准等关键挑战。针对上述挑战,融合人工智能、类器官芯片及四维生物打印等工程化策略,有望推动皮肤类器官向标准化、精准化和临床化方向发展以及为慢性创面和烧伤等难治性皮肤损伤提供切实可行的治疗方案。

目前,跨胚层共发育类器官芯片技术正在突破传统模型的局限,有望在同一平台中实现多谱系细胞的协同分化与空间整合,从而更真实地重现皮肤的发育过程。同时,模块化微室设计整合高通量成像及人工智能动态检测系统,可降低批次间异质性、减少人工依赖,提高培养过程的可控性与可追溯性。此外,动态液体灌注技术能够缓解核心坏死问题,为类器官的临床应用与规模化生产提供支撑。尽管如此,如何提升工程化体系中对天然皮肤组织结构与生理功能的模拟效果,仍是未来的核心科学问题。

在此基础上,冷冻保护剂的细胞毒性及复苏过程的复杂性,仍是皮肤类器官样本自动化方面的主要瓶颈。同时,对于功能评价体系的缺失问题,研究者正引入组织结构、附属器官功能、屏障功能、力学检测及电生理学等多项评估指标,以建立多维度评价标准。针对干细胞残留的致癌风险,流式细胞分选术、化学抑制剂、自杀基因系统等清除策略正为皮肤类器官的纯化提供可行方案。此外,国际研究正积极推动“非动物模型”的建立和应用,为生理相关性更高、伦理争议

更少的类器官技术提供了强有力的政策支持^[70]。皮肤类器官有望发展为集个体化模拟、疗效预测与再生干预于一体的“活体诊断与治疗平台”,为创面修复、疾病机制解析及抗衰老研究提供全新的技术路径与理论范式。

未来,皮肤类器官技术将朝着更智能、更精准、更可控的方向发展。人工智能可通过深度学习算法优化诱导分化方案、预测演化路径并实现实时质量控制;四维生物打印可构建具备动态形变与功能分子时序释放能力的活体组织,使类器官在培养或移植后按预设程序完成血管化、神经支配与基质重塑。上述技术的融合,有望推动皮肤类器官进化为具备动态自适应能力的活体修复单元,为实现功能性皮肤再生与个性化创面治疗提供技术支撑。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun BK, Saprashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds[J]. *Science*, 2014, 346(6212):941-945. DOI:10.1126/science.1253836.
- [2] Roweth HG, Battinelli EM. Platelets and (lymph)angiogenesis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2023, 13(1):a041174. DOI: 10.1101/cshperspect.a041174.
- [3] Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells[J]. *Cell*, 1975, 6(3): 331-343. DOI: 10.1016/s0092-8674(75)80001-8.
- [4] Coolen NA, Verkerk M, Reijnen L, et al. Culture of keratinocytes for transplantation without the need of feeder layer cells[J]. *Cell Transplant*, 2007, 16(6):649-661.
- [5] Ghio SC, Barbier MA, Doucet EJ, et al. A newly developed chemically defined serum-free medium suitable for human primary keratinocyte culture and tissue engineering applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1821. DOI:10.3390/ijms24031821.
- [6] Guenou H, Nissan X, Larcher F, et al. Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9703):1745-1753. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61496-3.
- [7] 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/advs. 20210 6075.
- [8] Bataille A, Leschiera R, L'Hérondelle K, et al. In vitro differentiation of human skin-derived cells into functional sensory neurons-like[J]. *Cells*, 2020, 9(4):1000. DOI:10.3390/cells9041000.
- [9] Zhou S, Li Z, Li X, et al. Crosstalk between endothelial cells and dermal papilla entails hair regeneration and angiogenesis during aging[J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 339-353. DOI: 10.1016/j. jare.2024.05.006.
- [10] 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.
- [11] Wang M, Wang M, Jiang J, et al. THSD4 promotes hair growth by facilitating dermal papilla and hair matrix interactions[J]. *Theranostics*, 2025, 15(8): 3571-3588. DOI: 10.7150/thno. 103221.

- [12] Wu X, Zhong J, Jiang J, et al. Endothelium-specific sensing of mechanical signals drives epidermal aging through coordinating retinoid metabolism[J]. *Theranostics*, 2025, 15(14):7045-7063. DOI:10.7150/thno.112299.
- [13] 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.
- [14] Wang D, Jiang J, Wang M, et al. Mitophagy promotes hair regeneration by activating glutathione metabolism[J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7: 0433. DOI: 10.34133/research.0433.
- [15] Lim X, Nusse R. Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(2):a008029. DOI: 10.1101/cshperspect.a008029.
- [16] Atit R, Sgaier SK, Mohamed OA, et al. Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse[J]. *Dev Biol*, 2006, 296(1): 164-176. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.04.449.
- [17] Stern CD. Neural induction: old problem, new findings, yet more questions[J]. *Development*, 2005, 132(9): 2007-2021. DOI: 10.1242/dev.01794.
- [18] Zhu XJ, Liu Y, Dai ZM, et al. BMP-FGF signaling axis mediates Wnt-induced epidermal stratification in developing mammalian skin[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(10): e1004687. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004687.
- [19] Tao B, Li X, Hao M, et al. Organoid-guided precision medicine: from bench to bedside[J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(5): e70195. DOI: 10.1002/mco2.70195.
- [20] Shwartz Y, Gonzalez-Celeiro M, Chen CL, et al. Cell types promoting goosebumps form a niche to regulate hair follicle stem cells[J]. *Cell*, 2020, 182(3): 578-593. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.031.
- [21] 赵思远, 李伟, 孔维诗, 等. 皮肤类器官在创面修复中的应用研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(7): 703-707. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240901-00323.
- [22] 魏亚婷, 吴军. 创面修复中的皮肤组织再生研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(7): 670-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200604-00296.
- [23] Sun J, Ahmed I, Brown J, et al. The empowering influence of air-liquid interface culture on skin organoid hair follicle development[J]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkae070[2026-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39822647/>. DOI: 10.1093/burnst/tkae070.
- [24] Kageyama T, Shimizu A, Anakama R, et al. Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42): eadd4603. DOI: 10.1126/sciadv.add4603.
- [25] Ma X, Zhu X, Lv S, et al. 3D bioprinting of prefabricated artificial skin with multicomponent hydrogel for skin and hair follicle regeneration[J]. *Theranostics*, 2025, 15(7): 2933-2950. DOI: 10.7150/thno.104854.
- [26] Ma J, Qin C, Wu J, et al. 3D multicellular micropatterning biomaterials for hair regeneration and vascularization[J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(9): 3773-3784. DOI: 10.1039/d3mh00528c.
- [27] Xie J, Yang Q, Zhang Y, et al. The bioengineering of microspheric skin organoids and their application in drug screening[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(22): e2416863. DOI: 10.1002/advs.202416863.
- [28] Webster GF. *Acne vulgaris*[J]. *BMJ*, 2002, 325(7362): 475-479.
- [29] Yin H, Qiu Z, Zhu R, et al. Dysregulated lipidome of sebum in patients with atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2023, 78(6): 1524-1537. DOI: 10.1111/all.15569.
- [30] Al-Zaid T, Vanderweil S, Zembowicz A, et al. Sebaceous gland loss and inflammation in scarring alopecia: a potential role in pathogenesis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(3): 597-603. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.774.
- [31] Gruber R, Sugarman JL, Crumrine D, et al. Sebaceous gland, hair shaft, and epidermal barrier abnormalities in keratosis pilaris with and without filaggrin deficiency[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(4): 1012-1021. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.12.012.
- [32] Shi VY, Leo M, Hassoun L, et al. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(5): 856-863. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.015.
- [33] Snippet HJ, Haegebarth A, Kasper M, et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin[J]. *Science*, 2010, 327(5971): 1385-1389. DOI: 10.1126/science.1184733.
- [34] Blanpain C. Stem cells: skin regeneration and repair[J]. *Nature*, 2010, 464(7289): 686-687. DOI: 10.1038/464686a.
- [35] Zhao H, Qiao J, Zhang S, et al. GPR39 marks specific cells within the sebaceous gland and contributes to skin wound healing[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7913. DOI: 10.1038/srep07913.
- [36] Tao K, Bai X, Ji P, et al. A composite of hepatocyte growth factor- and 5 α -dihydrotestosterone-gelatin microspheres with adipose-derived stem cells enhances wound healing[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2022, 35(4): 206-214. DOI: 10.1159/000524188.
- [37] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Hair follicle and sebaceous gland de novo regeneration with cultured epidermal stem cells and skin-derived precursors[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(12): 1695-1706. DOI: 10.5966/sctm.2015-0397.
- [38] Xiong M, Yang X, Shi Z, et al. Programmable artificial skins accomplish antiscar healing with multiple appendage regeneration[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(50): e2407322. DOI: 10.1002/adma.202407322.
- [39] Liu J, Xu D, Yan J, et al. A novel H-tert immortalized human sebaceous gland cell line (XL-i-20) for the investigation of photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024, 48: 104238. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2024.104238.
- [40] Phan MAT, Madigan MC, Stapleton F, et al. Human meibomian gland epithelial cell culture models: current progress, challenges, and future directions[J]. *Ocul Surf*, 2022, 23: 96-113. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.11.012.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.

- [45] Yao B, Wang R, Wang Y, et al. Biochemical and structural cues of 3D-printed matrix synergistically direct MSC differentiation for functional sweat gland regeneration[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(10): eaaz1094. DOI: 10.1126/sciadv.aaz1094.
- [46] Yuan X, Duan X, Enhejirigala, et al. Reciprocal interaction between vascular niche and sweat gland promotes sweat gland regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 340-357. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.021.
- [47] Tiruvannamalai Annamalai R, Rioja AY, Putnam AJ, et al. Vascular network formation by human microvascular endothelial cells in modular fibrin microtissues[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(11): 1914-1925. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00274.
- [48] Gong L, Zhang Y, Zhu Y, et al. Rapid generation of functional vascular organoids via simultaneous transcription factor activation of endothelial and mural lineages[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(8): 1200-1217. e6. DOI: 10.1016/j.stem.2025.05.014.
- [49] Lee D, Park C, Lee H, et al. ER71 acts downstream of BMP, Notch, and Wnt signaling in blood and vessel progenitor specification[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(5): 497-507. DOI: 10.1016/j.stem.2008.03.008.
- [50] 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.
- [51] Frenz-Wiessner S, Fairley SD, Buser M, et al. Generation of complex bone marrow organoids from human induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Methods*, 2024, 21(5): 868-881. DOI: 10.1038/s41592-024-02172-2.
- [52] Saiki N, Nio Y, Yoneyama Y, et al. Self-organization of sinusoidal vessels in pluripotent stem cell-derived human liver bud organoids[J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9(11): 1869-1885. DOI: 10.1038/s41551-025-01416-6.
- [53] Wimmer RA, Leopoldi A, Aichinger M, et al. Generation of blood vessel organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(11): 3082-3100. DOI: 10.1038/s41596-019-0213-z.
- [54] 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/advs.202517409.
- [55] Translational Research Institute. UQ scientists grow living skin in world first[EB/OL]. (2025-08-21) [2026-02-28]. <https://news.uq.edu.au/2025-08-uq-scientists-grow-living-skin-world-first>.
- [56] Rashidan K, Ayadilord M, Hazrati A, et al. Immune and immune-integrated organoids as nextgeneration platforms for disease modeling[J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(12): e70531. DOI: 10.1002/mco2.70531.
- [57] Lakeh B, Shafiee A. Advancing dermatology with skin equivalents and organoids in pathophysiology and drug testing[J]. *Acta Biomater*, 2025, 207: 120-130. DOI: 10.1016/j.actbio.2025.10.008.
- [58] Brownell I, Guevara E, Bai CB, et al. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(5): 552-565. DOI: 10.1016/j.stem.2011.02.021.
- [59] Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 950-954. DOI: 10.1126/science.1254229.
- [60] Jie J, Ju J, Wang Z, et al. Organoid-like neurovascular spheroids promote the recovery of hypoxic-ischemic skin flaps through the activation of autophagy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(15): e2405154. DOI: 10.1002/adhm.202405154.
- [61] Kiya K, Kubo T. Neurovascular interactions in skin wound healing[J]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 144-150. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.02.014.
- [62] Kistemaker L, van Bodegraven EJ, de Vries HE, et al. Vascularized human brain organoids: current possibilities and prospects[J]. *Trends Biotechnol*, 2025, 43(6): 1275-1285. DOI: 10.1016/j.tibtech.2024.11.021.
- [63] Kolter J, Döring CL, Sarout S, et al. Sensory neurons shape local macrophage identity via TGF- β signaling[J]. *Immunity*, 2025, 58(10): 2556-2573. e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.08.004.
- [64] Zhu Z, Zhang X, Hao H, et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells treat cutaneous nerve damage and promote wound healing[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 913009. DOI: 10.3389/fncel.2022.913009.
- [65] Liu J, Lin Z, Wu H, et al. Dual-regulation biomimetic composite nerve scaffold with oriented structure and conductive function for skin peripheral nerve injury repair[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 253: 114768. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2025.114768.
- [66] Wang S, Liu Z, Chen C, et al. Flexible amorphous silicon radial junction patches promote skin regeneration by offering wireless photoelectric neuromodulation[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(20): 18996-19008. DOI: 10.1021/acsnano.4c16337.
- [67] Kajtez J, Laurin K, Nilsson F, et al. Three-dimensional cell-cell interactions promote direct reprogramming of patient fibroblasts into functional and transplantable neurons[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(23): eadq7855. DOI: 10.1126/sciadv.adq7855.
- [68] Nishijima T, Okuyama K, Shibata S, et al. Novel artificial nerve transplantation of human iPSC-derived neurite bundles enhanced nerve regeneration after peripheral nerve injury [J]. *Inflamm Regen*, 2024, 44(1): 6. DOI: 10.1186/s41232-024-00319-4.
- [69] Powell RA, Atkinson EA, Smith PO, et al. Engineered neural tissue (EngNT) containing human iPSC-derived schwann cell precursors promotes axon growth in a rat model of peripheral nerve injury[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2025, 12(9): 904. DOI: 10.3390/bioengineering12090904.
- [70] National Institutes of Health. NIH establishes nation's first dedicated organoid development center to reduce reliance on animal modeling[EB/OL]. (2025-09-25) [2026-02-28]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-establishes-nations-first-dedicated-organoid-development-center-reduce-reliance-animal-modeling>.