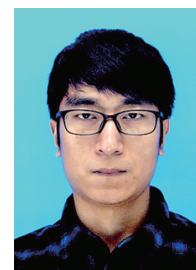


组织工程皮肤中感觉神经再生的研究进展

朱志康 吴攀 王新刚 韩春茂

浙江大学医学院附属第二医院烧伤科, 杭州 310009

通信作者: 韩春茂, Email: zrsk@zju.edu.cn



【摘要】 严重的皮肤损伤不仅会造成大量的组织缺损,还会导致各种感觉功能丧失。组织工程皮肤为创面高质量修复提供了新途径,但在感觉功能恢复方面仍存在诸多问题,如痛觉、触觉、温度觉的异常甚至丧失。因此,在应用组织工程皮肤促进创面愈合的同时,感觉神经的再生和功能恢复越来越受到关注。本文介绍了皮肤感觉神经的种类、分布、再生及其影响因素,并从组织工程皮肤的真皮支架、种子细胞、神经营养因子等方面探讨促进感觉神经再生的策略。

【关键词】 组织工程; 皮肤; 神经再生; 神经营养因子; 毛囊; 真皮支架

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1100800);国家自然科学基金(81772069)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.03.016

Advances in the research of sensory nerve regeneration in tissue engineering skin

Zhu Zhikang, Wu Pan, Wang Xingang, Han Chunmao
Department of Burns, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China
Corresponding author: Han Chunmao, Email: zrsk@zju.edu.cn

【Abstract】 Severe skin damage not only causes a mass of tissue defect, but also leads to the loss of various sensory functions. Tissue engineering skin provides a new way for high-quality wound repair, while there are still many problems in the recovery of sensory function, such as abnormality or loss of sensation of pain, touch, and temperature. Therefore, when tissue engineering skin is used to promote wound healing, regeneration and functional recovery of sensory nerve have attracted more and more attention. This article introduces the kind, distribution, regeneration, and factors influencing regeneration of sensory nerve in skin, and explores strategies in promoting regeneration of sensory nerve from dermal scaffold, seed cell, and neurturin of tissue engineering skin.

【Key words】 Tissue engineering; Skin; Nerve regeneration; Neurturin; Hair follicle; Dermal scaffold

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1100800); National Natural Science Foundation of China (81772069)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.03.016

皮肤被覆于体表,能够接受外界的刺激并传递各种感觉。深度烧伤、外伤等严重皮肤损伤造成感觉神经和神经末梢被大量破坏,导致皮肤各种感觉功能的丧失^[1]。自体皮肤移植是目前治疗烧伤等严重皮肤缺损的金标准^[2],但临床上往往存在供皮区不足、神经损伤以及感染风险等^[3]。组织工

程皮肤的出现为解决以上难题提供

了一种新途径。组织工程皮肤通过防止创面水分流失、提供三维骨架结构以及递呈种子细胞与各种生长因子来促进创面修复^[4],但皮肤感觉功能的恢复仍然存在诸多难题,如痛觉、触觉、温度觉等感觉功能的异常甚至缺失^[5]。因此,在应用组织工程皮肤促进创面愈合的同时,感觉神经的再生及功能恢复也越来越受到重视。

1 皮肤感觉神经的种类与分布

皮肤表面分布着复杂的神经网络,主要包括感觉神经、自主神经等不同的神经系统,它们共同发挥着感知与生理调节等各种功能,分布于皮肤的感觉神经纤维主要有3种:(1)无髓鞘的C类神经纤维,传导粗略触压觉、温度觉、慢痛觉和痒觉。(2)有髓鞘的A δ 神经纤维,传导机械性的刺激和压力、温度觉以及快痛觉。(3)有髓鞘的A β 神经纤维,传导精细的触压觉和本体感觉^[6]。3种不同的感觉神经纤维在皮肤不同部位的分布也有所不同^[6-8]。无毛发区分布的感觉神经包括连接环层小体、麦斯纳小体、梅克尔盘、鲁菲尼小体4种触觉感受器的A β 类神经纤维和形成游离神经末梢的A δ 类和C类神经纤维。而有毛发区除了毛囊间的感受器和神经纤维^[6],在毛囊部位还有3类神经纤维的密集分布,尤其是皮脂腺与立毛肌之间的披针形复合体。该复合体由不同神经纤维发出的末梢和施万细胞组成,神经末梢形成栅栏状结构,中间包裹着大量施万细胞,形成类似三明治样的多层结构,环绕在毛囊周围,能够接受和传递包括触觉在内的所有皮肤感觉^[6]。感觉神经接受各自感受器产生的信号,通过不同的通路最终到达大脑皮层产生各种主观感觉。认识感觉神经末梢感受器及神经纤维的分布有助于了解皮肤缺损后感觉功能缺失的机制,为促进皮肤感觉功能的恢复指明了方向。

2 皮肤感觉神经的再生及影响因素

严重的皮肤损伤破坏了皮肤的感受器及与其相联系的神经纤维,导致不同皮肤感觉功能的缺失。皮肤愈合是感觉功能恢复的前提,而自体皮肤移植一直以来都是修复深度皮肤损伤的最佳方式。一般情况下,神经纤维损伤后脊髓神经节的胞体仍旧存活。植皮后创面周缘及基底部残存的神经纤维能够在各种诱因下逐渐延伸,长入新生组织;但自发的感觉神经再生及功能恢复往往很不理想,原因主要包括以下几个方面:(1)感觉神经再生能力同皮肤损伤深度密切相关,创面越深,皮肤末梢感受器保留越少,新生组织神经化的能力及感觉功能的恢复越差^[9]。(2)不同的皮肤移植方法对感觉神经再生的影响不同。全厚皮由于包含更多的皮肤

感受器,可促进神经纤维定向再生,其感觉功能的恢复优于刃厚皮;而无毛皮肤或有毛皮肤移植处的感觉神经再生则不存在明显差异^[10]。(3)组织缺损引起大量 Fb 聚集及肌 Fb 所致的创面收缩能够明显抑制神经纤维的再生^[11]。(4)不同感觉神经纤维的再生能力存在显著差异。无髓神经纤维可以直接通过近端轴突的延伸抵达新生皮肤组织的不同层次,形成游离神经末梢而恢复痛觉和温觉^[12]。而有髓神经纤维的再生则十分复杂。施万细胞先在神经纤维的近断端周围形成诱导神经生长的“管道”,其后 A δ 类神经纤维沿着“管道”延伸进入新生真皮组织及上皮层,最终形成游离神经末梢而恢复部分感觉;A β 类神经纤维的再生过程虽然与 A δ 神经纤维相似,但特定感觉功能的恢复依赖于神经纤维末梢同感受器的连接^[13]。此外,在感觉神经自发再生的过程中,有髓神经纤维再生明显受阻于创面收缩和瘢痕形成,而 C 类无髓神经纤维穿透瘢痕组织的能力较强^[11],这可能是皮肤愈合后的瘢痕期更易出现敏感性异常,如慢性疼痛和瘙痒的原因^[14],但具体机制仍需进一步探讨。感觉神经再生过程受到创面深度、创面收缩及不同感觉神经再生能力的影响和制约,因此,创面愈合过程中往往出现感觉缺失、皮肤瘙痒或疼痛等异常情况^[5]。

3 组织工程皮肤促进感觉神经再生的策略

组织工程皮肤包括表皮替代物、真皮替代物以及包含表皮和真皮的双层组织工程皮肤^[4]。表皮替代物包含大量的 KC,通过喷洒或覆盖创面的方式促进创面上皮化,从而加速创面愈合。真皮替代物是通过自然提取或者人工合成的方法构建的真皮类似物,能够抑制瘢痕形成、促进细胞黏附与增殖及诱导组织的血管再生。另外,也可在真皮支架材料中加入 Fb 等细胞或生长因子等细胞因子,来优化其促进神经再生的特性。而拥有上皮层和真皮层的双层组织工程皮肤是目前最接近人体正常皮肤结构的皮肤替代物。

3.1 单独应用真皮支架

深度烧伤等导致的皮肤深度缺损后,大量 Fb 聚集在创缘和神经断端周围,虽然起到了保护创面、促进创面愈合的作用,但不利于血管和神经的再生^[1]。与皮肤创面愈合的条件类似,神经组织的再生也需要抑制创面收缩,尤其是抑制肌 Fb 在神经断端周围的聚集^[15]。真皮支架作为组织工程皮肤的基本结构,为感觉神经的再生提供了有力的支撑,能有效促进感觉神经再生的真皮支架须满足以下 2 个条件:(1)可抑制创面 Fb 增殖聚集,尤其是肌 Fb 在神经断端周围的增殖。(2)必须有合适的孔径、适当的生物降解速率和良好的生化特性,以利于神经再生^[1]。根据该理论,能够抑制创面收缩和 Fb 无序聚集,以及拥有适宜孔径,利于神经长入的真皮支架都能促进组织工程皮肤的感觉神经再生。但 Anderson 等^[16]观察到,应用临床上广泛使用的真皮支架 Integra[®]后,创面感觉神经再生的数量虽然同自体皮肤移植没有明显差异,但患者的触觉功能却明显减退,即有功能的神经明显减少。由此可见,真皮支架对感觉神经再生的作用尚存在争议,仍需进一步研究其诱导神经再生的条件及机制。

3.2 在真皮支架中添加种子细胞

虽然真皮支架为皮肤及其附属结构的再生提供了重要

支撑,但仍需要通过添加各种细胞成分进一步弥补单纯真皮支架的不足。各类皮肤修复细胞在组织工程皮肤中发挥着十分重要的作用,对皮肤感觉神经的再生也有着重要影响。

3.2.1 施万细胞 施万细胞作为有髓神经纤维髓鞘的主要组成成分,对感觉神经纤维的再生有明显促进作用。Blais 等^[17]在体外实验中观察到,胶原-壳聚糖支架中直接加入施万细胞后,神经突的数量为未加入施万细胞的 2.15 倍,而体内试验中观察到,神经纤维的数量在 60~90 d 后是对照组的 1.71~1.81 倍。施万细胞作为神经胶质细胞促进皮肤感觉神经再生的机制主要包括 2 个方面:(1)增殖聚集形成管状结构,诱导神经纤维的定向长入从而促进 A 类有髓神经纤维的再生。(2)合成和分泌大量的层粘连蛋白^[18]。层粘连蛋白被证明是促进神经生长的有效因素,能够显著促进 A 类神经纤维的再生^[19]。因此,施万细胞是皮肤感觉神经再生中的关键细胞,可通过体外培养或者诱导的方式大量扩增该细胞并加入真皮支架中,促进感觉神经再生。

3.2.2 KC KC 除了能够覆盖创面,促进皮肤创面愈合,还表现出良好的促进皮肤神经再生的能力。Yannas^[1]于 2013 年指出,只需在抑制创面收缩的真皮支架中选择性地覆盖 KC 就能有效促进神经的再生。KC 对神经再生的诱导作用很大程度上依赖于其合成和分泌的神经生长因子^[20]。神经生长因子在外周神经再生过程中能够加速神经细胞的生长,诱导其增殖和分化以及轴突的延伸^[21]。因此,在植入真皮支架的同时早期覆盖刃厚皮片或喷洒上皮细胞也是促进皮肤感觉神经再生的有效措施。

3.2.3 干细胞 具有不同分化潜能的干细胞在组织工程皮肤的构建中具有广阔的应用前景,同时也为感觉神经的再生提供了另一种可能。干细胞促进感觉神经再生的主要方式是,通过诱导干细胞分化为神经细胞或能够分泌神经营养因子的细胞。皮肤源性前体干细胞可以通过简单的皮肤组织活检获得,具有良好的多向分化潜能,体外培养能够大量增殖并分化为神经细胞、神经胶质细胞^[22],从而有效诱导皮肤感觉神经的再生^[23]。此外,脂肪源性间充质干细胞、骨髓间充质干细胞以及诱导多能干细胞都能够被精确诱导分化为施万细胞,从而促进感觉神经的再生^[24-26]。众多干细胞为组织工程皮肤的感觉神经再生提供了诸多可能,但同时也不能忽视干细胞全能性或多能性带来的肿瘤化增殖的安全风险^[22]。因此,如何通过改变组织工程皮肤的微环境,精确定向诱导干细胞的成熟分化是进一步研究的主要方向。

3.3 在真皮支架中加入神经营养因子

神经细胞通过分泌神经多肽,如降钙素基因相关肽、P 物质、血管活性多肽等调节胶原的合成与沉积、Fb 的黏附与分化、肉芽组织的重塑及瘢痕形成,影响皮肤的愈合^[2]。KC、黑素细胞、梅克尔细胞、Fb 等也可以合成和分泌各种神经营养因子,如神经生长因子、神经营养因子 3/4/5、P 物质等促进神经细胞的增殖与分化,加速神经纤维的再生^[27]。鉴于神经营养因子的独特生物活性,许多研究者将其加入到组织工程材料中并实现持续稳定地释放,主要的策略包括肝素化、非共价交联、化学固定、凝胶化等^[28-31]。虽然目前大部分的研究者是将神经营养因子等整合入组织工程神经导管中促进神经再生,但构建神经导管的基质材料与组织工程

皮肤材料基本相同,通过类似的方法将神经营养因子和组织工程皮肤相结合,也能够实现其长期稳定的释放。

持续释放神经营养因子最快捷的方式是通过细胞的合成与分泌,而细胞编辑手段的进步使该种方式成为可能。通过转染质粒的方式对皮肤前体干细胞进行编辑,使其能够持续大量合成神经营养因子 3 并持续而稳定地释放^[32];或将含神经生长因子的基因导入种子细胞中,使神经生长因子在组织工程皮肤中持续合成与分泌^[33]。当然,还有许多细胞编辑方法需进一步深入探究,以实现神经营养因子更加有效快速的合成与释放。

3.4 促进组织工程皮肤的血管化与毛囊重建

在应用组织工程皮肤修复组织损伤的过程中,神经的再生依赖血管的形成。神经缺乏血供,几乎不能再生。通常血管形成先于神经再生,在血管胚芽逐渐生长的同时,大量新生神经纤维围绕着血管,伴随血管的延伸而逐渐再生,最终到达上皮层,形成游离神经末梢或与感受器联结。血管形成促进神经再生的机制可能包括以下 2 个方面:(1)新生血管不仅为神经细胞提供营养,还能通过循环系统投递神经营养因子。(2)新生的血管也能够抑制创面纤维化,促进神经再生。此外,神经细胞也可以分泌各种神经肽促进血管内皮细胞的生长和分裂,从而促进皮肤的早期愈合^[34]。由此可见,血管化同神经再生是 2 个相辅相成的过程,血管再生为神经再生创造条件,神经再生也为血管的生长提供有力的支持。而毛囊由于含有感觉神经的感受器,被认为可以精确诱导感觉神经纤维的定向延伸,甚至最终完全恢复其感觉功能。目前已有多种方法可以诱导毛囊在组织工程皮肤中重建^[35],虽然毛囊诱导感觉神经再生的机制目前尚不十分清楚,但其为探索皮肤感觉功能的完全恢复提供了重要线索。由于充分血管化、毛囊完全再生等难题的存在,最大限度模拟人体正常皮肤并实现受损皮肤感觉功能的完全恢复仍将是组织工程皮肤的重要发展方向。

4 小结与展望

深度烧伤等严重皮肤损伤导致皮肤缺损,其感觉功能恢复很大程度上取决于神经再生的能力和残存的感受器数量与类型,因此促进组织工程皮肤的感觉功能恢复需要从感觉神经的再生及感受器的保留或再生 2 个方面着手。具有抗收缩和抑制 Fb 聚集的真皮支架是目前促进神经再生较佳的基础材料,细胞和神经营养因子的加入可加速诱导神经纤维的生长。而有效的血管形成与神经再生密切相关,其通过提供各种营养物质及其抗收缩的特性为神经再生创造条件。含有披针形复合体的毛囊附属器则为神经纤维的定向诱导和感觉功能完全恢复指明了方向。深入探索组织工程皮肤有效的血管形成和皮肤附属器官的重建,有助于促进皮肤感觉神经的再生和功能恢复。

然而目前在应用组织工程皮肤促进神经再生的过程中,仍有许多问题有待进一步探讨。首先,神经的再生不等于感觉功能的恢复。研究者通常将感觉神经再生的数量作为观测指标,而很少考虑神经再生后感觉功能的恢复情况,即感觉神经再生的质量。因此,如何促使感觉神经的功能恢复和适度的再生将是未来所要面对和解决的主要问题。其次,

在深度烧伤等严重的皮肤损伤中,各类神经纤维的感受器破坏严重,尤其是位于皮肤深层的 Aβ 类神经纤维的感受器完全破坏后几乎不能再生,即使通过有效的方法促进了神经纤维长入新生的组织中,大部分的触觉功能还是由于缺乏感受器而无法恢复。而未梢感受器的保留很大程度上取决于皮肤缺损的深度,虽然可以通过重建毛囊等方法促进部分触觉感受器的再生,但其有效性仍有待临床检验。总之,感受器的保留或再生为组织工程皮肤恢复损伤部位的感觉功能提供了很好的思路,但仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yannas IV. Emerging rules for inducing organ regeneration[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(2):321-330. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.10.006.
- [2] Girard D, Laverdet B, Buhé V, et al. Biotechnological management of skin burn injuries: challenges and perspectives in wound healing and sensory recovery[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(1):59-82. DOI:10.1089/ten.TEB.2016.0195.
- [3] Groeber F, Holeiter M, Hampel M, et al. Skin tissue engineering--in vivo and in vitro applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(4/5):352-366. DOI:10.1016/j.addr.2011.01.005.
- [4] Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, et al. Future prospects for scaffolding methods and biomaterials in skin tissue engineering: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):E1974. DOI:10.3390/ijms17121974.
- [5] Simons M, Price N, Kimble R, et al. Patient experiences of burn scars in adults and children and development of a health-related quality of life conceptual model: a qualitative study[J]. *Burns*, 2016, 42(3):620-632. DOI:10.1016/j.burns.2015.11.012.
- [6] 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.
- [7] Owens DM, Lumpkin EA. Diversification and specialization of touch receptors in skin[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(6):a013656. DOI:10.1101/cshperspect.a013656.
- [8] Halata Z. Sensory innervation of the hairy skin (light-and electronmicroscopic study)[J]. *J Invest Dermatol*, 1993, 101(Suppl 1):S75-81.
- [9] Coert JH. Pathophysiology of nerve regeneration and nerve reconstruction in burned patients[J]. *Burns*, 2010, 36(5):593-598. DOI:10.1016/j.burns.2009.10.007.
- [10] Uno H, Montagna W. Reinnervation of hair follicle end organs and Meissner Corpuscles in skin grafts of Macaques[J]. *J Invest Dermatol*, 1982, 78(3):210-214.
- [11] Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC. Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(2):177-191. DOI:10.1111/wrr.12516.
- [12] Ward RS, Tuckett RP, English KB, et al. Substance P axons and sensory threshold increase in burn-graft human skin[J]. *J Surg Res*, 2004, 118(2):154-160. DOI:10.1016/s0022-4804(03)00350-0.
- [13] Tian L, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Strategies for regeneration of components of nervous system: scaffolds, cells and biomolecules[J]. *Regen Biomater*, 2015, 2(1):31-45. DOI:10.1093/rb/rbu017.
- [14] Hassan I, Haji ML. Understanding itch: an update on mediators and mechanisms of pruritus[J]. *Indian J Dermatol Venereol*

- Leprol, 2014, 80 (2) : 106-114. DOI: 10. 4103/0378-6323. 129377.
- [15] Soller EC, Tzeranis DS, Miu K, et al. Common features of optimal collagen scaffolds that disrupt wound contraction and enhance regeneration both in peripheral nerves and in skin [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (19) : 4783-4791. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2012. 03. 068.
- [16] Anderson JR, Fear MW, Phillips JK, et al. A preliminary investigation of the reinnervation and return of sensory function in burn patients treated with INTEGRA[®] [J]. *Burns*, 2011, 37 (7) : 1101-1108. DOI: 10. 1016/j. burns. 2011. 04. 002.
- [17] Blais M, Grenier M, Berthod F. Improvement of nerve regeneration in tissue-engineered skin enriched with schwann cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129 (12) : 2895-2900. DOI: 10. 1038/ jid. 2009. 159.
- [18] Bacallao K, Monje PV. Requirement of cAMP signaling for Schwann cell differentiation restricts the onset of myelination [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (2) : e0116948. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0116948.
- [19] Caissie R, Gingras M, Champigny MF, et al. In vivo enhancement of sensory perception recovery in a tissue-engineered skin enriched with laminin [J]. *Biomaterials*, 2006, 27 (15) : 2988-2993. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2006. 01. 014.
- [20] Ghoneum MH, Katano H, Agrawal S, et al. Effect of nanodiamond and nanoplatinum liquid, DPV576, on human primary keratinocytes [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13 (1) : 110-116.
- [21] Xia B, Lv Y. Dual-delivery of VEGF and NGF by emulsion electrospun nanofibrous scaffold for peripheral nerve regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 82 : 253-264. DOI: 10. 1016/j. msec. 2017. 08. 030.
- [22] Toma JG, McKenzie IA, Bagli D, et al. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin [J]. *Stem Cells*, 2005, 23 (6) : 727-737. DOI: 10. 1634/stem-cells. 2004-0134.
- [23] McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, et al. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (24) : 6651-6660. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1007-06. 2006.
- [24] Kaewkhaw R, Scutt AM, Haycock JW. Anatomical site influences the differentiation of adipose-derived stem cells for Schwann-cell phenotype and function [J]. *Glia*, 2011, 59 (5) : 734-749. DOI: 10. 1002/glia. 21145.
- [25] Wu W, Zhang S, Chen Y, et al. Biological function and mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells-packed poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) scaffolds for peripheral nerve injury: the involvement of miR-21-notch signaling pathway [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14 (1) : 19-25. DOI: 10. 2174/ 1567202614666161123112832.
- [26] Wang A, Tang Z, Park IH, et al. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (22) : 5023-5032. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2011. 03. 070.
- [27] Chéret J, Lebonvallet N, Carré JL, et al. Role of neuropeptides, neurotrophins, and neurohormones in skin wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21 (6) : 772-788. DOI: 10. 1111/ wr. 12101.
- [28] Butterfield KC, Conovaloff AW, Panitch A. Development of affinity-based delivery of NGF from a chondroitin sulfate biomaterial [J]. *Biomater*, 2011, 1 (2) : 174-181. DOI: 10. 4161/biom. 18791.
- [29] Lee JY, Bashur CA, Milroy CA, et al. Nerve growth factor-immobilized electrically conducting fibrous scaffolds for potential use in neural engineering applications [J]. *IEEE Trans Nanobioscience*, 2012, 11 (1) : 15-21. DOI: 10. 1109/TNB. 2011. 2159621.
- [30] Stukel J, Thompson S, Simon L, et al. Polyethylene glycol microgels to deliver bioactive nerve growth factor [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103 (2) : 604-613. DOI: 10. 1002/jbm. a. 35209.
- [31] Zhang K, Huang D, Yan Z, et al. Heparin/collagen encapsulating nerve growth factor multilayers coated aligned PLLA nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105 (7) : 1900-1910. DOI: 10. 1002/jbm. a. 36053.
- [32] Shakhbazov A, Shcharbin D, Bryszewska M, et al. Non-viral engineering of skin precursor-derived Schwann cells for enhanced NT-3 production in adherent and microcarrier culture [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (32) : 5572-5579.
- [33] Sharma AD, Brodskiy PA, Petersen EM, et al. High throughput characterization of adult stem cells engineered for delivery of therapeutic factors for neuroprotective strategies [J]. *J Vis Exp*, 2015 (95) : e52242. DOI: 10. 3791/52242.
- [34] Peters EM, Botchkarev VA, Müller-Röver S, et al. Developmental timing of hair follicle and dorsal skin innervation in mice [J]. *J Comp Neurol*, 2002, 448 (1) : 28-52. DOI: 10. 1002/cne. 10212.
- [35] Blais M, Parenteau-Bareil R, Cadau S, et al. Concise review: tissue-engineered skin and nerve regeneration in burn treatment [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2 (7) : 545-551. DOI: 10. 5966/sctm. 2012-0181.

(收稿日期: 2018-02-20)

本文引用格式

朱志康, 吴攀, 王新刚, 等. 组织工程皮肤中感觉神经再生的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35 (3) : 237-240. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2019. 03. 016.

Zhu ZK, Wu P, Wang XG, et al. Advances in the research of sensory nerve regeneration in tissue engineering skin [J]. *Chin J Burns*, 2019, 35 (3) : 237-240. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2019. 03. 016.