

# 创面愈合的机遇和挑战: 组织工程皮肤

贾赤宇 鲍武 程夏霖



**专家介绍:** 贾赤宇 主任医师、教授、博士研究生导师 2次留学英国牛津大学 瑞士日内瓦大学医学院博士后 厦门大学附属翔安医院烧伤整形科主任。曾任空军军医大学西京医院烧伤科主任,解放军总医院第四医学中心烧伤整形科副主任,解放军总医院第八医学中心烧伤整形科主任。现任中国研究型医院学会美容医学专业委员会主任委员,中国医师协会烧伤科医师分会名誉会长,中国医师协会瘢痕分会副主任委员,中华医学会烧伤外科学分会常务委员,北京医学会烧伤外科学分会副主任委员,北京医学会创面修复学分会副主任委员,北京市医疗鉴定专家,中华医学会人才培养、训练、管理专家,国家自然科学基金委员会评审专家。获国家科学技术进步二等奖、军队医疗成果一等奖、军队科技进步一等奖、华夏医学科技二等奖、陕西省及甘肃省科技进步二等奖、解放军总后勤部“科技新星”称号、黎鳌烧伤医学奖和盛志勇医学奖。主持多项国家自然科学基金、北京市自然科学基金和首都临床特色基金、多中心临床研究重大课题、“973”课题和全军“十二五”重点课题。发表论文 333 篇,参编专著 28 部,其中主编 6 部,副主编 5 部。培养博士后 5 名,博士研究生 4 名,硕士研究生 26 名。

**【摘要】** 近些年来,虽然创面愈合的基础研究和临床治疗有了较大的进步,但未能取得突破性进展。皮肤的完美修复重建依然是损伤和烧伤医学面临的难题和挑战。组织工程皮肤的问世,可能是解决这些问题的突破口。本文对组织工程皮肤的历史、发展现状、存在问题及发展前景作了系统性分析。

**【关键词】** 组织工程; 创伤和损伤; 伤口愈合; 机遇; 挑战

**Opportunities and challenges in wound healing: tissue engineered skin** Jia Chiyu, Bao Wu, Cheng Xialin. Department of Burns and Plastic Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Jia Chiyu, Email: jiachiyu@qq.com

**【Abstract】** In recent years, although the basic research and clinical treatment of wound healing have made great progress, no breakthrough has been made. The perfect repair and reconstruction of the skin is still a challenge for injuries and burns medicine. The advent of tissue engineered skin may be a breakthrough in solving these problems. This paper systematically analyzes the history, development status, problems and prospects of tissue engineering skin.

**【Key words】** Tissue engineering; Wounds and Injuries; Wound healing; Opportunities; Challenges

创面愈合始终是外科的基本问题,损伤皮肤的完美修复始终是人们孜孜追求的理想和目标。目前,虽然在创面修复方面的基础研究和临床应用方面取得了一些进展,遗憾的是至今在临床上还主要是纤维化修复(瘢痕愈合),离理想的“再生皮肤器官”差距甚远,皮肤的修复重建依然是损伤和烧伤

医学面临的重大难题和挑战<sup>[1]</sup>。

## 一、创面愈合面临的挑战

实现组织缺损的再生或无瘢痕修复是人类一直以来的梦想。特别是近 30 年,国内外同行投入了大量的人力和物力,无论是在创面愈合的基础研究还是在临床治疗方面,均取得了可喜的进步。如各类新型敷料和生长因子的问世、创面负压封闭引流技术和各种皮瓣技术的成熟,在很大程度上推动了创面愈合的发展和进步。但是也应该清醒看到面临的挑战依然很大:创面覆盖方法基本上还是依靠传统

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2019.06.001

基金项目:福建省自然科学基金(2019J01011)

作者单位:361102 厦门大学附属翔安医院烧伤整形科

通信作者:贾赤宇,Email: jiachiyu@qq.com

的“拆东墙补西墙”模式;大面积深度烧伤和难愈合创面的覆盖仍是治疗的难点;创面愈合后的瘢痕问题未取得突破性控制;愈合后的功能和外形欠佳问题依然是困扰患者重返工作和社交的障碍。因此,有必要突破传统思维的束缚,寻求新的途径和模式。组织工程皮肤很可能是解决这些问题的有效突破口<sup>[2]</sup>。

## 二、组织工程皮肤是时代的产物

20世纪70年代末,体外细胞培养技术获得成功,这为组织工程皮肤的出现提供了关键性前提。1980年,Yannas等<sup>[3]</sup>以胶原和黏多糖为原料制造出了人造皮肤类似物。1988年,Vacanti等<sup>[4]</sup>提出了组织工程的概念,其核心是建立由细胞和生物材料构成的三维空间复合体。1997年,世界上第1个组织工程皮肤产品——含有成纤维细胞的组织工程真皮 Dermagraft 开发成功,1998年成功地应用于临床<sup>[5]</sup>。

组织工程皮肤是通过培养功能细胞,将其与细胞外基质及支架材料互相作用,制成具有生物活性的人工皮肤替代物,包括3个方面:种子细胞、可降解的真皮支架材料和体外培养的组织工程表皮。理想的组织工程皮肤应具有天然皮肤的完整结构及功能,使瘢痕最小化并且能大规模地稳定、快速生产。目前已有多种组织工程皮肤问世,这些产品已经应用于临床上且在某些特定创面上取得一定的成功<sup>[6]</sup>。

## 三、干细胞与组织工程皮肤

种子细胞是组织工程的基础。干细胞由于其具有自我更新和多向分化潜能,以及可以分泌多种促进创面愈合的细胞因子的特性,目前被公认为是组织工程皮肤的最佳种子细胞<sup>[7]</sup>。通过组织工程学技术,理论上可以将干细胞在人为条件下诱导、分化、培养,可以完美地修复或替代缺损的皮肤组织<sup>[8]</sup>。与胚胎干细胞相比,成体干细胞更容易定向诱导、分化,其致瘤风险较低。目前研究较多的是以下几种。

### (一)表皮干细胞(epithelial stem cell, ESC)

ESC包括小泡间ESC和毛囊干细胞。ESC最显著的特征是慢周期性和具有自我更新能力,它不仅保持细胞恒定,还是皮肤及其附属器官改建和修复的关键性功能细胞<sup>[9]</sup>。小泡间ESC是单能干细胞,在皮肤受到创伤后进行数次分裂并最终分化为成熟表皮细胞。而毛囊干细胞是多能干细胞,具有来源广、数量多、对机体损伤小、体外扩增能力强、多向分化潜能等优点,可促进毛囊、血管再生,促进皮肤附属器汗腺、皮脂腺的重建,促进神经修复并参与表皮重建<sup>[10-11]</sup>。

### (二)间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)

MSC来源丰富,易于获得,主要包括骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、脂肪干细胞(adipose derived stem cell, ADSC)、脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)等<sup>[10]</sup>。研究表明, MSC具有明显的趋化性,注入体内的MSC能够明显地集中于损伤或炎症部位,并通过旁分泌的方式分泌多种细胞因子、趋化因子、生长因子以调节免疫功能、促进血管再生及组织修复<sup>[12-15]</sup>。

1. BMSC: BMSC是一类来源于骨髓的具有高度自我更新能力和多相分化潜能的非造血干细胞<sup>[16]</sup>。目前已知, BMSC可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、表皮细胞、真皮成纤维细胞、血管内皮细胞等,并参与皮肤附属器的再生<sup>[17-18]</sup>。有研究发现,体外培养BMSC至第6代,仍是正常的二倍体细胞,且有86.99%的细胞处于G0/G1期,表明BMSC具有高度的分化潜能<sup>[19]</sup>。目前BMSC应用于组织工程皮肤有多种形式:在有低免疫原性的材料作为支架的前提下, BMSC可以直接与支架结合形成复合物;或BMSC与其他细胞以不同比例混合或经过相关基因修饰后与支架材料相结合。

2. ADSC: ADSC是近年来从脂肪组织中分离得到的一种具有多分化潜能的MSC。因其具有来源广、储量多、适宜自体移植、不涉及伦理问题等特点,已逐渐成为近年来新的研究热点之一<sup>[20]</sup>。国内有学者通过研究复合浓缩生长因子(concentrate growth factor, CGF)诱导大鼠ADSC得到的组织工程皮肤,对大鼠全层皮肤缺损有促进愈合的作用,发现CGF能促进体外培养的ADSC增殖,与单独应用无细胞的支架材料相比,伤口渗出物减少,炎症反应减轻<sup>[21]</sup>。将ADSC种植于人脱细胞真皮上培养,加入表皮生长因子和高浓度的钙离子后,ADSC能够成功分化成为角质形成细胞,并能够形成类似于正常皮肤组织的复层表皮结构<sup>[22]</sup>。

3. UCMSC: UCMSC具有免疫原性低、自我更新及全向分化为特定细胞群的能力,其结合组织工程材料用来修复皮肤创伤显示出良好的效果<sup>[23]</sup>。我国1996年开始相继建立了脐带血库,但目前其研究及临床应用还处于起步阶段。有学者将胶原-纤维蛋白胶双层复合材料与UCMSC联合应用于修复小鼠放射性皮肤损伤,显示出良好的效果<sup>[24]</sup>。

## 四、支架材料与组织工程皮肤

支架材料通常分为合成材料与天然材料。合成材料尼龙网与硅胶膜可以减少创面的体液流失,如

Biobrane、Transcyte 和 Integra。天然支架材料胶原蛋白、纤维蛋白、丝素蛋白、透明质酸、壳聚糖等结合细胞外基质,能够促进细胞黏附,具有更好的兼容性,并且可被人体降解<sup>[25]</sup>。另外,支架材料能结合各类生长因子以及相关细胞(如成纤维细胞、角质形成细胞或干细胞)以促进自然细胞向支架内生长、细胞增殖和免疫耐受<sup>[26-28]</sup>。目前已开发出包含真皮下层的3层体外构建体。

### 五、3D打印与组织工程皮肤

经典3D打印机根据打印材料的不同分为化学聚合、光敏聚合、黏合剂黏合。打印技术路线分为挤出式、激光打印和喷墨打印等。组织工程皮肤主要分体内打印与体外打印。体内打印皮肤有多方面优势,包括细胞在创面的准确沉积、降低细胞体外分化的成本、简化手术过程<sup>[29-31]</sup>。Binder等<sup>[32]</sup>将人角质形成细胞和成纤维细胞结合到3D皮肤打印机中,运用到小鼠全厚层伤口模型上,证明了体内运用生物打印皮肤的可行性。另一项研究中,使用生物打印设备将羊水源性干细胞直接“打印”至小鼠背部全厚层创面,表明了干细胞在生物打印技术中的潜力<sup>[33]</sup>。在大鼠难愈合创面模型上,3D生物打印技术也取得了初步疗效<sup>[34]</sup>。

体外生物打印皮肤主要在生物反应器中成熟,然后再植入伤口。有报道运用激光打印嵌入胶原蛋白的成纤维细胞和角质形成细胞,结果表明其细胞之间能够产生缝隙<sup>[35]</sup>。Cubo等<sup>[36]</sup>运用挤出式生物打印技术,打印血浆、成纤维细胞、氯化钙和角质形成细胞的结合体,结合体先在P100板上聚合,然后接种到免疫缺陷小鼠的背部创面,此研究的最大突破是能够在35 min之内打印出皮肤。Hakimi等<sup>[37]</sup>开发了一种手持式3D生物打印机,能够在小鼠和猪伤口模型中直接打印皮肤,细胞能在伤口原位形成皮肤片。

### 六、组织工程皮肤依然任重道远

虽然组织工程皮肤取得了初步的进展,但目前也仅仅是实现了创面的覆盖或真皮的简单重建,而非真正意义上的人工皮肤<sup>[38]</sup>。缺陷依然明显:机制不清、结构简单、功能单一、性能不稳、工序复杂、周期过长、存储不便、造价昂贵。

#### (一)愈合机制尚未阐明

组织工程皮肤成分复杂,含有多种细胞、生长因子和支架结构。细胞之间、细胞与基质材料及细胞与生长因子之间的相互作用仍是盲点<sup>[39]</sup>;支架材料的功能与演变规律、细胞分化的调控机制尚未阐明<sup>[40-41]</sup>。尤其是干细胞应用的定向诱导分化以及皮肤附属结构再生的相关机制尚需要更多的探索<sup>[42]</sup>。

#### (二)再生修复性能欠佳

目前构建的组织工程皮肤其外形与皮肤组织类似,但内部分子排列、结构稳定性和力学强度等仍无法与自体皮肤组织相比,也无皮肤附属器官,其功能多限于创面封闭、促进愈合和减少瘢痕增生等。同时,其表皮层没有钉凸结构,真皮层组织内部胶原排列也没有正常皮肤组织那么致密,血管化时间长,这些因素直接导致其再生修复性能欠佳<sup>[43]</sup>。目前的组织工程皮肤虽然在治疗烧伤和慢性溃疡上取得初步成功,但是仅限于极少数单位的极个别病例。尤其是其对创面感染和出血的耐受性差,即使是轻度感染和少量渗血也会导致手术失败,适应证范围狭窄,疗效很不稳定,导致其难以在临床推广应用。同时也缺乏规范、多中心临床对照研究。

#### (三)成本过高

组织工程皮肤生产涉及细胞培养和优良制造标准洁净车间、产业化放大生产器具等。前期自主研发投入大、对保存条件要求严苛。此外,产品上市前需要进行系统、规范的临床试验,周期长、费用多<sup>[44]</sup>。

#### (四)价格昂贵

目前上市的组织工程皮肤由于前期投入大,导致其市场价格昂贵,性价比低,且属于非医疗保险范围。不大适宜我国现阶段医疗临床经济学需求。

#### (五)安全性有待证实

目前产品化的多种组织工程皮肤含有的细胞及基质成分几乎均来自异体或其他动物,尽管经过严格的预处理,但仍存在免疫排斥反应,病毒传播,培养过程中出现突变、致瘤等潜在的危险。此外,关于其伦理学争议也从未停止过<sup>[45]</sup>。

#### (六)宣传客观性不足

组织工程皮肤作为高科技产品,虽然有其一定的优越性和发展潜力,但毕竟才处在起步阶段,绝大多数的正面性结果是在实验室获取的,少数的临床结果也是在人为严格控制的条件下,现在就明确其优势还为期过早。目前的报道大多只强调其优越性,对其不足之处和负面结果仅一带而过,有宣传客观性不足的趋势。

### 七、展望

今后的组织工程皮肤研究重点应该有以下几个方面。(1)组织工程皮肤各种细胞、支架材料的相互关系及其作用机制;(2)构建含有皮肤附属结构并实现附属结构的再生;(3)愈合质量的改善(色泽、弹性、耐磨性);(4)生物支架材料的结构优化;(5)可打印角质形成细胞、成纤维细胞、干细胞及皮肤中的附属结构的3D生物打印技术;(6)生物打印皮肤的分辨率,血管分布,最佳细胞和支架组合;

(7) 快速及大规模生产; (8) 降低成本; (9) 相关法律、法规的完善; (10) 规范性的随机对照研究。

尽管目前在产品技术、性能、管理制度和应用推广方面还有需要改进的地方,但是随着干细胞技术、生物材料、3D 生物打印技术和冷链运输技术的进步和成熟、医药管理条例和法规的完善,组织工程皮肤广阔的临床应用前景将会日益凸显出来<sup>[46-47]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Rezaie F, Momeni-Moghaddam M, Naderi-Meshkin H. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019, 18(3): 247-261.
- [2] 韩焱福. 组织工程技术应用于创面修复的现状与未来[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2019, 14(4): 245-248.
- [3] Yannas IV, Burke JF, Gordon PL, et al. Design of an artificial skin. II. Control of chemical composition [J]. *J Biomed Mater Res*, 1980, 14(2): 107-132.
- [4] Vacanti JP, Morse MA, Saltzman WM, et al. Selective cell transplantation using bioabsorbable artificial polymers as matrices [J]. *J Pediatr Surg*, 1988, 23(1 Pt 2): 3-9.
- [5] Eaglstein WH. Dermagraft treatment of diabetic ulcers [J]. *J Dermatol*, 1998, 25(12): 803-804.
- [6] Towler MA, Rush EW, Richardson MK, et al. Randomized, Prospective, Blinded-Enrollment, Head-To-Head Venous Leg Ulcer Healing Trial Comparing Living, Bioengineered Skin Graft Substitute ( Apligraf) with Living, Cryopreserved, Human Skin Allograft ( TheraSkin) [J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2018, 35(3): 357-365.
- [7] Keck M, Gugerell A, Kober J. Engineering a Multilayered Skin Substitute with Keratinocytes, Fibroblasts, Adipose-Derived Stem Cells, and Adipocytes [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1993: 149-157.
- [8] Millán-Rivero JE, Martínez CM, Romecín PA, et al. Silk fibroin scaffolds seeded with Wharton's jelly mesenchymal stem cells enhance re-epithelialization and reduce formation of scar tissue after cutaneous wound healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 126.
- [9] Abbasi S, Biernaskie J. Injury modifies the fate of hair follicle dermal stem cell progeny in a hair cycle-dependent manner [J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(4): 419-424.
- [10] Li B, Hu W, Ma K, et al. Are hair follicle stem cells promising candidates for wound healing [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(2): 119-128.
- [11] Hoffman RM, Amoh Y. Hair Follicle-Associated Pluripotent ( HAP) Stem Cells [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 160: 23-28.
- [12] Martín-Piedra MA, Alfonso-Rodríguez CA, Zapater A, et al. Effective use of mesenchymal stem cells in human skin substitutes generated by tissue engineering [J]. *Eur Cell Mater*, 2019, 37: 233-249.
- [13] Han Y, Sun T, Han Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells implantation accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats via the Wnt signaling pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2019, 24(1): 10.
- [14] Maged A, Abdelkhalek AA, Mahmoud AA, et al. Mesenchymal stem cells associated with chitosan scaffolds loaded with rosuvastatin to improve wound healing [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 127: 185-198.
- [15] Mirzaei-Parsa MJ, Ghanbari H, Alipoor B, et al. Nanofiber-cellular dermal matrix as a bilayer scaffold containing mesenchymal stem cell for healing of full-thickness skin wounds [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(3): 709-721.
- [16] 祁永军, 王晓, 焦亚, 等. 富含小鼠骨髓间充质干细胞的生物活性小鼠烧伤变性脱细胞真皮基质的制备 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(12): 895-900.
- [17] Alapure BV, Lu Y, He M, et al. Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Seeded Biodegradable Hydrogel Scaffold Synthesized from Arginine-Based Poly(ester amide) and Chitosan [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(23): 1605-1620.
- [18] 韩璋璐, 赵振民, 张辰, 等. 骨髓间充质干细胞促进皮肤创伤愈合的作用机制及临床应用 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(35): 6964-6968.
- [19] Yang Yadong, Zhang Wenyuan, Li Ying, et al. Scalded skin of rat treated by using fibrin glue combined with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26: 289-295.
- [20] Suh A, Pham A, Cress MJ, et al. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 54: 100933.
- [21] Lin CW, Chen YK, Tang KC, et al. Keratin scaffolds with human adipose stem cells: Physical and biological effects toward wound healing [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(6): 1044-1058.
- [22] Oryan A, Alemzadeh E, Mohammadi AA, et al. Healing potential of injectable Aloe vera hydrogel loaded by adipose-derived stem cell in skintissue-engineering in a rat burn wound model [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(2): 215-227.
- [23] Han Y, Sun T, Han Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells implantation accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats via the Wnt signaling pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2019, 24(1): 10.
- [24] Liu Z, Yu D, Xu J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve irradiation-induced skin ulcers healing of rat models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 729-736.
- [25] Luo H, Cha R, Li J, et al. Advances in tissue engineering of nanocellulose-based scaffolds: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 224: 115144.
- [26] Celie KB, Toyoda Y, Dong X, et al. Microstructured hydrogel scaffolds containing differential density interfaces promote rapid cellular invasion and vascularization [J]. *Acta Biomater*, 2019, 91: 144-158.
- [27] Azizian S, Hadjizadeh A, Niknejad H. Chitosan-gelatin porous scaffold incorporated with Chitosan nanoparticles for growth factor delivery in tissue engineering [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 202: 315-322.

- [28] Goyer B, Larouche D, Kim DH, et al. Immune tolerance of tissue-engineered skin produced with allogeneic or xenogeneic fibroblasts and syngeneic keratinocytes grafted on mice [J]. *Acta Biomater*, 2019, 90: 192-204.
- [29] Sigaux N, Pourchet L, Breton P, et al. 3D Bioprinting: principles, fantasies and prospects [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2019, 120(2): 128-132.
- [30] Rahmani Del Bakhshayesh A, Mostafavi E, Alizadeh E, et al. Fabrication of Three-Dimensional Scaffolds Based on Nano-biomimetic Collagen Hybrid Constructs for Skin Tissue Engineering [J]. *ACS Omega*, 2018, 3(8): 8605-8611.
- [31] Randall MJ, Jünger A, Rimann M, et al. Advances in the Biofabrication of 3D Skin in vitro: Healthy and Pathological Models [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 154.
- [32] Binder KW, Zhao WX, Aboushwareb T, et al. In situ bioprinting of the skin for burns [J]. *J Am College of Surgeons*, 2010, 211(3): S76-S76.
- [33] Skardal A, Mack D, Kapetanovic E, et al. Bioprinted amniotic fluid-derived stem cells accelerate healing of large skin wounds [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(11): 792-802.
- [34] Intini C, Elvir L, Cabral J, et al. 3D-printed chitosan-based scaffolds: An in vitro study of human skin cell growth and an in vivo wound healing evaluation in experimental diabetes in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 199: 593-602.
- [35] Koch L, Deiwick A, Schlie S, et al. Skin tissue generation by laser cell printing [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2012, 109(7): 1855-1863.
- [36] Cubo N, Garcia M, del Canizo JF, et al. 3D bioprinting of functional human skin: production and in vivo analysis [J]. *Biofabrication*, 2016, 9(1): 015006.
- [37] Hakimi N, Cheng R, Leng L, et al. Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(10): 1440-1451.
- [38] 王新刚, 吴攀, 翁婷婷, 等. 浅议目前组织工程皮肤研发面临的关键问题 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2017, 12(3): 164-168.
- [39] Su L, Zheng J, Wang Y, et al. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109191.
- [40] Strong AL, Neumeister MW, Levi B. Stem Cells and Tissue Engineering: Regeneration of the Skin and Its Contents [J]. *Clin Plast Surg*, 2017, 44(3): 635-650.
- [41] Hur W, Lee HY, Min HS, et al. Regeneration of full-thickness skin defects by differentiated adipose-derived stem cells into fibroblast-like cells by fibroblast-conditioned medium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 92.
- [42] Won CH, Park GH, Wu X, et al. The Basic Mechanism of Hair Growth Stimulation by Adipose-derived Stem Cells and Their Secretory Factors [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(7): 535-543.
- [43] Rezaie F, Momeni-Moghaddam M, Naderi-Meshkin H. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019, 18(3): 247-261.
- [44] Golchin A, Farahany TZ, Khojasteh A, et al. The Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Skin Diseases: An Update and Concise Review [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(1): 22-33.
- [45] Savoji H, Godau B, Hassani MS, et al. Skin Tissue Substitutes and Biomaterial Risk Assessment and Testing [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 86.
- [46] Yu JR, Navarro J, Coburn JC, et al. Current and Future Perspectives on Skin Tissue Engineering: Key Features of Biomedical Research, Translational Assessment, and Clinical Application [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(5): e1801471.
- [47] Varkey M, Visscher DO, van Zuijlen PPM, et al. PPM Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction [J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 4.

(收稿日期: 2019-10-16)

(本文编辑: 谷俊朝)

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/OL]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2019, 14(6): 401-405.