

## • 综 述 •

## 皮肤组织工程临床应用的研究进展\*

范美荣, 李光琪, 随瑞枝

(宁夏医科大学总医院医学实验中心, 宁夏 银川 750004)

**[摘要]** 皮肤是人体防御外界损伤的重要器官之一, 皮肤移植是临床上治疗深Ⅱ度或深Ⅲ度皮肤损伤最主要的手段。自体皮肤移植具有组织相容性高、免疫排斥风险低的优势, 但受限于供皮区面积不足, 难以满足大面积创面修复的需求, 且会面临二次创伤、感染及瘢痕增生等问题。异体皮肤移植虽能解决自体皮源不足的问题, 却因免疫排斥需长期使用免疫抑制剂, 增加了感染及药物毒副作用的风险。皮肤组织工程的发展为皮肤的修复和移植带来了新的希望, 该文综述将系统阐述皮肤组织工程领域的研究进展, 重点分析生物支架材料、种子细胞和生长因子在该技术体系中的应用现状, 为后续研究和技术转化提供理论依据和实践指导。

**[关键词]** 皮肤修复; 支架材料; 种子细胞; 生长因子; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.033 **中图法分类号:**R31

**文章编号:**1009-5519(2026)02-0422-06 **文献标识码:**A

## Research progress in clinical application of skin tissue engineering\*

FAN Meirong, LI Guangqi, SUI Ruizhi

(Medical Experimental Center, General Hospital of Ningxia Medical University,  
Yinchuan, Ningxia 750004, China)

**[Abstract]** The skin is one of the vital organs for the human body to defend against external damage, and skin transplantation is the primary clinical treatment for deep second-degree or deep third-degree skin injuries. Autologous skin transplantation boasts advantages of high histocompatibility and low risk of immune rejection. However, limited by the insufficient donor site, it is difficult to meet the needs of large area wound repair, and it will face problems such as secondary trauma, infection, and scar hyperplasia. Although allogenic skin transplantation can solve the problem of insufficient autologous skin source, it requires long-term use of immunosuppressants because of immune rejection, which increases the risk of infection and drug side effects. The development of skin tissue engineering brings new hope for skin repair and transplantation. This review will systematically expound the research progress in the field of skin tissue engineering, focusing on the application status of biological scaffold materials, seed cells and growth factors in this technical system, providing theoretical basis and practical guidance for subsequent research and technical transformation.

**[Key words]** Skin repair; Scaffold material; Seed cells; Growth factors; Review

皮肤是人体防御外界损伤的重要器官之一, 承担着多种重要的生理功能, 包括环境防护、温度调控、感知传导、体液平衡维持及免疫应答调节等。由于直接暴露于外部环境, 皮肤易受烧伤、创伤、手术损伤及病理因素影响, 导致其结构与功能的严重破坏, 进而引发全身性病变甚至危及生命<sup>[1]</sup>。在临床治疗中, 当皮肤损伤达到深Ⅱ度(累及真皮深层)或Ⅲ度(全层皮肤坏死)时, 由于基底细胞和皮肤附件被破坏, 无法通过自然上皮化愈合, 通常需要进行皮肤移植<sup>[2]</sup>。自体移植具有组织相容性高、免疫排斥风险低的优势, 能够有效地促进创面愈合, 恢复皮肤的部分功能。但受限

于供皮区面积不足, 难以满足大面积创面修复的需求。此外, 自体取皮面临二次创伤、感染及瘢痕增生等问题, 会影响患者的美观和生活质量<sup>[3]</sup>。异体移植虽能解决自体皮源不足的问题, 却因免疫排斥需长期使用免疫抑制剂, 显著增加了感染及药物毒副作用的风险, 且供体来源的伦理与数量限制也制约着其临床应用<sup>[4]</sup>。

基于多学科技术整合的新型修复策略, 皮肤组织工程技术通过具有良好生物相容性的生物支架材料、种子细胞和生长因子进行系统化整合, 致力于构建具备天然皮肤特性和功能的人工皮肤组织替代物, 以解

\* 基金项目: 宁夏自然科学基金项目(2023AAC03616); 宁夏卫生健康系统科研课题项目(2022-NWKY-065)。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251113.0903.002\(2025-11-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251113.0903.002(2025-11-13))

决因创伤、疾病或发育异常等导致的皮肤功能障碍<sup>[5]</sup>。本文综述将系统阐述皮肤组织工程领域的研究进展,重点分析生物支架材料、种子细胞和生长因子在该技术体系中的应用现状,为后续研究和转化提供理论依据和实践指导。

## 1 支架材料在皮肤组织工程中的应用

在皮肤组织工程领域,支架材料发挥着至关重要的作用,其主要功能是为种子细胞的生长、增殖和分化提供必需的三维结构空间和物理支撑。理想的支架材料需要满足多项关键性能指标:首先,必须具备良好的生物相容性,以确保材料植入后不会引发机体的免疫排斥反应和炎症反应,为细胞生长创造安全的微环境。其次,应具有可控的生物可降解性,其降解速率需要与细胞和组织的生长速度相匹配,既能及时为新生组织腾出空间,又能持续提供必要的结构支撑,从而促进皮肤组织的修复和再生过程。此外,支架材料还需要具备合适的力学性能,能够在承受外力作用的同时维持结构的稳定性,为组织再生提供持续的机械支撑。因此,综合考虑生物相容性、可控降解性及力学性能等因素,是设计和选择皮肤组织工程支架材料的重要准则,这些性能的协同作用将直接影响支架材料在皮肤修复和再生中的实际应用效果。常用的支架材料包括天然生物材料、合成生物材料及二者组成的复合材料等。

**1.1 天然生物材料** 天然生物材料由于具有与细胞外基质相似的结构,可以更好地调节细胞的黏附增殖、分化及迁移等活动,因此在皮肤组织工程中得到广泛应用,具有成本低廉、来源广泛、制作简便的优势,同时也具有良好的生物相容性、低免疫原性和可降解性<sup>[6]</sup>。常见的有胶原蛋白、壳聚糖、透明质酸、海藻酸盐等。胶原蛋白是细胞外基质的主要成分之一,具有良好的生物相容性和细胞黏附性,因其在皮肤中天然存在且为主要的结构性蛋白而备受瞩目,其促进细胞黏附和增殖的特性使其成为皮肤工程中的理想选择。壳聚糖是一种天然多糖,具有抗菌、抗炎、促进细胞增殖等多种生物学功能,且其降解产物对人体无毒副作用。透明质酸是一种广泛存在于人体组织中的糖胺聚糖,具有良好的保湿性和润滑性,能够很好的促进细胞的迁移和增殖。

皮肤修复是一个高度协调的动态过程,理想的生物材料应能适应不同修复阶段的生物学需求,而仿生智能材料尤其是响应性水凝胶因其独特的动态适应性而备受关注<sup>[7]</sup>。响应性水凝胶是一种能够对温度、pH 值、葡萄糖浓度、电场等外界刺激产生特异性响应的三维网络结构材料,与传统的静态支架相比,这类材料能够动态模拟细胞外基质的生物学特性,在空间和时间维度上精确调控细胞行为,显著提升皮肤再生

效率<sup>[8]</sup>。例如在糖尿病慢性创口治疗中,由于创口局部存在高血糖、炎症、氧化应激等特殊环境,传统的创口敷料难以满足愈合过程的复杂需求,而响应性水凝胶可以对创口区域的葡萄糖浓度、活性氧等刺激产生响应,并通过负载活性物质实现按需响应释放,有效促进糖尿病创口愈合<sup>[9]</sup>。深入研究响应性水凝胶在皮肤组织工程中的应用,对于开发新型高效的皮肤修复材料,具有重要的理论意义和实际应用价值。

但天然支架材料也存在一定的局限性,通常其力学性能相对较弱,在承受外力作用时容易发生变形或损坏。同时虽然大部分天然材料的免疫原性较低,但在提取和制备过程中,如果处理不当就可能残留一些抗原性物质,进而引起机体的免疫反应。另外,天然材料的降解速率受到材料来源、制备方法、交联程度等多种因素的综合影响,难以通过单一方法实现精确调控,其降解速率可能过快或过慢,从而影响组织修复的正常进程<sup>[10]</sup>。科研人员正致力于研究通过各种物理和化学改性方法来增强分子间的相互作用,提高材料的力学强度<sup>[11]</sup>。例如,采用冷冻干燥技术制备具有定向多孔结构的胶原支架,利用其独特的孔道结构提高支架的抗压强度和韧性;使用戊二醛、京尼平等交联剂对胶原、明胶等天然高分子进行交联改性,形成稳定的三维网络结构,从而提升支架的力学性能。另外,可通过优化制作工艺或对材料进行化学修饰来降低天然生物材料免疫原性,通过调整材料的化学结构,引入可调控降解的基团或分子,实现对降解速率的精确控制<sup>[12]</sup>。例如对壳聚糖进行羧甲基化、季铵化等化学修饰,可改变其表面电荷和化学结构,减少免疫细胞的识别和攻击。在胶原分子中引入可水解的酯键或肽键,并通过控制其含量和分布来调节胶原支架的降解速率。BOBU 等<sup>[13]</sup>选用二氧化钛(TiO<sub>2</sub>)来修饰壳聚糖-海藻酸盐水凝胶复合皮肤支架材料,结果显示 TiO<sub>2</sub> 的添加使壳聚糖-海藻酸盐水凝胶支架材料的孔隙率由 96% 降低至 82%,使其力学性能得到很大程度的改善,且不影响其与细胞的相容性。

Integra<sup>®</sup> (Integra LifeSciences) 是基于天然生物材料胶原蛋白和黏多糖组成的多孔支架,于 1996 年由美国 FDA 批准其用于烧伤治疗,随后适应证逐步扩展至慢性溃疡、创伤性皮肤缺损及整形重建手术等领域,已成为皮肤再生领域的标杆产品<sup>[14]</sup>。Integra<sup>®</sup> 皮肤替代产品主要由 2 层结构组成,上层为硅胶层,厚度约为 0.2 mm,其作用类似人体皮肤的表皮,具有良好的柔韧性和弹性,能有效防止水分散失,阻挡细菌等微生物的入侵,并将在真皮层血管化后被移除。下层的真皮层是由牛腱来源的 I 型胶原和鲨鱼软骨提取的硫酸软骨素(黏多糖)通过共价交联形成多孔三维支架,厚度约为 2 mm,孔隙率高达 90% 以上,这种

结构为细胞的黏附、迁移和增殖提供了充足的空间,能够吸引成纤维细胞等皮肤细胞在其中定居和生长,逐渐形成新的真皮组织,最终实现皮肤的完整修复<sup>[15]</sup>。相比其他单一天然生物支架材料,Integra<sup>®</sup>皮肤替代产品通过模拟天然皮肤的结构和成分,引导皮肤组织按照自然的修复过程进行再生,减少了瘢痕组织的形成,提高了皮肤修复的质量。同时由于硅胶层具有良好的柔韧性和弹性,能够适应不同形状和大小的创面,与创面紧密接触,形成一个有效的物理屏障,这种紧密的贴合在防止感染及减少水分散失方面发挥着重要作用。TURTON 等<sup>[16]</sup>回顾性分析了 101 例使用 Integra<sup>®</sup>进行头皮缺损重建的患者,发现其单阶段手术成功率达 95.0%,并发症发生率为 30.7%,与其他研究相比具有成功率高、并发症率低优势。表明 Integra<sup>®</sup>在复杂合并症患者头皮重建中是安全、可行的选择,虽愈合时间较长,但能减少并发症和额外手术。对 Integra<sup>®</sup>的深入研究和应用,有助于推动皮肤修复技术的进步,促进皮肤组织工程学的长远发展。

**1.2 合成生物材料** 为进一步克服天然生物材料力学性能较差、存在免疫原性、降解速度不可控等缺点,越来越多的人工合成生物材料在组织工程领域广泛应用。合成高分子材料具有可精确调控的化学结构,通常可以通过改变材料的结构和配比组成调控其力学强度和降解速度,且无免疫原性。另外合成生物支架材料来源稳定,便于大规模工业化生产,在皮肤组织工程中具有重要的应用价值。常见的合成支架材料,有聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)以及二者按一定比例合成的共聚物聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)等。通过改变 PGA 和 PLA 的比例、分子量及制备工艺等,可以对 PLGA 的机械性能进行调控,使其具有不同的硬度、柔韧性和降解速度,以满足不同应用场景的需求<sup>[17]</sup>。PLGA 在生物体内可以通过水解作用逐步降解为乳酸和羟基乙酸,这 2 种产物均是人体新陈代谢的正常产物,最终会被分解为二氧化碳和水排出体外,不会在体内长期蓄积产生毒副作用。

然而合成高分子材料也存在一些不足之处,如细胞黏附性较差、生物活性较低等,这主要是因为合成材料的表面化学性质和微观结构与细胞外基质存在较大差异,导致细胞难以有效识别和黏附。为了改善其性能,研究人员常对合成高分子材料进行表面修饰,如在材料表面引入亲水性基团或细胞黏附位点,模拟细胞外基质的成分和结构;在材料表面构建适宜细胞黏附的微环境,以提高其生物相容性和细胞亲和性<sup>[18]</sup>。TEO 等<sup>[19]</sup>通过在 PLGA 支架表面添加精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽的修饰,使得支架材料在体外细胞实验和体内小鼠模型中均表现出良好的生物相

容性,同时基于烧伤创面模型的研究表明,这些 PLGA 支架促进了在上皮的形成,减少了炎症,表明修饰后的 PLGA 支架有利于创面愈合,在烧伤创面治疗中具有一定的治疗潜力。

**1.3 其他复合支架材料** 为了克服单一材料性能缺陷,将不同种类的天然生物材料与合成生物材料进行共混制备出性能更优的复合支架材料,为皮肤组织工程提供了一个新的思路。不同材料之间能够相互协同作用,充分发挥各自的优势,有效提高支架的综合性能。BASTIDAS 等<sup>[20]</sup>将天然生物材料纤维蛋白与 PLGA 复合制备的复合支架,具有纤维蛋白良好的生物相容性和细胞黏附性,又具有 PLGA 可控的降解速率和良好的力学性能,极大的满足了皮肤组织工程对材料的需求。吴辰等<sup>[21]</sup>研究证实,利用静电纺丝技术将脱细胞皮肤基质与聚氨酯混合制备皮肤组织工程支架不仅可改善聚氨酯亲水性差的结构性质,还可以保存脱细胞基质的生物学活性,与大鼠脂肪间充质干细胞具有良好的细胞相容性,可修复大鼠全层皮肤缺损,改善创面瘢痕形成。PAN 等<sup>[22]</sup>通过冷冻干燥法将 PLGA 编织网与胶原/壳聚糖支架进行复合,改善了胶原/壳聚糖天然支架材料力学性能不足的缺陷,证实了复合支架材料在皮肤修复中具有良好应用前景。

另外对于手术、烧伤、糖尿病等不同原因造成的创面,对生物支架材料有着不同的需求。手术创面一般要求支架材料具有良好的生物相容性和一定的机械强度,能够为细胞提供支撑,促进细胞的黏附、增殖和分化。可降解的天然高分子材料胶原蛋白、壳聚糖等及合成高分子材料 PLGA 等制成的支架都较为常用。

烧伤创面往往面积较大,需要支架材料具有良好的覆盖性和保湿性,以防止创面水分丢失和感染,同时还需要材料具有促进上皮化和血管化的功能。一些具有三维多孔结构的天然生物材料复合支架,含有生长因子缓释功能的支架更适合烧伤创面的修复。糖尿病创面存在局部血液循环障碍和组织缺氧等问题,要求支架材料具有良好的生物活性和促血管生成能力。含有促血管生成生长因子的功能性支架,或者具有仿生微环境的支架,能够模拟体内细胞外基质的功能,促进血管生成和细胞的增殖,则更有利于糖尿病创面的愈合。

## 2 干细胞在皮肤组织工程中的应用

干细胞是皮肤组织工程中常见的种子细胞,其在促进损伤皮肤修复和再生方面展现出卓越的潜力。在皮肤组织工程中应用比较广泛的有表皮干细胞、间充质干细胞和脂肪干细胞等。

**2.1 表皮干细胞** 表皮干细胞位于皮肤表皮的基底

层,是一类具备自我复制及多向分化特性的细胞,在皮肤组织遭受创伤刺激后,这类细胞会被激活并快速增殖并分化为角质形成细胞。这些新生的细胞随后向受损区域迁移,参与创面修复过程,促进上皮组织的再生与重建<sup>[23]</sup>。表皮干细胞在损伤区域会优先黏附于纤维粘连蛋白、IV型胶原等细胞外基质成分,这一特性使其能够在生物支架材料上稳定定植并发挥作用,另外还具有分化为汗腺和毛囊等皮肤附属器结构的潜能,这对于构建完整的组织工程皮肤具有重要意义<sup>[24]</sup>。王海珊等<sup>[25]</sup>分离培养小鼠表皮干细胞,通过细胞悬液点注射的方式修复损伤小鼠模型,结果显示研究组指示炎症水平的各项生化指标相较于对照组升高了 25%~30%,表明研究组在急性创口愈合中炎症反应可以迅速发生,得以保证后续创口的愈合。同时病理学结果也提示研究组创面处有较多的毛囊和胶原生成。然而由于表皮干细胞在基底层的含量较少,分离和纯化难度较大限制了其大规模的应用。

**2.2 间充质干细胞** 间充质干细胞来源广泛,可从骨髓、脂肪、脐带、胎盘等多种组织中获取,具有多向分化潜能,在特定诱导环境中能够向多种细胞系转化。这类细胞具有免疫调节功能,可有效抑制免疫细胞的增殖活性,并通过减少炎症因子的生成来降低移植排斥反应的发生率<sup>[26]</sup>;可分泌多种细胞因子和生长因子发挥其促进皮肤细胞增殖、分化和迁移的能力,加速创面愈合<sup>[27]</sup>。SONG 等<sup>[28]</sup>将脂肪来源的间充质干细胞外泌体与细胞外基质水凝胶相结合,注射到创口部位形成新型复合水凝胶,体内和体外实验均表明脂肪间充质干细胞从水凝胶中持续释放,在创口部位保持高浓度,相比对照组促进了细胞增殖、血管生成、胶原沉积,加速了创口愈合过程。

**2.3 脂肪干细胞** 脂肪干细胞是一种具有多向分化潜能的间充质干细胞,可以通过常规吸脂术从人体脂肪组织中大量获取,其分离过程简便且对供体创伤较小。在特定的诱导条件下,可以定向分化为成纤维细胞和角质形成细胞等多种皮肤相关细胞类型,为皮肤组织工程提供了新的细胞来源<sup>[29]</sup>。脂肪干细胞还能分泌 IGF、肝细胞生长因子等多种生长因子,这些因子能够促进细胞的增殖、迁移和分化,从而加速创面的愈合<sup>[30]</sup>。AN 等<sup>[31]</sup>研究发现,脂肪来源干细胞的外泌体可以调节皮肤损伤处的免疫反应和炎症反应,加速皮肤细胞的增殖和再上皮化,调节胶原蛋白的重塑,从而抑制疤痕增生,在临床中具有良好的促进创口愈合的潜力。

基因编辑技术的出现,更是为干细胞在皮肤组织工程中的应用研究带来了革命性的变革。在促进皮肤创伤修复方面,该技术能够精确地通过对干细胞的基因组进行修饰增强干细胞的分化能力,使其更有效

地分化为皮肤细胞,另外通过敲除或修饰与免疫排斥反应相关的基因来降低干细胞移植后的免疫排斥风险,提高干细胞的治疗效果和安全性<sup>[32]</sup>。在遗传性皮肤病治疗领域,针对大疱性表皮松解症患者,美国 Abeona Therapeutics 生物公司研发的 EB-101 是首个获 FDA 批准的商业化基因编辑皮肤产品,该产品利用基因编辑技术成功对致病基因 COL7A1 的突变进行修复,使患者皮肤结构和功能得到有效重建,为这类罕见病的根治带来了希望<sup>[33]</sup>。然而,基因编辑技术在皮肤组织工程中的应用也面临着一系列挑战。在技术层面上,脱靶效应、干细胞分化调控困难等问题亟待解决,需要不断改进基因编辑技术、深入研究干细胞分化机制。安全性方面,免疫排斥反应、肿瘤形成风险和基因突变积累等潜在风险不容忽视,需采取有效措施降低风险。在临床转化方面,目前基因编辑干细胞治疗皮肤疾病大多还处于动物实验阶段,如何建立完善的临床转化体系,确保基因编辑干细胞治疗的安全性和有效性,是推动其临床应用的关键。

由于手术、烧伤、糖尿病等不同原因造成的创面具备不同的特点,对相应种子细胞有着不同的需求。手术创面相对较为规整,组织损伤相对单一,自体成纤维细胞、角质形成细胞等能够较好地参与创面的修复和重建,促进创口愈合。烧伤患者自身皮肤细胞可能因烧伤程度不同而受到损伤,除了自体的表皮干细胞、成纤维细胞外,还可能会使用异体的间充质干细胞。间充质干细胞具有免疫调节、促进血管生成和组织修复等多种功能,有助于改善烧伤创面的微环境,促进创面愈合,减少瘢痕形成。糖尿病患者由于长期高血糖环境,导致创面局部细胞功能异常、增殖和迁移能力下降。因此,常选用具有更强增殖能力和多向分化潜能的干细胞,如骨髓间充质干细胞、脂肪干细胞等。这些干细胞不仅能够分化为皮肤细胞参与创面修复,还能分泌多种生长因子,改善局部微环境,促进血管生成,加速创面愈合。

### 3 生长因子在皮肤组织工程中的应用

皮肤愈合是一个连续的过程,创面修复的炎症期、增殖期和重塑期 3 个阶段相互衔接且各有侧重,呈现协同作用<sup>[34]</sup>。生长因子可通过与细胞膜表面的特异性受体发生结合反应,进而启动细胞内信号传导机制实现对细胞生理功能的调控,在创面修复不同阶段分别发挥着不同的作用。创面修复过程中发挥作用的生长因子包括血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等。不同生长因子在皮肤组织修复中的作用。见表 1。

表 1 生长因子在皮肤组织修复中的应用

名称	产生细胞	主要作用
PDGF	血小板、巨噬细胞、平滑肌细胞等	促进成纤维细胞、平滑肌细胞等的增殖和迁移,刺激细胞外基质的合成,参与血管生成
TGF- $\beta$	成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等	促进细胞外基质合成,调节细胞增殖和分化,诱导上皮-间充质转化,抑制免疫反应
VEGF	角质形成细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等	诱导血管内皮细胞迁移与增殖,促进新生血管形成
EGF	巨噬细胞、T 细胞、成纤维细胞等	刺激表皮细胞、角质形成细胞等的增殖、分化和迁移,促进创口愈合
FGF	成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等	促进细胞增殖、分化和迁移,刺激血管生成,调节细胞外基质的合成
IGF	肝脏、骨骼肌、脂肪细胞等	促进细胞生长、增殖和分化,调节糖代谢和蛋白质合成

**3.1 炎症期** 炎症期是创面修复的起始阶段,核心任务是控制感染、清除坏死组织并搭建修复微环境,生长因子在此阶段主要协调免疫细胞募集与炎症反应调控。PDGF 由活化的血小板释放,是炎症期最早发挥作用的生长因子之一,一方面趋化中性粒细胞、巨噬细胞至创面,增强局部免疫防御;另一方面刺激成纤维细胞迁移,启动细胞外基质合成<sup>[35]</sup>。TGF- $\beta$  则通过激活炎症细胞释放细胞因子,同时促进纤维连接蛋白和胶原蛋白沉积,构建临时基质网架,为后续修复细胞迁移提供支架<sup>[36]</sup>。VEGF 早期表达可诱导血管通透性增加,协助免疫细胞和营养物质运输,但其促血管生成作用在该阶段相对较弱。

**3.2 增殖期** 增殖期以肉芽组织形成、血管新生和上皮再生为特征,生长因子在此阶段主导细胞增殖与基质合成。VEGF 成为血管生成的核心调控因子,通过激活内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成,快速构建新生毛细血管网络,保障创面血供<sup>[37]</sup>。EGF 在此阶段特异性作用于表皮细胞,刺激角质形成细胞增殖、分化和迁移,加速表皮层再上皮化,降低感染风险<sup>[38]</sup>。同时 TGF- $\beta$  持续发挥作用,促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,合成胶原蛋白,重塑细胞外基质。

**3.3 重塑期** 重塑期以胶原代谢平衡和组织功能恢复为核心,生长因子在此阶段调节基质重塑并抑制瘢痕形成。TGF- $\beta$  通过调节基质金属蛋白酶及其抑制剂的表达,促进 III 型胶原向 I 型胶原转化,增强瘢痕组织韧性。同时 FGF 参与调节成纤维细胞活性,抑制过度胶原沉积,减少瘢痕挛缩风险<sup>[39]</sup>。此阶段生长因子的精确调控至关重要,异常的因子表达(如 TGF- $\beta$  持续高表达)可能导致病理性瘢痕形成。

在皮肤组织工程中,生长因子可以通过直接添加到支架材料中或与种子细胞共培养的方式,发挥其促进皮肤组织修复和再生的作用。陈仕星等<sup>[40]</sup> 将人脂肪来源干细胞基质胶与 EGF 联合治疗烧伤患者皮肤损伤,结果显示与单纯使用脂肪干细胞基质胶治疗组相比,添加 EGF 修复组创面愈合时间缩短、创面愈合

率提高,能够更好地减轻患者疼痛。ZHOU 等<sup>[41]</sup> 利用铜离子作为配体键交联剂,将 FGF-2 与脱细胞细胞外基质水凝胶复合后修复大鼠创面损伤,组织学实验显示相较于单纯的水凝胶修复组,添加 FGF-2 修复组能更高效地促进细胞增殖、迁移、抗氧化和抑制细菌生长,同时也更好地促进了血管生成和胶原沉积。DU 等<sup>[42]</sup> 用 VEGF 基因修饰毛囊干细胞,与 3D 打印的黄芪多糖可降解支架复合后移植到裸鼠背部创伤处进行修复,实验结果显示含有 VEGF 的组织工程皮肤材料能促进血管早期形成、胶原蛋白和毛囊再生,加速创口修复速度,实现更完整的结构和功能皮肤再生修复。

对于因手术、烧伤、糖尿病等不同原因造成的创面损伤,组织工程中不同生长因子可发挥不同的作用。手术创面修复常用的生长因子包括 PDGF、TGF- $\beta$  等,它们能够促进成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,加速创口的愈合和组织重塑。针对烧伤创面血液供应能力较差的特点,VEGF 常发挥着重要作用,其能够促进血管生成,为组织修复提供营养物质和氧气。此外 EGF 也常被用于烧伤创面的修复,可促进表皮细胞的增殖和迁移,加速创面的上皮化。由于糖尿病创面愈合缓慢,常常需要多种生长因子协同作用,联合使用 VEGF、EGF、IGF-1 等多种生长因子能够促进细胞的增殖和分化,改善糖尿病创面的代谢紊乱,促进创面愈合。

#### 4 小结与展望

尽管皮肤替代物的研究已经取得了很大进步,但迄今仍存在不少问题,如支架材料的生物相容性与降解性、细胞来源与质量控制、生长因子的释放、血管化与神经化问题等方面目前仍面临诸多挑战。展望未来,研究人员可利用跨学科的沟通与协作、增强技术创新等方式来共同推动皮肤组织工程在多个关键领域取得突破。如通过对诱导多能干细胞分化过程的深入研究,实现多能干细胞向皮肤细胞更高效、精准的分化;利用 4D 打印技术制造出贴合创口进行形状变化的皮肤组织,实现皮肤组织的智能化构建;构建

皮肤器官芯片模型,为推动皮肤疾病研究与治疗开辟新的途径。

## 参考文献

- [1] SHI C R, FERREIRA A L, KAUR M, et al. Cutaneous chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations, diagnosis, management, and supportive care [J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, 30(Suppl 9): S513-S533.
- [2] 中国老年医学学会烧创伤分会, 中国生物材料学会烧创伤创面修复材料分会, 中国医师协会创面修复专业委员会. 热压伤创面临床诊疗全国专家共识(2023 版)[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(3): 201-208.
- [3] OZHATHIL D K, TAY M W, WOLF S E, et al. A narrative review of the history of skin grafting in burn care[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2021, 57(4): 380-383.
- [4] KHAN A A, KHAN I M, NGUYEN P P, et al. Skin graft techniques[J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2020, 37(4): 821-835.
- [5] COSTELLO L, DICOLANDREA T, TASSEFF R, et al. Tissue engineering strategies to bioengineer the ageing skin phenotype in vitro [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(2): e13550.
- [6] PENG W, LI D, DAI K L, et al. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 208(4): 400-408.
- [7] CHANG S, WANG S B, LIU Z J, et al. Advances of stimulus-responsive hydrogels for bone defects repair in tissue engineering[J]. *Gels*, 2022, 8(6): 389-392.
- [8] YANG W, WANG J, JIA L, et al. Stereo-complex and click-chemical bicrosslinked amphiphilic network Gels with temperature/pH response[J]. *Gels*, 2023, 9(8): 647-649.
- [9] XU Z J, LIU G T, LIU P, et al. Hyaluronic acid-based glucose-responsive antioxidant hydrogel platform for enhanced diabetic wound repair[J]. *Acta Biomater*, 2022, 147(1): 147-157.
- [10] MAZUREK L, SZUDZIK M, RYBKA M, et al. Silk fibroin biomaterials and their beneficial role in skin wound healing[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1852.
- [11] CHEN J, FAN Y, DONG G, et al. Designing biomimetic scaffolds for skin tissue engineering [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(9): 3051-3076.
- [12] XU R, FANG Y, ZHANG Z, et al. Recent advances in biodegradable and biocompatible synthetic polymers used in skin wound healing[J]. *Materials(Basel)*, 2023, 16(15): 5459.
- [13] BOBU E, SASZET K, TOTH Z R, et al. TiO<sub>2</sub>-alginate-chitosan-based composites for skin tissue engineering applications[J]. *Gels*, 2024, 10(6): 358.
- [14] TAUPIN P, GANDHI A, SAINI S. Integra® dermal regeneration template: from design to clinical use[J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e38608.
- [15] YANNAS I V, BURKE J F. Design of an artificial skin. I. Basic design principles[J]. *J Biomed Mater Res*, 1980, 14(1): 65-81.
- [16] TURTON N, AGGARWAL A, TWOHIG E, et al. Integra® dermal regeneration template in complex scalp reconstruction[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5): 1511.
- [17] LONG Q, LIU Z H, SHAO Q W, et al. Autologous skin fibroblast-based PLGA nanoparticles for treating multiorgan fibrosis[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2022, 9(21): e2200856.
- [18] FOLLE C, DIAZ-GARRIDO N, MALLANDRICH M, et al. Hydrogel of Thyme-Oil-PLGA nanoparticles designed for skin inflammation treatment[J]. *Gels*, 2024, 10(2): 149.
- [19] TEO Y C, ABBAS A, PARK E J, et al. 3D printed bioactive PLGA dermal scaffold for burn wound treatment[J]. *ACS Mater Au*, 2023, 3(3): 265-272.
- [20] BASTIDAS J G, MAURMANN N, DA S M, et al. Development of fibrous PLGA/fibrin scaffolds as a potential skin substitute[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(5): 055014.
- [21] 吴辰, 江佳慧, 苏豆, 等. 脱细胞皮肤基质/聚氨酯混纺纤维支架促进大鼠皮肤缺损的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(4): 745-751.
- [22] PAN X A, YOU C A, WU P, et al. The optimization of PLGA knitted mesh reinforced-collagen/chitosan scaffold for the healing of full-thickness skin defects[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2023, 111(4): 763-774.
- [23] YANG R H, YANG S, ZHAO J L, et al. Progress in studies of epidermal stem cells and their application in skin tissue engineering[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 303.
- [24] TANG X, WANG J Q, CHEN J L, et al. Epidermal stem cells: skin surveillance and clinical perspective [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 779.
- [25] 王海珊, 林逢源, 刘小瑜, 等. 表皮干细胞对小鼠皮肤创面愈合的作用[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(4): 57-62.
- [26] K N, CA V, JOSEPH J, et al. Mesenchymal stem cells seeded decellularized tendon scaffold for tissue engineering[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(2): 155-164.
- [27] TSIAPALIS D, O'DRISCOLL L. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles for tissue engineering and regenerative medicine applications[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 991-995.
- [28] SONG Y, YOU Y, XU X, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes biopotential extracellular matrix hydrogels accelerate diabetic wound healing and skin regeneration[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2023, 10(30): e2304023.
- [29] QIN Y, GE G, YANG P, et al. An update on adipose-derived stem cells for regenerative medicine: where challenge meets opportunity[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2023, 10(20): e2207334.

- [36] SILE C, HASSAN S, MCDONALD K, et al. Unmet health-care needs of people with multimorbidity: can community pharmacists close the gap? [J]. *Int J Pharm Pract*, 2025: riaf013.
- [37] 王群. 慢病管理在医院药学服务中的现状与发展研究 [J]. *基础医学理论研究*, 2020, 2(2): 23-24.
- [38] LI N, SONG J F, ZHANG M Z, et al. Impact of medication therapy management (MTM) service model on multimorbidity (MMD) patients with hypertension: a pilot RCT [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 10.
- [39] GASTENS V, TANCREDI S, KISZIO B, et al. Pharmacists delivering hypertension care services: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12(1): 1477729.
- [40] MENG Q L, SUN L L, MA Y J, et al. The impact of pharmacist practice of medication therapy management in ambulatory care: an experience from a comprehensive Chinese hospital [J]. *BMC Health Serv Res*, 2023, 23(1): 176.
- [41] MARCUM Z A, JIANG S Q, BACCI J L, et al. Pharmacist-led interventions to improve medication adherence in older adults: a meta-analysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2021, 69(11): 3301-3311.
- [42] IBRAHIM K, COX N J, STEVENSON J M, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 258.
- [43] 李理总, 何晓静, 菅凌燕. 国外药师处方权制度及实施情况 [J]. *医药导报*, 2019, 38(4): 529-532.
- [44] WU J K, NIU H T, DUAN S T, et al. Current status of pharmacists in community pharmacies in China in the health management of chronic respiratory diseases [J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1): 1052.
- [45] YIN Z, ZHANG W, JIA X D, et al. "Access to pharmacy services is difficult in China": a qualitative study from the perspective of transplant recipients to explore their expectations [J]. *BMC Health Serv Res*, 2024, 24(1): 387.
- [46] SUN Q, WANG Y, WANG P, et al. Residents preferences for pharmacist-managed clinic in China: a discrete choice experiment [J]. *Patient Prefer Adher*, 2024, 18: 1409-1422.
- [47] CRADDOCK D S, HALL R G. Pharmacists without access to the EHR: practicing with one hand tied behind our backs [J]. *Innov Pharm*, 2021, 12(3): 316-319.
- [48] ENDALIFER B L, KASSA M T, EJIGU Y W, et al. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications among older adults: a cross-sectional study in northeast ethiopia [J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1525079.

(收稿日期: 2025-06-10 修回日期: 2025-10-23)

(上接第 427 页)

- [30] SCHNEIDER I, CALCAGNI M, BUSCHMANN J. Adipose-derived stem cells applied in skin diseases, wound healing and skin defects: a review [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(2): 105-119.
- [31] AN Y, LIN S Y, TAN X J, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12993.
- [32] BHAT P, GARIBYAN L. The potential of CRISPR-guided therapies in the dermatology clinic [J]. *JID Innov*, 2022, 2(2): 100103.
- [33] GILA F, ALAMDARI-PALANGI V, RAFIEE M, et al. Gene-edited cells: novel allogeneic gene/cell therapy for epidermolysis bullosa [J]. *J Appl Genet*, 2024, 65(4): 705-726.
- [34] KOTIAN S, BHAT K, PAI S, et al. The role of natural medicines on wound healing: a biomechanical, histological, biochemical and molecular study [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2018, 28(6): 759-770.
- [35] CAO Z Q, LIU Y J, WANG Y N, et al. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164(1): 114983.
- [36] DENG Z Q, FAN T, XIAO C, et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease and therapeutics [J]. *Signal Transduc Target Ther*, 2024, 9(1): 61.
- [37] HARTONO S P, BEDELL V M, ALAM S K, et al. Vascular endothelial growth factor as an immediate-early activator of ultraviolet-induced skin injury [J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(1): 154-164.
- [38] SHAHRAJABIAN M H, SUN W L. Mechanism of action of collagen and epidermal growth factor: a review on theory and research methods [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2024, 24(4): 453-477.
- [39] LIU Y, LIU Y Q, DENG J Y, et al. Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: progress and therapeutic prospects [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1): 744868.
- [40] 陈仕星, 苏达康. 脂肪来源干细胞基质胶联合重组人表皮细胞生长因子治疗深 II 度烧伤患者的效果 [J]. *中国民康医学*, 2021, 33(22): 62-64.
- [41] ZHOU Z, BU Z H, WANG S Q, et al. Extracellular matrix hydrogels with fibroblast growth factor 2 containing exosomes for reconstructing skin microstructures [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 438-490.
- [42] DU W, HU J, HUANG X, et al. Feasibility of repairing skin defects by VEGF165 gene-modified iPS-HFSCs seeded on a 3D printed scaffold containing astragalus polysaccharide [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(15): 2136-2149.

(收稿日期: 2025-04-22 修回日期: 2025-10-10)