

表皮干细胞的生物学特性及应用**

赖 麒, 熊爱兵

Biological characteristics and application of epidermal stem cells

Lai Qi, Xiong Ai-bing

Abstract

BACKGROUND: To remove the necrotic tissue of the wound surfaces as early as possible, and rebuild the structure and function of skin is the ultimate therapeutic target of extensive deep burn. Epidermal stem cell as a specific stem cell in skin tissue has its incontestable potentials.

OBJECTIVE: To review the research status on biological characteristics and application of epidermal stem cells in recent years.

METHODS: An online search of PubMed database was performed using key words of "epidermal stem cells, basic study" for articles published between January 2000 and October 2010, and the language was limited to English. In the meantime, a computer search for Wanfang database was conducted using key words of "epidermal stem cells" for articles between January 2005 and October 2010, and the language was limited to Chinese. A total of 271 literatures were screened out, and finally 38 articles were included.

RESULTS AND CONCLUSION: Epidermal stem cells are a kind of cells which have the potential of multi-directional differentiation, self-renewal and proliferation. Epidermal stem cells have the typical characteristics of long periodicity in vivo, capacity to easily adhere to skin basement membrane. The proliferation and differentiation of epidermal stem cells is regulated by Wnt signaling pathway, c-Myc proto-oncogene, and Notch signaling pathway. Currently, there are no specific markers of epidermal stem cells generally acknowledged. Epidermal stem cells can be explored in wound repair, gene therapy and tissue engineering. As the study getting intensive, epidermal stem cells will provide a new approach in the skin basic research, rehabilitation of wound function and skin hereditary therapy.

Lai Q, Xiong AB. Biological characteristics and application of epidermal stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(36):6813-6816. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 尽早去除创面坏死组织、重建皮肤结构和功能, 是大面积深度烧伤治疗的关键和最终目标。表皮干细胞作为皮肤组织特异性干细胞, 拥有无可置疑的潜能。

目的: 总结表皮干细胞的生物学特性及应用现状。

方法: 应用计算机检索 2000-01/2010-10 PubMed 数据库相关文章, 检索词 "epidermal stem cells, basic study", 并限定文章语言种类为 English。同时计算机检索 2005-01/2010-10 万方数据库相关文章, 检索词为 "表皮干细胞", 并限定文章语言种类为中文。共检索到文献 271 篇, 最终纳入符合标准的文献 38 篇。

结果与结论: 表皮干细胞是具有多向分化潜能、自我更新能力和高度增殖能力的细胞, 具有慢周期性和对基底膜的黏附能力, 其增殖分化受到 Wnt 信号通路、MAPK、c-Myc、Notch 信号传导通路、细胞因子等的调控。目前尚无公认的特异性标志物, 可用于创面修复、基因治疗、组织工程领域。随着表皮干细胞研究的深入, 将为皮肤基础研究、创面功能修复和皮肤遗传病的治疗提供新途径。

关键词: 表皮干细胞; 特性; 增殖; 应用; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.36.038

赖麒, 熊爱兵. 表皮干细胞的生物学特性及应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(36):6813-6816. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

皮肤是人体最大的器官, 在维持外貌、抵御微生物入侵、防止水分丢失、调节体温以及免疫反应中起重要作用, 同时, 皮肤也是机体再生能力较强的组织。表皮干细胞作为皮肤组织的特异性干细胞, 在保持皮肤正常结构、维持表皮自我更新和稳态方面起着重要作用^[1], 是皮肤及其附属器发生、修复、重建的基础。研究和应用表皮干细胞的增殖和多向分化潜

能, 使创面由解剖修复到功能修复成为可能, 具有重大的实用价值。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者于 2010-10 以 "epidermal stem cells, basic study" 为检索词检索 PubMed 数据库(2000-01/2010-10), 限定语言种类为 English, 以 "表皮干细胞" 为检索词检索万方数据库(2005-01/2010-10), 限定语言种类为中文, 共检索到文献 271 篇。

Department of Plastic Burn, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Lai Qi★, Studying for master's degree, Physician, Department of Plastic Burn, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
czechslovakia@163.com

Correspondence to: Xiong Ai-bing, Chief physician, Master's supervisor, Department of Plastic Burn, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Science and Technology Research Project of Sichuan Health Bureau, No. 072071*

Received: 2011-03-20
Accepted: 2011-07-25

泸州医学院附属医院整形烧伤科, 四川省泸州市 646000

赖麒★, 男, 1985 年生, 重庆市人, 汉族, 泸州医学院在读硕士, 医师, 主要从事烧伤创面修复的基础研究。
czechslovakia@163.com

通讯作者: 熊爱兵, 主任医师, 硕士生导师, 泸州医学院附属医院整形烧伤科, 四川省泸州市 646000

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)36-06813-04

收稿日期: 2011-03-20
修回日期: 2011-07-25
(20110120015WV-LV)

1.2 入选标准

纳入标准: ①文章主要内容与表皮干细胞的特征及其调控、运用相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的有一定代表性的文章。

排除标准: 重复研究。

1.3 资料提取 计算机初检得到 271 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究 233 篇, 共保留其中的 38 篇归纳总结。

1.4 质量评估 文章筛选和质量评价由第一作者独立进行, 如有分歧, 则通过讨论或由审阅者协助解决。其中文献[1-11]探讨了表皮干细胞的生物学特性, 文献[12-36]探讨了表皮干细胞增殖分化机制及其表面标志物, 文献[37-38]探讨了表皮干细胞的临床运用。

2 结果

2.1 表皮干细胞生物学特性

表皮干细胞的概念: 根据细胞的不同分裂增殖能力, 表皮细胞存在 3 种状态: 干细胞、短暂扩增细胞和终末分化细胞。表皮干细胞是具有多项分化潜能、自我更新能力和高度增殖能力的细胞^[2]。其形态学上表现为体积小、核质比高、胞内 RNA 含量低、细胞器少、细胞呈球形、致密、在显微镜下折光性强、胞体透亮、胞质相对原始、在组织结构中位置相对固定等特征^[3]。但干细胞并不直接分化产生终末分化细胞, 而是先分化成短暂扩增细胞, 短暂扩增细胞有产生定向分化成某种终末细胞的能力, 再经过多次分裂后, 进一步分化为有丝分裂后细胞及终末分化细胞, 进而角质化从皮肤表面脱落, 完成表皮的新陈代谢。短暂扩增细胞的存在说明组织靠少量的干细胞分裂为很多的子代分化细胞^[4-5]。

表皮干细胞具有以下显著特征: ①慢周期性: 表现为活体细胞标记滞留, 可长期检测到放射活性, 保证其巨大的增殖潜能。②自我更新能力: 体外培养时呈克隆性生长, 可进行 140 次分裂, 产生 1×10^{40} 个子代细胞, 维持组织的再生和长期动态平衡。③黏附性: 表皮干细胞主要通过表达整合素实现对基底膜各种成分的黏附, 这是干细胞维持其在基底层环境中稳定性的基本条件, 也是诱导干细胞脱离干细胞群落, 进入分化的重要调控机制之一^[6]。Racila 等^[7-8]报道: 表皮干细胞是独特的成体干细胞, 虽然随着年龄的增长, 表皮的厚度、弹性、增殖及免疫等将受到一定的影响, 但表皮干细胞的数量、功能、基因表达、分化反应性及对活性氧的耐受不会随着年龄的增长而减弱, 始终保持一个稳定的水平。

表皮干细胞的定位: 表皮干细胞主要分布在毛囊隆突部和表皮的基底层。其向上可形成皮脂腺, 并源源不断地为表皮基底层提供干细胞; 向下可至毛囊根部补充毛囊干细胞^[9]。在没有毛囊的部位, 如手掌、脚掌, 表皮干

细胞位于与真皮乳头顶相连的基底层; 而在有毛囊的部位, 表皮干细胞位于表皮脚处的基底层。黄培信等^[10]观察到胎儿表皮基底层细胞 $\beta 1$ 整合素、角蛋白 19 和 P63 均呈强阳性表达, 少儿表皮基底层细胞中大部分表达 $\beta 1$ 整合素、角蛋白 19 和 P63, 阳性细胞均匀分布; 成人表皮基底层细胞 $\beta 1$ 整合素、角蛋白 19 和 P63 呈弱阳性表达, 阳性细胞散在分布; 胎儿表皮基底层端粒酶反转录酶阳性细胞表达强度 > 少儿表皮 > 成人表皮。提示皮肤表皮干细胞主要位于表皮基底层, 其数量、端粒酶活性表达的强弱可能与不同发育阶段皮肤组织的修复能力差异密切相关。此外, 表皮干细胞在人体不同部位皮肤的分布也存在差异, 通常认为头顶、阴囊和阴阜皮肤组织中表皮干细胞的比例较高, 而其他部位(尤其是足背、足底)皮肤组织表皮干细胞比例相对较少^[11]。

表皮干细胞的增殖分化及其调控: 表皮干细胞的增殖分化受到外在因素和内在因素的影响, 前者指干细胞所处的微环境, 又称壁龛(niche)^[12], 指细胞生长发育赖以生存的环境, 由细胞成分、细胞外基质和细胞因子等共同构成, 对保持表皮干细胞的正常生理状态、维持其未分化状态及信号传导起重要作用。表皮干细胞在这一特定的微环境中保持着静息态、自我更新和细胞分化三者之间的平衡^[13-14]。内在因素则包括: ①整合素-丝裂原激活蛋白激酶通路(mitogen activated proteinkinase, MAPK)。MAPK 是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号转导系统, 是一条调节细胞增生和凋亡的重要通路, 在细胞生长、发育、分裂、凋亡等多种生理反应过程具有相当重要的作用^[15]。②c-Myc: 原癌基因也参与了表皮干细胞的分化调节。Berta 等^[16]发现表皮干细胞一旦出现不受控制的增殖和肿瘤化转变, 将会高水平表达 Myc, 可作为一种可靠的安全警报。③Wnt 信号通路: Wnt 蛋白是一类广泛存在的分泌型蛋白生长因子, 通过自分泌或旁分泌作用与位于细胞膜上的受体相结合, 激活细胞内信号通路, 调节靶基因的表达, 在胚胎发育过程中对细胞的增殖、分化、迁移和凋亡均起到重要作用。最近已证实表达 Lgr5 靶基因的 Wnt 蛋白是新的表皮干细胞标志物^[17]。在 Wnt 信号转导通路中 β -连环素是其非常重要的下游作用因子, β -连环素表达水平的高低对表皮干细胞的命运起着一定作用, 其通过与 Lef/Tef 家族成员等典型转录因子形成复合物, 进而激活相关基因的转录系统^[18]。④Notch 信号传导通路: 在正常机体, 表皮全层均有 Notch 受体表达, Deltal 配体则集中分布在基底层, 尤其是 $\beta 1$ 整合素阳性细胞聚集处, 提示 Notch 可能通过细胞之间的接触作用来精细地调控干细胞的命运。而 Demehri 等^[19]提出了不同观点, 他们发现敲除小鼠干细胞中 Notch 信号后, 其子代细胞仍保留增殖分化能力。因此该传导通路是否在表皮干细胞的增殖分化中起关键作用仍存在质疑。⑤细胞因子: 在皮

肤组织中可以检测到许多细胞因子及生长因子,如成纤维细胞生长因子、白细胞介素 1、表皮生长因子等。Lorz 等^[20]发现通过基因工程敲出大鼠表皮的 Rb 基因后, E2F 家族成员的数目及活性都增加,说明 Rb-E2F 在保持干细胞维持静息状态中起非常重要的作用。Zhou 等^[21]报道在胎儿皮肤基底层中 Shh 是人孤雌胚胎干细胞(human putative epidermal stem cells, HPESCs)分化重要的调节因子,且易受表皮生长因子的影响,这将有助于揭示干细胞分化增殖的机制。此外,谢晓繁等^[22]观察到成熟细胞逆向分化为表皮干细胞的现象,他们发现在超薄表皮片移植中显示有成熟表皮细胞向表皮干细胞方向的逆分化,并起到了维持皮片活力和参与创面修复的作用,但这一观点有待进一步考证。

表皮干细胞的表面标志物:目前,用于表皮干细胞分离与鉴定的表面标志物有很多,但尚无一种得到公认,常用的有以下几种:①整合素,为一类位于细胞膜表面的糖蛋白受体家族分子,研究较多的是 $\beta 1$ 和 $\alpha 6$ 。 $\beta 1$ 整合素是区分表皮干细胞与短暂扩增细胞及终末分化细胞的主要表面标志物。在增殖分化过程中,基底层细胞表面整合素表达逐渐下调直至消失,细胞也随之逐渐向皮肤表面迁徙,最终角质化、脱落。表皮干细胞及短暂扩增细胞表面高表达整合素,而有丝分裂后细胞及终末分化细胞不表达 $\beta 1$ 整合素,所以可用 $\beta 1$ 整合素的抗体来鉴别表皮干细胞及终末分化细胞,但一般的光镜不能分辨这种差别,需要用激光共聚焦显微镜,将组织切片进行 1 μm 的断层扫描,在单层细胞水平上观察,方可分辨出两种细胞 $\beta 1$ 整合素的不同^[23-24]。此外,结合干细胞表面的 $\alpha 6$ 整合素及另一个与增殖有关的表面标志 10G7,可以区分干细胞与短暂扩增细胞。检测发现 $\alpha 6$ 阳性而 10G7 阴性($\alpha 6\text{bri}10\text{G7dim}$)的细胞处于静息状态,在体外培养中具有很强的增殖潜能,证实为干细胞;而 $\alpha 6$ 与 10G7 均阳性($\alpha 6\text{bri}10\text{G7bri}$)的细胞为短暂扩增细胞,体外培养证实其增殖能力有限; $\alpha 6\text{dim}$ 的细胞增殖能力最弱,为终末分化细胞。Li 等^[25]发现,表达较高量 $\alpha 6$ 而不表达 CD71 是表皮干细胞的特征,因此 $\alpha 6$ 阳性而 CD71 阴性,可作为筛选表皮干细胞的手段。②角蛋白,是上皮细胞的结构蛋白,与细胞的增殖分化状态密切相关。随分化程度的不同,表皮细胞表达不同的角蛋白,因而它可用于鉴别表皮干细胞,短暂扩增细胞和终末分化细胞。角蛋白 19 和角蛋白 15 被认为是表皮干细胞的阳性标志物^[26],短暂扩增细胞表达角蛋白 5 和角蛋白 14,而分化的终末细胞表达角蛋白 1 和角蛋白 10。有实验发现毛囊隆突部表皮干细胞表达角蛋白 15^[27],而且在干细胞的分化过程中,角蛋白 15 表达的减少较角蛋白 19 表达的减少更早,角蛋白 15 阴性而角蛋白 19 阳性的细胞可能是“早期”短暂扩增细胞。③ P63 是抑癌基因 P53 家族的成员,许多上皮组织基底层

细胞或祖细胞都高表达 P63,其对上皮细胞的增殖更新有重要调节作用。Radu 等^[28]研究表明快速黏附于胶原 IV 型的表皮基底层细胞中,约 65% 的细胞表达 P63,也说明 P63 作为鉴定表皮干细胞的分子标志是可行的。但是因为 P63 在细胞核内表达,所以不可用于表皮干细胞的分离纯化。④其他:如烟酸己可碱^[29]、p75^[30]、CD200^[31]、表皮细胞表面转铁蛋白受体 CD71 等也可作为表皮干细胞的表面标志物^[32]。

表皮干细胞的分离培养:表皮干细胞的分选主要有两种方法,一是利用公认的细胞表面标志物,制备单克隆抗体,用流式细胞仪或免疫磁珠进行筛选^[33];或利用表皮干细胞对 IV 型胶原的快速黏附能力进行筛选。前者分选的精度较高,阳性细胞率高,但分选后细胞活性会受影响,且实验成本较高;后者分选的精度较低,但细胞生长良好,方法简单易行。Nowak 等^[34]通过免疫荧光法测定流式细胞术(fluorescence-activated cell sorting, FACS),成功分离了裸鼠高度纯化的表皮干细胞。

表皮细胞培养可分为体外培养和体内培养。体外培养技术主要包括组织块培养法、滋养层培养法、无血清培养法和气液界面培养法^[35]。体内培养又称原位培养,即将获得的表皮细胞种植于载体,再连同载体移植于创面,使细胞继续生长并达到封闭创面的目的。梁履华等^[36]比较了 IV 型胶原和胚胎成纤维细胞黏附分选表皮干细胞的效率,得出了两者效率相当,成纤维细胞条件培养液对黏附效率没有影响,但能促进表皮干细胞生长。

2.2 表皮干细胞的应用

创面修复:外伤性皮肤缺损,特别是大面积 III 度烧伤,仅靠创面自身难以实现皮肤的再生,可利用皮肤再生能力强的特点,进行自体皮的培养并应用于创面覆盖。表皮干细胞作为皮肤组织的特异性干细胞,不仅是维持皮肤新陈代谢的主要功能细胞,且与创面修复紧密相关,是皮肤及其附属器发生、修复、重建的基础。彭燕等^[37]报道了以表皮干细胞作为种子细胞联合脱细胞真皮构建人工皮肤可用于皮肤缺损创面的修复治疗。

基因治疗:由于皮肤干细胞终身存在,且遗传信息可以传给子代细胞,因而干细胞不仅可以用来研究基因的作用以及某些疾病发病的基因机制,同时也可以对一些遗传性皮肤病进行基因治疗。Mavilio 等^[38]通过该方法将外源基因导入大疱性表皮松解症患者表皮干细胞后,经体外培养移植到患处,并在随后 1 年观察发现移植部位皮肤完好,没有水疱、感染、炎症反应及免疫排斥反应,并且移植部位新生的表皮更新是由基因转染的干细胞维持,这一现象说明基因治疗已经取得巨大成功。

组织工程:组织工程是再生医学的重要组成部分,通过机械或化学方法制备的皮肤替代物加入相应的自体、异体或异种细胞,得到抗原性低、排斥反应弱、能在人体内被缓慢降解的组织工程皮肤。现在已经有多种皮肤替

代物应用于临床,取得了一定的疗效,但是,组织工程皮肤不是真正意义上的皮肤,还存在许多待解决的问题。如还没有一种很好的方法获得纯度较高的表皮干细胞、体外培养周期较长、价格昂贵、弹性低、耐磨力差等问题。

3 结论

经过 20 多年的努力,表皮干细胞的研究已经取得了长足进步,为皮肤基础研究、创面功能修复和皮肤遗传病的治疗提供了新途径。然而,不可否认的是目前对干细胞的研究仍处在初级阶段。包括其发生发展的机制还没完全弄清;尚没有一种公认的特异性的标志物对其进行识别;如何诱导干细胞向着特定方向发展等。相信随着对干细胞研究的深入,它对皮肤科学的发展和疾病防治一定会起到积极的推动作用。

4 参考文献

- [1] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(3):207-217.
- [2] Barthel R, Aberdam D. Epidermal stem cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(4):405-413.
- [3] Jin Y, Dons R. Skin stem cell: its biology and application. *Basic Clin Med.* 2005;25(10):878-882.
- [4] Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000;287(5457): 1431-1433.
- [5] 刘虎仙,贾赤宇,付小兵,等.表皮干细胞来源、分布及其在创面愈合中的作用[J].中华烧伤杂志,2006,22(3):238-240.
- [6] Rzepka K, Schaarschmidt G, Nagler M, et al. Epidermal stem cells. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(12):962-973.
- [7] Racila D, Bickenbach JR. Are epidermal stem cells unique with respect to aging? *Aging (Albany NY).* 2009;1(8):746-750.
- [8] Giangreco A, Qin M, Pintar JE, et al. Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. *Aging Cell.* 2008;7(2): 250-259.
- [9] Ohshima M. Hair follicle bulge: a fascinating reservoir of epithelial stem cells. *J Dermatol Sci.* 2007;46(2):81-89.
- [10] 黄培信,刘德伍,王肖蓉.不同发育阶段人皮肤表皮干细胞增殖分化相关基因的表达特征[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(23): 4442-4446.
- [11] Chen XD, Li TZ, Qi SH, et al. Study on the regular pattern of the distribution of skin epidermal stem cells in the different parts of a healthy human body. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2006;22(1): 53-56.
- [12] Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science.* 2000;287(5457):1427-1430.
- [13] Moore KA, Lemischka LR. Stem cells and their niches. *Science.* 2006;311(5769):1880-1885.
- [14] Kim DM, Kage A, Camerer C, et al. Impact of microenvironment on the growth of primary human epidermal cells. *J Craniofac Surg.* 2008;19(6):1523-1525.
- [15] Chen RE, Thorner J. Function and regulation in MAPK signaling pathways: lessons learned from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(8):1311-1140.
- [16] Berta MA, Baker CM, Cottle DL, et al. Dose and context dependent effects of Myc on epidermal stem cell proliferation and differentiation. *EMBO Mol Med.* 2010;2(1):16-25.
- [17] Haegebarth A, Clevers H. Wnt signaling, lgr5, and stem cells in the intestine and skin. *Am J Pathol.* 2009;174(3):715-721.
- [18] 杨斌,洪清琦.表皮干细胞增殖分化的分子调控机制[J].中华医学美容美容杂志,2006,12(1):57-59.
- [19] Demehri S, Kopan R. Notch signaling in bulge stem cells is not required for selection of hair follicle fate. *Development.* 2009; 136(6):891-896.
- [20] Lorz C, Garcia-Escudero R, Segrelles C, et al. A functional role of RB-dependent pathway in the control of quiescence in adult epidermal stem cells revealed by genomic profiling. *Stem Cell Rev.* 2010;6(2):162-177.
- [21] Zhou J, Jia L, Liu W, et al. Role of sonic hedgehog in maintaining a pool of proliferating stem cells in the human fetal epidermis. *Oxford J Med Human Reproduction.* 2010;25(11):1698-1704.
- [22] 谢晓繁,贾赤宇,陈璧,等.移植超薄表皮片中成熟细胞逆向分化为表皮干细胞的现象[J].中国组织工程研究与临床康复,2006,10(17): 15-17.
- [23] Kaur P, Li A. Adhesive properties of human basal epidermal cells: an analysis of keratinocyte stem cells, transit amplifying cells, and postmitotic differentiating cells. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3): 413-420.
- [24] Li A, Simmons PJ, Kaur P. Identification and isolation of candidate human keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):3902-3907.
- [25] Li A, Pouliot N, Redvers R, et al. Extensive tissue-regenerative capacity of neonatal human keratinocyte stem cells and their progeny. *J Clin Invest.* 2004;113(3):390-400.
- [26] Inoue K, Aoi N, Sato T, et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells. *Lab Invest.* 2009;89(8):844-856.
- [27] Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al. Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999;4(3): 296-301.
- [28] Radu A, Ghinelli E, Carito G, et al. Topical application of BM. Derived stem cells enhances the repair of corneal injuries. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1432.
- [29] Redvers RP, Li A, Kaur P. Side population in adult murine epidermis exhibits phenotypic and functional characteristics of keratinocyte stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(35): 13168-13173.
- [30] Di Girolamo N, Sarris M, Chui J, et al. Localization of the low-affinity nerve growth factor receptor p75 in human limbal epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6B):2799-2811.
- [31] Rosenblum MD, Yancey KB, Olasz EB, et al. CD200, a "no danger" signal for hair follicles. *J Dermatol Sci.* 2006;41(3): 165-174.
- [32] Youn SW, Kim DS, Cho HJ, et al. Cellular senescence induced loss of stem cell proportion in the skin in vitro. *J Dermatol Sci.* 2004;35(2):113-123.
- [33] Kim DS, Cho HJ, Choi HR, et al. Isolation of human epidermal stem cells by adherence and the reconstruction of skin equivalents. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(21):2774-2781.
- [34] Nowak JA, Fuchs E. Isolation and culture of epithelial stem cells. *Methods Mol Biol.* 2009;482:215-232.
- [35] 李丹,李世荣,曹川.人表皮干细胞的体外分离培养和鉴定[J].中国美容医学,2007,18(10):1343-1346.
- [36] 梁履华,郭杰坤,游贵方,等.胚胎成纤维细胞和IV型胶原黏附分选表皮干细胞的比较研究[J].中华损伤与修复杂志:电子版,2008,3(5): 559-564.
- [37] 彭燕,刘德伍,杨慧,等.表皮干细胞联合脱细胞真皮构建人工皮肤促进创面愈合的实验研究[J].实用临床医学,2009,10(5):1-3.
- [38] Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al. Isolation of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med.* 2006;12(12):1397-1402.

基金资助: 四川省卫生厅科研课题(072071)。

关于作者: 第一作者构思、收集分析文献,并完成本综述,通讯作者指导论文框架,审核并提出修改意见,第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 表皮干细胞已成为皮肤创面修复和组织工程领域的热门课题,但对其特异性标志物、增殖分化调控的机制等还没有一致意见。

本综述增加的新信息: 用组织工程的原理构建皮肤,已成为解决临床创伤治疗中皮源缺乏问题的根本途径。但到目前为止,还没有一种组织工程皮肤可以满足临床上治疗大面积创伤的需求。在治疗烧伤方面,表皮干细胞拥有无可置疑的潜能,作为皮肤组织特异性干细胞,在维持表皮的自我更新,保持皮肤正常的表皮结构与功能方面起着重要作用。利用干细胞进行组织重建和转基因研究成为生物医学领域的重要方向。

临床应用的意义: 随着组织工程及表皮干细胞研究技术的发展,以表皮干细胞作为组织工程皮肤的种子细胞有可能解决大面积烧伤患者自身皮源不足问题,同时对一些遗传性皮肤病进行基因治疗。