

表皮干细胞在组织工程创面修复中的应用

吕淑坤

Epidermal stem cells in wound repair by tissue engineering

Lü Shu-kun

Department of Skin,
First Hospital of
Qiqihar, Qiqihar
161000, Heilongjiang
Province, China

Lü Shu-kun,
Department of Skin,
First Hospital of
Qiqihar, Qiqihar
161000, Heilongjiang
Province, China
doctor123sunfa@
126.com

doi:10.3969/j.issn.
2095-4344.2012.27.
035

Received: 2012-03-03
Accepted: 2012-05-13

齐齐哈尔市第一
医院皮肤科, 黑龙
江齐齐哈尔市
161000

吕淑坤, 女, 1975
年生, 黑龙江省齐
齐哈尔市人, 齐
齐哈尔市第一医
院皮肤科, 2000年
齐齐哈尔医学院
毕业, 主要从事皮
肤创面愈合方面
的研究。
doctor123sunfa
@126.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2012)27-05126-05

收稿日期: 2012-03-03
修回日期: 2012-05-13
(20120303014/WJ · S)

文章亮点:

文章证实, 表皮干细胞对烧伤、创伤等大面积皮肤缺损的治疗, 对皮肤疾病的细胞疗法、基因治疗等方面都有很好的应用前景。表皮细胞的体外培养是复合人工皮肤组织工程研究的先决条件。

Abstract

BACKGROUND: With rapid development of cell biology, molecular biology technique, and tissue engineering, increasing studies focus on seed cells for constructing skin wound surface by tissue engineering.

OBJECTIVE: To summarize the biological characteristics of epidermal stem cells and investigate their regenerative and clinical application value in repair of skin wound surface.

METHODS: A computer-based online retrieval of SNKI and PubMed database for searching papers describing epidermal stem cells for repair of skin injury using the key words of "epidermal stem cells, tissue engineering skin, wound surface" in English and Chinese. Papers related to research progress in epidermal stem cells for repair of skin injury were selected. Papers that were published recently in the same research field or in high-impact journals were selected. A total of 129 papers were initially retrieved. According to inclusion criteria, 25 papers were included for final analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Epidermal stem cells support for epidermal generation, differentiation and wound healing. Epidermal stem cells provide the condition for maintaining skin normal structure and intracellular environment due to their normal proliferation and differentiation and are the ideal seed cells of skin tissue engineering. They show satisfactory prospects in treatment of large-area skin defects, cell therapy of skin disease, and gene therapy. In vitro culture of epidermal stem cells is a prerequisite for studying tissue engineering of artificial skin. As the isolation, purification and culture technology of epidermal stem cells continues to improve, we can quickly build epidermis. Nevertheless, application of epidermal stem cells requires further investigation.

Lü SK. Epidermal stem cells in wound repair by tissue engineering. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(27):5126-5130. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 随着细胞生物学、分子生物学技术、组织工程学的快速发展, 探寻组织工程化皮肤创面覆盖物的“种子细胞”的研究逐渐增多。

目的: 总结表皮干细胞的生物学特性, 探讨其在皮肤创面修复过程中的再生作用与临床应用价值。

方法: 应用计算机检索 CNKI 和 PubMed 数据库中 2002-07/2011-12 关于表皮干细胞修复皮肤损伤研究的文章, 以“表皮干细胞, 创面修复, 组织工程, 皮肤”或“epidermal stem cells, tissue engineering skin, wound surface”为检索词进行检索。选择文章内容与表皮干细胞修复皮肤损伤研究进展有关的文章, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志文章。初检得到 129 篇文献, 根据纳入标准选择 28 篇文献进行综合分析。

结果与结论: 表皮干细胞是表皮发生、分化和创面修复的基础, 其正常增殖分化是维持皮肤正常组织结构和细胞内环境稳定的基本要求, 也是皮肤组织工程理想的种子细胞。对烧伤、创伤等大面积皮肤缺损的治疗, 对皮肤疾病的细胞疗法、基因治疗等方面都有很好的应用前景。表皮细胞的体外培养是复合人工皮肤组织工程研究的先决条件。随着对表皮干细胞分离、纯化和培养技术的不断完善, 可达到迅速构建表皮层的目的。但表皮干细胞的应用研究仍需要进一步的探索。

关键词: 表皮干细胞; 烧伤; 创面修复; 组织工程; 皮肤; 干细胞

吕淑坤. 表皮干细胞在组织工程创面修复中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(27):5126-5130. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

随着人口老龄化速度加快,慢性溃疡及皮肤病患者日益增多,加之烧伤及意外创伤造成的皮肤缺损,临床对皮肤移植的需求越来越大。皮肤有极强的修复和再生能力,这与皮肤干细胞的存在具有直接的关系。虽然目前对皮肤干细胞的位置、种类和数量报道不一,但研究较多的主要有表皮干细胞和毛囊干细胞^[1]。目前,临床上在组织工程皮肤修复领域,表皮干细胞已起主导作用,在烧伤创面的修复中发挥着显著意义^[2]。由于表皮干细胞数量少,缺乏明确的特异性分子标志,体外培养很容易丢失其干细胞生物学特性,增加了分离培养的难度^[3]。获得大量高纯度的表皮干细胞成为该领域研究的关键技术。

目前表皮干细胞已成为基因治疗和组织工程领域的研究热点,对于修复皮肤缺损的皮肤移植,表皮的永久再生需要有干细胞移植其中。一但由于缺乏特异性的标记物,对于表皮干细胞的识别和分离也一直是个棘手的问题^[4]。

文章结合最新研究进展针对表皮干细胞的生物学特征,包括自我更新、表面标记和分化特征等特点、以及其在组织工程皮肤的临床应用、今后研究趋势进行概述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机检索 CNKI 数据库 (<http://dlib.cnki.net/kns50/>); PubMed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) 相关文献。检索时间: 2002-07/2011-12。中文检索词为“表皮干细胞, 创面修复, 组织工程, 皮肤”; 英文检索词为“epidermal stem cells; tissue engineering skin; wound surface”, 共检索到文献 129 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: ① 针对性强、符合检索范围、与文章主旨相关度高的文献。② 具有原创性, 论点论据可靠的文章。③ 对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

排除标准: 较陈旧的理论观点以及一些重复性研究。

1.3 质量评估 初检得到 129 篇文献, 其中英文文献 42 篇, 中文文献 87 篇。阅读标题和摘要进行初筛,

排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择 28 篇符合标准的文献。

1.4 数据的提取 由 2 名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文, 以确定符合纳入标准的文献。如遇分歧则协商解决。如果试验报告的资料不全, 则进一步与试验的主要研究者联系获取。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 纳入的 28 篇文献中, 中文文献 20 篇, 英文文献 5 篇。文献[1-6]主要涉表皮干细胞的研究进展, 文献[7-15]探讨表皮干细胞分化特点、表面标记物的鉴定, 文献[15-21]表皮干细胞在构建组织工程皮肤的过程, 文献[22-26]总结了表皮干细胞修复创面损伤的临床研究, 文献[27-28]展望表皮干细胞的应用前景。

2.2 纳入资料的研究结果特征

2.2.1 表皮干细胞的定位和特点 表皮干细胞是各种表皮细胞的祖细胞, 来源于胚胎的外胚层, 具有双向分化的能力。一方面可向下迁移分化为表皮基底层, 进而生成毛囊; 另一方面则可向上迁移, 并最终分化为各种表皮细胞。表皮干细胞在胎儿时期主要集中于初级表皮嵴, 至成人时呈片状分布在表皮基底层^[5]。表皮干细胞在组织结构中位置相对稳定, 一般是位于毛囊隆突部皮脂腺开口处与竖毛肌毛囊附着处之间的毛囊外根鞘。表皮干细胞与定向祖细胞在表皮基底层呈片状分布, 在没有毛发的部位如手掌、脚掌, 表皮干细胞位于与真皮乳头顶部分相连的基底层; 在有毛发的皮肤, 表皮干细胞则位于表皮基部的基底层。其中有 1%~10% 的基底细胞为干细胞。不同发育阶段的人皮肤表皮干细胞的含量不同。胎儿期表皮基底层增殖细胞均为表皮干细胞和短暂扩增细胞, 而少儿表皮基底层中部分细胞为表皮干细胞和暂时扩增细胞, 成人表皮干细胞和暂时扩增细胞所占比例则进一步降低。有实验证实表皮的自我更新的能力依赖于基底细胞层中的干细胞, 但并非所有基底层的细胞都是干细胞^[6]。

2.2.2 表皮干细胞的鉴定及表面标记 表皮干细胞的表面标记表皮干细胞的表面标志是其分离鉴别的关键。干细胞对基底膜的黏附性是通过表达整合素来实现的, 呈慢性标志滞留样, 整合素包括两种亚基, 目前研究认为, $\beta 1$ 整合素和 $\alpha, \beta, \gamma 6$ 整合素是表

皮干细胞的标记^[7]。另外,角蛋白对于鉴别表皮干细胞亦有重要的意义^[8],它们构成直径为10 nm的微丝,在细胞内形成广泛的网状结构。随着分化程度的不同,细胞表达不同的角蛋白,因而可用于鉴别表皮干细胞、短暂扩增细胞及终末细胞。P63可识别角朊细胞中的干细胞,它是P63转录因子家族的成员之一,是成人皮肤基底角质形成细胞活动性增生能力的标志^[9]。P63转录因子在表皮干细胞中有高表达,而在短暂扩增细胞中表达显著下降,这表明P63有可能是ESC特异性的表面标志物。另有实验报道^[10],表皮干细胞还有其他标记物:表皮细胞表面转铁蛋白受体(CD71),CD34,CD90,CD98,CD200,细胞表面蛋白10 G7和钙黏连蛋白等也可作为鉴别表皮干细胞的参考,但现有特异性的标记物少,鉴别方法有限,相信随着科研的深入,特异性标记物用来鉴别细胞的方法会不断增加。

2.2.3 表皮干细胞的多向分化潜能 表皮干细胞具备了所有干细胞的两大基本特性:增殖产生更多的干细胞(自我更新)和分化产生子代角质细胞^[11]。表皮干细胞自我更新与分化潜能是其维持整个表皮组织稳态的基础,是皮肤发生、修复及重建的关键“种子细胞”。杜生荣等^[12]建立表皮干细胞的分离和培养技术体系,在实验的研究中,建立了比较完善的表皮干细胞培养体系,并且得出在成纤维培养条件下,有利于表皮干细胞的扩增和表型的维持;在FGF8生长因子诱导条件下,表皮膜片与E13.5的牙间充质细胞重组,发现表皮干细胞可以被诱导分化为成釉细胞。李美蓉^[13]探讨了表皮干细胞潜在亚群及分析其解剖分布特点,应用免疫组织化学的方法检测不同解剖部位皮肤组织CD34的表达。利用RT-PCR技术及免疫荧光染色技术,从mRNA及蛋白水平检测包皮来源表皮基底细胞CD34分子表达情况,并从蛋白水平研究ESC特异性标记 β 1整合素,p63与CD34双标记的情况,体外培养表皮干细胞的表达谱特征符合iPSC产生的2个基本原理,通过转基因及非转基因的方式均获得iPSCs样克隆,通过初步鉴定结果显示ESC可能成为非转基因重编程产生iPSCs的首选起始细胞。

李澄等^[14]用两步酶消化法分离新生儿脐带获得角质形成细胞,采用IV型胶原快速黏附法筛选表皮干细胞并培养。在含细胞因子的条件培养基中加入人头发组织或猪软骨组织作为诱导物,对增殖的表皮干细胞进行体外诱导培养,观察表皮干细胞的分化状况。

结果培养的新生儿表皮干细胞有克隆状生长现象,角蛋白K19免疫组化染色阳性,培养初期细胞有向毛发的毛根和毛干为中心聚集生长现象,并逐步分化成类似毛皮质的结构。

另外,很多研究显示表皮干细胞与其他生物材料构建的人工皮肤可生成全层皮肤,表明其具有在体外分化成表皮的能力^[15]。根据隆突激活假说,隆突部的干细胞既能分化成全层表皮,又能分化成毛囊内外根鞘,是一种双能干细胞。

2.3 表皮干细胞构建的组织工程皮肤 组织工程和生物材料结合构建组织工程皮肤,已成为解决临床治疗皮肤损伤或解决皮源缺乏的根本途径,目前组织工程中皮肤种子细胞的主要来源有自体细胞、异体细胞和异种细胞,但由于存在着体外培养周期较长、保存能力、储存方法不良和延迟排斥反应等缺陷,自体皮肤干细胞有望成为更可靠的种子细胞来源^[16]。廖立新等^[17]探讨应用人表皮干细胞和猪脱细胞真皮构建组织工程皮肤修复全层皮肤缺损的可行性,取环状切除后幼儿包皮(家属知情同意)用中性蛋白酶与胰蛋白酶混合消化液消化,收集细胞,接种在已包被IV型胶原的培养皿中,培养20 d左右,用作构建表皮干细胞并进行细胞鉴定。结果显示表皮干细胞种植于无细胞真皮上1 d后,细胞便贴壁并开始生长增殖,8 d左右透过间隙见无细胞真皮上表皮干细胞渐增殖融合成片。实验组愈合创面抗人人类白细胞抗原-I型抗原直接免疫荧光染色呈阳性,证明新生表皮由移植的人表皮细胞形成。

张彦刚等^[18]应用改良的酶消化法(改良法)及传统酶消化法(传统法)分离、培养人表皮干细胞,改良传统人表皮干细胞分离、培养方法,为组织工程皮肤构建提供产率更高、活力更好的种子细胞。结果显示利用改良的酶消化法可获得数量更多、活力更好的人表皮干细胞,为以人表皮干细胞为种子细胞构建组织工程皮肤奠定基础。

目前修复皮肤缺损的方法主要是用自体皮肤移植。但在治疗大面积深度烧伤等皮肤缺损时,由于缺乏供皮区,皮源不足,往往给创面覆盖造成困难。对于皮肤来说最突出的临床应用是将表皮干细胞体外培养形成的融合皮片应用于烧伤、创伤长期不愈合以及溃疡等患者的表皮重建过程中^[19]。目前临床应用的植皮主要包括邮票状植皮、网状皮肤植皮、异体皮嵌植自体小皮片混合移植、微粒皮移植以及自体表皮细胞培养移植等方法,但均不同程度地缺

乏真皮成分,因而不能满意解决愈后外观和功能问题^[20]。不同创面中残存的表皮干细胞可能是创面修复过程中再上皮化的细胞来源,这说明对残存的表皮干细胞的保护、激活、促进其增殖和分化是研究促进创面愈合的关键,而利用干细胞的增殖特性,向临床患者提供大量自体表皮或真皮细胞,构建全皮替代物,不仅可以解决皮肤移植中的免疫排斥问题,而且将开辟新的种子细胞来源途径,同时为一些皮肤遗传性疾病及皮肤癌患者的临床治疗带来希望^[21]。

2.4 表皮干细胞修复创面损伤的临床验证 有关创面愈合的研究仍然是医学界的重大课题。各种创伤、烧伤等造成的体表皮皮肤缺损不仅产生局部的渗出、感染和疼痛,严重者还可能致全身感染、水电紊乱、休克甚至危及生命,易形成增生性瘢痕。如何加快创面上皮化的速度、促进表皮细胞的早期覆盖是实现创面良好愈合、表皮干细胞是皮肤组织再生和创伤修复的关键^[22]。它不仅维持表皮的日常新陈代谢,而且在创伤后可分化发育不断产生新的表皮细胞,从创缘或残留的表皮细胞岛向创面中心增殖分化以覆盖创面。

孔焕宇等^[23]研究显示用表皮干细胞构建的复合人工皮肤增殖能力强,新生的皮肤瘢痕轻,形态满意,创面愈合的速度和质量好;在胶原海绵上用表皮干细胞构建的复合人工皮肤增殖能力强,表皮干细胞可以分化成为毛囊的特性,提示了其有治疗秃发的潜能,并较好地解决了种子细胞的老化问题,可望成为一种较为理想的皮肤替代物。吕国忠等^[24]将表皮干细胞联合成纤维细胞-丝素蛋白纳米纤维活性支架体内培养,构建活性支架对大鼠Ⅲ度创面进行修复,证明了通过Ⅳ型胶原蛋白黏附法,能够分离得到表皮干细胞,并且其在Ⅳ型胶原蛋白表面修饰的培养瓶中的生长活力较高。大鼠Ⅲ度创面的修复实验表明,表皮干细胞联合成纤维细胞-丝素蛋白纳米纤维支架,能够修复Ⅲ度创面,再生皮肤表皮真皮结构完整;并且与凡士林纱布敷料相比,能够提高创面的愈合效率,减少创面的愈合时间。

钟清玲等^[25]观察表皮干细胞在糖尿病大鼠创面愈合中的作用,表皮干细胞组治疗后7d创面缩小明显,治疗后14d创面基本愈合,创面愈合率明显高于其他组($P < 0.01$)。表皮干细胞组创面及新生表皮中可见BrdU阳性细胞,而另2组皮肤创面组织中始终未见BrdU阳性细胞。各组创面组织中可见增殖细

胞核抗原阳性细胞表达,但表皮干细胞组的阳性细胞积分吸光度平均值与其他组比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。结果证实糖尿病大鼠创面愈合过程中表皮干细胞与创缘表皮移行、创面的上皮化有直接关联,可有效促进其创面愈合。李建福等^[26]探索表皮干细胞在全层皮肤创面愈合过程中的分布特征及其作用,以BrdU、 $\beta 1$ 整合素、角蛋白19(K19)免疫组化法检测表皮干细胞在创面愈合过程中的分布情况,结果显示,EGF组创面愈合率为80%(32/40),对照组为60%(24/40)。两组创缘表皮棘层或颗粒层出现了散在的BrdU、 $\beta 1$ 整合素和K19同时染色阳性细胞。上皮化后,这些阳性细胞逐渐减少。提示表皮干细胞能动地参与了创面的修复,创缘表皮干细胞异位的主要功能可能是促进创面再上皮化。

3 小结

目前较统一的观点认为表皮干细胞是一种在体内具有无限更新能力,且可分化形成全层表皮的细胞,在体外培养具有长期生长潜能,并可形成克隆。随着发育生物学的发展,研究者发现表皮干细胞在受损皮肤功能与结构重建中也具有重要作用,而各种原因所致皮肤缺损的修复是临床常见问题^[27]。主要面临以下难题:①尚未找到高特异性表面标记物,尽管通过筛选 $\alpha 6$ 、 $\beta 1$ 亚单位,10G7抗原和p63的表达在理论上可以获得较纯的表皮干细胞,但10G7抗原和p63分别在胞质和胞核内表达,难以应用于活细胞分选。②在治疗烧伤方面,表皮干细胞拥有无可置疑的潜能,但能否象骨髓基质干细胞那样可以分化为其他类型的组织依旧是研究的热点。若能将表皮干细胞转化为其他类型的细胞,以其远远超出骨髓基质干细胞的扩增能力,将为组织工程和器官再生提供丰富的种子细胞。为解决上述难题,目前用组织工程学方法研制了许多皮肤代用品,但临床效果尚不稳定^[28]。因此,构建一种功能理想的永久性皮肤替代品具有很重要的临床意义和应用价值。

近年来,随着组织工程技术的发展,研制人工皮肤替代物成为研究热点,但存在种子细胞增殖的有限性等问题。如果能在体外成功培养表皮干细胞,对于组织工程皮肤种子细胞的研究也极有意义。另外,由于表皮干细胞在机体中终身存在,因而成为遗传性皮肤病的基因治疗的靶向细胞,并且相关的研究涉及到各个方面。

4 参考文献

- [1] Janes SM, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells. J Pathol. 2002;197(4):479-491.
- [2] 赵志力,付小兵,孙同柱,等.成人正常皮肤和瘢痕组织表皮干细胞定位与表达特征的研究[J].中华烧伤杂志,2003,19(1):12-14.
- [3] Lei WJ,Wang XR. Present clinical application of epidermal stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;28(11):5610-5613.
- [4] 王丽娟,王友亮,杨晓.表皮干细胞研究进展[J].遗传,2010,32(3):198-204.
- [5] Lako M, Armstrong L, Cairns PM, et al. Hair follicle dermal cells repopulate the mouse haematopoietic system. J Cell Sci. 2002;115(Pt 20):3967-3974.
- [6] 李建福,付小兵,盛志勇,等.创面愈合过程中表皮干细胞的分布特征及意义[J].解放军医学杂志,2003,28(7):588-589.
- [7] Jones PH, Watt FM. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression. Cell. 1993;73(4):713-724.
- [8] Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, et al. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. Cell. 2004;118(5):635-648.
- [9] Kobiela K, Stokes N, de la Cruz J, et al. Loss of a quiescent niche but not follicle stem cells in the absence of bone morphogenetic protein signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(24):10063-10068.
- [10] Ming KK, Li AG, Wang XJ, et al. Essential roles of BMPRIA signaling in differentiation and growth of hair follicles and in skin tumorigenesis. Genesis. 2004;39(1):10-25.
- [11] 杨蕾蕾,杨晓.调节表皮干细胞增殖和分化的信号通路[J].生命科学,2008,20(2):238-240.
- [12] 杜生荣,张彦定.人表皮干细胞分化成成釉细胞的研究[D].福建师范大学,2009.
- [13] 李美蓉.表皮干细胞多向分化潜能特征的发现及其相关研究[D].中国人民解放军军医进修学院,2011.
- [14] 李澄,吕红莉,李燕,等.皮肤干细胞体外培养与诱导分化[J].中国现代医学杂志,2010,19:2950-2952.
- [15] 王秀卿,王志玲,刘会敏.人表皮干细胞的培养技术[J].白求恩医学院学报,2009,7(5):342-343.
- [16] 潘银根,冯祥生.异种脱细胞真皮基质在供皮区创面的应用观察[J].中国基层医药,2007,(4):636-636.
- [17] 廖立新,陈刚泉,李国辉,等.应用表皮干细胞构建组织工程皮肤及移植实验[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(14):2661-2664.
- [18] 张彦刚,胡大海,张战凤,等.人表皮干细胞改良培养及其组织工程皮肤的构建[J].中国美容医学,2011,1:79-82.
- [19] 董蕊,金岩.人表皮干细胞的体外培养及在组织工程皮肤构建中的应用研究[D].西安:中国人民解放军第四军医大学,2003.
- [20] Waikel RL, Kawachi Y, Waikel PA, et al. Deregulated expression of c-Myc depletes epidermal stem cells. Nat Genet. 2001;28(2):165-168.
- [21] Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, et al. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. Dev Cell. 2002;2(5):643-653.
- [22] Jensen KB, Collins CA, Nascimento E, Tan DW, Frye M, Itami S, Watt FM. Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. Cell Stem Cell. 2009;4(5):427-439.
- [23] 孔焕宇,孔繁飞,黄清怡,等.大鼠创面愈合过程中表皮干细胞增殖分化与玉红膏的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,46(11):9400-9403.
- [24] 吕国忠,周红梅,赵朋,等.体外培养表皮干细胞复合高分子支架原位修复深度烧伤创面的研究[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2011,1:14-19.
- [25] 钟清玲,刘德伍,刘繁荣,等.羊膜负载表皮干细胞促进糖尿病大鼠创面的愈合[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(32):6010-6014.
- [26] 李建福,刘洋,付小兵,等.表皮干细胞及其与创面修复的研究进展[J].武警医学,2005,16(3):206-209.
- [27] 张杰,刘伟,从笑倩,等.差速黏附方法分选表皮干细胞及其评价[J].上海第二医科大学学报,2004,24(4):288-291.
- [28] 高艳红,裴雪涛.皮肤干细胞的研究现状与应用前景[J].中华烧伤杂志,2003,19(1):60-62.

作者贡献: 文章资料收集、成文、审校者均由作者本人完成。

利益冲突: 课题是否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。

伦理要求: 文章未涉及伦理道德内容。

此问题的已知信息: 表皮干细胞位于表皮的基底层,具有强的增殖分化潜能,在体外可以分化成表皮全层细胞通过不对称分裂或高度调控的对称分裂机制,表皮干细胞维持了终生的自我更新能力。尽管还没找到特异性的表面标志,但目已能得到较纯的表皮干细胞。些生物学特性使表皮干细胞成组织工程皮肤的首选种子细胞。

本综述增加的新信息: 表皮细胞的体外培养是复合人工皮肤组织工程学研究的先决条件。虽然许多研究者探索这种细胞的生长和培养做了大量的工作,但因技术条件的限制表皮细胞培养研究进展缓慢。

临床应用的意义: 采用组织工程学原理,通过体外分离扩增人表皮干细胞作为种子细胞,复合异种皮肤支架材料,对体外构建活性组织工程皮肤具有可行性,适用于临床烧伤整形修复。