

# 干细胞分泌因子促进难愈性创面愈合的机制及应用前景\*

孙亚如, 张美荣, 高宏

## The future perspective and proposed molecular mechanism of stem cell-secreted factors in promoting refractory wound healing

Sun Ya-ru, Zhang Mei-rong, Gao Hong

### Abstract

**BACKGROUND:** Stem cells secrete numerous types of wound healing related factors.

**OBJECTIVE:** To review the feasibility of stem cell-secreted factors in the treatment of refractory wound, and the possible regulation and repairing mechanism.

**METHODS:** A computer-based online search of Google, Pubmed Database and Wanfang Database were performed for articles and reviews. The key words were "chronic wound, refractory wound, cutaneous, wound healing, wound repair, diabetic wound, stem cell-derived conditioned medium, cellular cytokine solution" in English, and "would repair, injury repair" in Chinese. A total of 57 articles were retrieved, and screened following reading titles and abstracts. Literatures about stem cell-secreted wound healing related factors were included. Repetitive and poor quality articles were excluded. Finally, 34 literatures were included.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Stem cell-derived conditioned medium contains numerous wound healing related factors, which can be used as an alternative in treating refractory wound. However, stem cells from different sources or in different cultivation conditions will produce different secretions, thus further exploration is needed to resolve issues such as which kind of stem cells should be used to generate conditioned medium, how to stimulate stem cells to largely produce wound healing related factors, how frequent and at what dosage and timing should stem cell-derived conditioned medium be optimally applied.

Sun YR, Zhang MR, Gao H. The future perspective and proposed molecular mechanism of stem cell-secreted factors in promoting refractory wound healing. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(6):1125-1128.  
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 干细胞能够分泌多种伤口愈合相关因子。

**目的:** 总结并分析干细胞分泌的创面愈合相关因子治疗难愈性创面的可行性, 及其可能的调控及修复机制。

**方法:** 应用计算机检索 Google、Pubmed 及万方数据库相关文献, 英文检索词为 "chronic wound, refractory wound, cutaneous, wound healing, wound repair, diabetic wound, stem cell-derived conditioned medium, cellular cytokine solution"。中文检索词为 "创面修复, 创伤修复"。选择论点论据可靠且分析全面的与干细胞分泌的促进伤口愈合因子密切相关的文章, 排除内容重复文献, 最终纳入 34 篇文献进行总结综述。

**结果与结论:** 多种干细胞培养上清液中富含创面愈合相关因子, 可作为细胞因子制剂治疗难愈性创面。然而由于干细胞来源不同, 体外培养条件不同, 其因子分泌状况也有所差异, 因此应用何种来源的干细胞分泌因子, 如何在体外最大限度地刺激干细胞产生创面愈合相关因子以及其未来在临床应用中的使用时机、频次和剂量仍有待进一步探索。

**关键词:** 分泌因子; 干细胞; 培养上清液; 难愈性创面; 愈合

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.06.038

孙亚如, 张美荣, 高宏. 干细胞分泌因子促进难愈性创面愈合的机制及应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(6):1125-1128.  
[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Stem Cell Research Center, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Sun Ya-ru★, Master, Stem Cell Research Center, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
thomassun2008@yahoo.com.cn

Correspondence to: Gao Hong, Master, Stem Cell Research Center, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
honggaogloria@gmail.com

Received: 2011-07-12  
Accepted: 2011-08-04

青岛大学医学院附属医院干细胞研究中心, 山东省青岛市 266003

孙亚如★, 男, 1983年生, 山东省青島市人, 汉族, 2007年英国谢菲尔德大学毕业, 硕士, 主要从事干细胞技术方面的研究。  
thomassun2008@yahoo.com.cn

通讯作者: 高宏, 硕士, 青岛大学医学院附属医院干细胞研究中心, 山东省青島市 266003  
honggaogloria@gmail.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2012)06-01125-04

收稿日期: 2011-07-12  
修回日期: 2011-08-04  
(20110412008W·W)

## 0 引言

难愈性创面常见于糖尿病、肢端循环障碍、以及深度烧伤等疾病。如何促进这类损伤的愈合一直是创伤领域研究的重要课题。近年来随着干细胞工程技术的兴起, 应用干细胞相关产品治疗难愈性创面的理论和研究日益受到重视。

文章对创面难愈的主要原因及现阶段治疗方法上存在的问题进行总结并分析了干细胞分泌因子治疗难愈性创面的可行性及其可能的作用机制。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

检索人相关内容: 由第一作者检索 Google、Pubmed 及万方数据库。

检索词: chronic, cutaneous, wound healing, wound repair, diabetic wound, stem cell-derived conditioned medium, cellular cytokine solution, 创面修复。

文献检索时间范围: 1991/2011。

检索文献类型: 干细胞及其分泌因子与创面愈合的基础研究及临床研究。

## 1.2 入选标准

纳入标准: 所提供文献与干细胞分泌因子及其在治疗难愈性创面愈合方面的作用密切相关。

排除标准: 重复性文献。

1.3 质量评估 文献筛选和质量评估由第一作者和第二作者独立进行并交叉核对, 遇到分歧, 通过讨论或由第三作者协助解决。计算机初检 57 篇英文文献, 通过对阅读标题及摘要进行筛选, 排除内容重复及质量较差文献 23 篇, 共保留 34 篇归纳总结。

## 2 结果

2.1 造成创面难愈的原因及经典治疗方法存在的问题 创面愈合是一个错综复杂的生物学过程, 该过程通过细胞因子的高度协调介导细胞与细胞间或细胞与基质间的相互作用来修复受损组织<sup>[1]</sup>。细胞因子的协调不良或功能障碍均可导致创面愈合“失控”, 在临床上表现为创面难愈。

造成创面难愈的主要原因可分为两大类<sup>[2]</sup>: 一类是由病菌感染引起的创面难愈。这类创面难愈通常伴随免疫细胞的异常激活。由于树突状细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的持续激活, 释放大量的炎症因子、活性氧簇和蛋白水解酶, 使创面局部处于长期过度的炎症反应阶段, 从而导致肉芽组织和表皮组织长期无法形成<sup>[3]</sup>。另一类是由局部缺血缺氧导致的创面难愈。创面局部血供不足引起营养成分及氧气供给的减少, 造成胶原蛋白无法有效合成, 同时基质金属蛋白酶的异常激活进一步导致大量细胞生长因子的降解, 影响了创面局部成纤维细胞、表皮细胞和角质细胞的增殖和迁移能力, 导致创面长期不愈合<sup>[4-5]</sup>。

现阶段难愈性创面的治疗原则首先是局部治疗从全身治疗, 如糖尿病溃疡的治疗首先必须治疗糖尿病, 下肢静脉曲张溃疡首先必须处理静脉曲张本身的问题。其次创面的外科处理是局部治疗的前提和基础, 如局部清创和抗感染等。最后采用某些措施和方法来促进难愈性创面愈合。近年来促进难愈性创面愈合的方法很多, 经典的方法主要包括新型敷料类、基因工程药物(生长因子)类、传统医药类以及组织工程类<sup>[6-8]</sup>。存在的主要问题是抗感染差、血管化延迟、制备技术复杂、生产周期长, 价格昂贵以及组织工程皮肤存在生理缺陷等。

2.2 干细胞旁分泌机制日益受到关注 干细胞疗法作为新型的治疗方式, 其应用已涉及生长发育、创面愈合和组织工程等多个方面, 其可能的作用机制如下: ①分化作用: 干细胞作为新兴的种子细胞是一种具有多向分化潜能的细胞。移植干细胞能自我更新并可分化成多种细胞, 对组织进行修复。②旁分泌作用: 干细胞能够分泌大量细胞因子, 以间充质干细胞为例, 其分泌因子在功

能上主要可分为免疫调节、抗细胞凋亡、血管发生、支持干/祖细胞的增殖与分化、化学趋化、抗瘢痕六大类<sup>[9]</sup>, 见表 1。它们通过自分泌或旁分泌的方式, 改善机体局部微环境, 促进内源性干细胞向伤口部位的迁移和分化, 挽救濒临凋亡的细胞, 从而达到修复组织的目的。

表 1 体外培养的间充质干细胞旁分泌作用总结

旁分泌作用	生长因子/细胞活素类因子
免疫调节	PGE2, HLA-G5, HGF, TGF-β1, IDO, iNOS, LIF...
抗细胞凋亡	VEGF, HGF, IGF-I, Stanniocalcin1, TGF-β, GM-CSF, bFGF...
血管发生	VEGF, PlGF, MCP-1, bFGF, IL-6, IGF-1...
支持干细胞的增殖与分化	SCF, LIF, M-CSF, SDF-1, Angiopoietin 1...
化学趋化	CCL family chemokines, CXCL family chemokines...
抗瘢痕	HGF, bFGF...

随着对干细胞研究的不断深入, 研究者发现移植干细胞分化成组织细胞的几率很低且移植后存活时间很短, 因此干细胞依靠其分泌的营养因子网络改善微环境, 修复组织器官的推论逐渐被接受<sup>[10]</sup>。Parekkadan 等<sup>[11]</sup>应用骨髓间充质干细胞裂解液治疗大鼠急性肝损伤的存活率明显高于骨髓间充质干细胞移植治疗, 进一步实验表明浓缩的骨髓间充质干细胞培养上清液也能够逆转大鼠急性肝损伤, 随后的蛋白芯片分析数据显示干细胞培养上清液中含有数十种营养因子, 如细胞生长类因子, 趋化类因子及细胞活素类因子等等, 提示了干细胞分泌因子可能在组织修复方面发挥重要作用。Kim 等<sup>[12]</sup>和 Di Stanto 等<sup>[13]</sup>分别应用脐血源内皮祖细胞体外培养分泌因子和外周血内皮祖细胞体外培养分泌因子治疗糖尿病足和慢性下肢缺血动物模型, 结果显示分泌因子与移植细胞在促进创面愈合速度, 肉芽组织形成和血管新生方面具有相同效果。以上实验均表明, 干细胞是通过除分化外的其他方法即旁分泌作用发挥治疗作用的。

2.3 干细胞分泌因子治疗难愈性创面的可行性 由于移植到患者体内的干细胞存活时间短暂的问题影响了其旁分泌作用的发挥, 因而削弱了其在治疗难愈性创面方面的应用价值, 然而干细胞分泌因子能在体外大量生产、活性高、使用安全方便且不涉及干细胞使用中存在的争议, 因此具有良好的临床应用价值。近年来应用干细胞分泌因子治疗难愈性创面的研究已有报道, 相关动物实验证实其具有良好的创面愈合能力。Chen 等<sup>[14]</sup>通过皮下注射结合局部涂抹缺氧条件下培养的骨髓间充质干细胞 50 倍上清浓缩液的方式治疗小鼠全层皮肤创面, 在给予治疗的第 3, 7, 10, 14 天测量伤口大小, 发现骨髓间充质干细胞上清液治疗组较纤维母细胞上清液治疗组有 10% 的创面愈合度提高, 且愈合速度明显高于对照组。Yoon 等<sup>[15]</sup>则同样采用皮下注射与局部涂抹相

结合的方式应用羊水来源的间充质干细胞上清浓缩液(5倍浓缩液)对小鼠全层皮肤创面进行治疗,结果显示在治疗的第6天,创面愈合度相比于DEME/F12培养基治疗组有40%的提高。近期研究表明羊膜多能干细胞培养上清中含有大量创面愈合相关因子<sup>[16-20]</sup>。Franz等<sup>[16]</sup>注射羊膜多能干细胞上清液治疗大肠杆菌感染的全层皮肤烧伤大鼠的实验结果显示,在治疗后的第25天,隔周上清液治疗组较感染对照组伤口愈合度有15%的提高,而增加注射频次即隔天注射更可提高20%的伤口愈合度。值得关注的是,国外已有机构正在开展应用人羊膜多能干细胞分泌因子,以皮下注射的方式治疗急性部分皮肤烧伤的临床试验<sup>[21]</sup>。

**2.4 干细胞分泌的创面愈合相关因子** 大量动物实验证实干细胞分泌因子在治疗难愈性创面方面具有良好疗效。然而主要是其中哪些因子对创面修复起促进作用呢?随着对干细胞因子分泌谱的深入了解,研究者发现干细胞能分泌诸如抗炎、血管发生、胞外基质重塑、纤维组织形成和表皮细胞再生等愈合相关因子<sup>[1, 9, 14, 22-36]</sup>,见表2。

表2 干细胞分泌的创面愈合相关因子总结

伤口愈合相关过程	生长因子/细胞活素类因子
炎症反应	PGE2, HLA-G5, HGF, TGF- $\beta$ 1, IDO, iNOS, LIF...
血管发生	VEGF, PlGF, MCP-1, bFGF, IL-6, IGF-1...
胞外基质重塑	TIMPs, bFGF, IGF-1, TGF- $\beta$ , CTGF, MCP-1...
纤维组织形成	PDGF, TGF- $\beta$ , CTGF, GM-CSF, IGF...
表皮细胞再生	IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , EGF, bFGF, TGF- $\alpha$ , IGFs, GM-CSF, Leptin...

**2.4.1 抗炎相关细胞因子** 近年来的研究显示间充质干细胞具有独特的免疫抑制特性,能分泌多种抗炎因子,可能直接或间接抑制反复感染引起的免疫细胞异常激活<sup>[22]</sup>,使难愈性创面从长期持续的炎症反应阶段过渡到肉芽组织形成、胞外基质重塑的后续愈合阶段。间充质干细胞分泌的固有性免疫抑制因子包括PGE2(前列腺素E2)、IDO(吡哆胺二氧化碳酶)和sHLA-G5等。间充质干细胞能分泌PGE2,通过降低树突状细胞表面MHCII分子的表达来抑制树突状细胞的成熟,同时削弱树突状细胞的抗原递呈能力。间充质干细胞分泌的PGE2还通过抑制类浆树突状细胞肿瘤坏死因子的表达、增强类浆树突状细胞白细胞介素10的表达来降低树突状细胞的促炎作用<sup>[23]</sup>。与抑制树突状细胞成熟类似,间充质干细胞分泌的PGE2、IDO和sHLA-G5还能够下调自然杀伤细胞,活化相关受体及其靶细胞杀伤相关受体从而抑制自然杀伤细胞的活化,降低炎症反应<sup>[24-25]</sup>。间充质干细胞分泌的适应性免疫抑制因子包括PGE2、IDO、转化生长因子 $\beta$ 1和肝细胞生长因子等。它们能够激活调节性T细胞并抑制辅助性T细胞的活化和增殖,进而抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞的活化,降低炎症反应<sup>[23]</sup>。此外,间充质干细胞分泌的sHLA-G5还能够影响杀伤

型T细胞的细胞毒性<sup>[25]</sup>。

**2.4.2 血管发生相关因子** 血管再生是创面愈合的重要阶段,为组织修复提供营养。研究表明干细胞能够分泌碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子等血管发生相关因子,促进血管内皮细胞增殖,重建血管系统<sup>[26]</sup>。Werner等<sup>[27]</sup>的研究显示基因缺陷型糖尿病足动物模型的bFGF表达量极低,影响血管再生、导致创面长期不愈合。Howdieshell等<sup>[28]</sup>抗体中和实验证明VEGF的缺失严重阻碍了难愈性溃疡创面处的血管新生。另外,Toyoda等<sup>[29]</sup>发现肝细胞生长因子转基因小鼠的外周血中含有大量肝细胞生长因子,能促进全层皮肤创面的血管再生。

**2.4.3 胞外基质重塑相关因子** 研究显示干细胞能够分泌TIMP(金属蛋白酶抑制因子)、bFGF、胰岛素样生长因子和转化生长因子 $\beta$ 1等胞外基质重塑相关因子<sup>[1, 14, 19]</sup>。其中,TIMP的作用尤为重要。在难愈性创面早期的炎症浸润阶段,向创面迁移的中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),为修复细胞和炎症细胞的迁移清除障碍;然而在重塑期,MMP的过度激活导致MMP与其抑制剂的失衡,严重影响了胶原合成,使创面经久不愈<sup>[3]</sup>。多种干细胞能够在体外大量分泌基质金属蛋白酶抑制剂<sup>[14, 19]</sup>,可能有效降低MMP活性从而恢复机体内MMP与其抑制剂间的动态平衡,达到基质重塑的效果。

**2.4.4 纤维组织形成和表皮细胞再生相关因子** 干细胞能分泌白细胞介素6、白细胞介素8、血小板生长因子、转化生长因子 $\beta$ 1、上皮细胞生长因子和bFGF等因子<sup>[26]</sup>,在纤维组织形成和表皮细胞再生方面起到重要调节作用。Gallucci等<sup>[30]</sup>的研究显示白细胞介素6基因敲除大鼠的伤口愈合时间是正常大鼠的3倍,其进一步实验数据表明白细胞介素6能促进角质细胞的增殖和瘢痕组织的形成。Yew等<sup>[30]</sup>发现间充质干细胞能大量分泌白细胞介素6,在促进细胞迁移、加速创面愈合等方面起重要作用。Rennekampff等<sup>[32]</sup>应用白细胞介素8体外培养角质细胞,发现白细胞介素8能加速角质细胞的增殖和表皮的再生。单一高剂量应用血小板生长因子能改善糖尿病足患者的病情,提示了其在难愈性创面愈合机制中的重要作用。Brown等<sup>[33]</sup>创面愈合动物实验显示转化生长因子 $\beta$ 1基因敲除小鼠的血管新生,胶原沉积和表皮再生能力较正常小鼠均有不同程度的减弱。创面愈合相关细胞如成纤维细胞和表皮细胞等均表达上皮细胞生长因子受体,提示了上皮细胞生长因子在创面愈合过程中的重要性。Miller等<sup>[34]</sup>进行的动物创面愈合实验还表明bFGF的缺失也能够影响胶原沉积作用,导致创面愈合减慢。

### 3 讨论

创面愈合是细胞与细胞因子间高度协调、相互调控的复杂过程。应用高剂量单一因子治疗难愈性创面虽然能在一定程度上缓解患者病情, 然而其调控机制单一, 且价格昂贵, 因此限制了其临床方面的应用。干细胞培养上清液是多种细胞因子的有机组合, 大量动物实验表明干细胞上清液在治疗难愈性创面方面能发挥网络式的调节作用。由于其可大规模生产、活性高、使用安全且相比于单一因子更适合体内环境, 不涉及干细胞使用中存在的争议, 因此具有良好的科研和临床价值。然而干细胞来源不同, 体外培养条件不同, 其因子分泌状况也有所差异。因此应用何种来源的干细胞分泌因子, 如何在体外最大限度的刺激干细胞产生创面愈合相关因子, 以及其在未来临床应用中的最佳使用时机、频次和剂量仍有待进一步研究。

### 4 参考文献

[1] Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83: 835-870.

[2] Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.* 2010; 20(5): 510-518.

[3] McLennan S, Yue DK, Twigg SM. Molecular aspects of wound healing in diabetes. *Primary Intention.* 2006; 14(1): 8-13.

[4] Volk SW. Mesenchymal Stem Cells in Ischemic Wound Healing. *Advances In Wound Care.* 2010; 1:471-476.

[5] Falanga V. Growth factors and chronic wounds: the need to understand the microenvironment. *J Dermatol.* 1992; 19(11): 667-672.

[6] 付小兵, 程颺. 病理性瘢痕治疗现状与展望[J]. *中华整形外科杂志*, 2006; 22(2): 146-149.

[7] 付小兵, 程颺. 有关创伤修复与组织再生的现代认识[J]. *中国危重病急救医学*. 2002; 14(2): 67-68.

[8] 付小兵. 进一步重视新老技术对战(创、烧)伤创面修复的作用[J]. *创伤外科杂志*. 2007; 9(4): 293-295

[9] Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Inflammation. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011; 6:457-478.

[10] Horwitz EM, Prather WR. Cytokines as the major mechanism of MSC clinical activity: Expanding the spectrum of cell therapy. *Israel Medical Association World Federation Conference.* 2009; 11: 132-133.

[11] Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Molecules Reverse Fulminant Hepatic Failure. *PLoS ONE.* 2007; 2(9): e941.

[12] Kim JY, Song SH, Kim K, et al. Human Cord Blood-derived Endothelial Progenitor Cells and their Conditioned Media Exhibit Therapeutic Equivalence for Diabetic Wound Healing. *Cell Transplant.* 2010. [Epub ahead of print].

[13] Di Santo S, Yang Z, Wyler von Ballmoos M, et al. Novel cell-free strategy for therapeutic angiogenesis: in vitro generated conditioned medium can replace progenitor cell transplantation. *PLoS One.* 2009; 4(5): e5643.

[14] Chen L, Tredget EE, Wu PY, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One.* 2008; 3(4): e1886.

[15] Yoon BS, Moon JH, Jun EK, et al. Secretory profiles and wound healing effects of human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2010; 19(6): 887-902.

[16] Franz MG, Payne WG, Xing L, et al. The use of amnion-derived cellular cytokine solution to improve healing in acute and chronic wound models. *ePlasty.* 2008; 8:188-199.

[17] Payne WG, Wachtel TL, Smith CA, et al. Effect of amnion-derived cellular cytokine solution on healing of experimental partial-thickness burns. *World J Surg.* 2010; 34(7): 1663-1668.

[18] Steed DL, Trumpower C, Duffy D, et al. Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing. *Eplasty.* 2008; 8:e18.

[19] Bergmann J, Hackl F, Koyama T, et al. The effect of amnion-derived cellular cytokine solution on the epithelialization of partial-thickness donor site wounds in normal and streptozotocin-induced diabetic Swine. *Eplasty.* 2009; 9: e49.

[20] NIH(2009)ACCS (Amnion-derived Cellular Cytokine Solution) Versus Standard Care In Treating Partial Thickness Burns. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886470?term=STEMNION&rank=1>.

[21] Uberti MG, Ko F, Pierpont YN, et al. The Use of Amnion-Derived Cellular Cytokine Solution (ACCS) in Accelerating Closure of Interstices in Explanted Meshed Human Skin Grafts. *Eplasty.* 2009; 9: e12.

[22] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 726-736.

[23] Zhang W, Ge W, Li C, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev.* 2004; 13: 263-271.

[24] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.* 2008; 111: 1327-1333.

[25] Selmani Z, Naji A, Zidi I, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. *Stem Cells.* 2008; 26: 212-222.

[26] Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues. *Cellular Immunology.* 2009; 259: 150-156.

[27] Werner S, Breeden M, Hübner G, et al. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Invest Dermatol.* 1994; 103: 469-473.

[28] Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res.* 2001; 96: 173-182.

[29] Toyoda M, Takayama H, Horiguchi N, et al. Overexpression of hepatocyte growth factor/scatter factor promotes vascularization and granulation tissue formation in vivo. *FEBS Lett.* 2001; 509: 95-100.

[30] Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000; 14(15): 2525-2531.

[31] Yew TL, Hung YT, Li HY, et al. Enhancement of wound healing by human multipotent stromal cell conditioned medium: the paracrine factors and p38MAPK activation. *Cell Transplant.* 2010. [Epub ahead of print].

[32] Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res.* 2000; 93(1): 41-54.

[33] Brown RL, Ormsby I, Doetschman TC, et al. Wound healing in the transforming growth factor-1-deficient mouse. *Wound Repair Regen.* 1995; 3: 25-36.

[34] Miller DL, Ortega S, Bashayan O, et al. Compensation by fibroblast growth factor 1 (FGF1) does not account for the mild phenotypic defects observed in FGF2 null mice. *Mol Cell Biol.* 2000; 20: 2260-2268.

**作者贡献:** 第一作者构思并设计本综述, 第一作者解析相关数据, 第一作者对本文负责。第二作者审核。

**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:** 创面愈合是通过细胞因子的高度协调、介导细胞与细胞间或细胞与基质间的相互作用修复的一个错综复杂生物学过程。细胞因子的协调不良或功能障碍均可导致创面愈合“失控”, 在临床上表现为创面难愈。

**本综述增加的新信息:** 讨论应用干细胞分泌因子治疗难愈性创面的可行性; 对干细胞分泌因子中的创面愈合相关因子进行总结并分析这些因子可能的调控及修复机制。

**临床应用的意:** 大量动物实验表明干细胞上清液在治疗难愈性创面方面能发挥网络式的调节作用。由于其可大规模生产、活性高、使用安全且相比于单一因子更适合体内环境, 不涉及干细胞使用中存在的争议, 因此具有良好的科研和临床价值。