DOI:10.16016/j.1000-5404.202104094

着眼瘢痕防治,促进创面愈合



颜 洪 646000 四川 泸州,西南医科大学附属医院整形烧伤外科,国家临床重点建设专科,创面修复与再生实验室

[摘要] 皮肤损伤后,创面的愈合和瘢痕的治疗就成为患者的痛点和医务者工作的重点。理清创面愈合的正常程序,在创面不同的阶段予以合适的处理,维护创面愈合正常程序,以此减少瘢痕的形成,减轻患者的痛苦。现对创面愈合的程序进行简要回顾,总结临床创面修复、瘢痕治疗技术的现状、存在的问题以及进展,期望在不远的将来,有更多的新技术应用在创面修复的不同时期,让创面无疤痕愈合。

[关键词] 创面;愈合;瘢痕
[中图法分类号] R619.6 [文献标志码] A

Focus on scar prevention and treatment, promote wound healing

YAN Hong Department of Plastic and Burn Surgery, Laboratory of Wound Repair and Regeneration of National Key Clinical Construction Specialty, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan Province, 646000, China

[**Abstract**] After skin injury, wound healing and scar treatment has become the pain point of patients and the focus of medical workers. We need to clarify the normal procedure of wound healing, give appropriate treatment at different stages and maintain the normal procedure of wound healing, so as to reduce the formation of scar and relieve the pain of patients. This paper briefly reviewed the procedure of wound healing and summarized the current situation and existing problems of clinical wound healing and scar treatment. We expect that in the near future, more and more new technologies will be applied for different stages of wound repair, so that the wound will heal without scars.

[**Key words**] wound; healing; scar

Corresponding author: YAN Hong, E-mail: huaxi90@126.com

皮肤是人体抵御众多病原体、微生物、化学毒素和环境中其他危及生命的物质的屏障。皮肤损伤后会出现伤口或创面并导致感染。虽然生活中大多数的伤口可以在几周内自然愈合并仅遗留少量瘢痕,但皮肤软组织的严重损伤超过人体自然再生能力,导致创面难愈、不愈和严重感染,甚至危及生命[1-7]。雪上加霜的是,创面不良愈合会产生大量如增生性瘢痕或瘢痕疙瘩等病理性严重纤维化组织,不仅导致患者活动受限、身体畸形,也会对其心理造成重大影响,阻碍患者康复和重返社会[8-9]。因此,创面愈合与瘢痕防治已成为不容忽视的医疗问题、社会问题。

皮肤软组织创面愈合过程经历了几个不同的阶段,即止血期(hemostasis)、炎症期(inflammation)、增殖期(proliferation)和组织重塑期(tissue remodeling)。

[通信作者] 颜 洪,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会烧伤外科学分会青年委员,中国医师协会显微外科医师分会委员,中国医疗整形美容协会瘢痕医学分会委员,中国医疗保健国际交流促进会生物物理与再生修复医学分会委员,中国康复医学会修复重建外科专业委员会全国委员;四川省整形专业委员会常委,西南五省一市烧伤整形学术委员会常委,四川省医学会烧伤外科专业侯任主任委员;《中华烧伤杂志》编委。主持包含国家自然科学基金青年科学基金项目和面上项目等各级科研项目5项。共发表临床与科研论文50余篇。E-mail: huaxi90@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

这是一个复杂的、相互重叠的、连续的修复过程,此过程的顺利进行是恢复皮肤结构完整性的关键。

止血标志着伤口愈合的第一阶段,也有学者将其与炎症期合二为一,称为止血/炎症期。止血是伤后启动愈合的血管反应,而炎症则是相伴随的细胞程序。它们是创面修复程序的启动步骤。凝血反应不仅能招募炎症细胞,也为其进入创面床提供了支架,以促进愈合进入炎症期。炎症期的关键点在于早期固有免疫细胞呈现促炎表型(M1 型巨噬细胞),伤口的细胞清创成功之后,则转变为抑炎表型(M2 型巨噬细胞),转而释放信号招募内皮细胞和成纤维细胞进入创面,释放如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生长因子,促进血管生成[10-12],从而推动创面愈合程序进入增殖期。而在慢性创面中,炎症期被拉长,而且往往循环往复不能消退,形成慢性炎症,从而抑制了创面愈合的正常进程,导致难愈。创面增殖期的关键事件包括内皮细胞增殖、迁移和分支形成新的血管,经过以上过程,创面则逐渐修复、闭合,进入组织重塑期[13-15]。重塑阶段包括血管生成的消退,以及富含Ⅲ型胶原的肉芽组织被更强的Ⅰ型胶原取代并逐步完成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重组,形成瘢痕组织。肉芽组织内的肌成纤维细胞持续合成的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)针对 ECM 的特定成分进行降解是 ECM 重构的关键步骤[16-18]。如果肉芽组织内的细胞在伤口重塑后仍不发生凋亡,则会导致增生性瘢痕的形成。

现代医疗需将创面修复的着眼点从单纯愈合向无瘢痕、少瘢痕愈合转变。

1 炎症期及增殖期创面的治疗

1.1 更加精准的清创是启动愈合的开端

清创的目的是消除局部坏死物,减少创面细菌附着,有效控制创面感染,激活创面自身愈合功能,为创面的启动修复创造条件。在临床中使用的清创手段包括锐性外科清创,机械(湿、干敷料交换)、酶学、自溶性敷料、生物清创等方式。

理想的清创应该是微创、精准、效率高且能较大程度地保存正常组织,尽快促进创面启动愈合程序。近年来,以超声清创、水动力、激光清创系统为代表的新的清创模式,因清创精准彻底、损伤轻等特点在临床中得到广泛应用[19-20]。尤其是超脉冲二氧化碳激光清创,虽然其起步时间较晚,但近年来发展迅速,其清创的作用机制主要是通过激光对生物组织的光热效应,引起坏死组织变性炭化、甚至瞬间气化,进而达到清创的目的,而且还可以有效去除创面病原微生物。同时,超脉冲二氧化碳激光还有光调节的作用,对成纤维细胞的胶原蛋白生成以及炎性细胞因子、生长因子的基因表达和信号转导过程进行调控,可促进肉芽组织生长,促进创面愈合。激光清创通过微米级的损伤,再次启动创面愈合程序,使创面较快度过炎症期,进入增殖期,缩短创面床的准备时间,相信在未来激光清创有着更为广阔的应用前景。

1.2 尽快促进创面愈合是增殖期的目标

在增殖期内有效促进创面新生血管的形成、成纤维细胞增殖及快速的再上皮化是创面治疗的目的。除了传统的包扎换药、生长因子外敷外,随着技术的进步,封闭负压技术、冲击波、富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)、电刺激治疗及组织工程皮肤等越来越多的治疗手段应用于创面增殖期的修复中。

1.2.1 封闭负压技术的应用 负压技术是用聚氨酯海绵或聚乙烯醇海绵包裹创面,然后用透明贴膜封闭创面及周边正常皮肤,创造密封环境,用引流管连接特制真空负压泵,利用负压环境进行治疗。利用封闭负压可增加创周血流量,去除细菌,消除水肿和炎症,促进细胞增殖和创面肉芽形成,血管化的时间缩短[21]。在分子层面,主要是促进创面组织 Bcl-2、NGF mRNA 的表达,调节缺氧诱导因子以刺激 VEGF 的表达。合适的负压压力(-90~-150 mmHg)对于慢性创面是一种有效的治疗方法,在临床中得到了广泛的应用,但其必须建立在彻底清创的基础上,否则易加重创面缺氧,阻碍创面的愈合。

1.2.2 体外冲击波的应用 目前发散式体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy,ESWT)在国内外广泛应用于临床研究,大量研究报道 ESWT 可以促进血管生长因子和成骨因子的分泌,有效改善组织的血流灌注和组织再生,促进糖尿病足、慢性下肢溃疡和压疮等的愈合[22-26],并且 FDA 批准发散式体外冲击波的第五大适应证为糖尿病足[27]。冲击波产生一种脉冲,通过压力变化引起机械刺激,从而引起一系列的生物反应,如细胞分化和增殖[28-29]。内皮细胞对拉伸等机械刺激有反应,使钙离子内流增强和磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)磷酸化,诱导内皮细胞迁移和增殖,从而诱导血管生成[30]。同时冲击波可促进血管生成相关生长因子的早期表达,包括内皮一氧化氮合成、血管内皮生长因子和增殖细胞核抗原[31-32],从而形成新的血管,促进血液供应和细胞增殖,加速组织愈合和再生;同时可有效地抑制伤口边缘 CC-和 CXC-趋化因子[33-34]、急性炎性细胞因子的表达和细胞外基质的蛋

白水解酶活性,抑制过度的炎症反应,从而使伤口愈合通过正常的生理修复过程。

1.2.3 生物电刺激治疗 当皮肤受损之后,在创面边缘形成负极指向受损皮肤部分表皮的相对稳定的电流回路,被称之为损伤性内源性电场。而生物电刺激作为外源性电场,通过在创面或其周围直接连接2个电极,然后给予治疗性通电从而达到治疗的目的。临床上常用的电疗有3种主要的电流类型:直流电(direct current, DC)、交流电(alternating current, AC)以及脉冲电(pulsed current, PC)。通过生物电刺激,增加创面组织毛细血管密度及灌注,提高局部氧分压,促进成纤维细胞合成蛋白和DNA,刺激组织形态重构[35],从而加速创面的修复。

1.2.4 组织工程皮肤的应用 由于皮肤组织丢失,屏障破坏,炎症刺激持续存在,创面愈合会受到影响,对于较大的一期使用组织瓣难以修复的创面,需采用多种组织工程替代物覆盖,从而帮助愈合。用于皮肤软组织缺损创面的人造皮肤包括人造表皮、人造真皮和复合人造皮肤、脱细胞真皮基质、合成组织工程皮,在临床中得到了广泛应用。其不仅可以修复创面,诱导真皮再生,还可减少瘢痕形成。随着组织工程的迅速发展,含有细胞成分和细胞外基质的复合物逐步在临床中应用,一种在聚乳酸纤维网络上人工培养的新生儿成纤维细胞中获得的聚合物材料,具有良好的生物相容性,并可在4周内降解,已成功应用于糖尿病溃疡的治疗[36],且成本低于传统治疗。

1.2.5 创面的手术修复 临床上对于较大或较深的创面,及时的手术封闭创面仍是优先选择。目前皮片移植是最常见的创面覆盖技术,为了保证移植皮片的成活,多选择易于成活的皮片进行创面修复。但皮片抗摩、抗压能力较弱,当既要考虑创面的覆盖,也要达到功能的重建时,对于深度损伤、组织量缺损较大、深部组织(如肌腱、大血管、骨骼)等暴露的严重毁损创面以及关节、承重部位,皮瓣修复是虽古老但目前仍非常有效的不二之选。但在使用局部皮瓣修复创面时,往往存在血供问题受限。自1989年KOSHIMA提出了"穿支皮瓣"的理念后,因其损伤小、治疗范围广、术后恢复快等特点,皮瓣脱离了局部应用的局限,广泛应用于全身创面的修复[37]。随着显微技术的进步,穿支皮瓣逐渐扩展,如复合组织瓣、超薄皮瓣、分叶瓣及预扩张皮瓣等,以修复各种组织缺损的创面。因此,穿支皮瓣逐渐成为难治性创面的重要选择[38-39]。而且,穿支皮瓣修复创面,其术后恢复快、瘢痕较少,可最大限度地恢复患者的肢体功能,对于关节部位的创面修复是首要选择。近年来,穿支皮瓣逐渐向精细化发展,结合CT血管造影、多普勒等技术,选择更加精细的穿支血管(W0.5 mm管径),设计和切取,从而适应受区颜色、厚度、质地的要求,对于供区损伤更小并减少供区的畸形。

2 重塑期瘢痕治疗

瘢痕的治疗在创面修复过程中已经开始。早期促进创面尽快2周内封闭,是预防瘢痕过度增生的有效措施之一。其主要原因是使创面早期的炎症反应控制在合适范围内,避免炎症过度反应,或创面炎症反应低下,导致创面慢性化。创面一旦愈合后,便需要根据瘢痕具体情况,采取综合治疗、个体化治疗。现有的瘢痕治疗方式和药物主要包括:体表外用制剂(洋葱提取物、丝裂霉素C、咪喹莫特),局部注射治疗(博来霉素、糖皮质激素、5-氟尿嘧啶、肉毒素),物理疗法(硅酮制剂、放射治疗、冷冻疗法、压力治疗、黏性微孔低致敏性纸胶带),手术治疗(切除缝合、扩张器、各种减张缝合、自体脂肪移植、各种皮瓣、植皮等)和光电技术治疗(强脉冲光、脉冲染料激光、点阵激光、射频消融)等。以上治疗手段已在较多文献中被广泛报道,不再一一展开赘述,在此仅对目前临床开展时间较短的激光及自体脂肪移植治疗进行阐述。

2.1 激光的应用

在瘢痕增生早期,瘢痕内微血管密度增加,使瘢痕呈红色,并呈快速增生趋势。对红色增生性瘢痕,可选择毫秒级的脉冲染料激光和类似的设备(如强脉冲光IPL)对瘢痕内扩张的微血管产生选择性光热分解;而对合并有色素沉着的瘢痕可联合Q开关Nd:YAG激光(纳秒级)对色素细胞产生光热分解。此外,在瘢痕重塑期,胶原的过度沉积是瘢痕增生的重要组织学基础,而二氧化碳点阵激光可使真皮胶原纤维被加热出现收缩变性,并诱发真皮内的创伤愈合反应,产生的胶原蛋白有序沉积,促进胶原增生,从而提高皮肤弹性、减少瘢痕[40]。

2.2 自体脂肪移植治疗的应用

自体脂肪移植治疗瘢痕是通过脂肪源性干细胞(ADSCs)分泌的细胞因子,如IL-10等抑制炎性反应的细胞因子,减轻瘢痕的炎症反应,缓解神经病理性疼痛。自体脂肪移植可以填充由于组织缺损或瘢痕挛缩所造成的凹陷,改善瘢痕的颜色、质地及延展性,使瘢痕的外观与周围正常皮肤相近,同时可减轻瘙痒、疼痛等症状;实验证实,颗粒脂肪具有促进胶原沉积、增加真皮厚度、改善缺损部位微循环等重要作用[41]。因此

自体脂肪移植后瘢痕的色泽、厚度、瘙痒、硬度、弹性均有改善。

3 干细胞的治疗

干细胞是一类具有自我更新和多向分化能力的细胞,包括从体内胚胎分离获得的胚胎干细胞、成体干细胞以及体外诱导获得的多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)。近年来,成体干细胞尤其是间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)和脂肪源性干细胞(fat-derived stromal cells,ASCs)作为增强组织再生的适合候选细胞受到了广泛关注[42]。

由于以下原因,使用 MSCs 治疗皮肤创面被认为是特别有希望的。首先,皮肤是免疫耐受部位,可以容纳异体细胞的长时间滞留。其次,皮肤作为一种可以从外部接触到的器官,可以在无创的情况下重复使用。此外,MSCs 的促修复分泌体可在伤口愈合过程的各个阶段被利用。这比直接应用生长因子或其他分子更有优势。因为伤口床由异步愈合区域组成,MSCs 具有环境适应性,可以在伤口床的过渡阶段产生适当的反应,以重建生理状态。

迄今为止,MSCs 对各种皮肤损伤的治疗、再生作用已得到证实[43-44]。例如,具有多种分化能力的 MSCs 在体内外诱导分化时,可转化为表皮细胞、血管内皮细胞等[45]。此外,MSCs 具有向汗腺细胞和皮脂腺细胞分化的潜能,这为损伤皮肤的功能修复提供了重要的生物学基础[46]。通过创周、创基组织注射以及直接外用创面的方式,MSCs 已经在急性创面、烧伤创面、糖尿病相关创面等皮肤损伤的动物模型和临床患者中进行了应用和研究[47-49]。许多研究显示 MSCs 是治疗创面的合适候选细胞,不仅能促进创面愈合,而且有助于减少愈合后的皮肤瘢痕,其疗效的发挥主要是通过干细胞分泌的各种生长因子和细胞介质促进血管生成、炎症/免疫调控、ECM 沉积以及再上皮化所达成的。

尽管 MSCs 移植对伤口愈合的疗效已经受到重视,但在其广泛临床应用之前仍有不少问题需要解决。如需要进一步研究 MSCs 的生态位特征,以帮助其在伤口愈合过程中发挥作用。为了确定最佳的干细胞来源,获取分离出高纯度的 MSCs 和最有效的细胞递送方式,有必要对干细胞在伤口愈合中的实验和临床应用进行进一步的研究[50],还需要考虑恶性畸胎瘤形成的潜在风险和干细胞的长期不良反应,并在这方面进行更广泛的研究[51-52]。尽管如此,以干细胞为代表的组织工程和再生医学依然是发展出创面完美愈合、无瘢痕或少瘢痕愈合治疗手段的必然方向。

4 未来展望

创面和病理性瘢痕是现代皮肤损伤修复的两大焦点。不断研究、发展新的手段促进创面的再生性愈合是未来的方向。创面难愈和几乎所有的皮肤纤维化疾病都表现出一个潜在的现象,即愈合后 3 个不同但重叠的阶段的混乱。其中炎症期过度和延长,以及增殖期血管生成持续不消退、肌成纤维细胞持续是目前公认的主要原因。虽然理论上通过维护创面愈合正常程序、促进创面及时愈合能从根本上解决这两个“连体”的难题,但现实中尽管采用了各种不同的治疗方法用于针对不同阶段的伤口愈合,以防止病理性瘢痕发生,但迄今为止这些治疗没有一个是完全成功的。针对创面愈合和皮肤纤维化生成机制还需要更加深入的研究。从缓和炎症反应、限制髓系细胞和肌成纤维细胞的过度增殖,以及在伤口重塑过程中采用多维度的复合治疗方案是目前的临床策略,也是今后的发展方向。

参考文献:

[1] O'LOUGHLIN A, KULKARNI M, CREANE M, *et al*. Topical administration of allogeneic mesenchymal stromal cells seeded in a collagen scaffold augments wound healing and increases angiogenesis in the diabetic rabbit ulcer[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2588-2594. DOI:10.2337/db12-1822.

[2] BREM H. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement[J]. Mol Med, 2007,13(1/2): 30-39. DOI:10.2119/2006-00054.

[3] SEN C K, GORDILLO G M, ROY S, *et al*. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(6): 763-771. DOI:10.1111/j.1524-475x.2009.00543.x.

[4] HAN G, CEILLEY R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments[J]. Adv Ther, 2017, 34(3): 599-610. DOI:10.1007/s12325-017-0478-y.

[5] TARTARINI D, MELE E. Adult stem cell therapies for wound healing: biomaterials and computational models[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2015, 3: 206. DOI: 10.3389/fbioe.2015.00206.

[6] HASSAN W U, GREISER U, WANG W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing[J]. Wound Repair Regen, 2014, 22(3): 313-325. DOI:10.1111/wrr.12173.

[7] FRYKBERG R G, BANKS J. Challenges in the treatment of chronic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2015, 4(9): 560-582. DOI:10.1089/wound.2015.0635.

[8] EL AYADI A, JAY J W, PRASAI A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and

scarring[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(3):1105. DOI: 10.3390/ijms21031105.

[9] BEHRANGI E, GOODARZI A ,ROOHANINASAB M, *et al*. A review of scar treatment related to acne and burn[J]. J Crit Rev, 2020, 7: 714-722.

[10] WILGUS T A, ROY S, MCDANIEL J C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013, 2(7): 379-388. DOI:10.1089/wound.2012.0383.

[11] HE L, MARNEROS A G. Macrophages are essential for the early wound healing response and the formation of a fibrovascular scar[J]. Am J Pathol, 2013, 182(6): 2407-2417. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.02.032.

[12] WILLENBORG S, LUCAS T, VAN LOO G, *et al*. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair[J]. Blood, 2012, 120(3): 613-625. DOI:10.1182/blood-2012-01-403386.

[13] DONATI G, ROGNONI E, HIRATSUKA T, *et al*. Wounding induces dedifferentiation of epidermal Gata6$^+$ cells and acquisition of stem cell properties[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(6): 603-613. DOI:10.1038/ncb3532.

[14] BLANPAIN C, HORSLEY V, FUCHS E. Epithelial stem cells: turning over new leaves[J]. Cell, 2007,128:445-458. DOI:10.1016/j.cell.2007.01.014.

[15] FUCHS E. Finding one's niche in the skin[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(6): 499-502. DOI:10.1016/j.stem.2009.05.001.

[16] DARBY I A, LAVERDET B, BONTÉ F, *et al*. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014, 7: 301-311. DOI:10.2147/ccid.s50046.

[17] GILL S E, PAPE M C, KHOKHA R, *et al*. A null mutation for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (Timp-3) impairs murine bronchiole branching morphogenesis[J]. Dev Biol, 2003, 261(2): 313-323. DOI:10.1016/s0012-1606(03)00318-x.

[18] TELGENHOFF D, SHROOT B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(7): 695-698. DOI:10.1038/sj.cdd.4401632.

[19] 冯光, 宋达疆, 章一新,等. 创面修复临床研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(11):687-689,后插7.
FENG G, SONG D J, ZHANG Y X, *et al*. Progress in clinical research of wound repair[J]. Chin J Aesthetic Plastic Surg,2019, 30(11):687-689, Back Insert 7.

[20] KAHL M, GÖKÇEN A, FISCHER S, *et al*. Maggot excretion products from the blowfly Lucilia sericata contain contact phase/intrinsic pathway-like proteases with procoagulant functions[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(2): 277-288. DOI:10.1160/th14-06-0499.

[21] ORGILL D P, BAYER L R. Negative pressure wound therapy:past,present and future[J]. Int Wound J, 2013,10(Suppl 1):15-19. DOI:10.1111/iwj.12170.

[22] GO M L, OR M, VAN GOETHEM B. Negative pressure wound therapy: the past and the future[J]. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 2017, 86(3): 127-135. DOI: 10.21825/vdt.v86i3.16282.

[23] JI Q, WANG P, HE C. Extracorporeal shockwave therapy as a novel and potential treatment for degenerative cartilage and bone disease: Osteoarthritis. A qualitative analysis of the literature[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 121(3): 255-265. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.001.

[24] SCHADEN W, THIELE R, KÖLPL C, *et al*. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study[J]. J Surg Res, 2007,143(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jss.2007.01.009.

[25] CHOU W Y, WANG C J. Extended extracorporeal shockwave therapy for chronic diabetic foot ulcers: A case series[J]. Wounds, 2019,31(5):132-136.

[26] COOPER B, BACHOO P. Extracorporeal shock wave therapy for the healing and management of venous leg ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,6(6):CD011842. DOI: 10.1002/14651858.CD011842.pub2.

[27] 吴天宇, 郭莹. 氦氖激光联合体外冲击波治疗压疮[J]. 当代临床医刊, 2018, 31(4): 3988,3983.
WU T Y, GUO Y. Treatment of pressure sore with He-Ne laser combined with extracorporeal shock wave[J]. Med J Ind Enterp, 2018, 31(4): 3988,3983.

[28] 张丽, 付小兵. FDA 批准体外冲击波疗法(ESWT)的新适应证: 用于糖尿病足溃疡创面的治疗[J]. 感染.炎症.修复, 2017, 18(4): 204.
ZHANG L, FU X B. FDA approves a new indication for extracorporeal shock wave therapy (ESWT): for the treatment of diabetic foot ulcer wounds[J]. Infect Inflam Repair, 2017, 18(4): 204.

[29] HIGUERA G A, VAN BOXTEL A, VAN BLITTERSWIJK C A, *et al*. The physics of tissue formation with mesenchymal stem cells[J]. Trends Biotechnol, 2012, 30(11): 583-590. DOI:10.1016/j.tibtech.2012.07.007.

[30] AGLIALORO F, ABAY A, YAGCI N, *et al*. Mechanical stress induces Ca^{2+}-dependent signal transduction in erythroblasts and modulates erythropoiesis[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):955. DOI: 10.3390/ijms22020955.

[31] SUNDARAM S, SELLAMUTHU K, NAGAVELU K, *et al*. Stimulation of angiogenesis using single-pulse low-pressure shock wave treatment[J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(11): 1177-1187. DOI:10.1007/s00109-018-1690-1.

[32] HAYASHI D, KAWAKAMI K, ITO K, *et al*. Low-energy

extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase[J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(6): 887-895. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00851.x.

[33] KUO Y R, WANG C T, WANG F S, *et al*. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing *via* increasing topical blood perfusion and tissue regeneration in a rat model of STZ-induced diabetes[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(4): 522-530. DOI: 10.1111/j.1524-475x.2009.00504.x.

[34] KUO Y R, WANG C T, WANG F S, *et al*. Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte infiltration for enhancing extended skin-flap survival[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(1):80-87. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00444.x.

[35] MORTON L M, DOVER J S, PHILLIPS T J, *et al*. Treatment of ulcers with ablative fractional lasers[J]. Semin Cutan Med Surg, 2015, 34(1): 37-41. DOI:10.12788/j.sder.2015.0128.

[36] NODZO S R, TOBIAS M, AHN R, *et al*. Electrical stimulation combined with antibiotics treats periprosthetic joint infection [C]. Orlando: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2016.

[37] 刘元波,唐茂林.穿支皮瓣的历史、演变和给予我们的启示[J]. 中华整形外科杂志, 2018, 34(9): 681-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.09.001.
LIU Y B, TANG M L. History, evolution and enlightenment of perforator flap[J]. Chin J Plastic Surg, 2018, 34(9): 681-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.09.001.

[38] OWLER M A, RUSH E W, RICHARDSON M K, *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 Podiatric Med Surg, 2018, 35(3): 357-365. DOI: 10.1016/j.cpm.2018.02.006.

[39] ZHANG Y X, HAYAKAWA T J, LEVIN L S, *et al*. The economy in autologous tissue transfer: part 1. the kiss flap technique[J]. Plast Reconstr Surg, 2016, 137(3): 1018-1030. DOI:10.1097/01.prs.0000479971.99309.21.

[40] WANG X, YOU C, HU X, *et al*. The roles of knitted mesh-reinforced collagen-chitosan hybrid scaffold in the one-step repair of full-thickness skin defects in rats [J]. Acta Biomater, 2013, 9(8): 7822-7832. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.04.017.

[41] KIM S, LEE S, KIM H, *et al*. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3119. DOI:10.3390/ijms19103119.

[42] ULLAH S, MANSOOR S, AYUB A, *et al*. An update on stem cells applications in burn wound healing[J]. Tissue Cell, 2021, 72: 101527. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101527.

[43] OJEH N, PASTAR I, TOMIC-CANIC M, *et al*. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2015,16:25476-25501.

[44] OCHIAI H, KISHI K, KUBOTA Y, *et al*. Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds of pigs[J]. Regen Ther, 2017, 7: 8-16. DOI: 10.1016/j.reth.2017.06.003.

[45] MOTEGI S I, ISHIKAWA O. Mesenchymal stem cells:The roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth[J]. J Dermatol Sci, 2017,86(2):83-89. DOI:10.1016/j.jdermsci.2016.11.005.

[46] NOURIAN DEHKORDI A, MIRAHMADI BABAHEYDARI F, CHEHELGERDI M, *et al*. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 111. DOI: 10.1186/s13287-019-1212-2.

[47] MARFIA G, NAVONE S E, DI VITO C, *et al*. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds[J]. Organogenesis, 2015,11(4):183-206. DOI: 10.1080/15476278.2015.1126018.

[48] RODGERS K, JADHAV S S. The application of mesenchymal stem cells to treat thermal and radiation burns [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018,123:75-81. DOI:10.1016/j.addr.2017.10.003.

[49] ALAPURE B V, 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. DOI: 10.1089/scd.2018.0106.

[50] WAN J, XIA L, LIANG W, *et al*. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013:647107. DOI: 10.1155/2013/647107.

[51] KANJI S, DAS H. Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5217967. DOI: 10.1155/2017/5217967.

[52] NG W L, WANG S, YEONG W Y, *et al*. Skin bioprinting: impending reality or fantasy? [J]. Trends Biotechnol, 2016, 34(9):689-699. DOI:10.1016/j.tibtech.2016.04.006.

(收稿:2021-04-15;修回:2021-04-29)

(编辑 汪勤俭)